Zeitschrift: Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène

Herausgeber: Bundesamt für Gesundheit

Band: 76 (1985)

Heft: 2

Artikel: Gesundheitliche Beurteilung von Hexachlorbenzol-Immissionen = Risk estimation of hexachlorobenzene

Autor: Schoch, U. / Schlatter, Ch.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-982366

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 22.08.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg. **76**, 233–259 (1985)
Eingegangen 2. April 1985. Angenommen 16. April 1985

Gesundheitliche Beurteilung von Hexachlorbenzol-Immissionen

Risk Estimation of Hexachlorobenzene

U. Schoch und *Ch. Schlatter*
Institut für Toxikologie der ETH und Universität Zürich, Schwerzenbach

Einleitung

Hexachlorbenzol (HCB, Perchlorbenzol) wurde 1933 industriell als Fungizid für Getreide und Saatmittel eingeführt. Das wasserunlösliche Pulver wurde vorwiegend zur Bekämpfung von Pilzbrand bei Weizen, Roggen, Gerste und Hafer eingesetzt. Die normalerweise verwendeten Formulierungen (Spritzpulver, Streumittel) enthielten 10–40% aktive Substanz. HCB ist eine extrem lipophile Verbindung, die sich im Gewebe von Mensch und Tier anreichern kann. Sie ist sehr stabil und wird in der Umwelt weder chemisch noch biologisch abgebaut (1). Neben dem Vorkommen als oder in Fungiziden und chlorierten Lösungsmitteln wurde HCB auch als Holzimprägnierungsmittel, als Bestandteil pyrotechnischer Mittel, für die Porositätskontrolle bei der Elektrodenherstellung und als Zwischenprodukt bei der Herstellung von Farbstoffen oder bei organischen Synthesen verwendet (2).

In der Schweiz wurde HCB noch bis zu Beginn der siebziger Jahre in der Landwirtschaft verwendet (bis zu 12,5 kg/ha) (3). 1971 wurde ein Verbot für die Flächenbehandlung mit HCB erlassen, nachdem in Käse und Milch Rückstände von HCB nachgewiesen werden konnten. Seit dem Jahre 1972 darf HCB in gewerblichen und Publikumsprodukten nicht mehr verwendet werden (4). Der maximal zulässige HCB-Gehalt in den Organochlorfungiziden Tetrachlorterephtalsäuredimethylester (Dacthal) und Pentachlornitrobenzol (PCNB, Quintozen) als Verunreinigung wurde auf 0,1% festgelegt. Als Saatbeizmittel durfte HCB jedoch bis 1978 weiterhin verwendet werden.

In einer Studie über das Ausmass der Umweltkontamination durch HCB in der Schweiz wurden die folgenden Quellen als Hauptverursacher mit in der Reihenfolge ihrer Nennung abnehmender Wichtigkeit eruiert (3): Kehrichtverbrennungsanlagen (schätzungsweise einige Tonnen HCB pro Jahr und Gesamtschweiz), Abwassereinleitungen aus Industriebetrieben in den Rhein (schätzungsweise etwa 100 bis 300 kg HCB pro Jahr), HCB als Verunreinigung von Organochlorfungiziden (maximal 7 kg pro Jahr), HCB in Klärschlamm (etwa 6 kg), HCB in Futtermitteln (etwa 400 g).

Toxikologische Bedeutung erlangte HCB erstmalig als Verursacher einer Epidemie von Porphyria cutanea tarda in den Jahren 1955–1959 in der Türkei.

Von der WHO wurde 1969, basierend auf einem Rattenversuch, in dem 25 ppm HCB im Futter (entsprechend 1,25 mg HCB/kg Körpergewicht/Tag) während 13 Wochen keine toxikologisch relevanten Effekte bewirkte, unter Berücksichtigung eines sehr hohen Sicherheitsfaktors eine provisorische zulässige tägliche Aufnahme von 0,6 μg HCB/kg KG/Tag definiert (5). Gleichzeitig wurden jedoch Empfehlungen erlassen, HCB nur mit allergrösster Sorgfalt zu handhaben und nur dann einzusetzen, wenn keine geeignete Ersatzsubstanz zur Verfügung stände. Positive Karzinogenitätsstudien von HCB in Ratten, Mäusen und Hamstern (6–8) veranlassten die FAO/WHO 1978, den ADI-Wert als ungültig zu erklären.

Ausgehend von dieser Situation war es die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit, HCB toxikologisch neu zu beurteilen, um über eine zuverlässige Basis für Risikoabschätzungen von HCB-Kontaminationen in der Umwelt zu verfügen.

Vorkommen von Hexachlorbenzol in der Umwelt

HCB im Erdboden

In Böden des schweizerischen Alpenraumes wurden nur geringe HCB-Konzentrationen gefunden (0,15 μg/kg). In landwirtschaftlich genutzten Böden können dagegen Konzentrationen bis 0,5 μg/kg nachgewiesen werden. In Böden der welschen Schweiz, auf die bis 1971 die erlaubten 12,5 kg HCB/ha und Jahr ausgebracht worden waren, konnten 1973 noch Rückstandsmengen von 0,6–1,6 mg/kg gemessen werden (Tabelle 1).

HCB im Wasser

Schwerlösliche und lipophile Substanzen werden im Wasser an Schwebestoffe adsorbiert und durch Sedimentation aus der Wasserphase entfernt (9). Die Fluss- und Seesedimente weisen daher etwa 1000mal höhere Konzentrationen als die entsprechenden Oberflächengewässer auf. So ermittelte *Müller* (3) in der Rhone oberhalb des Genfersees HCB-Konzentrationen im Wasser von bis zu 0,5 ng/l. *Thomas* et al. (86) fanden in Sedimenten dieses Flussabschnittes neben einigen lokalen Spitzenwerten (2–3 μg/l) allgemein Konzentrationen von etwa 0,5 μg/l. In der Studie von *Müller* (3) über die HCB-Kontamination von Wasser und Böden in der Schweiz wurde gezeigt, dass die Fliessgewässer mit Ausnahme des Rheins bei Basel nicht mit wesentlichen Mengen von HCB-kontaminierten Abwässern belastet werden. Die nachgewiesenen Konzentrationen betrugen im Durchschnitt 0,5 ng/l und weniger, während bei Basel Maximalwerte von 10 ng/l ermittelt wurden (Tabelle 2).

Tabelle 1. HCB-Konzentrationen in verschiedenen Böden

Art der Bodenprobe	Land	Konzentration	Literaturstelle
Erdboden	B	0,44–0,85 mg/kg	10
Farmland	I	0,04 mg/kg	11
Uferdamm, Graben	USA	0–9,0 mg/kg	12
Boden in Louisiana (64% positive Proben)	USA	0,02–0,24 mg/kg	2
Treibhauserde mit HCB behandelt:			
Tiefe: 0–2 cm	USA	0,19 mg/kg	13
2–4 cm		0,11 mg/kg	
Industriegebiet mit HCB-haltigen Abfällen	USA	5 000 mg/kg	12
HCB-Produktionsgebiet:			
Boden	USA	0–0,30 mg/kg	2
Vegetation		0,01– 630 mg/kg	
Feld an Industriegebiet angrenzend	USA	11 mg/kg	2
Strasse neben Fabrik		3 000 mg/kg	
Alpweide	CH	0,15–0,20 µg/kg	3
Genutzte Wiesen		< 0,50 µg/kg	
Ackerboden, HCB-behandelt		0,6–1,6 mg/kg	

Tabelle 2. HCB in Wasser

Wasserprobe	Land	Konzentration	Literaturstelle
Oberflächenwasser: 108 Proben	I	0,0025 µg/l*	11
Aufbereitetes Regenwasser	USA	0–0,34 µg/l	14
Flusswasser aus Industrieregion	USA	< 2 µg/l	12
1 Ausnahme		90 µg/l	
Probeentnahme entlang des Mississippi in Louisiana	USA	90,3 µg/l	2
H_2O aus HCB-kontamin. Industriegebiet	USA	74,9 µg/l	2
H_2O aus HCB-kontamin. Industriegebiet	USA	306 µg/l	2
Rhone oberhalb Genfersee	CH	0,5 µg/l	3

* Keine Filtration der Wasserproben vor der HCB-Analyse; bei den USA-Werten sind analytische Einzelheiten nicht bekannt.

HCB in der Luft

Der Übergang von HCB in die Luft erfolgt einerseits durch Sublimation aus dem Boden oder andererseits durch Abluft aus Industrie- und Kehrichtverbrennungsanlagen.

Kehrichtverbrennungsanlagen stellen heute in der Schweiz die grösste HCB-Kontaminationsquelle dar. Die Verbindung wird direkt mit dem Müll angeliefert oder entsteht während der Verbrennung. Die so ausgestossene Menge ist nur sehr schwer zu schätzen. Mit Hilfe verschiedener Modellansätze (Abschätzen der Emission aufgrund der HCB-Konzentration in Bodenproben der Umgebung von KVA; Abschätzen der Verteilung von HCB zwischen Rauchgas und Elektrofilterasche; Abschätzen der HCB-Konzentration aufgrund von Rauchkondensatproben) wurde die Gesamtemission auf einige Tonnen HCB pro Jahr geschätzt. Die Topographie und die vorherrschenden Windrichtungen und -stärken spielen bei der Verbreitung in der Luft eine entscheidende Rolle.

In Tabelle 3 sind einige HCB-Luft-Konzentrationen zusammengestellt. Es handelt sich ausnahmslos um amerikanische Messungen.

Tabelle 3. HCB in einigen Luftproben

Luftprobe	Konzentration	Literaturstelle
Luft über Land angrenzend an HCB-kontam. Industriegebiet	16 $\mu g/m^3$	12
Unmittelbare Nähe zu Produktionsanlagen	1–23,6 $\mu g/m^3$	2
Luft in einer Fabrik, in der HCB anfällt	24 $\mu g/m^3$	2
ausserhalb (Kontrolle)	0,36 $\mu g/m^3$	
Luft über HCB-haltiger Grube	16–18 $\mu g/m^3$	2

HCB in der Nahrung

HCB aus der Umwelt kann in die Nahrungskette gelangen. Eine allgemein gültige Aussage über das Ausmass der HCB-Aufnahme durch Pflanzen lässt sich jedoch nicht machen, da verschiedene Faktoren diesen Vorgang beeinflussen können und deshalb grosse Gehaltsstreuungen vorkommen. So können die HCB-Konzentrationen in Pflanzen, die auf Böden mit nominell gleichen Mengen HCB gewachsen sind, um ein Mehrfaches differieren (10). Auf HCB-haltigen Böden gewachsene Futterpflanzen können zu einer Kontamination des Nutztierkörpers führen, wo die Verbindung sich im Fettgewebe ablagert. Durch den Verzehr von pflanzlichen (Gemüse, Cerealien) oder tierischen Nahrungsmitteln (Fleisch, Eier) kann der menschliche Organismus mit dieser Substanz belastet werden. Tabelle 4 vermittelt einen Überblick über die HCB-Mengen, die in Nahrungsmitteln zu finden sind.

