

Bekanntmachungen

Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes

**Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes**

**Stoffmonographie Pentachlorphenol - Referenz- und Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte -**

**Aus dem Inhalt**

1	Einleitung	
2	Umweltmedizinisch relevante Stoffeigenschaften	
3	Verwendung und Vorkommen, Verbreitung in der Umwelt, relevante Expositionspfade	
	3.1	Verwendung von Pentachlorphenol im industriellen Bereich
	3.2	Verwendung und Verbreitung im häuslichen Bereich
	3.2.1	Holz
	3.2.2	Innenraumluft
	3.2.3	Hausstaub
	3.2.4	Migration von PCP in Innenräumen
4	Aufnahme von PCP durch den Menschen	
5	Kinetik und interne Belastung	
6	Effekte	
	6.1	Erkrankungen nach Exposition im häuslichen Bereich
	6.1.1	Untersuchungen zur gesundheitlichen Bedeutung einer PCP-Exposition im häuslichen Bereich
	6.1.2	Das Holzschutzmittelsyndrom
	6.2	Effektindikatoren und Untersuchungsmaterialien
7	Human-Biomonitoring	
	7.1	Vorbemerkungen
	7.2	Plasma, Serum
	7.3	Urin
	7.4	Biomonitoring in anderen Matrices humanen Ursprungs
8	Referenzwerte Bestimmung von Cadmium in Blut und Urin	
9	Human-Biomonitoring-Werte (HBM-Werte)	
10	Vergleich mit anderen Orientierungs- bzw. Beurteilungswerten: Richtwerte, Grenzwerte, Referenzwerte	
11	Zusammenfassung	
12	KURZÜBERSICHT	
13	Quellen	

**1 Einleitung**

Pentachlorphenol (PCP) zählt wegen seiner Toxizität, seiner Dioxin-Verunreinigungen und seiner weiten Verbreitung zu den bedeutenden Umweltchemikalien. In den letzten Jahren sind die Umweltbelastung und die Grundbelastung der Allgemeinbevölkerung zumindest in der Bundesrepublik Deutschland rückläufig. Die herausragende umweltmedizinische Problematik liegt in der früheren Anwendung PCP-haltiger Holzschutzmittel in Wohnräumen. Das sogenannte "Holzschutzmittelsyndrom" [1] als Folgeerkrankung einer jahrelangen Exposition gegenüber PCP in Wohnräumen, im wesentlichen ein chronisches Ermüdungs- und Erschöpfungssyndrom, ist jedoch bisher weder wissenschaftlich definiert noch akzeptiert.

Eigenschaften und Wirkungen des PCP wurden in mehreren Übersichtsarbeiten und Monographien ausführlich diskutiert [2-14]. Nach Meinung des Umweltbundesamtes, das im Rahmen der Bewertung von Altstoffen auch die Umweltgefährlichkeit des PCP einschätzte [15], ist „ein ausreichender Schutz der Umwelt“ nur durch ein Verbot des Pentachlorphenol, wie es in der deutschen Pentachlorphenol-Verbotsverordnung [16] formuliert ist, gewährleistet.

## 2 Umweltmedizinisch relevante Stoffeigenschaften

Die wichtigsten physikochemischen Eigenschaften des PCP sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

**Tabelle 1: Physikochemische Eigenschaften des Pentachlorphenol**

Dampfdruck (20 °C)	: 0,0088	[Pa]
Sättigungskonzentration (Luft)	: 0,76	[mg/m <sup>3</sup> ]
pK <sub>a</sub> -Wert	: 4,80	
Wasserlöslichkeit (20 °C, pH 5)	: 0,019	[g/l]
Wasserlöslichkeit (20 °C, pH 7)	: 2,0	[g/l]
Wasserlöslichkeit (Natrium-Salz)	: 330	[g/l]
Octanol/Wasser-Verteilung (log P <sub>ow</sub> )	: 4,83	
Fettlöslichkeit (37 °C)	: 210	[g/kg]

Zusammengestellt nach Angaben der WHO [4] und Rippen [12]

Pentachlorphenol zeichnet sich gegenüber anderen "typischen" Organochlorverbindungen wie den polychlorierten Biphenylen, den Hexachlorcyclohexanen etc. durch eine phenolische OH-Gruppe aus, die zu den ausgeprägt sauren Eigenschaften des PCP führt. Die Säurestärke (pK<sub>a</sub>-Wert) entspricht der der Essigsäure. PCP kann somit außer in undissoziierter Form, die eine nur geringe Löslichkeit im Wasser aufweist, auch in dissoziierter Form vorliegen; Salze des PCP sind sehr gut in Wasser löslich. Unter neutralen pH-Bedingungen ist PCP gut wasserlöslich (2 g/l); eine Anreicherung des PCP in einzelnen Organen bzw. Geweben des Menschen ist deshalb trotz der guten Fettlöslichkeit und des hohen Octanol-/Wasser-Verteilungskoeffizienten nicht zu erwarten. Dies wird durch Messungen von Grimm et al. [17] bzw. Mussao-Rauhamaa et al. [18] und Wagner et al. [19] bestätigt, die in humanem Fettgewebe niedrigere Konzentrationen als z. B. im Serum oder Plasma fanden.

Die Freisetzung von PCP aus behandelten oder sekundär kontaminierten Oberflächen wird durch den Dampfdruck und die Volatilität des PCP bestimmt. Dabei ist der pH-Wert der Oberfläche und ihr Gehalt an organischer Substanz zu berücksichtigen. Nur das freie nicht ionisierte PCP ist volatil; da PCP im alkalischen Milieu vorwiegend als Salz vorliegt, ist der Dampfdruck unter diesen Bedingungen vernachlässigbar klein.

## 3 Verwendung und Vorkommen, Verbreitung in der Umwelt, relevante Expositionspfade

### 3.1 Verwendung von Pentachlorphenol im industriellen Bereich

Pentachlorphenol besitzt ausgeprägte bakterizide und fungizide Eigenschaften [20]. Es wurde in der Vergangenheit deshalb im Holz- und Bautenschutz, in der Schnittholzbehandlung sowie der Textil- und Lederimprägnierung sowie der Zellstoff-, Papier- und Pappproduktion zur Konservierung eingesetzt.

Das Vorkommen von Pentachlorphenol in der Umwelt ist ausschließlich anthropogener Herkunft. Weltweit wurden nach Schätzungen für die Zeit bis 1983 30.000 bis 90.000 t/Jahr produziert [2,12,13,21]. In einigen Ländern wie USA, Frankreich, Indien, Taiwan und VR China wird PCP weiterhin produziert und verwendet, so dass durch den Import von PCP behandelten Produkten, insbesondere Leder und Textilien [22], ein geringer Eintrag noch bestehen kann. Seit dem 23.12.1989 gilt für die Bundesrepublik die PCP-Verbotsverordnung bzw. seit 1993 die Chemikalienverbotsverordnung [16], die die Herstellung, das Inverkehrbringen und die Verwendung vollständig untersagt.

### 3.2 Verwendung und Verbreitung im häuslichen Bereich

### 3.2.1 Holz

Die umweltmedizinisch größte Problematik kommt der Verwendung im Holz- und Bautenschutz und besonders der unkontrollierten Anwendung durch Privatpersonen zu ("Heimwerkeranwendung"). PCP war bis 1978 über mehrere Jahrzehnte das im Holzschutz am meisten verwendete Fungizid, das wegen des nach DIN 68800 teilweise verbindlich vorgeschriebenen Holzschutzes bei tragenden Holzkonstruktionen eingesetzt wurde. So waren bei Häusern mit hohem Holzanteil, wie Baracken, Hallen, Silos, Scheunen, Pavillons und in Holz-Leichtbauweise erstellten Kindergärten, die verwendeten Mengen besonders hoch. Sie belaufen sich z. B. zur fungiziden Ausrüstung eines Fertighauses auf ca. 3–4 kg PCP/100 m<sup>2</sup> Wohnfläche [20]. Teilweise deutlich höher waren die Aufwandsmengen im "Heimwerkerbereich", wo Privatpersonen bis zu 200 l Holzschutzmittel mit 10 kg PCP im Haus verstrichen [23].

Eine freiwillige Selbstbeschränkung der Holzschutzmittelproduzenten führte 1978 dann zu einem Verzicht des PCP für Holzschutzmittel des Innenraumbereichs, so dass in den folgenden Jahren die PCP-Verwendung im Wohnbereich drastisch zurückging.

Unbehandeltes Holz weist Konzentrationen an PCP von unterhalb 5 mg/kg auf [24, 25]. Werte oberhalb von 50 mg/kg lassen auf eine PCP-Behandlung schließen. Holz, das nicht mit Holzschutzmitteln wie "Xylamon", "Xyladecor", "Aidol" oder ähnlichen Produkten behandelt wurde, kann dennoch PCP-Gehalte bis zu 30 mg/kg aufweisen, da bereits bei der Herstellung von Schnittholz und beim Transport der Hölzer PCP zur Verhinderung der Bläuebildung eingesetzt wurde oder da sich das Holz in Wohnräumen in Nachbarschaft zu anderen mit Pentachlorphenol behandelten Hölzern befand.

Die Eindringtiefe des PCP in das Holz beträgt je nach Holzschutzmittel-Formulierung und Art des Holzes wenige Millimeter bis zu ca. 1 Zentimeter. Nach wenigen Millimetern ist häufig bereits eine zehnfach niedrigere Konzentration im Vergleich zur Oberfläche festzustellen. Die Konzentrationen liegen bei unterschiedlicher Eindringtiefe in einem Konzentrationsbereich zwischen 100 mg/kg und mehreren 1000 mg/kg Holz in den oberen 2 Millimetern der Holzoberfläche, teilweise wurden Konzentrationen bis 10000 mg/kg nachgewiesen [24]. Als Halbwertszeit für die Verweildauer im Holz werden ca. 6 Jahre angenommen [26], so dass noch Jahre nach der Anwendung mit der fortlaufenden Emission von PCP gerechnet werden muss. Eine "Berechnung" der PCP-Konzentrationen in der Raumluft aus Konzentrationen im Holz ist jedoch nicht möglich [26, 27] eine Beurteilung der gesundheitlichen Situation auf der Basis der Messung von PCP-Konzentrationen im Holz ist deshalb nicht sachgerecht und kann zur medizinischen Bewertung nicht empfohlen werden.

### 3.2.2 Innenraumluft

Die Atmosphäre gilt als wesentliches Transport- aber nicht als Speichermedium. Die Außenluft weist z. B. in Ballungsgebieten nur eine geringe Immissionsbelastung von weniger als 10 ng/m<sup>3</sup> (0,01 µg/m<sup>3</sup>) auf [28]. In der Innenraumluft ist der Nachweis von PCP in Konzentrationen oberhalb von 0,1 µg/m<sup>3</sup> mit großer Wahrscheinlichkeit auf die frühere Verwendung von Holzschutzmitteln zurückzuführen [29]. Im Mittel lagen die Konzentrationen an PCP in der Innenraumluft kurz nach einer Behandlung bei 5 µg/m<sup>3</sup> und reichten bis 25 µg/m<sup>3</sup> (siehe [23, 30-34]), in Einzelfällen bis 160 µg/m<sup>3</sup> (siehe [35]). In Wohnungen von Personen, die den Holzschutz selbst ausgeführt haben und die Räume anschließend zu Wohnzwecken nutzten, können möglicherweise Anfangsbelastungen vergleichbar den beruflichen vorgelegten haben [36].

### 3.2.3 Hausstaub

Neben einer Luftmessung kann die PCP-Konzentration im Hausstaub Rückschlüsse auf die PCP-Belastung von Innenräumen geben; der Gehalt an PCP im Staub ist dabei von verschiedenen Einflussgrößen und der Zusammensetzung des Staubes abhängig. Der Hausstaub als Sammelprobe gibt einen Überblick über einen längeren Zeitraum, er ist einfach zu gewinnen und wegen der vorkommenden hohen Konzentrationen vergleichsweise leicht zu analysieren. Interpretation über die Quellen und die zu erwartenden Belastungen sind nur eingeschränkt

möglich, erhöhte Werte müssen nicht auf Holzschutzmittel zurückzuführen sein, sondern können auch aus PCP-behandelten Textilien, Ledermöbeln oder Teppichen stammen.

