

Ausgabe: Mai 1998

Pentachlorphenol (PCP)

(CAS-NR.: 87-86-5)

Einleitung

Pentachlorphenol (PCP) wurde vor einigen Jahren von der IARC als krebserzeugend im Tierversuch eingestuft (sufficient evidence in experimental animals, possibly carcinogenic to humans, group 2 B; IARC, 1991). In der BR Deutschland wurde PCP von der MAK-Kommission in gleicher Weise als krebserzeugend im Tierversuch (III A2) eingestuft (DFG, 1990). Anlass war eine positive Kanzerogenitätsstudie bei der Maus, die im Rahmen des National Toxicology Program durchgeführt worden war (NTP, 1989).

1994 wurde PCP von der Europäischen Kommission als krebserzeugend Kategorie 3 (K: 3) eingestuft. Da die Europäische Kommission keine offiziellen Begründungen für ihre Einstufungen veröffentlicht, ist die Einstufungsgrundlage nicht bekannt. Aufgrund der Einstufungskriterien der EU sind als Gründe zu vermuten, dass PCP nur bei einer Spezies, der Maus, nachweislich Tumoren erzeugte und dass Gentoxizitätstests keine eindeutigen Hinweise auf ein gentoxisches Potential von PCP lieferten.

Ein weiterer möglicher Grund ist, dass die NTP-Studie an der Maus mit technischen PCP-Produkten unterschiedlichen Reinheitsgrades durchgeführt wurde und dass einige der Verunreinigungen, insbesondere chlorierte Dibenzodioxine und Dibenzofurane im ppm-Bereich sowie Tetrachlorphenole im Prozentbereich, wesentlich zur Bildung oder Entwicklung von Tumoren beigetragen haben könnten. Von den Autoren der NTP-Studie wie auch vom Peer Review-Komitee wurde es allerdings aufgrund des Studiendesigns und umfangreicher Untersuchungen im Rahmen der Studie als unwahrscheinlich angesehen, dass die Verunreinigungen anstelle von PCP die Tumoren verursacht haben könnten.

In den letzten Jahren sind zusätzlich zu dem vorhandenen Wissen über Metabolismus und Gentoxizität von PCP weitere Erkenntnisse hinzugekommen, die es ermöglichen, einen wahrscheinlichen Mechanismus der Tumorauslösung durch PCP zu belegen (Hydrochinonbildung und Erzeugung reaktiver Sauerstoffspezies durch Redox-Cycling). Dieser Mechanismus ist nicht nur bei der Maus, sondern auch beim Menschen möglich. Dies bedeutet, dass PCP gemäß den EU-Kriterien als krebserzeugend in die Kategorie K 2 eingestuft werden kann, weil ein eindeutig positiver Nachweis der krebserzeugenden Wirkung an einer Spezies sowie unterstützende Hinweise wie Gentoxizitätsdaten und Stoffwechsel- bzw. biochemische Untersuchungen vorliegen. Ferner wird aufgrund reproduktionstoxischer Daten die Einstufung von PCP als fruchtschädigend vorgeschlagen.

Kanzerogenitätsstudien mit PCP

Studien an der Ratte

Eine Fütterungsstudie an Ratten über 2 Jahre mit gereinigtem technischem Pentachlorphenol (PCP) in Dosierungen von 0, 1, 3, 10 und 30 mg/kg/Tag und 25 Tieren pro Dosisgruppe verlief negativ. Die Aussagekraft der Studie wird jedoch durch die kleinen Dosisgruppen sowie dadurch erheblich beeinträchtigt, dass bei der höchsten Dosierung kaum Anzeichen toxischer Effekte feststellbar waren und somit die maximal tolerierte Dosis nicht erreicht worden war (Schwetz et al., 1978). Diese Studie wurde von der IARC (1991) wegen unzureichender Validität nicht berücksichtigt.

Studien an der Maus

Neuere Untersuchungen zur Kanzerogenität von PCP wurden in 2 Fütterungsstudien an B6C3F1-Mäusen über 2 Jahre mit einem technischen Mischprodukt - im folgenden als Roh-PCP bezeichnet - und mit dem Produkt Dowicide EC-7 durchgeführt (NTP, 1989). Beide Produkte mit Reinheitsgraden von 90,4 % bzw. ca. 91 % PCP enthielten eine Reihe von Verunreinigungen in unterschiedlichen Anteilen, darunter Tetrachlorphenol (3,8 bzw. 9,4 %) sowie Spuren von penta- bis octachlorierten Dibenzodioxinen und -furanen. Das technische Rohprodukt enthielt darüber hinaus mehrere hochchlorierte Hydroxydiphenylether bzw. Hydroxydibenzofurane (zusammen ca. 6 %).

Dosierungen und Tumorinzidenzen der Fütterungsstudien mit technischem Roh-PCP und mit Dowicide EC-7 sind in Tabelle 1 angegeben. Gegen Mitte und Ende beider Studien trat bei Dosierungen von 200 ppm und darüber zumindest zeitweise Körpergewichtsreduktion auf (4-22%); weibliche Mäuse waren stärker betroffen als männliche Mäuse. Technisches Roh-PCP erzeugte bei männlichen Mäusen in linearer Dosisabhängigkeit Leberzelltumoren, Phäochromocytome und Hämangiosarkome. Bei den weiblichen Mäusen war der substanzbedingte Anstieg der Tumorinzidenzen nur bei Leberzelltumoren und Hämangiosarkomen feststellbar und nur bei den Hämangiosarkomen strikt dosisabhängig.

Dowicide EC-7 erzeugte bei männlichen und weiblichen Mäusen dosisabhängig Leberzelltumoren und Phäochromocytome. Wie schon mit technischem PCP waren auch mit Dowicide EC-7 die Tumorinzidenzen bei männlichen Mäusen in linearer Weise und stärker ausgeprägt als bei weiblichen Mäusen. Hingegen stiegen mit Dowicide EC-7 bei den weiblichen Mäusen die Hämangiosarkome strikt dosisabhängig an, während bei den männlichen Mäusen eine Dosisabhängigkeit der Hämangiosarkome nicht bestand; gleichwohl war bei den männlichen Mäusen gegenüber den Kontrollen die Häufigkeit der Hämangiosarkome erhöht.

In beiden Studien traten nichtneoplastische Veränderungen auf. In der Leber wurden in beiden Studien dosisabhängig "Clear Cell Foci", chronische Entzündungen, Pigmentablagerungen, Nekrosen, Cytomegalie, Proliferation hämatopoetischer Zellen und Gallengangshyperplasie gefunden. Dosisabhängig vermehrt wurden nach Behandlung mit technischem Roh-PCP extramedulläre Hämatopoese in der Milz und nach Behandlung mit Dowicide EC-7 lokale Entzündungen der Nasenschleimhaut sowie Metaplasien des Riechepithels nachgewiesen.

Bei vergleichbarer Dosis ist die Tumorfrequenz in der Leber von mit technischem Roh-PCP behandelten Tieren deutlich höher. Dies deutet auf einen Einfluss von Verunreinigungen, z. B. von chlorierten Dioxinen und Furanen hin.

Die Studie wurde von der IARC (1991) als valide und als Beweis für die krebserzeugende Wirkung von PCP im Tierversuch bewertet. Eine detaillierte Betrachtung des möglichen Einflusses von Verunreinigungen des PCP auf die Tumorfrequenz wurde von der IARC jedoch nicht vorgenommen.

Verunreinigungen des PCP als Ursache der krebserzeugenden Wirkung?

Die in der früheren Literatur beschriebenen Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität von PCP wurden überwiegend an der Ratte durchgeführt. Die z.T. unterschiedlichen Effekte - Zielorgan ist vor allem die Leber - und die unterschiedlich wirksamen Dosierungen bei den einzelnen Untersuchungen wurden überwiegend auf unterschiedliche Anteile von Verunreinigungen in den technischen PCP-Produkten unterschiedlicher Herkunft zurückgeführt, zumal mit gereinigtem PCP i.d.R. eine höhere Dosierung erforderlich war als mit technischem PCP, um vergleichbare Effekte auszulösen (Übersicht bei BUA, 1985 und IPCS, 1987).

In Anbetracht der nachgewiesenen, nicht unerheblichen Verunreinigungen von technischem Roh-PCP und von EC-7 in der NTP-Studie stellt sich die Frage, ob die Tumoren durch das kanzerogene Potential von Verunreinigungen in den PCP-Produkten erklärt werden können bzw. ob die Verunreinigungen über ihre toxischen Eigenschaften möglicherweise einen tumorpromovierenden Einfluss auf die Tumorfrequenz haben. Diese Möglichkeiten wurden im Rahmen der NTP-Studie ausführlich betrachtet und weitgehend untersucht.

Im Rahmen von Dosisfindungsstudien an männlichen und weiblichen Mäusen über 30 Tage bzw. 6 Monate wurden 4 Produkte von PCP unterschiedlicher Herkunft verglichen, die unterschiedliche Verunreinigungen in unterschiedlichen Anteilen enthielten: Ein Mischprodukt von technischem Roh-PCP von 3 verschiedenen Herstellern und das Produkt EC-7, die beide auch in der Kanzerogenitätsstudie verwendet wurden, sowie das Produkt DP-2 und eine besonders gereinigte PCP-Fraktion (siehe Tabelle 2).

Die Studie über 30 Tage in 5 Dosierungen zwischen 20 und 12500 ppm im Futter mit reinem und technischem Roh-PCP sowie mit EC-7 lieferte Hinweise, dass bei subakuter Applikation die Verunreinigungen im PCP keinen großen Einfluss auf die Toxizität haben. Lediglich in der Gruppe von mit technischem Roh-PCP gefütterten Tieren waren bei hoher Dosierung die Beeinträchtigung der Körpergewichtsentwicklung und die Letalität etwas geringer als bei den anderen

PCP-Produkten. (Eine mögliche Erklärung wäre die schnellere Eliminierung von PCP infolge von Enzyminduktion durch chlorierte Dioxine und Furane. Diese Interpretation wird jedoch durch die Studie über 6 Monate nicht gestützt. Letalität und andere Toxizitätsmerkmale waren bei technischem Roh-PCP nach 6 Monaten Behandlung stärker ausgeprägt als bei den anderen PCP-Produkten.)

in der Studie über 6 Monate mit den 4 PCP-Produkten wurden mit Blick auf die möglichen Zielorgane und toxischen Effekte von PCP und seinen Verunreinigungen folgende Parameter untersucht: Körper- und Organgewichte (Leber, Milz und Thymus), Porphyringehalte in Leber und Urin, Transaminasen der Leber, Gehalt an Cytochrom P-450 und Aktivität der Benzpyrenhydroxylase (AHH) in Lebermikrosomen sowie Antikörperreaktion gegen Schaf-Erythrozyten. In den Dosisgruppen 200 und 600 ppm ergaben sich als die einzigen gravierenden Unterschiede gegenüber reinem PCP ein massiver Anstieg der AHH und ein deutlicher Anstieg der Glutamat-Pyruvat-Transaminase im Serum nach Behandlung mit technischem Roh-PCP bereits mit der untersten Dosis von 200 ppm. EC-7 unterschied sich von hochreinem PCP lediglich in einem Anstieg von Leberporphyrin um das 2-3fache ab 200 ppm. Alle anderen dosisabhängigen Änderungen von Parametern offenbarten keine Unterschiede zwischen EC-7 und reinem PCP bis zur mittleren Dosis von 600 ppm. In der Tendenz war die Ausprägung von Effekten bei technischem Roh-PCP am stärksten, gefolgt von DP-2. Deutliche Unterschiede gegenüber EC-7 und reinem PCP wurden erst oberhalb von 1200 ppm sichtbar.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich nach 6 Monaten Behandlung technisches Roh-PCP hinsichtlich seiner Toxizität am deutlichsten, EC-7 am wenigsten von reinem PCP unterschied.

