

4. Diskussion

Die toxikologischen Wirkungen von 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin und strukturell ähnlicher Verbindungen auf den Säugetierorganismus waren in der Vergangenheit Gegenstand vieler unterschiedlicher Studien. Diese beschäftigten sich vor allem mit der akuten und chronischen Toxizität und der Immuntoxizität der einzelnen Verbindungen. Grundlage der Studien waren Untersuchungen an verschiedenen Spezies unter unterschiedlichen Expositionsbedingungen.

Es wurde gezeigt, dass die toxikologische Potenz von TCDD und TCDD-ähnlichen Stoffen nicht nur von der Affinität zum Ah-Rezeptor abhängig ist, sondern auch in großem Maße von der Spezies- und Kongener-eigenen Pharmakokinetik [Neal et al., 1982; Gasiewicz et al., 1983; Birnbaum, 1985; van den Berg et al., 1994, DeVito et al., 1995].

Eines der Hauptcharakteristika von TCDD und der verwandten Verbindungen ist ihre ausgeprägte Lipophilie. Die Verbindungen werden sehr rasch in den Körper aufgenommen, lagern sich in den fettreichen Körpergeweben an und können nur noch sehr langsam wieder ausgeschieden werden. Dieses Phänomen (die so genannte Bioakkumulation) führt im Laufe der Zeit zu einer zunehmenden Anreicherung und somit Belastung des Körpers mit halogenierten Kohlenwasserstoffen und den entsprechenden toxischen Auswirkungen [Iida et al., 1999].

4.1. Akute und chronische Toxizität von TCDD und verwandten Verbindungen

Die akute, chronische und subchronische Toxizität chlorierter Dioxine, Furane und Biphenyle war Gegenstand extensiver Forschung in den letzten Jahren.

Die letale Dosis TCDD variiert sehr stark und ist abhängig von Spezies, Geschlecht, Alter und Art der Applikation [Olson et al., 1980; Henck et al., 1981; Brewster et al., 1988].

Ein Charakteristikum der TCDD-induzierten Toxizität ist die verzögerte Manifestation des Exitus letalis nach akuter Exposition, mit einem Zeitraum zwischen Exposition und Eintritt des Todes von mehreren Wochen. Dabei tritt der Tod als Konsequenz

von abnehmendem Körpergewicht („Wasting Syndrom“) in Folge der TCDD-induzierten Hemmung der Gluconeogenese und Appetitsuppression auf. Eine Letalität innerhalb der ersten Woche nach Exposition ist für die TCDD-induzierte Toxizität ungewöhnlich, wurde aber bei Meerschweinchen, Kaninchen und Goldhamstern beobachtet [Schwetz et al., 1973; Olson et al., 1980].

Die charakteristische Abnahme des Körpergewichtes, das so genannte Wasting-Syndrom, beginnt üblicherweise wenige Tage nach TCDD-Exposition und resultiert aus einer substantiellen Reduktion des Fett- und des Muskelgewebes [Peterson et al., 1984; Max und Silbergeld, 1987]. Bei der Exposition mit subletalen TCDD-Dosen tritt eine Dosis-abhängige Abnahme des Körpergewichtes auf.

Neben dem Wasting-Syndrom sind Hämorrhagie und Anämie weitere Gründe für die TCDD-induzierte Letalität, wobei eine Abnahme des Körpergewichtes um mindestens 25% vorliegen muss, um vom Vorliegen eines Wasting-Syndromes auszugehen [Viluksela et al., 1997a,b; 1998].

TCDD beeinflusst weiterhin eine Vielzahl verschiedener Organsysteme. Die Leber z.B. ist das primäre Zielorgan bei Kaninchen und Nagetieren, während die Atrophie des Thymus und der lymphatischen Organe der sensitivste Marker bei Meerschweinchen ist [WHO/IPCS, 1989; U.S. EPA, 1984; 1985]. Bei Primaten dominieren weiterhin die TCDD-induzierten Hautveränderungen und Veränderungen in den epithelialen Geweben. Diese Veränderungen sind sowohl an der Haut als auch an inneren Organen nachzuweisen [Allen et al., 1977; Kimmig und Schulz, 1957; Norback und Allen, 1973]. Die auftretenden Veränderungen sind morphologisch sowie histologisch vergleichbar mit denen der beim Menschen auftretenden so genannten Chlorakne.

