

Stoffmonografie Chlorphenole – Referenzwerte

Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes

1 Einleitung

Die vielfältigen Anwendungen der Chlorphenole in technischen Produkten, aber auch ihre Verwendung als Zwischenprodukt chemischer Synthesen von Farben, Arzneimitteln, Polymeren und Bioziden haben zu einer ubiquitären Umweltbelastung geführt. Auch in zivilisatorisch wenig beeinflussten Gebieten werden Chlorphenole im Erdboden, in Pflanzen und Mikroorganismen nachgewiesen [1].

Chlorphenole werden vom Menschen über die Haut, den Gastrointestinaltrakt und über die Atemwege mit einer hohen Resorptionsrate aufgenommen [2, 3]. Chlorphenole können aber auch nach Exposition gegenüber Stoffen wie Hexachlorcyclohexan, Chlorbenzolen, Trichlorphenoxyessigsäure (Herbizid) und Fenoprop (Herbizid) im Organismus entstehen [4]. Die Ausscheidung der Chlorphenole erfolgt hauptsächlich über den Urin sowohl in freier Form als auch konjugiert als Sulfat oder Glukuronid.

Von besonderer Bedeutung ist das Pentachlorphenol (PCP), das in Deutschland bis zum Verbot 1989 im Außen- und Wohnbereich als fungizid wirksames Holzschutzmittel angewendet wurde. Auch die Natriumsalze der Tetrachlorphenole sind zum Schutz frisch geschlagener Hölzer als Fungizid in Tischlerplatten eingesetzt worden. Chlorphenole, hierbei insbesondere Pentachlorphenol, wurden über viele Jahre angewendet, um Oberflächenverwitterung von Hölzern im Inneren von Gebäuden, im Außenbereich und für Lebensmittel-Verpackungskisten sowie Transportpaletten zu vermeiden. Es wird davon ausgegangen, dass durch Regulation die Anwendung in der Land- und Forstwirtschaft heute keine Bedeutung mehr hat (Verwendungsverbot

in den Ländern der EU: EC 2002 [5]). Die PCP-Konzentrationen in der Umwelt und auch in den Organismen sind in den letzten Jahren stark zurückgegangen. Die Exposition gegenüber PCP ist in der Regel gleichzeitig mit einer Exposition gegenüber niederchlorierten Phenolen wie zum Beispiel Tri- und Tetrachlorphenolen [6] sowie den Verunreinigungen polychlorierte Dibenz-p-dioxine (PCDD) verbunden. Mono- und Dichlorphenole sind, vermutlich wegen der niedrigeren Temperaturen bei deren Herstellung, geringer kontaminiert. Hinsichtlich der Darstellung des PCP als Umweltschadstoff verweisen wir auf die ausführliche Stoffmonographie Pentachlorphenol der Human-Biomonitoring-Kommission und die Aktualisierungen der Referenzwerte [7, 8, 9].

Technische Chlorphenole enthielten in der Vergangenheit neben einer Mischung von unterschiedlichen Chlorphenolkongeneren auch Vorläufersubstanzen. Cochrane et al. [10] zeigten, dass technisches 2,4-Dichlorphenol im Durchschnitt etwa 94 % 2,4-Dichlorphenol, etwa 5 % 2,6-Dichlorphenol, jeweils etwa 1 % 2,4,6-Trichlorphenol und 2-Monochlorphenol sowie 0,5 % 4-Monochlorphenol enthielt. Eine Übersicht über die Chlorphenolgehalte in kommerziell als Fungizid vertriebenen Chlorphenolformulierungen (insbesondere Na-Tetrachlorphenole) gibt IPCS [2]; hierbei waren Gehalte von 3–10 % Pentachlorphenol, 5–20 % Tetrachlorphenole und 0,4–5 % Trichlorphenole nachweisbar.

Die humantoxikologische Bedeutung der Chlorphenole für die Krebsentstehung und Immunopathogenität ist noch nicht eindeutig geklärt. 2,4-Dichlorphenol, 2,4,5-Trichlorphenol, 2,4,6-Trichlorphenol und 2,3,4,6-Tetrachlorphenol sind als

möglicherweise krebserzeugend beim Menschen eingestuft [11, 12].

2 Stoffeigenschaften

Aufgrund eines unterschiedlichen Chlorierungsgrades und wegen der verschiedenen Chlorpositionen zur funktionellen Gruppe gibt es 19 kongenere Strukturen für Chlorphenole mit sehr unterschiedlichen physikochemischen und toxischen Eigenschaften.

Die sehr unterschiedlichen physikochemischen und chemischen Eigenschaften der Chlorphenole gehen auf die unterschiedliche Ausprägung der Salzbildung (stark pH-abhängig) in wässrigen Systemen und der Substitution der Aromatenwasserstoffe durch voluminöse Chloratome zurück. Bemerkenswert ist die hohe Wasserdampflichkeit der Chlorphenole, was für die Analyse der Chlorphenole im Urin genutzt wird. Eine ausführliche Beschreibung der chemischen Eigenschaften liegt von Shiu et al. [13] vor.

Trotz der hohen Octanol/Wasser-Koeffizienten und der guten Fettlöslichkeit (■ **Tabelle 1**) ist die Anreicherung der Chlorphenole im Fettgewebe wegen der aciden Phenolfunktion wenig ausgeprägt. Dies ändert sich, wenn die Chlorphenole als Ester oder Ether vorliegen.

3 Verwendung und Vorkommen

3.1 Verwendung und Vorkommen der Chlorphenole

Neben der Verwendung als Biozide und als Fungizide in der Lederindustrie [14] werden Chlorphenole als technische Zwischenprodukte in der chemischen Industrie genutzt.

Tabelle 1

Physikochemische Eigenschaften der 19 Chlorphenol-(CP)-Kongenerne (MCP: Monochlorphenol; DCP: Dichlorphenol; TCP: Trichlorphenol; TeCP: Tetrachlorphenol; PCP: Pentachlorphenol) [74]

Kongenerne	Dampfdruck bei 20 °C [Pa]	Wasserlöslichkeit bei pH7 und 20 °C [g/L]	Octanol/Wasser [log P _{ow}]	pK _a -Wert*
2-CP	230	29	2,19	8,44
3-CP	23	26	2,48	8,98
4-CP	14	27	2,42	9,29
2,3-DCP				
2,4-DCP	8,6	4,4	3,09	7,77
2,5-DCP			3,20*	
2,6-DCP				
3,4-DCP				
3,5-DCP				
2,3,4-TCP				
2,3,5-TCP			4,56	
2,3,6-TCP			3,88	
2,4,5-TCP	< 1	1,19 bei 25 °C	3,9	6,91
2,4,6-TCP	0,71	0,85 bei 25 °C	3,69	6,19
3,4,5-TCP				
2,3,4,5-TeCP				
2,3,4,6-TeCP			3,5	
2,3,5,6-TeCP			3,9	
PCP	0,0088	2,0	4,83	4,8

* pK_a = -log₁₀ K_a mit K_a: acid dissociation constant [75]

Darüber hinaus kommen Chlorphenole und Chlorbenzole auch als thermodynamisch stabile Produkte in den Rauchgasen der Kohle- und Müllverbrennung vor, wie bei Emissionsmessungen gezeigt werden konnte [15]. Die größte Bedeutung in der weltweiten Herstellung der Chlorphenole hatten das Pentachlorphenol und seine Derivate.

IPCS [2] geht für das Jahr 1975 von einer globalen Produktion von 200.000 Tonnen für alle Chlorphenole zusammengenommen aus. Etwa die Hälfte hiervon wird den Nicht-Pentachlorphenolen zugeschrieben, wobei 2,4-Dichlorphenol, 2,4,5-Trichlorphenol und 2,3,4,6-Tetrachlorphenol dominieren. Die Produktion von Monochlorphenol wird dort für Europa mit etwa 4500 Tonnen und für 2,4-Dichlorphenol mit 9100 Tonnen geschätzt.

Für 2,3-Dichlorphenol wird für 1993 keine nationale Produktion angenommen;

die verwendeten Gesamtmengen, insbesondere eingesetzt in der Forschung, für die Bundesrepublik werden unter 5 kg/a geschätzt [16]. 2,4,5-Trichlorphenol wird seit 1983 in der Bundesrepublik nicht mehr hergestellt. Davor wurde es in der Produktion des Herbizids 2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure verwendet. Nach Angaben des BUA [16] hat der letzte neuseeländische Hersteller 1988 die Produktion eingestellt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass chlorierte Phenole bei der Chlorung von Trinkwasser entstehen, wenn natürliche Phenole im Wasser enthalten sind [16].

Die Auflistung der wenigen Beispiele soll genügen um zu zeigen, dass die Kontamination von Haushalts-, Bedarfs- und Konsumprodukten durch Chlorbenzole und Chlorphenole heute keine Bedeutung mehr haben sollte. Erwähnt werden muss aber, dass Chlorbenzole (mono bis hexa)

als Synthesewenigprodukte beziehungsweise organische Lösemittel bei großindustriellen Synthesen (zum Beispiel Dichlorbenzol für die Herstellung von Cyanaten) eingesetzt werden. Auch einige höherchlorierte Phenole sind Zwischenprodukte der Farbindustrie. Inwieweit hiervon Kontaminationen der Umwelt (Luft und Flusswasser) ausgehen, ist schwer abschätzbar. Als immer noch vorhandene Altlast müssen Großtransformatoren genannt werden, deren Dielektrika neben PCB auch Trichlorbenzole als Beimischung enthalten. Ob die Chlorbenzole heute noch eine Bedeutung als „Carrier“ (Färbhilfsstoffe) in der Textilindustrie haben, vermögen wir nicht zu beurteilen. Immer noch ist allerdings das p-Dichlorbenzol als WC-Odorant anzutreffen, das zu einer Belastung des Abwassers führt.

Wenn auch in sehr beschränktem Umfang, werden auch heute noch einige Biozide mit Chlorphenolderivaten eingesetzt (Tabelle 2). In sehr geringem Umfang wird Chlorphenol von Zahnärzten bei Wurzelbehandlungen benutzt [17, 18].

Zu den aufgelisteten Pflanzenschutzmitteln ist anzumerken, dass auch diese Wirkstoffe in Deutschland bis auf Prochloraz, das noch auf Golfplätzen verwendet werden darf, nicht mehr zugelassen sind. Eine Kontamination von Nahrungsmitteln ist dennoch bei importierten Gütern nicht auszuschließen.

Zusammenfassend ergeben sich als wesentliche Belastungsfaktoren für das Vorkommen von Chlorphenolen im Humanurin die Verbrennung organischer Substanzen, Industrieemissionen der Chloraromatenchemie (Wasser und Luft), die Chlorbleiche, die Chlorung des Trinkwassers, chlorphenolhaltige Bedarfsgegenstände und Rückstände in Nahrungsmitteln.

3.2 Verunreinigungen von Chlorphenolen

Bei der Herstellung der Chlorphenole bilden sich unvermeidbar als unerwünschte Nebenprodukte die polychlorierten Dibenzodioxine (PCDD). Neben den Dioxinen können auch polychlorierte Diphenylether und polychlorierte Phenoxyanisole als Nebenprodukte entstehen [19].

Welche Dioxinkongenere sich aus den Chlorphenolen bilden, hängt von den Strukturen der Chlorphenole ab.

4 Expositionspfade und -quellen

Bei beruflich Exponierten steht die dermale Aufnahme im Vordergrund: Hautkontakte mit Chlorphenollösungen oder fungizidbehandeltem Holz beziehungsweise frisch gegebtem Leder haben zu 10- bis 100fach erhöhten Konzentrationen im Urin geführt [20]. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung konnten Radon et al. [21] geringfügig erhöhte Konzentrationen für 2,5-Dichlorphenol und Pentachlorphenol im Urin von Hafenarbeitern in Hamburg nachweisen, die direkten Kontakt mit Hafenschlick hatten. Die Autoren vermuten, dass die Hafenarbeiter durch Einatmen von chlorphenolbelasteten Sedimentpartikeln < 20 µm Durchmesser beim Ausbaggern des Hafensedimentes belastet wurden. Hiermit in Übereinstimmung steht der Nachweis von ebenfalls geringfügig erhöhten Konzentrationen von 2,4- und 2,5-Dichlorphenol sowie 2,4,5-Trichlorphenol im Urin von Angestellten einer Müllverbrennungsanlage [22]. Die Exposition der Arbeiter ist hier wahrscheinlich über Feinstäube der Müllverbrennungsanlage erfolgt.

Nahrung und Luft werden als Hauptquellen für die Belastung der Allgemeinbevölkerung gegenüber Chlorphenolen und deren Vorläufersubstanzen gesehen [23].

Bei Kleinkindern kann der Kontakt zu belastetem Hausstaub zu einer wesentlichen Quelle für Chlorphenole werden [24].