Die vorhandenen, insgesamt jedoch nicht gravierenden Unterschiede in der Tumorfrequenz nach Behandlung mit technischem Roh-PCP und mit EC-7 können möglicherweise auf die unterschiedlichen Verunreinigungen in beiden Produkten zurückgeführt werden.

Als mögliche relevante Verunreinigungen in technischem Roh-PCP und in dem PCP-Produkt EC-7 müssen folgende Substanzen diskutiert werden (Tabelle 2):

Chlorierte Dibenzodioxine und -furane :

Von den chlorierten Dibenzodioxinen und -furanen ist, abgesehen von TCDD, bislang nur ein Gemisch zweier Hexachlordibenzodioxine als krebserzeugend im Tierversuch nachgewiesen worden (B6C3F1-Maus sowie Ratte; NCI, 1980). Gleichwohl gibt es genügend Anhaltspunkte um anzunehmen, dass auch andere chlorierte Dioxine und Furane krebserzeugende oder zumindest tumorpromovierende Eigenschaften haben.

Unterstellt man eine vergleichbare Dosis-Wirkungsbeziehung für die Induktion von Lebertumoren in der B6C3F1-Maus durch Hexachlordibenzodioxine in der NCI-Studie und in der NTP-Studie, so könnten 10-15% der behandlungsbedingten Lebertumoren in der NTP-Studie mit technischem Roh-PCP dem Einfluss von Hexachlordibenzodioxin-Spuren zugeschrieben werden (Tabelle 3).

Auf der Basis von Internationalen Toxizitätsäquivalenten (ITE) (Tabelle 4) könnte in der NTP-Studie mit technischem Roh-PCP sogar ein Anteil von 35-45% der behandlungsbedingten Lebertumoren auf den Einfluss von Penta- und Hexachlordibenzodioxinen und -furanen zurückgeführt werden. Würde man auch die Hepta- und Octa-Verbindungen auf der Basis ihrer ITE berücksichtigen, so würde der Anteil der Lebertumoren, die durch chlorierte Dioxine und Furane induziert worden sein könnten, auf weit über die Hälfte ansteigen.

Die höhere Lebertumorinzidenz durch technisches Roh-PCP im Vergleich zu EC-7 kann jedenfalls zwanglos auf den Einfluss von Spuren chlorierter Dibenzodioxine und -furane zurückgeführt werden.

Ein alleiniger Einfluss chlorierter Dibenzodioxine und -furane scheidet jedoch aus, wenn man die niedrigen Konzentrationen und Toxizitätsäquivalente und die hohe Lebertumorinzidenz in der Studie mit EC-7 betrachtet. Auch können die chlorierten Dibenzodioxine und -furane die Phäochromocytome und Hämangiosarkome nicht erklären.

Tetrachlorphenole:

In der NTP-Studie wurden zwar Angaben über den Gehalt an Tetrachlorphenolen gemacht, die Angaben über die Anteile der Isomeren sind jedoch lückenhaft (Tabelle 2). Da die technische Produktion von PCP in den USA wie in Europa in zwei Schritten erfolgt und über die Zwischenstufe 2,4,6-Trichlorphenol führt (BUA, 1985; IPCS, 1987), kann angenommen werden, dass in der Gruppe der Tetrachlorphenole das 2,3,4,6-Isomere das 2,3,4,5-Isomere als Verunreinigung im Endprodukt überwiegt. Das symmetrische 2,3,5,6-Tetrachlorphenol kommt verfahrensbedingt in technischem PCP nur in Spuren vor (BUA, 1985).

Technisches Roh-PCP enthielt deutlich weniger Tetrachlorphenole als EC-7. Umgekehrt waren nach Behandlung der Mäuse mit technischem Roh-PCP die Inzidenzen von Lebertumoren und Phäochromocytomen deutlich höher als nach Behandlung mit EC-7. Deshalb könnten Tetrachlorphenole anstelle von PCP nur dann als Erklärung für die Lebertumoren in den beiden NTP-Studien herangezogen werden, wenn man erstens annimmt, dass ca. die Hälfte der Lebertumoren in der Studie mit technischem Roh-PCP durch Spuren chlorierter Dibenzodioxine und -furane verursacht worden sind, und wenn man ferner annimmt, dass die Tetrachlorphenole mindestens eine 10mal stärkere krebserzeugende Wirkung haben als PCP.

Beide Voraussetzungen müssten auch hinsichtlich der Phäochromocytome und der Hämangiosarkome erfüllt sein, sind jedoch zumindest hinsichtlich der chlorierten Dibenzodioxine und -furane nicht gegeben, weil derartige Tumoren weder bei der Maus noch bei der Ratte nach Gabe von 2,3,7,8-TCDD- oder höher chlorierten Dibenzo-dioxinen oder -furanen auftraten.

Tetrachlorphenole werden von Labortieren innerhalb von 1-3 Tagen, d. h. ähnlich schnell, z. T. noch rascher in unveränderter Form oder als Konjugate ausgeschieden als PCP, und sie werden ähnlich wie PCP metabolisiert (Hydrochinonbildung oder reduktive Dechlorierung, gefolgt von Hydrochinonbildung, s. u. ; z. B. Ahlborg und Larsson, 1978).

Kanzerogenitätsstudien mit Tetrachlorphenolen liegen nicht vor. Studien zur Genotoxizität zeigten qualitativ wie quantitativ ein ähnliches Bild wie PCP (de Marini et al., 1990 und dort zitierte Literatur).

Chlorierte Hydroxydiphenylether und chlorierte Hydroxydibenzofurane (Tabelle 2) könnten in der NTP-Studie mit technischem Roh-PCP zur Tumorzinzidenz beitragen, nicht jedoch in der Studie mit dem PCP-Produkt EC-7.

Hexachlorbenzol (Tabelle 2) kommt als nachweislich krebserzeugende Substanz in zu geringen Spuren vor, um nennenswert zur Tumorzinzidenz in den beiden NTP-Studien beizutragen (vgl. IARC, 1979).

Insgesamt ist deshalb festzustellen, dass in beiden untersuchten PCP-Produkten der größte Teil der Tumorzinzidenzen nicht den Verunreinigungen zugeschrieben werden kann, sondern PCP angelastet werden muss.

Genotoxizität von PCP

Die Genotoxizität von PCP ist in mehreren Übersichtsarbeiten referiert worden (BUA, 1985; IPCS, 1987; DFG, 1990; IARC, 1991; SEILER, 1991). Die Untersuchungen zur Genotoxizität von PCP mit einer Reihe von Tests *in vitro* und *in vivo* ergaben ein unklares Bild. Eine detaillierte kritische Bewertung der Daten wurde insbesondere von SEILER (1991) vorgenommen.

Bei den meisten Tests mit Prokaryonten *in vitro* waren genotoxische Effekte nicht oder nur schwach ausgeprägt. Bei einem Test mit dem *Salmonella typhimurium*-Stamm TA 98, der von derselben Arbeitsgruppe in einem unabhängigen Experiment wiederholt und bestätigt wurde, war ein Einfluss von S9-Mix nachweisbar (NISHIMURA und OSHIMA, 1983). Eine andere Arbeitsgruppe kam hingegen mit und ohne S9-Mix zu einem negativen Ergebnis (NTP, 1989).

Ein Prophagen-Induktionstest an einem *E. coli*-Stamm ergab mit S9-Mix bei klarer Dosisabhängigkeit ein positives Ergebnis. Nach Ansicht der Autoren wurde ohne S9-Mix ein schwach positives Ergebnis erhalten (de MARINI et al., 1990). Bei strikter Anwendung der in der Arbeit verwendeten Kriterien sind jedoch die beiden Experimente ohne S9-Mix mangels ausreichender Reproduzierbarkeit bestenfalls als fraglich positiv einzustufen.

Untersuchungen mit dem positiven Nachweis von Genkonversion und Genmutation durch gereinigtes PCP (99%) in *Saccharomyces Cerevisiae*, die nur in Abwesenheit eines exogenen metabolisierenden Systems getestet wurden (FAHRIG et al., 1978), sind nicht ausreichend dokumentiert und daher nicht abschließend beurteilbar (SEILER, 1991).

Mehrere Untersuchungen in Säugerzellen *in vitro* zur DNA-Schädigung, Punkt- oder Genmutation ergaben negative Ergebnisse. Klastogene Effekte in Säugerzellen *in vitro* sind nur schwach ausgeprägt. In einer Untersuchung zur Induktion von Chromosomenaberrationen in CHO-Zellen wurde gezeigt, dass PCP, getestet bis 100 µmol/ml, in Gegenwart von S9-Mix schwach positiv wirkt, in Abwesenheit von S9-Mix jedoch keine Effekte verursacht (GALLOWAY et al., 1987; NTP, 1989). In einer anderen Untersuchung hatte PCP bis 60 µmol/ml keinen Einfluss. Erst als nach

Modifikation der Testbedingungen bei höheren Konzentrationen getestet werden konnte, waren mit und ohne S9-Mix bei den höchsten Konzentrationen von PCP (240 bzw. 300 $\mu\text{mol/ml}$) Chromosomenaberrationen in 20 -30 % der Zellen nachweisbar (ISHIDATE, 1988).

Untersuchungen zum SCE und zu Chromosomenaberrationen in Lymphozyten von PCP-exponierten Personen nach Stimulation *in vitro* wurden nur ohne exogenes metabolisierendes System durchgeführt und ergaben bei Konzentrationen bis zu 90 $\mu\text{g PCP/ml}$ keine signifikanten Unterschiede zur Kontrolle (ZIEMSEN et al., 1987).

Untersuchungen zum Schwesterchromatidaustausch (SCE) in CHO-Zellen im Dosisbereich 1 - 100 $\mu\text{mol PCP/ml}$ wurden von den Autoren in Abwesenheit von S9-Mix als positiv und in Gegenwart von S9-Mix als negativ interpretiert (GALLOWAY et al., 1987; NTP, 1989). Eine Dosisabhängigkeit war nicht vorhanden. Vielmehr schwankten die Werte mit und ohne S9-Mix jeweils um einen Mittelwert von 13 % bzw. 10 % höher als die Kontrolle. Entscheidend war für die Autoren ein Anstieg von > 20 % höher als die Kontrolle, der im Testsatz ohne S9-Mix ein einziges Mal geringfügig bei einer niedrigen Konzentration von 3 $\mu\text{mol/ml}$, jedoch bei keiner anderen getesteten Konzentration überschritten wurde.