Die Atrophie des Thymus ist ein weiteres charakteristisches TCDD-induziertes Symptom, welches bei allen Spezies auftrat, die mit einer letalen Dosis TCDD behandelt wurden.

Effekte auf den Herzmuskel wurden bei Meerschweinchen und Ratten beschrieben [Brewster et al., 1987; Kelling et al., 1987; Canga et al., 1988] und in jüngster Zeit auch beim Marmoset [Riecke et al., 2002].

Bei Studien an Primaten wurden noch zahlreiche weitere Symptome wie z.B. periorbitale Ödeme, Konjunktivitis, Schwellungen der Meibom'schen Drüsen, Ausfall

der Augenbrauen, des Gesichtshaares und der Nägel gefunden [McConnell et al., 1978].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es bei der akuten TCDD-induzierten Toxizität große Unterschiede bezüglich der Sensitivität innerhalb der verschiedenen untersuchten Spezies gibt. Jedoch präsentieren sämtliche Spezies immer ein ähnliches Spektrum an typischen Symptomen. Der Tod tritt bei allen untersuchten Spezies typischerweise erst einige Wochen nach Exposition auf und ist Folge eines zunehmenden Wasting-Syndromes.

Es ist jedoch nicht möglich, ein einzelnes Organsystem zu spezifizieren, dessen Fehlfunktion die TCDD-bedingte Letalität erklären könnte. Stattdessen muss man davon ausgehen, dass die Kombination der multiplen Effekte auf die verschiedenen Organsysteme schließlich zum Tode führt.

4.2. Immuntoxizität

Den potentiell toxischen Wirkungen von Chemikalien auf das Immunsystem kommt aufgrund der entscheidenden Bedeutung des Immunsystems zur Aufrechterhaltung der Gesundheit eines Individuums eine besondere Bedeutung zu.

Es ist bekannt, dass eine Supprimierung des Immunsystems eine erhöhte Inzidenz an (z.T. schweren) Infektionen, aber auch an einigen Krebsarten nach sich zieht. Andererseits führt eine inadäquate Steigerung der Immunaktivität zum Auftreten von Allergien und Autoimmunkrankheiten.

Das Immunsystem ist ein komplexes Netzwerk bestehend aus unterschiedlichen Zellen und einer Vielzahl verschiedener Mediatoren, die eng interagieren müssen, um eine in Stärke und Dauer adäquate Immunantwort zu generieren. Diese Immunantwort ist immer abhängig von Stärke, Zeitpunkt und Länge der Antigen-Exposition.

Alle diese Faktoren beeinflussen vergleichende Studien über die Effekte verschiedener Stoffe auf die Funktion des Immunsystems und müssen bei der Beurteilung der Ergebnisse berücksichtigt werden [Kerkvliet und Burleson, 1994].

Es wurde in zahlreichen Studien gezeigt, dass das Immunsystem ein primäres Zielorgan für 2,3,7,8-TCDD und die strukturell ähnlichen polyhalogenierten aromatischen Kohlenwasserstoffen ist. Darin sind eingeschlossen die polychlorierten Dibenzodioxine, polychlorierte Dibenzofurane, polychlorierte Biphenyle und polybromierte Biphenyle.

Veränderungen in der Funktion des Immunsystems und eine vermehrte Anfälligkeit für Infektionskrankheiten wurden bereits in Dosisbereichen gefunden, die weit unter denen lagen, die eine signifikante Depletion des lymphozytären Gewebes verursachten [Burleson et al., 1996]. Sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunantwort sind nach TCDD-Einwirkung supprimiert. Dies weist daraufhin, dass TCDD multiple zelluläre Ziele innerhalb des Immunsystems beeinflusst. Viele vergleichende Studien sind zu diesem Themenkomplex über polyhalogenierte aromatische Kohlenwasserstoffe im allgemeinen [Kerkvliet, 1984; Vos und Luster, 1989; Holsapple et al., 1995] und über TCDD im speziellen veröffentlicht worden [Holsapple et al., 1991a; 1991b].

