

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Addendum zu Chlorierte Biphenyle

Beurteilungswerte in biologischem Material

B. Brinkmann¹, R. Bartsch¹, G. Schriever-Schwemmer¹, H. Drexler^{2,*}, A. Hartwig^{3,*}, MAK Commission^{4,*}

¹ Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

² Leitung der Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen

³ Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

⁴ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* E-Mail: H. Drexler (hans.drexler@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Keywords: Chlorierte Biphenyle; Polychlorierte Biphenyle; BAT-Wert; Entwicklungstoxizität; PCB 28; PCB 52; PCB 101; PCB 138; PCB 153; PCB 180

Citation Note: Brinkmann B, Bartsch R, Schriever-Schwemmer G, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Addendum zu Chlorierte Biphenyle. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2019 Apr;4(2):950-969]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. https://doi.org/10.34865/bb133636d0024_w

Neuveröffentlichung (Online): 08 Aug 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb133636d0024>

Addendum abgeschlossen: 19 Jun 2018

Erstveröffentlichung (Online): 25 Apr 2019

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission *Regelungen und Maßnahmen* etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

Addendum to Chlorinated Biphenyls

[Chlorierte Biphenyle, Addendum]

BAT Value Documentation in German language

B. Brinkmann¹, R. Bartsch¹, G. Schriever-Schwemmer¹, H. Drexler^{2,*}, A. Hartwig^{3,*}, MAK Commission^{4,*}

DOI: 10.1002/3527600418.bb133636d0024

Abstract

In 2018 the German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area evaluated the possibility to add the indication “prerequisite for Pregnancy Risk Group C” for chlorinated biphenyls. Chlorinated biphenyls are classified in Pregnancy Risk Group B because adhering to the biological tolerance value (BAT value) of 15 µg/L plasma for the sum of the indicator congeners PCB 28, PCB 52, PCB 101, PCB 138, PCB 153, PCB 180 cannot exclude a risk to the developing foetus. This classification was mainly based on developmental neurotoxicity and reduced birth weight in monkeys exposed to mixtures of chlorinated biphenyls. In this re-evaluation, numerous environmental epidemiological studies on developmental effects and birth weight and extensive reviews of these studies are taken into account. These studies show that the critical effect in humans is developmental neurotoxicity, for which a NOAEL of 3.5 µg/L plasma for the sum of the 6 indicator congeners can be derived.

Therefore, an internal exposure not higher than this concentration would be the prerequisite for an assignment to Pregnancy Risk Group C, which means that damage to the embryo or foetus is unlikely at this concentration.

Keywords

Chlorierte Biphenyle; Chlorbiphenyle; Chlordiphenyle; CB; PCB; Polychlorbiphenyle; Polychlordiphenyle; Arbeitsstoff; biologischer Toleranzwert; BAT-Wert; BAR; Toxizität

Author Information

¹ Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

² Leiter der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Henkestr. 9-11, 91054 Erlangen

³ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

⁴ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* Email: H. Drexler (hans.drexler@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Addendum zu Chlorierte Biphenyle

BAT (2015)	ΣPCB 28, PCB 52, PCB 101, PCB 138, PCB 153, PCB 180	15 µg/L Plasma
	Probenahmezeitpunkt: keine Beschränkung	
BAR (2011)	PCB 28	0,02 µg/L Plasma
	PCB 52	< 0,01 µg/L Plasma
	PCB 101	< 0,01 µg/L Plasma
	Probenahmezeitpunkt: keine Beschränkung	
MAK-Wert (2015)	0,003 mg/m³ E¹⁾	
Spitzenbegrenzung (2015)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 8	
Hautresorption (1969)	H	
Sensibilisierende Wirkung	–	
Krebserzeugende Wirkung (2015)	Kategorie 4	
Fruchtschädigende Wirkung (2015)	Gruppe B ²⁾	
Keimzellmutagene Wirkung (2015)	Kategorie 5	

11 Reevaluierung

Chlorierte Biphenyle (PCB) sind seit 2012/15 der Schwangerschaftsgruppe B zugeordnet (Hartwig 2013, 2016), da bei Einhaltung des MAK-Wertes kein ausreichender Abstand zum NOAEL für Entwicklungstoxizität beim Affen gegeben ist. Der BAT-Wert beträgt 15 µg PCB-Indikator Kongenere/L Plasma (Drexler und Hartwig 2016).

Die Belastung mit PCB steigt mit jeder Lebensdekade an, allerdings hat die Umweltbelastung über die letzten Jahrzehnte abgenommen. Die Hintergrundbelastung beruht hauptsächlich auf der Aufnahme über die Nahrung. Da die Halbwertszeiten für die höherchlorierten Biphenyle deutlich länger sind, reichern sich diese im Fettgewebe an und sind auch noch nach Jahren im Blut nachweisbar. Die leichter flüchtigen niedrigchlorierten PCB sind Indikatoren für die Luftbelastung. Wegen der zusätzlichen Aufnahme über die Nahrung und der Akkumulation mit dem Alter ist die Konzentration im Blut zur Expositionsabschätzung besser geeignet als die Konzentration in der Luft. Liegen Daten zur inneren Belastung vor, ist es für die

1) $(\text{PCB 28} + \text{PCB 52} + \text{PCB 101} + \text{PCB 138} + \text{PCB 153} + \text{PCB 180}) \times 5$.

2) Hinweis auf Voraussetzung für Gruppe C siehe „Bewertung“.

Beratung von Schwangeren wichtig zu wissen, bis zu welcher Plasmakonzentration eine fruchtschädigende Wirkung nicht anzunehmen ist. In diesem Nachtrag wird überprüft, ob ein Hinweis, welche Plasmakonzentration der Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C entsprechen würde, vergeben werden kann, d. h. bis zu welcher Plasmakonzentration eine fruchtschädigende Wirkung nicht anzunehmen ist.

Umrechnungsfaktoren

Die PCB-Konzentration im Serum entspricht der im Plasma. Die Konzentration von Gesamt-PCB im Plasma ist ca. doppelt so hoch wie im Vollblut.

Nach unterschiedlichen Berechnungsmethoden der U.S.-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention wurde ein Fettgehalt im Plasma von im Mittel 6,36 g/L (± 1,28 g/L) ermittelt. Das 95. Perzentil betrug 8,67 g/L bzw. 8,61 g/L. 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 zugrunde. In Deutschland wird für Gesamtlipide ein Wert von 5 bis 9,2 g/L angegeben. Zur Umrechnung der fettbezogenen Belastung in Höhe von 1 µg Gesamt-PCB/g Blutfett auf einen serum- bzw. plasmabezogenen Wert wird ein Anteil von 7 g Fett pro Liter Plasma verwendet. Dies entspricht umgerechnet bei Annahme einer Relation von Masse zu Volumen von 1:1 einem Wert von 7 µg Gesamt-PCB/L Plasma.

Hinweise für den Gehalt an Blutfett bei Schwangeren und im Nabelschnurblut können aus den Publikationen von El Majidi et al. (2012), Needham et al. (2011), sowie Govarts et al. (2012) entnommen werden.