Studien zur Aufklärung von Belastungsquellen für Chlorphenole im Urin waren wenig aufschlussreich. Die Angaben zu relevanten Einflussgrößen reichen von Ernährungsgewohnheiten, Trinkwasser- und Textilkontakt (Kleidung und Teppiche) bis hin zur erhöhten Hausstaubaufnahme [25].

Die Chlorphenolbelastung des Trinkwassers in Deutschland ist sehr niedrig und in der Regel nicht nachweisbar. In den Vereinigten Staaten ist der Chlorphenolgehalt im Trinkwasser reguliert [26]. Wenn allerdings Trinkwasser gechlort wird, können bei Vorkommen geeigneter Vorläufersubstanzen Chlorphenole gebildet werden [27, 28].

Tabelle 2

Chlorphenolderivate in zugelassenen Bioziden [76, 77]

Produkt	Verwendungszweck	Ausscheidung im Urin als
1-N-Propyl-N [2-(2,4,6-trichlorphenoxy)ethyl] carbamoyl-imidazol (Prochloraz)	Fungizid	2,4,6-Trichlorphenol
2-(2,4,5-Trichlorphenoxy)-propionsäure (Fenoprop)	Herbizid	2,4,5-Trichlorphenol
0,0-Dimethyl-0,2,4,5-trichlorphenyl-mono-thiophosphat (Fenchlorophos)	Insektizid	2,4,5-Trichlorphenol

Im Zusammenhang mit einer Chlorphenol-Kontamination des Trinkwassers in einer Region Südfinnlands wurde auf der Grundlage epidemiologischer Studien eine Erhöhung des Risikos für Weichteilsarkome und Non-Hodgkin's Lymphome [29] sowie expositionstärkeabhängig (Trinkwasserkonsum und Verzehr von kontaminiertem Fisch) eine erhöhte Prävalenz von Übelkeit, genereller Müdigkeit und Erschöpfung, Kopfschmerz und Infektionserkrankungen [30] berichtet. In einer Follow-up-Studie [31] ist ein Rückgang aller Krebsraten auf das landesweit gesehene Niveau für den Zeitraum nach Schließung/Sanierung der Trinkwasserversorgung dokumentiert.

Über das Vorkommen der Chlorphenole in der Außenluft liegen Befunde aus Hamburg vor: Im städtischen Bereich liegt die Summe der Chlorphenole/m³ Luft zwischen < 0,2 und 5 ng/m³ [32]. Im Boden der Bundesrepublik Deutschland kommen die Chlorphenole in sehr unterschiedlichen Konzentrationen vor. In industriefernen Böden liegen die Gesamtchlorphenolkonzentrationen einschließlich Pentachlorphenol unter 1 µg/kg, wenn kein Klärschlamm aufgebracht wurde. In städtischen Böden können nur die hochchlorierten Phenole wegen ihrer schlechten Abbaubarkeit in Spuren nachgewiesen werden. In industriell belasteten Böden können die Chlorphenole in Konzentrationen bis zu 100 µg/kg Trockensubstanz vorkommen [33]. Im Umfeld der holzverarbeitenden Industrie (Sägewerke) wurden in den 1980er-Jahren in Finnland zum Teil hohe Chlorphenolkonzentrationen im Boden, im Wasser und im Sediment festgestellt [34, 35, 36].

Im Oberflächenwasser abseits von Produktionsstätten sind mit der üblichen Laboranalytik keine Chlorphenole nach-

weisbar. In der Nähe von Produktionsstätten wurden bis zu 10 µg/Liter nachgewiesen, was zu Sedimentbelastungen bis hin zu 1000 µg/kg Trockenmasse geführt hat, da Chlorphenole fest an Schwebstoffe binden [37].

Die Beurteilung der Chlorphenolausscheidung über den Urin wird unter anderem dadurch erschwert, dass Chlorphenole als Metaboliten der Chlorbenzole und einiger Pestizide gebildet werden [38]. Die Beiträge der aus unterschiedlichen Quellen stammenden Expositionen sind jedoch nicht getrennt erfassbar.

5 Aufnahme, Metabolismus und Toxikologie

Der Mensch nimmt Chlorphenole entweder direkt über die Haut, den Atem- und Nahrungsweg auf, oder sie entstehen im Organismus als Stoffwechselprodukte aus Bioziden (■ Tabelle 2), chlorierten Benzolen und Hexachlorcyclohexanen.

Über die Gesamtchlorphenolaufnahme und -belastung der Bevölkerung liegen sehr unterschiedliche Angaben in der Literatur vor. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) [39] nennt 1989 Gesamtchlorphenol-Aufnahmen von 2,2 µg/Person und Tag bis hin zu 10 bis 40 µg/Person und Tag bei den Menschen, deren Wohnräume mit chlorphenolhaltigen Holzschutzmitteln behandelt wurden.

Zur Resorption der Chlorphenole über die Haut liegen Untersuchungen an Ratten und Mäusen vor. Die Hautresorption der Chlorphenole ist pH-abhängig. Die Permeabilität nimmt bei niedrigen pH-Werten zu. Ionisierte Chlorphenole durchdringen die Haut deutlich langsamer (um den Faktor 10 und mehr). Über die schnelle und nahezu vollständige Hautresorption wässriger Lösungen von Mono-

Di- und Trichlorphenolen bei der Maus und der Ratte berichten Huq et al. [40].

Zur Hautresorption von 2,4,6-Trichlorphenol liegen Erkenntnisse vor: Bei Probanden, die neue Schuhe unmittelbar auf der Haut trugen, konnten bereits einen Tag nach dem Tragen deutlich erhöhte Chlorphenolkonzentrationen im Urin festgestellt werden [14].

Die Resorption nach inhalativer Aufnahme ist abhängig von dem aerodynamischen Durchmesser der Teilchen, an denen die Chlorphenole überwiegend adsorptiv gebunden sind. Während an Nanopartikel ($< 0,1 \mu\text{m}$) gebundene Chlorphenole mit zirka 90 % resorbiert werden, liegt die Resorptionsrate für größere Partikel (PM_{10}) bei zirka 30 %.

Oral aufgenommene chlorierte Phenole werden im Gastrointestinaltrakt fast vollständig resorbiert; höher chlorierte Chlorphenole haben Resorptionsraten von zirka 80 %.

Mit Ausnahme des Pentachlorphenols ist die Toxikokinetik der Chlorphenole nur unzureichend untersucht. Die resorbierten Chlorphenole werden zum größten Teil über den Harn ausgeschieden, nur wenige Prozente werden über den enterohepatischen Kreislauf mit den Faeces eliminiert.

Die mit dem Harn ausgeschiedenen Chlorphenole liegen überwiegend als Glukuronide oder Sulfate vor. Die prozentualen Anteile der Konjugate hängen von der Struktur der Chlorphenole und ihrer Konzentrationen im Urin ab. Bei niedrigen Konzentrationen überwiegt die Sulfatkonjugation, bei zunehmenden Chlorphenolkonzentrationen steigt der Anteil der Glukuronsäurekonjugation [41, 42].

Versuche mit radioaktiv markierten Chlorphenolen liefern Urin-Halbwertszeiten für Tri-, Tetra- und Pentachlorphenol von 18 Stunden, drei Tagen beziehungsweise 16 Tagen. Überraschend kurz sind die Organ-Halbwertszeiten: Trichlorphenole haben im Tierversuch für Blut, Hirn, Fett, Niere und Leber Halbwertszeiten von ein bis zwei Stunden [43].

Die Plasmaproteinbindung der Chlorphenole steigt mit zunehmendem Chlorgehalt [44]. Das im Blut zirkulierende Pentachlorphenol ist zu 90 % an Albumin und Plasmaprotein gebunden. Es wurde keine ausgeprägte Akkumulationsneigung in Or-

ganen und vor allem im Fettgewebe beobachtet [45]. Die Autoren weisen auf einen Tierversuch hin, bei dem 9 Tage nach einmaliger PCP-Gabe nur 0,3 % der Dosis in der Leber und 0,05 % in der Niere zurückgehalten wurden. Für das im Fettgewebe gespeicherte PCP ist dessen Bindung an Palmitinsäure (Esterbildung) verantwortlich, Grimm [46] fand 1987 für PCP folgende Organverteilung: Leber > Gehirn > Niere > Milz > Fettgewebe. Das Verhältnis der Konzentrationen in Leber, Niere und Blut betrug etwa 3:2:1. Neben der Proteinbindung ist auch die Konjugation ein wichtiger Parameter im Hinblick auf Ausscheidung und Verweildauer von Chlorphenolen im Körper. In der Leber werden die aufgenommenen Chlorphenole konjugiert. Pekari et al. [42] weisen auf das unterschiedliche Verhalten der Niere gegenüber den freien und den konjugierten Formen hin. Sie wiesen für Tetra- und Pentachlorphenol eine tubuläre Rückresorption und für das im Gegensatz zu Pentachlorphenol fast vollständig konjugierte Tetrachlorphenol eine annähernd fünffach schnellere renale Clearance nach.

Da zur Humantoxizität einzelner Chlorphenole – abgesehen vom Pentachlorphenol – keine soliden Befunde aus epidemiologischen Studien an der Allgemeinbevölkerung und belasteten Arbeitern vorliegen, muss zur Darstellung der Toxizität und zur Herleitung des toxikologischen Endpunktes auf tierexperimentelle Erkenntnisse beziehungsweise Zellkulturuntersuchungen zurückgegriffen werden. Mithilfe der vorliegenden tierexperimentellen Befunde ist es zwar möglich Lowest Observed Effect Level (LOEL) für einzelne Chlorphenole festzulegen und täglich duldbare Aufnahmemengen für den Menschen abzuleiten, aber es ist nicht möglich, toxische Wirkungen von Chlorphenolgesamtbelastungen des Menschen sicher zu beurteilen. Gänzlich fehlt die Datenbasis für die Herleitung von Toxizitätsschwellenwerten für Chlorphenol-Konzentrationen im Urin.

Auf die Toxizität des Pentachlorphenols, das besonders gut untersucht wurde, soll hier nicht weiter eingegangen werden, da hierzu die umfassende Stoffmonographie der HBM-Kommission [7] vorliegt.

Die zur Toxizität der Chlorphenole vorliegenden tierexperimentellen Ergebnisse wurden sehr übersichtlich von der

Agency for Toxic Substances and Disease Registry [47] zusammengestellt.

Die Toxizität nimmt mit dem Chlorierungsgrad der Chlorphenole zu [48]. Die niedriger chlorierten Chlorphenole haben zwar graduell aber nicht grundsätzlich andere toxische Wirkungen als das Pentachlorphenol. Die Chlorphenole entkoppeln in den Mitochondrien die oxidative Phosphorylierung. Bei akuten Vergiftungen kommt es zu erhöhter Körpertemperatur, Pulsfrequenz und Atemrate, Mattigkeit, Kopfschmerz, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Proteinurie und Leukozytose. Mit abnehmendem Chlorgehalt der Chlorphenole werden diese Effekte schwächer. Chlorphenole bewirken eine Störung an der Lipid-Membran, dabei kann der Wirkort sowohl in der Lipid-Matrix selbst als auch an den membrangebundenen Proteinen sein [1]. Hemmung der Na^+/K^+ -ATPase oder des Glucose-Transportes [49] können die Folge sein. Suwalsky et al. [50] wiesen bei Ratten licht- und elektronenmikroskopisch degenerative Myelinveränderungen nach.

Die Symptome erhöhter Stoffwechselaktivität und gesteigerten Sauerstoffverbrauchs sind also durch Energiemangel, das heißt, Verminderung des intrazellulären ATP-Gehaltes, bedingt. Kompensatorisch kommt es durch den Pasteur-Effekt zur Steigerung der Glykolyse. Die Hemmung mikrosomaler Entgiftungsenzyme durch PCP und niedriger chlorierter Phenole zeigt ein ähnliches Muster. Chlorphenole können Enzyme, wie zum Beispiel den P-450-Komplex hemmen. Venengerová et al. [51] halten es für wahrscheinlich, dass die toxischen Effekte von Chlorphenolen auch mit ihrer schrittweisen Dechlorierung in den Geweben zusammenhängen, die zu Enzym- und Leberschädigenden Peroxiden führt. Die Folge kann zum Beispiel eine Beeinträchtigung des Porphyrinmetabolismus mit symptomatischer Leberporphyrie sein.

Leberfunktionsstörungen, dermatopathologische Effekte (Dermatitis, lokale Irritationen) und vor allem Chlorakne werden den Verunreinigungen der Chlorphenole, insbesondere den Dioxinen, zugeschrieben.

