

Ausgabe: Februar 2017

Stand: November 2016

Chlorierte Biphenyle
(CAS-Nr.: 1336-36-3)**1. AGW****AGW: 0,003 mg/m³ E (PCB 28 + PCB 52 + PCB 101 + PCB 138 + PCB 153 + PCB 180) × 5****Überschreitungsfaktor: Kategorie II, Überschreitungsfaktor 8****Perkutane Aufnahme: H****Reproduktionstoxizität: Z****2. Stoffcharakterisierung**

Name:	Chlorierte Biphenyle
Formel:	-
Molekulargewicht:	-
CAS-Nr.:	1336-36-3 (allg. für PCB)
EC-Nr.:	215-648-1
Schmelzpunkt:	-20 bis -40°C
Siedepunkt:	>330°C
Wasserlöslichkeit:	gering
Verteilungskoeffizient (logP _{O/W}):	-
Dampfdruck	< 10 ⁻⁴ hPa
Umrechnungsfaktoren:	-

Einstufung nach Annex VI CLP 1272/008

STOT RE2

keine Einstufung als Kanzerogen

3. Einleitung

Die Datengrundlage für die vorliegende Bewertung liefern die MAK-Bewertungen (DFG, 2013, 2016), in der sich ausführlichere Beschreibungen der relevanten toxikologischen Studien finden. Wörtlich übernommene Passagen sind kursiv gesetzt.

Chlorierte Biphenyle (PCB) sind eine Gruppe von 209 möglichen Kongeneren, die sich durch unterschiedliche Anzahl und Stellung der Chloratome am Biphenyl unterscheiden. Bei allen

kommerziellen polychlorierten Produkten handelt es sich um analytisch schwer trennbare Mischungen verschiedener chlorierter Biphenyle. Der Chlorgehalt liegt in der Regel zwischen 20 und 60% (DFG 2013). Unterschieden werden co-planare dioxinähnliche PCB, die stärker toxisch sind und TCDD-ähnliche Wirkungen entfalten, deren Toxizität in TEQ (Toxizitätsäquivalente mit TCDD als Bezugspunkt) angegeben werden kann, und nicht-coplanare PCB.

Die DFG-Arbeitsstoffkommission hat für chlorierte Biphenyle einen MAK-Wert abgeleitet ($0,003 \text{ mg/m}^3 \text{ E}$ (für die einatembare Fraktion) mit Einstufung in Kanzerogenitäts-Kategorie 4).

4. Toxikokinetik/Metabolismus

Toxikokinetik (DFG 2013, 2016)

Inhalation

Am Arbeitsplatz werden PCB überwiegend (80%) inhalativ aufgenommen bzw. oral und dermal (20%). Die Zusammensetzung der aufgenommenen PCB hängt im Wesentlichen von ihrer Flüchtigkeit und der Partikelbindung in der Luft ab. Die Zusammensetzungen der verwendeten PCB-Gemische unterscheiden sich daher erheblich von der Zusammensetzung der Kongenere in der Luft und diese wiederum von denen, die im Fett oder Blut gemessen werden (EFSA 2005).

SD-Ratten wurden entweder einmalig gegen $2,4 \text{ mg Aroclor 1242/m}^3$ oder wiederholt gegen $8,2 \text{ mg/m}^3$ 4 oder 10 Tage lang, 2 Stunden pro Tag nur über die Nase exponiert. Die hohe Konzentration entspricht nach Angaben der Autoren $1,4 \text{ mg/Tier}$ in 10 Tagen, bei 200 g KG also $0,7 \text{ mg/kg KG}$ und Tag. Die Zusammensetzung des Dampfes unterschied sich erheblich von der des flüssigen Aroclors: 90% bestanden aus mono- bis trichlorierten PCB, die Flüssigkeit enthielt 40%. Die TEQ-Konzentration betrug in der Luft $3,7 \text{ ng/m}^3$, in der Leber $1464 \text{ ng/kg Lipide}$, in der Lunge 11 ng/kg Lipide . Nach 4 Tagen Exposition betrug die Konzentration an Gesamt-PCB in der Leber 6 mg/kg Lipide , in der Lunge $1,2 \text{ mg/kg Lipide}$, im Blut $19 \text{ } \mu\text{g/kg Lipide}$. Nach 10 Tagen Exposition waren die Werte in der Leber und im Blut etwa gleich, in der Lunge stiegen sie auf $6,7 \text{ mg/kg Lipide}$ an. Die biologischen Halbwertszeiten für Gesamt-PCB betrugen in der Leber 5,6 Stunden, in der Lunge 8,2 Stunden, im Gehirn 8,5 Stunden und im Blut 9,7 Stunden. Im Fett wurde keine Abnahme sondern eine Zunahme der Konzentration beobachtet (Umverteilung).

Der Anteil an monochlorierten PCB in der Luft betrug 5% (an anderer Stelle der Publikation wurden 15% dargestellt). In den Geweben konnten keine monochlorierten PCB nachgewiesen werden. Das Kongener mit den höchsten Konzentrationen in den Geweben war PCB 28 (zusammen mit PCB 20 gemessen, beide Kongenere konnten nicht getrennt werden). Mit der Zeit (einmalige gegenüber 10-tägige Exposition) verschob sich das PCB-Verhältnis in allen Geweben zu Gunsten der höherchlorierten PCB, z.[^]B. war der Anteil an pentachlorierten PCB 3% in der Luft und 30% in der Leber nach 10 Tagen (Hu et al. 2010).

Eine inhalative Toxikokinetikstudie wurde mit einem 65:35-Gemisch von **Aroclor 1242 und 1254** durchgeführt, um das PCB-Profil der Luftbelastung mit PCB in Chicago zu simulieren. Männliche Sprague-Dawley-Ratten wurden durchschnittlich 1,6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche, 4 Wochen lang gegen $0,52 \text{ mg Gesamt-PCB/m}^3$ exponiert. Davon bestanden 45% aus der Summe von PCB 1 (mono-), PCB 4 (di-) und PCB 8 (dichloriert). Die Gesamt-Dosis pro

Tier betrug 134 µg, das entspricht etwa 35 µg/kg KG und Tag bei einem Gewicht von 200 g. Die Gesamt-PCB-Konzentration in Leber und Lunge war gleich, im Blut doppelt so hoch, ebenso wie im Fett. Die TEQ-Konzentration war am höchsten in der Leber und im Fett, in der Lunge betrug sie nur 1/1000 der Fett-TEQ. Wie in der obigen Studie konnten keine monochlorierten Biphenyle in den Geweben gefunden werden, vermutlich wegen der schnellen Elimination. In der Expositionsluft betrug der Anteil der monochlorierten Biphenyle dagegen 11%, und das Verhältnis war deutlich zu höherchlorierten PCB verschoben. Das Kongener mit der höchsten Konzentration in der Lunge und im Gehirn war PCB 28 (+PCB 20). Von den insgesamt 115 untersuchten PCB-Kongeneren wurden die meisten (95 Kongenere) in der Leber gefunden (Hu et al. 2012).

Die beiden Studien von Hu et al. (2010, 2012) mit Aroclor-Mischungen zeigen, dass bei Inhalation die Konzentrationen der Gesamt-PCB in der Lunge und der Leber gleich sind, und dass die monochlorierten PCB aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit nicht in der Lunge und der Leber nachweisbar sind. Die Belastung der Leber mit TEQ ist dagegen weitaus höher als die der Lunge. Daraus könnte geschlossen werden, dass auch bei Inhalation eher die Leber als die Lunge das Zielorgan einer kanzerogenen (tumorpromovierenden) Wirkung ist.

Die Studien mit PCB 3 zeigen, dass es schnell hydroxyliert und als Sulfat entgiftet wird, wobei 13% über eine potentiell toxische Dihydroxyverbindung metabolisiert werden. Die Belastung der Lunge mit den phenolischen Metaboliten ist deutlich geringer als die der Leber. Deshalb dürfte auch bei Inhalation in erster Linie die Leber das potentielle Zielorgan darstellen.

Orale Aufnahme

PCB werden schnell durch passive Diffusion aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Studien an Ratten zeigten, dass niedrigchlorierte Biphenyle bis zu mehr als 90% und höherchlorierte Biphenyle im Bereich von 75% resorbiert werden. Die Resorption aus der Muttermilch erfolgt zu 96–98% (ATSDR 2000).

Dermale Aufnahme

Es liegen sowohl In-vivo-Tierversuche als auch In-vitro-Studien an der Humanhaut vor, die eine hohe dermale Resorption von PCB-Gemischen sowie von einzelnen PCB-Kongeneren zeigen. Zur quantitativen Abschätzung der dermalen Resorption eignet sich vornehmlich die Untersuchung von Garner und Matthews (1998), in der die dermale Resorption von verschiedenen PCB-Kongeneren in vivo an der Ratte untersucht wurde. Dabei wurde für den Vertreter der *p,p'*-Tetrachlorbiphenyl-Strukturen eine Geschwindigkeitskonstante für die dermale Aufnahme von $0,028 \text{ h}^{-1}$ ermittelt. Unter Berücksichtigung der gleichen dermalen Beladung von $0,09 \text{ mg/cm}^2$ würden demzufolge bei einer Exposition von beiden Händen und Unterarmen (2000 cm^2) innerhalb einer Stunde $5,04 \text{ mg}$ Tetrachlorbiphenyl aufgenommen werden. Für die coplanaren Tetrachlorbiphenyle PCB 77 und PCB 81, die Toxizitätsäquivalenz-Faktoren von 0,0001 bzw. 0,0003 aufweisen, würde die dermale Penetration dieser Menge einer Aufnahme von 504 ng TEQ bzw. 1512 ng TEQ bedeuten. Dies entspricht unter Berücksichtigung eines menschlichen Körpergewichtes von 70 kg $7,2 \text{ ng TEQ/kg KG}$ bzw. $21,6 \text{ ng TEQ/kg KG}$.

Verteilung

PCB und auch seine Methylsulfonyl-Metaboliten werden hauptsächlich über Blutlipide transportiert und verteilt, während die hydroxylierten Metaboliten, solange sie im Körper verbleiben, an Plasmaproteine gebunden werden.

Bei adulten Affen beträgt der Fett/Blut-Verteilungskoeffizient etwa 300 (Arnold et al. 1993 b). Aus den Muttermilchdaten von 1997 (HBM-Kommission 2008; Mittelwert 500 µg/kg Fett) und den geometrischen Mittelwerten im Vollblut (HBM-Kommission 2003) der 20–39-Jährigen

von 1997/1999 $((0,7 + 1,3) / 2 = 1 \times 1,64 = 1,6 \mu\text{g/l} = 1,6 \mu\text{g/kg Blut})$ ergibt sich als Fett/Blut-Verteilungskoeffizient für den Menschen ebenfalls etwa 300 ($500 \mu\text{g/kg Fett}/1,6 \mu\text{g/kg Blut} = 313$).