Eine Übersicht über die verwendeten Umrechnungsfaktoren sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tab. 1: Umrechnungsfaktoren

Allgemein		
Gesamt PCB im Plasma/Blut	Summe der 6 Indikator kongenere x 2 Summe PCB 138 + PCB 153 + PCB 180 x 2, da die niedrig chlorierten Indikator kongenere bei Kontrollkollektiven nicht relevant sind PCB 153 x 5	
Gesamt PCB in der Luft	Summe der 6 Indikator kongenere x 5	
Männer und nicht schwangere Frauen		
1 µg Gesamt PCB/g Blutfett	7 µg Gesamt PCB/L Plasma	HBM-Kommission 2012
1 µg Gesamt PCB/g Blutfett	7,35 µg Gesamt PCB/L Plasma	El Majidi et al. 2012
1 µg Gesamt PCB/g Blutfett	8,90 µg Gesamt PCB/L Plasma	Needham et al. 2011
1 µg Gesamt PCB/g Blutfett	4,48 µg Gesamt PCB/L Vollblut	El Majidi et al. 2012

Tab. 1 (Fortsetzung)

Schwangere		
1 µg Gesamt PCB/g Blutfett	9,30 µg Gesamt PCB/L Plasma	El Majidi et al. 2012
1 µg Gesamt PCB/g Blutfett	5,68 µg Gesamt PCB/L Vollblut	El Majidi et al. 2012
Nabelschnurblut		
1 µg Gesamt PCB/g Blutfett	2,8 µg Gesamt PCB/L Plasma	El Majidi et al. 2012
1 µg Gesamt PCB/g Blutfett	1,7 µg Gesamt PCB/L Vollblut	El Majidi et al. 2012
1 µg Gesamt PCB/g Blutfett	3,0 µg Gesamt PCB/L Plasma	Needham et al. 2011
1 µg Gesamt PCB/L Maternal-plasma	0,2 µg Gesamt PCB/L Nabelschnurplasma	Needham et al. 2011; Govarts et al. 2012
1 µg Gesamt PCB/L Maternal-plasma	0,2–0,4 Gesamt PCB/L Nabelschnurplasma	Casas et al. 2015

11.1 Entwicklungstoxizität beim Menschen

Zusammenfassung (Hartwig 2013)

Bei den männlichen Nachkommen von Yucheng-Patientinnen (Aufnahme von kontaminiertem Reisöl mit chlorierten Biphenylen) wurden Effekte auf die Spermienmorphologie und -beweglichkeit beschrieben. Bei exponierten Arbeitern wurden bisher keine Schädigungen der Spermien festgestellt.

Entwicklungstoxische Effekte nach oraler Intoxikation waren verminderte Geburtsgewichte und -größe, Hyperpigmentierung der Haut, des Zahnfleisches und der Nägel. Es liegen Hinweise auf Verzögerung der geistigen Entwicklung der Kinder vor. Die Daten weisen insgesamt auf einen entwicklungstoxischen Effekt nach PCB-Exposition hin (Tabelle 2), jedoch ist in diesen Fällen auch ein Einfluss von PCDF (Polychlorierten Dibenzofuranen) in dem kontaminierten Reisöl wahrscheinlich.

Tab. 2: Effekte beim Menschen nach oraler Aufnahme von kontaminiertem Reisöl

	Gesamt-PCB im Serum der Mutter [µg/L]	Effekt
Yucheng-Patientinnen	Ende der Schwangerschaft: 49,3 (arithmetischer Mittelwert) 26,8 (Medianwert) (Guo et al. 2004)	Vermindertes Geburtsgewicht (500 g), Hyperpigmentierung der Haut, Nägel und Mundschleimhaut, Akne sowie deformierte Nägel, Zahneffekte (Hartwig 2013)

Bei beruflich gegen PCB exponierten Frauen wurde ebenfalls ein verringertes Geburtsgewicht der Nachkommen beschrieben. Die Expositionen gegen Gesamt-PCB lagen im geometrischen Mittel bei den hoch Exponierten bei 300 µg/L Serum, bei den niedrig Exponierten bei 61 µg/L Serum und bei den Kontrollpersonen bei 16 µg/L Serum (Taylor et al. 1984, 1989).

Es liegt eine umfangreiche Auswertung der tierexperimentellen und (umwelt)epidemiologischen Studien zu PCB vor (HBM-Kommission 2012). Als empfindlichster Endpunkt wurde von der HBM-Kommission die Entwicklungsneurotoxizität identifiziert. Auf diese Bewertung wird zurückgegriffen und weitere bewertungsrelevante Literatur ab dem Jahr 2011 ergänzt.

11.1.1 Entwicklungsneurotoxizität

Bis Ende 2011 lagen die publizierten Ergebnisse zur Entwicklungsneurotoxizität aus insgesamt 15 Geburtskohorten aus acht verschiedenen Ländern vor (HBM-Kommission 2012). In allen Studien wurde die PCB-Exposition über Nabelschnurblut 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 Effektparameter signifikant mit der PCB-Belastung assoziiert. In zwei weiteren Studien ergaben sich zunächst (teilweise schwache) Assoziationen, die jedoch nach Adjustierung für Confounder (insbesondere Methylquecksilber) nicht mehr signifikant waren. Vier Studien fanden keine Zusammenhänge. In der Gesamtschau ist die neurotoxische Wirkung von PCB auf das sich entwickelnde Nervensystem aus Sicht der HBM-Kommission 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. Diese Konzentration wurde aus der Studie von Jacobson et al. (2002) abgeleitet, die eine Benchmark-Analyse der sogenannten Michigan-Kohorte aus den 1980-Jahren vornahm, welche durch Fischkonsum relativ hoch mit PCB belastet war. Anhand dieser Daten wurden folgende HBM-Werte für Säuglinge, Kleinkinder und Frauen im gebärfähigen Alter abgeleitet:

- HBM-I-Wert: 3,5 µg Gesamt-PCB/L Serum (abgeleitet von 0,5 µg Gesamt-PCB/g Blutfett)
- HBM-II-Wert: 7 µg Gesamt-PCB/L Serum (abgeleitet von 1,0 µg Gesamt-PCB/g Blutfett; $\hat{=}$ 3,5 µg Indikator kongenere/L Serum)
- (Gesamt-PCB: Summe aus PCB 138 + PCB 153 + PCB 180 im Serum x 2) (HBM-Kommission 2012).

Der HBM-I-Wert entspricht der Konzentration eines Stoffes in einem Körpermedium, bei dessen Unterschreitung nach dem aktuellen Stand der Bewertung durch die HBM-Kommission nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen ist.

Der HBM-II-Wert entspricht der Konzentration eines Stoffes in einem Körpermedium, bei deren Überschreitung eine für die Betroffenen als relevant anzusehende gesundheitliche Beeinträchtigung möglich ist.

Der HBM-II-Wert ergibt sich auch ohne Durchführung einer Benchmarkanalyse aus der Inspektion der Abbildungen der Publikation von Jacobsen et al. (2002), die einen NOAEL von 1,0 µg Gesamt-PCB/g Blutfett nahelegt.

In einer Übersichtsarbeit zur Reevaluierung der toxikologischen Risiken von PCB wurde eine vergleichende Betrachtung der in den Kohorten untersuchten Endpunkte vorgenommen. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erzielen, wurden die Expositionskonzentrationen der Geburtskohorten auf PCB-Gesamtbelastungen umgerechnet. Die Autoren kamen zu der Einschätzung, dass unterhalb einer Konzentration von 0,9 µg Gesamt-PCB/g Blutfett (entspricht 6,3 µg Gesamt-PCB/L Plasma) in keiner der Studien mehr Wirkungen beobachtet wurden (Carrier et al. 2007).