HCB im Menschen

Im Menschen wird HCB hauptsächlich durch den Gastrointestinaltrakt absorbiert. Eine Aufnahme durch Inhalation ist bei beruflich exponierten Personen am ehesten möglich. Aufnahme über die Haut spielt eine geringe Rolle.

Tabelle 4. HCB in der Nahrung

Lebensmittel	Land	HCB-Konzentration	Literaturstelle
Milch, Milchprodukte	BRD	0–0,5 mg/kg	15
Milch, Milchprodukte, Fett*	BRD	0–2 mg/l	16
Milch, Käse (82%**)	CH	0,028 mg/kg	17
Vollmilch	I	0,004 mg/l	11
Vollmilch	ESP	0,654 mg/l	18
Butter	ESP	0,15 mg/kg	19
Kindernährmittel (Milchbasis)	CH	0,005 mg/kg	17
Kindernährmittel (Rindfleisch, Tomaten, Teigwaren)		0,001 mg/kg	
Rindfleisch Gesamtkörper	USA	1,52 mg/kg	2
Fleisch	BRD	0,064–0,08 mg/kg	16
Rindfleisch	JPN	0,012 mg/kg	20, 21
Schweinefleisch		0,007 mg/kg	
Fisch: Hecht		0,011 mg/kg	
Lachs		0,009 mg/kg	
Karpfen		0,008 mg/kg	
Hühnerfleisch (68,2%**, Fett*)		0,042 mg/kg	17
Eier (66,7%**)	CH	0,017 mg/kg	
Gemüse, behandelt mit PCNB	BRD	0,05 mg/kg	22
Lattich, behandelt mit PCNB			
nach 5 Tagen		3,5 mg/kg	
nach 4 Wochen		0,6 mg/kg	
Gemüse (2,8%**)	CH	0,005 mg/kg	17
Kartoffeln (10,9%**)		0,001 mg/kg	
Cerealien (12,2%**)		0,007 mg/kg	
Sonstige Lebensmittel (4,5%**)		0,008 mg/kg	
Sonnenblumenöl	CH	0,033 mg/kg	
Diverse Lebensmittel	USA	0,006–0,041 mg/kg	23
Diverse Lebensmittel	CAN	0,001–0,085 mg/kg	24

* Auf Fettbasis berechnet. ** Prozentualer Anteil positiver Untersuchungsergebnisse.

Der Mensch als Endglied der Nahrungskette wird je nach Herkunft und Art des Lebensmittels unterschiedlich stark mit HCB belastet. Die mit der täglichen Nahrung aufgenommenen und im Körper abgelagerten geringen HCB-Mengen, die in Tabelle 5 zusammengestellt sind, scheinen aufgrund der Literaturzitate nicht zu gesundheitlichen Folgen geführt zu haben.

Leoni und *D'Arca* (11) berichteten von täglichen HCB-Aufnahmen durch den italienischen Konsumenten von 4,3 μg. In den USA betrug die durchschnittliche tägliche Aufnahme in den Jahren 1973 und 1974 0,398 μg/Tag bzw. 0,073 μg/Tag (1). In der Schweiz betrug die geschätzte mittlere Aufnahme von HCB in den Jahren 1971/72 via Ernährung rund 5 μg pro Person und Tag, wobei ungefähr 80%

Tabelle 5. HCB im Menschen

Untersuchte Gruppe	Land	Konzentration	Literaturstelle
		Blut:	
Spraypersonal im Rio Grande Valley (19 von 20 pos.)	USA	< 1–310 µg/l*	28
		$\bar{x}$ = 40 µg/l*	
Saisonarbeiter (2 von 96 pos.)		12–24 µg/l*	
Industriegebiet am Mississippi, Louisiana	USA	♂ 4,7 µg/l*	29
		♀ 2,8 µg/l*	
		$\bar{x}$ = 3,6 µg/l*	
Kontrolle		0,5 µg/l*	
Chemiearbeiter	USA	14–223 µg/l	29
Schulkinder Oberbayern 98 Knaben, 96 Mädchen	BRD	2,6–77,9 µg/l	30
Personen mit gelegentlicher HCB-Exposition	AUS	21–100 µg/l	31
		$\bar{x}$ = 55,5 µg/l	
Personen ohne besonderen HCB-Kontakt	AUS	22 µg/l	32
Arbeiter mit HCB-Kontakt		15 µg/l	
		Körperfett:	
Verschiedene Personen	BRD	6,3 µg/g	33, 34
Autopsien (241 Fettproben)	JPN	0,08 µg/g	35
Verschiedene Personen ohne besondere HCB-Exposition	JPN	0,21 µg/g	20, 21
Verschiedene Personen	I	0,491 µg/g	11
Verschiedene Personen	CAN	0,001–0,52 µg/g	36
Verschiedene Personen	NZL	0,31 µg/g	37
Arbeiter mit HCB-Kontakt	AUS	0,92 µg/g	32
38 verschiedene Personen	CH	0,24 µg/g	38
Person in stark HCB-belastetem Gebiet	CH	2,21 µg/g	38
		Humanmilch:	
50 Frauen: 1971	CH	1 mg/l°	39
1978		0,54 mg/l°	
50 Frauen aus Südeuropa (I, YU, E) 1978		0,9 mg/l°	39
Verschiedene Personen	BRD	0,135 mg/l	33
23 Frauen: 1970/71	AUS	0,012–0,034 mg/l	40
		$\bar{x}$ = 0,025 mg/l	
20 Frauen aus Landregion	AUS	0,079 mg/l	41
20 Frauen Stadtregion		0,028 mg/l	
50 Frauen ohne HCB-Exposition		0,0097 mg/l	42

Tabelle 5. HCB im Menschen (Fortsetzung)

Untersuchte Gruppe	Land	Konzentration	Literaturstelle
		Humanmilch:	
49 Frauen (18 positiv)	F	0–0,17 mg/l	43
9 Regionen in Frankreich	F	$\bar{x}$ = 0,980 mg/l°	44
regionale Unterschiede		0,5–3,5 mg/l°	
Frauenmilch in Ghana		0,086 mg/l	45
Frauenmilch in Spanien	E	0,080 mg/l	46
Frauenmilch in Österreich	A	1,24 mg/l	47
Frauen mit Porphyrie:	TR	0–3,12 mg/l°+	48
ohne Porphyrie:		0–1,26 mg/l°+	

* Konzentration im Blutplasma.
° Auf Fettbasis bezogen.
+ 25 Jahre nach der Erkrankung anlässlich einer Nachuntersuchung.

aus Milch und Milchprodukten stammten (25). Nach Angaben des Bundesamtes für Umweltschutz (26) errechnet sich in einem stark mit HCB belasteten Gebiet die via Nahrung aufgenommene Menge auf 4,9 μg pro Mensch und Tag. Neueste Untersuchungen des Bundesamtes für Gesundheitswesen (27) haben ergeben, dass die HCB-Konzentrationen in Lebensmitteln seit 1971/72 stark abgenommen haben.

Toxizität von Hexachlorbenzol

Akute Toxizität von HCB

Im Vergleich zu anderen polychlorierten Pestiziden besitzt HCB eine geringe akute orale Toxizität beim Versuchstier. In Kaninchen wurden fünf Tage nach einer einmaligen HCB-Applikation 75% der Dosis noch immer im Verdauungstrakt lokalisiert (11).

In Tabelle 6 sind die oralen akuten Toxizitätswerte von HCB verschiedener Tierarten zusammengestellt. Die minimale letale Dosis für den Menschen beträgt 220 mg HCB/kg KG, wobei die Art und die Zahl der Applikationen allerdings nicht spezifiziert wurden (49).

Tabelle 6. Akute Toxizität von HCB (mg/kg Körpergewicht) nach einmaliger oraler Gabe (11)

Tierart	Minimale letale Dosis	Durchschnitt	Absolut letale Dosis
Maus	2 000	4 000	7 500
Ratte	2 000	3 500	6 000
Meerschweinchen	3 000		
Kaninchen		2 600	
Katze		1 700	

Subchronische und chronische Toxizität von HCB

Auffallend ist, dass HCB praktisch keine akute Toxizität zeigt, bei wiederholten Gaben jedoch bereits bei geringsten Dosen eine Wirkung hervorruft. Die Porphyrie ist das auffälligste Merkmal in Verbindung mit langandauernder Aufnahme kleiner HCB-Dosen.

Befunde beim Menschen (Porphyria cutanea tarda [PCT])

Die Konsumation von HCB-behandeltem Saatgut in der Türkei während der späten fünfziger Jahre führte zu einer Epidemie von kutaner Porphyrie. In Zeiten von Lebensmittelknappheit war das von der Regierung an die Bevölkerung abgegebene, mit Fungiziden imprägnierte Saatgut von der notleidenden Bevölkerung als Grundnahrungsmittel gegessen worden (50). Die pro Tag und Person während längerer Zeit aufgenommene HCB-Menge wurde auf 0,05—0,2 g geschätzt (51). Gesamthaft litten 3000—5000 Personen an den Folgen dieser Krankheit, wovon rund 10% verstarben.

Porphyria cutanea tarda ist eine Porphyrinstoffwechselkrankheit, die sich äusserlich durch Läsionen der Haut manifestiert. Die ersten Anzeichen der HCB-Intoxikation sind Müdigkeit, Appetitlosigkeit und anschliessend Haut-Photosensitivität und Porphyrie. Hypertrichosis (verstärkter Körperhaarwuchs) und Hyperpigmentation treten im Verlaufe der Krankheit ebenfalls auf.

Bei porphyriekranken Patienten kann im Urin eine erhöhte Ausscheidung von Porphyrin und seinen Vorstufen als Folge eines gestörten Metabolismus festgestellt werden. Die Porphyrine sind wichtige Zwischenprodukte in der Synthese von Häm, Hämoglobin, Cytochromen und anderen Enzymen. Die höheren Ausscheidungsraten sind auf eine fehlende Regulation dieser Synthesen zurückzuführen. Normalerweise ist delta-Aminolävulinsäure-Synthetase (ALA-Synthetase) der limitierende Faktor innerhalb der Porphyrinsynthese und das Häm agiert als Endproduktinhibitor oder als Endproduktrepressor der Aminolävulinsäure-Syn-

thetase. Bei HCB-Porphyrie wird die ALA-Synthetase induziert, doch unterdrückt oder hemmt das Häm die Enzyme nicht. Der Kontrollmechanismus bricht zusammen, und es werden mehr Porphyrine gebildet als in die Hämoproteine eingebaut werden können (52).