4.3. Wirkungsmechanismus

Ein wesentlicher Fortschritt in der Erforschung der Toxizität polychlorierter aromatischer Kohlenwasserstoffe war die Entdeckung einer genetischen Basis für die TCDD-Sensitivität. Diese Entdeckung bietet eine mögliche Erklärung für die sehr variablen Daten zur TCDD-Toxizität in den unterschiedlichen Spezies. Aber auch bei verschiedenen Stämmen der gleichen Spezies sind sehr unterschiedliche Angaben zu finden.

Viele toxische und biochemische Effekte der polyhalogenierten aromatischen Kohlenwasserstoffe werden über die Bindung an ein intrazelluläres Protein, dem so genannten „Aryl-hydrocarbon-Receptor“ (AhR) vermittelt. Dieser Vorgang ist der durch den Steroidhormon-Rezeptor vermittelten Aktivierung sehr ähnlich [Poland und Knutson, 1982; Cuthill et al., 1988].

Die Aktivierung des Ah-Rezeptors beginnt über eine stereospezifische Ligandenbindung. Der entstehende Rezeptor-Liganden-Komplex interagiert mit so genannten „Dioxin-Responsive Elements (DRE)“ im Genom und induziert so die Transkription struktureller Gene, die zum Beispiel die mRNA für die Cytochrom P450

1A1-Enzymaktivität (CYP1A1) kodieren. Aber auch die Expression zahlreicher weiterer Gengruppen wird aktiviert. Die Transkriptionsprodukte dieser Gene können mit für die toxischen TCDD-Wirkungen verantwortlich sein [Whitlock, 1990]. Unterschiede in der toxischen Potenz der einzelnen Kongenere korrelieren mit dem Grad der Bindungsaffinität des einzelnen Stoffes an den Ah-Rezeptor. Die am höchsten toxischen Kongenere sind Stereoisomere des 2,3,7,8-TCDD und sind in mindestens drei der vier Lateralpositionen des aromatischen Ringsystems halogensubstituiert.

Bei Mäusen sind verschiedene Allelvariationen im Genlocus des Ah-Rezeptors beschrieben [Poland et al., 1987; Poland and Glover, 1990]. Die unterschiedlichen Allele kodieren unterschiedliche Ah-Rezeptoren, die in ihrer Fähigkeit an TCDD zu binden differieren. Das hilft die Tatsache zu erklären, dass verschiedene Mausstämme eine sehr unterschiedliche Sensibilität gegenüber TCDD aufweisen.

Es wurden hauptsächlich zwei verschiedene Arten von Studien durchgeführt, um die Rolle des Ah-Rezeptors bei der TCDD-induzierten Toxizität zu untersuchen:

1. vergleichende Studien mit verschiedenen PCDD-, PCDF- und PCB-Kongenere, die sich in ihrer Bindungsaffinität an den Ah-Rezeptor unterscheiden. Dabei haben Kongenere mit einer höheren Bindungsaffinität eine wesentlich stärkere Immunsuppression hervorgerufen als Kongenere mit einer niedrigeren Bindungsaffinität [Kerkvliet et al., 1985; Davis und Safe, 1988, 1989, 1990].
2. Studien an verschiedenen Mäusestämmen mit unterschiedlich ausgeprägten Ah-Rezeptoren. Es wurde gezeigt, dass Mäusestämme, die einen Ah-Rezeptor mit hoher Affinität exprimieren (z.B. Ah^{bb}-C57B1/6 (B6)-Mäuse), wesentlich sensitiver gegenüber den immunsuppressiven Wirkungen des TCDD waren als die Mäusestämme, die einen Ah-Rezeptor mit geringer Affinität bilden (z.B. Ah^{dd}-DBA/2 (D2)-Mäuse) [Birnbaum et al., 1990; Kerkvliet et al., 1990].