Ausscheidung

Sowohl beim Menschen als auch beim Tier werden PCB mit dem Urin und den Faeces ausgeschieden. Die Halbwertszeiten bei der Ratte für Di- und Trichlorbiphenyle wurden mit 1–2 Tagen, für Tetrachlorbiphenyle mit bis zu 90 Tagen und für Penta- und Hexachlorbiphenyle mit mehr als 90 Tagen angegeben. Die Eliminations-Halbwertszeiten aus dem Blut von weiblichen Rhesusaffen wurden nach 6-jähriger oraler Gabe von Aroclor 1254 (0,005; 0,02; 0,04 oder 0,08 mg/kg KG und Tag) für 9 der Kongenere (PCB 105, 118, 128, 138, 153, 156, 157, 180, 183) mit 0,3–7,6 Jahren bestimmt. Das Fließgleichgewicht im Fettgewebe wurde nach 37 Monaten erreicht. Die Eliminations-Halbwertszeiten waren nicht dosisabhängig. Der große Schwankungsbereich ist auf die geringe Anzahl von 3 Tieren pro Gruppe und die interindividuelle Variation zurückzuführen (Mes et al. 1995).

Aus Arbeitsplatzstudien wurden für Gemische folgende Halbwertszeiten bestimmt: Aroclor 1242 1,8–2,6 Jahre, Aroclor 1254 3,3–4,8 Jahre und Aroclor 1260 4,1 Jahre. Für einzelne Mono- bis Tetrachlorbiphenyl-Kongenere, die relativ schnell metabolisiert werden, wurden Halbwertszeiten im Bereich von mehreren Monaten bis zu 5 Jahren bestimmt. Für höherchlorierte Kongenere können die Halbwertszeiten wesentlich länger sein, z. B. für PCB 153 12–26 Jahre (ATSDR 2000).

Im Allgemeinen sind also für PCB die Halbwertszeiten beim Menschen wesentlich länger als bei Ratten und damit die Clearance deutlich geringer, so dass für Interspeziesumrechnungen der Dosierungen die Default-Allometriefaktoren nicht verwendet werden, sondern höhere, weil sie die Belastung des Menschen deutlich unterschätzen würden.

Metabolismus (DFG 2013)

PCB werden beim Menschen und beim Tier im ersten Schritt zu polaren Hydroxyl-Metaboliten am Cytochrom P450 metabolisiert. Auch diese Metaboliten können in verschiedenen Organen und Körperflüssigkeiten akkumulieren und werden je nach Chlorierungsgrad unterschiedlich schnell ausgeschieden. Im zweiten Schritt werden die Metaboliten weiter zu Diolen metabolisiert, glucuronidiert oder an Glutathion gekoppelt, wobei schwefelhaltige Metaboliten entstehen können. Diese Methylsulfone akkumulierten bei Ratten selektiv in den Clarazellen der Lunge und bei Mäusen im Lungengewebe. Methylsulfonyl-Metaboliten wurden auch in der Leber, im Fettgewebe und in Feten von Tieren, aber auch in der Muttermilch nachgewiesen (ATSDR 2000).

Welche Metaboliten wie schnell gebildet werden, hängt von der Struktur des Kongeners ab und wird von folgenden Faktoren bestimmt (ATSDR 2000):

1. Hydroxylierung erfolgt bevorzugt in der para-Position, außer diese Position ist durch 3,5-Dichlor-Substitution sterisch beeinträchtigt.
2. Bei niedrigchlorierten Biphenylen werden die para-Positionen beider Phenylringe und die Kohlenstoff-Atome, die in para-Stellung zu chloresubstituierten Kohlenstoff-Atomen stehen, schnell hydroxyliert.
3. Nicht-planare Kongenere werden bevorzugt an der freien meta-Position hydroxyliert.
4. Je höher der Chlorierungsgrad ist, desto weniger werden die Kongenere metabolisiert und umso mehr akkumulieren sie im Körper.
5. Der Metabolismus der verschiedenen Kongenere kann bei unterschiedlichen Spezies zu Variationen in der Metaboliten-Verteilung führen.

5. Akute Toxizität

Studien zur akuten Toxizität nach inhalativer Aufnahme liegen nicht vor. Nicht-coplanare PCB bzw. Aroclor 1242, 1254, 1260 haben orale LD_{50} -Werte > 1000 mg/kg KG bei der Maus. Coplanare wie PCB 77 und PCB 169 besitzen beim Meerschweinchen eine orale $LD_{50} < 1$ mg/kg KG. Die dermalen LD_{50} -Werte für Aroclor 1242, 1248, 1221, 1262, 1232 und 1260 liegen im Bereich 1000 bis 2000 mg/kg KG (DFG 2013).

6. Reiz-/Ätzwirkung

An der Haut von haarlosen Mäusen wirkt Aroclor 1254 bei wiederholter Applikation nicht reizend. Mit Aroclor 1260 wurden Akne-ähnliche Läsionen an der Kaninchenhaut bei wiederholter dermalen Applikation beobachtet. Zur Augenreizung liegen keine Informationen vor (DFG 2013).

7. Sensibilisierung

Es liegen keine Informationen vor.

8. Toxizität nach wiederholter Belastung

Inhalation (DFG 2016)

Eine Inhalationsstudie mit **Aroclor 1242** wurde an männlichen Sprague-Dawley-Ratten durchgeführt. Die Tiere wurden 4 Tage oder 10 Tage lang, 2 Stunden pro Tag gegen $8,2$ mg Aroclor 1242/ m^3 über die Nase exponiert. Toxizität am Respirationstrakt wurde nicht festgestellt: BALF (Makrophagenzahl, Proteingehalt, LDH und Cytokine) sowie die Histopathologie von Nase und Lunge, Leber und Thymus waren unverändert im Vergleich zu den Kontrolltieren (Hu et al. 2010).

Eine inhalative Toxikokinetikstudie wurde mit einem 65:35-Gemisch von **Aroclor 1242 und 1254** durchgeführt, um das PCB-Profil der Luftbelastung mit PCB in Chicago zu simulieren. Männliche Sprague-Dawley-Ratten wurden durchschnittlich 1,6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche, 4 Wochen lang gegen $0,52$ mg Gesamt-PCB/ m^3 exponiert. BALF (Zellzahl, Proteingehalt, LDH und Cytokine), Histopathologie von Nase, Lunge, Leber, Nieren, Thymus, Schilddrüse und Milz sowie die Aktivitäten von CYP1A1, 1A2, 2B1 und 2B2 in der Leber und der Lunge waren unverändert. GSH nahm im Blut um 24% ab und GSSG um 100% zu, der Hämatokrit war erhöht, aber ohne weitere hämatologische Änderungen (Hu et al. 2012). Möglicherweise deuten der verminderte GSH-Spiegel und der erhöhte GSSG-Spiegel auf oxidativen Stress hin.

Oral (DFG 2013)

Mono-, di- und trichlorierte Biphenyle und niedrigchlorierte Gemische

*In einer 13-Wochen-Studie mit **PCB 28 (2,4,4'-Trichlorbiphenyl)** an Sprague-Dawley-Ratten betrug der NOAEL 2,9 µg/kg KG und Tag. In einer 2-Jahre-Fütterungsstudie wurden ab 2 mg/kg KG und Tag für die Gemische **Aroclor 1016 und 1242** erste Effekte auf die Leber beobachtet. Es handelt sich jeweils um die niedrigste getestete Dosis. Es traten dosisabhängig zentrilobuläre Hypertrophie, Vakuolisierung der Hepatozyten und Gallengangshyperplasien auf. Zu bemerken ist aber, dass bereits 70% der männlichen und 40% der weiblichen Kontrolltiere Gallengangshyperplasien aufwiesen. Bei den männlichen Tieren traten nach Gabe aller Gemische vermehrt folliculäre Hyperplasien in der Schilddrüse auf, jedoch waren diese nicht dosisabhängig. Es wurden alle Organe gewogen und histopathologisch untersucht. An keinem anderen Organ traten Effekte auf (Mayes et al. 1998).*

Tetra- und höherchlorierte Biphenyle und deren Gemische

*Bei Ratten erwies sich die Leber als das empfindlichste Organ. Ein NOAEL lässt sich aus den vorliegenden Studien nicht ableiten. Das dioxinähnliche **PCB 126 (3,3',4,4',5-Pentachlorbiphenyl)** ist das mit Abstand toxischste Kongener. Für nicht dioxinähnliche PCB liegt für **PCB 153 (2,2',4,4',5,5'-Hexachlorbiphenyl)** eine 2-Jahre-Studie mit Zwischenuntersuchung nach 52 Wochen vor (NTP 2006 b). Der NOAEL für Enzyminduktion in der Leber und Leberhypertrophie war nach 52 Wochen 10 µg/kg KG bei einer Blutkonzentration von 17,4 µg/l. Dieses Kongener wird als typisch für die höherchlorierten nicht dioxinähnlichen PCB betrachtet. Diese Blutkonzentration wird für die Ableitung des MAK-Wertes mit verwendet.*

In der bereits erwähnten 2-Jahre-Fütterungsstudie wurden ab 1 mg/kg KG und Tag für die Gemische Aroclor 1254 und 1260 erste Effekte auf die Leber beobachtet. Es handelt sich jeweils um die niedrigste getestete Dosis. Es traten dosisabhängig zentrilobuläre Hypertrophie, Vakuolisierung der Hepatozyten und Gallengangshyperplasien auf (zur Bewertung der Gallengangshyperplasien siehe oben). Die folliculären Hyperplasien der Schilddrüse waren nicht dosisabhängig. Alle Organe wurden gewogen und histopathologisch untersucht. An keinem anderen Organ traten Effekte auf (Mayes et al. 1998).