Trotz einzelner Hinweise ist der Einfluss eines exogenen metabolisierenden Systems *in vitro* bei Verwendung von PCP nicht eindeutig nachweisbar. Einschränkend ist jedoch festzustellen, dass bei einem großen Teil der Tests nur in Abwesenheit eines metabolisierenden Systems getestet wurde.

Bei den Untersuchungen *in vivo* ergibt sich folgendes Bild:

Ein Host-mediated-assay an der Maus mit 75 mg PCP/kg verlief negativ (BUSELMAIER et al., 1972).

Ein Spot-Test an der Maus in Dosierungen von 50 bzw. 100 mg/kg ergab gegenüber der Kontrolle eine 6-fach bzw. 12-fach höhere Inzidenz (FAHRIG et al., 1978). Allerdings waren die Fallzahlen mit 1 von 169, 1 von 147 (50 mg/kg, 2 Experimente) und 2 von 157 Nachkommen (100 mg/kg) gering und das Ergebnis wegen der zu geringen Zahl der verwendeten Tiere statistisch nicht signifikant.

Ein Dominant-Lethal-Test, obwohl mehrfach in der Übersichtsliteratur als negativ aufgeführt (BUA, 1985; IPCS, 1987; DFG, 1990) ist in der Literatur nicht dokumentiert (SEILER, 1991).

Von besonderem Interesse sind Untersuchungen an Lymphozyten von PCP-exponierten Personen (Tabelle 5). Zwar zeichnet sich ein Trend zu häufigeren Chromosomenaberrationen mit steigender PCP-Konzentration in allen drei Untersuchungen ab, er ist jedoch in keinem Fall statistisch signifikant. Bei den am höchsten exponierten Personen, 22 Arbeitern in der PCP-Produktion, ist die Zahl dizentrischer und azentrischer Aberrationen gegenüber dem nicht exponierten Kollektiv (22 Personen) geringfügig, aber signifikant erhöht. Dieser Unterschied bleibt signifikant, wenn nur die Raucher verglichen werden. Die angegebene PCP-Konzentration im Blut ist der Mittelwert aus den Daten PCP-exponierter (4,73 + 3,41 $\mu\text{g/ml}$) und Natrium-PCP-exponierter Personen (2,38 + 1,91 $\mu\text{g/ml}$), die in der Größenordnung des früheren MAK-Wertes von 0,5 mg PCP/m³ exponiert waren (BAUCHINGER et al., 1982).

Untersuchungen zum SCE in Lymphozyten von PCP-exponierten Personen ergaben keine signifikanten Unterschiede zu geringer exponierten Personen, wenn nur die

Raucher verglichen wurden. Effekte, falls PCP-verursacht, dürften vom Rauchen als starkem Confounder überlagert worden sein (BAUCHINGER et al., 1982; ZIEMSEN et al., 1987).

In der Publikation von ZIEMSEN et al (1987) ist die PCP-Exposition der 20 Arbeiter, die in der Produktion PCP-haltiger Holzschutzmittel beschäftigt sind, eine Größenordnung niedriger als bei BAUCHINGER et al. (1982). Wegen des Fehlens einer Kontrollgruppe und der geringen Zahl ausgewerteter Metaphasen (60 - 100 pro Person) ist ein Vergleich dieser Studie mit den Daten von BAUCHINGER et al. (1982), die auf 300 bzw. bei den Kontrollpersonen 500 Metaphasen pro Person basieren, erschwert und die Aussagekraft der Studie von ZIEMSEN et al. (1987) hinsichtlich der Frage von Chromosomenaberrationen durch PCP in menschlichen Lymphozyten in vivo begrenzt. Es ist jedoch nicht unplausibel anzunehmen, dass infolge geringerer PCP-Exposition und geringerer Nachweisempfindlichkeit die Signifikanzgrenzen für gehäufte dizentrische und azentrische Chromosomenaberrationen nicht erreicht wurden.

In der Arbeit von WYLLIE et al. (1975) wurden nur wenige Personen untersucht (6 Exponierte, 4 Vergleichspersonen), und die Zahl der untersuchten Metaphasen ist mit 25 pro Person gering. Die Aussagekraft der Studie ist daher gering.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass ein gentoxisches Potential von PCP in vitro nicht eindeutig nachweisbar ist. Am ehesten lässt sich aus den Daten in vitro und in vivo ein klastogenes Potential ableiten. Der Einfluss des PCP-Metabolismus auf die Gentoxizität wird erst bei Verwendung des PCP-Metaboliten Tetrachlorhydrochinon in vitro und in vivo deutlich. Neuere Untersuchungen, die diese These stützen, und mechanistische Aspekte werden im Abschnitt Gentoxizität von Tetrachlorhydrochinon diskutiert.

Metabolismus von PCP

Im Säugerorganismus wird ein großer Teil des PCP teils in freier, teils in konjugierter Form als Glucuronid oder Sulfatester im Urin nachgewiesen. Bei Ratte und Maus wird ein nennenswerter Teil des PCP unter Substitution von Chlor zu dem gentoxischen Metaboliten Tetrachlor-p-hydrochinon hydroxyliert. auch Tetrachlorhydrochinon wird bei diesen Species teils in freier Form, teils als Konjugat gebunden im Urin nachgewiesen. Im Mittel wurden bei Ratte und Maus 30 bis 50 % der PCP-Dosis als Summe von freiem Tetrachlorhydrochinon und Tetrachlorhydrochinon-Konjugaten im Urin gefunden. Die reduktive Dechlorierung von PCP zu stellungsisomeren Tetrachlorphenolen findet nur in geringem Umfang statt. Ferner wurde als weiterer möglicher gentoxischer Metabolit Trichlor-p-hydrochinon als Folgeprodukt von Tetrachlorhydrochinon oder Tetrachlorphenolen in geringen Mengen nachgewiesen (Übersichten bei AHLBORG und THUNBERG, 1980 und IPCS, 1987; RENNER, 1989; RENNER und HOPFER, 1990; REIGNER et al., 1991; REIGNER et al., 1992).

Besonders in der älteren Literatur werden von verschiedenen Autoren beträchtlich schwankende Anteile von freiem PCP und PCP-Konjugaten im Urin von Ratte und Maus mitgeteilt. Dies ist auf die Instabilität von PCP-Glucuronid und PCP-Sulfat bereits im schwach sauren Milieu zurückzuführen. Durch saure Hydrolyse bei der

Lagerung oder Aufarbeitung von Urinproben wird PCP wieder frei. Dieser Umstand wird beim Biomonitoring von PCP genutzt, indem PCP erst nach saurer Hydrolyse der Konjugate als Gesamt-PCP analysiert wird (AHLBORG und THUNBERG, 1980; IPCS, 1987). Anscheinend sind auch die Konjugate von Tetrachlorhydrochinon im Urin ähnlich instabil wie die des PCP: Bei Ratte und Maus waren nach einer besonders schonenden Aufarbeitung PCP und Tetrachlorhydrochinon im Urin überwiegend als Konjugate gebunden (REIGNER et al., 1991; REIGNER et al., 1992).

Diese Metabolitenbilanzen weisen darauf hin, dass die Gentoxizität von PCP und/oder seiner Metaboliten zumindest bei Ratte und Maus von der kritischen Balance zwischen metabolischer Aktivierung und Inaktivierung (Konjugatbildung) - wie auch bei anderen Phenolen und Hydrochinonen - bestimmt wird.

JUHL et al. (1985) zeigten, dass PCP in Gegenwart von S9-Mix von menschlicher Leber im Konzentrationsbereich von 0,001 bis 0,1 mM zu Tetrachlorhydrochinon metabolisiert wird. AHLBORG et al. (1974) wiesen mit GC/MS ein Tetrachlordiphenol, wahrscheinlich Tetrachlorhydrochinon, im Urin beruflich PCP-exponierter Personen nach. Ein Tetrachlordiphenol in menschlichem Urin wurde auch von anderen Autoren nachgewiesen (EDGERTON et al., 1979). In diesen Untersuchungen kann jedoch eine Exposition der Personen gegenüber anderen Chlorphenolen oder Chlorbenzolen nicht ausgeschlossen werden.

BRAUN et al. (1976, 1978) konnten beim Rhesusaffen nur freies PCP und PCP-Konjugat, nicht aber Tetrachlorhydrochinon im Urin nachweisen. Dieselbe Arbeitsgruppe fand nach Applikation von PCP beim Menschen (0,1 mg/kg) 86 % der Dosis im Urin und weitere 4 % in den Faeces als freies PCP oder PCP-Glucuronid vor. Art und Verbleib der restlichen 10 % der Dosis wurden nicht betrachtet. UHL et al. (1986) fanden bei einer Dosierung zwischen 4 und 19 mg im Selbstversuch ebenfalls nur PCP und PCP-Konjugate im Urin (Übersicht und weitere Literatur bei BUA, 1985 und IPCS, 1987).

Die vorliegenden Untersuchungen lassen keine abschließende Aussage zu, in welchem Umfang beim Menschen in vivo PCP zu Tetrachlorhydrochinon metabolisiert wird. Es kann jedoch der Schluss gezogen werden, dass bei einer niedrigen Dosierung mit PCP beim Menschen die Ausscheidung von Tetrachlorhydrochinon mit weniger als 10 % in den Urin deutlich geringer ist als bei Ratte und Maus.

Gentoxizität von Tetrachlorhydrochinon

Die Gentoxizität von Tetrachlorhydrochinon kommt dadurch zustande, dass es in einer Redox-Reaktion mit dem Tetrachlor-p-benzochinon - auch unter dem Namen Chloranil bekannt - im Gleichgewicht steht. Das Redox-Gleichgewicht liegt normalerweise überwiegend auf der Seite des Hydrochinons. ESR-spektroskopische Untersuchungen in phosphatgepufferten wässrigen Lösungen von Chloranil ebenso wie von Tetrachlorhydrochinon machen wahrscheinlich, dass aus beiden spontan das Tetrachlor-p-benzosemichinonradikal, eine reaktive Zwischenstufe entsteht, wobei pH-Wert, Sauerstoffkonzentration und Licht einen Einfluß auf die Radikalbildung und die Gleichgewichtslage der Redox-Reaktion

haben (KOSS et al., 1987; BUA, 1992). Durch Autoxidation des Tetrachlorhydrochinons mit Sauerstoff oder enzymatisch in Gegenwart von Oxidoreduktasen können zwischen dem Hydrochinon, dem Semichinonradikal und dem Chinon zahlreiche Redox-Zyklen unter Bildung beträchtlicher Mengen von reaktiven Sauerstoff-Spezies ablaufen, die ihrerseits zytotoxisch und gentoxisch sind. Nicht nur das Semichinonradikal, sondern auch Chloranil selbst ist in hohem Maße elektrophil und in der Lage, kovalent an Proteine und DNA zu binden. Glutathion-Konjugate des Chloranils wurden *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen.