Im Hausstaub von Wohnungen mit PCP-Anwendung fand Krause [23] im Mittel 18,7 mg/kg (Median: 13,3 mg/kg, 2/3-Bereich 2,5-32,5 mg/kg), in unbelasteten Wohnungen dagegen nur 8 µg/kg als Median (2/3-Bereich: 3-13 µg/kg). Bewährt hat sich ein Beurteilungswert von > 5 mg/kg als Hinweis auf eine relevante Quelle im Innenraum [37], dem dann durch weitere Untersuchungen nachgegangen werden sollte. Die Konzentrationen an PCP sowohl im Hausstaub als auch in der Raumluft sinken seit Mitte der 80er Jahre [37]. Eine Korrelation zwischen Konzentrationen an PCP in der Luft und im Hausstaub wurde bisher nicht publiziert. Dies könnte u. a. in der Messmethodik begründet sein, da die Konzentrationen an PCP im Hausstaub, die einer Grundbelastung zuzurechnen sind, meist noch deutlich oberhalb der Bestimmungsgrenze für PCP im Hausstaub liegen, während eine Grundbelastung im Hinblick auf die Raumluft zu Werten von < 0,05 µg/m<sup>3</sup> (= 50 ng/m<sup>3</sup>) führt [37], wobei diese Konzentration für viele Messverfahren auch die Bestimmungsgrenze für PCP in Innenraumluft darstellt. Pentachlorphenol im Hausstaub ist als Screeningparameter anzusehen, der im Vorfeld der vergleichsweise aufwendigen Luftanalyse eine eventuelle Belastung von Innenräumen aufspüren hilft.

### 3.2.4 Migration von PCP in Innenräumen

Aus behandelten Oberflächen (Hölzern) wird PCP an die Raumluft abgegeben und kann dann an andere Materialien adsorbiert werden [26, 27, 38, 39]. Diese Migration von PCP führt in Häusern und Wohnungen zu einer fortlaufenden Kontamination von Hausstaub, Putz, Tapeten, Möbeln, Textilien, Büchern und anderen Einrichtungsgegenständen mit Konzentrationen in diesen Materialien von bis zu 30 mg/kg [27, 38, 40] und in Einzelfällen auch höheren Konzentrationen. Eine gute Anreicherung findet auch an Naturfasern wie Wolle, Leinen und Baumwolle statt [38, 41], so dass durch kontaminierte Textilien eine perkutane Aufnahme erfolgen kann. Von Bedeutung ist daneben die Kontamination von Lebensmitteln [40].

## 4 Aufnahme von PCP durch den Menschen

Aus jüngerer Zeit liegen nur wenige Untersuchungen zu Konzentrationen an PCP in Lebensmitteln vor, so dass die täglich aufgenommenen Mengen nur anhaltsweise geschätzt werden können. Für die Bundesrepublik und die USA wurden in den 70er und 80er Jahren Werte zwischen 10 und 20 µg/Tag angegeben [40, 42-45], ein Wert, der gut mit dem von Reigner et al. [46] aus der Clearance von PCP berechneten Wert übereinstimmt. Wendet man dieses Konzept an, so beträgt die durchschnittliche Aufnahme an PCP in der Bundesrepublik Deutschland für nicht erkennbar PCP-belastete Personen heute ca. 1-2 µg/d. Grundlage dieser Berechnung bilden die Referenzwerte an PCP im Urin, die kürzlich von Butte und Heinzow vorgestellt wurden [47].

Ein direkter Eintrag durch Applikation als Pestizid in der Landwirtschaft ist nicht anzunehmen, vielmehr dürfte die sekundäre Kontamination durch die Verwendung bei der Lebensmittelherstellung und Verpackung (Holzkisten) von Bedeutung sein [48, 49]. Nach Eckrich [29] ist Fleisch als Hauptquelle der PCP-Zufuhr der Allgemeinbevölkerung anzunehmen, während Hattemer-Frey [45] pflanzliche Nahrungsmittel für bedeutsamer halten. Die Belastung kann im Einzelfall bei besonderen Ernährungsgewohnheiten und bei häuslichen Holzschutzmittelbelastungen erheblich höher ausfallen [40].

PCP kann auch als Metabolit der chlorierten Kohlenwasserstoffe Hexachlorbenzol (HCB) und vermutlich auch von Hexachlorcyclohexan (HCH) und Pentachlornitrobenzol endogen entstehen [50, 51], dies trägt jedoch vermutlich in der Bilanz der Belastung nicht nennenswert bei. Nach den Untersuchungen der Umweltprobenbank Münster besteht eine gute Korrelation zwischen den Konzentrationen von HCB und PCP im Serum [52], ein Befund, der im Gegensatz zu den Ergebnissen von Gómez-Catalán et al. [53] sowie Butte und Heinzow [47] steht, die diesen Zusammenhang nicht feststellen konnten.

## 5 Kinetik und interne Belastung

PCP wird oral, pulmonal und perkutan gut resorbiert. Nach oraler Zufuhr ist die Hälfte nach ca. 2-3 Stunden resorbiert. Bei berufsbedingten akzidentellen Intoxikationen war besonders die Hautresorption von Bedeutung [54-57].

Im Blut beträgt die Bindung an Plasmaproteine etwa 90-96 %. Die Konzentrationen an PCP in Plasma und in den Blutzellen sind ungefähr gleich; dadurch sind die Ergebnisse einer Serum-, Plasma- und Vollblutbestimmung bis zu Werten von 100 µg/l vergleichbar [13,58]. Die Gleichgewichtskonzentrationen im Gewebe sind organabhängig mit einer Verteilung: Leber > Gehirn > Niere > Fettgewebe [17-19,43,44,59].

In der Leber werden im Vergleich zum Blut dreifach höhere Werte gefunden [60]. In der Leber wird der überwiegende Teil des aufgenommenen PCP glukuronidiert, daneben kann auch die Substitution eines Chloratoms gegen eine Hydroxylgruppe stattfinden, die zu Tetrachlorhydrochinon führt [61]. Als weiteres Stoffwechselprodukt kommt im Fettgewebe der Ester Palmitoyl-PCP vor [62,63] und trägt zur Retention von PCP im Körper bei. Der Biokonzentrationsfaktor (BCF) für das Fettgewebe ist im Vergleich zu anderen persistenten Organochlorverbindungen niedrig (BCF = 3,7) [42,43,60]; legt man die Arbeit von Grimm et al. [17] zugrunde, in der Konzentrationen an PCP im Plasma und Fettgewebe aufgeführt werden, so ist der BCF kleiner als 1.

Für die Halbwertszeit werden in der Literatur Werte zwischen 30 Stunden [64] (nach einmaliger oraler Gabe) und 17 Tagen (für Blut und Urin) [65] genannt.

Die renale Elimination überwiegt, ein geringer Prozentanteil (5 %) wird mit den Faeces ausgeschieden. Biliär sezerniertes PCP unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf, eine Akkumulation findet hier jedoch nicht statt [65]. Im Urin liegt PCP in ungebundener Form (frei) und als PCP-Glukuronid vor. Das freie PCP ist bei saurem pH des Harns erhöht und kann tubulär rückresorbiert werden. Die Literaturangaben zum Anteil des konjugierten PCP reichen von 12 % [64] bis zu 61-70 % [65,66] und 92 % [67]; bei chronischer Exposition ist im Mittel von einem Anteil von ca. 60 % auszugehen [44, 66, 68]. Das Verhältnis ist von der Belastungshöhe abhängig, bei chronischer Exposition kommt es außerdem zu einer Steigerung der Metabolisierungsrate [55, 69]. In der Blase findet durch die  $\beta$ -Glukuronidase eine Spaltung der Glukuronide statt, diese erfolgt auch nach der Ausscheidung bei ungekühlter Aufbewahrung des Harns [67].

## 6 Effekte

### 6.1 Erkrankungen nach Exposition im häuslichen Bereich

Unkenntnis der Anwender und mangelnde Aufklärung durch die Gebrauchsanweisungen auf den Handelsprodukten hat bis Ende der siebziger Jahre zur großflächigen Anwendung in Innenräumen geführt. Als großflächig ist ein Verhältnis zwischen behandelter Fläche zu Raumvolumen von größer als  $0,3 \text{ m}^{-1}$  definiert [70].

Der erste Bericht in der Bundesrepublik über einen vermuteten Zusammenhang zwischen chronischer und sehr hoher PCP-Exposition im häuslichen Bereich und ernsthaften Gesundheitsstörungen stammt aus dem Jahr 1976 von Brandt et al. [71]. In der Folgezeit sind die unterschiedlichsten Beschwerden und Krankheiten auf "chronische Holzschutzmittelvergiftungen" zurückgeführt worden. Gründungen von Selbsthilfegruppen wie der Interessengemeinschaft der Holzschutzmittelgeschädigten (IHG) [72] zeigen, dass eine große Zahl von Betroffenen aufgrund eigener Erfahrungen fest von einem solchen Zusammenhang überzeugt ist. Diese Meinung wurde auch in der Urteilsbegründung des Landgerichts Frankfurt im sogenannten "Holzschutzmittelprozess" deutlich, da dieses Gericht die Auffassung vertrat, dass auch kleine Mengen an Holzschutzmitteln zu erheblichen Gesundheitsstörungen führen [73].

Allerdings folgte der Bundesgerichtshof in der Revision dieser Auffassung nicht, sondern hob das Urteil auf und verwies es zur erneuten Verhandlung an eine andere Kammer des Landgerichts Frankfurt [74].

#### 6.1.1 Untersuchungen zur gesundheitlichen Bedeutung einer PCP-Exposition im häuslichen Bereich

Vom Bundesgesundheitsamt ist der Frage gesundheitlicher Beeinträchtigungen nach PCP-Exposition im häuslichen Bereich durch eine größere Untersuchung nachgegangen worden [23,30,75;76], dabei wurden keine Effekte auf die Konzentrationen der Leberenzyme GOT, GPT und gamma-GT festgestellt. Signifikant gehäuft traten als Gruppenphänomene die Beschwerden Rachenschleimhaut-/Tonsillenrötung bei den Männern und "Zerschlagenheit" bei den Frauen auf. Ein Zusammenhang zwischen Gesundheitsstörungen und der internen Holzschutzmittelbelastung, quantifiziert als PCP-Konzentration im Urin, konnte statistisch nicht belegt werden, insbesondere Schäden mit geringen Eintrittswahrscheinlichkeiten wie Lymphome waren weder zu beweisen noch zu widerlegen. Insgesamt konnte auch die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass die geäußerten Beschwerden auf die Verunreinigungen des PCP zurückzuführen seien. Den Untersuchern des BGA fiel die Glaubwürdigkeit und plausible Schilderung der Beschwerden von Betroffenen auf [77], ein Eindruck, der auch von anderen geteilt wird. Bei dieser Studie ist zu berücksichtigen, dass die fehlende Hydrolyse bei der Messung des PCP-Gehalts im Urin die tatsächliche Belastung (freier plus gebundener PCP-Anteil) der untersuchten Kollektive möglicherweise unterschätzt. Außerdem erfolgte die Auswahl und Zahl der untersuchten Laborparameter nach dem damaligen Wissensstand, so dass über die Blutfette, die Schilddrüsenfunktion, den Vitamin-A-Status und die Immunfunktion keine Aussage getroffen werden kann.

Von Cline [78] wurden bei Bewohnern von Holzhäusern keine nennenswerten Gesundheitsbeschwerden berichtet. Auch die im Auftrag des Landes Nordrhein-Westfalen erstellte Kindertagesstättenstudie erbrachte keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen relevanten Gesundheitsschäden bei Kindern und Erzieherinnen und dem Aufenthalt in belasteten Räumen [79].

Der Abschlußbericht der im Auftrag des Hamburger Senats durchgeführten "Hamburger Kindergartenstudie" liegt inzwischen publiziert vor [80,81]. Ob diese Studie die Auswirkung von Holzschutzmitteln auf die Gesundheit (von Kindern) nachgewiesen hat, wird sehr unterschiedlich interpretiert. Dies wird an den Kommentaren der drei an dieser Studie beteiligten Gruppen deutlich, die wie folgt lauten (Zitate in Anführungszeichen):

*Kinderärzte:* "Der krankmachende Effekt der chronischen Exposition im Niedrigdosisbereich (war) klinisch nicht zu erkennen."

*Epidemiologen:* "(Es gab) zahlreiche Anhaltspunkte dafür, dass bei Belastungen im unteren Konzentrationsbereich mit polyhalogenierten Dibenzodioxinen und Furanen (PCDD/PCDF) durch Holzschutzmittel gesundheitsschädliche Veränderungen von Laborwerten resultieren."

