Arch. Toxikol. 29, 85—95 (1972)
© by Springer-Verlag 1972

Aufnahme und Verteilung nach Inhalation polychlorierter Biphenyle (PCB)*

H. F. Benthe, J. Knop und A. Schmoldt

Pharmakologisches Institut der Universität Hamburg

Eingegangen am 7. Oktober 1971

Absorption and Distribution of Polychlorinated Biphenyls (PCB) after Inhalatory Application

Abstract. In male rats, after a single exposure to aerosol of a PCB-mixture of low chlorinated biphenyls (Pydraul A 200, Monsanto), absorption and distribution were studied by measurements of PCB concentration in different organs. By this method of inhalatory application a very good absorption is shown. Depending on durating of PCB exposure we observed a rapid increase of PCB concentration in liver; the concentration after 15 min was already more than 50% of maximum concentration attained after nearly 2 hours (70 µg/g tissue). Concentration in fat after 30 min of exposure is 14 µg/g tissue (about 27% of liver concentration) whereas in brain tissue we found only 9 µg PCB/g tissue (= 17% of liver concentration) at this time.

Dependent on time passed after the end of aerosol application we measured a rapid increase of PCB concentration in liver during 24 hours, accompanied by an increase in levels in brain and fat. In the course of 2 days brain and liver concentration fall to a minimum value, whereas in fat a maximum is reached (200 µg/g tissue), which remains constant afterward.

There was no toxic fatty degeneration of liver under these experimental conditions.

Explanation of PCB accumulation in liver and distribution from organ to fat is discussed.

Key words: Polychlorinated Biphenyls (PCB) — Absorption and Distribution — Environmental Contamination — Toxicity.

Zusammenfassung. Nach einmaliger Exposition männlicher Ratten mit Aerosolen eines technischen PCB-Gemisches aus niedrig chlorierten Biphenylen (Pydraul A 200, Monsanto) wurde die Resorption und Verteilung durch Messung der PCB-Konzentrationen in verschiedenen Organen untersucht. In Abhängigkeit von der Dauer der Aerosol-Exposition wird eine steile Zunahme der PCB-Konzentration in der Leber gefunden; sie beträgt bereits nach 15 min mehr als 50% des Maximalwertes, dem sich der Wert nach 2 Std mit 70 µg/g Gewebe nähert. Die Konzen-

* Mit dankenswerter Unterstützung durch das Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit.

MONS 069325

tration im Fettgewebe erreicht nach 30 min Expositionsdauer 14 µg PCB/g Gewebe, d.h. 27% der Konzentration in der Leber; im Gehirn liegt die Konzentration bei 9 µg/g Gewebe (= 17% der Leberkonzentration).

Messungen in Abhängigkeit von der Zeit nach der Aerosol-Applikation zeigen einen raschen Abfall der PCB-Konzentration in der Leber innerhalb eines Tages und eine Zunahme im Gehirn und Fettgewebe. Nach 2 Tagen sind die Hirn- und Leberkonzentrationen auf ein Minimum abgesunken, im Fettgewebe jedoch auf einen konstanten Maximalwert von 260 µg/g Gewebe angestiegen.

Eine toxische Leberverfettung wurde unter diesen Versuchsbedingungen nicht gefunden.

Mögliche Erklärungen der PCB-Akkumulation in der Leber und der Umverteilung in das Fettgewebe werden diskutiert.

Schlüsselwörter: Polychlorierte Biphenyle (PCB) — Aufnahme und Verteilung — Umweltverschmutzung — Toxicität.

Polychlorierte Biphenyle (PCB) finden heute ausgedehnte industrielle Verwendung als Weichmacher bei der Herstellung von Kunststoffen und Lacken, als Kühlmittel und Isolationsmaterial in der Elektrotechnik und als schwer entflammbare wasserfreie Hydraulikflüssigkeiten in der Fördertechnik, z.B. im Bergbau. Zur Verwendung kommen je nach den physikalischen Erfordernissen Gemische mit einem Chlorgehalt von 30—65% (*Di-bis-Heptachlordiphenyl*).

Über die toxikologischen Eigenschaften dieser Substanzen liegen bisher nur wenige Untersuchungen vor. So fanden Drinker et al. (1937) beim Zusatz von PCB-Dämpfen zur Atemluft im chronischen Versuch mit Ratten progrediente Leberschäden, die Treon et al. (1950) auch nach oraler und Müller (1944) nach cutaner Resorption an Meerschweinchen, Ratten und Kaninchen bestätigen konnten. Bei Menschen wurden *chloracneähnliche Kontaktdermatitiden beobachtet* (Meigs et al., 1954). Weitere toxikologische Untersuchungen erscheinen heute neben der breiten Verwendung vor allem deswegen erforderlich, weil seit 1966 bei Rückstandsanalysen neben Pesticiden auch PCB gefunden werden. Sie finden sich in küstennahen Gewässern Nordamerikas (Risebrough et al., 1968; Duke et al., 1970) und Nordeuropas (Holmes et al., 1967; Holden u. Marsden, 1967; Koeman et al., 1969) im Wasser, Meeresboden, in Muscheln, Algen, Fischen, Meersäugern und fischfressenden Vögeln und deren Eiern.