*Wie aus Tabelle 10 hervorgeht, ist der Rhesusaffe die empfindlichste Spezies nach wiederholter oraler Verabreichung verschiedener PCB-Gemische. Daher sind die zur Verfügung stehenden Studien an Affen mit Dosierungen unter 300 µg/kg KG und Tag detailliert in Tabelle 11 dargestellt. Immunologische und neuropsychologische Veränderungen sowie Effekte an Augen und Haut stellen die empfindlichsten Parameter dar, sowohl nach Exposition von erwachsenen Tieren als auch nach prä- oder postnataler Exposition. Bei **erwachsenen** weiblichen Rhesusaffen traten bereits ab der niedrigsten Dosis von 5 µg Aroclor 1254/kg KG und Tag Effekte an den Nägeln und den Augen auf. Die Leber war ab 20 µg/kg KG und Tag betroffen. Effekte an der Haut und an den Augen sind auch bei hoch exponierten Menschen beschrieben worden. Sie traten beim Rhesusaffen bereits bei 10 µg PCB/l Blut auf.*

Wegen der ubiquitären und in früheren Jahren noch höheren Hintergrundexposition der Bevölkerung (in den 1970er Jahren in Japan bis 23 µg/l (Hara 1985), in USA 9 µg/l (Taylor et al. 1989)) hätten Befunde an der Haut und den Nägeln auffallen müssen. Deshalb ist anzunehmen, dass der Rhesusaffe bezüglich dieser Effekte empfindlicher reagiert als der Mensch oder sich PCB-Komponenten im verwendeten Aroclor-Gemisch befinden, die nicht mit dem Kongenerenmuster bei Exposition des Menschen über die Nahrung übereinstimmen. Zudem ist zu beachten, dass sich das Kongenerenmuster bei inhalativer Exposition gegen PCB-Gemische aufgrund der mit zunehmendem Chlorierungsgrad geringeren Flüchtigkeit zu niedrigchlorierten PCB verschiebt. Ein Vergleich der Wirkungen aus oralen Studien mit PCB-Gemischen mit den Wirkungen nach Inhalation ist daher problematisch. Deshalb werden diese Daten an Affen nicht zur Bewertung von PCB am Arbeitsplatz herangezogen.

*Immunologische Effekte traten nach mindestens 23-monatiger Behandlung erwachsener weiblicher Rhesusaffen bereits ab der niedrigsten Dosierung von 5 µg Aroclor 1254/kg KG und Tag auf (Arnold et al. 1993 a, b; Tryphonas et al. 1986, 1989, 1991 a). Jedoch handelte es sich hierbei um nicht validierte Einzelparameter, die daher nicht für die Bewertung der PCB heranziehbar sind. Insgesamt ist diese Studie nicht geeignet, um eine Aussage zur immuntoxischen Wirkung von Aroclor 1254 zu treffen, da manche der beobachteten Effekte keine klinische Relevanz aufweisen (Antikörper-Produktion gegen Schafserythrozyten) bzw. nicht dosisabhängig auftraten. Ferner fehlt eine für solche Studien erforderliche Positivkontrolle (Kimbrough 1995). Für diesen Endpunkt lässt sich aus den bisher vorliegenden Studien kein NOAEL bestimmen. **Die immuntoxischen Wirkungen an Affen sind aber insgesamt von fraglicher Relevanz.***

9. Reproduktionstoxizität

Fertilität (DFG 2013)

Für niedrigchlorierte Kongenere und deren Gemische liegen nur wenige Studien vor, in denen die Auswirkungen auf die Reproduktion der Tiere untersucht wurden. Bei weiblichen Rhesusaffen beträgt der NOAEL 29,7 µg Aroclor 1016/kg KG und Tag. Für männliche Rhesusaffen gibt es einen LOAEL von 200 µg Aroclor 1242/kg KG und Tag, jedoch keinen NOAEL. Die 13-wöchige orale Gabe von bis zu 3956 µg PCB 28/ kg KG und Tag führt zu keinen histopathologisch auffälligen Befunden an den Reproduktionsorganen weiblicher und männlicher Ratten. Der Rhesusaffe ist die empfindlichste Spezies für Effekte auf die Fertilität durch tetra- und höherchlorierte Kongenere bzw. deren Gemische. Der NOAEL für weibliche Tiere liegt nach 76-monatiger Behandlung bei 5 µg Aroclor 1254/kg KG und Tag, bei der nächsthöheren Dosis von 20 µg/kg KG und Tag nimmt die Befruchtungsrate ab, und es kommt zu Resorptionen, Aborten und Totgeburten (Arnold et al. 1995, 1997).

Entwicklungstoxizität (DFG 2013)

Als empfindlichste Spezies für die Mono-, Di- und Trichlorbiphenyle und niedrigchlorierten Gemische erweist sich der Affe, bei dem ab 18 µg Aroclor 1016/kg KG und Tag das Geburtsgewicht verringert ist und sich ab 24 µg/kg Aroclor 1016/kg KG und Tag Defizite im Verhalten und im Lernen zeigten.

Für tetra- und höherchlorierte Biphenyle wird pränatale Entwicklungstoxizität bei maternal verträglichen Dosierungen als verminderte Gewichts- und Größenentwicklung und erhöhte pränatale und perinatale Mortalität bei Ratten und Affen nach oraler Gabe von Aroclor 1254 festgestellt. Zudem wirken sich pränatale oder prä- und postnatale Exposition gegen tetra- und höherchlorierte Biphenyle und deren Gemische auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen aus. Effekte auf die Östruslänge (Meerts et al. 2004 a), den anogenitalen Abstand (Kuriyama und Chahoud 2004; Rice und Hayward 1998, 1999; Rice 1999 a, b), den Zeitpunkt der Vaginalöffnung (Meerts et al. 2004 a, b; Sakurada et al. 2007) und der Augenöffnung (Meerts et al. 2004 a, b; Schantz et al. 1996, 1997 b) sowie auf die Schilddrüse und die Thyroxin-Werte im Blut werden bei Affen, Ratten und Mäusen festgestellt (Arena et al. 2003; Crofton et al. 2000; Homma et al. 2009; Kobayashi et al. 2008, 2009; Rice und Hayward 1998, 1999). Außerdem werden die Affinität und die Dichte der Dopaminrezeptoren (Coccini et al. 2011; Homma et al. 2009; Kobayashi et al. 2008) und die Dopamin-Konzentration im Gehirn bei Ratten (Seegal et al. 1997, 2005) sowie das Hörvermögen beeinflusst (Crofton et al. 2000). Die niedrigste Dosis an tetra- und höherchlorierten Biphenylen und deren Gemischen, die Rhesusaffen als Aroclor 1254 verabreicht wurde und

bei der nur geringe Effekte in Form von Nagelveränderungen **bei den Nachkommen** am Tag der Geburt und in den darauffolgenden Wochen und eine nicht signifikant erhöhte Fetomortalität auftraten, betrug 5 µg Aroclor 1254/kg KG, dies entspricht etwa 10 µg PCB/l Blut. Wegen der ubiquitären und in früheren Jahren noch höheren Hintergrundexposition der Bevölkerung (z. B. betrug in Japan in den 1970er Jahren die PCB-Konzentrationen im Blut der Allgemeinbevölkerung 0,5 bis 23 µg/l (Hara 1985), für Nicht-PCB-Exponierte in den USA wurden als geometrischer Mittelwert 9 µg/l Serum hochchlorierte Kongenere gemessen (Taylor et al. 1989)) hätten Befunde an der Haut und den Nägeln beim Menschen auffallen müssen. Deshalb ist anzunehmen, dass der Rhesusaffe bezüglich dieser Effekte empfindlicher reagiert als der Mensch, oder sich PCB-Komponenten im verwendeten Aroclor befinden, die nicht mit dem Kongenerenmuster bei Exposition des Menschen über die Nahrung übereinstimmen. Deshalb werden die Befunde an der Haut und den Nägeln beim Affen nicht zur Bewertung der fruchtschädigenden Wirkung herangezogen. Als weiterer Effekt zeigt sich ein statistisch signifikanter dosisabhängiger Trend hinsichtlich der Fetomortalität bei den Nachkommen der Affen, der bei 80 µg/kg KG und Tag gegenüber der Kontrolle statistisch signifikant ist (Arnold et al. 1995). In einer weiteren Studie an Affen traten nach 14-monatiger Behandlung ab 25 µg Aroclor 1254/kg KG ein erniedrigtes Geburtsgewicht und eine erniedrigte Körpergewichtszunahme bei den Nachkommen auf, der NOAEL war 5 µg Aroclor 1254/kg KG und Tag (US EPA 1996). Dagegen wurden nach 76-monatiger Behandlung mit bis zu 80 µg/kg KG und Tag keine Veränderungen dieser Parameter beobachtet (Arnold et al. 1995). **Der NOAEL für Entwicklungstoxizität beträgt somit 5 µg Aroclor 1254/kg KG und Tag (US EPA 1996).**

10. Genotoxizität

Zusammenfassung (aus DFG 2013)

Von den 209 PCB-Kongeneren wurden nur wenige auf ihre genotoxische Wirkung als Einzelsubstanz untersucht. Für Gemische wie Aroclor 1254 lieferten Studien zur Genotoxizität überwiegend negative Ergebnisse.

Addukte und DNA-Schädigung

Sowohl *in vitro* als auch *in vivo* konnten Addukte mit zellulären Makromolekülen (DNA, RNA, Proteine) bei niedrig- und höherchlorierten Biphenylen nachgewiesen werden. DNA-Reparatur und DNA-Einzelstrangbrüche wurden *in vitro* gefunden. *In vivo* kam es nach oraler Gabe einer hohen Dosis von Aroclor 1254 zu Einzelstrangbrüchen, die jedoch wieder repariert wurden. Oxidative DNA-Schäden wurden durch das Kongener PCB 126 induziert, nicht jedoch durch das höherchlorierte PCB 153. Die Kombination beider Kongenere zeigte einen additiven Effekt auf die Akkumulation des oxidativen DNA-Addukts.

Mutagene Wirkung

Niedrigchlorierte Biphenyle, deren Metaboliten und die Gemische Aroclor 1254, Aroclor 1268, Kanechlor 300 und Kanechlor 500 waren in Bakterien nicht mutagen. Im HPRT-Test waren PCB 3 und die meisten seiner getesteten Metaboliten negativ, das 3',4'- und das 2',5'-Chinon hingegen induzierten in nicht zytotoxischen Konzentrationen Mutationen.

In vivo führte die Behandlung mit PCB 3 und 4-Hydroxy-4'-chlorbiphenyl in Big-Blue-Ratten zu einer Induktion von Mutationen. Der SMART-Test mit PCB 15 an einem metabolisch kompetenten *Drosophila*-Stamm verlief positiv. Bei Big-Blue-Mäusen kam es zu einem geringen Anstieg an Mutationen durch Aroclor 1254. Die Gemische Aroclor 1221 und Aroclor 1260 erzeugten in höheren intraperitonealen Dosierungen am 10. Trächtigkeitstag

Mutationen in fetalen Melanoblasten, die sich bei den Jungtieren als schwarze Flecken auf grauem Fell zeigten.