Die chronische Toxizität ist durch unspezifische Erscheinungen geprägt [52]. Zusätzlich zu den akuten Vergiftungssymp-

tomen bestehen unter anderem Appetitlosigkeit, Bronchitis, Neuralgie und Dermatitis. Für die chronische Toxizität ist der Reinheitsgrad der Chlorphenole von entscheidender Bedeutung.

Die inhalative Chlorphenolaufnahme ist wahrscheinlich toxischer als die orale Ingestion.

Wenn es beim Menschen zur Aufnahme kleiner Dosen über einen längeren Zeitraum kommt, ist für die Chlorphenole nicht mit einer Akkumulation im Körper zu rechnen [53].

Studien zur chronischen Toxizität der Chlorphenole [54, 55] haben ihre karzinogenen und immunsuppressiven Eigenschaften bestätigt, einige Verbindungen stehen im Verdacht, darüber hinaus embryotoxisch und teratogen zu sein. Die Verfütterung von 2,4,6-TCP an Mäuse und Ratten hat gezeigt, dass das 2,4,6-Trichlorphenol zur Leukämie und Lebertumoren führt. Bei weiblichen Ratten kam es zu einer signifikanten dosisabhängigen Zunahme der Leukämie. Die mechanistischen Aspekte zur kanzerogenen Wirkung der Chlorphenole wurden von Appel [6] dargelegt. Danach führen die Chlorphenole nach metabolischer Aktivierung vermutlich über die Bildung von Sauerstoffradikalen zu DNA-Strangbrüchen. Eine Induktion chromosomaler Aberrationen in Säugerzellen *in vitro* und in Lymphozyten von *in vivo* exponierten Tieren ist eindeutig. Die Induktion von Zellproliferation (Untersuchung an Leberzellen von Mäusen) und oxidativer DNA-Schädigung spielt eine Rolle bei der Entstehung der Leberzellkarzinome. Der Metabolismus der Chlorphenole zu entsprechend chlorierten Hydrochinonen spielt dabei eine entscheidende Rolle. Die Hydrochinone können einem „Redox-Cycling“ unterliegen, aus dem reaktive Sauerstoffspezies (ROS) hervorgehen, die zahlreiche unspezifische Schädigungen hervorrufen können; ROS, insbesondere das in einer weiteren Reaktionskette entstehende Hydroxylradikal, sind zu einem oxidativen Angriff von Chromosomen und DNA fähig. Von Tetrachlorhydrochinon, Tri- und Tetrachlorphenolen wird angenommen, dass sie über ROS an Chromosomenmutationen und kanzerogener Wirkung in der Maus beteiligt sind. Zusammenfassend gelten nach den Berichten des Um-

Tabelle 3

Relative Toxizität der Chlorphenole verglichen mit den Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten (K_{ow}) [57]

Substanz	K_{ow}	LOEL in mg/kg Körpergewicht im Vergleich zu 10 für PCP
Phenol	28,8	2830
2-MCP	141	865
3-MCP	302	575
4-MCP	245	647
2,3-DCP	692	287
2,4-DCP	1150	215
2,5-DCP	1150	215
2,6-DCP	562	320
3,4-DCP	2140	148
3,5-DCP	4170	109
2,3,4-TCP	6310	71
2,3,5-TCP	10200	54
2,3,6-TCP	5890	71
2,4,5-TCP	5250	75
2,4,6-TCP	5620	75
3,4,5-TCP	10200	54
2,3,4,5-TeCP	16200	34
2,3,4,6-TeCP	28200	26
2,3,5,6-TeCP	7590	54
PCP	132000	10

MCP Monochlorphenol; DCP Dichlorphenol; TCP Trichlorphenol; TeCP Tertachlorphenol; PCP Pentachlorphenol

weltbundesamtes [56] Trichlorphenole und das Pentachlorphenol als wahrscheinlich Humankarzinogen, Tetrachlorphenole sind nicht klassifizierbar.

Von der US-EPA [57] wurde 2005 der Versuch unternommen, die unterschiedliche Toxizität der Chlorphenole zu gewichten. Die jeweils an dem kritischen Zielorgan bei Tieren beobachteten LOEL wurden mit dem wirksamsten Chlorphenol verglichen und geordnet. Hierbei erwies sich erwartungsgemäß das Pentachlorphenol als wirksamste Chlorphenolverbindung. Bei der Listung der LOEL zeigt sich, dass die Toxizität sehr gut mit der Octanol/Wasser-Verteilung korreliert (Tabelle 3). Auf der Grundlage einer Kohortenstudie bei Tetra- und Pentachlorphenol exponierten Arbeitern (dermale Exposition) zeigen Demers et al. [58], dass im internen Expositionsvergleich insbesondere Pentachlorphenol mit

der Inzidenz von Non-Hodgkin-Lymphomen, multiplen Myelomen und Nierenkrebs assoziiert ist; die Assoziation zur Tertachlorphenolexposition ist deutlich geringer. Cooper und Jones [59] kommen auf der Grundlage einer Literatursichtung zum Schluss, dass für Chlorphenole mit weniger als vier Chloratomen nur eine geringe Evidenz für eine karzinogene Wirkung vorliegt, während diese auch unter Berücksichtigung von Confounding für Pentachlorphenol als belegt anzusehen ist.

6 Human Biomonitoring von Chlorphenolen

6.1 Analyse der Chlorphenole im Urin

Die zum Nachweis von Chlorphenolen in Körperflüssigkeiten in der Literatur be-

Tabelle 4

Chlorphenolkonzentrationen im Urin der nicht beruflich belasteten Bevölkerung [64]

Land/Personengruppe	Chlorphenol	min-max (µg/l)	Median (µg/l)	N	Untersuchungs- zeitraum	BG	Quelle
Deutschland Erwachsene	2,4,6-TCP	1,2–15	2	258	1997–1999	1,2	[78]
	2,4,5-TCP	0,8–75	1			0,8	
	2,3,4,6-TeCP und 2,3,5,6-TeCP	2,5–191	2			2,5	
Kinder	2,4,6-TCP	<0,02–3,97	0,61	339	–	0,02	[60]
	2,4,5-TCP	<0,02–3,35	0,25				
	2,3,4,6-TeCP		0,36				
Erwachsene Kinder	PCP	0,5–189	2,8	1115	1989/1995	–	[79]
Erwachsene	4-MCP	2,1–265	4,5	692	1997–1999	0,1	[61]
	2,4-DCP	0,1–339	0,5			0,1	
	2,5-DCP	0,4–1550	1,5			0,1	
	2,6-DCP	<0,1–3,4	<0,1			0,1	
	2,3,4-TCP	<0,1–1,6	<0,1			0,1	
	2,4,5-TCP	<0,1–3,8	0,3			0,1	
	2,4,6-TCP	0,2–7,3	0,4			0,1	
	2,3,4,6-TeCP	<0,3–5,8	0,3			0,3	
	PCP	<0,6–19,1	1,0			0,5	
Erwachsene		µg/g Krea.	µg/g Krea.	27	1999–2003	0,5	[80]
	4-MCP	1,8–285	6,7				
	Summe(2,4-DCP+2,5-DCP)	<0,5–130	2,3				
	2,4,6-TCP	<0,5–95,4	<0,5				
Kinder	2,3,4,6-TeCP	<0,5–0,7	<0,5	599	2003–2006	0,1	[63]
	2-MCP	0,75–41,5	1,70				
	4-MCP	1,97–102	4,58				
	2,4-DCP	<0,1–19,3	0,33				
	2,5-DCP	0,26–517	0,71				
	2,6-DCP	<0,1–1,93	<0,1				
	2,3,4-TCP	<0,1–0,37	<0,1				
	2,4,5-TCP	<0,1–4,55	0,15				
	2,4,6-TCP	<0,1–13,7	0,22				
	2,3,4,6-TeCP	<0,3–3,83	<0,3				
PCP	<0,6–9,71	0,6					
Asien Erwachsene	4-MCP	<0,1–14,39	5,10	18	1994–1995	0,1	[3]
	2,4-DC	<0,2–4,94	1,35	21		0,2	
	2,5-DC	1,12–55,20	11,80	0,2			
	2,4,6-TCP	<0,3–35,78	1,90	0,3			
	2,4,5-TCP	0,34–8,89	2,00	0,3			
	2,3,4,6-TeCP/ 2,3,5,6-TeCP	<0,5–4,73	<0,5	0,5			
	PCP	0,1–3,6	0,5	38		1995	
USA Kinder	2,4,6-TCP	<0,1–41	<1	197	1989	1,0	[82]
	2,4,5-TCP	<0,1–32	1				
USA Erwachsene und Kinder		min-P95			2001–2002		[83]
	2,4,6-TCP	<1,3–14,9	1,68	2503		1,3	
	2,4,5-TCP	<0,9–2,31	<0,9	2526		0,9	
	PCP	<0,5–1,94	<0,5	2528		0,5	

N Stichprobenumfang; BG Bestimmungsgrenze; n.n. nicht nachweisbar; TCP Trichlorphenol; TeCP Tertachlorphenol; PCP Pentachlorphenol; MCP Monochlorphenol; DCP Dichlorphenol; Krea. Kreatinin; P95 95. Perzentil

schriebenen Verfahren sind sehr aufwändig. Aus diesem Grunde wurde am Institut für Toxikologie der Universität Kiel eine Methode entwickelt, die 1999 von Bartels et al. [60] publiziert wurde. Die Methode benötigt bei einer Hydrolysezeit von zirka 30 Minuten keine Derivatisierung der Chlorphenole. Die Auswertung erfolgt mittels Gaschromatographie/Elektroneneinfangdetektor (GC/ECD).

Nach Erwärmung auf Raumtemperatur werden die Harnproben mit Schwefelsäure angesäuert und nach Zusatz der internen Standards 2,6-Dibromphenol und 2,4,6-Tribromphenol der Wasserdampfdestillation unterzogen. Das Destillat durchläuft die Festphasenextraktions-Säule, dabei werden die Analyte angereichert. Nach Elution der Chlorphenole mit Essigsäureethylester und schonender Einengung im Stickstoffstrom folgt die Injektion der Probe in das GC-System.

Im Umwelt-Survey 1998 [61] wurden zur Analyse der Chlorphenole die Proben schwefelsauer hydrolysiert und einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Nach Derivatisierung der Chlorphenole mittels Chlorameisensäuretrichlorethylesters wurden die derivatisierten Chlorphenole kapillargaschromatographisch getrennt und mittels Massenspektrometrie detektiert, als interner Standard wurde 2,6-Dibromphenol verwendet [62].

Im Kinder-Umwelt-Survey [63] wurden die mit Schwefelsäure versetzten Harnproben zusammen mit dem als internen Standard dienenden 2,6-Dibromphenol einer Hydrolyse und Wasserdampfdestillation unterworfen. Dadurch werden die Chlorphenolkonjugate hydrolysiert und gleichzeitig von der organischen Matrix freigesetzt. Das Destillat wird dann über ein RP-C18-Material gesaugt, auf dem die Analyte und der interne Standard angereichert werden. Nach der Elution werden die Chlorphenole und der interne Standard mit Diazomethan in Toluol derivatisiert. Die gebildeten Methylether werden kapillargaschromatographisch getrennt und mittels Massenspektrometrie nachgewiesen.

6.2 Exposition der Allgemeinbevölkerung

Über das Vorkommen von Chlorphenolen im Urin liegen weltweit Studien vor.

Einen Überblick zur Chlorphenolbelastung des Urins bei der nicht beruflich exponierten Bevölkerung findet sich in der Dissertation Nichkova [64] und in **■ Tabelle 4**.

6.2.1 Erwachsene

Im Rahmen der Umwelt-Surveys als repräsentative Bevölkerungsstudien zur Ermittlung der Schadstoffbelastung der Allgemeinbevölkerung in Deutschland [61] wurden Pentachlorphenol (PCP) und andere Chlorphenole im Morgenurin erhoben. Der Umwelt-Survey 1998 [65] bestand aus drei wesentlichen Bereichen: Mithilfe des Human-Biomonitorings wurde über die Analyse von Urinproben (Morgenurin = erster Toilettengang nach nächtlicher Schlafenszeit) die interne Belastung des Menschen durch Chlorphenole erfasst. Die Ermittlung der Belastungen im häuslichen Bereich umfasste die Analyse des in den Haushalten entnommenen Trinkwassers sowie des Hausstaubes. Weiterhin wurden durch Befragung der Probanden Informationen zu individuellen Expositionsbedingungen gewonnen (Rauch- und Ernährungsgewohnheiten, Wohnsituation, Wohnungsumgebung).