Die kürzliche Entwicklung von Ah-Rezeptor-„knock-out“-Mäusen ermöglichte die direkte Überprüfung der These, dass der Ah-Rezeptor zwingend ist für die TCDD-induzierte Immunsuppression.

Unter Behandlung der Tiere mit TCDD-Dosen, bei denen bei Ah^{+/+}-Mäusen bereits eine deutliche Immunsuppression vorlag, zeigten die Ah^{-/-}-Mäuse jedoch keinerlei Zeichen einer manifesten oder beginnenden Immunsuppression. Die Ah^{-/-}-Mäuse zeigten jedoch eine normale Immunreaktion gegen Schafserythrozyten [Vorderstrasse et al., 2001].

Diese Daten zeigen, dass die Expression eines Ah-Rezeptors nicht für die Ausbildung einer Immunreaktion benötigt wird, aber für die Induktion von TCDD-induzierter Immunsuppression obligat ist.

Da die Immuntoxizität des TCDD und verwandter Stoffe über den Ah-Rezeptor vermittelt wird, sollte also eine gleichzeitige Exposition von mehr als einem Ah-Rezeptor-Agonisten eine additive Wirkung hervorrufen. Dieser Effekt wurde von Kerkvliet et al. nachgewiesen, indem Mäuse gleichzeitig HxCDD und 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD, beides potente Ah-Rezeptor-Agonisten, ausgesetzt wurden [Kerkvliet et al., 1985]. Andererseits zeigte die gleichzeitige Exposition mit TCDD und verschiedenen PCBs eine partielle Antagonisierung der TCDD-Toxizität [Bannister et al., 1987; Davis und Safe, 1988, 1989]. Ein ähnlicher Effekt wurde bei gleichzeitiger Exposition von 2,3,7,8-TCDF (10 µg/kg) und 2,3,7,8-TCDD (1,2 µg/kg) nachgewiesen [Rizzardini et al., 1983]. Der Mechanismus, der hinter dieser Antagonisierung steht, ist noch weitgehend unklar, es wird jedoch angenommen, dass der schwächere Ah-Rezeptor-Agonist, der in einer um ein Vielfaches höheren Dosis appliziert wird, TCDD im Sinne einer kompetitiven Hemmung vom Ah-Rezeptor verdrängt.

Obwohl die Studien an Ah^{-/-}-Mäusen die essentielle Bedeutung des Ah-Rezeptors bei der TCDD-induzierten Immunsuppression bewiesen haben, war es bisher nicht möglich, eine spezifische Zellgruppe zu identifizieren, die die Immunsuppression durch die Ah-Rezeptor-Aktivierung auslöst. Auf Basis des mRNA-Gehaltes exprimieren Lymphozyten eine sehr geringe Anzahl an Ah-Rezeptoren, verglichen mit Hepatozyten oder Epithelzellen [Greenlee et al., 1985; van den Heuvel et al., 1994; Lawrence et al., 1996; Masten und Shiverick, 1996].

Splenozyten reagieren auf Aktivierung mit einer verstärkten Expression von Ah-Rezeptoren. Weiterhin ist eine vermehrte Ah-Rezeptor-abhängige CYP1A1-Aktivität festzustellen, wenn aktivierte Splenozyten einem Ah-Rezeptor-Agonisten ausgesetzt werden [Whitlock et al., 1972; Alfred und Wojdani, 1983]. Auch Makrophagen, B-

Zellen und T-Zellen zeigen einen Anstieg der Ah-Rezeptor-Expression nach Aktivierung [Hayashi et al., 1995; Lawrence et al., 1996; Marcus et al., 1998]. Auf diese Weise kann eine Leukozytenaktivierung eine verstärkte Sensibilität auf TCDD-induzierte Toxizität vermitteln. Diese These ist mit den Studien konform, die belegen, dass nur sehr wenige TCDD-induzierte Veränderungen des Immunsystems nachzuweisen sind, bis eine Antigen-induzierte Aktivierung des Immunsystems erfolgt [Morris und Holsapple, 1991; Prell et al., 1995; Crawford et al., 1997; Shepherd et al., 2000].