Die Bildung von Uroporphyrin und Koproporphyrin ist keine harmlose Stoffwechselanomalie, sondern führt zu einem tödlichen Leiden, da diese Porphyrine in allen Organen und auch in der Haut abgelagert werden, wo sie lichtsensibilisierend wirken. Zellen und Gewebe werden überempfindlich gegen Belichtung jeder Art («Photodermatose»). Es kommt unter anderem zu schweren Nekrosen der Haut (53).

In einer Nachkontrolle nach 25 Jahren wurden in der Türkei 161 ehemalige HCB-Patienten untersucht. Alle hatten unter Photosensitivität mit Blasen, Hyperpigmentation, Hypertrichosis und Porphyrinurie mit roter Harnausscheidung gelitten. Die Mehrzahl litt noch immer unter einem gestörten Porphyrinmetabolismus und Hautveränderungen. Bei 60% der Frauen und 27% der Männer wurden Thyromegalien festgestellt. Die Nachkommen ehemals porphyriekranker Mütter waren vor 25 Jahren alle an «Pembo Yara» als Folge des Überganges von HCB in die Plazenta und in die Milch gestorben. Humanmilchproben zeigten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung immer noch sehr hohe HCB-Werte (bis zu 3,12 ppm), doch schienen die Nachkommen, die nach den HCB-Epidemien geboren worden waren, alle gesund (48).

Patienten, die während ihrer Pubertät an akuter Porphyrie erkrankt waren, wiesen bei der Nachuntersuchung verkürzte und geschwollene Hände auf. Kurzwüchsigkeit wurde in 46% dieser Patienten beobachtet. Das Wachstum HCB-exponierter Kinder war im Vergleich zu Kontrollkindern verlangsamt. Rund ein Drittel aller Probanden zeigte bereits nach wenigen Jahren Hepatomegalien, die bei Palpationen sehr schmerzhaft waren.

Tierexperimentelle Befunde

Die Akkumulierung von HCB und Porphyrinen in den Organen von 18tägigen Ratten, deren Mütter mit HCB behandelt worden waren, wurde von *Mendoza* et al. (54) studiert. Von den untersuchten Organen wies die Leber die höchsten Konzentrationen auf, gefolgt von den Nieren, der Lunge, dem Gehirn, der Milz und dem Herzen. Der Porphyringehalt in den Lebern war um einen Faktor von 2,5 gegenüber den Kontrolltieren erhöht. Das Gewicht der Lebern war signifikant erhöht, während das der Nieren, der Milz, des Herzens und des Gehirnes signifikant erniedrigt waren.

Knauf und *Hobson* (55) stellten in ihren Versuchen mit Affen fest, dass Primaten Kurzzeitexpositionen von recht hohen HCB-Dosen (bis 128 mg/kg) ohne nachteilige Folgen tolerieren. Die ersten beobachteten Symptome waren Lethargie und Appetitlosigkeit. Die klinischen Symptome liessen bei den tiefen Dosierungen eine Vorhersage der Toxizität nicht zu.

HCB wurde in einem subchronischen Toxizitätsversuch in Dosen von 0,5, 2, 8 und 32 mg/kg KG/Tag an Ratten beiderlei Geschlechtes verabreicht (56). Untergruppen wurden nach 3, 6, 9, 12 und 15 Wochen Fütterungszeit getötet. Rück-

stände im Gewebe erreichten vor 15 Wochen ein Maximum und zeigten eine Dosisabhängigkeit, wobei die HCB-Konzentration im Fettgewebe am grössten war und in den folgenden Geweben in der Reihenfolge ihrer Aufzählung abnahm: Leber, Gehirn, Serum. In den beiden höchsten Dosisgruppen wiesen die Tiere erhöhte Lebergewichte auf. Histopathologische Veränderungen der Leber bestanden in vergrösserten zentrolobulären Hepatozyten. Die Sorbitoldehydrogenase im Serum als Indikator für Leberschädigungen war in der höchsten Dosisgruppe der Männchen nach 6 Wochen maximal erhöht. Pathologische Veränderungen anderer Organe konnten nicht festgestellt werden. Die Weibchen zeigten Porphyrieanzeichen, die auch nach Umstellen auf HCB-freie Diät anhielten. Die Männchen schienen gegenüber HCB weniger empfindlich zu reagieren als die Weibchen. Unter Berücksichtigung sämtlicher Ereignisse wurde für Ratten ein No-effect-level von 0,5 mg HCB/kg KG/Tag definiert.

Krämpfe und Todesfälle wurden in mit 80 ppm gefütterten Japanischen Wachteln festgestellt (57). In diesen Vögeln wurde ein No-effect-level von 1 ppm HCB im Futter gemessen.

Schweine wurden mit HCB-Dosen von 0,05–50 mg/kg KG/Tag während 90 Tagen behandelt (85). Porphyrie und Todesfälle wurden in den am höchsten dosierten Tieren festgestellt. Erhöhte Exkretionen von Koproporphyrin im Urin wurden in den mit 0,5 und 5 mg/kg KG/Tag behandelten Tieren nach 8 Wochen gemessen. Eine Induktion der mikrosomalen Leberenzyme und erhöhte Lebergewichte konnten in den mit 5 mg/kg KG/Tag behandelten Schweinen beobachtet werden. In der Leber war der HCB-Gehalt höher als im Gehirn oder in den Nieren. Die Konzentration von HCB im Blut und im Körpergewebe war bei allen Dosisstufen erhöht. Für Schweine wurde ein No-effect-level von HCB von 0,05 mg/kg/Tag errechnet.

Metabolismus von HCB

HCB ist eine metabolisch sehr stabile Verbindung, wodurch sie sich in verschiedenen biologischen Systemen anreichern kann.

Weiblichen Ratten wurden innerhalb von fünf oder zehn Tagen 260 bzw. 390 mg/kg ^{14}C-HCB ip verabreicht. Nach 4 Wochen wurden im Urin Pentachlorphenol, Tetrachlorhydrochinon und Pentachlorthiophenol als Hauptmetaboliten identifiziert. Pentachlorphenol und Pentachlorthiophenol waren die im Kot messbaren Metaboliten. Nach Ablauf des Experimentes waren erst 7% der eingesetzten Radioaktivität mit dem Urin und 27% mit dem Kot ausgeschieden worden. Während mit dem Urin zu 90% Metaboliten ausgeschieden wurden, betrug im Kot dieser Anteil nur 30%. Die restliche Aktivität entsprach unverändertem HCB. Im Gewebe wurden 10% der gemessenen Radioaktivität als Pentachlorphenol identifiziert. Der Anteil dieses einzigen Metaboliten betrug im Fettgewebe nur gerade 0,1%, während die verbleibende Aktivität unverändertes HCB war. Bis zum Abschluss des Versuches wurden insgesamt 16% der verabreichten Radioaktivität metabolisiert (58).

In einer Metabolismusstudie mit Rhesusaffen wurden in Urin Pentachlorbenzol (25%) und Pentachlorphenol (75%) als Hauptmetaboliten identifiziert. Mehr als 99% der via Faeces ausgeschiedenen Radioaktivität war unverändertes HCB. Den Tieren war die Verbindung während mehrerer Monate (11–15 Monate) in einer Konzentration von 1 ppm im Futter verabreicht worden (59). 2,4,5-Trichlorphenol konnte in Rattenurin als Metabolit von HCB gefunden werden (60).

Reproduktionstoxikologie

Villeneuve und *Hierlihy* (61) untersuchten Rattenfoeten von Müttern, die zwischen dem 6.–16. Tag der Trächtigkeit mit 80 und 120 mg HCB/kg behandelt worden waren. Die Foeten enthielten 18 bzw. 30 ppm HCB. Dosisabhängige Ablagerungen von HCB wurden in den Foeten und den Plazenten gemessen, wobei die Plazenta durchwegs höhere Konzentrationen als die entsprechenden Foeten aufwies (62). Der plazentäre Übergang von HCB in die Nachkommenschaft wurde auch bei anderen Tierarten beobachtet.

In einer Teratogenitätsstudie wurden 100 mg HCB/kg während der Trächtigkeitstage 7–18 an Mäuse verabreicht (63). In den Nachkommen wurden Nierenanomalien (Agnesis) und Gaumenspalten festgestellt. In einem 4-Generationen-Test, in dem Dosen bis zu 640 mg HCB/kg Futter eingesetzt wurden, konnten keine Abnormalitäten gefunden werden.

Säugende Tiermütter sind mit HCB geringer belastet als nicht säugende (64). Mütter, die nur einen Wurf oder gar keine Nachkommen hatten, wiesen einen um einen Faktor 2 höheren HCB-Gehalt im Fettgewebe auf als solche Mütter, die zweimal geboren hatten (486 ± 12 ppm bzw. 297 ± 23 ppm). Während der Laktationszeit wurden offensichtlich beträchtliche HCB-Mengen aus den Reservoirs der Mütter herausgelöst und via Milch auf die Nachkommen umverteilt.

In einer Reproduktionsstudie über vier Generationen wurden Elternratten mit 10, 20, 40, 80, 160, 320, 640 ppm HCB gefüttert. Neben verschiedenen toxischen Effekten (Tod der Mütter, geringere Überlebensrate der F_1-Nachkommen, geringere Milchleistung) wurden eine Zunahme der Lebergewichte und der Anilin-Hydroxylase-Aktivitäten in den Nachkommen festgestellt. Dass HCB-Behandlung die mikrosomalen Leberenzyme stimuliert, war bekannt (63). Es konnte nun jedoch auch gezeigt werden, dass diese Induktion auch in Nachkommengenerationen von mit HCB behandelten Eltern stattfindet.

Enzymatische Effekte

In Ratten, die während vier Wochen mit HCB behandelt worden waren, bewirkte eine anschliessende Futterrationierung erhöhte toxische Wirkung als Folge geringerer Ablagerungsmöglichkeiten im Fettgewebe und deshalb höheren Werten im Plasma, in der Leber, dem Gehirn und den Nieren (65). Durch den Futterentzug konnte eine erhöhte Induktion der mischfunktionellen Enzyme durch HCB beobachtet werden. Bei normaler Fütterung wurde dieser Effekt nie beobachtet.

Die Applikation von HCB (0,05% im Futter) bewirkte bei der Ratte zwei zeitlich voneinander getrennte Ereignisse (66). Einerseits liess sich eine frühzeitige (3.–10. Versuchstag) Induktion des cytochrom-P-450-abhängigen Monoxygenasesystems der Leber und andererseits eine sich zwischen dem 40. und 60. Versuchstag manifestierende Porphyrie feststellen. Durch die Verfütterung von HCB-Metaboliten konnte gezeigt werden, dass die Stoffwechselprodukte von HCB auf die Aetiologie der Porphyrie keinen Einfluss haben.

Mehendale et al. (67) konnten nach einer HCB-Behandlung von Ratten mit 10 und 25 mg/kg Körpergewicht während sechs Tagen eine dosisabhängige Induktion der mikrosomalen Cytochrome P-450 und b_5 feststellen. Vom Kontrollwert von 0,54 nmol P-450 pro mg Protein nahm die Enzymaktivität unter dem Einfluss von 10 mg HCB auf 0,67 nmol bzw. 0,82 nmol bei 20 mg HCB zu.