Nach Bewertung der Autoren (Schiestl et al. 1997) verlief ein Fellfleckentest an der Maus zum Nachweis der Induktion von Genmutationen in Somazellen sowohl für Aroclor 1221 (Gemisch aus niedrig chlorierten PCBs) als auch für Aroclor 1260 (Gemisch aus höher chlorierten PCBs) positiv.

Defizite der Studie:

Es liegt keine Positivkontrolle vor.

Die Ergebnisse der Negativkontrolle (breeding control: 13 %) und der Lösungsmittelkontrolle (corn oil control: 3,9 %) zeigen eine breite Streuung. Beide Werte liegen außerhalb des relevanten ‚historischen (Labor internen) Kontrollbereichs‘ von 5,6 – 11 %.

Fazit:

Aufgrund identifizierter Mängel ist das positive Ergebnis des Fellfleckentests (Induktion von Genmutationen in Somazellen) als nicht aussagefähig zu bewerten.

Generelle eindeutige Unterschiede zwischen niedrig- und hochchlorierten Biphenylen im Hinblick auf die Genotoxizität werden nicht gesehen

Dominant-Letaltests an männlichen Ratten nach akuter oraler Behandlung oder Langzeitfütterung verliefen mit den Gemischen Aroclor 1242 und Aroclor 1254 negativ. Die niedrigchlorierten PCB bzw. deren Metaboliten zeigen sowohl in vitro als auch in vivo eine mutagene Wirkung, die höherchlorierten PCB und deren Gemische (Aroclor 1254 und Aroclor 1260) nur vereinzelt und bei hohen Dosierungen.

Klastogene/aneugene Wirkung

Aroclor 1254 induzierte in einer validen In-vitro-Studie Chromosomenbrüche, in vivo wurden jedoch keine Chromosomenaberrationen im Knochenmark von Ratten und Mäusen beobachtet. Einige niedrigchlorierte Biphenyle verursachten klastogene Wirkungen in vitro, auch aneugene Effekte wurden beobachtet, wobei die Struktur der PCB bzw. deren Metaboliten offenbar eine wichtige Rolle für die Art des Effektes spielt.

Nach fünfwöchiger täglicher i.p. Gabe von 0, 1, 2 oder 4 mg Aroclor 1254/kg KG und Tag an Swiss-Mäuse wurden die Spermien im Comet-Assay und die Spermatozyten der ersten meiotischen Metaphase auf chromosomale Aberrationen sowie auf Veränderungen in der Genexpression von apoptotischen und DNA-Schäden-reparierenden Genen (p53, PARP1, BAX, XRCC1, APEX1 und OGG1) untersucht. Die Dosierungen wurden aufgrund der in menschlichen Geweben postmortem gefundenen Konzentration an Aroclor 1254 festgelegt. Es zeigte sich im Comet-Assay nur bei 4 mg/kg KG eine Zunahme an DNA-Einzelstrangbrüchen in Spermien, die 3 oder 24 Stunden nach der letzten Behandlung untersucht wurden. Als Positiv-Kontrolle wurde Cyclophosphamid mitgeführt. Gleichzeitig waren die chromosomalen Aberrationen in den Spermatozyten der ersten meiotischen Metaphase bei 4 mg/kg KG signifikant erhöht. Nach zusätzlicher Behandlung der Spermien-DNA mit Endonuklease III bzw. Formamidopyrimidin konnten oxidative DNA-Schäden ab 2 mg/kg KG und Tag für die Untersuchungszeitpunkte 3 und 24 Stunden bzw. 3 Stunden nachgewiesen werden. Die mRNA-Expression von p53, PARP1 und BAX nahm bei 4 mg/kg KG und Tag um das 1,5-fache in den Hoden zu. Die Abnahme der Expression der DNA-Reparatur-Enzyme OGG1 und APEX1 drei Stunden nach der letzten Behandlung zeigte eine Inhibierung der DNA-Reparatur an. Die Expression von OGG1 war auch 24 Stunden nach der letzten Behandlung erniedrigt, die Expression von APEX 1 erholte sich hingegen bis dahin (Attia et al. 2014). Die Autoren diskutieren die Hemmung der DNA-Reparatur als möglichen Mechanismus für die Toxizität auf die Gonaden und für die kanzerogene Wirkung.

Fazit: Die mono- bis trichlorierten PCB bzw. deren Metaboliten und Mischungen (Aroclor 1221) zeigen sowohl in vitro als auch in vivo eine mutagene Wirkung. Mit tetra- und höherchlorierten Gemischen (Aroclor 1254 und Aroclor 1260) traten in vivo vereinzelt und bei hohen Dosierungen Mutationen auf, wobei die In-vivo-Dosierungen für niedrig- und hochchlorierte Aroclor ähnlich waren. Als Mechanismus kommt eine sekundäre Genotoxizität durch Redoxcycling und Hemmung der DNA-Reparatur in Betracht.

Es liegen Hinweise von Indikatortests mit Aroclor 1254 auf eine mögliche Induktion von mutagenen Effekten in vivo in Somazellen und Keimzellen vor. Die aktuelle negative Datenlage aus Mutagenitätsprüfungen mit Aroclor 1254 lässt jedoch die Schlussfolgerung zu, dass weder in vitro (Zellkulturen) noch in vivo (Somazellen und Keimzellen) mutagene Effekte induziert werden.

11. Kanzerogenität

11.1 Tierexperimentelle Daten (DFG 2013)

11.1.1 PCB als Initiatoren

Männlichen F344-Ratten wurde nach Hepatektomie einmalig intraperitoneal PCB 3, 12, 15, 38, 52 oder 77 appliziert. Nach 2 Wochen erfolgte die Selektion mit 2-Acetylaminofluoren und Tetrachlorkohlenstoff. Für PCB 3 (4-Chlorbiphenyl) wurde im Vergleich zur Kontrolle eine 10-fach, für PCB 15 (4,4'-Dichlorbiphenyl) eine 100-fach, für PCB 52 (2,2',5,5'-Tetrachlorbiphenyl) eine 32-fach und für PCB 77 (3,3',4,4'-Tetrachlorbiphenyl) eine 19-fach höhere Inzidenz präneoplastischer Foci/cm³ in der Leber erhalten. PCB 12 und 38 erwiesen sich als negativ. Die Anzahl der Adenome war nur nach Applikation von PCB 3 signifikant (7/12) erhöht (Espandiari et al. 2003, 2004).

In einer älteren Untersuchung hatten die Kongenere PCB 52, 77 und 153 (2,2',4,4',5,5'-Hexachlorbiphenyl) keine initiierende Wirkung (Hayes et al. 1985) (Tabelle 15).

PCB 53 und sein 3,4-Epoxid verursachten keine Hauttumoren bei 3-wöchiger epikutaner Applikation und anschließender 30-wöchiger Promotion mit 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetat (Preston et al. 1985).

11.1.2 PCB als Promotoren

In Experimenten an der Leber von Ratten, in denen nach Hepatektomie oder Gabe eines Initiators PCB-Mischungen oral oder subkutan eingesetzt wurden, führte Aroclor 1254 zu einer erhöhten Inzidenz an Karzinomen (Preston et al. 1981) und Foci (Pereira et al. 1982), Aroclor 1260 zu einer erhöhten Zahl an präneoplastischen Foci (van der Plas et al. 2000) sowie Kanechlor 500 bei der höchsten Dosis zu hyperplastischen Knötchen (Tatematsu et al. 1979). Auch Clophen A50 induzierte präneoplastische Foci in der Leber (Deml und Oesterle 1987; Oesterle und Deml 1981). Mit Mäusen und Aroclor 1254 wurden nur Versuche mit einmaliger Gabe durchgeführt, die eine signifikante Zunahme an Lungen- oder Lebertumoren zeigten (Anderson et al. 1986, 1994; Beebe et al. 1993). Kanechlor 500 erwies sich als lebertumorpromovierend bei Mäusen (Ito et al. 1973).

Bei Gabe der einzelnen Kongenere PCB 49, 77, 118 oder 153 wurde in der Leber von Ratten eine vermehrte Zahl an präneoplastischen Foci beobachtet (Buchmann et al. 1986, 1991;

Oesterle und Deml 1981; Preston et al. 1985), wobei bei PCB 52 nur eine Verdopplung der Zahl und Größe der Foci auftrat (Preston et al. 1985). Zu keiner oder nur einer geringfügig erhöhten Bildung von Foci führten PCB 3, 15, 28, 47, 52 oder 100 (Buchmann et al. 1991; Deml et al. 1985; Kunz et al. 2006). Es traten nur additive promovierende Effekte bei gleichzeitiger Gabe von einzelnen Kongeneren wie PCB 126, 105 oder 153 auf (Haag-Grönlund et al. 1998).

Eine initiierende Wirkung ließ sich somit für die Kongenere PCB 3, 15, 52 und 77 nachweisen. Monochlorierte Biphenyle zeigten bisher keine tumorpromovierende Wirkung an der Rattenleber. Höherchlorierte Biphenyl-Gemische und Kongenere waren überwiegend nicht initiierend, wirkten aber an der Rattenleber eindeutig tumorpromovierend in Initiations-Promotions-Studien.

11.1.3 Langzeitstudien

inhalativ

Studien nach inhalativer Exposition liegen nicht vor.

oral

Mono-, di-, trichlorierte Biphenyle

Für monochlorierte Biphenyle gibt es keine Daten zur Kanzerogenität. Das Gemisch Aroclor 1221 enthält circa 50% monochlorierte Biphenyle, aber auch zu diesem Gemisch gibt es keine Daten zur Kanzerogenität.

Nach oraler Gabe von Gemischen, wie Aroclor 1016 und Aroclor 1242 mit einem hohem Anteil an Di- und Trichlorbiphenylen, traten bei Ratten in Langzeitstudien keine hepatozellulären Karzinome, jedoch Adenome in der Leber und der Schilddrüse auf. Zu den einzelnen Kongeneren, die sich als genotoxisch erwiesen hatten, liegen keine Langzeitstudien vor. Aufgrund der positiven Daten zur In-vitro- und In-vivo-Genotoxizität lässt sich ein Verdacht auf eine kanzerogene Wirkung nicht ausschließen. Aber es treten nur Leberadenome und Schilddrüsentumoren auf.