Weiterhin ist noch weitgehend ungeklärt, was in den Zellen des Immunsystems als Folge der Überexpression des Ah-Rezeptors passiert. Außer einer Ah-R-vermittelten Enzyminduktion waren an Leukozyten (in vitro) funktionell keine Folgen direkter TCDD-Einwirkung festzustellen [Lang et al., 1994, 1996; De Krey und Kerkvliet, 1995; Prell et al., 1995]. B-Zellen sind die einzige Zellpopulation des Immunsystems, deren Funktion durch direkte Einwirkung von TCDD nachweislich beeinflusst wird [Morris und Holsapple, 1991; Luster et al., 1988].

Diese Beobachtungen führten zur These, dass ein Großteil der TCDD-induzierten Immuntoxizität „indirekt“, d.h. über Auswirkungen auf nicht-lymphozytäres Gewebe ausgelöst werden könnte. Im Mittelpunkt der Studien stand das endokrine System, das immunmodulatorische Hormone produziert und bekanntermaßen ein Zielorgan des TCDD ist. Es gibt jedoch keinen Hinweis darauf, dass Veränderungen der Glukokortikoide oder Steroide eine signifikante Rolle bei der Immuntoxizität des TCDDs spielen [De Krey et al., 1993; De Krey und Kerkvliet, 1995]. Weiterhin konnte bisher nicht nachgewiesen werden, dass es im Rahmen einer TCDD-induzierten Immunsuppression zu einem Anstieg der Produktion von Metaboliten der Arachidonsäure (z.B. PGE₂) oder zu oxidativem Stress kommt [De Krey et al., 1994; Lawrence und Kerkvliet, 1998]. Pazdernik und Rozman postulierten eine Beteiligung der Schilddrüsenhormone an der TCDD-induzierten Immunsuppression. Grundlage hierfür waren die Ergebnisse einer Studie, in der gezeigt wurde, dass eine durchgeführte Radiothyroidektomie eine weitere Suppression der anti-SRBC-Antwort durch TCDD verhinderte [Pazdernik und Rozman, 1985]. Da eine Thyroidektomie alleine aber schon das Immunsystem deutlich beeinflusst, müssen die Ergebnisse der Studie hinsichtlich ihrer Bedeutung in Frage gestellt werden.

Die heute vorliegenden Daten zeigen keine eindeutigen Beweise für eine primäre Beteiligung des endokrinen Systems an der TCDD-induzierten Immunsuppression.

4.4. Thymusatrophie

Die Atrophie des Thymus ist eine der charakteristischsten biologischen Wirkungen des TCDD auf das Immunsystem. Es gibt verschiedene Hypothesen, die den Mechanismus der TCDD-induzierten Thymusatrophie zu erklären versuchen.

Es wurden Auswirkungen von TCDD auf Prätymozyten im Knochenmark und in der fetalen Leber, noch bevor diese in den Thymus einwandern konnten, beschrieben [Fine et al., 1989; 1990]. TCDD inhibiert vielleicht auch die T-Zell-Differenzierung innerhalb des Thymus, vor allem auf der CD4⁺CD8⁺-Stufe der T-Zell-Differenzierung [Blaylock et al., 1992; Holladay et al., 1991; Kerkvliet und Brauner, 1990; Lundberg et al., 1990]. Es gibt auch Studien die zeigen, dass TCDD eine verstärkte Apoptose der Thymozyten bewirkt [Kamath et al., 1998].

Aber auch Thymusepithelzellen und Strukturen der EZM wurden als primäres Ziel der TCDD-induzierten Immuntoxizität genannt [Nagarkatti et al., 1984; Greenlee et al., 1985; Kremer et al., 1995].

Es ist jedoch anzunehmen, dass TCDD gewisse Auswirkungen auf jeden der genannten Punkte hat und dass die TCDD-induzierte Immuntoxizität eine Summe einzelner Faktoren darstellt.