Franklin et al. (68) wiesen ebenfalls erhöhte Cytochrom-P-450-Aktivitäten in Rattenlebern nach. Die einmalige ip-Applikation von 150 mg HCB/kg KG liess in den Männchen die Mikrosomen-Enzym-Aktivitäten stärker ansteigen als in den Weibchen.

Ratten wurde HCB in Dosen von 30, 100, 300 und 1000 ppm während einer Woche und 30, 100 und 300 ppm während vier Monaten mit dem Futter verabreicht. Bei jeder Dosisstufe konnte eine Zunahme der Arylhydrocarbon-Hydroxylase, der Amino-N-Demethylase, von Cytochrom P-450 und der Glucuronyl-Transferase festgestellt werden. Diese in der Leber lokalisierten Fremdstoffe metabolisierenden Enzyme wurden durch HCB dosisabhängig erhöht. Der Effekt auf die Leberenzyme war nach einer Woche grösser als nach vier Monaten (69).

Turner und *Green* (70) untersuchten den Effekt von hohen HCB-Dosen im Futter auf verschiedene mikrosomale Enzymsysteme. Während zehn Tagen wurden männliche Ratten mit 333 ppm HCB im Futter behandelt. Der Anteil mikrosomalen Proteins in der Leber stieg durch die HCB-Applikation um beinahe einen Faktor 2. Auf der Basis der Lebergewichtseinheit wurde bei allen untersuchten Enzymen ein Aktivitätsunterschied festgestellt als Ausdruck der erhöhten Proteinsynthese. Pro mg mikrosomales Protein liess sich allerdings nur bei Cytochrom P-450 und den Biphenyl-Hydroxylasen eine durch HCB verursachte Veränderung feststellen.

Mutagenität von HCB

In Dominant-Letalitäts-Tests mit Ratten ergaben sich keine Hinweise auf eine mutagene Aktivität von HCB.

Khera (71) behandelte männliche Ratten während zehn aufeinanderfolgenden Tagen per Schlundsonde mit 20, 40 und 60 mg HCB/kg Körpergewicht. Diese Männchen wurden anschliessend in 14 Paarungsversuchen zu 5 Tagen mit je zwei virginen Weibchen zusammengebracht. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Testgruppe in bezug auf Trächtigkeit, Gelbkörperbildung, Zahl der lebenden Implanten oder Deziduomen. Die Männchen zeigten eine verminderte Reproduktionsfähigkeit.

Ein gleiches Resultat ergaben die Versuche von *Simon* et al. (72), die während fünf aufeinanderfolgenden Tagen je 10 männliche Ratten per Schlundsonde mit 70 und 221 mg HCB/kg Körpergewicht behandelten. In 14 Paarungsversuchen wurden die HCB-Männchen mit virginen Weibchen jeweils eine Woche zusammengebracht. Die Häufigkeit der Deckung und der Trächtigkeit wurden ermittelt. Typische Dominant-Letal-Effekte konnten nicht beobachtet werden. Ein dosisabhängiger Abfall der Fortpflanzungsfähigkeit der Männchen wurde bis 14 Wochen nach der letzten HCB-Gabe (= Versuchsende) festgestellt.

Im Salmonellen/Säuger-Mikrosomen-Mutagenitätstest nach Ames konnten keine positiven Effekte festgestellt werden (73). Die Aktivierungsenzyme wurden aus der Leber von Mäusen isoliert. Die im Test eingesetzten Konzentrationen von 1 und 1000 μg pro Platte induzierten in den Salmonella typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538, TA1950 und TA1978 keine Mutationen. Aufgrund der hohen Korrelation zwischen Mutagenität im Bakterien-Kurzzeit-Test und der Karzinogenität im Versuchstier wird eine krebsauslösende Wirkung von HCB verneint.

Das einzige positive Mutagenitätsresultat wird von *Guerzoni* et al. (74) berichtet, die in Saccharomyces cerevisiae 632/4 nach einer Dosierung von 100 ppm HCB eine mutagene Aktivität messen konnten. Unter Berücksichtigung der absoluten Zahlen wird dieser positive Befund allerdings stark relativiert: 200 Spontanrevertanten standen 225 durch HCB induzierten Revertanten bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $> 5\%$ gegenüber.

In einem Grossversuch wurden 250 Chemikalien im Ames-Test mit den Salmonellenstämmen TA98, TA100, TA1535 und TA1537 geprüft (75). Unter diesen Substanzen befand sich auch HCB. Sämtliche Testansätze ergaben unabhängig von der Verwendung der Mikrosomen-Aktivierungssysteme aus Hamster- und Rattenlebern negative Resultate.

Aufgrund der vorliegenden Resultate kann eine mutagene Wirkung durch HCB mit grosser Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

Karzinogenität von Hexachlorbenzol

Langzeitstudien

In einer Studie über die chronische Toxizität von HCB nach lebenslanger oraler Verabreichung berichteten *Cabral* et al. (6) erstmals vom positiven Nachweis verschiedener Arten von Tumoren in Syrischen Goldhamstern. Die Testsubstanz wurde den Tieren in Konzentrationen von 50, 100 und 200 ppm im Futter verabreicht.

Nach 50 Wochen war die Überlebensrate zwischen Kontroll- und behandelten Tieren noch gleich. Bei beiden mit 200 ppm gefütterten Geschlechtern zeigte sich nach 70 Wochen die Lebenserwartung verkürzt. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe, in der 10% der Tiere einen Tumor trugen, hatten 92% der mit 200 ppm gefütterten Hamster eine Geschwulst.

Schilddrüsentumoren konnten nur in behandelten Tieren nachgewiesen werden. Die Schilddrüsentumor-Inzidenz war in der Dosisgruppe HCB 50 ppm bei den Männchen 0% und bei den Weibchen 6,6% (2 von 30 Tieren). Nach lebenslanger Verabreichung von 100 ppm HCB im Futter wies in den Gruppen von je 30 Tieren nur gerade ein Tier pro Geschlecht einen Tumor auf. Die Inzidenz nahm erst in der höchsten Dosisgruppe stärker zu. Im Vergleich zur Kontrolle wiesen die Männchen der höchsten Dosisgruppe (200 ppm) signifikant höhere Tumorraten auf.

Hepatome waren in der Kontrollgruppe keine nachzuweisen. Die Tumorinzidenz betrug bei 50 ppm HCB 46% in beiden Geschlechtern und stieg bis 85% bei einer Dosierung von 200 ppm. Die Verdoppelung der Dosierung von 100 ppm auf 200 ppm HCB hatte auf die Zahl der Männchen mit Lebertumoren keinen Einfluss (100 ppm: 86,6%; 200 ppm: 85,9%).

Leber-Hämangioendotheliome konnten ebenfalls nur in den behandelten Gruppen beobachtet werden. In der niedrigsten Dosisgruppe (50 ppm) trug nur gerade 1 von 30 Männchen eine derartige Geschwulst und in den Weibchen bildeten sich keine solchen Tumoren. Die Inzidenzen bei HCB 100 ppm und HCB 200 ppm wiesen auf eine geschlechtsspezifische tumorigene Wirkung hin, da bei 100 ppm 6,6% der Weibchen und 20% der Männchen und bei 200 ppm 11,6% der Weibchen und 35% der Männchen Leberkarzinome hatten. Uneinheitliche Resultate ergab die Untersuchung der Milz. Eine Dosis-Wirkung-Abhängigkeit war nicht zu erkennen. Relativ am meisten Tumoren (10%) konnte in der Gruppe HCB 100 ppm festgestellt werden.

Die mit dem Futter den Hamstern verabreichten HCB-Mengen entsprechen 4–16 mg HCB/kg Körpergewicht und Tag, was in etwa den Mengen entspricht, die während der Porphyrieepidemien in der Türkei im Verlaufe mehrerer Monate täglich aufgenommen worden waren.

Weitere positive Karzinogenitätsbefunde in den Lebern von Mäusen und Ratten wurden von *Cabral* et al. (7) und *Smith* und *Cabral* (8) mitgeteilt. An Mäuse beiderlei Geschlechts wurden mit dem Futter einerseits HCB-Dosen von 0–200 ppm lebenslang und andererseits 300 ppm während 15 Wochen und anschliessender lebenslanger Beobachtungszeit verabreicht (7). Lungentumoren wurden in grösserer Zahl in der Kontroll- als in den behandelten Tiergruppen gefunden. Geschlechtsspezifische Unterschiede traten nur in der Dosisgruppe HCB 100 ppm hervor. In dieser Gruppe waren die Männchen frei von Tumoren. Bei zunehmender HCB-Dosierung konnte eine abnehmende Lungentumorinzidenz festgestellt werden. Die Zahl der Lungentumoren in der Gruppe HCB 300 ppm entsprach in etwa der der 50-ppm-Gruppe.

Bei den nachgewiesenen Lymphomen handelte es sich um Schilddrüsen-Lymphosarkome, Lymphome in der Abdominalregion und Retikulosarkome. Die durchschnittliche Tumorinzidenz betrug bei der Kontrolle 35% und in HCB 50 ppm 48%. Die höheren Dosierungen bewirkten eine geringere Ausbildung von Lymphomen (11% HCB 100 ppm, 11% HCB 200 ppm).

Leberzelltumoren konnten in den Gruppen HCB 100 (10%), 200 (16–34%) und 300 ppm (4–6%) festgestellt werden, jedoch nicht bei einer Dosierung von

nur 50 ppm im Futter. Es scheint eine Grenzkonzentration zu geben, unterhalb der während der Lebensdauer von Mäusen keine Tumoren mehr auftreten. Die Inzidenz in der Gruppe HCB 300 ppm war klein (4–6% oder je 1 Tier pro Geschlecht). Die unterschiedlichen Prozentzahlen bei je einem Tumorvorkommen resultieren aus einer unterschiedlichen effektiven Tierzahl, d. h. zum Zeitpunkt des Auftretens des ersten Tumors lebten von ursprünglich je 30 Tieren nur noch 26 Weibchen und 16 Männchen. Die restlichen Tiere waren an den Folgen der hohen HCB-Gabe von 300 ppm vor Ablauf der Latenzzeit gestorben. Dadurch wird möglicherweise die Anzahl der Lebertumoren, die bei normaler Überlebenszeit hätten auftreten können, unterschätzt.

Interessant ist das Auftreten des jeweils ersten Tumors im zeitlichen Vergleich der lebenslang behandelten Tiere. Bei HCB 50 ppm konnte während der gesamten Versuchsdauer von 120 Wochen kein Leberzelltumor gefunden werden. Bei HCB 100 ppm konnte nach 83 Wochen der erste Leberzelltumor diagnostiziert werden, bei HCB 200 ppm nach 46 Wochen. Die Überlebensrate betrug in beiden Fällen im jeweiligen Zeitpunkt unter 50%. Nach 15wöchiger HCB-Applikation von 300 ppm dauerte es 97 Wochen, bis der erste Tumor feststellbar war.