Der beschriebene Mechanismus der Toxizität von Tetrachlorhydrochinon wird durch eine Reihe von Untersuchungen *in vitro* belegt. Tetrachlorhydrochinon bindet in menschlichen Fibroblasten und in CHO-Zellen kovalent an Proteine sowie an DNA *in vitro*. Tetrachlorhydrochinon verursacht DNA-Strangbrüche in CHO-Zellen. Diese Effekte sind mit PCP selbst nicht nachweisbar. In Gegenwart von Ascorbinsäure oder Glutathion wird die Bindung von Tetrachlorhydrochinon an Proteine und DNA unterdrückt. Die Bildung von Hydroxyl-radikalen und von reaktiven Sauerstoff-Spezies wurde durch geeignete Radikalfänger nachgewiesen (WITTE et al., 1985; VAN OMMEN et al., 1986a; VAN OMMEN et al., 1988; EHRLICH, 1990; CARSTENS et al., 1990). In V79-Zellen des chinesischen Hamsters wurde die Bildung von Mikronuclei durch 0,01 mM Tetrachlorhydrochinon induziert und in Gegenwart des Hydroxylradikal-fängers Dimethylsulfoxid weitgehend unterdrückt (JANSSON und JANSSON, 1992). Tetrachlorhydrochinon, nicht aber Tetrachlorcatechol, induzierte in V79-Zellen ab 0,02 mM Mutationen im HPRT-Locus, die zur 6-Thioguanin-Resistenz der Zellen führten (JANSSON und JANSSON, 1991). Ein Übersichtsartikel von APPEL (1994) zur Frage der Kanzerogenität von PCP hebt in gleicher Weise die Bedeutung der Gentoxizität von Tetrachlorhydrochinon durch Redox-Cycling und oxidative Schädigung der DNA als möglichen Mechanismus der kanzerogenen Wirkung von PCP hervor.

In früheren Untersuchungen wurde bereits gezeigt, dass oxidative Schäden der DNA mit den herkömmlichen Mutagenitätstests, insbesondere mit dem Ames-Test nur schwierig nachzuweisen sind (eine Ausnahme ist der *E. coli*-Stamm TA 102; LEVIN et al., 1982). Weitere Untersuchungen kamen zum Ergebnis, dass bei oxidativen Schäden der DNA überwiegend Einzelstrangbrüche vorkommen und dass Gen- und Punktmutationen entweder seltener vorkommen oder zumindest weitaus weniger gut nachzuweisen sind. Einzelstrangbrüche haben vorrangig klastogene Veränderungen wie z. B. SCE und Chromosomenaberrationen zur Folge (HSIE et al., 1986; EVANS et al., 1987). Ein guter Indikator für Einzelstrangbrüche scheint hingegen der Induktionstest mit dem Prophagen Lambda in *Escherichia coli* zu sein (ELESPURU, 1984). Mit diesem Test wurde in einer neueren Untersuchung nachgewiesen, dass eine Reihe von einkernigen Chlorphenolen, darunter auch PCP, nach metabolischer Aktivierung deutlich positiv, im Ames-Test jedoch durchweg negativ war (DE MARINI et al., 1990).

Insgesamt sprechen diese Ergebnisse dafür, dass PCP bzw. sein Metabolit Tetrachlorhydrochinon durch die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies oxidative DNA-Schäden verursacht, die mit den üblichen Tests auf Gen- oder Punktmutation nicht oder nur schwierig nachgewiesen werden können.

Dies wird auch durch neuere Arbeiten mit Tetrachlorhydrochinon in vivo und in vitro durch Messungen von Einzelstrangbrüchen und der Bildung von 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosin - beides Indikatoren für oxidative DNA-Schädigung - bestätigt (DAHLHAUS et al., 1994; NAITO et al., 1994; DAHLHAUS et al., 1995; DAHLHAUS et al., 1996).

Ein wesentlicher weiterer Schritt zur Bestätigung des diskutierten oxidativen gentoxischen Mechanismus gelang UMEMURA et al. (1996). Nach Verfütterung von 300 - 1200 ppm PCP an B6C3F1-Mäuse über 2 bzw. 4 Wochen konnten sie einen dosis- und zeitabhängigen 2-3fachen Anstieg von 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosin in der Leber-DNA der Tiere nachweisen.

APPEL und Mitarbeiter weisen auch auf die Struktur-Aktivitäts-Analogie zwischen Tetrachlorhydrochinon und dem kanzerogenen Benzolmetaboliten Hydrochinon hin, bei dem ebenfalls oxidative DNA-Schädigungen durch reaktive Sauerstoffspezies im Vordergrund stehen, während die meisten Tests auf Gen- oder Punktmutation negativ sind (Appel, 1994, Dahlhaus et al, 1995 und dort zitierte Literatur).

Gentoxizität und Kanzerogenität von Chloranil

Zur Gentoxizität von Chloranil liegen nur wenige Untersuchungen vor (Übersicht bei BUA, 1992). Der Ames-Test mit verschiedenen Stämmen konnte wegen der hohen Zytotoxizität von Chloranil nur bei niedrigen Konzentrationen getestet werden (bis 50 ug/Platte ohne metabolische Aktivierung , bis 750 ug/Platte mit metabolischer Aktivierung). Die Ergebnisse waren unter diesen Bedingungen negativ. Auch ein Mikrokerntest an der Maus mit einer einmaligen Applikation von 2500 mg/kg per Schlundsonde ergab ein negatives Ergebnis.

NAITO et al (1994) berichteten, dass Chloranil in Gegenwart von NADH in vitro prinzipiell in gleicher Weise wie Tetrachlorhydrochinon oxidative DNA-Schädigungen (Einzelstrangbrüche) verursacht. DAHLHAUS et al. (1996) konnten mit Chloranil die vermehrte Bildung von 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosin in der DNA von V79-Zellen nachweisen.

Mit Chloranil wurde eine Kanzerogenitätsstudie an zwei Mäusestämmen durchgeführt (NCI, 1968). Je 18 männliche und weibliche B6C3F1- bzw. B6AkF1-Mäuse erhielten eine orale Dosis von 215 mg/kg im Alter von 7 bis 28 Tagen per Schlundsonde, danach im Futter. Die Dosis entsprach der MTD. Tumoren waren nur bei den männlichen B6C3F1-Mäusen gegenüber den Kontrollen deutlich erhöht: Hepatome 41% gegenüber 11%, Lungenadenome 24% gegenüber 6% der Tiere. Wegen verschiedener Einschränkungen (nur eine Dosis, geringe Tierzahl, Tumoren nur bei männlichen Tieren und nur bei einem Tierstamm) können die Ergebnisse der Studie nur als Hinweis mit begrenzter Aussagekraft auf eine kanzerogene Wirkung von Chloranil gewertet werden.

Gemeinsamkeiten des Metabolismus und der Toxizität von PCP und Hexachlorbenzol

Hexachlorbenzol wird von Ratte und Maus in vivo und in vitro zum weit überwiegenden Teil zu Pentachlorphenol und weiter zu Tetrachlorhydrochinon metabolisiert (Übersicht bei IARC 1979; VAN OMMEN et al., 1985; VAN OMMEN et al. 1986b; VAN OMMEN et al., 1989). Ausgehend von Hexachlorbenzol oder PCP werden z.T. die gleichen sub-akuten und subchronischen Effekte beobachtet wie z.B. nachteilige Beeinflussung des Porphyrin-Stoffwechsels und der Homöostase der Schilddrüsenhormone T3 und T4. Quantitative Unterschiede in der jeweiligen effektiven Dosis von Hexachlorbenzol und PCP sind schwer interpretierbar, weil vor allem in vielen der älteren experimentellen Arbeiten der Anteil und der Einfluss von im Spurenbereich wirksamen Verunreinigungen nicht bekannt ist und auch neuere Studien mit gereinigten Substanzen und mit exakt bekanntem Verunreinigungsgrad eher selten sind (IARC, 1979; BUA, 1985; IPCS, 1987). In den letzten Jahren mehren sich jedoch die experimentellen Hinweise, die solche Effekte nicht nur dem oxidativen Stoffwechsel von Hexachlorbenzol bzw. PCP, sondern darüber hinaus größtenteils oder zum überwiegenden Anteil dem gemeinsamen Metaboliten Tetrachlorhydrochinon zuschreiben (VAN OMMEN, 1986a; KOSS et al., 1987; VAN OMMEN et al., 1989; VAN RAAIJ et al., 1991).

Die IARC hat 1979 zwei positive Studien mit Hexachlorbenzol bei Ratte und Maus (Lebertumoren) als "sufficient evidence" für die krebserzeugende Wirkung im Tierversuch gewertet. Es spricht deshalb vieles dafür, dass bei Hexachlorbenzol und PCP hinsichtlich der Lebertumoren bei Ratte und Maus derselbe Metabolit, Tetrachlorhydrochinon überwiegend verantwortlich ist.

Epidemiologische Untersuchungen zur Kanzerogenität von PCP

Die IARC (1991) kam zu dem Ergebnis, dass die Datenlage zur Kanzerogenität von PCP beim Menschen unzureichend ist (inadequate evidence). Einige neue Fall-Kontrollstudien und Fallberichte aus den letzten Jahren werden von APPEL (1994) mit folgendem Fazit referiert: „Aus den vorliegenden epidemiologischen Untersuchungen lässt sich derzeit eine Humankanzerogenität von PCP und verwandten Chlorphenolen nicht sicher ableiten, aber auch keinesfalls ausschließen.“

Falls PCP humankanzerogene Eigenschaften hat, wären die Chancen, die Humankanzerogenität von PCP nachzuweisen, wegen der meistens vorherrschenden Mischexposition an Arbeitsplätzen (andere Chloraromaten wie z. B. Hexachlorbenzol, chlorierte Dioxine und Furane etc.) auch künftig gering.

Erbgutverändernde Eigenschaften von PCP

Die Gentoxizität von PCP und seinem Metaboliten Tetrachlorhydrochinon wurde in den vorangehenden Abschnitten ausführlich behandelt. Direkte Einwirkungen von PCP oder seinen Metaboliten auf die DNA von Keimzellen in vivo sind nicht bekannt.

Die Untersuchungen zur Genotoxizität in vitro liefern keine geeigneten Anhaltspunkte für erbgutverändernde Eigenschaften von PCP. Tetrachlorhydrochinon bindet in vitro an DNA und verursacht die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies, die die DNA nachweislich schädigen können.