Tetra- und höherchlorierte

Eine signifikant erhöhte Inzidenz an hepatozellulären Karzinomen wurde bei weiblichen Ratten nach oraler Gabe von Aroclor 1254 (ab 2,9 mg/kg KG und Tag) und Aroclor 1260 (5 mg/kg KG und Tag) beobachtet (DFG 2013).

Tabelle: Zusammensetzung der verschiedenen Aroclor-Mischungen, TEQ und Lebertumoren bei ca. 5 mg/kg KG und Tag aus der Studie von Mayes et al. (1998) mit Sprague-Dawley-Ratten (aus DFG 2016)

	Aroclor				
	Kontrolle	1016	1242	1254	1260
	Chlorierungsgrad %-Anteil				
<i>Mono</i>		0,83	0,08	0,00	0,00
<i>Di</i>		17,64	14,48	0,12	0,15
<i>Tri</i>		54,98	42,83	0,66	0,48
<i>Mono + Di + Tri</i>		73,45	57,39	0,78	0,63

<i>Tetra</i>		25,84	33,49	19,67	2,41
<i>Penta</i>		0,69	6,64	45,33	11,96
<i>Hexa</i>		0,01	1,70	31,38	39,28
<i>Hepta</i>		0,00	0,10	2,76	36,38
<i>Octa</i>		0,00	0,01	0,07	7,67
<i>Nona</i>		0,00	0,00	0,02	1,59
<i>Deca</i>		0,00	0,00	0,00	0,07
<i>TEQ (PCDD/F)</i>		0,002	0,1	0,01	0,08
<i>TEQ (PCB)</i>		0,11	7,7	47,6	7,1
<i>hepatozelluläre Adenome ♂ + ♀</i>	5/100	6/100	15/100	33/100	28/100
<i>Exzessinzidenz</i>		1%	10%	28%	23%
<i>hepatozelluläre Karzinome ♂ + ♀</i>	3/100	2/100	3/100	6/100	8/100
<i>Exzessinzidenz</i>		0	0	3%	5%

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass der Gehalt an mono- bis trichlorierten Biphenylen für die Lebertumoren verantwortlich ist, da deren Anteil in Aroclor 1016 100fach höher ist als der in Aroclor 1254 und 1260, letztere aber zu einer 3- bis 4-fach höheren Karzinominzidenz führen. Im Wesentlichen scheinen die Tumoren, insbesondere die Karzinome, durch penta- und hexachlorierte Biphenyle zu entstehen (DFG 2016).

Die Korrelation der Leberkarzinome zum TEQ-Gehalt ist nicht gut, sagt aber richtig voraus, dass Aroclor 1016 die schwächste der Aroclor-Mischungen ist. Werden die Adenome der besonders empfindlichen weiblichen Tiere betrachtet, ist Aroclor 1254 am stärksten wirksam, was in etwa mit dem TEQ-Gehalt korreliert (DFG 2016).

Einzelne Kongenere (DFG 2013)

Bei weiblichen Ratten trat eine signifikant erhöhte Inzidenz an Cholangiokarzinomen nach Schlundsondenapplikation ab 0,3 µg PCB 126 (3,3',4,4',5-Pentachlorbiphenyl)/kg KG und Tag, bei 1000 µg PCB 118 (2,3',4,4',5-Pentachlorbiphenyl)/kg KG und Tag und bei 0,072 µg TEQ (PCB 118 + 126)/kg KG und Tag auf. In anderen Organen wurden keine erhöhten Tumorzinzidenzen beobachtet. Dabei zeigte sich, dass bei Ratten eine signifikante Kanzerogenität bei Dosierungen auftritt, die deutlich oberhalb des LOAEL für nicht neoplastische Wirkungen an der Leber liegt.

Nach Verabreichung von PCB 153 (3,3',4,4',5,5'-Hexachlorbiphenyl) traten bis zur höchsten Dosis von 3000 µg/kg KG und Tag keine Cholangiokarzinome auf (NTP 2006 a, b, c, 2009). Es liegen keine weiteren Daten zu einzelnen Kongeneren nach Langzeitexposition vor.

11.2 Humandaten

Zusammenfassung aus (DFG 2013):

Insgesamt lässt sich aus den epidemiologischen Studien kein eindeutiger Zusammenhang zwischen einer PCB-Exposition und einem erhöhten Krebsrisiko belegen. Auffallend ist die deutliche Expositions-Wirkungs-Beziehung bzgl. Prostatakarzinom, die jedoch nur von Prince et al. (2006 b) berichtet wurde. Nach inhalativer Exposition am Arbeitsplatz liegen vereinzelt

Hinweise auf ein erhöhtes malignes Melanom-, Magenkrebs- (Männer) und Darmkrebsrisiko (Frauen) vor. Die Kohortenstudie von Onozuka et al. (2009) aus dem Umweltbereich weist auf ein evtl. erhöhtes Leber- oder Lungenkrebsrisiko nach sehr hoher oraler Exposition gegen PCB und PCDF hin. Aufgrund der fehlenden Konsistenz hinsichtlich der Zielorgane, fehlender Expositions-Wirkungs- Beziehungen bzw. Koexpositionen gegenüber anderen Substanzen wie PCDF kann eine humankanzerogene Wirkung von PCB nicht als gesichert gelten.

Aus DFG 2016:

Es liegt eine 10-Jahre-up-Date-Studie der Kohorten von Arbeitern aus drei Kondensatoren-Fabriken (NIOSH-Kondensatoren-Kohorten aus New York, Massachusetts und Indiana) zur Mortalität an verschiedenen Krebserkrankungen vor. Insgesamt umfasst die Kohorte 24⁸⁶⁵ Arbeiter, die zwischen 1960 und 2008 gegen PCB länger als einen Tag exponiert waren. Die Sterblichkeit insgesamt war nicht unterschiedlich zu der der US-Allgemeinbevölkerung. Das Risiko an einer Krebserkrankung bezogen auf alle Tumorlokalisationen zu versterben war geringfügig, aber signifikant erhöht (SMR: 1,05, 95%-KI: 1,01–1,09). Bei den länger als 3 Monate exponierten Arbeitern war das Risiko an einem Melanom zu versterben signifikant erhöht (29 Fälle, SMR: 1,59; 95%-KI: 1,06–2,28), nicht dagegen bei den Frauen und auch nicht in der Massachusetts-Kohorte. Für andere Tumorlokalisationen konnte keine erhöhte Mortalität festgestellt werden. Bei den Langzeitarbeiterinnen war die Wahrscheinlichkeit an Krebs oder an Darmkrebs zu versterben erhöht. Ein erhöhtes Risiko mit der kumulativen Exposition zeigte sich für Uterus-, Prostata- und Magenkrebs, allerdings mit sehr kleiner Fallzahl, und multiple Myelome. Die Autoren geben an, dass die erhöhte Mortalität für verschiedene Tumorlokalisationen zwischen den Kohorten nicht konsistent ist. Auch ergeben sich unterschiedliche Risiken für die Tumorlokalisationen zwischen Männern und Frauen. Diese Inkonsistenz der Ergebnisse könnte bedingt sein durch die unterschiedliche Expositionserfassung, unterschiedliche Produktionsprozesse in den verschiedenen Firmen und die unterschiedliche Zusammensetzung der PCB-Mischungen. Zusätzlich fehlen Angaben zu Familiengeschichte, genetischer Suszeptibilität, Raucherstatus und Exposition gegen Sonneneinstrahlung (Ruder et al. 2014). Expositionsangaben liegen nicht vor.

Aufgrund der fehlenden Konsistenz hinsichtlich der Zielorgane, fehlender Angaben zu möglichen Confoundern und Koexpositionen gegenüber anderen Substanzen kann eine humankanzerogene Wirkung von PCB aus dieser Studie nicht als gesichert abgeleitet werden (DFG 2016).

IARC-Bewertung (IARC 2012):

Von IARC wurde PCB 126 als humankanzerogen angesehen, da es mechanistisch ähnlich wie das humankanzerogene TCDD wirkt.

12. Vorherrschendes Wirkprinzip

12.1. Nicht-Neoplastische Effekte (DFG 2016)

Aus den bisher durchgeführten Inhalationsstudien mit PCB 3 und PCB 11 ist zu schließen, dass die Lunge nicht das primäre Zielorgan dieser PCB ist, sondern, wie in den oralen Studien mit höherchlorierten PCB-Mischungen, eher die Leber. Monochlorierte Biphenyle

wurden in den Geweben nicht gefunden, obwohl sie 11% der Konzentration in der Luft bei Exposition gegen ein Gemisch aus Aroclor 1242 und 1254 darstellten.

In der Studie von Hu et al. (2012) ist die Belastung mit Gesamt-PCB, davon 85% mono- bis trichloriert, in der Luft ($1,6 \text{ Stunden} \times 0,52 \text{ mg/m}^3$) ca. 35-fach höher als beim MAK-Wert für PCB ($8 \text{ Stunden} \times 0,003 \text{ mg/m}^3$), und es zeigen sich keine toxischen Wirkungen an der Lunge, der Nase, der Leber und am Thymus, wenn auch die Exposition nur vier Wochen betrug. Effekte sollten aber zu erwarten sein, wenn die mono- bis trichlorierten PCB reaktive Sauerstoffspezies oder Addukte mit Makromolekülen bilden.

Beim Tier sind die empfindlichsten Endpunkte für nicht coplanare PCB die Enzyminduktion in der Leber und die beeinträchtigte Fertilität der Nachkommen von Ratten, wie sie mit TCDD festgestellt wurde und daher auch für coplanare PCB zu erwarten ist.

12.2. Neoplastische Effekte (DFG 2013)

Kongeneren mit bis zu 3-Chloratomen: PCB 3 (4-Chlorbiphenyl) und PCB 15 (4,4'-Dichlorbiphenyl) und deren Metaboliten (Hydrochinone und Chinone), zeigen sowohl in vitro als auch in vivo eine mutagene Wirkung. Einige niedrigchlorierte Biphenyle induzierten klastogene Wirkungen in vitro, auch aneugene Effekte wurden beobachtet. Studien weisen auf die Beteiligung reaktiver Sauerstoffspezies und oxidativen Stress hin, beispielsweise der Nachweis des oxidativen DNA-Adduktes M1dG. Für die mutagene Wirkung wird die Metabolisierung zu reaktiven Arenoxiden und Chinonen bzw. Hydrochinonen verantwortlich gemacht. Eine initiierende Wirkung hatten PCB 3 (4-Chlorbiphenyl) und PCB 15 (4,4'-Dichlorbiphenyl) in einem Initiations-Promotions-Versuch nach einmaliger Gabe an Ratten. Für monochlorierte Biphenyle ließ sich bisher keine tumorpromovierende Wirkung an der Leber nachweisen. Nach oraler Gabe von Gemischen, wie Aroclor 1016 und Aroclor 1242 mit einem hohem Anteil an Di- und Trichlorbiphenylen, traten bei Ratten in Langzeitstudien keine hepatozellulären Karzinome, jedoch Adenome in der Leber und der Schilddrüse auf. Zu den einzelnen Kongeneren, die sich als genotoxisch erwiesen hatten, liegen keine Langzeitstudien vor.