*Eltern:* "Veränderungen in den kindlichen Organismen (sind) eingetreten. Diese Veränderungen lassen sich auf Holzschutzmittel zurückführen."

Petitti [82] hält es für grundsätzlich nicht zulässig, aus Abweichungen und Korrelationen im Normalbereich auf Wirkungen zu schließen, so dass gegenüber den kausalen Schlussfolgerungen im epidemiologischen Kommentar Zurückhaltung angebracht ist; auch wurde in dieser Studie die interne Exposition gegenüber PCP nicht ermittelt.

Das Fehlen individueller Blut- bzw. Urinkonzentrationen lässt auch in der Arbeit von Karmaus und Wolf [83] die Schlussfolgerung geringerer Geburtsgewichte bzw. Körperlänge von Neugeborenen als Folge einer Exposition gegenüber Holzschutzmitteln wie PCP und Lindan und den ebenfalls diskutierten chlorierten Dibenzofuranen als eher postulierend deskriptiv denn als beweiskräftig erscheinen.

Nur wenige Hinweise liegen zu immunologischen Auffälligkeiten vor, wie die von McConnachie und Zahalsky [84] bei Bewohnern von Holzhäusern beobachtete T-Zell-Aktivierung und erhöhte Rate von Autoantikörpern, funktionelle Immunsuppression und B-Zell-Dysregulation. In dieser Arbeit sind jedoch die Angaben zur Exposition unplausibel oder es lag eine sehr hohe Belastung vor, da bei der Hälfte der untersuchten Proben die PCP-Konzentrationen im Plasma über 100 µg/l lagen. Von Colosio und Maroni [85] sind in einer umfangreichen Untersuchung an beruflich exponierten Arbeitnehmern keine vergleichbaren immunologischen Störungen festgestellt worden. Hingegen fanden Daniel et al. [86] bei zwei (von 26 gemessenen) Parametern Veränderungen der in-vitro Stimulation der Lymphozyten sowie erhöhte Anteile von Monozyten im Blut. Dem muss gegenübergestellt werden, dass im Hinblick auf die Lymphozyten-Stimulation bei der Untersuchung von mehr als 20 Parametern zufallsbedingt zumindest einer signifikant erhöht ausfallen kann (wenn auf dem 95 %-Signifikanzniveau geprüft wird). Außerdem wurden für diese Studie Patienten der Abteilung Transplantationsimmunologie eines Universitätskrankenhauses herangezogen, ein Patientenkollektiv, bei dem generelle Vorschädigungen in immunologischer Hinsicht sicherlich nicht auszuschließen sind ("selection bias"). Auch wurden andere "Schadstoffe" außer PCP nicht gemessen, und klinisch chemische sowie hämatologische Parameter, die bei einer retrospektiven Aufarbeitung von Patientendaten unabdingbar mit zu bestimmen sind, fehlen ebenfalls völlig.

Ähnliche Vorbehalte sind gegenüber einer Arbeit von Derner et al. angebracht, die immunologische, endokrine und klinisch-chemische Veränderungen bei Frauen mit hormonellen Störungen bei Pentachlorphenol und Lindanbelastung beschreiben [87]. In dieser Publikation wird nämlich ausgeführt, dass das Beschwerdebild der untersuchten Frauen stets ähnlich und vom PCP/Lindan-Spiegel im Blut unabhängig war.

Die Wirkung von PCP auf das Immunsystem bei Belastungen im häuslichen Bereich ist somit nicht eindeutig belegt und bedarf weiterhin der wissenschaftlichen Klärung.

### **6.1.2 Das Holzschutzmittelsyndrom**

Die von Holzschutzmittelanwendern geäußerten, und häufig als "Holzschutzmittelsyndrom" bezeichneten [1] Beschwerden sind komplex und unspezifisch mit erhöhter Infektanfälligkeit, Hautausschlägen, Gleichgewichtsstörungen, Schlaflosigkeit, Nachtschweiß, Müdigkeit, Leistungs- und Konzentrationsschwäche, Nervenschmerzen, motorischer Schwäche mit Muskel- und Gelenkschmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Unverträglichkeit von Kaffee und Alkohol, Haarausfall und Kopfschmerzen. Parallelen bestehen zu der umfangreichen Zusammenstellung von Erkrankungen und Symptomen durch die Interessengemeinschaft der Holzschutzmittelgeschädigten IHG [72]. Dabei ist im Einzelfall nicht beweisbar, ob die genannten Störungen und Beschwerden kausal auf Pentachlorphenol zurückgeführt werden können. Das Beschwerdebild ist überwiegend als unspezifisch zu bezeichnen [88] und stellt sich vorwiegend als "chronisches Erschöpfungs- und Ermüdungssyndrom" dar. Ein pragmatisches Vorgehen durch einen Auslass- und Reexpositionversuch von mehreren Wochen lässt manchmal eine Besserung und ein Wiederauftreten der Beschwerden erkennen, und wurde bereits von Brandt et al. [71] beobachtet, was möglicherweise als Hinweis für einen Kausalzusammenhang gewertet werden könnte.

Von einzelnen Ärzten ist toxischen hirnanorganischen Psychosyndromen, Störungen des Gleichgewichtssystems, der Hirndurchblutung und der zentralnervösen Funktion mit Methoden wie der Elektronystagmographie, dem Brain-Mapping und der Single-Photon-Emission-Computer Tomographie (SPECT) nachgegangen worden [1,89], ohne dass diese Ergebnisse bisher wissenschaftliche Anerkennung gefunden haben [90]. Dass die Beschwerdenmerkmale des "Holzschutzmittelsyndroms" mit der Belastung gegenüber Pentachlorphenol zusammenhängen, ist wissenschaftlich nicht ableitbar. Als verantwortliche Stoffe könnten auch die Verunreinigungen des PCP, beispielsweise chlorhaltige Dioxine und Furane in Betracht kommen.

Unabhängig von gegenwärtig noch bestehenden ätiologischen und pathogenetischen Unklarheiten bedürfen Patienten mit Beschwerdebildern, die sie mit Holzschutzmitteln in Verbindung bringen, einer intensiven Betreuung einschließlich Human-Biomonitoring zur Erfassung und Bewertung einer aktuellen Exposition sowie sorgfältiger differentialdiagnostischer Abklärung.

### **6.2 Effektindikatoren und Untersuchungsmaterialien**

Eine Zusammenstellung von Untersuchungen zur Belastung und Beanspruchung des Menschen durch Pentachlorphenol und die dabei beobachteten klinisch-chemischen, immunologischen bzw. neurologischen Befunde gibt Tabelle 2 (siehe letzte Seiten).

## **7 Human-Biomonitoring**

### **7.1 Vorbemerkung**

Eine Abschätzung der Exposition gegenüber PCP nur anhand von Luftmessungen ist nicht ausreichend; sie sollte idealerweise durch die Bestimmung der internen Belastung erfolgen. Da neben der Inhalation auch andere Expositionspfade wie Nahrungsmittel, die Aufnahme von Staub und die Hautresorption durch Kontamination von Bedarfsgegenständen, Kleidung und Bettwäsche von Bedeutung sind [26,27,38], besteht zwischen den Konzentrationen an PCP in der Raumluft und den Gehalten im Urin oder Serum bei Betroffenen keine gute Korrelation [26,29,75,91,92].

Die humane Belastung mit PCP kann anhand der Konzentration im Serum bzw. Plasma und mit Einschränkungen auch anhand der Konzentration im Urin quantifiziert werden [17,36,69,93-96].

Die Analytik erfolgt heutzutage in der Regel mittels Gaschromatographie nach Derivatisierung und im Urin als Gesamt-PCP nach vorheriger Hydrolyse des konjugierten Anteils [66,97,98]. Die Tabellen 3 und 4 geben eine Übersicht über die in Kollektiven ohne Holzschutzmittelexposition seit

Beginn der 80er Jahre für die Bundesrepublik Deutschland gemessen Werte; Tabelle 3 für Konzentrationen im Serum, Tabelle 4 für Konzentrationen im Urin.

**Tabelle 3: Pentachlorphenol im Serum bei Personen ohne Holzschutzmittelverwendung oder berufliche Exposition (Bundesrepublik Deutschland)**

Kollektiv	Median	Bereich	95. Perzentil	Einheit	n	Untersucher/ Erhebungszeitraum
Studenten und Mitarbeiter der Universität	20,6	8,2-91	70*	(µg/l)	138	Butte et al. [97] (Zeitraum: 1986)
offensichtlich unbelastete Gruppe	12,3	1-59	24	(µg/l) <sup>a</sup>	380	Eckrich [29] (Zeitraum: ???)
Bevölkerung aus Schleswig-Holstein	8,9	3-31,3	20	(µg/l)	112	Butte und Heinzow [47] (Zeitraum: 1991)
Personen ohne PCP-Exposition	11,3	1,5-28,3	23	(µg/l)	60	Wiesmüller et al. [106] (Zeitraum: 1991-92)

\*: 97,5 Perzentil      <sup>a</sup>: Blut

**Tabelle 4: Pentachlorphenol im Urin bei Personen ohne Holzschutzmittelverwendung oder berufliche Exposition (Bundesrepublik Deutschland)**

Kollektiv	Median	Bereich	95. Perzentil	Einheit	N	Untersucher/ Erhebungszeitraum
Kinder, Polizisten, Institutsangehörige	10,2	< 30		(µg/l)*	207	Krause/Englert [30] (Zeitraum 1978-79)
Kinder im Alter bis zu 16 Jahren	2,5			(µg/l) <sup>a</sup>	63	Michels/Einbrodt [104] (Zeitraum: ???)
Erwachsene	4,8			(µg/l) <sup>a</sup>	231	
Studenten und Mitarbeiter der Universität	11,3 6,1	2,8 – 55 2,1 - 21	40** 20**	(µg/l) (µg/g) <sup>b</sup>	138 138	Butte et al. [97] (Zeitraum: 1986)
Einwohner der Stadt Bielefeld, Erwachsene	5,4		13,7	(µg/l) <sup>a</sup>	414	Michels/Michels [105]
Einwohner der Stadt Bielefeld, Kinder	2,8		7,7	(µg/l) <sup>a</sup>	63	(Zeitraum: 1984)
Bevölkerung der BRD, (Männer)	4,5	< 1 – 87	12,9	(µg/l)	194	Krause et al. [107] (Zeitraum: 1985/86)
Bevölkerung der BRD, (Frauen)	5,6	< 1 – 38	14,6	(µg/l)	217	
Bevölkerung der BRD, (Männer)	2,7	< 1 – 24	7,7	(µg/g) <sup>b</sup>	189	
Bevölkerung der BRD, (Frauen)	4,3	< 1 - 30	11,8	(µg/g) <sup>b</sup>	212	
Bevölkerung mit ländlicher Umgebung	1,8		8,5	(µg/l)	158	Angerer et al. [103] (Zeitraum: 1989/90)
Bevölkerung in der Nähe industrieller Ballungsräume	1,6		9,1	(µg/l)	88	
Bevölkerung aus Schleswig-Holstein	3,2	< 1 – 21	15	(µg/l)	111	Butte/Heinzow [47] (Zeitraum: 1991)
Bevölkerung aus Schleswig-Holstein	3,4	< 1 - 32	13	(µg/g) <sup>b</sup>	110	

<sup>a</sup>: 24-Stunden-Urin; <sup>b</sup>: bezogen auf Creatinin; \*\*: Ohne Hydrolyse-Schritt in der Aufarbeitung! \*: 97,5 Perzentil.

Nicht alle Studien genügen dabei den Anforderungen an die Auswahl der Kollektive und die statistische Auswertung der Daten, die an eine Ermittlung von Referenzwerten gelegt werden müssen [99-101].

Auch wurden die Ergebnisse dieser Untersuchungen teilweise ohne Angabe der Häufigkeitsverteilung und ohne Angabe zur Hydrolyse des Urins mitgeteilt, was einen Vergleich der Ergebnisse erschwert, da die Konzentration an PCP nach Hydrolyse bis zu dreifach höhere Werte als die des freien Anteils betragen kann [66,93]. Auch wurde eine häusliche Exposition mit Holzschutzmitteln nicht immer sicher ausgeschlossen.

Dennoch kann aus den Studien entnommen werden, dass die Konzentration an PCP im Serum im allgemeinen ca. 2-3 mal höher ist, als die Konzentrationen im Urin [44,60,66,68,97,102] und dass die mittleren Konzentrationen an PCP im Serum und im Urin seit Beginn der 80er Jahre zurückgegangen sind [47,68,93,97,103-107].