Von der gleichen Arbeitsgruppe wurde die Datenlage zur Entwicklungsneurotoxizität durch PCB im Jahr 2013 nochmals bewertet. Neun Geburtskohorten zur mentalen und motorischen Entwicklung der Kinder wurden anhand der Bradford-Hill-Kriterien und hinsichtlich der Belastung mit PCB ausgewertet. Bei drei Kohorten zeigte sich bei einer PCB-Konzentration von im Median 0,5 µg Gesamt-PCB/g Blutfett im maternalen Plasma eine Beeinträchtigung der mentalen Entwicklung. Diese war aber zeitlich nicht konsistent (temporäre Effekte). Diese drei Kohorten wurden bei der weiteren Analyse deshalb ausgeschlossen. In vier der Kohorten wurde keine signifikante Beeinträchtigung der Entwicklung gefunden. Die Belastungen betragen im Median zwischen 0,48 und 1,53 µg Gesamt-PCB/g Fett im maternalen Plasma. Zwei Kohorten zeigten eine signifikante und konsistente Beeinträchtigung. Der jeweilige Median der PCB-Konzentration in beiden Studien war 0,25 bzw. 1,6 µg Gesamt-PCB/g Blutfett im maternalen Plasma. Die Ergebnisse der sechs für die Auswertung herangezogenen Kohortenstudien sind also trotz überlappender Expositionsbereiche inkonsistent. Die Autoren konnten keine Expositions-Wirkungs-Beziehung feststellen. Eine Analyse der Studien nach ihrer methodischen Qualität ergab, dass die North Carolina- und die CPP (Collaborative Perinatal Project)-Kohorte die verlässlichsten waren. Hier wurden keine signifikanten Effekte gefunden, und das 95. Perzentil der maternalen PCB-Konzentration betrug ca. 1 µg Gesamt-PCB/g Blutfett entsprechend 7 µg Gesamt-PCB/L Plasma (El Majidi et al. 2013).

In einer Studie an Inuit-Kindern (255 Teilnehmer) wurde der Zusammenhang zwischen der Konzentration an PCB, Quecksilber und Blei im Nabelschnurblut und im Blut der Kinder im Alter von 11 Jahren, mit den Ergebnissen aus drei Tests zur Feinmotorik untersucht (Santa Ana Form Board, NES-3 Finger Tapping Test, Stanford-Binet Copying Subtest). Die Messungen im Nabelschnurblut (siehe Tabelle 3) erfolgten zwischen den Jahren 1996 und 1998. Die Autoren geben an, dass die Belastung der Bevölkerung mit PCB und Quecksilber aufgrund des hohen Fischkonsums sehr hoch war.

Tab. 3: Konzentrationen im Nabelschnurblut für vier verschiedene Kongenere (Boucher et al. 2016)

PCB-Kongenere	Anzahl	Mittelwert [µg/kg Fett]	SD [µg/kg Fett]	Median [µg/kg Fett]	Bereich [µg/kg Fett]	Mittelwert [µg/L Plasma] ¹⁾
118	255	22,4	17,8	18,0	3,4–121	0,063
138	255	81,6	63,1	63,4	6,8–435,1	0,228
153	255	124,3	101,9	93,8	9,7–653,6	0,348
180	255	50,2	44,1	35,1	3,4–285,6	0,140
Σ 138, 153, 180		256,1				0,716
Gesamt-PCB ²⁾		512,2				1,432

¹⁾ nachträglich berechnet nach El Majidi et al. (2012)

²⁾ Total PCBs = 2 × Σ PCB 138, PCB 153, PCB 180

SD = Standardabweichung

Eine signifikante Assoziation ($p < 0,05$) war für das schlechtere Abschneiden im Finger-Tapping Test und der Konzentration an PCB 153 im Nabelschnurblut nachweisbar. Für die schlechtere Leistung im Santa Ana Form Board und Finger-Tapping Test wurde ebenfalls eine signifikante Assoziation mit den Konzentrationen an Blei, Quecksilber und PCB 153 im Blut der Kinder beobachtet. Ob die beobachteten Effekte den PCB-Belastungen (umgerechnet auf Gesamt-PCB 1,4 µg/l Plasma) zugeordnet werden können, ist mit dieser Studie aufgrund der Assoziationen auch mit Blei und Quecksilber nicht zu belegen (Boucher et al. 2016).

Fazit: In mehreren Analysen wurde als NOAEL für entwicklungsneurotoxische Effekte eine maternale Konzentration von 1 µg Gesamt-PCB/g Blutfett gefunden. Dem entspricht eine Konzentration von 7 µg Gesamt-PCB bzw. 3,5 µg PCB-Indikatorkongenere/L Plasma.

11.1.2 Geburtsgewicht

Da auch in den Versuchen mit Affen das Geburtsgewicht ein empfindlicher Parameter für eine Exposition gegen PCB ist (siehe 11.2.1.1) und in zahlreichen umweltepidemiologischen Studien Assoziationen von Geburtsgewicht und Exposition gegen PCB (und anderen umweltrelevanten Stoffen) untersucht wurden, werden diese nachfolgend anhand von neueren Reviews dargestellt.

In einer Übersicht wurden 20 epidemiologische Studien analysiert, die bis zum Jahr 2011 zu diesem Thema erschienen sind. Die Mittelwerte oder Mediane der PCB-Konzentrationen reichten von 0,044 bis 1,6 µg Gesamt-PCB/g Blutfett (ca. 0,22 bis 8 µg PCB-Indikator-Kongenere/L Plasma, Umrechnung wie in der Publikation für den Fettgehalt im Blut bei Schwangeren angegeben). Bei 10 der 20 Studien wurde keine signifikante Abnahme des Geburtsgewichts in Abhängigkeit von der maternalen PCB-Konzentration gefunden, obwohl sich die PCB-Belastung mit denen der anderen Studien überlappte. Bei den restlichen 10 Studien wurde eine signifikante negative Assoziation nachgewiesen. Für diese Studien lagen die Konzentrationen, bei denen eine Abnahme des Geburtsgewichts gesehen wurde, zwischen 0,212 und 2,746 µg

Gesamt-PCB/g Blutfett (ca. 1 bis 13 µg PCB-Indikator-Kongenere/L Plasma). Die Autoren konnten aus diesen Daten keine Dosis-Wirkungs-Beziehung ableiten. Es war auch nicht möglich, eine Assoziation zwischen PCB-Belastung und anormalen Geburtsgewicht (< 2500 g) zu zeigen (El Majidi et al. 2012).

In einer Meta-Analyse, in der die Daten von mehr als 7000 Geburten ausgewertet wurden, wurde pro µg PCB 153/L Nabelschnurserum eine Abnahme des Geburtsgewichts um 150 g festgestellt (Govarts et al. 2012). Diese Studie wurde kritisiert, da als Confounder die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft nicht berücksichtigt wurde. Die Gewichtszunahme ist positiv mit dem Geburtsgewicht und gleichzeitig negativ mit dem PCB-Gehalt im Plasma assoziiert (Verner et al. 2013).

Die Studie von Govarts et al. (2012) wurde 2015 erweitert und beinhaltete nun 9000 Geburten aus 11 europäischen Kohorten. Die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft wurde berücksichtigt und für folgende Confounder adjustiert: Kohorte, Alter der Mutter bei Geburt, Parität, Geschlecht des Kindes, Body Mass Index vor der Schwangerschaft, Körpergröße der Mutter, Rauchen während der Schwangerschaft, Ausbildung der Mutter, Zeitpunkt der PCB-Probenahme, Schwangerschaftsdauer und dessen Quadrat (zur stärkeren Gewichtung der Schwangerschaftsdauer). Bei der Meta-Analyse aller Studien wurde pro µg PCB 153/L Nabelschnurserum eine Abnahme des Geburtsgewichts um 171 g errechnet. Der Regressionskoeffizient β reduzierte sich um 48 %, wenn für die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft adjustiert wurde. Bei den Nichtraucherinnen war die negative Assoziation der PCB-Konzentration mit dem Geburtsgewicht bei den Mädchen deutlich stärker als bei den Jungen, was mit anderen Angaben in der Literatur nicht in Einklang steht. Für die Mädchen von Nichtraucherinnen entsprechen 1 µg PCB 153/L Nabelschnurserum einer Abnahme des Geburtsgewichts um 141 g. Der Einfluss der Gewichtszunahme während der Schwangerschaft wurde hier nicht berücksichtigt (Casas et al. 2015).

Geht man davon aus, dass die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft auch in dieser Subgruppe den β -Koeffizienten um 48 % vermindert, entsprechen 1 µg PCB 153/L Nabelschnurserum einer Abnahme des Geburtsgewichts um etwa 70 g. Auffallend an dieser Studie ist, dass die zwei Kohorten mit der höchsten PCB-Belastung die höchsten mittleren Geburtsgewichte aufweisen, was dem Ergebnis der Studie eigentlich widerspricht. Die mittleren Geburtsgewichte der Kohorten reichen von 3181 bis 3729 g.

