
CHAPTER 5: ZUSAMMENFASSUNG

Die Produktion und Verwendung industrieller Chemikalien ist in den vergangenen 50 Jahren nahezu exponentiell angestiegen. Zur Zeit werden täglich ca. 10 neue Chemikalien auf den Markt gebracht. Während dieser Zeitspanne konnte ein signifikanter Anstieg von Entwicklungsstörungen beim Menschen beobachtet werden, welcher mit der Exposition gegenüber Chemikalien, die in der Umwelt persistieren, in Zusammenhang gebracht wird. Diese Hypothese wird durch Ergebnisse verschiedener epidemiologischer Studien gestützt, in welchen eine signifikante Korrelation zwischen einigen Störungen und Krankheiten beim Menschen (z.B. verminderte Zeugungsfähigkeit beim Mann, Anstieg neurologischer

Entwicklungsstörungen bei Kindern) und dem Vorkommen bestimmter Umweltkontaminanten, wie z.B. DDT, Blei, Quecksilber oder PCBs, festgestellt wurde. Das Flammschutzmittel Polybromierter Diphenylether (PBDE) ist eines dieser persistierenden Chemikalien, welches im Laufe der letzten Jahrzehnte in zunehmender Konzentration in biologischen Proben aus der Umwelt gefunden wurde und daher ein Gesundheitsrisiko darstellen kann. PBDE werden auf Grund ihrer hervorragenden feuerabweisenden Eigenschaften in großen Mengen in verschiedenen industriell gefertigten Materialien verwendet und kommen daher ubiquitär in der Umwelt vor. Experimentelle Studien an Nagern darauf hin, dass diese Substanzklasse eine breite Spanne an toxischen Eigenschaften besitzt. So wurden bei Labortieren Effekte auf den Schilddrüsenhormonhaushalt, auf Enzyme des hepatischen Stoffwechsels und auf das Verhalten beschrieben. Es existiert jedoch nur wenig Information über mögliche Effekte auf Reproduktion und prä- oder postnatale Entwicklung. Die Exposition während kritischer Phasen der Organogenese und die Empfindlichkeit des sich entwickelnden Organismus gegenüber geringen Veränderungen des Hormonhaushalts kann zu lang anhaltenden und oft permanenten Effekten führen, die als „organisational effects“ bezeichnet werden.

In dieser Arbeit wurden verschiedene Aspekte zur Toxizität des Kongeners PBDE 99 bei der Ratte untersucht. Hierfür wurden Dosierungen verwendet, die sich im Bereich der Konzentrationen bewegte, denen Menschen in der Umwelt ausgesetzt sind. Es wurden zwei Experimente durchgeführt, in welchen trächtige Wistar Ratten per Schlundsonde an Tag 6 der Trächtigkeit einmalig mit 60 µg und 300 µg PBDE 99/kg Körpergewicht behandelt wurden. In Experiment I wurden die Gewebekonzentrationen von PBDE 99, die Wirkung auf den Schilddrüsenhormonstatus sowie die Aktivitäten bestimmter Leberenzyme bei den Muttertieren und den Nachkommen während der Laktationsperiode untersucht. Ziel von Experiment II war es mögliche Langzeiteffekte, die während der Pubertät und des Erwachsenenalters auftreten können, zu untersuchen. Um mögliche Schilddrüsenhormonvermittelte Effekte bestimmen zu können, wurde eine zusätzliche Gruppe als Positivkontrolle von Tag 7 bis Tag 21 der Trächtigkeit mit der goitrogenen Substanz 6-n-Propyl-2-Thiouracil (PTU) über das Trinkwasser in einer Konzentration von 5mg/Liter behandelt. Die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse zeigen, dass die Exposition von sich in der Entwicklung befindenden Rattenfeten gegenüber niedrigen Dosierungen von PBDE 99 zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen der Nachkommen führt.