In der hier beschriebenen Arbeit wurden die Auswirkungen von TCDD und PCB 126 auf Thymusepithelzellen vom Menschen in vitro untersucht. Die primären Zellkulturen weisen eine große Variabilität bezüglich fast aller untersuchten Endpunkte auf. Um diese Variabilität einzuschränken, wurden die jeweils zusammengehörigen TCDD-behandelten und die nur mit dem Vehikel behandelten Zellen individuell verglichen, indem wir den verhältnismäßigen Unterschied der für das jeweilige untersuchte Epitop positiven Zellen errechnet haben.

Es wurde gezeigt, dass TCDD die terminale Differenzierung von TEC beschleunigt, wie durch einen Anstieg der Expression von TE-8 und TE-16 auf den behandelten Zellen gezeigt wurde. Weiterhin konnte parallel zu dem Anstieg der Differenzierung

des Epithels ein Abfall der absoluten Zellzahl gezeigt werden. Dies ist ein weiterer Hinweis dafür, dass die TCDD-behandelten Zellen von proliferierenden Zellen zu differenzierenden Zellen umgewandelt werden.

Die physiologische Funktion der Hassall'schen Körperchen ist auch heute noch weitgehend unklar. Das frühere Konzept, dass Hassall'sche Körperchen Anhäufungen degenerierter Thymusepithelzellen ohne Funktion seien, kann durch die neueren Forschungen nicht weiter aufrecht erhalten werden. Im Gegenteil scheint es, als spielten die Hassall'schen Körperchen eine aktive Rolle im Prozess der Reifung der Thymozyten. Salomon und Mitarbeiter fanden CD30-Ligand – positive Zellen in der Peripherie der Hassall'schen Körperchen, diese Entdeckung weist daraufhin, dass die negative T-Zell-Selektion in der Umgebung der Hassall'schen Körper stattfindet [Salomon et al., 1997]. Es wurde weiterhin eine Vielzahl so genannter „Macrophage-Derived-Chemokines“ (MDC) in der Umgebung der Hassall'schen Körper identifiziert. Diese sind hauptsächlich an Thymusepithelzellen gebunden [Chantry et al., 1999]. Es wurde gezeigt, dass Chemokine das Migrationsverhalten verschiedener Zelltypen, unter anderem auch von Thymozyten, ganz erheblich beeinflussen können [Luster, 1998; Baggiolini 1999]. Die Rolle der Chemokine besteht in der Anziehung von Thymozyten aus dem Cortex in die Medulla oder innerhalb der Medulla in die Nähe der Hassall'schen Körper, wo sie eine negative Selektion durchlaufen [Annunziato et al., 2000].

Zusätzlich zu den oben genannten Ergebnissen fanden wir zahlreiche Veränderungen in der Expression verschiedener Adhäsionsmoleküle. Diese Veränderungen betreffen verschiedene Integrine, die vor allem an Zell-Matrix-Bindungen beteiligt sind, als auch andere Adhäsionsmoleküle, die die Zell-Zell-Bindungen beeinflussen (z.B. ICAM-1 und VCAM-1).

Die Expression der meisten Adhäsionsmoleküle und der Integrine $\alpha 2$, $\alpha 5$ und αv nahm durch die Behandlung der Zellen mit TCDD zu. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine Exposition mit TCDD nicht zu einem Verlust oder einer Abnahme, sondern im

Gegenteil zu einer Zunahme der Interaktionen zwischen den Zellen und zwischen Zellen und Matrix führt.

Diese Zunahme der Interaktionen könnte durch Induktion einer negativen Selektion zu einer T-Zell-Lymphopenie führen.

Andererseits deutet die Zunahme der Integrin-Expression auf den Zellen darauf hin, dass die extrazelluläre Matrix eine entscheidende Rolle bei den TCDD-induzierten Veränderungen spielt. Die extrazelluläre Matrix (EZM) funktioniert in allen Stadien der T-Zell-Entwicklung als „Förderband“ für reifende Thymozyten, während sie von der Cortex zur Medulla migrieren [Savino et al., 1996; Villa-Verde et al., 1999]. Die reifenden T-Zellen sowie das umliegende TEC präsentieren Rezeptoren, die von der EZM erkannt werden und somit eine Interaktion zwischen TEC, reifenden T-Zellen und der EZM vermitteln [Savino et al., 1993]. Das TEC ist somit Grundlage einer geordneten T-Zell-Reifung.