Die Tumoren auslösende HCB-Menge betrug bei den Mäusen zwischen 12 und 24 mg/kg Körpergewicht und Tag. Die HCB-Dosierung von 50 ppm, entsprechend einer lebenslangen Belastung von 6 mg/kg KG/Tag (7), induzierte keine Tumorenbildung. Im Vergleich zur Hamsterstudie zeigte sich eine tierartenspezifisch unterschiedliche Sensitivität. Zur Tumorenauslösung reichten bei den Hamstern HCB-Mengen von 4–16 mg/kg KG/Tag.

In der Studie von *Smith* und *Cabral* (8) mit Ratten konnten in sämtlichen behandelten Tieren Leberzelltumoren nachgewiesen werden. Weiblichen Agusratten wurde während 90 Wochen 100 ppm HCB im Futter verabreicht. Diese Dosierung entsprach einer durchschnittlichen Belastung von 6–8 mg/kg KG/Tag. Ähnliche Resultate ergab ein zweiter Versuch mit MRC-Wistar-Ratten, die bei Versuchsabbruch nach 75 Wochen in 4 von 6 Fällen positive Leberzelltumorbefunde aufwiesen. Der erste Tumor trat nach 52 Wochen auf, als bereits eine Gesamtdosis von rund 600 mg HCB appliziert worden war.

Lambrecht et al. (76) fanden in chronisch HCB-exponierten Ratten renale Zelladenome und Zellkarzinome. In einem Fütterungsversuch über insgesamt 2 Jahre wurden Ratten beiderlei Geschlechts 75 und 150 ppm HCB im Futter angeboten. Nach 64 Wochen wurden Adenome und Zellkarzinome in den Nieren festgestellt. HCB verursachte vor allem in den männlichen Tieren eine grosse Zahl von Adenomen. Eine Dosisabhängigkeit schien nicht zu bestehen, da der prozentuale Anteil von 78,9% bei 75 ppm auf 75% bei 150 ppm in der Diät geringfügig abnahm. Nierenzellkarzinome konnten bei den Männchen weder in der Kontroll- noch in den behandelten Gruppen gefunden werden. Bei den weiblichen Tieren konnten wohl Karzinome festgestellt werden, doch waren diese Inzidenzen nicht signifikant von der Kontrolle verschieden. In der Kontrollgruppe wies von 52 Tieren eines einen Tumor auf, während in den beiden Dosisgruppen 75 ppm und 150 ppm 2 von 56 bzw. 2 von 54 Weibchen Karzinome hatten.

Die karzinogene Wirkung von organischen Verunreinigungen im Trinkwasser der Vereinigten Staaten wurde in einem Bioassay untersucht (77). Die Testsubstanzen wurden männlichen Stamm-A/St-Mäusen 3mal wöchentlich in maximal tolerierter Dosis intraperitoneal appliziert. Als maximale Dosis wurde diejenige Menge Testsubstanz definiert, die fünf behandelte Tiere nach 6 ip-Injektionen über einen Zeitraum von zwei Wochen ohne nachteilige Folgen überlebten. Während des Testes wurden insgesamt 24 Injektionen verabreicht. 24 Wochen nach der ersten Applikation wurden die Tiere getötet und die Lungen mikroskopisch nach Adenomen abgesucht. Hepatotoxische Substanzen sollen nach Angaben der Autoren in diesem Testsystem nicht sehr gut ansprechen. HCB (maximale Dosis/Injektion: 40 mg/kg) vermochte keine Lungenadenome zu induzieren.

Promotionsstudien

Karzinogenitätsstudien mit HCB und polychlorierten Terphenylen (= 1,2-Diphenylbenzol) (PCT) wurden von *Shirai* et al. (78) an Mäusen durchgeführt. Die Verbindungen wurden den Tieren einzeln und gemeinsam während 24 Wochen verabreicht. 40 Wochen nach der ersten Verfütterung der Testsubstanzen wurden die Versuche ausgewertet.

In den behandelten Tieren war die Körpergewichtsentwicklung verlangsamt und die Lebern wogen doppelt soviel wie die der Kontrolltiere. Die Verabreichung von 10 und 50 ppm HCB induzierte in keinem Organ Tumoren. In histologischen Präparaten wurden hypertrophierte zentrolobuläre Leberregionen festgestellt.

Verschiedene Tiere hatten nach Verfütterung von 250 und 500 ppm PCT einen oder mehrere gelbe Lebertumoren. Histologisch konnten noduläre Hyperplasien der Leber (10,7% bei 250 ppm PCT; 28,6% bei 500 ppm PCT) von hepatozellulären Karzinomen (14,3% bei 500 ppm PCT) unterschieden werden.

Bei kombinierter Applikation von HCB und PCT (250 ppm PCT + 50 ppm HCB) waren Hyperplasien und Leberzellkarzinome in signifikant höherer Zahl zu finden als bei Verabreichung von 250 ppm PCT allein. In 88,5% der Tiere konnten Leberhyperplasien und in 30,8% der Tiere Leberzellkarzinome festgestellt werden. HCB scheint demzufolge promovierende Aktivität zu besitzen. Die Ursache für die Promotion durch HCB bei gleichzeitiger Gabe mit PCT ist nicht bekannt. Eine mögliche Erklärung von *Shirai* et al. (78) lautete wie folgt: HCB verursachte eine Vergrösserung der zentrolobulären Hepatocyten durch die Induktion von Fremdstoff metabolisierenden Enzymen. Ein möglicher Zusammenhang zwischen erhöhter Karzinogenität von PCT bei Anwesenheit von HCB und der Erhöhung der Enzyminduktion könnte bestehen. Ausgehend von der Annahme, dass HCB ein in Mäusen schwaches Karzinogen ist, schliessen die Autoren als weitere Möglichkeit eine synergistische Wirkung mit PCT nicht aus.

Promotoren müssen nicht unbedingt während der gesamten Latenzzeit wirken. Bereits eine mittelfristige Stimulation kann zu Proliferation und Hyperplasien oder bei bereits initiierten Zellen zu bösartigen Tumoren führen (79).

HCB erhöht die Inzidenz von diethylnitrosamin(DEN)initiierten gamma-Glutamyl-Transpeptidase-(GGTase)positiven Foci in der Leber von Ratten (80).

GGTasepositive Foci sind mutmassliche Vorstufen von Zellschädigungen und Indikatoren für hepatokarzinogene Aktivitäten. Die Erhöhung der Zahl GGTasepositiver Foci weist auf eine promovierende Wirkung der Prüfsubstanz hin.

Durch partielle Hepatektomie kann die Inzidenz von DEN-induzierten GGTasepositiven Foci sowie die Zahl der Hepatome und hepatozellulären Karzinome beeinflusst werden. In Ratten, die nach einer partiellen Hepatektomie während 45 Tagen mit 100 ppm HCB behandelt wurden, konnten nur wenige Foci festgestellt werden. Ein ebenfalls nur geringer Effekt auf die Foci durch DEN liess sich nach ⅔-Hepatektomie beobachten. Wurde im Anschluss an die DEN-Behandlung HCB an die Tiere verabreicht, nahm die Inzidenz der GGTasepositiven Foci zu. Die Veränderung war geschlechtsspezifisch höher bei den Weibchen. Bei den männlichen Ratten liess sich nur bei vorgängiger, teilweiser Entfernung der Leber ein solcher Effekt messen. Die Erhöhung der Zahl GGTasepositiver Foci durch HCB weist darauf hin, dass dieses Fungizid promovierende und nicht initiierende Eigenschaften hat.

Das Fehlen initiierender Aktivität wurde zusätzlich durch die Tatsache bestätigt, dass HCB allein, ohne Vorbehandlung mit DEN, nicht zu einer erhöhten Inzidenz von GGTasepositiven Foci führt. Dass es sich bei HCB nicht um einen direkten Tumorinitiator handelt, geht auch aus der fehlenden mutagenen Aktivität hervor.

Vergleichbare Resultate erzielten *Pitot* et al. (81) in ihren Versuchen mit Phenobarbital, einer Verbindung mit anerkannt promovierender Wirkung. Die Verabreichung von kleinen Dosen von DEN (< 30 mg/kg) innerhalb von 24 Stunden nach partieller Hepatektomie bewirkte eine Ausbildung von nur wenigen enzymveränderten Foci. Eine Verabreichung von 0,05% Phenobarbital im Futter während 24 Wochen führte zu keinen Läsionen. Die Kombination dieser beiden Behandlungsmethoden, DEN-Applikation (5–10 mg/kg) innerhalb von 24 Stunden nach Hepatektomie und anschliessender Verfütterung von 0,05% Phenobarbital während 24 Wochen, führte zu einer hohen Zahl enzymveränderter Foci und die meisten Tiere hatten hepatozelluläre Karzinome.

Anlässlich einer Nachuntersuchung im Jahre 1982 der Porphyriepatienten der Jahre 1955–1959 in der Türkei konnten weder Schilddrüsen- noch Lebertumoren festgestellt werden (48). Die tägliche HCB-Belastung betrug damals zwischen 0,05–0,2 g/Person über einen längeren Zeitraum hinweg. Diese Dosen bewegen sich in etwa in der Grössenordnung, wie sie von *Cabral* et al. (6, 7) an Versuchstiere verabreicht worden waren und in diesen Tieren Tumoren induzierten.

Risikobeurteilung

Der wesentlichste toxikologische Befund von HCB ist das Auftreten von Tumoren bei Versuchstieren.

Die nachfolgend vorgenommene Risikobeurteilung basiert auf zwei voneinander unabhängigen Betrachtungsweisen:

- Extrapolation von tierexperimentell verwendeten Dosen auf niedrige Dosen, in bezug auf Karzinogenität unter der Annahme eines genotoxischen Wirkungsmechanismus
- Beurteilung aufgrund des wahrscheinlichsten Wirkungsmechanismus von HCB.

Extrapolation

Bei vielen karzinogenen Stoffen wurde bisher als wahrscheinlichster Wirkungsmechanismus eine direkte Interaktion mit den Nukleinsäuren des Zellkernes, also dem Träger der Erbinformation, gefunden.

Es konnte sowohl theoretisch wie auch experimentell wahrscheinlich gemacht werden, dass es für diese genotoxischen Wirkungen keine unwirksame Dosis gibt, dass also kein sogenannter Schwellenwert existiert. Diese genotoxischen Karzinogene zeichnen sich durch mutagene Eigenschaften aus. HCB gehört nun praktisch mit Sicherheit nicht in diese Gruppe von Karzinogenen, da es nicht mutagen ist und die tumorigene Wirkung durch seine promovierenden Eigenschaften erklärt werden kann. Gleichwohl soll in diesem Abschnitt hypothetisch angenommen werden, dass HCB genotoxisch, das heisst also ohne Schwellenwert, wirken könnte.