Entstehende Hinweise auf ein erbgutveränderndes Potential von PCP in vivo sind jedoch erhöhte Inzidenzen durch PCP im Spot-Test an der Maus (FAHRIG et al., 1978) und die signifikant erhöhten dizentrischen und azentrischen Chromosomenaberrationen in Lymphozyten von PCP-exponierten Arbeitern (BAUCHINGER et al., 1982). Auch die oxidative Schädigung von DNA (vermehrte Bildung von 8-Hydroxy-Deoxyguanosin) in der Leber von Mäusen nach wiederholter Applikation von Tetrachlorhydrochinon (DAHLHAUS et al., 1994) kann als Hinweis auf eine potentielle Schädigung der DNA in den Keimzellen gewertet werden.

Reproduktionstoxische Eigenschaften von PCP

Erfahrungen beim Menschen

Erfahrungen beim Menschen liegen nur in geringem Umfang vor.

Über den Einfluss von PCP auf die männliche Fertilität sind keine Untersuchungen bekannt. DOUGHERTY und PIOTROWSKA (1976) wiesen in der Samenflüssigkeit von 7 untersuchten Männern PCP im Bereich 20-70 ng/ml (Mittelwert 50 ng/ml) nach, d. h. in derselben Größenordnung wie im Urin, ohne dass bei den untersuchten Personen eine besondere PCP-Exposition vorlag. Von SCHRAG und DIXON (1985) wird in einer Übersichtsarbeit auf Untersuchungen verwiesen, in denen PCP auch bei exponierten Arbeitern in der Samenflüssigkeit nachgewiesen wurde.

Bei einer Untersuchung der Schwangerschaftsverläufe von 43 Frauen, die mit beruflich PCP-exponierten Männern verheiratet waren, mit insgesamt 100 Schwangerschaften wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe keine signifikant erhöhten Beeinträchtigungen beobachtet, wenn Alkoholkonsum als Confounder berücksichtigt wurde (CORDDRY, 1981).

In einer kürzlich publizierten Fallstudie wurden 50 Frauen mit gynäkologischen Störungen und einer gleichzeitig vorliegenden, überwiegend häuslich bedingten Holzschutzmittel-Exposition untersucht (DERNER et al., 1995). Die PCP-Belastung lag im Bereich 5 - 133 µg/l Blut. Der Mittelwert von 37 µg/l lag ca. 4mal höher als bei einer Vergleichsgruppe von 30 gesunden Schwangeren. 12 der Frauen hatten habituelle Aborte, weitere 12 wiesen eine funktionelle Sterilität auf. Von 12 der 24 Frauen wurden nach Verminderung der Pestizidbelastung Schwangerschaft und termingerechte Geburt berichtet, jedoch ohne dass diese Intervention mit klinischen oder laborchemischen Daten dokumentiert wurde.

39 der 50 Frauen wurden von den Autoren als erhöht mit PCP belastet eingestuft (> 19 µg/l Blut), 15 dieser Frauen hatten gleichzeitig eine erhöhte Belastung durch Lindan (0,1 - 1,16 µg/l Blut). Die Befragung der Frauen ergab über deren gynäkologischen Probleme hinaus ein weitläufiges, diffuses Spektrum überwiegend von Befindlichkeitsstörungen bis hin zu erhöhter Infektanfälligkeit. Bei einem Drittel dieser erhöht belasteten Frauen war der Eisenspiegel im Serum unter der Norm, bei

drei Frauen bestand eine manifeste Eisenmangelanämie. Allerdings ist ein Zusammenhang zwischen Eisenmangel und PCP-Belastung nicht anzunehmen, weil eine positive Korrelation zwischen Eisenkonzentration und PCP-Belastung bestand. Die endokrinologische Diagnostik ergab signifikante Korrelationen zwischen PCP-Belastung und einer leicht erhöhten Serumkonzentration des schwach androgenen Androstendion sowie einer verminderten Konzentration des Metaboliten Dehydroepiandrosteronsulfat. Darüber hinaus waren Zusammenhänge zwischen PCP-Belastung und den Konzentrationen von weiteren Sexualhormonen oder den Funktionen der Nebennierenrinde und Schilddrüse bei ganz unterschiedlichen zahlreichen Abweichungen von den Normwerten nicht erkennbar. Eine Aussage, ob die insgesamt gering erhöhte PCP-Belastung der Frauen deren Hormonstatus beeinträchtigt hat oder ob andere Ursachen maßgeblich sind, ist angesichts der unübersichtlichen Befunde und der teils widersprüchlichen, teils schlecht dokumentierten Datenlage nicht möglich. Ein postulierter Zusammenhang zwischen PCP-Belastung und Fertilitätsstörungen der Frauen wird in der Publikation nicht belegt.

Das gleiche gilt auch für eine zuvor publizierte Studie dieser Autorengruppe. Dort wurde berichtet, dass 46 von 325 Frauen mit Kinderwunsch während des Beobachtungszeitraums schwanger wurden, dass aber mit steigender PCP-Konzentration im Blut die Abortwahrscheinlichkeit stieg: Bei einer gestuften Exposition der Patientinnen von < 6, 6-12 bzw. >12 µg/l Blut wurden Abortraten von 14, 24 bzw. 50 % angegeben. Über Art oder Ursachen der Fertilitätsstörungen sowie zur Methodik wurden keine bzw. unzureichende Angaben gemacht. Andere mögliche Ursachen der Aborte, aber auch Einflussfaktoren wie z. B. ärztliche Behandlungen wurden nicht diskutiert (GERHARD und RUNNEBAUM, 1992).

Tierexperimentelle Befunde

SCHWETZ et al. (1974) untersuchten den Einfluss von ungereinigtem technischem und gereinigtem PCP auf die Entwicklungstoxizität bei Ratten. Weibliche Sprague Dawley-Ratten erhielten per Sonde vom 6. bis zum 15. Trächtigkeitstag in getrennten Gruppen zwei verschiedene Präparate technisches PCP unterschiedlicher Reinheit in einer Dosierung von 0, 5, 15, 30 und 50 mg/kg KG/Tag (die Dosis ist jeweils auf reines PCP bezogen). Die Dosisgruppen bestanden jeweils aus 15-20, die gemeinsame Kontrollgruppe aus 33 Tieren.

Eine deutlich verminderte Körpergewichtsentwicklung der trächtigen Tiere wurde bei beiden PCP-Präparaten als einziges Anzeichen einer behandlungsbedingten Beeinträchtigung ab einer Dosis von 30 mg/kg KG berichtet. Diese Beeinträchtigung war bei gereinigtem PCP wegen seiner ab 30 mg/kg massiven Embryo- und Foetotoxizität stärker ausgeprägt als bei ungereinigtem PCP. Die Körpergewichte der trächtigen Tiere waren bei dieser Dosis am 21 Tag der Schwangerschaft nur bei gereinigtem PCP mit 82 % im Vergleich zu den Kontrollen signifikant niedriger (ungereinigtes PCP: Körpergewichte ca. 95 % der Kontrollen).

Technisches ungereinigtes PCP (Dow, 88,4 %) bewirkte dosisabhängig ab 15 mg/kg eine signifikant erhöhte Anzahl von Resorptionen (8,8 % gegenüber 4,2 % in der Kontrollgruppe, bezogen auf die Zahl der Föten). Auch bei der niedrigsten Dosis von

5 mg/kg war der Anteil von Resorptionen mit 7,1 % deutlich, wenn auch nicht signifikant erhöht. Ab 15 mg/kg traten im Vergleich zur Kontrolle gehäuft lumbale Sporne und dosisabhängig subcutane Ödeme auf. Ab 30 mg/kg, d. h. im maternaltoxischen Bereich wurden weitere Anomalien festgestellt (Tabelle 6). Bei dieser Dosis war auch das Körpergewicht der Föten um ca. 20 % gegenüber den Kontrollen vermindert. Der NOEL wird von den Autoren mit 5 mg/kg angegeben.

Mit gereinigtem PCP (Dow, 98 %) setzte bei 5 mg/kg eine verzögerte Knochenbildung am Schädel signifikant häufiger und dosisabhängig ein, so dass für gereinigtes PCP ein NOEL bei dem verwendeten Dosierungsschema nicht festgestellt werden konnte. Im übrigen wurden z. T. die gleichen Effekte wie mit ungereinigtem PCP erhalten. Resorptionen traten erst bei der maternaltoxischen Dosis von 30 mg/kg, dann allerdings sprunghaft auf (>95%). Skelettvariationen an Wirbeln, Rippen und Brustbein sowie subcutane Ödeme wurden ab einer Dosis von 15 mg/kg gehäuft festgestellt (Tabelle 6). Teils setzten sich diese Effekte in den maternaltoxischen Bereich fort, teils wurden sie dort durch die massiv auftretenden Resorptionen verdrängt. Körpergewicht und Körpergröße der Föten waren erst ab 30 mg/kg vermindert, und zwar stärker als mit ungereinigtem PCP.

Ein ergänzender Versuch mit Applikation von gereinigtem und ungereinigtem PCP (jeweils 30 mg/kg) am 8.-11. bzw. 12.-15. Tag der Schwangerschaft ergab, dass die frühe Organogenese die empfindliche Phase der Entwicklungstoxizität, aber auch der Maternaltoxizität von PCP bei der Ratte ist. Nach Behandlung der Muttertiere in der Phase der frühen Organogenese waren der Anteil von Resorptionen, die Verminderung des Körpergewichts und der Körpergröße der Föten sowie die Beeinträchtigung der Gewichtsentwicklung der Muttertiere ähnlich ausgeprägt wie bei Behandlung über die gesamte Trächtigkeitsdauer. Nach Behandlung der Muttertiere am 12.-15. Tag waren diese Effekte hingegen nicht oder nur wenig ausgeprägt. Bei den Rippen- und Wirbelanomalien war die Phasenabhängigkeit in der frühen Organogenese deutlich, bei den anderen Anomalien weniger deutlich oder gar nicht erkennbar.

Gereinigtes PCP enthielt wesentlich weniger chlorierte Dibenzodioxine und -furane als das ungereinigte. Als Erklärung für die geringere Entwicklungstoxizität von ungereinigtem PCP bietet sich an, dass durch den höheren PCDD/F-Anteil Leberenzyme induziert wurden, so dass PCP schneller metabolisiert und eliminiert wurde.