PCP und andere Chlorphenole wurden im Urin von 692 Probanden des Umwelt-Surveys 1998 beider Geschlechter im Alter zwischen 18 und 69 analysiert. Zusammenfassend betrachtet lag der mittlere Gehalt an PCP bei 1,0 µg/l. Der Vergleich mit den Daten von 1990/92 ergibt eine deutliche Verringerung des mittleren PCP-Gehaltes im Urin der deutschen Bevölkerung von 2,7 µg/l auf 1,0 µg/l. Die mittleren Gehalte (geometrisches Mittel) anderer Chlorphenole betragen für 4-Monochlorphenol 4,9 µg/l, 2,4-Dichlorphenol 0,5 µg/l, 2,5-Dichlorphenol 1,9 µg/l, 2,6-Dichlorphenol < 0,1 µg/l, 2,3,4-Trichlorphenol < 0,1 µg/l, 2,4,5-Trichlorphenol 0,2 µg/l, 2,4,6-Trichlorphenol 0,5 µg/l und 2,3,4,6-Tetrachlorphenol 0,3 µg/l.

Die deskriptiven Ergebnisse zur Chlorphenol-Belastung der erwachsenen Bevölkerung sind in **■ Tabelle 5** zusammengefasst; eine detaillierte Beschreibung der Stichprobe, der Analytik und der Erhebungsmethodik liegt bei Becker et al. [61] vor. **■ Abbildung 1** veranschaulicht das Profil der im Morgenurin gemessenen Chlorphenole.

In der Gesamtsicht dominieren das 4-Monochlorphenol sowie die 2,4- und 2,5-Dichlorphenole im Urin. Für die 2,4 und 2,5-Dichlorphenole liegen die Konzentrationen in etwa in der gleichen Größenordnung wie für Pentachlorphenol. Insbesondere die 2,5-Dichlorphenol-Konzentrationen deuten auf eine hohe Variationsbreite in den Expositionsbedingungen der Erwachsenenbevölkerung hin. Die Exposition gegenüber 2,6-Dichlorphenol und 2,3,4-Trichlorphenol spielt dagegen nur eine untergeordnete Rolle.

Die Daten des Umwelt-Surveys 1998 wurden mit multivariaten Verfahren statistisch explorativ auf mögliche Zusammenhänge mit Belastungen der Lebensumwelt, mit Verzehrsgewohnheiten und mit weiteren erhobenen Einflussfaktoren analysiert [66].

Bei insgesamt niedriger Varianz in den Daten beschränkten sich die explorativen Analysen zu möglichen Einflussfaktoren auf die Beschreibung des Kontrastes zwischen Konzentrationen im Urin im Bereich der empirisch festgestellten Variation bzw. entsprechend definierter Gruppierungen (1. Tertil versus 3. Tertil, beziehungsweise Werte unter der Bestimmungsgrenze versus Werte im Messbereich). Die mit linearen Modellen (lineare beziehungsweise logistische Regression) erreichte Varianzaufklärung liegt maximal bei etwa 40 %. Hierbei hat die Kreatininkonzentration des Morgenurins, die zur Normierung der Chlorphenolkonzentrationen herangezogen wurde, den weitaus größten Anteil. Da für die Chlorphenole, insbesondere bei niedrigerem Chlorierungsgrad, eine vergleichsweise kurze Eliminationshalbwertszeit angenommen werden kann, können diese Analysen nur deutliche und persistent wirkende Einflussfaktoren (oder mit ihnen verbundene Faktoren) identifizieren. Aus der Analyse ergeben sich Hinweise auf Einflussgrößen, die zum Teil bereits aus der Literatur bekannt sind (zum Beispiel für höher chlorierte Phenole eine Exposition gegenüber Holzschutzmitteln). Weiterhin konnte der häusliche Einsatz von Bioziden zum Textil- und Körperschutz sowie zur Tierpflege ebenso wie der häusliche und professionelle Gebrauch von Desinfektions-

Tabelle 5

Deskriptive Ergebnisse der Chlorphenolbelastung der 18- bis 69-jährigen Erwachsenenbevölkerung in Deutschland in den Jahren 1997-1999 [61]

	BG	N	n < BG	P10	P50	P90	P95	P98	MAX	AM	GM	KI GM
4-MCP (µg/l Urin)	0,1	692	0	2,1	4,5	11,7	17,0	26,2	265	6,83	4,88	4,62–5,14
2,4-DCP (µg/l Urin)	0,1	692	64	0,1	0,5	2,2	4,2	20,3	339	2,25	0,54	0,49–0,59
2,5- DCP (µg/l Urin)	0,1	692	1	0,4	1,5	12,4	27,0	129	1550	16,7	1,85	1,66–2,07
2,6- DCP (µg/l Urin)	0,1	692	524	<0,1	<0,1	0,2	0,4	0,6	3,4	0,12	<0,1	
2,3,4-TCP (µg/l Urin)	0,1	692	596	<0,1	<0,1	0,1	0,2	0,4	1,6	<0,1	<0,1	
2,4,5- TCP (µg/l Urin)	0,1	692	95	<0,1	0,3	0,7	0,9	1,4	3,8	0,36	0,24	0,23–0,26
2,4,6- TCP (µg/l Urin)	0,1	692	11	0,2	0,4	1,1	1,3	1,9	7,3	0,59	0,46	0,44–0,49
2,3,4,6-TeCP (µg/l Urin)	0,3	692	314	<0,3	0,3	0,8	1,3	2,3	5,8	0,44	0,30	
PCP (µg/l Urin)	0,6	691	175	<0,6	1,0	3,4	5,0	6,7	19,1	1,61	1,04	0,97–1,11

BG Bestimmungsgrenze; N Stichprobenumfang; n < BG Anzahl der Werte unter BG; P10, P50, P90, P95, P98 Perzentile; MAX Maximalwert; AM arithmetisches Mittel; GM geometrisches Mittel; KI GM approximatives 95%-Konfidenzintervall für GM; Werte unter BG sind als BG/2 berücksichtigt; wenn GM und/oder untere Grenze des KI < BG, keine Angabe von KI GM; MCP Monochlorphenol; DCP Dichlorphenol; TCP Trichlorphenol; TeCP Tertachlorphenol; PCP Pentachlorphenol

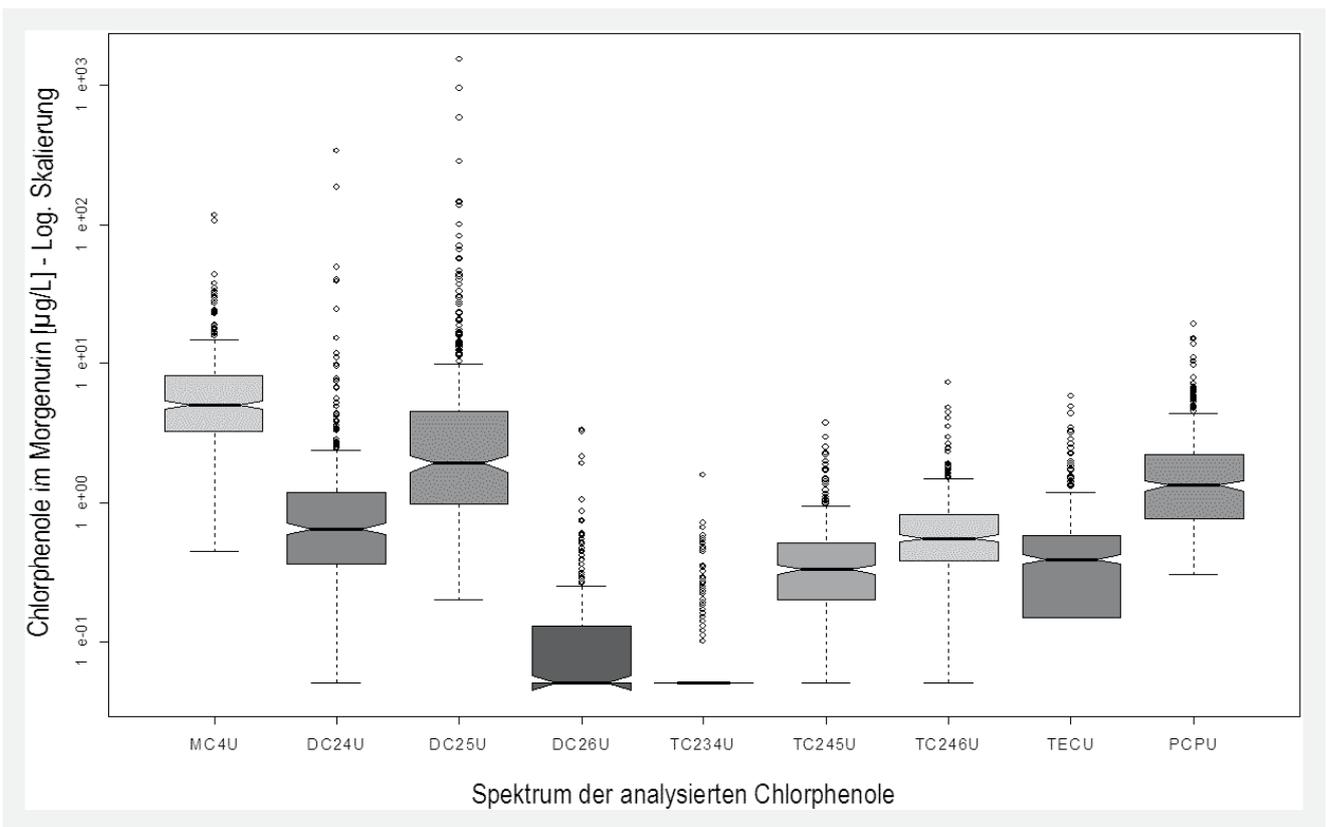


Abb. 1 ▲ Chlorphenolkonzentration im Urin von Erwachsenen im Umwelt-Survey 1998: Chlorphenole/Volumenbezug [µg/l] in logarithmischer Box-Plot-Darstellung. Abkürzungen der Chlorphenolbezeichnungen im Urin: MC4U: 4-Mono-, DC24U: 2,4-Di-, DC25U: 2,5-, Di-, DC26U: 2,6-Di-, TC234U: 2,3,4-Tri-, TC245U: 2,4,5-Tri-, TC246U: 2,4,6-Tri-, TECU: 2,3,4,6-Tetra-, PCPU: Pentachlorphenol

und Reinigungsmitteln als Einflussfaktor auf eine höhere Chlorphenolausscheidung im Morgenurin belegt werden. Berufliche Expositionen gegenüber Chlor-

phenolen liegen häufiger bei Krankenschwestern, Reinigungskräften und Malern/Lackierern vor. Frauen zeigen in der Tendenz höhere Chlorphenolaus-

scheidungen als Männer. Einige der beschriebenen Hinweise auf wirksame Einflussfaktoren basieren auf recht geringen Fallzahlen.

Letztlich ist die nur schwache statistische Absicherung der Befunde in Anbetracht (a) der vielen in Frage kommenden Quellen für Chlorphenole, deren Derivate und der Chlorbenzole, (b) der zeitlich voraussichtlich variierenden Exposition und (c) der vergleichsweise kurzen Eliminationszeit nicht unerwartet. Aus diesem Grund sollten die Ergebnisse nur vorsichtig interpretiert werden.

Bei der Bewertung der über den Urin ausgeschiedenen Chlorphenole ergibt sich das Problem, dass in dieser Studie die Chlorphenolkonzentrationen in Morgenurinproben bestimmt wurden. Eine Normierung der Messungen zur Ermittlung einer diureseunabhängigen renalen Stoffausscheidung wäre wünschenswert, um die unterschiedlichen Verdünnungen des Urins auszugleichen [67]. Eine Normierung an der Kreatininausscheidung würde aber insbesondere dann zu Fehleinschätzungen der Chlorphenolgehalte des Morgenurins führen können, wenn die Exposition selbst alters-, geschlechts-, aktivitäts- oder stoffwechselabhängig wäre. Mögliche alters- und geschlechtsabhängige Veränderungen in der Retentionszeit (Differenz zwischen Messzeitpunkt und letzter Urinausscheidung) und dem Urinvolumen, bedingt durch Trink- und Urinausscheidungsmenge, sind weitere Einflussgrößen. Sofern mit steigendem Alter die Aktivität und die Stoffwechselrate abnehmen, was fachlich anzunehmen ist, würde neben der Kreatininausscheidung auch die Exposition zum Beispiel durch Atmung und Nahrungsaufnahme proportional abnehmen. Da die Kreatininkonzentration nicht gleichzeitig im Serum und im Urin bestimmt wurde, kann die Kreatinin-Clearance jedoch nicht individuell eingeschätzt werden.

In den Daten des Umwelt-Surveys [61] zeigen die Konzentrationen im Urin der höher chlorierten Phenole im Volumenbezug eine schwache, aber statistisch signifikant negative Rangkorrelation zum Alter ($\rho = -0,12$ bis $-0,21$, $p < 0,05$). Nach Normierung der Chlorphenol-Konzentrationen auf den Kreatiningehalt des Morgenurins ergeben sich dagegen signifikante positive Rangkorrelationen. Die Kreatininkonzentration im Urin [g/l] ist durchgehend positiv mit den Chlorphenolkonzentrationen [$\mu\text{g/l}$] assoziiert.