TCDD induziert in einigen Zellarten die TGF- β -Produktion [Vogel und Abel, 1995]. TGF- β ist ein Wachstumsfaktor, der eine Vielzahl von Effekten auslöst. Unter anderem ist es durch die Induktion der EZM für die Wundheilung verantwortlich. Daher kann die erhöhte Expression der verschiedenen Integrine, die als Rezeptoren für Kollagen, Fibronectin und Vitronectin fungieren, eine direkte Folge TCDD-induzierter Genexpression sein oder die Konsequenz eines veränderten Aufbaus der EZM bzw. einer veränderten TEC-EZM-Interaktion sein. Die Ausprägung dieser Folgen auf die Veränderungen der T-Zell-Reifung sind noch unbekannt. Die Summe der beobachteten Veränderungen zusammen mit den bereits bekannten Effekten auf das Thymusepithel führten wahrscheinlich zu einer vermehrten negativen Selektion und können somit für eine T-Lymphozytopenie und eine Thymusatrophie verantwortlich sein.

Wir beobachteten die Veränderungen in der Expression der verschiedenen Adhäsionsmoleküle nach der Behandlung des Thymusepithels mit TCDD in unterschiedlichen Konzentrationen. Diese reichten von 0,1 nM über 1,0 nM bis zu 10 nM. Interessanterweise stiegen die beobachteten Effekte nicht strikt

konzentrationsabhängig an. Ein Maximum der Effekte wurde bei einer Konzentration von 1,0 nM gefunden.

Veränderungen im Differenzierungsgrad der Zellen, wie sie mit Hilfe der Differenzierungsmarker TE-8 und TE-16 nachgewiesen wurden, traten bereits ab einer TCDD-Konzentration von 0,01 nM auf. Diese Effekte waren ebenfalls bei einer Konzentration von 1,0 nM maximal ausgeprägt.

Die Expression von VCAM-1 und Integrin $\alpha 6$ nahmen dagegen mit steigenden TCDD-Konzentrationen ab.

Zum Vergleich untersuchten wir die Auswirkungen des coplanaren Pentachlorbiphenyl PCB 126. Dieses besitzt einen Toxizitätsäquivalenzfaktor von 0,1 im Vergleich zu TCDD – die eingesetzte Konzentration von 100 nM sollte daher einer TCDD-Konzentration von 10 nM entsprechen.

Unter diesen Bedingungen führte die Behandlung mit PCB 126 zu qualitativ ähnlichen Effekten. Die Effekte auf die α -Ketten der Integrine, die nach Behandlung mit TCDD gesehen wurden, waren größtenteils auch nach PCB 126-Behandlung zu finden. Auch die Größenordnung der Veränderungen lag im Bereich derer, die mit 1,0 nM bzw. 10 nM TCDD erzielt wurden. Statistische Signifikanz wurde trotz der 15 untersuchten Paare jedoch nicht erreicht.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Arbeit demnach, dass TCDD bereits im picomolaren Konzentrationsbereich innerhalb kurzer Zeit zu einer Veränderung des Differenzierungsgrades der Thymusepithelzellen vom Menschen führt. Zusammen mit den Veränderungen bei Adhäsionsmolekülen und der extrazellulären Matrix deuten die Befunde darauf hin, dass das Thymusepithel als primäres Zielgewebe von polyhalogenierten aromatischen Kohlenwasserstoffen nicht vernachlässigt werden kann. Inwieweit Wirkungen auf andere Zellarten, zum Beispiel Präthymozyten, Thymozyten oder reife Lymphozyten, im Rahmen der Immuntoxizität dieser Verbindungen ebenfalls eine Rolle spielen, ließ sich in den hier beschriebenen In-vitro-Untersuchungen an isolierten Epithelzellen nicht klären.