Zur Untersuchung der Fertilität nach PCP-Applikation verfütterten SCHWETZ et al. (1978) in einer 1-Generationenstudie 62 Tage lang bis zur Verpaarung und weitere 15 Tage während der Paarungszeit 0, 3 und 30 mg/kg KG/Tag gereinigtes technisches PCP (Dowicide EC-7; siehe Tabelle 2) an jeweils 16 -19 weibliche und jeweils 10 männliche Ratten pro Behandlungsgruppe. Die Fertilität der männlichen Tiere war bei keiner der Dosierungen herabgesetzt. Die weiblichen Tiere wurden bis zum Absetzen der Jungtiere 3 Wochen nach der Geburt behandelt. Die Körpergewichtsentwicklung der Weibchen blieb bei der höheren Dosierung von 30 mg/kg bis zur Verpaarung unbeeinflusst, lag aber am 21. Tag post partem im Durchschnitt signifikant um 10 % niedriger als bei den Kontrollen. 30 mg/kg hatten keinen Einfluss auf die Fertilität der Weibchen, wirkten sich aber signifikant in negativer Weise auf den Anteil Lebendgeborener pro Dosisgruppe (91 % gegenüber 97 % bei den Kontrollen) sowie auf den Anteil überlebender Jungtiere während der

Säugeperiode aus (76 % gegenüber 95 % bei den Kontrollen). Ebenso war das durchschnittliche Körpergewicht der Neugeborenen am Tag 1 mit 85 % im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedriger und sank in den drei Wochen nach der Geburt auf 73 % gegenüber den Kontrollen ab. Die Autopsie der Jungtiere am Ende der Säugeperiode ergab makroskopisch keine Auffälligkeiten, histologisch wurden allerdings Skelettvariationen - lumbale Sporne und Wirbel mit nicht geschlossenen Zentren - festgestellt, d. h. ähnliche Effekte wie in der vorangegangenen Studie zur Entwicklungstoxizität. Die Autoren sehen die Persistenz dieser Variationen als Anzeichen einer Perinataltoxizität an. Die niedrigere Dosis von 3 mg/kg erwies sich in jeder Hinsicht als unwirksam.

Nach Einschätzung der Autoren zeigen beide Studien, dass PCP embryo- bzw. fetotoxische, aber keine teratogenen Effekte bei der Ratte auslöst. Junge Ratten werden auch in der Peri- und Postnatalphase durch PCP in der Entwicklung beeinträchtigt und sind empfindlicher gegenüber PCP als erwachsene Tiere. Dies zeigt sich auch nach Auffassung der Autoren in einer deutlich niedrigeren LD-50 von ca. 65 mg/kg KG bei 3 - 4 Tage alten Ratten im Vergleich zu erwachsenen Tieren mit einer LD-50 von ca. 150 mg/kg.

In einer späteren Fütterungsstudie wurden die Ergebnisse von SCHWETZ et al. weitgehend bestätigt. WELSH et al. (1987) behandelten männliche und weibliche Sprague Dawley-Ratten 6 Monate lang vor der Verpaarung und bis zum Ende der Trächtigkeit mit 0, 60, 200 und 600 ppm PCP (> 99% rein) im Futter. Die Dosierung wurde über den Futterverbrauch ermittelt und ergab in den Dosisgruppen Werte von 4, 13 bzw. 43 mg/kg/Tag. In der höchsten Dosierung war das Körpergewicht der Muttertiere schon zu Beginn der Trächtigkeit signifikant um 12 % niedriger als in den Kontrollen, und die Körpergewichtsentwicklung war während der Schwangerschaft deutlich beeinträchtigt. In den niedrigeren Dosierungen waren Körpergewicht und Körpergewichtsentwicklung der Muttertiere unauffällig. Während der Trächtigkeit wiesen die Tiere der mittleren und der höchsten Dosierung signifikant einen um bis zu 10% höheren Futterverbrauch auf als die unbehandelten Tiere.

Die Fertilität war bei keiner Dosierung beeinträchtigt. Der Anteil an Resorptionen war in der mittleren Dosierung 1,7-fach höher als in der Kontrollgruppe, erreichte aber Signifikanzniveau nur beim Vergleich von Muttertieren mit 2 oder mehr Resorptionen. Weil in der höchsten Dosierung nur 1 lebender Foetus geboren wurde (>99% Resorptionen), wurde diese Gruppe von weiteren statistischen Analysen ausgeschlossen. Die Körpergewichte der Foeten nahmen dosisabhängig ab und waren in der mittleren Dosierung bei beiden Geschlechtern signifikant um 8 bzw. 10% niedriger als in der Kontrollgruppe. Bei den weiblichen Foeten war auch die Körpergröße signifikant um 2,5% vermindert. Die einzige signifikant häufigere Skelettvariation waren verformte Zentren von Wirbeln in der mittleren Dosisgruppe. Alle Skelettvariationen zusammengenommen, traten diese in der mittleren Dosisgruppe signifikant gehäuft auf; eine Dosisabhängigkeit war jedoch unterhalb des maternaltoxischen Dosisbereichs nicht erkennbar, auch nicht bei den verformten Zentren. Behandlungsbedingte Weichteilanomalien wurden nicht berichtet.

LARSEN et al. (1975) verabreichten trächtigen Ratten in einer orientierenden Studie eine einzelne orale Dosis von 60 mg/kg PCP (Reinheit > 99 %) an einem der Tage 8-13 der Schwangerschaft (pro Behandlungstag 6 behandelte und 5 unbehandelte Tiere). Applikation von PCP am 9. oder 10. Tag der Trächtigkeit führte zu

signifikanter Verminderung des foetalen Körpergewichts (20 % bzw. 13 %). Nach Behandlung am 9. Tag wurden bei 3 von 51 Foeten (5,9 %) Missbildungen festgestellt: Exenzephalie, Mikrophthalmie bzw. fehlender Schwanz. Eine weitere Missbildung, Zwergwuchs, trat bei einem Foeten nach PCP-Applikation am 8. Tage auf. Möglicherweise vermehrt auftretende Resorptionen an den Tagen 8-10 waren nicht eindeutig nachweisbar, weil die Resorptionen in den Kontrollgruppen stark schwankten.

Zwar bestätigt sich in dieser Studie die Phasenspezifität während der frühen Organogenese. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass die besondere Empfindlichkeit der Foeten in der Phase vom 8.-10. Tag durch Maternaltoxizität verursacht wird, weil die Muttertiere speziell an diesen Tagen auf die PCP-Behandlung mit Hyperthermie reagierten, einem typischen Symptom akuter PCP-Intoxikation.

Nachfolgend werden einige Studien beschrieben, deren Aussagekraft eingeschränkt ist, bedingt durch die Art der Durchführung bzw. wegen unzureichender Dokumentation.

In einer Studie mit orientierendem Charakter fanden COURTNEY et al. (1976) nach Behandlung von 7 weiblichen CD-Ratten mit 75 mg PCP/kg täglich an den Tagen 7-18 der Schwangerschaft als einzigen Effekt verringertes Körpergewicht der Foeten (87 % im Vergleich zu den Nachkommen der 6 unbehandelten Weibchen). Die Körpergewichtsentwicklung der Muttertiere war behandlungsbedingt deutlich, allerdings nicht signifikant vermindert. Mortalität der Foeten und Anomalien traten nicht gehäuft auf. Wegen der geringen Tierzahl ist die Studie nur begrenzt aussagefähig. Angaben zum Reinheitsgrad von PCP fehlen.

Die Ergebnisse der Studie von SCHWETZ et al. (1978) wurden auch von KUNDE und BÖHME (1978) teilweise bestätigt. Die Autoren berichten über einen ähnlichen (unveröffentlichten) Versuch, der mit reinem Natrium-PCP (ohne nähere Analysenangaben) im Futter durchgeführt wurde. Die Behandlung der Elterntiere (44 pro Geschlecht und Gruppe) begann 6 Wochen vor der Verpaarung, die Muttertiere wurden bis zum Absetzen weiterbehandelt. Die tägliche Dosis von Natrium-PCP, die 26 mg PCP /kg KG /Tag entsprach, bewirkte eine signifikante Reduktion der Wurfgröße im Vergleich zur Kontrollgruppe, während die Befruchtungsrate nicht beeinflusst wurde. Die Früh- und Spätmortalität der Jungtiere war nicht signifikant erhöht (die Würfe wurden allerdings einen Tag nach der Geburt gleichmäßig auf die Muttertiere verteilt). Die Körpergewichtsentwicklung der PCP-exponierten Jungtiere blieb deutlich hinter den Kontrollen zurück. Diese Gewichtsunterschiede zu den Kontrollen wurden trotz Umstellung auf Normalfutter nach Absetzen bis zum Alter von zwei Monaten nicht aufgeholt. Quantitative Angaben und Aussagen zur Maternaltoxizität wurden in der Mitteilung nicht gemacht.

EXON und KOLLER (1982) behandelten 3 Wochen alte weibliche Ratten vor der Verpaarung 10 Wochen lang mit 0, 5, 50 und 500 ppm technischem PCP im Futter. Der Reinheitsgrad des PCP lag bei 85 %, so dass die höchste Dosierung je nach Umrechnungsfaktor einer Tagesdosis von 25-30 mg/kg entspricht. Die Behandlung wurde teils bis zur Geburt, teils bis zum Absetzen der Jungtiere fortgesetzt. Wurfgewichte und Körpergewichte der Muttertiere unterschieden sich von den

Kontrollen nicht. Zu den einzig in der höchsten Dosierung beobachteten Effekten - verminderte Wurfgröße (87 % der Kontrollen), vermehrt, aber nicht dosisabhängig Totgeburten (2-7% mehr als in den Kontrollen), dosisabhängig vermindertes Körpergewicht der Jungtiere nach dem Absetzen (9% weniger als in der Kontrollgruppe) - waren entweder widersprüchliche oder keine Aussagen zur Signifikanz enthalten.

Sensibilisierende Eigenschaften

Aus einer Reihe von Untersuchungen ist bekannt, dass technisches, aber auch gereinigtes PCP Funktionen des zellulären und humoralen Immunsystems bei mehreren Spezies und wahrscheinlich auch beim Menschen nachteilig beeinflusst (Übersicht bei IPCS, 1987). In der Literatur liegen jedoch keine Berichte oder Untersuchungen zu sensibilisierenden Eigenschaften von PCP vor. Deshalb entfällt eine Einstufung von PCP als sensibilisierend.

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

In einer Kanzerogenitätsstudie mit zwei technischen Produkten von PCP unterschiedlicher Reinheit wurde gezeigt, dass PCP bei der Maus Leberzelltumoren, Phäochromocytome und Hämangiosarkome von Milz und Leber auslösen kann. Ein früherer negativer Tierversuch bei der Ratte ist als nicht hinreichend valide zu werten. Es liegen überzeugende Argumente vor, dass die krebserzeugende Wirkung bei der Maus in erster Linie durch PCP bzw. durch seine Metaboliten - insbesondere Tetrachlorhydrochinon - und nicht durch die unterschiedlichen Verunreinigungen der technischen Produkte des PCP verursacht wird. Nur in technischem Roh-PCP kann ein Teil der Lebertumorinzidenz durch Spuren von chlorierten Dioxinen und Furanen erklärt werden. Eine nennenswerte Beteiligung von Tetrachlorphenol-Verunreinigungen an den Tumorinzidenzen ist wenig wahrscheinlich.

Die Gentoxizität von PCP ist wenig ausgeprägt, mit den herkömmlichen Tests auf Gen- und Punktmutation anscheinend nur schwer nachzuweisen und beschränkt sich im wesentlichen auf klastogene Effekte. Die Gentoxizität von PCP kann neueren Untersuchungen zufolge durch metabolische Aktivierung zu Tetrachlorhydrochinon und Redox-Zyklen zwischen Tetrachlorhydrochinon, dem Semichinonradikal und dem Tetrachlorbenzochinon (Chloranil) unter Bildung reaktiver Sauerstoff-Spezies erklärt werden.