Die Menge des Morgenurins [g] zeigt jedoch sowohl absolut als auch körpergewichtsbezogen keine wesentlichen Veränderungen über das Alter, sie ist jedoch stark körpergewichtsabhängig. Die Kreatininkonzentration im Morgenurin [g/l] sowie die Gesamtmenge an Kreatinin im Morgenurin [g] sind alters- und geschlechtsabhängig. Dieser Einfluss wird durch eine Normierung auf das Körpergewicht nicht vermindert.

Die Verdünnung der Chlorphenolausscheidung im Morgenurin ist wegen der unklaren Beziehungen zwischen den Einflussgrößen (Alter, Geschlecht, Aktivität, Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme, Körpergewicht, Clearance, Retentionszeit) und der Zielgröße (Chlorphenolkonzentration im Morgenurin) nur schwer zu bewerten. Aus den genannten Gründen könnte eine Normierung der Chlorphenolkonzentration auf die Kreatininausscheidung im Morgenurin (absolut wie relativ) zu einer Fehleinschätzung der Chlorphenolexposition führen. Die HBM-Kommission rät daher davon ab, eine Kreatininormierung der Chlorphenole im Morgenurin vorzunehmen [67].

Um die Größenordnung der Chlorphenolaufnahme näherungsweise abzuschätzen, wurde eine Rückrechnung aus dem Morgenurin vorgenommen. Es wird hierbei vereinfachend angenommen, dass (a) die Urinausscheidung des Körpers über den Tag konstant ist und, dass (b) die Menge des Morgenurins sich aus der Retentionszeit und dem Einstundenwert der Urinausscheidung ergibt. Dies kann aus den Daten des Umwelt-Surveys [61] direkt berechnet werden. Aus Daten der Bille-Studie [68] ergibt sich ein Faktor von etwa 4 zwischen dem 24-Stunden- und dem Morgenurin. Beide Annahmen wurden durchgerechnet:

- Chlorphenolaufnahme [$\mu\text{g/d}$] = Chlorphenol im Urin [$\mu\text{g/g}$] * 24 [h] * Morgenurin [g]/Retentionszeit [h]
- Gewichtsnormierte Chlorphenolaufnahme [$\mu\text{g}/(\text{d} \cdot \text{kg})$] = Chlorphenol im Urin [$\mu\text{g/g}$] * 24 [h] * Morgenurin [g]/(Retentionszeit [h] * Körpergewicht [kg])
- Aus der Berechnung würden sich für die Mono-, Di-, Tri-, Tetra- und Pentachlorphenole die in **■ Tabelle 6** dargestellten Schätzungen ergeben.

Wegen der niedrigen Fallzahlen sollten die Angaben für die 18- bis 19-Jährigen sehr vorsichtig interpretiert werden. Für 4-Monochlorphenol würde sich eine mediane Aufnahme von etwa $6 \mu\text{g/d}$, für die Summe der Dichlorphenole etwa $5\text{--}7 \mu\text{g/d}$, für Trichlorphenol etwa $1,5 \mu\text{g/d}$, für die Tetrachlorphenole etwa $0,4$ und für Pentachlorphenol etwa $1,5 \mu\text{g/d}$ ergeben. Die mediane Gesamtaufnahme von Chlorphenolen würde etwa bei $12\text{--}15 \mu\text{g/d}$ liegen. Mono- und Dichlorphenole tragen hierbei am stärksten zur Exposition bei. Die Variationsbreite der berechneten Dichlorphenolaufnahme, erkennbar am Verhältnis des 95 %-Perzentils zum Median, ist hier am stärksten ausgeprägt. Dies deutet auf eine stärkere Unterschiedlichkeit in den individuellen Expositionsbedingungen der untersuchten Untersuchungsteilnehmer/innen. Sowohl die Expositionshöhe wie auch die Varianz der Messungen sind bei den Männern stärker ausgeprägt als bei Frauen. Würde ein Vergleich der Chlorphenolkonzentrationen im Urin über die beiden Geschlechter kreatininbezogen erfolgen, so würde sich das Konzentrationsverhältnis im Vergleich der Geschlechter umkehren (siehe Kapitel 4).

Unter Annahme einer über den Tag konstanten Urinproduktion könnte es zu einer leichten Unterschätzung der Chlorphenolausscheidung kommen; für die Schlafzeit müsste von einer geringeren Nierenfunktion ausgegangen werden. Eine Berechnung auf der Basis der etwa vierfachen Menge der Morgenurinausscheidung führt zu Werten als Tagesschätzung, die bei etwa $15\text{--}17 \mu\text{g/d}$ Gesamtchlorphenolaufnahme lägen, also etwa 15 % höher wären. Insgesamt betrachtet, liegen die Schätzungen in etwa der gleichen Größenordnung wie sie von der WHO [39] berichtet werden (siehe Kapitel 5), wobei der mögliche Beitrag aus Chlorbenzolen und Pestiziden das vorliegende Ergebnis mit beeinflusst hat und daher eine im Vergleich höhere Aufnahmeschätzung zur Folge hat.

Auf eine Alters- und Geschlechtsdifferenzierung wird bei der Ableitung von Referenzwerten verzichtet, da (a) in den Expositionsanalysen die alters- und geschlechtsbezogenen Einflüsse wegen des

Tabelle 6

Rückrechnung der tagesbezogenen Aufnahme von Chlorphenolen							
Chlorphenolaufnahme [$\mu\text{g}/\text{d}$] aus: Chlorphenol im Urin [$\mu\text{g}/\text{g}$] * 24 [h] * Morgenurin [g] / Retentionszeit [h]							
	Altersbereich in Jahren	N	Perzentile				
			5%	25%	50%	75%	95%
4-Monochlorphenol	18–25	70	2,15	3,92	5,71	9,66	18,18
	25–50	378	2,03	3,60	5,70	8,98	21,68
	50–69	229	2,49	3,84	5,93	9,45	23,38
Dichlorphenol	18–25	70	0,68	1,88	3,05	7,64	44,12
	25–50	378	0,65	1,45	2,96	6,13	46,70
	50–69	229	0,62	1,47	2,89	5,67	49,91
Trichlorphenol	18–25	70	0,39	0,82	1,14	1,56	3,33
	25–50	378	0,38	0,75	0,98	1,42	3,08
	50–69	229	0,41	0,69	0,97	1,46	2,53
2,3,4,5-Chlorphenol	18–25	70	0,10	0,22	0,43	0,67	1,52
	25–50	378	0,13	0,22	0,36	0,55	1,47
	50–69	229	0,14	0,23	0,36	0,64	2,02
Pentachlorphenol	18–25	70	0,28	0,98	1,50	2,47	5,71
	25–50	378	0,32	0,68	1,40	2,29	5,95
	50–69	229	0,32	0,57	1,28	2,06	4,86

Kreatininbezuges (abhängig unter anderem von der Retentionszeit, dem Urinvolumen, der Körpermaße, dem Alter und dem Geschlecht) kaum von anderen Einflussgrößen zu trennen sind, (b) die Variation innerhalb der Alters- und Geschlechtsgruppen wesentlich höher ist als die Kovariation mit dem Alter und dem Geschlecht, (c) die gemessene Chlorphenolexposition bei vergleichsweise kurzer Eliminationszeit (biologische Halbwert im Bereich von wenigen Tagen) eine hohe intraindividuelle Variation zeigen wird und (d) die Stichprobenumfänge bei einer altersdifferenzierten Betrachtung für die Schätzung der oberen Perzentile zu gering würden.

Ausgehend von dem Gesamtdatensatz wurde das 95 %-Perzentil der gemessenen Chlorphenol-Urinkonzentration pro Substanz bestimmt [69]. Hierbei wurden nur Urinproben mit einem Kreatininwert im Wertebereich von 0,3 bis 3,0 [g/l] berücksichtigt (N = 662). Im zweiten Schritt wurde durch Resampling (10.000 Wiederholungen) das 95 %-Konfidenzintervall des 95 %-Perzentils ermittelt [70, 71, 72]. Als Referenzwert wird ein gerundeter Wert innerhalb des 95 %-Konfidenzinter-

valls festgelegt. Die Ergebnisse der Berechnungen und die abgeleiteten Referenzwerte sind der **■ Tabelle 7** zu entnehmen.

Für 2,6-Dichlorphenol und 2,3,4-Trichlorphenol können keine Referenzwerte abgeleitet werden, da weit weniger als die Hälfte der Messwerte über der Bestimmungsgrenze liegen. Sollten Konzentrationen über 0,3 $\mu\text{g}/\text{l}$ auftreten, so muss eine die Hintergrundbelastung übersteigende spezifische Belastung angenommen werden.

6.2.2 Kinder und Jugendliche

Zur Bewertung der Exposition von Kindern und Jugendlichen gegenüber Chlorphenolen liegen zwei Datensätze aus der Bundesrepublik vor: (a) Aus einer anlassbezogenen Vergleichsstudie über den möglichen Einfluss einer Verbrennungsanlage in Hessen liegt eine deskriptive Beschreibung der zirka 330 Datensätze von drei- bis 14-jährigen Kindern vor; hier sind die Chlorphenole im 24-Stunden-Sammelurin bestimmt worden. (b) Aus dem Kinder-Umwelt-Survey 2003/06 [63] lag ein Datenausgang mit zirka 600 bevölkerungsrepräsentativen Messungen von

Chlorphenolen im Morgenurin von Kindern im Alter von drei bis 14 Jahren vor; die Geschlechter sind jeweils etwa gleich häufig vertreten.

In den 24-Stunden-Sammelurinen aus Hessen wurden die Chlorphenole: 2-Monochlorphenol (2-MCP), 4-Monochlorphenol (4-MCP), 2,4-Dichlorphenol (2,4-DCP), 2,5-Dichlorphenol (2,5-DCP), 2,6-Dichlorphenol (2,6-DCP), 2,3,4-Trichlorphenol (2,3,4-TCP), 2,4,5-Trichlorphenol (2,4,5-TCP), 2,4,6-Trichlorphenol (2,4,6-TCP), 2,3,4,6-Tetrachlorphenol (2,3,4,6-TeCP) und Pentachlorphenol (PCP) untersucht [60]. Vom Institut für Toxikologie der Universität Kiel wurden die Proben in der Zeit von 1997–1999 gewonnen. In **■ Abb. 2** sind für die analysierten Chlorphenole, hier sechs Trichlor- und drei Tetrachlorphenolkongeneren sowie das Pentachlorphenol, die Konzentrationen der Chlorphenole mit dem jeweiligen Median, dem 95. Perzentil und dem Maximalwert für einen Vergleich in der zeitlichen Entwicklung dargestellt.

Im Rahmen des Kinder-Umwelt-Surveys 2003/2006 (KUS) des Umweltbundesamtes [63], wurden die Chlorphenolgehalte des Morgenurins für Kinder im Alter zwischen dem dritten und 14. Lebensjahr erstmals für die Bundesrepublik Deutschland erhoben. Die deskriptiven Ergebnisse sind in **■ Tabelle 8** dargestellt. Die Chlorphenolgehalte im Urin haben inzwischen – insgesamt gesehen – niedrige Werte erreicht. Im KUS wurden die 2- und 4-Monochlorphenole, die 2,4-, 2,5- und 2,6-Dichlorphenole, die 2,3,4-, 2,4,5- und 2,4,6-Trichlorphenole sowie das 2,3,4,6-Tetrachlorphenol und das Pentachlorphenol bestimmt. **■ Abbildung 3** zeigt das Profil der gemessenen Chlorphenol-Konzentrationen im Morgenurin in logarithmischer Darstellung für die Gruppe der Kinder. Die statistischen Kennwerte zur Beschreibung der Verteilungen der Gehalte der Chlorphenole der Kinder in Deutschland sind tabellarisch deskriptiv, stratifiziert nach Geschlecht und Alter, Sozial- und Migrantenstatus und Wohnort (Ost- beziehungsweise Westdeutschland, Gemeindegröße) der Familie, in Becker et al. [63] dargestellt. Wegen seiner hohen Aktualität und Repräsentativität

Tabelle 7

Ergebnisse der Kennwertberechnungen als Grundlage zur Ableitung der Referenzwerte für Chlorphenole im Urin [$\mu\text{g}/\text{l}$] von Erwachsenen (N = 689, 18 bis 69 Jahre) und Referenzwerte

Substanz [$\mu\text{g}/\text{L}$]	BG	% >= BG	Median	95PP	KI 95PP	Referenzwert
4-Monochlorphenol	0,10	100	4,55	17,08	14,31 - 22,52	15,0
2,4-Dichlorphenol	0,10	91	0,52	3,52	2,60 - 4,36	3,0
2,5-Dichlorphenol	0,10	100	1,51	24,70	16,58 - 38,69	20,0
2,6-Dichlorphenol	0,10	25	0,05	0,37	0,30 - 0,44	<0,3*
2,3,4-Trichlorphenol	0,10	14	0,08	0,22	0,16 - 0,28	<0,3*
2,4,5-Trichlorphenol	0,10	86	0,26	0,90	0,78 - 1,04	1,0
2,4,6-Trichlorphenol	0,10	99	0,44	1,32	1,17 - 1,55	1,5
2,3,4,6-Tetrachlorphenol	0,30	55	0,33	1,30	1,05 - 1,54	1,0

BG Bestimmungsgrenze; % >= BG Anteil der Werte ab BG, 95PP = Populationsperzentil; KI 95PP approximatives 95%-Konfidenzintervall für 95PP; * kein Referenzwert i.S. der Definition, aber sollten Konzentrationen über diesem Wert auftreten, so muss eine spezifische Belastung angenommen werden.