Es ist fraglich, ob bei einer derart hohen Variabilität alle Confounder soweit berücksichtigt werden können, dass die gefundene negative Assoziation des PCB-Gehalts mit dem Geburtsgewicht korrekt ist. Außerdem gehen die Autoren von einem linearen Zusammenhang aus, d. h. es gibt keine Exposition ohne Effekt. Aufgrund der hohen Streuung der Werte ist dies aber weder zu belegen noch auszuschließen. Wenn man die oben abgeleitete Beziehung, dass 1 µg PCB 153/L Nabelschnurserum eine Abnahme des Geburtsgewichts um etwa 70 g bedeutet, als Worst-case ansieht, entspricht 1 µg PCB 153/L Nabelschnurserum etwa 2,5 bis 5 µg PCB 153/L Maternalserum (Casas et al. 2015) und dies etwa 6,25 bis 12,5 µg PCB-Indikatorkongenere (berechnet aus dem Anteil der Mediankonzentrationen von PCB 153 an der Summe der Indikatorkongenere/L Plasma in den Altersgruppen bis 50 Jahre = 40 % in Tabelle 5). Bei 3 µg PCB-Indikatorkongenere/L Plasma wäre also das Geburtsgewicht

der Mädchen von Nichtraucherinnen nach der obigen Beziehung um 17,5 bis 35 g oder 0,5 bis 1 % bei einem Durchschnittsgewicht von etwa 3400 g vermindert.

In einer Studie aus Schweden war die Summe von PCB 138, PCB 153 und PCB 180 in der Muttermilch bei 413 Schwangerschaften **positiv** mit dem Geburtsgewicht assoziiert. Bei einer Zunahme um 64 µg/kg Milchfett entspricht dies einer Zunahme des Geburtsgewichts um etwa 100 g. In der Studie wurde für die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft adjustiert (Lignell et al. 2013).

Bei sieben europäischen Geburtskohorten mit etwa 2500 Geburten wurde der Zusammenhang zwischen der PCB 153-Konzentration im Serum, in der Muttermilch oder im Nabelschnurblut und dem postnatalen Wachstum der Kinder untersucht. Dabei war die postnatale PCB 153-Exposition der Kinder mit einem signifikant reduzierten Gewicht im Alter von 24 Monaten assoziiert, nicht aber die pränatale Exposition. Kinder mit einer um 183 µg/kg Blutfett erhöhten postnatalen PCB 153-Belastung (dies entspricht der Differenz zwischen dem 75. und dem 25. Perzentil) würden nach diesen Berechnungen im Alter von 24 Monaten 140 g weniger wiegen (Iszatt et al. 2015). Ein 24 Monate altes Kind hat etwa ein Gewicht von 12 kg (WHO 2018). Die berechnete verringerte Gewichtszunahme entspricht 1 % bei einer Zunahme des PCB-Indikator-kongeneren-Spiegels von 3,3 µg/L Plasma (Annahme Verhältnis PCB im Blutfett zu PCB im Plasma von Kindern wie bei Erwachsenen nach El Majidi et al. 2012 und Verhältnis PCB 153 zur Summe der Indikator-kongeneren in der Altersgruppe bis 50 Jahre = 40 % aus Tabelle 5).

Fazit: Die Ergebnisse der Studien zum Geburtsgewicht sind inkonsistent. Das Geburtsgewicht weist eine hohe Variabilität auf und hängt von vielen Faktoren ab. Es ist deshalb fraglich, ob die in manchen Studien gefundene negative Assoziation von PCB und Geburtsgewicht bzw. postnataler Gewichtsentwicklung kausal auf PCB zurückgeführt werden kann. Selbst wenn die gefundenen Dosis-Wirkungs-Beziehungen aus den beiden neuesten und umfangreichsten Meta-Analysen (Casas et al. 2015; Iszatt et al. 2015) kausal auf PCB zurückgeführt werden könnten, würde bei einer Konzentration von ca. 3,5 µg PCB-Indikator-Kongeneren/L maternales Plasma das Geburtsgewicht nur um 1 % verringert werden. Das durchschnittliche Geburtsgewicht von 20 486 Neugeborenen beträgt in einer internationalen Teilkohorte, die ein niedriges Risiko für erniedrigtes Geburtsgewicht hat, $3,3 \pm 0,5$ kg (Villar et al. 2014). Somit ist die Schwankungsbreite des unterdurchschnittlich Geburtsgewichtes 15fach größer als die 1%ige Abnahme des Geburtsgewichtes bei der Konzentration von ca. 3,5 µg PCB-Indikator-Kongeneren/L maternales Plasma.

11.1.3 Schilddrüsenhormone

Mit einer ähnlichen Methodik, wie in El Majidi et al. (2012, 2013) beschrieben, wurden von der gleichen Arbeitsgruppe auch die 19 Kohortenstudien zum Zusammenhang zwischen PCB-Belastung und Schilddrüsenhormonen (Gesamt-T3 und -T4, freies T3 und T4 sowie TSH) bei Schwangeren und Neugeborenen ausgewertet. Nur in einer von zehn als vertrauenswürdig eingeschätzten Studien an Schwangeren fand sich ein Zusammenhang zwischen der PCB-Konzentration und Gesamt-T3. Bei den als vertrauenswürdig eingeschätzten Studien an Neugeborenen konnte kein

Zusammenhang zwischen PCB-Konzentrationen und Schilddrüsenhormonen festgestellt werden. Die Autoren schlossen daraus, dass bei 1 µg Gesamt-PCB/g Fett im maternalen Plasma entsprechend 7 µg Gesamt-PCB bzw. 3,5 µg PCB-Indikator-Kongener/L Plasma kein signifikanter Einfluss auf die Schilddrüsenhormone der Mütter und ihrer Neugeborenen nachzuweisen ist (El Majidi et al. 2014).

11.2 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

11.2.1 Reproduktionstoxizität

11.2.1.1 Entwicklungstoxizität

Eine ausführliche Darstellung der Studien zur Bewertung der Entwicklungstoxizität erfolgte in der MAK-Begründung (Hartwig 2013)

Die niedrigchlorierten Biphenyle zeigen die Exposition am Arbeitsplatz an, wohingegen die höher chlorierten meist aus der Nahrung stammen. Im Folgenden sind die bewertungsrelevanten Studien an Affen mit niedrig und höher chlorierten Biphenylen mit Angaben zur inneren Belastung nochmals kurz zusammengefasst.

Je sieben Rhesusaffen pro Gruppe erhielten 0, 0,25 oder 1 mg Aroclor 1016/kg Futter (0, 8 oder 30 µg Aroclor 1016/kg Körpergewicht (KG) und Tag, 21,8 Monate lang) 7 Monate vor der Verpaarung, während der Verpaarung und Trächtigkeit, sowie 4 Monate lang nach der Geburt. Bei 30 µg Aroclor 1016/kg KG und Tag war das Geburtsgewicht verringert. Es zeigten sich bei den Nachkommen postnatal bis zur Entwöhnung eine Hyperpigmentierung am Haaransatz, die sich im Alter von 14 Monaten zurückgebildet hatte, und im Alter von 14 Monaten sowie im vierten bis sechsten Lebensjahr Defizite im Verhalten und Lernen. Die Konzentration an chlorierten Biphenylen im Blut der Muttertiere betrug bei der Dosis von 8 bzw. 30 µg Aroclor 1016/kg KG und Tag 12 ± 6 bzw. 27 ± 8 µg Gesamt-PCB/L Serum (Barsotti und Van Miller 1984; Schantz et al. 1989, 1991).