In Experiment I wurden die Schilddrüsenhormonkonzentrationen der Muttertiere und ihrer Nachkommen während der Laktationsperiode gemessen. Es kam bei den Muttertieren zu Anfang der Laktation und bei den Nachkommen zum Ende der Laktation zu einer Verminderung der Konzentration von Thyroxin (T4) im Blut. Zusätzlich zeigten sich leichte Veränderungen der hepatischen Stoffwechsellenzyme. Die Ethoxyresorufin-*O*-deethylase (EROD) Aktivität der Muttertiere war signifikant erniedrigt, während die männlichen Nachkommen gegen Ende der Laktation eine Erhöhung der EROD Aktivität aufwiesen. Darüberhinaus zeigten nur die Nachkommen an Tag 1 postnatal (PND) eine leichte Erhöhung des Phase II Enzyms Uridin-diphosphoglucuronosyl-transferase (UDPGT). Schilddrüsenhormone sind unerlässlich bei der Regulierung verschiedener physiologischer Prozesse. Eine Änderung des Schilddrüsenhormonhaushalts während kritischer Phasen in der Entwicklung kann daher zu „organisational“ Effekten führen, die die Gesundheit der Nachkommen beeinträchtigen. Hinzu kommt, dass die Veränderungen der Enzymaktivitäten in der Leber zu einer Störung des Gleichgewichts zwischen der Ausscheidungsrate und der Bildung toxischer Metaboliten führen kann. So können kleine Veränderungen der Stoffwechselrate in der Leber den sich in der Entwicklung befindenden Organismus mit hohen Konzentrationen der Substanz und/oder mit ihren toxischen Metaboliten belasten. Der Nachweis signifikanter Konzentrationen an PBDE 99 in Leber und Fettgewebe der Nachkommen noch ca. 37 Tage nach der Behandlung der Muttertiere zeigt, dass dieses Kongener eine hohe Persistenz besitzt. Darüberhinaus zeigte die Untersuchung der toxikokinetischen Eigenschaften von PBDE 99, dass der diaplazentare Übergang vom Muttertier auf die Nachkommen sehr effektiv zu sein scheint, da hohe Konzentrationen der Substanz in Leber und Fettgewebe der Nachkommen bereits am ersten Lebenstag gemessen werden konnten. Im Fettgewebe der Muttertiere wurden ebenfalls hohe Konzentrationen an PBDE nachgewiesen, die den Schluß zulassen, dass eine beachtliche Menge der Substanz über die Muttermilch an die Nachkommen weitergegeben wird.

In Experiment II kam es zu langanhaltenden Verhaltensänderungen bei den Nachkommen. Die Tiere zeigten unter Verwendung einer robusten Methode zur Messung der basalen lokomotorischen Aktivität, nach prä- und postnataler (via Muttermilch) Exposition gegenüber 300µg PBDE 99/kg Körpergewicht an PND 36 eine Hyperaktivität, die auch während der Pubertät (PND 71) noch bestehen blieb. In der Gruppe, die gegenüber 60 µg PBDE 99 exponiert war, zeigten die Nachkommen nur während der Pubertät erhöhte

Aktivität. Die bei Ratten beobachteten Effekte stützen die These, dass Umweltgifte eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Verhaltensstörungen bei Kindern spielen können.