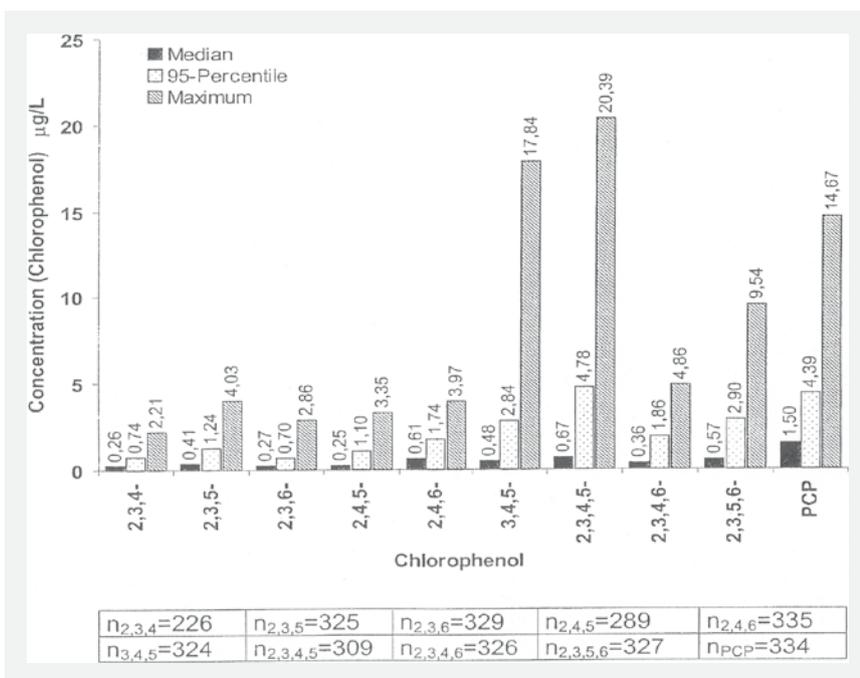


Abb. 2 ▲ Chlorphenolkonzentrationen im Urin eines Kinderkollektivs in Hessen in der Zeit von 1997-1999 [60]. Abkürzungen der Chlorphenolbezeichnungen im Urin: Für das Spektrum der untersuchten Chlorphenole wird jeweils die Position der Chlorierung im Kongener angegeben. Nicht für alle hier aufgeführten Chlorphenole wurden in dieser Arbeit Referenzwerte abgeleitet.

wird dieser Datensatz zur Ableitung der Referenzwerte herangezogen.

Die 2- und 4-Monochlorphenole dominieren die Expositionssituation; das 2,5-Dichlorphenol weist wie in der Erwachsenenpopulation auf eine vergleichsweise hohe Variabilität in den Expositionsbedingungen hin. Für das 2,6-Dichlorphenol, das 2,3,4-Trichlorphenol und das 2,3,4,6-Tetrachlorphenol liegt der über-

wiegende Anteil der Messungen unter der Nachweisgrenze.

Um das Problem der Nichtverfügbarkeit von 24-Stundenurin zur Bestimmung der tagesbezogenen Chlorphenolexposition bei Kindern zu umgehen, wurde eine Normierung der Chlorphenolausscheidung an der Kreatininausscheidung im Morgenurin erwogen. Hierzu müsste eine näherungsweise Konstanz der Verhältnisse zwischen den Ausscheidungspara-

metern (körpergewichtsbezogene Morgenurinmenge und -Kreatininausscheidung) gegeben sein. Dies wurde auf der Grundlage des KUS-Datensatzes [63] geprüft. Die Urinausscheidungsmenge [g] steigt mit dem Lebensalter an, Jungen haben eine systematisch höhere Urinausscheidung als Mädchen. Normiert man die Urinausscheidung auf das Körpergewicht [g/kg], so gleichen sich zwar die Werte beider Geschlechter an, es zeigt sich jedoch eine Abnahme der körpergewichtsbezogenen Urinausscheidung mit dem Alter. Sowohl die Gesamtkreatininausscheidung [g] als auch die Kreatininkonzentration im Urin [g/l] steigen mit dem Alter an; Jungen scheiden mehr Kreatinin aus als Mädchen. Normiert man wiederum die Kreatininausscheidung auf das Körpergewicht, so ergibt sich in der zentralen Tendenz eine weitgehende Konstanz über das Alter, wobei die Werte der Jungen wiederum systematisch über denen der Mädchen liegen. Es kann auf der Grundlage der Daten vermutet werden, dass der Energie- und metabolische Grundumsatz bei jüngeren Kindern einerseits und bei Jungen andererseits in der Tendenz höher liegt. Die Einflussgrößen, welche die Verdünnung der Chlorphenolausscheidung im Morgenurin beeinflussen, sind daher nicht als konstant anzusehen. Da die Zusammenhänge zwischen diesen Größen einerseits sowie der oralen und inhalativen Aufnahme von Chlorphenolen andererseits nicht hinreichend abzuschätzen sind, sollte nach Auffassung der Kommission auf die Ableitung von

Tabelle 8

Deskriptive Ergebnisse der Chlorphenolbelastung der drei- bis 14-jährigen Kinder in Deutschland in den Jahren 2003–2006 [63], Angaben in µg/l Urin

	BG	N	n < BG	% > BG	P10	P50	P90	P95	P98	MAX	AM	GM	KI GM
2-MCP	0,1	N	n < BG	98	0,75	1,70	4,70	6,78	9,93	41,5	2,42	1,72	1,60–1,84
4-MCP	0,1	599	6	99	1,97	4,58	9,97	15,3	25,8	102	6,45	4,49	4,20–4,81
2,4-DCP	0,1	599	69	89	<BG	0,33	1,14	2,52	5,16	19,3	0,713	0,332	0,303–0,363
2,5-DCP	0,1	599	12	98	0,26	0,71	3,95	7,49	23,8	517	3,45	0,853	0,773–0,942
2,6-DCP	0,1	599	457	24	<BG	<BG	0,17	0,25	0,33	1,93	<BG	<BG	
2,3,4-TCP	0,1	599	583	3	<BG	<BG	<BG	<BG	0,11	0,37	<BG	<BG	
2,4,5-TCP	0,1	599	186	69	<BG	0,15	0,41	0,56	0,85	4,55	0,207	0,141	0,131–0,151
2,4,6-TCP	0,1	598	114	81	<BG	0,22	0,57	0,82	1,43	13,7	0,327	0,208	0,193–0,224
2,3,4,6-TeCP	0,3	599	539	10	<BG	<BG	0,30	0,43	0,69	3,83	<BG	<BG	
PCP	0,6	599	306	49	<BG	<BG	1,32	1,64	3,13	9,71	0,718	<BG	

BG Bestimmungsgrenze; N Stichprobenumfang; n < BG Anzahl der Werte unter BG; % > BG Anteil der Werte ab BG; P10, P50, P90, P95, P98 Perzentile; MAX Maximalwert; AM arithmetisches Mittel; GM geometrisches Mittel; KI GM approximatives 95%-Konfidenzintervall für GM; Werte unter BG sind als BG/2 berücksichtigt; wenn GM und/oder untere Grenze des KI < BG, keine Angabe von KI GM; MCP Monochlorphenol; DCP Dichlorphenol; TCP Trichlorphenol; TeCP Tertachlorphenol; PCP Pentachlorphenol

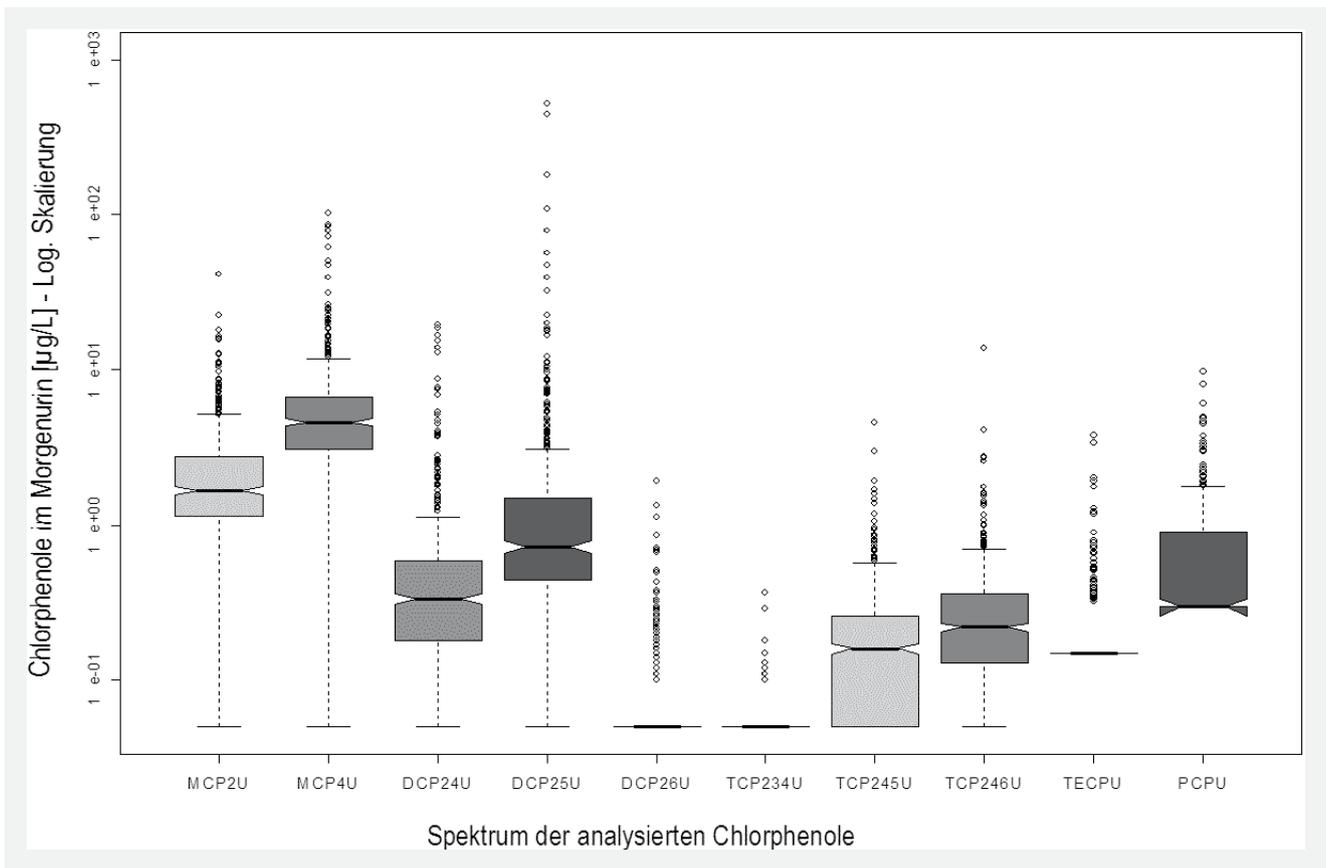


Abb. 3 ▲ Größenordnung der Chlorphenole im Urin von Kindern im Kinder-Umwelt-Survey 2003/06: Chlorphenole/Volumenbezug [µg/l] in logarithmischer Box-Plot-Darstellung. Abkürzungen der Chlorphenolbezeichnungen im Urin: MCP2U: 2-Mono-, MCP4U: 4-Mono-, DCP24U: 2,4-Di-, DCP25U: 2,5-,Di-, DCP26U: 2,6-Di-, TCP234U: 2,3,4-Tri-, TCP245U: 2,4,5-Tri-, TCP246U: 2,4,6-Tri-, TECPU: 2,3,4,6-Tetra-, PCPU: Pentachlorphenol