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 (Arnold et al. 1995). Dies entspricht etwa 10 µg Gesamt-PCB/L Blut bzw. 20 µg Gesamt-PCB/L Plasma (Arnold et al. 1993 a, b). 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)

Wegen der ubiquitären und in früheren Jahren noch höheren Hintergrundexposition der Bevölkerung (z. B. betrogen 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 hochchlorierte Kongener/L Plasma 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. Die Befunde an der Haut und den Nägeln beim Affen werden daher nicht zur Bewertung der fruchtschädigenden Wirkung für den Menschen herangezogen.

In einer weiteren Studie an Affen treten nach 14-monatiger Behandlung ab 25 µg Aroclor 1254/kg KG ein erniedrigtes Geburtsgewicht und eine erniedrigte Körpergewichtszunahme bei den Nachkommen auf, der NOAEL ist 5 µg Aroclor 1254/kg KG und Tag (US EPA 1996). Dagegen wurden nach 76-monatiger Behandlung mit bis zu 80 µg Aroclor 1254/kg KG und Tag keine Veränderungen dieser Parameter beobachtet (Arnold et al. 1995). Die US EPA leitet ebenfalls einen NOAEL für Entwicklungstoxizität von 5 µg Aroclor 1254/kg KG und Tag ab (US EPA 1996).

Zusammenfassung:

Für entwicklungstoxische Effekte nach oraler PCB-Gabe ist der Affe die empfindlichste Versuchstierspezies. Der NOAEL für pränatale Entwicklungstoxizität beträgt für die mono-, di- und trichlorierten Biphenyle und die niedrigchlorierten Gemische 8 µg Aroclor 1016/kg KG und Tag, was eine innere Belastung von 12 µg Gesamt-PCB/L Plasma bedeutet (siehe Tabelle 4). Entwicklungsneurotoxizität zeigte sich erst bei 30 µg Aroclor 1016/kg KG und Tag, bzw. bei 27 µg Gesamt-PCB/L Plasma. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität der tetra- und höherchlorierten Biphenyle und deren Gemische beträgt 5 µg Aroclor 1254/kg KG und Tag bzw. 20 µg Gesamt-PCB/L Plasma (siehe Tabelle 4).

Tab. 4: NOAEL und LOAEL zur Entwicklungstoxizität und inneren Belastung beim Affen

PCB-Gemisch	NOAEL	LOAEL	Literatur
Aroclor 1016	8 µg/kg KG und Tag	30 µg/kg KG und Tag: Geburtsgewicht ↓, Defizite im Verhalten und Lernen	Barsotti und Van Miller 1984; Schantz et al. 1989, 1991
	innere Belastung: 12 ± 6 µg Gesamt-PCB/L Serum	innere Belastung: 27 ± 8 µg Gesamt-PCB/L Serum	Barsotti und Van Miller 1984
Aroclor 1254	5 µg/kg KG und Tag	25 µg/kg KG und Tag: Geburtsgewicht ↓	US EPA 1996
	innere Belastung: 10 µg/L Vollblut ≙ 20 µg Gesamt-PCB/L Plasma	innere Belastung: ca. 40 µg/L Vollblut (extra- poliert) ≙ 80 µg Gesamt-PCB/L Plasma	Arnold et al. 1993 a, b

11.3 Hintergrundbelastung und Expositionsdaten

Messungen im Blut

Bei einer Gruppe von 105 Nichtrauchern wurden Blutkonzentrationen der sechs Indikatorkongenere und der 12 dioxinähnlichen Kongenere bestimmt. Die Nachweisgrenze betrug 0,01 µg/L Plasma. Da alle Messwerte für PCB 52 unterhalb der Nachweisgrenze lagen, wird dieses Kongener nicht in der Tabelle 5 aufgeführt. Für die einzelnen 12 dioxinähnlichen Kongenere wurden jeweils Konzentrationen im Bereich der Nachweisgrenze gemessen, die bei den über 60-Jährigen bei maximal 0,34 µg/L Plasma für das Kongener PCB 156 und 0,295 µg/L für das Kongener PCB 118 lagen. Die 95. Perzentile der Gesamt-PCB-Konzentrationen lagen für die Altersgruppe der 21- bis 50-Jährigen im Bereich von 1,57 bis 4,56 µg/L Plasma (siehe Tabelle 5) (Schettgen et al. 2011).

Tab. 5: PCB-Blutkonzentrationen bei Nichtrauchern der Allgemeinbevölkerung (modifiziert nach Schettgen et al. 2011)

	Konzentration [µg/L Plasma]					Σ-PCB
	PCB 28	PCB 101	PCB 138	PCB 153	PCB 180	
21–30 Jahre¹⁾ (Anzahl)	8	6	15	15	15	
Median	0,011	< 0,01	0,21	0,271	0,173	0,668
95. Perzentil	0,028	0,021	0,468	0,597	0,476	1,571
Maximalwert	0,029	0,034	0,564	0,705	0,561	1,898
31–40 Jahre¹⁾ (Anzahl)	10	9	15	15	15	
Median	0,012	0,011	0,358	0,527	0,417	1,355
95. Perzentil	0,025	0,018	0,775	1,035	0,699	2,535
Maximalwert	0,026	0,02	0,914	1,206	0,896	3,071
41–50 Jahre¹⁾ (Anzahl)	10	6	15	15	15	
Median	0,016	< 0,01	0,347	0,528	0,531	1,34
95. Perzentil	0,029	0,019	1,235	1,669	1,616	4,562
Maximalwert	0,029	0,027	1,458	1,889	2,588	5,984
51–60 Jahre¹⁾ (Anzahl)	10	6	15	15	15	
Median	0,014	<0,01	0,613	0,903	0,892	2,432
95. Perzentil	0,033	0,02	1,655	2,005	1,678	5,291
Maximalwert	0,046	0,027	1,794	2,514	2,312	6,643
>60 Jahre¹⁾ (Anzahl)	9	7	15	15	15	
Median	0,016	<0,01	0,874	1,338	1,292	3,608
95. Perzentil	0,037	0,017	1,542	2,223	1,876	5,53
Maximalwert	0,048	0,021	1,544	2,3	1,969	5,724

¹⁾ Lebensalter

Bei 209 über die Innenraumluft mit PCB belasteten Personen (Alter: Median 35 Jahre) und 98 Kontrollpersonen (Alter: Median 42 Jahre) wurden die Plasmakonzentrationen bestimmt (siehe Tabelle 6). Bei den Kontrollpersonen lagen die Mediane der Plasmakonzentrationen für PCB 28, PCB 52 und PCB 101 unterhalb der Nachweisgrenze. Maximalwerte wurden mit 0,059 für PCB 28, 0,029 für PCB 52 und 0,015 µg/L Plasma für PCB 138 angegeben. Damit waren die Plasmakonzentrationen der Kontrollpersonen in der gleichen Größenordnung wie die bei Schettgen et al. (2011) publizierten Messwerte. Bei den über die Luft exponierten Personen waren die Plasmakonzentrationen dieser drei Indikatorkongenere signifikant erhöht, nicht jedoch die der höherchlorierten Indikatorkongenere PCB 138, PCB 153 und PCB 180, was auf die höhere Konzentration der stärker flüchtigen Tri- und Tetrachlorbiphenyle in der Luft zurückzuführen ist. Ebenso wurde eine signifikante Erhöhung der Plasmakonzentration für die dioxinähnlichen Kongenere PCB 105 und PCB 118 beobachtet. Für die Summe der dioxinähnlichen PCB-Kongenere waren die Plasmakonzentrationen nicht signifikant erhöht (Schettgen et al. 2012).