Von praktischer Bedeutung bei der Risikoabschätzung für den Menschen ist der im Tierexperiment nicht erfassbare Bereich von niederen und sehr niederen Dosierungen. Zur Bewältigung dieser Aufgabe stehen mathematische Modelle zur Verfügung, die aufgrund der experimentell bestimmten Dosis-Wirkungs-Beziehungen in Dosisbereiche extrapolieren, die mehrere Grössenordnungen unter den den Tieren verabreichten Mengen liegen. Es gilt jedoch klar festzuhalten, dass der biologische Beweis für die Richtigkeit eines bestimmten Modells zur Risikoabschätzung fehlt (82).

Aus wissenschaftlicher Sicht ist keinem der vorhandenen Extrapolationsmodelle der Vorrang zu geben. In den vorliegenden Extrapolationsversuchen wird ein konservatives Verfahren angewandt, nämlich die lineare Extrapolation.

Geht man von der Annahme aus, dass die Dosis-Häufigkeits-Beziehungen sigmoid verlaufen, so liegt jede Gerade, die den Nullpunkt mit einem Punkt auf der Dosis-Wirkungs-Kurve unterhalb ihres Wendepunktes verbindet, über dem gekrümmten Verlauf der tatsächlichen Dosis-Wirkungs-Beziehung. Somit gilt die lineare Extrapolation generell als sehr konservative Abschätzung des tatsächlichen Kurvenverlaufes.

Für die direkte Interaktion von genotoxischen Karzinogenen mit Nukleinsäuren konnte experimentell allerdings eine solche lineare Dosisabhängigkeit festgestellt werden.

Es sollen nun mit Hilfe des entsprechenden mathematischen Modelles die Tumorrisiken, verursacht durch Umweltkonzentrationen von HCB unter der Annahme dieser ungünstigsten, tatsächlich nicht zutreffenden Wirkungsweise, berechnet werden. Als Basis für die Extrapolationsrechnungen dienen die Arbeiten von *Cabral* et al. (6, 7).

Die lineare Extrapolation in einen tiefen Dosis-Wirkungs-Bereich wurde so gewählt, dass die Regressionsgerade durch den Nullpunkt verläuft.

Aufgrund der von *Cabral* et al. (6, 7) ermittelten Tumorinzidenzen für Leberzelltumoren, Schilddrüsentumoren und Hämangioendotheliome in Leber und Milz wurden die Steigungen der Regressionsgeraden berechnet (83) (Tabelle 7).

Mit Hilfe der errechneten Regressionsgeraden lässt sich nun auch für sehr kleine Dosen von HCB in grober Näherung das hypothetische Risiko, an einem Tumor zu erkranken, bestimmen.

In Tabelle 7 sind die HCB-Konzentrationen errechnet, die nötig wären, um gestützt auf die tierexperimentellen Befunde in einer Population von 10^6 einen Tumor zu induzieren. Generell wird heute ein Tumorrisiko von $1 : 10^6$ Exponierte als gerade noch zulässig erachtet in Situationen, wo ein Kontakt mit dem Fremdstoff nicht vermieden werden kann. Die einem solchen Risiko entsprechenden Werte würden für HCB unter der Annahme einer genotoxischen Wirkung ohne Schwellenwert etwa 0,1 µg/kg KG/Tag betragen. Wie in Abschnitt HCB im Menschen ausgeführt wurde, dürfte die tägliche HCB-Aufnahme deutlich niedriger sein.

Bei der Übertragung der im Tierexperiment ermittelten Daten auf den Menschen ist zu bedenken, dass die obige Risikobeurteilung den Zeitpunkt des Auftretens der Tumoren weitgehend unberücksichtigt lässt, obwohl solchen zeitlichen Unterschieden eine nicht unerhebliche Bedeutung zukommt, indem bei geringeren Dosen nicht nur die Häufigkeit der Tumoren abnimmt, sondern gleichzeitig auch die Latenzzeit ansteigt. Die tumorerzeugende Wirkung kann dann allenfalls in einem Lebensalter auftreten, in dem bereits Todesfälle aus anderen Gründen eingesetzt haben. Die Latenzzeit ist in einem solchen Fall dann offensichtlich grösser als die Lebenserwartung der Versuchstiere.

Tabelle 7. HCB-Konzentrationen bei einem angenommenen Krebsrisiko von $1 : 10^6$ unter der hypothetischen, nicht wahrscheinlichen Annahme einer genotoxischen Wirkung

Tumorenart	Regressionsgeradensteigung*	Risiko $1 : 10^6$	
		ppb im Futter	µg/kg Kg/Tag**
Maus Leberzelltumoren	0,114	0,877	0,070
Hamster: – Hepatome	0,692	0,145	0,012
– Schilddrüsentumoren	0,049	2,041	0,163
– Hämangioendotheliome			
Leber	0,116	0,862	0,069
Milz	0,0562	1,786	0,143

* % Tumoren/ppm im Futter.

** Basisansatz für Umrechnung ppb im Futter – µg/kg KG/Tag (Hamster): 50 ppm im Futter = 4 mg/kg KG/Tag *(Cabral* et al., 1977).

Die allgemeine Toxizität der Substanz scheint auf die Tiere einen wesentlicheren Einfluss zu haben als eine allfällige karzinogene Aktivität der Verbindung. Der negative Befund bei einer Dosierung von 50 ppm weist darauf hin, dass bei dieser und demzufolge auch bei allen noch niedrigeren Dosen die Latenzzeit grösser als die durchschnittliche Lebenserwartung der Individuen ist.

Beurteilung aufgrund der wahrscheinlichsten Wirkungsweise

Verschiedene Autoren haben gezeigt, dass es sich bei HCB nicht um eine initiierende, sondern um eine promovierende Substanz handelt. In Promotionstests ergab die gleichzeitige Verabreichung von Karzinogenen und HCB erhöhte Foci-Zahlen im Vergleich zur Kontrolle (80). In In-vivo-Versuchen konnten bei gleichzeitiger Gabe von HCB und einem Karzinogen eine erhöhte Inzidenzrate und eine verkürzte Latenzzeit im Vergleich zur alleinigen Gabe des Karzinogens festgestellt werden (78). Die verwendeten promovierenden Dosen (50 ppm im Futter) entsprachen denen der tiefsten Dosierungsstufen der Karzinogenitätsstudien von *Cabral* et al. (6, 7), die lebenslang verabreicht zu keinem Tumor führten.

Dass die von *Cabral* et al. (6, 7) beobachteten Lungentumoren, Lymphome oder Gonadentumoren nicht durch HCB initiiert wurden, geht auch daraus hervor, dass die Tumoreninzidenz bei den Kontrolltieren jeweils am höchsten war und bei den behandelten Tieren mit zunehmender Dosis die Zahl der Geschwulste abnahm. Einen negativen Lungentumorenbefund ergaben auch die Untersuchungen von *Theiss* et al. (77) in HCB-behandelten Mäusen. Sehr wohl möglich wäre es, dass die Reduktion dieser Tumoren mit der enzymatischen Wirkung von HCB zusammenhängt. Durch die Enzyminduktion kann die Wirkung von Karzinogenen nämlich nicht nur verstärkt, sondern auch abgeschwächt werden. Ein direkter Zusammenhang zwischen diesen Beobachtungen und der Erhöhung der Enzyminduktion unter dem Einflusse von HCB wurde bis jetzt allerdings noch nicht nachgewiesen.

Durch die fehlende mutagene Aktivität in den meisten Kurzzeittests wird die Promotionstheorie unterstützt.

Schlussfolgerungen

Bis jetzt deuten alle Befunde darauf hin, dass für eine promovierende Wirkung die Stoffe regelmässig während längerer Zeit in relativ hohen Konzentrationen, welche einen deutlichen Einfluss auf fundamentale Zellfunktionen haben, einwirken müssen. Spurenkonzentrationen werden darum als unwirksam erachtet. Es gibt somit für die promovierende Wirkung einen Schwellenwert. Dieser dürfte im Bereiche des sogenannten No-effect-levels oder höher liegen. Der No-effect-level für HCB beträgt 50–500 μg/kg KG/Tag (56, 85). Nach Angaben des Bundesamtes für Umweltschutz (26) werden an einem relativ stark HCB-belasteten Standort der Schweiz pro Mensch und Tag 4,9 μg HCB (entsprechend 0,0817

μg/kg KG/Tag) mit der Nahrung aufgenommen. Die aus der Nahrung und übrigen Umwelt aufgenommenen Mengen im Bereiche von wenigen μg/Tag liegen demnach um Grössenordnungen unter dem No-effect-level. Sie werden deshalb keinen Einfluss auf die Krebshäufigkeit der Bevölkerung haben.

Die Untersuchung von Patienten, die vor 25 Jahren in der Türkei mit beträchtlichen Mengen von HCB (0,05–0,2 g/Tag) über einen längeren Zeitpunkt vergiftet worden waren, ergab keinerlei Anzeichen für das Vorkommen von Leber- oder Schilddrüsentumoren.

Aus Tierversuchen konnten für Schweine ein No-effect-level von 50 μg/kg KG und Tag (85) und für Ratten ein solcher von 500 μg/kg KG/Tag (56) bestimmt werden. *Den Tonkelaar* et al. (85) legten bei ihren Untersuchungen das Hauptaugenmerk auf das Vorkommen von Porphyrie und die Induktion von mikrosomalen Leberenzymen.

Die durchschnittlichen täglichen Aufnahmen von weniger als 1 μg/Mensch und Tag (ungefähr 0,01 μg/kg KG/Tag) liegen um Grössenordnungen tiefer. Demzufolge sind bei der gegenwärtigen Umweltbelastung mit HCB keine gesundheitlichen Effekte zu erwarten.

Dank

Wir danken dem Bundesamt für Umweltschutz, 3003 Bern, für die Finanzierung der Studie.

Zusammenfassung

Hexachlorbenzol (HCB) wurde ursprünglich als Fungizid für Saatmittel verwendet. HCB kommt aber auch als Verunreinigung verschiedener Industrieprodukte vor. Es ist sehr lipophil, reichert sich im Gewebe von Mensch und Tier an und wird in der Umwelt sowohl chemisch wie biologisch nur schlecht abgebaut.

Hauptquellen von HCB in der Schweiz sind Kehrichtverbrennungsanstalten (Ausstoss einige Tonnen pro Jahr) und Abwassereinleitungen in den Rhein (100 bis 300 kg/Jahr).

Die durchschnittliche tägliche Aufnahme durch den Menschen in der Schweiz dürfte im Bereiche von 0,01 μg/kg Körpergewicht liegen.