Bei Kleinkindern werden erfahrungsgemäß höhere Werte als bei Erwachsenen gefunden [78]. Unterschiede im Stoffwechsel und Nahrungsumsatz, längere Expositionszeiten und eine erhöhte Staubaufnahme durch Hand-Mund-Kontakt sind hier zu diskutieren. In einer Studie, die alle Altersgruppen des Lebensalters von 12 bis 74 Jahre umfasste, war demgegenüber für PCP im Urin keine Altersverteilung mehr erkennbar [108].

Wie die Ergebnisse der Ringversuche der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zeigen, waren von den teilnehmenden Laboratorien nur 24-50 % in der Lage, richtige Messwerte für die Konzentration an PCP im Urin bzw. 33-56 % für PCP im Plasma zu erzielen, obwohl für Urin 23-100 % Abweichung vom Sollwert (1,9-10,7 µg/l), für Plasma 21-33 % Abweichung vom Sollwert (4,2-47,7 µg/l) toleriert und somit noch als "richtiges Ergebnis" ausgewiesen wurden [109,110]. Die Validität der Ergebnisse von Laboratorien, die sich dieser Qualitätskontrolle nicht unterziehen, ist als deutlich geringer anzunehmen.

### 7.2 Plasma, Serum

PCP im Serum ist ein guter Indikator für die aktuelle Belastung und Methode der Wahl für die gesundheitliche Beurteilung. Die aktuellen Messwerte von PCP im Serum oder im Urin sind jedoch keine geeignete Grundlage zur Bewertung weit zurückliegender möglicher Expositionen. Die Probennahme sollte in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Exposition erfolgen. Zum Versand der Serumproben eignen sich Polypropylengefäße.

### 7.3 Urin

Die PCP-Konzentration im Urin gibt Hinweise auf eine Belastung und repräsentiert einen Querschnitt über einen längeren Zeitraum [44,45,104,105], sie kann als Indikator der Gesamtkörperlast verwendet werden. Die Urinausscheidung ist der täglichen Aufnahme bei chronischer Exposition proportional und lässt sich unter der Annahme einer 86 %igen renalen Elimination nach einer Bestimmung der PCP-Konzentration im 24-Stunden-Urin abschätzen [14]:

$$\text{tägl. Aufnahme } [\mu\text{g/d}] = \frac{\text{PCP-Konzentration im Urin } (\mu\text{g/l}) \cdot \text{Urinvolumen (l/d)}}{0,86}$$

Die Konzentration an PCP im Urin ist von der Konzentration im Serum, der Metabolisierungsgeschwindigkeit und außerdem von der Ausscheidungsleistung abhängig. Vor der Analytik des Urins ist dieser zu hydrolysieren, um Pentachlorphenolglukuronid bzw. -sulfat mit zu erfassen. Ein Bezug der PCP-Konzentration des Urins auf den Creatinin-Gehalt ist empfehlenswert, um Variabilitäten in der renalen Ausscheidungsleistung zu berücksichtigen.

### 7.4 Biomonitoring in anderen Matrices humanen Ursprungs

Pentachlorphenol ist auch im humanen Fettgewebe in Konzentrationen von 10-15 µg/kg bei einer gleichzeitigen Konzentration im Blut von 25 µg/l nachzuweisen [17]. Eine Akkumulation im Fettgewebe erfolgt nicht, da zum einen PCP stark an Plasmaproteine gebunden ist und zum anderen im Blut vorwiegend, wie bereits ausgeführt, als Pentachlorphenolat-Anion vorliegt. In

Frauenmilch werden deutlich niedrigere Werte als in anderen Körperflüssigkeiten gefunden. Gebefügi und Korte bestimmten in Frauenmilch im Mittel unter 1 µg/l [111], Butte und Fooker einen Mittelwert von 1,5 µg/l [112].

### 8 Referenzwerte

Die in den Untersuchungen zu Beginn der 90er Jahre festgestellten niedrigeren Referenzwerte gegenüber den 70er und 80er Jahren zeigen eine Verminderung der Exposition der Allgemeinbevölkerung mit PCP; diese ist wahrscheinlich auf die Anwendungsbeschränkungen von PCP zurückzuführen. Da PCP nur eine geringe Persistenz in der Umwelt hat, ist für die Zukunft ein weiteres Absinken zu erwarten. Dies gilt auch, jedoch nur in beschränktem Maß, für Personen, die sich weiterhin in belasteten Innenräumen aufhalten.

Die Konzentrationen an PCP betragen heute (1996) im Mittel für Serum ca. 10 µg/l und im Harn ca. 3 µg/l (Medianwerte) [113,114]. Die fallende Tendenz ist besonders eindrucksvoll an den Ergebnissen der Umweltprobenbank erkennbar, die Medianwerte der dort untersuchten Proben sanken im Zeitraum von 1985 bis 1994 für Plasma von 25,0 µg/l auf 3,44 µg/l, für Urin in den Jahren 1982 bis 1994 von 7,72 µg/l auf 0,75 µg/l [52].

Reigner extrapolierte unter Berücksichtigung von Interspecies-Differenzen, insbesondere differierender Verteilung im Organismus, Clearance und Serum-Protein-Bindung des PCP, aus Karzinogenitätsdaten für Mäuse eine "virtually safe plasma concentration" von 0,5 µg/l [115], wobei er als akzeptabel ein lebenslanges zusätzliches Karzinogenitätsrisiko von  $10^{-6}$  annahm. Dabei wurde allerdings der Metabolit des PCP, Tetrachlorhydrochinon, der wesentlich für die kanzerogene Wirkung des PCP verantwortlich zu sein scheint, nicht berücksichtigt. Dieser macht bei Mäusen ca. 20 %, beim Menschen hingegen deutlich weniger (< 1 %) der Dosis aus. Neben einer Überschätzung der Karzinogenität durch lineare Extrapolation des Risikos stellt somit, wegen des erwähnten Stoffwechselunterschieds, die Extrapolation von Reigner eine Überschätzung des Risikos für den Menschen dar [116].

Referenzwerte, die für die PCP-Konzentration der Allgemeinbevölkerung heute Gültigkeit haben, können z. Zt. nicht angegeben werden, da keine repräsentativen Studien vorliegen, die PCP in Serum und Urin sowohl Holzschutzmittelexponierter wie nicht exponierter Personen umfassen. Eine Studie von Butte und Heinzow [47], die an einem Kollektiv durchgeführt wurde, bei dem eine Holzschutzmittel-Verwendung sicher ausgeschlossen werden konnte, führte zu folgenden Referenzwerten:

PCP-Konzentration im Urin: **15 µg/l**  
PCP-Konzentration im Urin,  
bezogen auf den Creatinin-Gehalt: **13 µg/g**  
PCP-Konzentration im Serum: **20 µg/l.**

Unter Berücksichtigung weiterer Studien, insbesondere der 1994 publizierten Ergebnissen von Wiesmüller et al. [106], mit teilweise kleineren Fallzahlen und unklaren Erkenntnissen zu Confoundern (siehe Tabellen 3 und 4) scheinen diese Referenzwerte vertretbar.

### 9 Human-Biomonitoring-Werte (HBM-Werte)

Der **HBM-I-Wert** wird wie folgt festgelegt:

PCP-Konzentration im Serum: **40 µg/l**  
bzw.  
PCP-Konzentration im Urin: **25 µg/l**  
PCP-Konzentration im

Urin/Creatinin: 20 µg/g Crea.

Der **HBM-II-Wert** wird wie folgt festgelegt:

PCP-Konzentration im Serum:	<b>70 µg/l</b>
bzw.	
PCP-Konzentration im Urin:	<b>40 µg/l</b>
PCP-Konzentration im Urin/Creatinin: 30 µg/g Crea.	

Bei einem Vergleich und der Beurteilung von Messwerten an den HBM-Werten sollte berücksichtigt werden, dass bei PCP-Messungen im Urin und Serum mit einem analytischen Fehler von ca. 20-30 % zu rechnen ist [110].

Für die Festlegung der HBM-Werte waren folgende Überlegungen ausschlaggebend:

- Die Datenlage ist im Hinblick auf die Festlegung von HBM-Werten für PCP trotz einer Vielzahl von Publikationen nach wie vor unbefriedigend; sie wird sich jedoch wegen der erkennbar zurückgehenden PCP-Exposition nicht entscheidend ändern, da PCP heute in der Bundesrepublik Deutschland nicht mehr verwendet wird. Eine Entscheidung zu den HBM-Werten muss also auf der Grundlage der jetzt vorliegenden Befunde getroffen werden.
- Ausgangspunkt für die Festlegung der HBM-II-Werte sind Beobachtungen am Arbeitsplatz, nach denen im Bereich zwischen 300 und 4000 µg/l an PCP im Serum erste toxische Wirkungen aufgetreten sind [84,117-119]. Daraus wurde von der MAK-Kommission ein BAT-Wert von 1000 µg/l abgeleitet [120]. Verwendet man einen Sicherheitsfaktor von 10<sup>\*</sup> (Kinder, alte und kranke bzw. vorgeschädigte Personen) so würde daraus ein HBM-II-Wert von 100 µg/l (Serum) resultieren.
- Erfahrungen aus der Vergangenheit zeigen, dass zu Anfang der 80 er Jahre die ubiquitäre Verbreitung von PCP bei nicht erkennbar mit Holzschutzmitteln exponierten Personen zu PCP-Konzentrationen im Serum bis etwa 70-150 µg/l und im Urin bis etwa 40-160 µg/l führten.

Hier sind insbesondere folgende Publikationen zu nennen:

- Bomhard et al. [93], durchgeführt im Rahmen betriebsärztlicher Untersuchungen an beschwerdefreien und nach körperlicher Untersuchung gesunden Probanden, die für Pentachlorphenol im Plasma einen Medianwert von 28 µg/l (95. Perzentil: 149 µg/l) und im Urin einen Medianwert von 10 µg/l (95. Perzentil: 55 µg/l) publizierten,
- Grimm et al. [17], durchgeführt im Rahmen gerichtsmedizinischer Untersuchungen an Proben, die von Verstorbenen stammten (Todesursache: traumatischer, cardialer oder toxischer Genese, keine Hinweise auf eine PCP-Exposition). Sie berichteten einen Medianwert für PCP im Blut von 23,3 µg/l (95. Perzentil: 67,9 µg/l) und für Urin von 4,4 µg/l (95. Perzentil: 160 µg/l),
- Butte et al. [97], durchgeführt mit Freiwilligen, offensichtlich gesunden Personen, bei denen eine Holzschutzmittel-Verwendung ausgeschlossen wurde. Der Medianwert der Konzentration

\* Die Kommission ist sich bewusst, dass sie mit der Einführung eines Sicherheitsfaktors zur Festlegung des HBM-Wertes einen neuen Weg beschreitet. Der hier angenommene Sicherheitsfaktor unterscheidet sich grundlegend von Sicherheitsfaktoren in anderen Richtwertfestsetzungen, wie z. B. in WHO EHC 170. Die mit Hilfe eines Sicherheitsfaktors abgeleiteten HBM-Werte unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit von den HBM-Werten, die wie z. B. bei Blei, aus empirischen Daten im Konzentrationsbereich des HBM-Wertes abgeleitet werden.

an PCP im Serum betrug nach dieser Studie 20,6 µg/l (97,5. Perzentil: 70 µg/l) der Medianwert im Urin: 11,3 µg/l (97,5. Perzentil: 40 µg/l).

Insbesondere aufgrund der beiden letztgenannten Arbeiten und unter Vorsorgeaspekten wird der HBM-II-Wert für Serum auf 70 µg/l festgelegt und der entsprechende HBM-II-Wert für Urin mit 40 µg/l gemäß der Arbeiten von Butte et al. [97] abgeleitet\*.

Den obengenannten Studien kommt als Gemeinsamkeit zu, dass es sich nicht um retrospektive Aufarbeitungen von Proben teilweise unbekannter Herkunft handelte, also nicht um Kollektive, bei denen im Rahmen eines "selection bias" Vorschädigungen zu vermuten waren (wie sie z. B. bei Patienten einer Klinik oder bei Einsendungen an Laboratoriumsärzte angenommen werden müssen), sondern um Proben, die wie z. B. bei Butte et al. [97] und Bomhard et al. [93] nur zum Zwecke der Messung der PCP-Konzentration an "normalen, gesunden" Personen gewonnen wurden.