Tab. 6: Raumluft- und Plasmakonzentrationen von PCB bei Exposition in der Innenraumluft (Schettgen et al. 2012)

Innenraumluft [ng/m³]							
PCB-Kongener	28	52	101	138	153	180	Σ6PCB × 5
Median	140	160	29	3	2	< 1	1740
95. Perzentil	320	348	86	22	13	2	3740
Max	450	470	150	31	21	3	4280
Belastete [µg/L Plasma]							
PCB-Kongener	28	52	101	138	153	180	Σ
Median	0,087	0,024	0,012	0,253	0,380	0,279	1,035
95. Perzentil	0,352*	0,091*	0,046*	0,846	1,256	1,085	3,676
Max	0,878	0,426	0,123	2,226	3,360	3,179	10,2
Kontrollen [µg/L Plasma]							
PCB-Kongener	28	52	101	138	153	180	Σ
Median	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,263	0,392	0,301	0,971
95. Perzentil	0,021	< 0,01	< 0,01	0,92	1,492	1,148	3,591
Max	0,059	0,029	0,015	2,437	3,523	3,186	9,25

* p < 0,001

Für Personen aus Nordrhein-Westfalen und Hessen wurden PCB-Konzentrationen im Plasma von September 2010 bis März 2014 erhoben. Es wurden nur die Daten zu PCB 138, PCB 153 und PCB 180 berichtet, da die anderen drei Indikator-Kongenere nicht relevant zur Belastung beitrugen (Schettgen et al. 2015) (siehe Tabelle 7). Unter der Annahme, dass die PCB-Belastung für Frauen und Männer in den Altersgruppen etwa gleich ist, würden 0,5 % der Frauen bis 45 Jahre eine Konzentration von 3,5 µg PCB-Indikatorkongenere/L Plasma überschreiten.

Tab. 7: Hintergrundbelastung mit chlorierten Biphenylen im Blutplasma in unterschiedlichen Altersgruppen (Schettgen et al. 2015)

	Konzentration [µg/L Plasma]			
	PCB 138	PCB 153	PCB 180	Σ-PCB
18–25 Jahre¹⁾ (157)²⁾				
Median	0,12	0,17	0,10	0,38
95. Perzentil	0,25	0,38	0,29	0,88
Maximalwert	0,58	0,84	0,40	1,80
26–35 Jahre¹⁾ (710)²⁾				
Median	0,15	0,21	0,14	0,5
95. Perzentil	0,33	0,49	0,34	1,14
Maximalwert	0,71	0,89	0,77	2,37
36–45 Jahre¹⁾ (400)²⁾				
Median	0,24	0,37	0,29	0,92
95. Perzentil	0,53	0,79	0,65	1,95
Maximalwert	1,08	1,55	1,43	3,57
46–55 Jahre¹⁾ (525)²⁾				
Median	0,39	0,63	0,57	1,58
95. Perzentil	0,93	1,41	1,23	3,54
Maximalwert	1,70	2,65	4,59	8,19
56–65 Jahre¹⁾ (357)²⁾				
Median	0,56	0,92	0,87	2,41
95. Perzentil	1,26	1,94	1,87	4,82
Maximalwert	3,98	5,45	9,08	18,50

¹⁾ Lebensalter

²⁾ Anzahl Untersuchter

Von 37 Frauen und 33 Männern im Alter von 4 bis 76 Jahren (Median 42 Jahre), die im Umkreis von 100 bis 1000 Meter einer Recyclingfirma lebten, wurde einmalig eine Blutprobe im Jahr 2013 auf den Gehalt von PCB untersucht. Zehn Teilnehmer waren Raucher. Bei allen Teilnehmern lagen die Blutkonzentrationen unterhalb des Referenzwertes von 1–7,8 µg/L für die Summe von PCB 138, PCB 153 und PCB 180 (HBM-Kommission 2003). Eine vermutete erhöhte Belastung durch Emissionen von PCB aus dieser Fabrik war somit nicht nachweisbar (Fromme et al. 2015). Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass aufgrund der abnehmenden Hintergrundbelastung in den jüngeren Altersgruppen bis 49 Jahren die Referenzwerte in den letzten 10 Jahren deutlich abgenommen haben (Umweltbundesamt 2016).

In einer Studie an 27 Frauen und 16 Männern (Alter: Median 57 Jahre), die länger als 2 Jahre gegen PCB-kontaminierte Innenraumluft exponiert waren, wurden im Vollblut und Plasma alle 209 PCB-Kongenere analysiert. Eine Gruppe von 21 Männern und 21 Frauen, die nicht gegen PCB über die Luft exponiert waren, diente als Kontrollkollektiv (Alter: Median 46 Jahre). Für die Gesamtsumme aller PCB-Kongenere wurden Vollblutkonzentrationen für die Exponierten von 99 bis 2152 ng PCB/g Blutfett (Median: 454 ng/g Blutfett; 95. Perzentil: 1404 ng/g Blutfett) und für die Kontrollgruppe Konzentrationen im Blutplasma von 52 bis 933 ng PCB/g Blutfett (Median: 226 ng/g Blutfett; 95. Perzentil: 642 ng/g Blutfett) gemessen. Die höchsten Anteile im Vollblut bzw. Blutplasma hatten PCB 153 (24 % bzw. 26 %), PCB 180/193 (17 % bzw. 18 %) und PCB 138/160 (8 % bzw. 11 %). PCB 28 wurde nur bei den Exponierten nachgewiesen. Die Summe der drei Indikatorkongenere PCB 138, PCB 153 und PCB 180 machte 49 % im Vollblut und 55 % im Plasma der Gesamt-PCB-Menge aus. Die Messdaten dieser Untersuchung zeigen, dass auch hier der angewendete Faktor 2 bei der Umrechnung von den üblichen sechs Indikatorkongeneren auf den Gesamt-PCB-Gehalt in der richtigen Größenordnung liegt (Kraft et al. 2017). In einer früheren Publikation werden die Blutkonzentrationen der 6 Indikatorkongenere der Kontrollgruppe, die nicht über kontaminierte Innenraumluft gegen PCB exponiert war, angegeben (Alter: 20 bis 68 Jahre) (Fromme et al. 2016). Angaben über die Luft- und Plasmakonzentrationen einzelner Kongenere erfolgte aus einem Teilkollektiv von 35 Personen (Alter: Median 58 Jahre), die 40 Stunden pro Woche 2 bis 44 Jahre lang über die Innenraumluft exponiert waren (siehe Tabelle 9) (Kraft et al. 2018).

Tab. 8: PCB-Belastung von Anwohnern einer Recyclingfirma (Fromme et al. 2015)

PCB-Kongener	28	52	101	138	153	180	ΣPCB ¹⁾
	µg/L Vollblut						
Median	0,003	0,001	0,001	0,082	0,152	0,153	0,773
95. Perzentil	0,008	0,002	0,003	0,552	0,995	1,022	4,895
Max	0,02	0,005	0,004	0,621	1,138	1,079	5,617

¹⁾ Summe der Kongenere PCB 138, PCB 153 und PCB 180 multipliziert mit 2

Tab. 9: Raumluft- und Blut-/Plasmakonzentrationen bei Belastung in der Innenraumluft und bei Kontrollpersonen (Fromme et al. 2016; Kraft et al. 2017, 2018)

Innenraumluft [ng/m³] (Kraft et al. 2018)							
PCB-Kongener	28	52	101	138	153	180	Σ6PCB × 5
Median	25	57	13	2,8	1,8	0,28	479
95. Perzentil	123	250	49	9,7	5,8	1,2	2297
Max	214	305	78	11	7,8	1,4	2797
Kontrollen [µg/L Plasma] (Fromme et al. 2016)							
PCB-Kongener	28	52	101	138	153	180	Σ6PCB
Median	0,002	n.a.	0,001	0,15	0,32	0,29	ca. 0,76
95. Perzentil	0,01	n.a.	0,006	0,44	0,93	0,88	ca. 2,27
Max	0,006	ca. 0,007 [1,02 ng/g ²]	0,007	0,46	1,21	1,39	ca. 3,08
Belastete und Kontrollen (Kraft et al. 2017, 2018)							
	Belastete			Kontrollen			
PCB-Kongener	28³⁾	Σ209 PCB Vollblut		Σ209 PCB Plasma			
Median	0,041 µg/L ¹⁾	454 ng/g ²⁾		1,6 µg/L ¹⁾	226 ng/g ²⁾ 1,58 µg/L ¹⁾		
95. Perzentil	0,130 µg/L ¹⁾	1404 ng/g ²⁾		4,9 µg/L ¹⁾	642 ng/g ²⁾ 4,49 µg/L ¹⁾		
Max	0,137 µg/L ¹⁾	2152 ng/g ²⁾		7,5 µg/L ¹⁾	933 ng/g ²⁾ 6,53 µg/L ¹⁾		