Bei Ratten und Schweinen wurde nach chronischer Verabreichung ein No-effect-level von 0,5 mg/kg KG/Tag bzw. 0,05 mg/kg KG/Tag ermittelt. Nach lebenslanger Verabreichung hoher HCB-Dosen wurden bei Ratten, Mäusen und Hamstern Tumoren beobachtet.

Es liegen vielfältige Hinweise vor, dass es sich bei HCB um eine promovierende und nicht eine direkt genotoxische Verbindung handelt. Eine solche promovierende Wirkung führt nur im hohen Dosisbereich zu Effekten. Ein Krebsrisiko besteht deshalb bei den gegenwärtigen Umweltbelastungen nicht. Ebenso sind auch keine anderen gesundheitlichen Beeinträchtigungen zu erwarten.

Résumé

L'hexachlorobenzène (HCB) a été tout d'abord utilisé comme fongicide pour les semences. Il se rencontre toutefois aussi en tant que contaminant dans divers produits industriels.

Très lipophile, il se dépose dans les tissus de l'homme et de l'animal et n'est que peu dégradable tant chimiquement que biologiquement dans l'environnement.

En Suisse, la source principale d'HCB est constituée par les stations d'incinération d'ordures (rejet de quelques tonnes par année) et par les eaux usées qui se déversent dans le Rhin (100–300 kg/année).

L'absorption journalière moyenne par l'homme pourrait en Suisse se situer à env. 0,01 μg/kg de poids corporel.

Dans des études effectuées sur le rat et le porc, on a mesuré après administration chronique un «no-effect level» de 0,5 mg/kg de poids corporel/jour, resp. 0,05 mg/kg de poids corporel/jour. Après administration continuelle de hautes doses d'HCB, on a pu constater des tumeurs chez le rat, la souris et le hamster.

Il existe divers indices selon lesquels l'HCB n'est qu'un promoteur et non un composé ayant un effet génotoxique direct. Or, les effets d'un promoteur ne se constatent que dans le domaine des hautes doses. C'est pourquoi un risque de cancer peut être exclu si l'on considère la charge actuelle de l'environnement. De même, rien ne porte à craindre d'autres atteintes à la santé.

Summary

Hexachlorobenzene (HCB) was originally used as a fungicide for seed-corn. Nowadays it is also found as a contaminant in many industrial products. HCB is very lipophilic and accumulates in human and animal bodies. The chemical and biological degradation of the substance in the environment is low.

In Switzerland, the main sources of HCB are municipal waste incinerations (exhaustion of some tons of HCB each year) and the flowing of waste water into the river Rhine (100–300 kg/year).

The average daily intake of HCB by man is about 0,01 μg/kg body weight. After chronic dispension to rats and pigs a no-effect level of 0.5 mg/kg bw/d and 0.05 mg/kg bw/d respectively was measured. After long life dispension of high doses of HCB tumours in rats, mice, and hamsters could be observed.

There are many indications that HCB is a promoting substance and has no direct genotoxic effect. Promoting effects are only observed in high dose ranges. Considering the actual load of HCB in the environment, there i no risk for cancer, nore are other health injuries to be feared.

Literatur

1. *IARC:* IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: Hexachlorobenzene, Vol. 20, 155–178. IARC, Lyon 1979.
2. *Environmental Protection Agency (EPA):* Status assessment of toxic chemicals. 7. Hexachlorobenzene. Industrial Environmental Research Laboratory, Industrial Pollution Control Division, Cincinnati, Ohio 1977.
3. *Mueller, M. D.:* Hexachlorbenzol in der Schweiz – Ausmass und Hintergründe der Umweltkontamination. Chimia **36**, 437–445 (1982).
4. *Giftverbotsverordnung:* Verordnung des Bundesrates über verbotene giftige Stoffe. Bern, 23. Dezember 1971.

5. *FAO/WHO:* 1969 Evaluations of some pesticide residues in food. The monographs. FAO/WHO Rome 1970. FAO/PL: 1969/M/17/1.
6. *Cabral, J. R. P., Shubik, P., Mollner, T.* and *Raitano, F.:* Carcinogenic activity of hexachlorobenzene in hamsters. Nature **269**, 510–511 (1977).
7. *Cabral, J. R. P., Mollner, T., Raitano, F.* and *Shubik, P.:* Carcinogenesis of hexachlorobenzene in mice. Int. J. Cancer **23**, 47–51 (1979).
8. *Smith, A. G.* and *Cabral, J. R. P.:* Liver-cell tumours in rats fed hexachlorobenzene. Cancer Letters **11**, 169–172 (1980).
9. *Schwarzenbach, R. P.* and *Westall, J.:* Environm. Sci. Technol. **15**, 1360 (1981).
10. *Dejonckere, W., Steurbaut, W.* and *Kips, R. H.:* Residues of quintozene, its contaminants and metabolites in soil, lettuce and witloof-chicory, Belgium – 1969 – 1974. Pestic. Monit. J. **10**, 68–73 (1976).
11. *Leoni, V.* and *D'Arca, S. U.:* Experimental data and critical review of the occurrence of hexachlorobenzene in the Italian environment. Sci. Total environm. **5**, 253–272 (1976).
12. *Laksa, A. L., Bartell, C. K.* and *Laseter, J. L.:* Distribution of hexachlorobenzene and hexachlorobutadiene in water, soil, and selected aquatic organisms along the lower Mississippi River, Louisiana. Bull. Environm. Contam. Toxicol. **15**, 535–542 (1976).
13. *Beall, M. L.:* Persistence of aerially applied hexachlorobenzene on grass and soil. J. Environm. Qual. **5**, 1095–1106 (1976).
14. *Dappen, G.:* Pesticide analysis from urban storm runoff. Department of the Interior, Office of Water Resources Research, Report No. PB-238593. Springfield, VA, National Technical Information Service. 1974.
15. *Heeschen, W., Bluethgen, A.* and *Tolle, A.:* Rückstände chlorierter Kohlenwasserstoffe in Milch und Milchprodukten – Situation und Bewertung. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B **162**, 188–197 (1976).
16. *Knoeppler, H. O.:* Pesticide residues in food of animal origin. Fleischwirtschaft **56**, 1643–1646 (1976).
17. *Zimmerli, B., Gerber, R.* und *Marek, B.:* Rückstände von Pflanzen- und Vorratsschutzmitteln in Lebensmitteln in der Schweiz – Versuch einer Bestandesaufnahme. Chimia **35**, 258–267 (1981).
18. *Pozo Lora, R., Herrera Marteache, A., Polo Villar, L. M., Lopez Gimenez, R., Jodral Villarejo, M.* and *Iglesias Perez, J.:* Studies on hexachlorobenzene contamination in natural cow's milk in the south of Spain. Arch. Zootec. **26**, 89–95 (1977).
19. *Polo Villar, L. M., Herrera Marteache, A., Lopez Gimenez, R., Jodral Villarejo, M., Iglesias Perez, J.* and *Pozo Lora, R.:* Study into hexachlorobenzene fungicide contamination in Spanish butter. Arch. Zootec. **26**, 45–63 (1977).
20. *Morita, M., Nishizawa, T.* and *Mimura, S.:* Environmental pollution by hexachlorobenzene. Tokyo Toritsu Eisei Kenkyusho Kenkyu Nempo **26**, 333–335. Chem. Abstr. 85, 51355g (1975).
21. *Morita, M., Ushio, F., Nihsizawa, T., Fukano, S., Doguchi, M.* and *Mimura, S.:* Hexachlorobenzene in foods. Shokuhin Eiseigaku Zasshi **16**, 53–54. Chem. Abstr. 83, 56836h (1975).
22. *Dunsing, M.* und *Wildschill, J.:* Rückstände von Quintozen, Hexachlorbenzol und Pentachloranilin in Salat und im Boden. Nachr. Pflanzenschutz DDR **30**, 106–108 (1976).
23. *Johnson, R. D.* and *Manske, D. D.:* Pesticide residues in total diet samples. Pest. Monit. J. **9**, 157–169 (1976).
24. *Smith, D. C., Leduc, R.* and *Tremblay, L.:* Pesticides residues in the total diet in Canada. IV. 1972 and 1973. Pestic. Sci. **6**, 75–82 (1975).

25. *Zimmerli, B.* und *Marek, B.:* Die Belastung der schweizerischen Bevölkerung mit Pestiziden. Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg. **64**, 459–479 (1973).
26. *Bundesamt für Umweltschutz (BUS):* Polychlorierte organische Verbindungen in Rheinfelden (Schweiz). Schriftenreihe Umweltschutz Nr. 18, Bundesamt für Umweltschutz, Bern. 1982.
27. *Wüthrich, C., Müller, F., Blaser, O.* und *Marek, B.:* Die Belastung der Bevölkerung mit Pestiziden und anderen Fremdstoffen durch die Nahrung. Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg. **76**, 260–276 (1985).
28. *Burns, J. E., Miller, F. M., Gomes, E. D.* and *Albert, R. A.:* Hexachlorobenzene exposure from contaminated DCPA in vegetable spraymen. Arch. Environm. Health **29**, 192–194 (1974).
29. *Burns, J. E.* and *Miller, F. M.:* Hexachlorobenzene contamination: Its effect in a Louisiana population. Arch. Environm. Health **30**, 44–48 (1975).
30. *Richter, E.* und *Schmid, A.:* Hexachlorbenzolgehalt im Vollblut von Kindern. Arch. Toxicol. **36**, 141–147 (1976).
31. *Siyali, D. S.:* Hexachlorobenzene and other organochlorine pesticides in human blood. Med. J. Aust. **2**, 1063–1066 (1972).
32. *Siyali, D. S.:* Polychlorinated biphenyls, hexachlorobenzene and other organochlorine pesticides in human milk. Med. J. Aust. **2**, 815–818 (1973).
33. *Acker, L.* und *Schulte, E.:* Über das Vorkommen von chlorierten Biphenylen und Hexachlorbenzol neben chlorierten Insektiziden in Humanmilch und menschlichem Fettgewebe. Naturwissenschaften **57**, 497 (1970).
34. *Acker, L.* und *Schulte, E.:* Chlorierte Kohlenwasserstoffe im menschlichen Körper. Umschau **71**, 848 (1971).
35. *Curley, A., Burse, V., Jennings, R.* and *Villaneuva, E.:* Chlorinated hydrocarbon pesticides and related compounds in adipose tissue from people of Japan. Nature **242**, 338–340 (1973).
36. *Mes, J., Campbell, D. S., Robinson, R. N.* and *Davies, D. J. A.:* Polychlorinated biphenyl and organochlorine pesticide residues in adipose tissue of Canadians. Bull. Environm. Contam. Toxicol. **17**, 196–203 (1977).
37. *Solly, S. R. B.* and *Shanks, V.:* Polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in human fat in New Zealand. N. Z. J. Sci. **17**, 535–544 (1974).
38. *Schüpbach, M. R.:* Persönliche Mitteilung. 1982.
39. *Schüpbach, M. R.* und *Egli, H.:* Organochlorpestizide und polychlorierte Biphenyle in Muttermilch. Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg. **70**, 451–463 (1979).
40. *Stacey, C. I.* and *Thomas, B. W.:* Organochlorine pesticide residues in human milk, Western Australia – 1970/71. Pestic. Monit. J. **9**, 64–66 (1975).
41. *Miller, J.:* Chlorinated hydrocarbon pesticide residues in Queensland human milk. Med. J. Aust. **2**, 261–265 (1973).
42. *Baaken, A. F.* and *Seip, M.:* Insecticides in human breast milk. Acta Pediat. Scand. **65**, 535–539 (1976).
43. *Goursaud, J., Luquet, F. M., Boudier, J. F.* et *Casalis, J.:* Sur la pollution du lait par les residues d'hexachlorobenzene (HCB). Ind. Alim. Agr. **89**, 31–35 (1972).
44. *Luquet, F. M., Goursaud, J.* et *Casalis, J.:* Pollution des laits de femme par les residus de pesticides organochlores en France. Lait **55**, 207–211 (1975).
45. *Polishuk, Z. W., Ron, M., Wassermann, M., Cucos, S., Wassermann, D.* and *Lemesch, C.:* Organochlorine compounds in human blood plasma and milk. Pestic. Monit. J. **10**, 121–129 (1977).