Neuere Untersuchungen sprechen dafür, dass die krebserzeugende Wirkung von Hexachlorbenzol, das 1979 von der IARC als krebserzeugend im Tierversuch eingestuft wurde (sufficient evidence), durch metabolische Aktivierung zu PCP und Tetrachlorhydrochinon erklärt werden kann und somit wahrscheinlich durch den gleichen Mechanismus wie die krebserzeugende Wirkung von PCP verursacht wird. Unterschiede in der Tumorlokalisation und -häufigkeit bei vergleichbarer Dosierung von Hexachlorbenzol und PCP dürften toxikokinetische Ursachen haben.

Aus diesen Gründen wird PCP als krebserzeugend Kategorie 2 (K: 2) eingestuft.

Direkte Einwirkungen von PCP oder seinen Metaboliten auf die DNA von Keimzellen sind nicht bekannt. Allerdings sind indirekte Anhaltspunkte aus in vivo-Experimenten für ein erbgutveränderndes Potential von PCP vorhanden. Die vorliegenden Daten reichen aus, um PCP als erbgutverändernd Kategorie 3 (M: 3) einzustufen.

Zur Reproduktionstoxizität von PCP ist festzustellen, dass die Erfahrungen beim Menschen für eine Einstufung nicht ausreichen. PCP wirkt jedoch bei Ratten in einem Dosisbereich von 5-15 mg/kg/Tag eindeutig embryo- und foetotoxisch (Resorptionen; Skelett- und Weichteilvariationen als Merkmale von Entwicklungsverzögerungen). Die Dosisabhängigkeit von Resorptionen und einzelnen Skelett- und Weichteilvariationen ist wahrscheinlich. Maternaltoxizität war ab 30 mg/kg nachweisbar. Einzelne Hinweise auf teratogene Effekte traten erst im maternaltoxischen Bereich auf und sind nicht schlüssig, weil Maternaltoxizität als Ursache nicht ausgeschlossen werden kann. Peri- und postnatal sind vermehrt Totgeburten sowie Retardierungen (Skelettvariationen, vermindertes Körpergewicht der Jungtiere) durch Behandlung mit 26 bzw. 30 mg PCP /kg KG /Tag festgestellt worden. Die verminderte Körpergewichtsentwicklung der Jungtiere setzte sich nach der Geburt bis zum Ende der Säugeperiode und anscheinend darüber hinaus fort. Ob die auffällig lange Retardierung der Jungtiere auf die PCP-Aufnahme beim Säugen zurückzuführen oder als nachhaltige Folge der PCP-Exposition in utero aufzufassen ist, kann nicht entschieden werden, weil toxikokinetische Daten der PCP-Aufnahme durch die Jungtiere während der Laktationsphase fehlen.

Es wird deshalb vorgeschlagen, PCP als entwicklungsschädigend Kategorie 2 (R_E: 2) einzustufen und mit R 61 , Kann das Kind im Mutterleib schädigen zu kennzeichnen.

Effekte von PCP auf die Fruchtbarkeit weiblicher Ratten wurden bis zur maternaltoxischen Dosis von 30 mg/kg/Tag nicht nachgewiesen. Bei dieser Dosierung war auch die Fertilität männlicher Ratten nicht beeinträchtigt. Mögliche Einflüsse bei höherer Dosierung auf die männliche Fertilität wurden nicht untersucht. Bei der vorhandenen Datenlage entfällt eine Einstufung als fertilitätsstörend (R_F: -).

Ein Einstufung als sensibilisierend entfällt.

Literatur

- [1] U.G. Ahlborg et al., Arch. Toxicol. 32, 271-281 (1974).
- [2] U. G. Ahlborg and K. Larsson, Arch. Toxicol. 40, 63-64 (1978).
- [3] U.G. Ahlborg and T. M. Thunberg, CRC Crit. Rev. Toxicol. 7, 1-35 (1980).
- [4] K. E. Appel, Bundesgesundheitsblatt 8/94, 334-341 (1994).
- [5] M. Bauchinger et al., Mutat. Res. 102, 83-88 (1982).
- [6] BUA (1985): Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe/Gesellschaft Deutscher Chemiker (Hrsg.): Pentachlorphenol. - BUA-Stoffbericht 3.-VCH, Weinheim, 1985.
- [7] BUA (1992): Beratergremium Umweltrelevante Altstoffe /Gesellschaft Deutscher Chemiker (Hrsg.): Chloranil. - BUA-Stoffbericht 85. - VCH-Verlag, Weinheim, 1992.

- [8] W.H. Braun and M.W. Sauerhoff, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 38, 525-533 (1976).
- [9] W.H. Braun et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 45, 278 (1978).
- [10] C.P. Carstens et al., *Chem.-Biol. Interact.* 74, 305-314 (1990).
- [11] E. Corddry, Thesis, University of Washington, Department of Environmental Health (1981) (zit. in BUA, 1985 und DFG, 1990).
- [12] K. D. Courtney et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 35, 239-256 (1976).
- [13] M. Dahlhaus et al., *Toxicol. Letters* 74, 265-74 (1994).
- [14] M. Dahlhaus et al., *Mutat. Res.* 329, 29-36 (1995).
- [15] M. Derner, I. Gerhard, B. Monga, B. Runnebaum und V. Daniel, *Zbl. Arbeitsmed.* 45, 312-328 (1995).
- [16] DFG (1990): Deutsche Forschungsgemeinschaft (Hrsg.): *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe - Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten.* - VCH/Verlag Chemie, Weinheim, 1990.
- [17] R. C. Dougherty and K. Piotrowska, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73, 1777 - 1781 (1976).
- [18] T. R. Edgerton et al., *J. Chromatogr.* 170, 331-342 (1979).
- [19] W. Ehrlich, *Mutat. Res.* 244, 299-302 (1990).
- [20] R. K. Elespuru (1984): In F. J. de Serres (ed.): *Chemical Mutagens: Principles and Methods for Their Detection*, Vol. 9, pp. 213-231, Plenum Press, New York, 1984.
- [21] H. H. Evans et al. (1987): In M. M. Moore, D. M. de Marini, F. J. de Serres and K. R. Tindall (eds.): *Mammalian Cell Mutagenesis*, Banbury Report 28, pp. 81-92, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, 1987.
- [22] J. H. Exon und L. D. Koller, *Environ. Health Perspect.* 46, 137-140 (1982).
- [23] R. Fahrig et al. (1978): Genetic activity of chlorophenols and chlorophenol impurities. - In: K. R. Rao (ed.): *Pentachlorophenol*; pp. 325-338. - Plenum Press, N: Y., 1978.
- [24] S. M. Galloway et al., *Environ. Mol. Mutagenesis* 10 (Suppl. 10), 1-175 (1987).
- [25] Gerhard und B. Runnebaum, *Zbl. Gyn.* 114, 593-602 (1992).
- [26] W. Hsie et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 83, 9616-9620 (1986).
- [27] IARC (1979): International Agency for Research on Cancer (ed.): *Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 20, pp. 155-178, WHO, Geneva, 1979.
- [28] IARC (1991): International Agency for Research on Cancer (ed.): *Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 53, pp. 371-402, WHO, Geneva, 1991.
- [29] IPCS (1987): International Programme on Chemical Safety/World Health Organization (ed.): *Pentachlorophenol.* - *Environmental Health Criteria* 71. -

- [30] Geneva, 1987.
- [31] M. Ishidate (1988): Pentachlorophenol. - In: Data Book of Chromosomal Aberration Test In Vivo; pp. 312-313. - Elsevier, Amsterdam, 1988.
- [32] K. Jansson and V. Jansson, *Mutat. Res.* 260, 83-87 (1991).
- [33] K. Jansson and V. Jansson, *Mutat. Res.* 279, 205-208 (1992).
- [34] U. Juhl et al., *Bull. Environm. Contamin. Toxicol.* 35, 596-601 (1985)
- [35] G. Koss et al., *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 514, 148-159 (1987).
- [36] M. Kunde und C. Böhme, *Bundesgesundheitsblatt* 21, 302-310 (1978).
- [37] R. V. Larsen et al., *Environ. Lett.* 10, 121-128 (1975).
- [38] D. E. Levin et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79, 7445-7449 (1982).
- [39] D. M. de Marini et al., *Environ. Molec. Mutag.* 15, 1-9 (1990).
- [40] S. Naito et al., *Mutat. Res.* 310, 79-88 (1994).
- [41] NATO/CCMS (1988): North Atlantic Treaty Organization / Committee on the Challenges of Modern Society: Scientific Basis for the Development of the International Toxicity Equivalency Factor (I-TEF) Method of Risk Assessment for Complex Mixtures of Dioxins and Related Compounds. Report No 178.
- [42] NCI (1968): National Cancer Institute: Evaluation of Carcinogenic, Teratogenic and Mutagenic Activities of Selected Pesticides and Industrial Chemicals. - National Technical Information Service, PB 223 159, 32, 60-66, 273-274 (zitiert nach BUA, 1992).
- [43] NCI (1980): National Cancer Institute: Bioassay of a Mixture of 1,2,3,6,7,8-Hexachlorodibenzo-p-dioxin and 1,2,3,6,7 9-Hexachlorodibenzo-p-dioxin (Gavage) for Possible Carcinogenicity. NCI Technical Report No 198. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD (zitiert nach NTP, 1989).
- [44] NTP (1989): National Toxicology Programm/U.S. Department of Health and Human Services (ed.): Techn. Rep. Series No. 349.- Research Triangle Park, N.C. 27709 (1989).
- [45] van Ommen et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 126, 25-32 (1985).
- [46] van Ommen et al., *Chem.-Biol.-Interact.* 60, 1-11 (1986a).
- [47] van Ommen et al., *Biochem. Pharmacol.* 35, 3233-3238 (1986b).
- [48] van Ommen et al., *Chem.-Biol. Interact.* 65, 247-259 (1988).
- [49] B. van Ommen et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 100, 517-528 (1989).
- [50] J.A.G.M. van Raij et al., *Toxicol.* 67, 107-116 (1991).
- [51] B.G. Reigner et al., *Xenobiotica* 21, 1547-1558 (1991).
- [52] B.G. Reigner et al., *Pharm. Res.* 9, 1053-1057 (1992).
- [53] G. Renner, *Toxicol. Environ. Chem.* 25, 29-32 (1989).