Nach prä- und postnataler Exposition gegenüber PBDE 99 kam es zu persistierenden Effekten auf das Reproduktionssystem der männlichen Nachkommen. Im Erwachsenenalter zeigten sich bei den Tieren leichte Gewichtsveränderungen an den Fortpflanzungsorganen, die von einer signifikanten Verringerung der Spermien- und Spermatidenanzahl, sowie der täglichen Spermienproduktion begleitet wurden. Die Durchflußzytometrie der Keimzellen, die auf der Basis der DNA Ploidie/Anfärbbarkeit beruht, zeigte, dass PBDE 99 die Spermatogenese bei der adulten männlichen Ratte beeinträchtigt. Die Anzahl der diploiden Zellen war erhöht, bei gleichzeitiger Abnahme der haploiden Zellen. Um mögliche Wirkungsmechanismen herauszufinden, wurde eine morphometrische Untersuchung der Samenkanälchen durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass die Verringerung der täglichen Spermienproduktion von der Anzahl der Sertolizellen im Hoden unabhängig zu sein scheint, da keine Änderung der Sertolizellzahl festgestellt werden konnte. Sexualhormone scheinen ebenfalls kaum an dem Mechanismus beteiligt zu sein, da die Konzentrationen von Testosteron und Luteinisierendem Hormon (LH) unverändert waren. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass eine frühe Unterdrückung der Konzentration an Testosteron und Follikelstimulierendem Hormon (FSH) während einer kritischen Entwicklungsphase zu der Beeinträchtigung der Spermatogenese geführt haben könnte.

Die Ergebnisse der Arbeit können wie folgt zusammengefasst werden:

- Die Messungen der Gewebekonzentrationen weisen darauf hin, dass die Nachkommen sowohl im Mutterleib, als auch während der Laktationsperiode gegenüber PBDE 99 exponiert waren.
- Der Schilddrüsenhormonhaushalt war bei den Muttertieren und den Nachkommen nach Exposition gegenüber PBDE 99 verändert.
- Die während der Entwicklung exponierten Nachkommen waren hyperaktiv. Dieser Effekt blieb bis zur Pubertät bestehen.
- Im Erwachsenenalter zeigte sich bei den männlichen Nachkommen eine Beeinträchtigung des Reproduktionssystems, die durch eine verringerte Spermatogenese deutlich wurde.

Effekte nach Exposition gegenüber niedrigen Dosierungen wurden bereits in verschiedenen experimentellen Studien nachgewiesen. Es wird derzeit kontrovers diskutiert, ob eine Risikoabschätzung ausschließlich auf der Basis von hohen Dosierungen möglich ist. Aus diesem Grund sind Studien mit niedrigen Dosierungen und ihre Einbeziehung in die Risikobewertung für den Menschen notwendig. In diesem Zusammenhang zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass die Behandlung von trächtigen Ratten mit PBDE 99 zu einer Reihe von funktionellen Störungen bei den Nachkommen führt. Darüberhinaus verursacht die Exposition der Nachkommen gegenüber niedrigen Dosierungen während kritischer Entwicklungsphasen „organisational“ Effekte, die sich bei den männlichen Tieren in einer Beeinträchtigung des Reproduktionssystems im Erwachsenenalter äußern. Hinsichtlich der Risikoabschätzung für den Menschen, ist dies die niedrigste Dosis, die in einer in vivo Studie Effekte zeigte.

Ein weiterer Aspekt dieser Untersuchung ist die Verteilung der Substanz im Gewebe. Toxikokinetische Untersuchungen sind wichtig für die Risikoabschätzung für den Menschen und werden in Studien zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität einer Substanz häufig nicht miteinbezogen. Die Quantifizierung der Gewebekonzentrationen bei der Ratte nach Gabe von PBDE 99 erleichtert die Risikobewertung durch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit der Humanexposition. In dieser Arbeit wurden Effekte in einem Dosisbereich beobachtet, der nur 4,2- bzw. 28,6-fach höher liegt, als die höchsten und mittleren in menschlichem Brustfettgewebe gemessenen Konzentrationen an PBDE 99.

Diese Arbeit kann zur Risikobewertung von PBDE 99 für den Menschen beitragen. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass PBDE 99 bei der Ratte in Dosierungen, die nahe der Umweltbelastung mit dieser Substanz liegen, für den sich in der Entwicklung befindenden Organismus eine Gefährdung darstellt. Daher können, in Bezug auf den Menschen, ungeborene Kinder als eine Subpopulation angesehen werden, für die die Exposition gegenüber PBDE ein Gesundheitsrisiko darstellt.