Gestützt werden diese Befunde durch Untersuchungen der Umweltprobenbank Münster [52], die für das Jahr 1986 für PCP im Plasma einen Medianwert von 25 µg/l (Bereich: 9-128 µg/l) und für PCP im Urin einen Medianwert von 5,3 µg/l (Bereich: 1-55 µg/l) fanden. Im Jahr 1982 betrug der Medianwert für PCP im Urin sogar noch 7,7 µg/l (Bereich: 2-100 µg/l).

Unter Berücksichtigung dieser Kenntnisse und der vorhandenen Erfahrungen der Mitglieder der HBM-Kommission wird der HBM-II-Wert für Serum auf 70 µg/l bzw. für Urin auf 40 µg/l bzw. 30 µg/g Crea. festgelegt. Dabei ist Serum als der beste Indikator einer korporalen PCP-Belastung anzusehen; wenn hingegen PCP-Konzentrationen des Urins bewertet werden, so sollte dies an Morgenurin erfolgen. Der Bezug der PCP-Konzentration auf den Creatinin-Gehalt im Urin (PCP/g Crea.) und die Beurteilung dieses Parameters ist dann nur sinnvoll, wenn die Creatinin-Konzentration des Urins zwischen 0,5 und 2 g/l beträgt.

Entsprechende Überlegungen und Erfahrungen haben die Kommission dazu bewogen, die HBM-I-Werte, die aufgrund der Datenlage wissenschaftlich nicht zu begründen sind, mit etwa der Hälfte der HBM-II-Werte anzugeben.

Bei der Beurteilung der HBM-Werte und des Sicherheitsfaktors sollte berücksichtigt werden, dass es sich bei Pentachlorphenol um eine Substanz mit nur sehr geringer Bioakkumulationstendenz [42] handelt, die zudem im humanen Organismus konjugiert und über gut nierengängige Metaboliten mit vergleichsweise kurzer Halbwertszeit [65] ausgeschieden wird.

Der HBM-I-Wert ist als Prüf- oder Kontrollwert anzusehen. Er entspricht einer Konzentration an Pentachlorphenol, bei dessen Ünterschreitung nach dem aktuellen Stand der Bewertung durch die Kommission eine gesundheitliche Beeinträchtigung nicht zu erwarten ist. Aus toxikologischer Sicht lässt sich kein begründeter Handlungsbedarf ableiten.

Eine Überschreitung sollte Anlass sein, den Befund durch weitere Messungen zu kontrollieren, bei Bestätigung der Ursache nachzugehen und gegebenenfalls verantwortliche Belastungsquellen soweit unter Wahrung der Verhältnismäßigkeit sinnvoll, zu mindern oder zu eliminieren. Der Bereich zwischen HBM-I- und HBM-II-Wert ist somit der Prüf- oder Kontrollbereich, in dem eine erhöhte Aufmerksamkeit angezeigt ist. Der HBM-II-Wert ist ein Interventions- oder Maßnahmenwert. Er entspricht der Konzentration in Serum oder Urin, bei deren Überschreitung eine für den Betroffenen als relevant anzusehende gesundheitliche Beeinträchtigung möglich ist.

\* Bei Angabe der PCP-Gehalte im Urin unter Bezug auf den Creatinin-Gehalt ergibt sich bei einer Creatinin-Konzentration im Urin von 1,2-1,4 g/l ein HBM-II-Wert von 30 µg PCP/g Creatinin bzw. ein HBM-I-Wert von 20 µg/g Creatinin (die Creatinin-Gehalte im Urin wurden errechnet aus den Angaben für Personen mit nicht eingeschränkter Nierenleistung, siehe: L. Thomas (1992) „Labor und Diagnose“, 4. Aufl., S. 453, Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg)

Bei der Überschreitung eines HBM-II-Werts sind eine umweltmedizinische Betreuung (Beratung) der Betroffenen zu veranlassen und soweit möglich umgehend Maßnahmen zu ergreifen, um die Exposition zu verringern [121].

Trotz unvollkommener Datenlage und trotz der Tatsache, dass PCP als kanzerogene Substanz eingestuft ist [122], für die das Minimierungsgebot gilt, werden von der Human-Biomonitoring-Kommission HBM-Werte für PCP festgelegt. Die Gründe hierfür sind im folgenden nochmals zusammengefasst:

Wäre PCP eine Substanz von geringem Interesse, so könnte man die Entscheidung, HBM-Werte abzuleiten, auf sich beruhen lassen und feststellen, dass dies nur durch weitere Untersuchungen in zukünftiger Zeit möglich werden könnte. Wegen der ubiquitären Verbreitung von PCP und der generellen und gut messbaren Human-Exposition hält es die Kommission jedoch für notwendig, Antworten auf der Basis der vorhandenen Datenlage zu finden. Sie sieht sich daher in der Verantwortung, aus umwelthygienischen Überlegungen speziell für Pentachlorphenol, das wie kaum eine andere Chemikalie im öffentlichen Blickpunkt steht, Beurteilungswerte vorzugeben (zum sogenannten Holzschutzmittelsyndrom vgl. Abschn. 6.1.2).

### 10 Vergleich mit anderen Orientierungs- bzw. Beurteilungswerten: Richtwerte, Grenzwerte, Referenzwerte

Um Mensch und Umwelt vor schädlichen Auswirkungen des PCP zu schützen, wurden in der Bundesrepublik Deutschland ebenso wie auf internationaler Ebene zahlreiche Richt- bzw. Grenz- bzw. Vorsorgewerte für Luft, Wasser, Nahrungsmittel und Gebrauchsgegenstände gesetzlich festgelegt oder von Behörden empfohlen. Eine Zusammenstellung dieser Werte gibt Tabelle 5.

**Tabelle 5: Richt-, Grenz- und Vorsorgewerte für Pentachlorphenol - Bundesrepublik Deutschland –**

Duldbare tägliche Aufnahmemenge (ADI-Wert)	3	µg/kg/Tag (US-EPA) [126]
Trinkwasser	10	µg/l (WHO) [127]
	0,1	µg/l (TrinkwV) [128]
pflanzliche Lebensmittel	10	µg/kg (PHmV) [129]
Maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK-Wert)	500	µg/m <sup>3</sup> (DFG, bis 1989) [130]
	- *	(DFG, ab 1990) [122]
Innenraumluf (Vorsorgewert)	1	µg/m <sup>3</sup> (BGA) [131]
Innenraumluf (Sanierungszielwert)	0,1	µg/m <sup>3</sup> (IRK-AGLMB) [132]
"Unit Risk" pro 1 µg/m <sup>3</sup>	0,4	- 8 x 10 <sup>-5</sup> (Appel) [116]
Biologischer Arbeitstoleranzwert (BAT-Wert)	1000	µg/l Plasma/Serum (DFG)** [122, 130]
	300	µg/l Urin (DFG)** [122, 130]
Zubereitungen	0,01	% (ChemVerbotsV) [16]
Erzeugnisse	5	mg/kg (ChemVerbotsV) [16]

\* carcinogen (Gruppe: III-A2), daher kein MAK-Wert, \*\* bis 1991

Andererseits ist es notwendig, feststellen zu können, welche Personen bzw. Kollektive einer über die Grundbelastung hinausgehenden Exposition z. B. im häuslichen Bereich ausgesetzt sind. In Tabelle 6 sind die Referenzwerte für PCP im Hinblick auf Umweltproben bzw. für Material humanen Ursprungs zusammengestellt.

**Tabelle 6: Referenzwerte für PCP in Umweltproben und biologischen Materialien (Stand: 1996)**

Probe/Matrix	Referenzwert*	Literatur
Raum-Luft	0,1 µg/m <sup>3</sup>	Lahl & Neisel [133], Blessing & Derra [134]
Hausstaub ("< 63 µm -Fraktion")	5 mg/kg	Lahl & Neisel [133], Butte & Walker [37]

Hausstaub ("Gesamtstaub")	2,3**	mg/kg	Krause et al. [135], Becker et al. [136]
Holz	5	mg/kg	Eckrich [24], Bremer Umweltinstitut [25]
Serum	20	µg/l	Butte & Heinzow [47]
Urin	15	µg/l	Butte & Heinzow [47]
Urin/Creatinin	13	µg/gCrea	Butte & Heinzow [47]

\* Überschreitungen des Referenzwerts weisen auf eine über die Grundbelastung hinausgehende Exposition mit PCP hin

\*\* für die "alten" Bundesländer, der entsprechende Referenzwert für die neuen Bundesländer beträgt: 1,0 mg/kg<sup>132</sup>

## 11 Zusammenfassung

PCP zählt zu den bedeutenden Umweltchemikalien und hat wegen der früheren Verwendung als Holzschutzmittel in Innenräumen eine herausragende umweltmedizinische Bedeutung. Aus der gewerblichen Anwendung sind zahlreiche, z. T. letale Vergiftungen beschrieben. Nach einer neueren Studie ist PCP im Tierexperiment auch als kanzerogen einzustufen, was in der MAK-Kommission zur Einstufung in die Gruppe AIII 2 führte.

In den letzten Jahren ist durch das PCP-Verbot in der Bundesrepublik die Umweltbelastung und die Grundbelastung der Allgemeinbevölkerung rückläufig. Das gesundheitliche Risiko der Allgemeinbevölkerung ist wegen fehlender Grundlagen zur Dosis-Wirkungsabschätzung im unteren Dosisbereich nicht sicher bestimmbar. PCP kann jedoch als prioritärer Innenraumluft-Schadstoff angesehen werden. Dies hat die Human-Biomonitoring-Kommission bewogen, zur Beurteilung der in humanen Material gemessenen PCP-Konzentrationen HBM-Werte vorzugeben.

Die derzeitige unvermeidbare Grundbelastung wird auf deutlich unter 10 µg/Tag geschätzt. Bei einer zusätzlichen Exposition durch Holzschutzmittel in Innenräumen ist ein Biomonitoring zur Beurteilung der Belastungen angeraten und, bei Werten die deutlich oberhalb der Grundbelastung liegen, ist unter Berücksichtigung der medizinischen Befunde die Anwendung des Vorsorgeprinzips anzustreben und die Exposition durch geeignete Sanierungsmaßnahmen zu minimieren. Das sogenannte "Holschutzmittelsyndrom" als Folgeerkrankung einer jahrelangen Exposition gegenüber PCP in Wohnräumen ist noch nicht wissenschaftlich definiert und akzeptiert. Die Durchführung einer wissenschaftlichen Studie zu dieser Fragestellung wäre wünschenswert.

## 12 Kurzübersicht

Substanz	Untersuchungsparameter	Nachweisgrenze	Methode*
Pentachlorphenol (PCP)	Serum, Plasma	1 µg/l	Kapillar-Gaschromatographie (nach Extraktion und Derivatisierung) Detektion: ECD oder massenselektiver Detektor wie Serum, zusätzlich: saure Hydrolyse
	Urin	1 µg/l	

\* Unter der Bedingung, dass das Labor erfolgreich an Ringversuchen teilnimmt, ist in den relevanten Konzentrationsbereichen (Referenz-, HBM-Werte) mit einem analytischen Fehler von ± 20 % zu rechnen:

### Referenzwerte

Untersuchungsparameter	Referenzwerte
Serum, Plasma	20 µg/l
Urin	15 µg/l
Urin/Creatinin	13 µg/g Crea.

### HBM-Werte

Untersuchungsparameter	HBM-I-Werte	HBM-II-Werte
Serum, Plasma	40 µg/l	70 µg/l
Urin	25 µg/l	40 µg/l
Urin/Creatinin	20 µg/g Crea.	30 µg/g Crea.