- [54] G. Renner and C. Hopfer, *Xenobiotica* 20, 573-582 (1990).
- [55] S. D. Schrag und R. L. Dixon, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 25, 567-592 (1985).
- [56] B. A. Schwetz et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 28, 151-161 (1974).
- [57] B. A. Schwetz et al., in: K.R. Rao (ed.): *Pentachlorophenol: Chemistry, Pharmacology and Environmental Toxicology*, pp. 301-309.- Plenum Press, New York/London, 1978.
- [58] J. P. Seiler, *Mutat. Res.* 257, 27-47 (1991).
- [59] S. Uhl et al., *Arch. Toxicol.* 58, 182-186 (1986).
- [60] T. Umemura et al., *Fundam. Appl. Toxicol.* 30, 285-289 (1996).
- [61] J. J. Welsh et al., *Food Chem. Toxicol.* 25, S. 163-172 (1987).
- [62] Witte et al., *Mutat. Res.* 145, 71-75 (1985).
- [63] J. A. Wyllie et al., *Pestic. Monit. J.* 9, 150-153 (1975).
- [64] B. Ziemsen et al., *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 59, 413-417 (1987).

Tabelle 1: NTP-Kanzerogenese-Studie mit Verabreichung von zwei Pentachlorphenol-Typen im Futter über 103 Wochen an B6C3F₁ Mäusen (nach: IARC 1991)

Material	Geschlecht	Dosierung/Tumortyp	Gruppe				Signifikanz (Trend Test) ^a
			0	1	2	3	
Technical-grade	M	Dosis (mg/kg im Futter)	0	100	200		
		Leberadenome	5/32	20/47	33/48***		p < 0,001
		Leberkarzinome	2/32	10/47	12/48		
		Phaeochromozytome	0/31	10/45*	23/45***		p < 0,001
	W	Dosis (mg/kg im Futter)	0	100	200		
		Leberadenome	3/33	8/49	8/50		NS
		Leberkarzinome	0/33	1/49	1/50		NS
		Haemangiosarkome	0/35	3/50	6/50*		p < 0,05
EC-7	M	Dosis (mg/kg im Futter)	0	100	200	600	
		Leberadenome	5/35	13/48	17/48**	32/49***	p < 0,001
		Leberkarzinome	1/35	7/48*	7/48*	9/49*	
		Phaeochromozytome	0/34	4/48	21/48***	44/49***	p < 0,001
	W	Dosis (mg/kg im Futter)	0	100	200	600	
		Leberadenome	1/34	3/50	6/49	30/48***	p < 0,001
		Leberkarzinome	0/34	1/50	0/49	2/48	-
		Haemangiosarkome	0/35	1/50	3/50	8/49*	p < 0,01

^a Tumorinzidenz-Test (Korrigiert für Überlebensrate)

* p < 0,05

** p < 0,01

*** p < 0,001

NS, nicht signifikant.

Tabelle 2: Analytisch bestimmte Verunreinigungen in den Pentachlorphenol-Typen, die in den 30-Tage-, 6-Monats- und 2-Jahres-Fütterungsstudien verabreicht wurden (nach: NTP 1989)

Verunreinigung	Pure	Technical Grade	DP-2	Dowicide EC-7 ^a
Dichlorphenol	-	-	0,013% ^b	-
Trichlorphenol	<0,01%	0,01%	0,044% ^c	0,007% ^d
Tetrachlorphenol	1,4%	3,8%	7,0% ^e	9,4%
Hexachlorbenzol	10 ppm	50 ppm	15 ppm	65 ppm
Tetrachlordibenzodioxin	< 0,08 ppm	-	-	< 0,04 ppm
Hexachlordibenzodioxin	<1 ppm	10,1 ppm	0,59 ppm	0,19 ppm
Heptachlordibenzodioxin	-	296 ppm	28 ppm	0,53 ppm
Octachlordibenzodioxin	< 1 ppm	1.386 ppm	173 ppm	0,69 ppm
Pentachlordibenzofuran	-	1,4 ppm	-	-
Hexachlordibenzofuran	-	9,9 ppm	12,95 ppm	0,13 ppm
Heptachlordibenzofuran	-	88 ppm	172 ppm	0,15 ppm
Octachlordibenzofuran	-	43 ppm	320 ppm	-
Heptachlorhydroxydiphenylether	0,1%	0,11% ^f	0,05% ^f	-
Octachlorhydroxydiphenylether	0,09%	1,91%	1,41%	-
Nonachlorhydroxydiphenylether	0,21%	3,56%	2,21%	-
Hexachlorhydroxydibenzofuran	0,11 %	0,16%	0,07%	-
Heptachlorhydroxydibenzofuran	0,22%	0,47%	0,31%	-
Nicht quantifiziert	-	-	^g	-

^a 4 nicht identifizierte Verunreinigungen mit Konzentrationen von 0.14, 0.057, 0.045 und 0.035 ppm wurden ebenfalls nachgewiesen

^b wahrscheinlich das 2,4-Isomer

^c wahrscheinlich das 2,4,6-Isomer

^d identifiziert als 2,3,6-Isomer; ein weiteres Isomer wurde vermutet, konnte aber nicht nachgewiesen werden

^e wahrscheinlich das 2,3,4,6-Isomer

^f einschließlich Octachlordiphenylether

^g je 2 Isomere von Hexachlorhydroxybiphenyl und Heptachlorhydroxybiphenyl wurden identifiziert.

Tabelle 3: Vergleich von Lebertumor-Häufigkeiten an männlichen B6C3F₁-Mäusen in Hexachlordibenzo-p-dioxin (HxCDD)-Versuchen und in den Pentachlorphenol-Versuchen (nach: NTP 1989)

HxCDD		Technical-Grade Pentachlorphenol				EC-7	
Dosis von HxCDD (µg/kg/Woche)	Häufigkeit von Lebertumoren (Prozent)	Konzentration von Technical-Grade Pentachlorphenol im Futter (ppm)	Dosis von HxCDD (µg/kg/Woche)	Häufigkeit von Lebertumoren (Prozent)	Konzentration von EC-7 im Futter (ppm)	Dosis von HxCDD (µg/kg/Woche)	Häufigkeit von Lebertumoren (Prozent)
0	21	0	0	22	0	0,000	17
1,25	28	100	0,77	55	100	0,014	40
2,5	28	200	1,54	77	200	0,028	44
5	50	-	-	-	600	0,070	69

Tabelle 4: Toxizitätsäquivalente (TE) von chlorierten Dibenzo-p-dioxinen und Dibenzofuranen als Verunreinigungen in zwei PCP-Gemischen, die in 2-Jahres-Fütterungsstudien an B6C3F1-Mäusen verabreicht wurden (NTP, 1989)

Verunreinigung	Technisches PCP		Dowicide EC-7	
	ppm	TE*	ppm	TE*
Tetrachlordibenzodioxin	-----	-----	< 0,04	< 0,04
Hexachlordibenzodioxin	10,1	1,0	0,19	0,02
Heptachlordibenzodioxin	296	3,0	0,53	0,00
Octachlordibenzodioxin	1386	1,4	0,69	0,00
Pentachlordibenzofuran	1,4	0,07-0,7	-----	-----
		-		
Hexachlordibenzofuran	9,9	1,0	0,13	0,01
Heptachlordibenzofuran	88	0,9	0,15	0,00
Octachlordibenzofuran	43	<u>0,04</u>	-----	-----
Gesamt-TE*		7,4-8,0		< 0,07

*) Internationale Toxizitäts-Äquivalenz-Faktoren (I-TEF) gemäß NATO/CCMS (1988) wurden verwendet. Es wird dabei unterstellt, dass es sich bei den Dioxin- und Furan-Verunreinigungen generell um 2,3,7,8-Kongenere handelt.

Tabelle 5: Chromosomenaberrationen in Lymphozyten von exponierten Arbeitern und entsprechenden Kontrollpersonen (nach: Seiler 1991)

Gruppe	Mittlere PCP Konzentration im Blut (\pm SD: ng/ml)	Zahl der Aberrationen/dizentrisch/azentrisch pro 100 Zellen			Ref.
E	163,8(149,3)	1,16	- ^c	- ^c	1
K	3,4 (0,8) ^a	0,20	- ^c	- ^c	
E	3140,0 ^b	1,09	0,16 ^d	0,57 ^d	2
K	(keine Angaben)	0,52	0,05	0,22	
E (n)	58,4 (30,0)	2,58	0,13	0,00	3
E (h)	329,7 (269,9)	4,0	0,11	0,22	

E, exponiert (n = niedrige, h = hohe Exposition)

K, Kontrolle

^a Daten stammen von einer einzelnen Kontrollperson

^b Daten von PCP- und Natrium-PCP-exponierten Personen kombiniert

^c Nur Anzahl der Brüche registriert

^d Statistisch signifikante Differenz zur Kontrolle ($p \leq 0,05$)

Ref. 1: Wyllie et al., 1975

Ref. 2: Schmid et al., 1982; Bauchinger et al., 1982

Ref. 3: Ziemsen et al., 1987.

Tabelle 6: Einfluss von Pentachlorphenol auf die Inzidenz fetaler Anomalien (nach: Schwetz et al., 1974)

	Lösemittel- Kontrolle	Pentachlorphenol ^a (mg/kg/Tag)						
		Commercial Grade				Rein		
		5,8	15	34,7	50	5	15	30
Gewebeanomalien								
Anzahl der Würfe	33	18	16	19	13	15	18	2
		Betroffene Würfe in Prozent (Zahl der Würfe)						
Subkutanes Ödem	18(6)	11(2)	50(8) ^b	84(16) ^b	62(8) ^b	(0)	78(14) ^b	100(2) ^b
Dilatierte Harnleiter	(0)	(0)	(0)	21(4) ^b	(0)	(0)	(0)	(0)
Skelettanomalien								
Anzahl der Würfe	31	18	16	19	12	15	18	2
Schädel (verzögerte Ossifikation)	19(6)	39(7)	31(5)	37(7)	8(1)	60(9) ^b	72(13) ^b	(0)
lumbale Sporne	13(4)	28(5)	88(14) ^b	37(7) ^b	83(10) ^b	20(3)	78(14) ^b	(0)
Rippen (überzählig, lumbal oder verwachsen)	(0)	(0)	(0)	95(18) ^b	83(10) ^b	(0)	33(6) ^b	100(2) ^b
Vertebrae (überzählig, abnormale Form, verzögerte Ossifikation, fehlende oder nicht fusionierte Ossifikationszentren)	19(6)	(0)	19(3)	95(18) ^b	100(12) ^b	13(2)	78(14) ^b	100(2) ^b
Sternebrae (überzählig, verzögert oder nicht fusionierte Ossifikationszentren, verwachsen oder versetzt)	16(5)	11(2)	13(2)	89(17) ^b	83(10) ^b	33(5)	39(7) ^b	100(2) ^b

^a Oral verabreicht in Maisöl vom 6.-15. Tag der Trächtigkeit. Die Dosis von 5,8 bzw. 34,7 mg Commercial Grade Pentachlorphenol/kg/Tag entsprechen Pentachlorphenol-Dosen von 5 bzw. 30 mg/kg/Tag.

^b Inzidenz signifikant verändert im Vergleich zur Kontrolle ($p < 0,05$).

(Stand: November 1997)