Bei **chlorierten Biphenylen mit 4 und mehr Chloratomen** verläuft die Metabolisierung zu potentiell mutagenen Verbindungen wesentlich langsamer. Entscheidend für die Bildung von reaktiven Metaboliten ist die sterische Anordnung der Chloratome. Bei chlorierten Biphenylen mit 5 und mehr Chloratomen wird eine Hydroxylierung und somit auch die Bildung von reaktiven Metaboliten erschwert. Für Tetrachlorbiphenyle und höherchlorierte Biphenyle ist eine starke Promotionswirkung nachgewiesen. Bei den Tetrachlorbiphenylen hängt das Ausmaß der genotoxischen und systemischen Wirkung wiederum sehr von der Struktur ab. Das 3,3',4,4'-Tetrachlorbiphenyl (PCB 77), mit einer coplanaren Struktur, besitzt eine stärkere systemische und genotoxische Wirkung als das ortho-substituierte 2,2',5,5'-Tetrachlorbiphenyl (PCB 52). In den vorliegenden Langzeitstudien wurden verschiedene PCB-Gemische mit unterschiedlichem Chlorierungsgehalt eingesetzt. Nur Gemische mit einem Gehalt zwischen ca. 60 und 80% an höherchlorierten Kongeneren (Tetrachlorbiphenyle und höher chloriert) erwiesen sich in der Leber der Ratte als kanzerogen. **Die kanzerogenen Dosierungen bei der Ratte lagen deutlich über denen der beginnenden systemischen Toxizität.**

13. Ableitung des AGW

Da eine genotoxische Wirkung für höherchlorierte Kongenere (Tetrachlorbiphenyle und höher chloriert) nur vereinzelt und bei hohen Dosierungen nachgewiesen wurde, ist davon auszugehen, dass für die kanzerogene Wirkung der PCB-Gemische aus höherchlorierten Kongeneren im Wesentlichen tumorpromovierende Mechanismen verantwortlich sind. Für tumorpromovierende Mechanismen lässt sich eine Dosis ohne Wirkung (Vermeidung der Enzyminduktion in der Leber) identifizieren (DFG 2013). Eindeutige Unterschiede zwischen niedrig- und hochchlorierten Biphenylen im Hinblick auf die Genotoxizität werden nicht gesehen. Die Tumoren, die mit den hochchlorierten Biphenylgemischen auftreten, sind auf sekundäre Genotoxizität zurückzuführen bzw. auf die Promotion spontaner Läsionen in der Leber von Ratten. Möglicherweise spielt auch der Gehalt an coplanaren Biphenylen eine Rolle, die ähnlich, aber schwächer, wirken als TCDD. Aus diesen Gründen kann für chlorierte Biphenyle ein AGW abgeleitet werden.

Standard-Vorgehen

Empfindlichster Effekt ist die Leberhypertrophie (Enzyminduktion) bei weiblichen SD-Ratten in einer 2-Jahre-Schlundsondenstudie mit PCB 153 (nicht-dioxin-ähnlich) mit einem LOAEL von 10 µg/kg KG und Tag (NTP 2009). Als NAEC wird LOAEC/3 berechnet = 3 µg/kg KG. Umrechnung in eine Konzentration in der Luft $3 \mu\text{g/kg} / 4 \times 70 \text{ kg} / 10 \text{ m}^3 \times 0,75$ (orale Resorption siehe 4.) = 4 µg/m³. Mit Variabilitätsfaktor 5 wird ein AGW von 0,8 µg/m³ abgeleitet.

Der MAK-Wert von 3 µg/m³ ist als Summenwert für die 6 Indikator kongenere x 5 berechnet. Das heißt, hätten alle 6 Indikator kongenere denselben Anteil in der Luft, wäre bei Exposition in Höhe des MAK-Werts die Konzentration an PCB 153 $3 \mu\text{g/m}^3 / 6 / 5 = 0,1 \mu\text{g/m}^3$. Tatsächlich ist die Konzentration in einer Studie (Schettgen et al. 2011b) bei Exposition in Höhe des MAK-Werts etwa 13 ng PCB 153/m³.

Für PCB 28 wurde ein LOEL von 36 µg/kg KG in einer 13-Wochen-Fütterungsstudie an Ratten erhalten, bei dem die Dopamin-Konzentration im Gehirn verringert war, von den Autoren wurden 36 µg/kg als NOAEL angegeben. Umrechnung in eine Konzentration in der Luft: $36 \mu\text{g/kg KG} \times 7/5$ (Futter 7d/Wo-Arbeitsplatz 5d/Wo) / 2 (subchr. - chronisch) / 4 x 70 kg / 10 m³ x 0,75 = 33 µg/m³. Mit Variabilitätsfaktor 5 wird ein AGW von 6,6 µg/m³ abgeleitet. Tatsächlich ist die Konzentration in einer Studie (Schettgen et al. 2011b) bei Exposition in Höhe des MAK-Werts etwa 320 ng/m³.

Für PCB 126 (dioxin-ähnliches Kongener) wurde in einer 2-Jahre-Schlundsondenstudie ein LOAEL von 0,03 µg/kg KG an SD-Ratten erhalten. Hier kam es zu erhöhten absoluten und relativen Lebergewichten, Verringerung von freiem T4 und bronchiolärer Metaplasie des alveolären Epithels. Daraus wäre eine NAEC von 0,01 µg/kg KG (LOAEC/3) extrapolieren. Damit wäre der AGW etwa 0,0026 µg/m³. Messungen der Konzentration dieses Kongeners in der Luft wurden in Schettgen et al. 2011b nicht durchgeführt. Der Anteil an PCB 126 in Aroclor-Mischungen ist allerdings mit 0,02% sehr gering (Tabelle 2 aus DFG 2013).

Alternative Ableitung des AGW

Wegen der hohen Unterschiede der Clearance bei Ratte und Mensch, der ubiquitären Hintergrundbelastung, der unterschiedlichen Toxizitäten von dioxin- und nicht-dioxin-ähnlichen Kongeneren und da die Konzentration im Blut der geeignetere Parameter ist, ist das

Standard-Vorgehen der AGW-Ableitung jedoch problematisch. Die MAK-Kommission hat deshalb einen anderen Ansatz gewählt:

Aus DFG 2013

Bei der Festlegung des MAK-Wertes muss sowohl die unterschiedliche Toxizität der dioxinähnlichen chlorierten Biphenyle als auch die Toxizität der nicht dioxinähnlichen sowie die bereits bestehende ubiquitäre Hintergrundbelastung berücksichtigt werden. Daher ist für die Ableitung eines MAK-Wertes für chlorierte Biphenyle ein besonderes Bewertungsverfahren erforderlich. Im ersten Schritt wird auf Basis des Konzeptes zur Ableitung eines Innenraumlufthygienegrenzwertes der Innenraumlufthygiene-Kommission des UBA (IRK 2007) ein Grenzwert am Arbeitsplatz für die dioxinähnlichen chlorierten Biphenyle abgeleitet: Ausgehend vom empfindlichsten Endpunkt der Fertilitätsbeeinträchtigung der Nachkommen von Ratten, die während der Gestation und Laktation gegen TCDD exponiert waren (LOAEL 25 ng/kg KG als initiale Dosis mit Gabe von wöchentlichen Erhaltungsdosen von 5 ng TCDD/kg KG, das heißt, es wurde eine tägliche innere Belastung von etwa 25 ng TCDD/kg KG aufrechterhalten bei einer TCDD-Halbwertszeit von 3 Wochen), ergibt sich unter Berücksichtigung der Halbwertszeit beim Menschen und der Hintergrundbelastung durch die Aufnahme mit der Nahrung eine zusätzliche tolerable Aufnahme von 1,5 pg TEQ/kg KG und Tag. Bei Dauerexposition im Innenraum entspricht dies 5 pg TEQ/m³. Umfangreiche Messungen in Innenräumen zur Bestimmung der Gesamt-PCB-Konzentration in der Luft (Summe aus den 6 Indikatorkongeneren multipliziert mit Faktor 5 und Summe der dioxinähnlichen umgerechnet auf TEQ) ergaben, dass 5 pg TEQ/m³ einer Gesamt-PCB-Konzentration von 1 µg/m³ entspricht, bei Exposition gegen hochchlorierte Biphenyle wie Clophen A60 mit einem hohen Anteil von dioxinähnlichen chlorierten Biphenylen. Unter Arbeitsplatzbedingungen (10 m³ Atemvolumen, 70 kg KG, 5 Tage/Woche) entspricht die Aufnahme von 1,5 pg TEQ/kg KG und Tag 15 pg TEQ/m³ (Tabelle 22 aus DFG 2013). Aus dieser Konzentration folgt eine zulässige Konzentration von 3 µg Gesamt-PCB/m³.