Quellen	Kinetik	Chronische Wirkungen
ubiquitär: Holz- und Bautenschutz, Textil- und Lederbehandlung, Konservierung Wohn- und Innenraumbereich: PCP-behandelte Hölzer (speziell: Paneele) und Lederwaren	Resorption: Oral, dermal und inhalativ (pulmonal) <u>Keine</u> Speicherung Ausscheidung: Urin Halbwertszeit (Blut): 17 Tage	Zielorgane: Immunsystem Nervensystem Leber

**Maßnahmen:** Expositionsminimierung (Entfernen oder Versiegeln behandelter Hölzer, Waschen/Reinigen behandelter Materialien, intensives Lüften)

Probe/Matrix	Referenzwerte*
Raumluft	0,1 µg/m <sup>3</sup>
Hausstaub (< 63 µm - Fraktion)	5 mg/kg
Hausstaub (Gesamtstaub)	2,3 mg/kg
Holz	5 mg/kg

\* Überschreitungen des Referenzwertes weisen auf eine über die Grundbelastung hinausgehende Exposition mit PCP hin

**13 Quellen:**

- [1] Lohmann, K.: Das Holzschutzmittel-Syndrom. Verbreitung - Klinisches Bild - Diagnostische Möglichkeiten. Schlesw.-Holst.-Ärztebl. 42, 1989, 335-338
- [2] BUA (Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe der GDCh): Pentachlorphenol, Stoffbericht 3, Weinheim: VCH-Verlagsgesellschaft, 1985
- [3] Umweltbundesamt (UBA): Umweltchemikalie Pentachlorphenol. UBA-Berichte 3/87, Berlin: Erich Schmidt Verlag
- [4] WHO-IPCS: Pentachlorphenol, Environmental Health Criteria. World Health Organisation, Geneva, 1987
- [5] Williams, P.L.: Pentachlorphenol, an assessment of the occupational hazard. Am. Ind. Hyg. Ass. J. 43, 1982, 799-810
- [6] Bevenue, A., Beckmann, H.: Pentachlorphenol: a discussion of its occurrence as residue in human and animal tissue. Residue Rev. 19, 1967, 83-134
- [7] Choudhury, H, Coleman, J., De Rosa, C.T., Stara, J.F.: Pentachlorphenol: Health and environmental effects profile. Toxicol. Indust. Health 2, 1986, 483-568
- [8] Heinzow, B.: Organische Verbindungen/Pentachlorphenol. In: Wichmann, H.-E., Schlipkötter, H.-W., Fülgraff, G. (Eds.), Handbuch der Umweltmedizin, Ecomed-Verlag, Landsberg, 1992, 1-22
- [9] Maroni, M., Knöppel, H., Schlitt, H., Righetti, S.: Occupational and environmental exposure to pentachlorphenol. Commission of the European Community CEC-EUR 10795 EN, Ispra, 1987
- [10] Renner, G., Hopfer, C., Gokel, J.M.: Acute toxicities of pentachlorphenol and derivatives. Toxicol. Environ. Chem. 11, 1986, 37-50
- [11] Ware, G.W.: Pentachlorophenol. Rev. Environ. Contam. Toxicol. 104, 1988, 183-194
- [12] Rippen, G.: Pentachlorphenol. Handbuch Umweltchemikalien. ecomed-Verlag, Landsberg/Lech, 1995
- [13] WHO-IPCS: Pentachlorphenol. Addenda Environmental Health Criteria 71, World Health Organisation, Geneva, 1990, 149
- [14] Crosby, D.G., Beynon, K.I., Greve, P.A., Korte, F., Still, G.G., Vouk, J.W.: Environmental chemistry of chlorophenols. A special report on pentachlorphenol in the environment. Pure Appl. Chem. 53, 1981, 1051-1080
- [15] Ahlers, J., Beulshausen, T., Diderich, R., Maletzki, D., Regelman, J., Riedhammer, C., Schwarz-Schulz, B. und Weber, C.: Bewertung der Umweltgefährlichkeit ausgewählter Altstoffe durch das Umweltbundesamt. UBA-Texte 38, 1996
- [16] Pentachlorphenol-Verbotsverordnung (PCP-V), Bundesgesetzbl. I (1989), S. 2235; bzw. Chemikalienverbotsverordnung (1993) Art.1 der Verordnung über die Neuordnung und Ergänzung der Verbote und Beschränkungen des Herstellens, Inverkehrbringens und Verwendens gefährlicher Stoffe, Zubereitungen und Erzeugnisse nach § 17 des Chemikaliengesetzes (Chemikalienverbotsverordnung - ChemVerbotsV). BGBl. I, 1996, S. 1151, ergänzt durch BGBl. I, 1996, S. 1498
- [17] Grimm, H.G., Schellmann, B., Schaller, K.H., Gossler, K.: Pentachlorphenolkonzentrationen in Geweben und Körperflüssigkeiten von Normalpersonen. Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. B. 174, 1981, 77-90
- [18] Mussalo-Rauhamaa, H., Pyysalo, H., and Antervo, K.: The presence of chlorophenols and their conjugates in Finnish human adipose and liver tissues. Sci. Total Environ. 83, 1989, 161-172
- [19] Wagner, S.L., Durand, L.R., Inman, R.D., Kiigemagi, U., and Deinzer, M.L.: Residues of pentachlorophenol and other chlorinated contaminants in human tissues: analysis by electron capture gas chromatography and electron capture negative ion mass spectrometry. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 21, 1991, 596-606
- [20] Römpf Chemie Lexikon, Band 4: Pentachlorphenol. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1991, 3258-3259
- [21] Angerer, C.: Herstellung und Verwendung von Pentachlorphenol in der Bundesrepublik Deutschland. UBA-Berichte 3/87, Erich Schmidt Verlag, Berlin, 1987. 27-74
- [22] Schneider, G.: HPTLC-Bestimmung von Pentachlorphenol in Leder. GIT Suppl. 1/90, 1990, 74-78
- [23] Krause, C.: Wirkstoffe von Holzschutzmitteln im häuslichen Bereich. In: Aurand, K., Seifert, B., Wegner, J. (Eds.), Luftqualität in Innenräumen. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1982, 309-316
- [24] Eckrich, W.: persönl. Mitteilung, 1992
- [25] Bremer Umweltinstitut: Gift im Holz. Reihe Verbraucherberatung, Bremen, 1983

- [26] Parlar, H., Gebefügi, I.: Verfahren und Vorkommen von Pentachlorphenol in geschlossenen Räumen. In: Aurand, K., Hässelbarth, U., Lahmann, E., Müller, G., Niemitz, W. (Eds.), Organische Verunreinigungen in der Umwelt. Erich Schmidt Verlag, Berlin, 1978, 436-447
- [27] Gebefügi, I.: Chemical exposure in enclosed environments. *Toxicol. Environ. Chem.* 20-21, 1989, 121-127
- [28] Bruckmann, P., Kersten, W., Hagedorn, B., Ball, M., Pöpke, O., Funcke, W., Theisen, J.: Immissionsmessungen halogener organischer Verbindungen in Hamburg. *VDI-Berichte* 745, 1989, 209-221
- [29] Eckrich, W.: Innenluftbelastung durch Holzschutzmittel. *VDI-Berichte* 745, 1989, 297-308
- [30] Krause, C., Englert, N.: Zur gesundheitlichen Bewertung pentachlorphenolartiger Holzschutzmittel in Wohnräumen. *Holz Roh- u. Werkst.* 38, 1980, 429-432
- [31] Krause, C.: Holzschutzmittel. In: Nieding, G., Jander, K. (Eds.), Umwelthygiene für Ärzte und Naturwissenschaftler. Schr.-Reihe Verein WaBoLu 65, 1985, 107-114
- [32] Krause, C., Englert, N., Dube, P.: Pentachlorphenol containing wood preservatives, analysis and evaluation. *Proc. Indoor Air '87*, 1, 1987, 220-224
- [33] Krause, C., Chutsch, M., Englert, N.: Pentachlorphenol exposure through indoor use of wood preservatives in the federal republic of Germany. *Environ. Internat.* 15, 1989, 443-447
- [34] Zimmerli, B.: Modellversuche zum Übergang von Schadstoffen aus Anstrichen in der Luft. In: Aurand, K., Seifert, B., Wegner, J. (Eds.), Luftqualität in Innenräumen, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1982, S. 235-267
- [35] Gebefügi, I., Parlar, H.: Zur ökologisch-chemischen Bewertung des Pentachlorphenol in geschlossenen Räumen. *Chemosphere* 7, 1978, 359-364
- [36] Sangster, B., Wegman, R.C.C., Hofstee, A.W.M.: Non-occupational exposure to pentachlorphenol: clinical findings and plasma-PCP-concentrations in three families. *Human. Toxicol.* 1, 1982, 123-133
- [37] Butte, W. und Walker, G.: Sinn und Unsinn von Hausstaubuntersuchungen - das Für und Wider: Hausstaub als Meßparameter zum Erkennen einer Innenraumbelastung mit Permethrin, Pentachlorphenol und Lindan. In: Luftverunreinigungen in Innenräumen, VDI-Band 1122, 1994, S. 535-546
- [38] Gebefügi, I., Korte, F.: Indoor contamination of household articles through pentachlorphenol and lindane. *Proceedings 3rd. Internat. Conference on Indoor Air Quality, Stockholm. Indoor Air* 4, 1984, 317-322
- [39] Ingram, L.L., Mc Ginnis, G.D., Gjovik, L.R.: Studies on the vaporisation of pentachlorophenol from treated wood. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 15, 1986, 669-676
- [40] Gebefügi, I., Haag, M., Oxyinos, K.: Transport, Bilanz und Lebensmittelanalysen zu Pentachlorphenol. *UBA-Berichte* 3/87, Erich Schmidt Verlag, Berlin, 1987, 97-121
- [41] Gebefügi, I., Kreuzig, G.: Oberflächenanreicherung von halogenierten Verbindungen in Innenräumen. *VDI-Berichte* 745, 1989, 503-510
- [42] Geyer, H.J., Scheunert, I., Korte, F.: Correlation between the bioconcentration potential of organic environmental chemicals in humans and their n-octanol/water partition coefficients. *Chemosphere* 16, 1987, 239-252
- [43] Geyer, H.J., Scheunert, I., Korte, F.: Distribution and bioconcentration potential of the environmental chemical pentachlorophenol (PCP) in different tissues of humans. *Chemosphere* 16, 1987, 887-899
- [44] Grimm, H.G.: Pentachlorphenolkonzentrationen in menschlichen Geweben und Körperflüssigkeiten. *UBA-Berichte* 3/87, Erich Schmidt Verlag, Berlin, 1987, 129-162
- [45] Hattemer-Frey, H.A., Travis, C.C.: Pentachlorophenol: Environmental partitioning and human exposure. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 18, 1989, 482-489
- [46] Reigner, B.G., Bois, F.Y., Tozer, T.N.: Assessment of pentachlorophenol exposure in humans using the clearance concept. *Human Exper. Toxicol.* 11, 1992, 17-26
- [47] Butte, W. und Heinzow, B.: Referenzwerte der Konzentrationen an Pentachlorphenol in Serum und Urin. *Klin. Lab.* 41, 1995, 31-35
- [48] Heikes, D.L., Griffit, K.R.: Pentachlorophenol in mason jar lids and home canned food. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 63, 1980, 1125-1128
- [49] Meemken, H.A., Fürst, P., Habersaat, K.: Nachweis von Pentachlorphenol in Kulturchampignons. *Dtsch. Lebensm. Rundsch.* 78, 1982, 282-287
- [50] Koss, G., Koransky, W.: Studies on the toxicology of hexachlorbenzene. II. Identification and determination of metabolites. *Arch. Toxicol.* 35, 1978, 107-114