Tabelle 9

Ergebnisse der Kennwertberechnungen als Grundlage zur Ableitung der Referenzwerte für Chlorphenole im Urin [$\mu\text{g/l}$] von Kindern (N = 591, drei bis 14 Jahre) und Referenzwerte

Substanz [$\mu\text{g/L}$]	BG	% > BG	Median	95P	95PP	KI 95PP	Referenzwert
2-Monochlorphenol	0,10	98	1,70	6,78	6,86	5,94–7,70	7,0
4-Monochlorphenol	0,10	99	4,58	15,3	15,21	11,78–20,22	15,0
2,4-Dichlorphenol	0,10	89	0,33	2,52	2,50	1,85–3,73	2,0
2,5-Dichlorphenol	0,10	98	0,71	7,49	7,70	5,51–11,11	6,0
2,6-Dichlorphenol	0,10	24	<0,10	0,25	0,25	0,20–0,29	<0,3*
2,3,4-Trichlorphenol	0,10	3	<0,10	<0,10	n. b.	n. b.	<0,3*
2,4,5-Trichlorphenol	0,10	69	0,14	0,55	0,53	0,45–0,62	0,5
2,4,6-Trichlorphenol	0,10	81	0,22	0,82	0,84	0,73–1,07	0,7
2,3,4,6-Tetrachlorphenol	0,30	10	<0,30	0,44	0,42	0,37–0,51	<0,3*
Pentachlorphenol	0,60	49	<0,60	1,64	1,69	1,55–2,04	2,0*

BG Bestimmungsgrenze; % > BG Anteil der Werte ab BG; 95P Stichprobenperzentil; 95PP Populationsperzentil (berechnet nach Bootstrapping-Verfahren); KI 95PP approximatives 95%-Konfidenzintervall für 95PP; n. b. nicht berechenbar; * kein Referenzwert i.S. der Definition, aber sollten Konzentrationen über diesem Wert auftreten, so muss eine spezifische Belastung angenommen werden

Referenzwerten für Kreatinin-normierte Chlorphenolausscheidungen verzichtet werden.

Zur Ableitung der Referenzwerte wurden, ausgehend von dem Gesamtdatensatz des KUS [63], die 95 %-Perzentile der gemessenen Chlorphenol-Urinkonzentrationen bestimmt. Systematische Alters- und Geschlechtseinflüsse waren in dem Datensatz nicht erkennbar.

Bei der statistischen Analyse der gemessenen Chlorphenolkonzentrationen im Urin wurden nur Urinproben mit einem Kreatininwert im Wertebereich von 0,3 bis 3,0 [g/l] berücksichtigt (N = 591 von insgesamt 599). Im zweiten Schritt wurde durch Resampling (10.000 Wiederholungen) das 95 %-Konfidenzintervall des 95 %-Perzentils¹ ermittelt [70, 71, 72]. Ein gerundeter Wert innerhalb des 95 %-Konfidenzintervalls wird als Referenzwert angegeben. Die Ergebnisse dieser Berechnungen und die abgeleiteten Referenzwerte sind in **■ Tabelle 9** ausgewiesen.

Für 2,6-Dichlorphenol, 2,3,4,6-Tetrachlorphenol und Pentachlorphenol (PCP) können keine Referenzwerte abgeleitet werden, da zum Teil weit weniger als die Hälfte der Messwerte über der Bestim-

mungsgrenze liegen. Sollten Konzentrationen an 2,6-Dichlorphenol über 0,3 $\mu\text{g/l}$, an 2,3,4,6-Tetrachlorphenol über 0,4 $\mu\text{g/l}$ und an PCP über 2 $\mu\text{g/l}$ auftreten, so muss eine die Hintergrundbelastung übersteigende spezifische Belastung angenommen werden.

Ein Vergleich der Mediane und der 95. Perzentile des Kinder-Umwelt-Surveys (2003–2006) mit den Messungen aus Hessen (1997–1999) zeigt, dass die Gesamtbelastung der Kinder im Mittel und den Extremwerten über die vergangenen zehn Jahre deutlich gesunken ist. Ein Vergleich der Erwachsenen- und Kinderdaten zeigt, dass die Chlorphenolbelastungen von Kindern im Vergleich zu denen Erwachsener zirka 40 % niedriger liegen.

8 Referenzwerte

Der Referenzwert ist definiert als das 95. Perzentil der Messwerte der Stoffkonzentration in dem entsprechenden Körpermedium der jeweiligen Referenzpopulation [73]. Er wird aus dem 95 %-Konfidenzintervall des 95. Populationsperzentils abgeleitet und möglichst als einfacher Zahlenwert angegeben.

Die HBM-Kommission hat auf der Basis der Daten des Kinder-Umwelt-Surveys 2003/06 und den oben dargestellten Berechnungen die folgenden Referenzwerte für Chlorphenole im Urin von drei- bis

14-jährigen Kindern in Deutschland abgeleitet:

2-Monochlorphenol: 7,0 $\mu\text{g/l}$ Urin
 4-Monochlorphenol: 15,0 $\mu\text{g/l}$ Urin
 2,4-Dichlorphenol: 2,0 $\mu\text{g/l}$ Urin
 2,5-Dichlorphenol: 6,0 $\mu\text{g/l}$ Urin
 2,4,5-Trichlorphenol: 0,5 $\mu\text{g/l}$ Urin
 2,4,6-Trichlorphenol: 0,7 $\mu\text{g/l}$ Urin

Für Erwachsene im Alter zwischen 18 und 69 Jahren hat die HBM-Kommission auf der Basis der Daten des Umwelt-Surveys 1998 und den oben dargestellten Berechnungen die folgenden Referenzwerte für Chlorphenole im Urin abgeleitet:

4-Monochlorphenol: 15,0 $\mu\text{g/l}$ Urin
 2,4-Dichlorphenol: 3,0 $\mu\text{g/l}$ Urin
 2,5-Dichlorphenol: 20,0 $\mu\text{g/l}$ Urin
 2,4,5-Trichlorphenol: 1,0 $\mu\text{g/l}$ Urin
 2,4,6-Trichlorphenol: 1,5 $\mu\text{g/l}$ Urin
 2,3,4,6-Tetrachlorphenol: 1,0 $\mu\text{g/l}$ Urin
 Pentachlorphenol: 5 $\mu\text{g/l}$ Urin für Er-

wachsene ohne bekannte Holzschutzmittelanwendung in der Wohnung [8].

Maßnahmen bei Überschreitung des Referenzwertes

In den Fällen, in denen ein Referenzwert überschritten ist, sind Kontrollmessungen angezeigt. Extrem verdünnte oder konzentrierte Urinproben sind für Kontrolluntersuchungen auszuschließen. Zuverlässige und bestätigte Überschreitungen

¹ Die Perzentilwerte wurden sowohl direkt geschätzt wie auch interpoliert berechnet. Wesentliche, die Empfehlungen betreffende, Abweichungen zeigten sich hierbei nicht.

der Referenzwerte sollten Anlass für eine umweltmedizinische Quellensuche im Rahmen der Verhältnismäßigkeit sein. Als Quellen für einzelne Chlorphenole kommen die im Abschnitt 3 genannten Einträge in Frage. Darüber hinaus kann ein Nachweis von Chlorphenolen im Urin auch auf metabolisierte Chloraromaten hinweisen.

9 Zusammenfassung

Die Anwendung von Chlorphenolen und Chlorbenzolen, die im Organismus zum Teil in Chlorphenole umgewandelt werden, in Produkten des täglichen Bedarfs hat heute kaum noch Bedeutung. Allerdings spielen Chlorbenzole und Chlorphenole immer noch eine Rolle als Synthesewerksstoffe (Polymere, Farben, Arzneimittel und so weiter) in der chemischen Industrie, sodass Kontaminationen von Luft und Wasser hierdurch nicht auszuschließen sind. In geringen Mengen emittieren auch Verbrennungsanlagen Chlorphenole und Chlorbenzole. Ebenfalls sollte bedacht werden, dass weiterhin eine Exposition gegenüber Chlorphenolen und Chlorbenzolen aus importierten Produkten möglich ist. Weiterhin existieren Chlorphenol-Altlasten (Chlorphenole in fungizidbehandelten Hölzern, Flusssedimenten und Böden). Chlorbenzole findet man immer noch als Beimischung in Großtransformatoren. Alle diese diffusen Quellen führen zu einem Vorkommen der Chlorphenole im Urin – allerdings mit stark rückgängiger Tendenz. Die durchgeführten Expositionsabschätzungen zu Chlorphenolkonzentrationen im Urin weisen darauf hin, dass für einen kleinen Teil der Bevölkerung bei insgesamt niedrigem Niveau immer noch höhere Expositionen vorliegen.

Zur Bestimmung der Chlorphenole im Urin stehen gut abgesicherte analytische Methoden zur Verfügung. Für die Ableitung der Referenzwerte wurden die Ergebnisse des Erwachsenen-Umwelt-Surveys von 1997/99 und die des Kinder-Umwelt-Surveys von 2003/2006 herangezogen. Die für ein größeres Kinderkollektiv in Hessen vorliegenden Belastungsdaten aus den 1990er-Jahren zeigen eindrucksvoll den Rückgang der Chlorphenolbelastung des Urins.

Eine Festlegung von Human-Biomonitoring-(HBM)-I- und II-Werten ist nicht angezeigt, da einerseits die Toxizität aller Chlorphenolkongener unterschiedlich sorgfältig untersucht wurde und andererseits für mehrere Chlorphenole der Verdacht auf eine kanzerogene Wirkung besteht.

Literatur

- Jensen J (1996) Chlorphenols in the terrestrial environment. *Rev Environ Contam Toxicol* 146:25–51
- IPCS/WHO (1989) Chlorphenols other than pentachlorophenol. *Environmental Health Criteria* 93. WHO, Genf
- Schmid K, Lederer P, Göen T, et al. (1997) Internal exposure to hazardous substances of persons from various continents: investigations on exposure to different organochlorine compounds. *Int Arch Occup Environ Health* 69:399–406
- Wrbitzky R, Angerer J, Lehnert G (1994) Chlorphenole im Harn als umweltmedizinische Untersuchungsparameter. *Gesundh-Wes* 56:629–635
- EC (2002) Commission Regulation (EC) No 2076/2002 Official Journal of the European Communities, L 319/3; 23.11.2002
- Appel KE (1994) Zur kanzerogenen Wirkung von Pentachlorphenol. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 8:334–341
- Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (1997) Stoffmonographie Pentachlorphenol – Referenz- und Human-Biomonitoring –(HBM)-Werte. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 40(6): 212–222
- Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (1999) Aktualisierung der Referenzwerte für Pentachlorphenol im Serum und im Urin. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 42(7):599–600
- Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (2004) Aktualisierung des Referenzwertes für Pentachlorphenol im Morgenurin. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 47(5):499–502
- Cochrane WP, Lanouette M, Singh J (1983) High pressure liquid chromatographic determination of impurity phenols in technical 2,4-D acid and 2,4-dichlorophenol. *J Assoc Off Anal Chem* 66(3): 804–809
- IARC (2006) Agents reviewed by the IARC monographs (Volumes 1-88): IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. URL: <http://monographs.iarc.fr>
- DFG: MAK- und BAT-Wert-Liste (2007) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 43. Wiley-VCH Verlag, Weinheim
- Shiu WY, Ma KC, Varhanicková D, Mackay D (1994) Chlorophenols and alkylphenols: a review and correlation of environmentally relevant properties and fate in an evaluative environment *Chemosphere* 29:1155–1224
- Fleischer G (2001) Nachweis ausgewählter Konservierungstoffe im Leder und Untersuchung des Überganges in den menschlichen Organismus Dissertation Institut für Toxikologie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
- Wienecke J, Kruse H, Huckfeldt U, Eickhoff W, Wassermann O (1995) Organic compounds in the flue gas of a hazardous waste incinerator *Chemosphere* 30:907–913
- BUA: BUA-Stoffberichte 110 und 111 (1993) 2,3-Dichlorphenol / 2,4,5-Trichlorphenol. S. Hirzel, Wiss. Verlagsgesellschaft Stuttgart
- Hagiwara M, Watanabe E, Barret JC, Tsutsui T (2006) Assessment of genotoxicity of 14 chemical agents used in dental practice: ability to induce chromosome aberrations in Syrian hamster embryo cells. *Mutat Res* 603(2):111–120
- PD (2009) Produkt dentaire SA: Camphor Mono-Chlorophenol (CMCP)/Solution for root-canal disinfection, Download 16.6.2009, Link: <http://www.pdsa.ch/root-canal-disinfection-treatment-camphor-mono-chlorophenol-cmcp.php>
- De Boer J, Denneman M (1998) Polychlorinated diphenylethers: origin, analysis, distribution and toxicity in the marine environment. *Rev Environ Contam Toxicol* 157:131–144
- Kalliokoski P, Kauppinen T (1990) Complex chlorinated hydrocarbons: occupational exposure in the sawmill industry IARC. *Sci Publ* 104:390–396
- Radon K, Wegner R, Heinrich-Ramm R, Baur X, Poschadel B, Szadkowski D (2004) Chlorphenol exposure im harbour workers exposed to river silt aerosols. *Am Journ Industr Medicine* 45:440–445
- Angerer J, Heinzow B, Reimann DO, Knorz W, Lehnert G (1992b) Internal exposure to organic substances in a municipal waste incinerator. *Int Arch Occup Environ Health* 64:265–273
- Treble RG, Thompson TS (1996) Normal values for pentachlorophenol in urine samples collected from a general population. *J Anal Toxicol* 20:313–371
- Conrad A, Seiwert M, Schulz C, Becker K, Müssig-Zufika M, Kolossa-Gehring M (2007) Der Kinder-Umwelt-Survey (KUS): Human-Biomonitoring und Exposition über den Hausstaub. *Umweltmed Forsch Prax* 12(5):263
- Krämer B (2001) Eine neue Methode zur Bestimmung von Chlorphenolen im Urin von Kindern zur Angabe von Referenzwerten Inauguraldissertation: Institut für Toxikologie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
- EPA (2006) National recommended water quality criteria. United States Environmental Protection Agency. Office of Water. Environmental Protection Office of Science and Technology. Washington / USA
- NHW (1988) Chlorophenols and their impurities: a health hazard evaluation Ottawa, Department of National Health and Welfare, Environmental Health Directorate, Health Protection Branch Publication No. 84-EHD-110
- WHO (2004) Monochlorobenzene in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water Quality. World Health Organization Genf, Schweiz
- Lampi P, Hakulinen T, Luostarinen T, Pukkala E, Teppo L (1992) Cancer incidence following chlorophenol exposure in a community in southern Finland. *Arch Environ Health* 47(3):167–175
- Lampi P, Vohlonen I, Tuomisto J, Heinonen OP (2000) Increase of specific symptoms after long-term use of chlorophenol polluted drinking water in a community. *Eur J Epidemiol* 16(3):245–251
- Lampi P, Tuomisto J, Hakulinen T, Pukkala E (2009) Scand J Work Environ Health 2008, 34(3):230–233
- Umweltbehörde Hamburg (1988a) Hamburger Umweltberichte 22/88: Die Luftbelastung Hamburgs durch chlorierte Kohlenwasserstoffe (CKW) und ausgewählte Kohlenwasserstoffe. Hamburg