Tab. 22. Ableitung des MAK-Wertes auf Basis des Konzeptes der Innenraumlufthygiene-Kommission des UBA

niedrigster LOAEL für TCDD, Endpunkt: Fertilität männlicher F1-Ratten nach s.c. Exposition der Muttertiere (Faqi et al. 1998)	25 ng TCDD/kg KG/d
Hintergrundaufnahme aus Tierfutter (Bereich 3–12 ng/kg KG/d)	3 ng TCDD/kg KG/d
Gesamtbelastung $\hat{=}$ tägliche Belastung im Fließgleichgewicht	28 ng TCDD/kg KG/d
äquivalente Belastung des Menschen, berechnet mit zwei toxikokinetischen Modellen, Halbwertszeit 2774 Tage, 50% orale Resorption, auf 30 Tage bezogen (JECFA 2002)	0,432–0,630 ng/kg KG/Mo Mittelwert: 0,526 ng/kg KG/Mo = 18 pg TCDD/kg KG/d
abgeschätzter NOAEL für orale Aufnahme, da Effekte bei LOAEL marginal	6 pg TCDD/kg KG/d
NOAEL bei inhalativer Exposition (100% Resorption)	3 pg TCDD/kg KG/d
Hintergrundbelastung mit Dioxinen und dioxinähnlichen chlorierten Biphenylen über die Nahrung	\leq 3 pg TEQ/kg KG/d
innere Belastung bei 50% oraler Resorption	1,5 pg TEQ/kg KG
für Luftbelastung zusätzlich tolerable Aufnahme	1,5 pg TEQ/kg KG
Umrechnung in Luftkonzentration mit 70 kg KG, 10 m ³ Atemvolumen, 5 Expositionstage/Woche	15 pg TEQ/m ³
Konzentration an Gesamt-PCB, so dass 15 pg TEQ/m ³ nicht überschritten werden, bestimmt aus Messungen in der Luft	3 µg/m ³

Im zweiten Schritt wird abgeschätzt, ob eine Konzentration von 3 µg Gesamt-PCB/m³ auch vor den toxischen Wirkungen der nicht dioxinähnlichen PCB-Kongeneren schützt. Für die Ableitung eines NOAEL für höherchlorierte, nicht dioxinähnliche Biphenyle aus Tierversuchen wird die 2-Jahre-Studie des NTP (2006 b) mit PCB 153 als repräsentativem Vertreter der nicht dioxinähnlichen chlorierten Biphenyle an Ratten herangezogen. Für die weiblichen Sprague-Dawley-Ratten wurde nach 2 Jahren bei einer Dosis von 10 µg/kg KG und Tag (5 Tage/Woche, Blutspiegel 52,8 µg PCB 153/l) Leberhypertrophie und Enzyminduktion in der Leber festgestellt. Die Leberhypertrophie und ein erhöhtes Lebergewicht waren nach 52 Wochen noch nicht zu beobachten. 10 µg/kg KG sind somit der NOAEL für erhöhtes Lebergewicht nach 52 Wochen Exposition. Zu diesem Zeitpunkt betrug die Konzentration ca. 17 µg PCB 153/l Blut. Zur Berechnung des zusätzlich tolerablen Blutspiegels durch berufliche PCB-Exposition muss die Hintergrundbelastung berücksichtigt werden:

Zur Abschätzung der aktuellen Hintergrundbelastung wurden Daten von 1997/1999 zum Gehalt im Blut dreier Indikatorkongeneren herangezogen (HBM-Kommission 2003). Bei 5 µg/l als Worst-Case-Ausgangspunkt der damals (1998) 40–59-Jährigen, multipliziert mit dem Faktor 1,64, um auf alle nahrungsbedingten, nicht dioxinähnlichen chlorierten Biphenyle hochzurechnen, wäre die Hintergrundbelastung im ungünstigsten Fall 8 µg nicht dioxinähnliche chlorierte Biphenyle/l. Neuere Daten von an altersgeschichteten, unbelasteten Personen widersprechen dem nicht (Schettgen et al. 2011 a).

Unter Berücksichtigung des Blutspiegels von 17 µg/l bei einem NOAEL von 10 µg/kg KG bei Ratten ergibt sich für den Menschen bei einem Hintergrund-Blutspiegel von 8 µg/l höherchlorierten, nicht dioxinähnlichen Biphenylen ein erlaubter zusätzlicher Blutspiegel von 9 µg/l (17 µg/l – 8 µg/l = 9 µg/l). Bei einem Fett/Blut-Verteilungskoeffizienten von 300 entsprechen 9 µg/l Blut damit 2700 µg/kg Fett, bei 20% Fettanteil an der Körpermasse beträgt die zulässige Belastung durch eine inhalative Aufnahme von höherchlorierten, nicht dioxinähnlichen Biphenylen also 540 µg/kg KG. Die Halbwertszeit von höherchlorierten Biphenylen ist 10–15 Jahre, für PCB 153 etwa 12 Jahre (= 4380 Tage). Die zulässige Belastung ist damit bei einer täglichen Aufnahme von 85 ng/kg KG und Tag erreicht ($\ln 2 \times 540 \mu\text{g/kg KG} / 4380 \text{ d} = 85 \text{ ng/kg KG/d}$). Die Umrechnung auf die Arbeitsplatzexposition (5 Tage/Woche) ergibt 833 ng höherchlorierte, nicht dioxinähnliche chlorierte Biphenyle/m³ ($85 \text{ ng/kg KG} \times 70 \text{ kg} / 10 \text{ m}^3 \times 7/5 = 833 \text{ ng/m}^3$). Bei einer Konzentration von 3 µg Gesamt-PCB/m³ ist die errechnete zulässige Konzentration von 833 ng höherchlorierten nicht dioxinähnlichen Biphenylen/m³ eingehalten, weil höherchlorierte Biphenyle (tetra-, penta- und hexachlorierte Biphenyle, PCB-Nummer >40), in Abhängigkeit vom Chlorierungsgrad des PCB-Gemisches, nur einen Teil der Gesamt-PCB-Konzentration in der Luft ausmachen. PCB 28 (trichloriert) ist flüchtiger als die höherchlorierten Biphenyle und geht daher auch stark in die Messung des Gesamt-PCB-Gehalts in der Luft ein. Die Halbwertszeit von PCB 28 im Blut bei beruflich gegen Aroclor exponierten Menschen beträgt 4,6 Jahre (Seegal et al. 2011). Auch das tetrachlorierte PCB 52 hat einen großen Anteil an der Gesamt-PCB-Konzentration in der Luft. Dessen Halbwertszeit beim Menschen ist jedoch mit 1,3 Jahren deutlich geringer als die Halbwertszeiten für PCB 138, PCB 153 und PCB 180, die im Bereich von 10–15 Jahren liegen. Somit wäre bei gleicher äußerer Konzentration die Anreicherung und innere Exposition durch PCB 28 und 52 auch geringer. Gleiches gilt für PCB 101, dessen Halbwertszeit 2,8 Jahre beträgt (DFG 2013, 2016).

Bei einer Exposition, die etwa dem MAK-Wert entspricht (3,7 µg Gesamt-PCB/m³ (95-Perzentil)) war das 95. Perzentil der Plasmakonzentration für PCB 28 bei 209 PCB-Exponierten 0,35 µg/l und damit 20-fach höher als bei Nichtexponierten. Das 95. Perzentil

der Plasmakonzentration für PCB 52 und PCB 101 lag jeweils unter 0,1 µg/l, das für PCB 138, PCB 153 und PCB 180 dagegen bei ca. 1 µg/l, für diese 3 Kongenere damit ähnlich hoch wie für nicht spezifisch Exponierte. Dies spiegelt die Hintergrundbelastung über die Nahrung wider. Die Summe der 95-Perzentile der 6 Indikator-PCB im Plasma der 209 PCB Exponierten betrug ca. 5 µg/l (Nicht-Exponierte 3,6 µg/l) (Schettgen et al. 2011 b) und lag damit unterhalb der NOAEC von 17 µg/l im Tierversuch, wenn davon ausgegangen wird, dass alle PCB gleich wirksam wie das PCB 153 sind.

Laut den Daten in der Umweltprobendatenbank (UBA 2016) ging die Belastung der Summe von PCB 138, PCB 153 und PCB 180 (jeweils obere Grenze des 95% Vertrauensbereichs des geometrischen Mittelwerts) in studentischen Kollektiven an drei Messorten von 1,8 bis 2,6 µg/l Plasma im Jahr 1995 auf 0,45 bis 0,58 µg/l Plasma im Jahr 2010 zurück. Zu beachten ist, dass sich die Daten auf studentische Kollektive beziehen, die PCB-Belastung aber altersabhängig zunimmt. Insgesamt zeigt sich aber eine deutliche Reduzierung der Hintergrundbelastung in neuerer Zeit, so dass der Hintergrundwert von 1997/1999 eine deutliche Überschätzung der derzeitigen Exposition darstellt.

Als BAT-Wert wurden 15 µg/l Plasma für die Summe der 6 Indikatorkongenere festgelegt.

Unter Berücksichtigung der Toxizität sowohl dioxinähnlicher als auch nicht dioxinähnlicher PCB-Kongenere wird für chlorierte Biphenyle ein MAK-Wert von 3 µg/m³ abgeleitet (DFG 2016).

Der MAK-Wert wird als AGW übernommen und ist über die Messung der Summe der 6 Indikatorkongenere multipliziert mit 5 zu kontrollieren.

13.1 Plausibilitätsbetrachtung bezüglich der krebserzeugenden Wirkung

Aufgrund der sehr viel geringeren Clearance der PCB-Kongenere beim Menschen ist der Standard-Allometriefaktor von 4 zu niedrig.

Es wird deshalb ein Allometriefaktor aus den Daten zu PCB 153 abgeschätzt (siehe 13.):

10 µg/kg KG für die Ratte entspricht 17 µg/l Blut bei 5tägiger Applikation pro Woche

Ein Blutspiegel von 9 µg/l Blut wird beim Menschen bei täglicher oraler Aufnahme von 0,085 µg/kg KG erreicht.

Daraus folgt, dass 17 µg/l Blut Mensch (5 Tage/Woche) bei einer Aufnahme von 0,225 µg/kg KG erreicht werden ($17/9 \times 7/5 \times 0,085$)

Daraus ist der Allometriefaktor = $10 \mu\text{g/kg KG} / 0,225 \mu\text{g/kg KG} = 44$

Abschätzung für PCB 126

T25 für PCB 126

Endpunkt Cholangiokarzinome (Cholangiome traten nicht auf), ♀ SD-Ratte (♂ nicht untersucht), 2 Jahre (NTP 2006 a), Schlundsonde 5 Tage/Woche

Orale Resorption 75% (siehe 4.)

Kontrolle 0/53, 300 ng/kg KG 5/53 (p<0,05)

T25 = 0,8 µg/kg KG für Ratte

Mit Allometriefaktor $44 = 0,018 \mu\text{g}/\text{kg KG}$ für Mensch

Umgerechnet auf Arbeitsplatz (75 Jahre/40 Jahre, 52/48 Wochen) = $0,036 \mu\text{g}/\text{kg KG}$

Mit 75% oraler Resorption auf Inhalation (70 kg, 10 m^3) = $0,19 \mu\text{g}/\text{m}^3$

4:1000 Risiko = $0,003 \mu\text{g}/\text{m}^3$

Laut IRK (2007) entspricht $3 \mu\text{g}$ Gesamt PCB/ m^3 $15 \text{ pg TEQ}/\text{m}^3$ es wurde aber kein PCB 126 gemessen!