- [51] Koss, G., Koransky, W.: Pentachlorphenol als Stoffwechselprodukt. UBA-Berichte 3/87, Erich Schmidt Verlag, Berlin, 1987, 123-127
- [52] Kemper, F.H., Eckard, R., Müller, C., Oganowski, M., Afhüppe, D.: Betrieb einer Umweltprobenbank für Human-Organproben und Datenbank Münster 1994. Informationsschrift der Umweltprobenbank im Auftrag des Umweltbundesamtes, 1995
- [53] Gómez-Catalàn, J., To-Figueras, J., Planas, J., Rodamilans, M., Corbella, J.: Pentachlorophenol and hexachlorobenzene in serum and urine of the population of Barcelona. *Hum. Toxicol.* 6, 1987, 397-400
- [54] Horstman, S.W., Rossner, A., Kalman, D.A., Morgan, M.S.: Penetration of pentachlorophenol and tetrachlorophenol through human skin. *J. Environ. Sci. Health, Pt. A, Environ. Sci. Eng.* 24, 1989 229-242
- [55] Janssens, J.J. Schepens, P.J.C.: Chronic pentachlorophenol intoxication as a result of the usage of wood protectants. *Med. ed. Fax. Landbouwet.* 49, 1984, 1175-1184
- [56] Jirasek, L., Kalensky, J., Kubek, K., Pazderova, J., Lukas, E.: Chlorakne, Porphyria cutanea tarda und andere Intoxikationen durch Herbizide. *Hautarzt* 27, 1976, 328-333
- [57] Jones, R.D., Winter, D.P., Cooper, A.J.: Absorption study of pentachlorophenol in persons working with wood preservatives." *Hum. Toxicol.* 5, 1986, 189-194
- [58] Judis, J.: Binding of selected phenol derivatives to human serum proteins. *J. Pharm. Sci.*, 71, 1982 1145-1147
- [59] Löwer, M.: Untersuchung zur normalen Pentachlorphenolkonzentration in menschlichen Organen. UBA-Berichte 3/87, Erich Schmidt Verlag, Berlin, 1987, 163-184
- [60] Grimm, H.G.: Die Belastung des Menschen mit Pentachlorphenol. *VDI-Berichte* 609, 1987, 69-88
- [61] Juhl, U., Witte, I., Butte, W.: Metabolism of Pentachlorophenol to Tetrachlorohydroquinone by human liver homogenate. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 35, 1985, 596-601
- [62] Leighty, E.G., Fentiman, A.F.: Conjugation of pentachlorophenol to palmitic acid by liver microsomes. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 28, 1982, 329-333
- [63] Ansari, G.A.S., Britt, S.G., Reynolds, E.S.: Isolation and characterization of palmitoylpentachlorophenol from human fat. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 34, 1985, 661-667
- [64] Braun, W.H., Sauerhoff, M.W.: The pharmacokinetic profile of pentachlorophenol in monkeys. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 38, 1976, 525-533
- [65] Uhl, S., Schmid, P., Schlatter, C.: Pharmacokinetics of pentachlorophenole in man. *Arch. Toxicol.* 59, 1986. 182-186
- [66] Butte, W.: Determination of pentachlorophenol (PCP) in human serum and urine using triethylsulfonium hydroxide for pyrolytic ethylation. *Fresenius Z. Anal. Chem.* 326, 1987, 449-452
- [67] Henneböle, J.: Eine analytisch-chemische Methode zur Bestimmung der Metabolisierungsraten Pentachlorphenol-exponierter Personen. Wissenschaftsverlag Dr. Wigbert Maraun, Frankfurt/M, 1990
- [68] Grimm, H.G., Schaller, K.H., Valentin, H.: Aktuelle Ergebnisse zur Pentachlorphenol-Exposition in Arbeitswelt und Umwelt. *Zbl. Arbeitsmed.* 35, 1985, 136-142
- [69] Zimmerli, B., Marschall, T., Marek, B.: Orientierte Untersuchungen zum Vorkommen von Pentachlorphenol im Humanurin. *Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg.* 70, 1979, 443-450
- [70] VDI 4300, Blatt 2, (Vorentwurf): Messen von Innenraumluftverunreinigungen. Meßstrategien für polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH), polychlorierte Dibenzofurane (PCDF), polychlorierte Dibenzo(p)dioxine und polychlorierte Biphenyle (PCB) in der Innenraumluft, 1993
- [71] Brandt, M., Schmidt, E., Schmidt, F.W.: Chronische Lebererkrankungen durch langjährige Intoxikation im Haushalt mit Pentachlorphenol. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 83, 1977, 1609-1611
- [72] IHG (Interessengemeinschaft der Holzschutzmittelgeschädigten): 3. Mitteilung, Engelskirchen, 1985
- [73] Landgericht Frankfurt: Urteil in der Strafsache Nr. 5/26 KIs 65 Js 8793/84, 1993
- [74] Bundesgerichtshof: Urteil in Strafsache Nr. 2StR 221/94, 1995
- [75] Aurand, K., Englert, N., Krause, Ch., Ulrich, D., Walter, R.: Pentachlorphenolhaltige Holzschutzmittel in Wohnräumen. *Schr.-Reihe Verein WaBoLu* 52, 1981, 293-314
- [76] Kunde, M.: Erfahrungen bei der Bewertung von Holzschutzmitteln. In: Aurand, K., Seifert, B., Wegner, J. (Eds) *Luftqualität in Innenräumen*, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1982, 317-325
- [77] Bundesgesundheitsamt (BGA): Vom Umgang mit Holzschutzmitteln. Informationsschrift des Bundesgesundheitsamts, Berlin, 1983
- [78] Cline, R.E., Hill, R.H., Phillips, D.L., Needham, L.L.: Pentachlorophenol measurements in body fluids of people in log homes and workplaces. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 18, 1989, 475-481

- [79] Reinauer, H., Selenka, F.: Holzschutzmittel in Kindertagesstätten. Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes NRW, Düsseldorf, 1987
- [80] Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales: Hamburger Kindergartenstudie, Auswirkungen von Holzschutzmitteln auf die Gesundheit von Kindern. Drucksache der Freien und Hansestadt Hamburg, Hamburg, 1990
- [81] Karmaus, W.: Hamburger Kindergartenstudie, Auswirkungen von Holzschutzmitteln auf die Gesundheit von Kindern. Kurzfassung für die Eltern, Hamburg, 1989
- [82] Petiti, D.B.: Associations are no effects (Editorial). *Am. J. Epidemiol.* 133, 1991, 101-102
- [83] Karmaus, W., Wolf, N.: Reduced birthweight and length in the offspring of females exposed to PCDFs, PCP, and lindane. *Environ. Health Perspect.* 103, 1995, 1120-1125
- [84] McConnachie, P.R., Zahalsky, A.C.: Immunological consequences of exposure to pentachlorophenol. *Arch. Environ. Health.* 46, 1991, 249-253
- [85] Colosio, C., Maroni, M., Barcellini, W., Meroni, P., Alcini, D., Colombi, A., Cavallo, D., and Foa, V.: Toxicological and immune findings in workers exposed to pentachlorophenol (PCP). *Arch. Environ. Health* 48, 1993, 81-88
- [86] Daniel, V., Huber, W., Bauer, K. und Opelz, G.: Impaired in-vitro lymphocyte responses in patients with elevated pentachlorophenol (PCP) blood levels. *Arch. Environ. Health* 50, 1995, 287- 292
- [87] Derner, M., Gerhard, I., Monga, B., Runnebaum, B., Daniel, V.: Immunologische, endokrine und klinisch-chemische Veränderungen bei Frauen mit hormonellen Störungen bei Pentachlorphenol und Lindanbelastung. *Zbl. Arbeitsmed.* 45, 1995, 312-328
- [88] Lingk, W.: Gesundheitliche Gefährdung durch biozide Stoffe In: Lange-Asschenfeldt, H., Somogyi, A., Großklaus, D. (Eds.) *Gesundheit und Umwelt. BGA-Schriften 1*, 1989, 22-27
- [89] Fabig, K.R.: Suppression of cerebral blood flow in human beings after exposure to PCDD/PCDF by inhalation. 8th Internat. Symp. on Chlorinated Dioxins and Related Compounds, Dioxin '88, Umea, Sweden, 1988
- [90] Strubelt, O.: Das Holzschutzmittelsyndrom. *Schlesw.-Holst. Ärztebl.* 42, 1989, 440-441, 631
- [91] Korte, F., Gebefügi, I.: Avoidable and unavoidable exposition of indoor-chemicals. In: Seifert, B., Esdorn, H., Fischer, M., Rüden, H., Wegner, J., (Eds.) *Proc. Indoor Air 87. Inst. for Water, Soil and Air Hygiene, Berlin, 1987, 238-241*
- [92] Ruh, C., Gebefügi, I., Korte, F.: Quellen für Innenraumluft-Verunreinigungen. *Chemosphere* 13, 1984, 919-925
- [93] Bomhard, A., Schaller, K.K., Triebig, G.: Capillar-Gas-Chromatographie mit ECD- und MS-Detektion zur quantitativen Bestimmung von Pentachlorphenol im menschlichen Plasma und Harn. *Fresenius Z. Anal. Chem.* 319, 1984, 516-519
- [94] Gossler, K., Schaller, K.-H.: Eine gaschromatographische Methode zur quantitativen Bestimmung von Pentachlorphenol in Urin und Plasma. *Fresenius Z. Anal. Chem.* 290, 1978, 111-112
- [95] Siqueira, M.E., Fernicola, N.A.: Determination of pentachlorophenol in urine. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 27, 1982, 380-385
- [96] Wyllie, J.A., Gabica, J., Benson, W.W., Yoder, J.: Exposure and contamination of the air and employees of a pentachlorophenol plant, Idaho - 1972. *Pestic. Monit. J.* 9, 1975, 150-153
- [97] Butte, W., Angst, M., Böhmer, W., Eilers, J., Goebel, A.: Referenzwerte der Konzentration an Pentachlorphenol im Serum und Urin. *Ärztl. Lab.* 33, 1987, 67-74
- [98] Edgerton, T.R., Mosemann, R.F.: Determination of pentachlorophenol in urine: the importance of hydrolysis. *J. Agric. Food Chem.* 27, 1979, 197-199
- [99] Solberg, H.E.: Approved recommendation on the theory of reference values (IFCC). *J. Clin. Chem. Biochem.* 25, 1987, 645-656
- [100] Solberg, H.E.: A guide to IFCC recommendations on reference values". *J. Intern. Fed. Clin. Chem.* 5, 1993, 160-164
- [101] Poulsen, O.M., Holst, E., Christensen, J.M.: Calculation and application of confidence and tolerance intervals of biological reference values (Technical Report). A supplement to the approved IFCC recommendation (1987) on the theory of reference values. International Union of Pure Applied Chemistry, Clinical Chemistry Division, Commission on Toxicology, 1993
- [102] Grimm, H.G., Schaller, K.H., Müller, J., Weltle, D.: Holzschutzmittel im Wohnbereich. *Fortschr. Med.* 104, 1986, 788-792
- [103] Angerer, J., Heinzow, B., Jessen, H., Mohr, S., Schaller, K.H., Lehnert, G.: Ökologisch bedingte Chlorphenolausscheidung - Bevölkerungsstudie. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin*, Gentner Verlag, Stuttgart, 1991, 77-80

- [104] Michels, S., Einbrodt, H.J.: Pentachlorphenol als Belastungsparameter beim Menschen. *Wissensch. Umwelt*, 1985, 165-167
- [105] Michels, S., Michels, P.: Pentachlorphenol - vergleichende Untersuchungen zur Belastung und Ausscheidung einzelner Kollektive in Nordrhein-Westfalen. *Wissensch. Umwelt*, 1988, 21-24
- [106] Wiesmüller, G.A., Neuhann, H.F., Susanto, F.: Biological monitoring in patients of the consulting centre for environmental medicine. part II: Pentachlorophenol. Poster auf dem 1. Internationalen Kongreß für Umweltmedizin, Duisburg, 1994
- [107] Krause, C., Chutsch, M., Henke, M., Huber, M., Kliem, C., Schulz, C., Schwarz, E.: Umwelt-Survey, Band 1, Studienbeschreibung und Humanbiologisches Monitoring. *WaBoLu-Hefte* 5, Berlin, 1989
- [108] Kutz, F.W., Cook, B.T., Carter-Pokras, O.D., Brody, D., Murphy, R.S.: Selected pesticide residues and metabolites in urine from a survey of the U.S. general population. *J. Toxicol. Environ. Health* 37, 1992, 277-291
- [109] Angerer, J., Schaller, K.H., Weltle, D., Göen, Th.: Externe Qualitätssicherung arbeits- und umweltmedizinisch toxikologischer Analysen. *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.* 30, 1995, 191-203
- [110] Angerer, J.: persönliche Mitteilung, 1996
- [111] Gebefügi, I., Korte, F.: Pentachlorphenol in Frauenmilch. *Chemosphere* 12, 1983, 1055-1060
- [112] Butte, W., Fooker, C.: Simultaneous determination of pentachlorophenol and neutral organochlorine compounds in human milk. *Fresenius J. Anal. Chem.* 336, 1990, 511-514
- [113] Butte, W.: Strategien zum Erkennen einer PCP-Belastung nach Holzschutzmittelverwendung. Vortrag auf dem 3rd International Symposium on Environmental Human Biomonitoring, Düsseldorf, 1995
- [114] Letzel, S., Schaller, K.-H., Drexler, H., Wrbitzky, R., Weltle, D., Angerer, J., Lehnert, G.: Pentachlorphenol-Belastung der Bevölkerung in Deutschland. *Umweltmed. Forsch. Praxis* 1, 1996, 138-142
- [115] Reigner, B.G., Bois, F.Y., Tozer, T.N.: Pentachlorophenol carcinogenicity: Extrapolation of risk from mice to humans. *Human & Exper. Toxicol.* 12, 1993, 215-225
- [116] Appel, K.E.: Zur kanzerogenen Wirkung von Pentachlorphenol. *Bundesgesundhbl.* 37, 1994, 334-341
- [117] Begeley, J., Reichert, E.L., Rashad, M.N., Klemmer, H.W.: Association between renal function tests and Pentachlorophenol exposure. *Clin. Toxicol.* 11, 1977, 97-106
- [118] Klemmer, H.W., Wong, L., Sato, M.M., Reichert, E.L., Korsak, R.J., Rashad, M.M.: Clinical findings in workers exposed to pentachlorophenol. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 9, 1980, 715-725
- [119] Zober, A., Schaller, K.H., Gossler, K., Krekeler, H.J.: Pentachlorophenol und Leberfunktion. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 48, 1981, 347-356
- [120] Deutsche Forschungsgemeinschaft: Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Band 1, Addendum Pentachlorophenol, S. 1-23, Weinheim: VCH-Verlagsgesellschaft, 1993 (6. Lieferung)
- [121] Kappos, A.D. et al.: Referenzwertkonzept. Ergebnisbericht der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes, 1995
- [122] Deutsche Forschungsgemeinschaft: Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1990. VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1990
- [123] Enarson, D.A., Chan-Yeung, M., Embree, V., Wang, R., Schulzer, M.: Occupational exposure to chlorophenates, Renal, hepatic and other health effects. *Scand. J. Work Environ. Health* 12, 1986, 144-148
- [124] Triebig, G., Czuda, I., Krekeler, H.J., Schaller, K.H.: Pentachlorophenol and the peripheral nervous system: A longitudinal study in exposed workers. *Br. J. Ind. Med.* 44, 1987, 638-641
- [125] Gilbert, F.I., Minn, C.E., Duncan, R.C., Wilkinson, J.: Effects of pentachlorophenol and other chemical preservatives on the health of wood-treating workers in Hawaii. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 19, 1990, 603-609
- [126] US-EPA: Pentachlorophenol. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 104, 1988, 183-194
- [127] WHO: Guidelines for drinking water quality. WHO, Geneva, 1984
- [128] Trinkwasserverordnung: Verordnung über Trinkwasser und über Wasser für Lebensmittelbetriebe (Trinkwasserverordnung - TrinkwV). *Bundesgesetzbl. I*, 1990. 2612
- [129] Pflanzenschutzmittel-Höchstmengenverordnung: Verordnung über Höchstmengen an Pflanzenschutz- und sonstigen Mitteln sowie anderen Schädlingsbekämpfungsmitteln in oder auf Lebensmitteln und Tabakerzeugnissen (Pflanzenschutzmittel-Höchstmengenverordnung - PHmV). *Bundesgesetzbl. I*, 1989, 1861