33. Umweltbehörde Hamburg (1988b) Hamburger Umweltberichte 23/88: Bericht über die Belastung von Gewässern und Böden in Hamburg mit chlorierten Kohlenwasserstoffen (CKW). Hamburg
34. Valo R, Kitunen V, Salkinoja-Salonen M, Räisänen S (1984) Chlorinated phenols as contaminants of soil and water in the vicinity of two Finnish saw mills. *Chemosphere* 13:835–844
35. Kitunen V, Valo R, Salkinoja-Salonen M (1985) Analysis of chlorinated phenols, phenoxyphenols and dibenzofurans around wood preserving facilities. *Int J Environ Anal Chem* 20:13–18
36. Salkinoja-Salonen M, Uotila J, Jokela J, Laine M, Sasaki E (1995) Organic Halogens in the Environment: Studies of Environmental Biodegradability and Human Exposure *Environmental Health Perspectives*, Vol. 103, Supplement 5: Biodegradation (Jun.), 63–69
37. Umweltbehörde Hamburg (1991) Hamburger Umweltberichte 35/91: Bericht über die Untersuchung von polychlorierten Dibenzo-p-dioxinen (PCDDs) und -furanen (PCDFs) sowie ausgewählten chlorierten Kohlenwasserstoffen (CKWs) in Elbesedimenten, Hamburg
38. Ogata M, Taguchi T, Hirota N, Shimada Y, Nakar S (1991) Quantitation of urinary chlorobenzene metabolites by HPLC: concentrations of 4-chlorocatechol and chlorophenols in urine and of chlorobenzene in biological specimens of subjects exposed to chlorobenzene. *Int Arch Occup Environ Health* 63:121–128
39. WHO (1989) Environmental Health Criteria 93. Chlorophenols other than pentachlorophenol. World Health Organization Genf, Schweiz
40. Huq AS, Ho NFH, Husari N, Flynn GL, Jetzer WE, Condie L Jr (1986) Permeation of water contaminative phenols through hairless mouse skin. *Arch Environ Contam Toxicol* 15:557–566
41. Drummond I, Van Roosmalen PB, Kornicki M (1982) Determination of total PCP in the urine of workers. A method incorporating hydrolysis, an internal standard and measurement by LC. *Int Arch Occup Environ Health* 50:321
42. Pekari K, Luotamo M, Järvisalo J, Lindroos L, Aito A, (1991) Urinary excretion of chlorinated phenols in saw-mill workers. *Int Arch Occup Environ Health* 63:57–62
43. Pekari K, Boudène C, Aitio A (1986) Kinetics of 2,4,6-trichlorophenol in different organs of the rat. *Arch Toxicol* 59:41–44
44. Judis J (1982) Binding of selected phenol derivatives to human serum proteins. *J Pharm Sci* 71: 1145–1147
45. Liebl B, Kaschube M, Kerscher G, Roscher E, Schmied R, Schwegler U (1995) Beurteilung von Holzschutzmittelbelastungen in Innenräumen. *Gesundh-Wes* 57:476–488
46. Grimm HG (1987) Pentachlorophenol-Konzentrationen in menschlichen Geweben und Körperflüssigkeiten UBA-Berichte 3, 129-162, Erich Schmidt Verlag, Berlin
47. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (1999) Toxicological Profile for Chlorophenols. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, July 1999; URL (checked 20.3.2007): <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp107.html>
48. Exon JH (1984) A review of chlorinated phenols. *Vet Hum Toxicol* 26:508–520
49. Cascorbi I, Forêt M (1991) Interaction of xenobiotics on the glucose-transport system and the Na⁺/K⁺-ATPase of human skin fibroblasts *Ecotoxicol. Environ Saf* 21:38–46
50. Suwalsky M, Villena F, Montoya G, Garrido C, Sánchez I, Neira F (1992) X-ray studies on phospholipids bilayers. XII. Interactions on pentachlorophenol with myelin. *Z Naturforsch* 47:601–607
51. Veningerová M, Prachar V, Uhnák J, Lukácssová M, Trnovec T (1994) Determination of chlorinated phenols and cresols in human urine using solid-phase extraction and gas chromatography. *J Chromatogr B* 657:103–110
52. Löwer M (1987) Untersuchung zur normalen Pentachlorophenolkonzentration in menschlichen Organen UBA-Berichte 3, 163-183, Erich Schmidt Verlag, Berlin
53. Kunde M, Böhme C (1978) Zur Toxikologie des Pentachlorophenols: Eine Übersicht Bundesgesundheitsblatt 21:302–310
54. Vartiainen T, Lampi P, Tuomisto JT, Tuomisto J (1995) Polychlorodibenzo-p-dioxin and polychlorodibenzofuran concentrations in human fat samples in a village after pollution of drinking water with chlorophenols *Chemosphere* 30: 1429–1438
55. Hooiveld M, Heederik DJ, Kogevinas M, et al. (1998) Second follow-up of a Dutch cohort occupationally exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols and contaminants. *Am J Epidemiol* 147:891–901
56. Umweltbundesamt (1993) Berichte 4: Basisdaten Toxikologie für umweltrelevante Stoffe zur Gefahrenbeurteilung bei Altlasten Erich Schmidt Verlag, Berlin
57. Pepelko WE, Gaylor DW, Mukerjee D (2005) Comparative toxic potency ranking of chlorophenols *Toxicology and Industrial Health* 21:93–111
58. Demers PA, Davies HW, Friesen MC, et al. (2006) Cancer and occupational exposure to pentachlorophenol and terachlorophenol (Canada). *Cancer Causes Control* 17(6):749–758
59. Cooper GS, Jones S (2008) Pentachlorophenol and cancer risk: Focusing the lens on specific chlorophenols and contaminants. *Environm Helath Persp* 116(8):1001–1008
60. Bartels P, Ebeling E, Krämer B, et al. (1999) Determination of chlorophenols in urine of children and suggestion of the reference values. *Fres J Anal Chem* 365:458–464
61. Becker K, Kaus S, Krause C, et al. (2002) Umwelt-Survey 1998 Band III: Human-Biomonitoring. Stoffgehalte in Blut und Urin der Bevölkerung in Deutschland. Kap.: PCP und andere Chlorphenole. WaBoLu-Hefte 1/02, ISSN 0175-4211. Umweltbundesamt, Berlin
62. Angerer J (2001) Chlorophenols. In: Angerer J, Schaller KH (eds) *Analyses of Hazardous Substances in Biological Materials*, Vol. 7, VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim, 143–169
63. Becker K, Müssig-Zufika M, Conrad A, et al. (2007) Kinder-Umwelt-Survey 2003/06 – KUS – Human-Biomonitoring. Stoffgehalte in Blut und Urin der Kinder in Deutschland. WaBoLu-Hefte 01/07, ISSN 0186-4340. Umweltbundesamt, Berlin
64. Nickkova MI (2003) Immunochemical methods for biomonitoring of chlorophenols as potential biomarkers of exposure. Dissertation. Universidad Rovira i Virgili, Barcelona
65. Schulz C, Conrad A, Becker K, Kolossa-Gehring M, Seiwert M, Seifert B (2007) Twenty years of the German Environmental Survey (GerES), Human biomonitoring – temporal and spatial (West Germany/East Germany) differences in population exposure. *Int J Hyg Environ Health* 210(3–4): 271–297
66. Obi-Osius N, Fertmann R, Schümann M (2005) Umwelt-Survey 1998, Band IX: PCP und andere Chlorphenole im Urin der Bevölkerung in Deutschland – Belastungsquellen und -pfade. WaBoLu-Hefte 4/05, ISSN 0175-4211. Umweltbundesamt, Berlin
67. Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (2005) Normierung von Stoffgehalten im Urin – Kreatinin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 48:616–618
68. BAGS (1997) Epidemiologisches Untersuchungsprogramm Bille-Siedlung. Hrsg. Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales, Hansestadt Hamburg, Peter Lang Verlag Frankfurt
69. SPSS (2001) Statistical Package for the Social Sciences, Version 11.0.1. SPSS Inc./Chicago USA
70. Efron B, Tibshiran iR (1993) An introduction to the bootstrap. Chapman & Hall, San Francisco
71. Shao J, Tu D (1995) The jackknife and bootstrap. Springer-Verlag, New York
72. S-PLUS 6 for Windows Guide to Statistics (2001) Volume 2, Insightful Corporation, Seattle, WA
73. Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (1996) Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM) in der Umweltmedizin. Bundesgesundheitsblatt 39(6): 221–224
74. Rippen (1997) Handbuch Umweltchemikalien Stoffdaten-Prüfverfahren-Vorschriften, Ringbucheinlage Ecomed Verlag, Landsberg/Lech
75. Stockdale M, Selwyn MJ (1971) Influence of ring substituents on the action of phenols on some dehydrogenases, phosphokinases and soluble ATPase from mitochondria. *Eur J Biochem* 21: 416–423
76. Perkow W (1956) Die Insektizide – Chemie, Wirkungsweise und Toxizität. Hüthig Verlag, Heidelberg (aktualisierte Loseblattsammlung seit 1956)
77. Perkow W, Ploss H (1997) Wirksubstanzen der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel. Verlag Parey bei Mvs ; 3. Aufl.
78. Angerer J, Heinzow B, Schaller KH, Weltje D, Lehner G (1992a) Determination of environmental caused chlorophenol levels in urine of the general population. *Fres J Anal Chem* 342:433–438
79. Letzel S, Schaller KH, Drexler H, et al. (1996) Pentachlorophenol exposure in Germany. *Umweltmed Forsch Prax* 1:138–142
80. Hardt J, Schulze M, Ehret W (2004) Human-Biomonitoring in der Umweltmedizin: Erfahrungen mit 500 Patienten der Umweltambulanz am Klinikum Augsburg. *Umweltmed Forsch Prax* 9:336–346
81. Thompson TS, Treble RG (1996) Pentachlorophenol levels in human urine. *Bull Environ Contam Toxicol* 56:520–526
82. Hill RH, To T, Holler JS, et al. (1989) Residues of chlorinated phenols and phenoxy acid herbicides in the urine of Arkansas children. *Arch Environ Contam Toxicol* 18:469–474
83. Centers of Disease Control and Prevention (2005) Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. <http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/thirdreport.pdf>

Hier steht eine Anzeige.