PCB 126 hat TEQ von 0,1, d.h. wenn alle TEQ nur von PCB 126 stammen würden, entspricht $15 \text{ pg TEQ}/\text{m}^3$ einer Luftkonzentration von $0,15 \text{ ng PCB 126}/\text{m}^3$

Bei AGW ($0,15 \text{ ng PCB 126}$) wäre das Risiko linear berechnet 2:10.000

Abschätzung für PCB 118

T25 für PCB 118

Endpunkt Hepatozelluläre Adenome (Karzinome traten nicht auf), ♀ SD-Ratte (♂ nicht untersucht), 2 Jahre (NTP 2009), Schlundsonde 5 Tage/Woche

Orale Resorption 75% (siehe 4.)

Kontrolle 0/52, $1 \text{ mg}/\text{kg KG}$ 12/52 ($p < 0,05$)

T25 = $1,08 \text{ mg}/\text{kg KG}$ für Ratte

Mit Allometriefaktor $44 = 0,025 \text{ mg}/\text{kg KG}$ für Mensch

Umgerechnet auf Arbeitsplatz (75 Jahre/40 Jahre, 52/48 Wochen) = $0,05 \text{ mg}/\text{kg KG}$

Mit 75% oraler Resorption auf Inhalation (70 kg, 10 m^3) = $0,26 \text{ mg}/\text{m}^3$

4:1000 Risiko = $0,004 \text{ mg PCB 118}/\text{m}^3$

Laut IRK (2007) entspricht $15 \text{ pg TEQ}/\text{m}^3$ ($3 \mu\text{g}$ Gesamt PCB/ m^3) $45 \text{ ng PCB 118}/\text{m}^3$

Bei AGW (45 ng PCB 118) wäre das Risiko linear berechnet 4,5:100.000

Abschätzung für PCB 153

Für PCB 153 wurden bei ♀ SD-Ratten bis $3 \text{ mg}/\text{kg KG}$ keine signifikant erhöhten Tumorzinzidenzen beobachtet (NTP 2006 b).

Abschätzung für Aroclor 1254

T25 für Aroclor 1254

Endpunkt Hepatozelluläre Karzinome + Adenome,

1. 2 Jahre, F344-Ratte (NCI 1978), Futter

Orale Resorption 75% (siehe 4.)

Kontrolle 0/24, ♂: 5 mg/kg KG 3/24 (p<0,05, 2 Karzinome, 1 Adenom), (♀: 2/24, 2 Adenome, 0 Karzinome)

T25 = 10 mg/kg KG für ♂ Ratte

Mit Allometriefaktor 44 = 0,23 mg/kg KG für Mensch

Umgerechnet auf Arbeitsplatz (75 Jahre/40 Jahre, 52/48 Wochen, 5 Tage/Woche) = 0,64 mg/kg KG

Mit 75% oraler Resorption auf Inhalation (70 kg, 10 m³) = 3,4 mg/m³

4:1000 Risiko= 0,054 mg Aroclor 1254/m³

Bei AGW 0,003 mg Gesamt PCB/m³ = 2,2:10.000

2. 2 Jahre, SD Ratte (Mayes et al. 1998) Futter

Kontrolle 1/100, ♀: 1,4 mg/kg KG 18/50 (p<0,05; 18 Adenome, 0 Karzinome), ♂: (keine signifikant erhöhte Inzidenz bis 4,3 mg/kg KG)

Berechnung wie unter 1.

T25 = 1 mg/kg KG für Ratte

4:1000 Risiko = 0,0054 mg/m³

Bei AGW 0,003 mg Gesamt PCB/m³ = 2,2:1.000

Abschätzung für Aroclor 1260

T25 für Aroclor 1260

Endpunkt Hepatozelluläre Karzinome + Adenome

2 Jahre, SD Ratte (Mayes et al. 1998) Futter

Orale Resorption 75% (siehe 4.)

Kontrolle 1/100, ♀: 1,4 mg/kg KG 10/50 (p<0,05; 9 Adenome, 1 Karzinom), ♂: (erst bei 4,1 mg/kg KG signifikant)

T25 = 1,8 mg/kg KG für Ratte

Mit Allometriefaktor 44 = 0,04 mg/kg KG für Mensch

Umgerechnet auf Arbeitsplatz (75 Jahre/40 Jahre, 52/48 Wochen, 5 Tage/Woche) = 0,12 mg/kg KG

Mit 75% oraler Resorption auf Inhalation umgerechnet (70 kg, 10 m³) = 0,6 mg/m³

4:1000 Risiko= 0,01 mg Aroclor 1260/m³

Bei AGW 0,003 mg Gesamt PCB/m³ = 1:1000

Alle Abschätzungen für Aroclor sind unsicher, weil die Halbwertszeiten und damit der Allometriefaktor unsicher ist. Die Umrechnung auf Luftkonzentrationen sind unsicher, weil die Flüchtigkeit der einzelnen Kongeneren zu berücksichtigen wäre. In der Luft liegen vor allem die niedrigchlorierten PCB vor, diese haben jedoch eine geringere kanzerogene Potenz als das Gemisch. Die lineare Extrapolation ist ein worst-case, da der Wirkungsmechanismus über die Promotion von Lebertumoren läuft und nicht über eine direkte DNA-Reaktivität.

14. ERB / Risikoquantifizierungen und OEL anderer Organisationen

Von der Arbeitsstoffkommission der DFG wurde für chlorierte Biphenyle ein MAK Wert von 0,003 mg/m³ E (gemessen als Summe der 6 Indikatorkongenere x 5) mit einer Spitzenbegrenzung der Kategorie II, Überschreitungsfaktor 8, sowie Hinweisen auf Hautresorption „H“ abgeleitet.

Chlorierte Biphenyle wurden von der Arbeitsstoffkommission der DFG bezüglich krebserzeugender Wirkungen in die Kategorie 4 eingestuft und bezüglich fruchtschädigender Wirkungen in Gruppe B. (DFG, 2016).

Weitere Arbeitsplatzgrenzwerte:

OSHA: Permissible exposure limit 1 mg/m³ für PCB mit 42% Chlorgehalt, 0,5 mg/m³ für PCB mit 54% Chlorgehalt

NIOSH: 1 µg/m³ (zuverlässiges Detektionslimit)

15. Schlussfolgerung

Für PCB wird ein AGW von 0,003 mg/m³ E (gemessen als Summe der 6 Indikatorkongenere x 5) festgesetzt. Wegen der kritischen systemischen Wirkung erfolgt eine Zuordnung zu Kurzzeitwert-Kategorie II und wegen der langen Halbwertszeit wird ein Überschreitungsfaktor von 8 vorgeschlagen.

Reprotox

Aus DFG 2016:

Bei Exposition in Höhe des MAK-Wertes von 3 µg/m³ wird ein Blutspiegel von 17 µg/l nicht überschritten. Damit liegt jedoch der Blutspiegel des NOAEL für Entwicklungstoxizität beim Affen von 5 µg Aroclor 1254/kg KG (10 µg/l) unterhalb des Blutspiegels beim MAK-Wert von 3 µg/m³ (= 10/17). Auch epidemiologische Daten beim Menschen geben Hinweise auf eine entwicklungstoxische Wirkung der chlorierten Biphenyle. So wurde ein leicht geringeres Geburtsgewicht der Nachkommen von beruflich gegen PCB exponierten Frauen nachgewiesen, deren Serumspiegel an hochchlorierten Homologen (k. w. A.) bei 33 µg/l lag (Taylor et al. 1984, 1989). Deshalb sind entwicklungstoxische Effekte bei Exposition in Höhe

des MAK-Werts nicht auszuschließen und PCB werden der Schwangerschaftsgruppe B zugeordnet.

Analog dazu werden PCB der Schwangerschaftsgruppe Z zugeordnet.

Hautresorption

Die Hautresorption ist angesichts des niedrigen AGW ein wesentlicher Aufnahmepfad (DFG 2013), daher werden PCB mit „H“ markiert.

Sensibilisierung

Zur Sensibilisierung liegen keine Daten beim Tier vor, und auch beim Menschen ist keine Sensibilisierung bekannt. Daher erfolgt weder eine Markierung mit „Sa“ noch mit „Sh“ (DFG 2013).

PCB werden daher auch in der TRGS 900 nicht mit Sa oder Sh markiert.

Zusammenfassung

AGW: 0,003 mg/m³ E

Überschreitungsfaktor: Kategorie II (Überschreitungsfaktor 8)

Perkutane Aufnahme: H

Reproduktionstoxizität: Z

Analytik

Die Messung von PCB erfolgt nach „Chlorierte Biphenyle (PCB)“, Air Monitoring Methods in German language, The MAK Collection for Occupational Health and Safety, (2014).

16. Literatur

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (2013) MAK-Begründung Chlorierte Biphenyle.

Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission,

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb0cbphpcbd0055/pdf>

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (2016) MAK-Begründung Chlorierte Biphenyle,

Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission,

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb0cbphpcbd0060/pdf>

IARC (2012) 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzoparadioxin, 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran, and 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl,

<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F-27.pdf>

NCI (National Cancer Institute) (1978) Bioassay of Aroclor[®] 1254 for possible carcinogenicity, CAS No. 27323-18-8. NCI-CG-TR-38, NCI, Bethesda, MD, USA

NTP (National Toxicology Program) (2006 a) Toxicology and carcinogenesis studies of 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB 126) (CAS No. 57465-28-8), in female Harlan Sprague-Dawley rats, TR 520, NTP, Research Triangle Park, NC, USA

NTP (2006 b) Toxicology and carcinogenesis studies of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (PCB 153) (CAS No. 35065-27-1), in female Harlan Sprague-Dawley rats, TR 529, NTP, Research Triangle Park, NC, USA

NTP (2009) Toxicology and carcinogenesis studies of 2,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB 118) (CAS No. 31508-00-6) in female Harlan Sprague-Dawley rats, TR 559, NTP, Research Triangle Park, NC, USA

Schettgen T, Gube M, Alt A, Fromme H, Kraus T (2011 a) Pilot study on the exposure of the German general population to non-dioxin-like and dioxin-like PCBs. *Int J Hyg Environ Health* 214: 319–25

Schettgen T, Alt A, Preim D, Keller D, Kraus T (2011 b) Biological monitoring of indoor-exposure to dioxin-like and non-dioxin-like polychlorinated biphenyls (PCB) in a public building. *Toxicol Lett* 213: 116–121

Schiestl RH, Aubrecht J, Yap WY, Kandikonda S, Sidhom S (1997) Polychlorinated biphenyls and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin induce intrachromosomal recombination in vitro and in vivo. *Cancer Res* 57: 4378–4383

UBA (2016) Umweltprobendatenbank, <https://www.umweltprobenbank.de/>.