46. *Trigo Lorenzo, D.* and *Fernandez Garcia, M. I.:* Determination of organochlorine pesticide residues in human milk. Quim. Anal. **30**, 319–321. Chem. Abstr. **83**, 184211z (1976).
47. *Pesendorfer, H.:* Organochlorine pesticide and polychlorinated biphenyl residues in human milk (from the area of Vienna and Lower Austria). Wien. Klin. Wschr. **87**, 732–736 (1975).
48. *Peters, H. A., Gocmen, A., Cripps, D. J., Bryan, G. T.* and *Dogramaci, I.:* Epidemiology of hexachlorobenzene-induced porphyria in Turkey. Clinical and laboratory follow-up after 25 years. Arch. Neurol. **39**, 744–749 (1982).
49. *NIOSH:* Registry of toxic effects of chemical substances, Ed. 1980. US Depart. of Health and Human Services 1982.
50. *Cripps, D. J., Gocmen, A.* and *Peters, H. A.:* Porphyria turcica. Arch. Dermatol. **116**, 46–50 (1980).
51. *Cam, C.* and *Nigogosyan, G.:* Acquired toxic porphyria cutanea tarda due to hexachlorobenzene. J. Am. Med. Assoc. **183**, 88–91 (1963).
52. *Courtney, K. D.:* Hexachlorobenzene: A review. Environm. Research 20, 225–266 (1979).
53. *Buddecke, E.:* Grundriss der Biochemie. Walter de Gruyter, Berlin, New York 1977.
54. *Mendoza, C. E., Grant, D. L.* and *Shields, J. B.:* Body burden of hexachlorobenzene in suckling rats and its effects on various organs and on liver porphyrin accumulation. Environm. Physiol. Biochem. **5**, 460–464 (1975).
55. *Knauf, V.* and *Hobson, W.:* Hexachlorobenzene ingestion by female Rhesus monkeys: tissue distribution and clinical symptomatology. Bull. Environm. Contam. Toxicol. **21**, 243–248 (1979).
56. *Kuiper-Goodman, T., Grant, D. L., Moodie, C. A., Korsrud, G. O.* and *Munro, I. C.:* Subacute toxicity of hexachlorobenzene in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. **40**, 529–549 (1977).
57. *Vos, J. G., van der Maas, H. L., Musch, A.* and *Ram, E.:* Toxicity of hexachlorobenzene in Japanese Quail with special reference to Porphyria, liver damage, reproduction, and tissues residues. Toxicol. Appl. Pharmacol. **18**, 944–957 (1971).
58. *Koss, G., Koransky, W.* and *Steinbach, K.:* Studies on the toxicology of hexachlorobenzene. II. Identification and determination of metabolites. Arch. Toxicol. **35**, 107–114 (1976).
59. *Rozman, K., Mueller, W., Coulston, F.* and *Korte, F.:* Long-term feeding study of hexachlorobenzene in Rhesus monkeys. Chemosphere (2/3), 81–84 (1977).
60. *Renner, G.* and *Schuster, K. P.:* 2,4,5-Trichlorophenol, a new urinary metabolite of hexachlorobenzene. Toxicol. Appl. Pharmacol. **39**, 355–356 (1977).
61. *Villeneuve, D. C.* and *Hierlihy, S. L.:* Placental transfer of hexachlorobenzene in the rat. Bull. Environm. Contam. Toxicol. **13**, 489–491 (1975).
62. *Courtney, K. D., Copeland, M. F.* and *Robbins, A.:* The effects of pentachloronitrobenzene, hexachlorobenzene, and related compounds on fetal development. Toxicol. Appl. Pharmacol. **35**, 239–256 (1976).
63. *Grant, D. L., Phillips, W. E. J.* and *Hatina, G. V.:* Effect of hexachlorobenzene on reproduction in the rat. Arch. Environm. Contam. Toxicol. **5**, 207–216 (1977).
64. *Linder, R. E., Edgerton, T. R., Svendsgaard, D. J.* and *Moseman, R. F.:* Long-term accumulation of hexachlorobenzene in adipose tissue of parent and filial rats. Toxicology Letters **15**, 237–243 (1983).
65. *Villeneuve, D. C., van Logten, M. J., den Tonkelaar, E. M., Greve, P. A., Vos, J. G., Speijers, G. J. A.* and *van Esch, G. J.:* Effect of food deprivation on low level hexachlorobenzene exposure in rats. Sci Total Environm. **8**, 179–186 (1977).

66. *Goerz, G., Vizethum, W., Bolsen, K., Krieg, Th.* und *Lissner, R.:* Hexachlorbenzol (HCB)-bedingte Porphyrie der Ratte. Einfluss von HCB-Metaboliten auf die Haembiosynthese. Arch. Dermatol. Res. **263**, 189–196 (1978).
67. *Mehendale, H. A., Fields, M.* and *Matthews, H. B.:* Metabolism and effects of hexachlorobenzene on hepatic microsomal enzymes in the rat. J. Agric. Food Chem. **23**, 261–265 (1975).
68. *Franklin, R. B., Breger, R. K.* and *Lech, J. J.:* Comparative effects of hexachloro- and hexabromobenzene on hepatic monooxygenase activity of male and female rats. J. Toxicol. Environm. Health **12**, 223–234 (1983).
69. *Goldstein, J. A., Friesen, M., Scotti, T. M., Hickman, P., Hass, J. R.* and *Bergman, H.:* Assessment of the contribution of chlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans to hexachlorobenzene-induced toxicity, porphyria, changes in mixed function oxygenases, and histopathological changes. Toxicol. Appl. Pharmacol. **46**, 633–649 (1978).
70. *Turner, J. C.* and *Green, R. S.:* Effect of hexachlorobenzene on microsomal enzyme systems. Biochem. Pharmacol. **23**, 2387–2390 (1974).
71. *Khera, K. S.:* Teratogenicity and dominant lethal studies on hexachlorobenzene in rats. Food Cosmet. Toxicol. **12**, 471–477 (1974).
72. *Simon, G. S., Tardiff, R. G.* and *Borzelleca, J. F.:* Failure of hexachlorobenzene to induce dominant lethal mutations in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. **47**, 415–419 (1979).
73. *Dijck, van, P.* and *van de Voorde, H.:*Mutagenicity versus carcinogenicity of organochlorine insecticides. Med. Fac. Landbouww. Rijksuniv. Gent **41**, 1491–1498 (1976).
74. *Guerzoni, M. E., del Cupolo, L.* and *Ponti, I.:* Mutagenic activity of pesticides. Riv. Sci. Tecn. Alim. Nutr. Um. **6**, 161–165 (1976).
75. *Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W.* and *Zeiger, E.:* Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. Environm. Mutagen. Suppl. **1**, 3–142 (1983).
76. *Lambrecht, R. W., Ertuerk, E., Grunden, E. E., Peters, H. A., Morris, C. R.* and *Bryan, G. T.:* Renal tumors in rats chronically exposed to hexachlorobenzene. Carcinogenesis **24**, 59 (1983).
77. *Theiss, J. C., Stoner, G. D., Shimkin, M. B.* and *Weisburger, E. K.:* Test for carcinogenicity of organic contaminants of United States drinking waters by pulmonary tumor response in strain A mice. Cancer Research **37**, 2717–2720 (1977).
78. *Shirai, T., Miyata, Y., Nakanishi, K., Murasaki, G.* and *Ito, N.:* Hepatocarcinogenicity of polychlorinated terphenyl (PCT) in ICR mice and its enhancement by hexachlorobenzene. Cancer Letters **4**, 271–275 (1978).
79. *Farber, E.:* The sequential analysis of liver cancer induction. Biochim. Biophys. Acta **605**, 149–166 (1980).
80. *Pereira, M. A., Herren, S. L., Britt, A. L.* and *Khoury, M. M.:* Sex difference in enhancement of GGTase-positive foci by hexachlorobenzene and lindane in rat liver. Cancer Letters **15**, 95–101 (1982).
81. *Pitot, H. C., Barsness, L.* and *Goldsworthy, T.:* Biochemical characterization of stages of hepatocarcinogenesis after a single dose of diethylnitrosamine. Nature **271**, 456–458 (1978).
82. *Habs, H.* und *Habs, M.:* Extrapolationsmodelle. In: Beurteilung des Risikos kleiner Dosen von krebserzeugenden Stoffen für den Menschen. Berichte 2/83 Umweltbundesamt Berlin 1983.
83. *Rey, G.* und *Kreuter, U.:* Statistik im Laboratorium. Separatdruck der Schweizerischen Laboratoriums-Zeitschrift SLZ, Basel 1981.

84. *Habitability of the Love Canal Area:* An analysis of the technical basis for the decision on the habitability of the emergency declaration area – a technical memorandum (Washington, DC: US Congress, Office of Technology Assessment, OTA-TM-M-13, June 1983).
85. *Tonkelaar, den, E. M., Verschuuren, H. G., Bankovska, J., de Vries, T., Kroes, R.* and *van Esch, G. J.:* Hexachlorobenzene toxicity in pigs. Toxicol. Appl. Pharmacol. **43**, 137–145 (1978).
86. *Thomas, R. L., Vernet, J. P.* and *Frank, R.:* DDT, PCBs and HCB in the sediments of lake Geneva and the upper Rhone river. Environm. Geology **5**, 103–113. (1984).

Prof. Dr. Ch. Schlatter
Dr. U. Schoch
Institut für Toxikologie der
Eidg. Technischen Hochschule
und der Universität Zürich
Schorenstrasse 16
CH-8603 Schwerzenbach