- [130] Deutsche Forschungsgemeinschaft: Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1989. VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1989
- [131] Bundesgesundheitsamt: Bewertung der Luftqualität in Innenräumen. Bundesgesundhbl. 36, 1993, 117-118
- [132] Innenraumkommission der Arbeitsgemeinschaft leitender Medizinalbeamter (IRK - AGLMB): Richtwerte für Pentachlorphenol in der Innenraumluft. Protokoll zur 7. Sitzung der AG "IRJ - AGLMB" ,29.09.1995
- [133] Lahl, U., Neisel, F.: Sanierung von holzschutzmittelbelasteten Kindergärten. Gesundheits-Ingenieur-Haustechnik-Bauphysik-Umwelttechnik 110, 1989, 206-210
- [134] Blessing, R., Derra, R.: Holzschutzmittelbelastungen durch Pentachlorphenol und Lindan in Wohn- und Aufenthaltsräumen. Staub-Reinhalt. Luft 52, 1992, 265-271
- [135] Krause, C., Becker, K., Bernigau, W., Hoffmann, K., Nöllke, P., Schulz, C., Schwabe, R., Seiwert, M.: Umwelt-Survey in den fünf neuen Ländern der Bundesrepublik Deutschland 1991/92 (unter Berücksichtigung der Erhebungen in den alten Ländern 1990/91 und 1985/86), Forschungsbericht Nr. 116 06 088/02 im Auftrag des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit, 1995
- [136] Becker, K. et al.: The 1990/92 environmental survey in the old and new states of the FRG. Posterbeitrag auf der Jahrestagung der International Society for Environmental Epidemiology and the International Society for Exposure Analysis, 1995 Annual Conference of the ISEE and the ISEA, 6, 1995, 282

**Tabelle 2:** Untersuchungen zur Belastung und Beanspruchung des Menschen durch Pentachlorphenol

Quelle/Kollektiv	Effekt	PCP-Konzentration
<b>Begley et al.</b> [117] Arbeiter einer Firma (Honolulu), die PCP zur Behandlung von Nutzholz, Möbeln etc. verwendeten (n = 18)	Verminderung der glomerulären Filtration (Creatinin-Clearance) und der tubulären Phosphat-Rückresorption	Blut: $\bar{x}$ = 5,14 mg/l (Bereich: 0,43 - 14 mg/l)
<b>Klemmer et al.</b> [118] Bevölkerung Hawaiis' Kontrollkollektiv (n = 42) Kollektiv mit nichtberuflicher Exposition [Landwirte, Schädlingsbekämpfer] (n = 333) Kollektiv mit beruflicher Exposition [Holzverarbeitung] (n = 47)	Signifikant erhöhte Prävalenzen zwischen PCP-Exposition und Infektionen bzw. Entzündungen der Haut und des subkutanen Gewebes, der Konjunktiven und Schleimhäute des oberen Respirationstrakts. Schwache bis ausgeprägte Assoziationen zwischen PCP-Exposition und erhöhtem Auftreten unreifer Lymphocyten und basophiler Granulocyten, erhöhte Cholinesterase, alkalische Phosphatase, erhöhte Konzentration an Gamma-Globulin und Harnsäure, erniedrigte Calcium-Konzentration im Blut	Serum (mg/l) Kontrollkollektiv: $\bar{x}$ = 0,32 (n = 32) (Bereich: 0,02 - 7,2) Arbeiter mit Exposition gegenüber PCP und anderen Holzschutzmitteln: $\bar{x}$ = 1,72 (n = 24) (Bereich: 0,02 - 7,7) Arbeiter, die ausschließlich PCP-exponiert waren: $\bar{x}$ = 3780 (n = 22) (Bereich: 0,15 - 17,4)
<b>Zober et al.</b> [119] Arbeiter der Holzschutzmittelproduktion (n = 18) sowie Arbeiter, die diese Holzschutzmittel anwendeten (n = 23), Kontrollkollektiv (n = 43)	Keine Korrelation zwischen der Dauer der PCP-Exposition und der PCP-Konzentration im Plasma. Erhöhte GIDH, erhöhte Konzentration an Immunglobulinen (ohne Dosis-Effekt-Beziehung) im Vergleich zum Kontrollkollektiv.	Herstellung: H / Anwendung: A / Kontrolle: K Luft: H: $\bar{x}$ = 17,5 (Bereich: 2 - 50) ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) A: $\bar{x}$ = 2,4 (Bereich: 0,3 - 8) Plasma: H: $\bar{x}$ = 1000 (Bereich: 11 - 2111) ( $\mu\text{g}/\text{l}$ ) A: $\bar{x}$ = 250 (Bereich: 6 - 413) K: $\bar{x}$ = 20 (Bereich: 1 - 1216) Urin: H: $\bar{x}$ = 107 (Bereich: 20 - 1500) ( $\mu\text{g}/\text{g Crea.}$ ): A: $\bar{x}$ = 46 (Bereich: 200 - 2400) K: $\bar{x}$ = 24 (Bereich: 6 - 590)

Tabelle 2 ff:

Quelle/Kollektiv	Effekt	PCP-Konzentration
<b>Enarson et al.</b> [123] Arbeiter einer Sägemühle mit Chlorphenol-Exposition, 2 Untergruppen: direkter Kontakt mit Holz und indirekter Kontakt, zusammen: n = 71, Vergleichskollektiv: n = 351	Chlorphenol-Exponierte zeigten keine Auffälligkeiten an den Organen Leber (Gelbsucht), Niere oder Herz. Creatinin, Bilirubin, GOT, alk. Phosphatase und der Hb-Wert waren für die 3 Gruppen nicht unterschiedlich. Der Leukocyten-Gehalt und der Hkt-Wert waren in der exponierten Gruppe erniedrigt; diese wiesen auch vermehrt mikroskopisch erkennbare Hämaturien auf:	Serum ( $\mu\text{g/l}$ ) dermal (direkter) Kontakt: $\bar{x} = 950$ (SD = 480) inhalative (indirekte) Exposition: $\bar{x} = 370$ (SD = 390) Vergleichskollektiv: $\bar{x} = 88$ (SD = 15)
<b>Triebig et al.</b> [124] Angestellte eines chemischen Unternehmens Alter: 29 - 52 Jahre, 7 Männer, 3 Frauen untersucht in den Jahren 1980 und 1984 (Longitudinal-Studie), mittlere Expositionsdauer: 16 Jahre (4 - 24 Jahre)	Messung der Nervenleitungsgeschwindigkeit (NCV) (motorischer und sensibler Nerven): die NCV lag bei <u>allen</u> Messung im Normalbereich, ein signifikanter Unterschied zwischen 1980 und 1984 war ebenso wenig <u>erkennbar</u> wie eine "Dosis-Effekt-Beziehung":	Luft: 0,3 - 180 $\mu\text{g/m}^3$ Serum: 38 - 1270 $\mu\text{g/l}$ Urin: 8 - 1224 $\mu\text{g/l}$
<b>Gilbert et al.</b> [125] 88 Arbeiter, die 1960 - 1981 (Median 6,5 Jahre) beruflich Holzschutzmitteln ausgesetzt waren (Chrom/Kupfer/Arsen; Tributylzinnoxid und PCP); Vergleichskollektiv: 58 Arbeiter	Vergleich der Krankengeschichte und medizinische sowie Laboruntersuchungen (Blutbild, Urinstatus, metabolische Parameter, Lipide, Leberenzyme) ergaben <u>keine</u> Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, eine erhöhte Sterblichkeit wurde nicht festgestellt.	exponiertes Kollektiv: Urin: $\bar{x} = 174$ $\mu\text{g/kg}$ Kontrollkollektiv: Urin: $\bar{x} = 35$ $\mu\text{g/kg}$
<b>McConnachie und Zahalsky</b> [84] 10 Familien (männl.: 21, 8 - 60 Jahre alt; weibl: 17, 9 - 60 Jahre alt) in in PCP-behandelten Blockhäusern wohnten, Expositionsdauer: 4.2 Jahre (Median), Kontrollkollektiv: 57 Personen	Exponierte wiesen vermehrt aktivierte T-Lymphocyten, Autoimmunreaktionen, funktionale Immunsuppression und Dysregulation der B-Lymphocyten auf, außerdem war die Konzentration der Immunglobuline im Serum erniedrigt.	Serum (Exponierte): $\bar{x} = 0,545$ ppm (n = 20) (Bereich: 0 - 3,40 ppm)
<b>Colosio et al.</b> [85] 32 Personen, die in einer Holzfabrik arbeiteten, 2 Untergruppen: "hochexponiert": n = 14, direkte Verarbeitung PCP-haltiger Holzschutzmittel (mind. 10 Jahre exponiert), "gering exponiert": n = 18, indirekte Exposition durch Berührung PCP-behandelten Holzes und durch Kontamination des Arbeitsplatzes, Kontrolle: n = 37 (Marmorfabrik)	<u>keine</u> ausgeprägten klinisch-chemische oder klinische Zeichen eines Mangels im Immunstatus, ein schwacher Effekt auf die funktionale Immunantwort konnte bei langandauernder PCP-Exposition nicht ausgeschlossen werden, bei über 10 Jahre Exponierten: erhöhte Konzentration an Gallensäuren im Plasma (Glykocholsäure, Taurodeoxycholsäure, Glykochendeoxycholsäure) keine klinischen Zeichen PCP-bedingter Krankheiten.	Plasma ( $\mu\text{g/l}$ ) "hoch": $\bar{x} = 289$ (Bereich: 2 - 1442) "gering" $\bar{x} = 145$ (Bereich: 14 - 350) Kontrolle: $\bar{x} = 8,9$ (Bereich: 0 - 76) Urin ( $\mu\text{g/l}$ ) "hoch": $\bar{x} = 127$ (Bereich: 2 - 324) "gering" $\bar{x} = 154$ (Bereich: 31 - 363) Kontrolle: $\bar{x} = 4,7$ (Bereich: 0 - 27)