¹⁾ aus den Daten der Publikationen (ng/g Blutfett) umgerechnet, Annahmen: Faktor 3,5 für Vollblut, Faktor 7 für Plasma

²⁾ ng/g Blutfett

³⁾ im Vollblut

Bei 188 Frauen bzw. Schwangeren im Alter von 16–45 Jahren, die von 2009 bis 2018 durch Innenraumluft potentiell gegenüber PCB belastet gewesen sind, wurden die Plasmakonzentrationen der 6 Indikator-Kongeneren (PCB 28, PCB 52, PCB 101, PCB 138, PCB 153 und PCB 180) bestimmt. Für die Summe der 6 Indikator-Kongeneren ergab sich ein Median von 0,36 µg/L Plasma und ein 95. Perzentil von 1,39 µg/L Plasma mit dem Minimum unterhalb der Nachweisgrenze und dem Maximum von 2,95 µg/L Plasma (Göen und Drexler 2018).

11.4 Bewertung

Fruchtschädigende Wirkung:

Die Konzentration beim NOAEL von 5 µg Aroclor 1254/kg KG und Tag für Entwicklungstoxizität beträgt beim Affen 10 µg/L Vollblut, was einer Konzentration von 20 µg Gesamt-PCB/L Plasma entspricht; beim NOAEL von 8 µg Aroclor 1016/kg KG und Tag sind das 12 µg Gesamt-PCB/L Plasma. Die entsprechenden LOAEL sind 80 bzw. 27 µg Gesamt-PCB/L Plasma. Beide NOAEL sind in derselben Größen-

ordnung, sodass eine ähnliche Wirkungsstärke von niedrig- und hochchlorierten PCB anzunehmen ist.

Der BAT-Wert ist 15 µg PCB-Indikatorkongenere/L Plasma, er gilt für nicht-dioxin-ähnliche PCB-Kongenere. Die Ableitung des BAT-Werts stützt sich auf Tierversuchsdaten, wobei die bei Ratten beobachtete Leberhypertrophie als kritischer toxischer Effekt herangezogen wurde. Bei Einhaltung des BAT-Wertes ist kein ausreichender Abstand zu den NOAEL für Entwicklungstoxizität beim Affen von 20 µg Gesamt-PCB/L Plasma bzw. 12 µg Gesamt-PCB/L Plasma gegeben. Zusätzlich weisen epidemiologische Daten beim Menschen auf eine entwicklungstoxische Wirkung der chlorierten Biphenyle hin. Deshalb gilt die Schwangerschaftsgruppe B auch bei Einhaltung des BAT-Werts.

Hinweis auf Voraussetzung für Schwangerschaftsgruppe C:

Daten beim Menschen

Für die PCB liegen umfangreiche epidemiologische Studien zu den empfindlichsten Endpunkten Entwicklungsneurotoxizität und Geburtsgewichtsverminderung vor. Diese werden für die Angabe einer Plasmakonzentration ohne fruchtschädigende Wirkung für den Menschen herangezogen.

Bezüglich der Entwicklungsneurotoxizität kann aus der Studie von Jacobson et al. (2002) ein NOAEL von 7 µg Gesamt-PCB/L Plasma bzw. bezogen auf die 6 Indikator-Kongenere ein Wert von 3,5 µg PCB-Indikator-Kongenere/L Plasma abgeleitet werden. In weiteren Meta-Analysen (El Majidi et al. 2013) wurde dieser NOAEL bestätigt.

Dieser Wert widerspricht auch nicht den für die Endpunkte vermindertes Geburtsgewicht und postnatale Gewichtsentwicklung abgeleiteten Dosis-Wirkungs-Beziehungen. Dabei ist fraglich, ob die in den Studien gefundenen Dosis-Wirkungs-Beziehungen (Casas et al. 2015; Iszatt et al. 2015) kausal auf PCB zurückgeführt werden können. Selbst wenn dies gegeben wäre, würde sich bei einer Belastung gegen 3,5 µg PCB-Indikator-Kongenere/L maternales Plasma rechnerisch eine Verringerung des Körpergewichts (Geburtsgewicht und postnatale Gewichtsentwicklung) von nur 1 % ergeben, was 15fach niedriger als die durchschnittliche Schwankungsbreite des unterdurchschnittlichen Geburtsgewichts von Neugeborenen ist.

Bei einer inneren Belastung von 3,5 µg PCB-Indikator-Kongenere/L maternales Plasma ist auch nicht mit einer Beeinträchtigung von Schilddrüsenhormonen bei Neugeborenen zu rechnen (El Majidi et al. 2014).

Tierdaten

Beim Vorliegen tierexperimenteller Studien sollte in der Regel die NOAEC für Entwicklungstoxizität aus Nagetieren das Zehnfache des MAK-Wertes betragen, um die fehlenden Informationen über den Menschen auszugleichen und den Stoff der Schwangerschaftsgruppe C zuordnen zu können. Dies kann analog auch auf die innere Belastung und somit auch für den BAT-Wert angewendet werden. Ausgehend von dem höheren der beiden NOAEL von 20 µg Gesamt-PCB/L Plasma für entwicklungstoxische Effekte beim Affen würde sich eine Plasmakonzentration von 2 µg Gesamt-PCB/L Plasma (1 µg PCB Indikatorkongenere/L Plasma) ergeben. Es ist anzunehmen, dass es weniger Unterschiede zwischen Affen und Menschen im Vergleich zu Nagetieren und Menschen gibt und deshalb wahrscheinlich, unter Berücksichtigung der epidemiologischen Daten ein geringerer Abstand als 10 angemessen wäre. Damit würden die Tierversuchsdaten dem aus den epidemiologischen Studien abgeleiteten Wert von 3,5 µg PCB-Indikatorkongenere/L Plasma nicht widersprechen.

Fazit:

Aus den oben beschriebenen Daten und Berechnungen ergibt sich, dass bis zu einer Konzentration von 3,5 µg PCB-Indikatorkongenere/L Plasma eine fruchtschädigende Wirkung nicht anzunehmen ist.

12 Literatur

- Arnold DL, Bryce F, Stapley R, McGuire PF, Burns D, Tanner JR, Karpinski K (1993 a) Toxicological consequences of Aroclor 1254 ingestion by female rhesus (*Macaca mulatta*) monkeys. Part 1A. Prebreeding phase: clinical health findings. *Food Chem Toxicol* 31: 799–810
- Arnold DL, Bryce F, Karpinski K, Mes J, Fernie S, Tryphonas H, Truelove J, McGuire PF, Burns D, Tanner JR, Stapley R, Zawidzka ZZ, Basford D (1993 b) Toxicological consequences of Aroclor 1254 ingestion by female rhesus (*Macaca mulatta*) monkeys. Part 1B. Prebreeding phase: clinical and analytical laboratory findings. *Food Chem Toxicol* 31: 811–824
- Arnold DL, Bryce F, McGuire PF, Stapley R, Tanner JR, Wrenshall E, Mes J, Fernie S, Tryphonas H, Hayward S, Malcolm S (1995) Toxicological consequences of Aroclor 1254 ingestion by female rhesus (*Macaca mulatta*) monkeys. Part 2. Reproduction and infant findings. *Food Chem Toxicol* 33: 457–474
- Barsotti DA, Van Miller JP (1984) Accumulation of a commercial polychlorinated biphenyl mixture (Aroclor 1016) in adult rhesus monkeys and their nursing infants. *Toxicology* 30: 31–44
- Boucher O, Muckle G, Ayotte P, Dewailly E, Jacobson SW, Jacobson JL (2016) Altered fine motor function at school age in Inuit children exposed to PCBs, methylmercury, and lead. *Environ Int* 95: 144–151
- Carrier G, Bouchard M, Gosselin NH, El Majidi (2007) Réévaluation des risques toxicologiques des Biphenyls Polychlorés. Institut National de Santé Publique du Quebec – Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels. https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/617-Reevaluation_Risques_BPC2.pdf (zuletzt aufgerufen am: 18.12.2018)
- Casas M, Nieuwenhuijsen M, Martínez D, Ballester F, Basagaña X, Basterrechea M, Chatzi L, Chevrier C, Eggesbø M, Fernandez ME, Govarts E, Guxens M, Grimalt JO, Hertz-Picciotto I (2015) Prenatal exposure to PCB-153, p,p'-DDE and birth outcomes in 9000 mother-child pairs: exposure-response relationship and effect modifiers. *Environ Int* 74: 23–31
- Drexler H, Hartwig A (Hrsg.) (2016) Addendum zu Chlorierte Biphenyle. Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW), 22. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- El Majidi N, Bouchard M, Gosselin NH, Carrier G (2012) Relationship between prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and birth weight: a systematic analysis of published epidemiological studies through a standardization of biomonitoring data. *Regul Toxicol Pharmacol* 64: 161–176
- El Majidi N, Bouchard M, Carrier G (2013) Systematic analysis of the relationship between standardized prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and mental and motor development during follow-up of nine children cohorts. *Regul Toxicol Pharmacol* 66: 130–146.
- El Majidi N, Bouchard M, Carrier G (2014) Systematic analysis of the relationship between standardized biological levels of polychlorinated biphenyls and thyroid function in pregnant women and newborns. *Chemosphere* 98: 1–17.

- Fromme H, Albrecht M, Appel M, Hilger B, Völkel W, Liebl B, Roscher E (2015) PCBs, PCDD/Fs, and PBDEs in blood samples of a rural population in South Germany. *Int J Hyg Environ Health* 218: 41–46
- Fromme H, Hilger B, Albrecht M, Gries W, Leng G, Völkel W (2016) Occurrence of chlorinated and brominated dioxins/furans, PCBs, and brominated flame retardants in blood of German adults. *Int J Hyg Environ Health* 219: 380–388
- Göen T, Drexler H (2018) Deskriptive Auswertung anlassbezogener Biomonitoring-Untersuchungen des IPASUM von Frauen im gebärfähigen Alter (Zeitraum 2009–2018). Mitteilung vom 11.04.2018 an die Kommission
- 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: 162–170
- 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: 153–158
- Hara I (1985) Health status and PCBs in blood of workers exposed to PCBs and of their children. *Environ Health Perspect* 59: 85–90
- Hartwig A (Hrsg) (2013) Chlorierte Biphenyle. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 55. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Hartwig A (Hrsg) (2016) Chlorierte Biphenyle. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 60. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- HBM-Kommission (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. *Umweltmed Forsch Prax* 8: 289–298
- HBM-Kommission (2012) Humanbiomonitoring-(HBM)-Werte für Polychlorierte Biphenyle (PCB) im Blut. *Bundesgesundheitsblatt* 2012 (55)
- Izatt N, Stigum H, Verner MA, White RA, Govarts E, Murinova LP, Schoeters G, Trnovec T, Legler J, Pelé F, Botton J, Chevrier C, Wittsiepe J, Ranft U, Vandentorren S, Kasper-Sonnenberg M, Klümper C, Weisglas-Kuperus N, Polder A, Eggesbø M (2015) Prenatal and Postnatal Exposure to Persistent Organic Pollutants and Infant Growth: A Pooled Analysis of Seven European Birth Cohorts. *Environ Health Perspect* 123: 730–736
- 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
- Kraft M, Rauchfuss K, Sievering S, Wöckner M, Neugebauer F, Fromme H (2017) Quantification of all 209 PCB congeners in blood-Can indicators be used to calculate the total PCB blood load? *Int J Hyg Environ Health* 220: 201–208
- Kraft M, Sievering S, Grün L, Rauchfuss K (2018) Mono-, di-, and trichlorinated biphenyls (PCB 1-PCB 39) in the indoor air of office rooms and their relevance on human blood burden. *Indoor Air* 28: 441–449
- Lignell S, Aune M, Darnerud PO, Hanberg A, Larsson SC, Glynn A (2013) Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) may influence birth weight among infants in a Swedish cohort with background exposure: a cross-sectional study. *Environ Health* 12: 44

- Needham LL, Grandjean P, Heinzow B, Jørgensen PJ, Nielsen F, Patterson DG Jr, Sjödin A, Turner WE, Weihe P (2011) Partition of environmental chemicals between maternal and fetal blood and tissues. *Environ Sci Technol* 45: 1121–1126
- 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, Levin ED, Bowman RE (1991) Long-term neurobehavioral effects of perinatal polychlorinated biphenyl (PCB) exposure in monkeys. *Environ Toxicol Chem* 10: 747–756
- Schettgen T, Gube M, Alt A, Fromme H, Kraus T (2011) 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 (2012) Biological monitoring of indoor-exposure to dioxin-like and non-dioxin-like polychlorinated biphenyls (PCB) in a public building. *Toxicol Lett* 213: 116–121
- Schettgen T, Alt A, Esser A, Kraus T (2015) Current data on the background burden to the persistent organochlorine pollutants HCB, p,p'-DDE as well as PCB 138, PCB 153 and PCB 180 in plasma of the general population in Germany. *Int J Hyg Environ Health* 218: 380–385
- Taylor PR, Lawrence CE, Hwang HL, Paulson A (1984) Polychlorinated biphenyls: influence on birthweight and gestation. *Am J Public Health* 74: 1153–1154
- Taylor PR, Stelma JM, Lawrence CE (1989) The relation of polychlorinated biphenyls to birth weight and gestational age in the offspring of occupationally exposed mothers. *Am J Epidemiol* 129: 395–406
- Umweltbundesamt (2016) Aktualisierung der Referenzwerte für polychlorierte Biphenyle (PCB) im Blut. Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsblatt* 59: 1020–2017
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (1996) Integrated Risk Information System (IRIS): Aroclor 1254 [CASRN 11097-69-1], US EPA, Washington, DC, <http://www.epa.gov/iris/subst/0389.htm> (zuletzt aufgerufen am: 18.12.2018)
- Verner MA, McDougall R, Glynn A, Andersen ME, Clewell HJ 3rd, Longnecker MP (2013) Is the relationship between prenatal exposure to PCB-153 and decreased birth weight attributable to pharmacokinetics? *Environ Health Perspect* 121:1219-1224
- Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, Lambert A, Papatgeorgiou AT, Carvalho M, Jaffer YA, Gravett MG, Purwar M, Frederick IO, Noble AJ, Pang R, Barros FC, Chumlea C, Bhutta ZA, Kennedy SH, for the International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st) (2014) International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 384: 857–868
- WHO (2018) Child growth standards, http://www.who.int/childgrowth/standards/weight_for_age/en/ (zuletzt aufgerufen am 18.12.2018)

Autoren: B. Brinkmann, R. Bartsch, G. Schriever-Schwemmer, H. Drexler (Leiter der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“, Deutsche Forschungsgemeinschaft), A. Hartwig (Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft), MAK Commission (Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft)

Verabschiedet von der Arbeitsgruppe: 19.06.2018