Auch im Fettgewebe und in der Muttermilch des Menschen sind bereits PCB's nachgewiesen; die Konzentrationen liegen in der gleichen Größenordnung wie die des DDT (Biros et al., 1970; Acker u. Schulte, 1970).

Im technischen Einsatz der PCB's als schwer entflammbare Hydraulikflüssigkeiten stellt die Inhalation dieser Flüssigkeiten für den Menschen die häufigste Expositionsform dar. Bei technischen Störungen (Ausblasen überhitzter Kupplungen, Leckagen in Drucksystemen) ent-

MONS 069326

stehen nämlich sehr stabile Aerosole dieser Verbindungen. Auf diese Weise können in geschlossenen Räumen für relativ lange Zeit außerordentlich hohe Konzentrationen auftreten.

Da die meisten bisherigen toxikologischen Untersuchungen nur nach oraler, intraperitonealer und cutaner Applikation des PCB erfolgten, erschien es erforderlich, die toxikologischen Eigenschaften nach einer Aerosol-Applikation im Tierversuch zu klären. Zur Verwendung kam das PCB-Gemisch Pydraul A 200[2] (im folgenden A 200 genannt), das als hydraulische Flüssigkeit in der Fördertechnik sehr häufig angewandt wird. Der Chlorgehalt beträgt 42%.

Material und Methoden

Die Untersuchungen wurden an männlichen Wistar-Ratten (220—300 g) durchgeführt, denen 15—20 Std vor Versuchsbeginn das Futter (Altromin) entzogen wurde. Das Aerosol wurde in einem Aerosol-Generator (Dräger; Teilchengröße 0,5—3 μ bei 3—5 atü) bei 150° C erzeugt. Nach Passage einer leeren Waschflasche zur Abkühlung und Abscheidung größerer Partikel wurde das Aerosol über eine kurze Schlauchverbindung (⌀ 20 mm) in eine geschlossene quaderförmige Plexiglaskammer (43 × 81 × 37 cm) geleitet. Einlaß- und Auslaßstutzen (⌀ 20 mm) waren in Bodennähe an den gegenüberliegenden Schmalseiten der Kammer angebracht. Als Tierbehälter für maximal 6 Ratten diente ein weitmaschiger Gitterstahlkäfig (Plexiglas; 21 × 33 × 22 cm), der in den räumlichen Mittelpunkt der oben beschriebenen Aerosolkammer gestellt wurde.

Der Generator lieferte für die gesamte Versuchsdauer ein sehr stabiles gleichbleibendes Aerosol, der Luftdurchsatz betrug 1 m³/Std. Zur Bestimmung der Aerosolkonzentration wurde ein vorgewärmter Standcylinder (1,5 l) in die Kammer eingebracht, nach ca. 30 min verschlossen und sofort in einem Eis-NaCl-Gemisch gekühlt. Das niedergeschlagene PCB wurde in Heptan gelöst und in einem aliquoten Anteil photometrisch die PCB-Konzentration bestimmt. Die zu verschiedenen Versuchszeiten vorgenommene PCB-Bestimmung ergab einheitliche Werte von 30,4 ± 3,4 g/m³.

Nach der Aerosolexposition wurden die Tiere entweder sofort oder nach der angegebenen Zeit durch Genickschlag und Decapitation getötet. Bis dahin erhielten sie Futter und Wasser ad libitum.

Die Extraktion der Gewebslipide erfolgte entweder sofort nach Entnahme der Organe oder nach Lagerung der Organe bei – 25° C. Die Leber wurde vor der Entnahme zur vollständigen Entblutung von der Aorta abdom. her mit 0,9% NaCl durchströmt. Zur Untersuchung des Fettgewebes wurde nur das retroperitoneale Fettgewebe verwendet. Da die Lipide nicht weiter aufgetrennt wurden, beziehen sich die folgenden Angaben für Fett und Lipid immer auf den Chloroform-Gesamtextrakt.

1,0 g Gewebe wurde mit wasserfreiem Na_2SO_4 zu einem trockenen Pulver verrieben und zweimal mit 50 ml $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Die filtrierten $CHCl_3$-Extrakte wurden vereinigt und im Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Die Fettbestimmung geschah gravimetrisch nach Trocknung über $CaCl_2$ bis zur Gewichtskonstanz. Ca. 50 mg des Lipids wurden genau gewogen und mit 10%iger äthanolischer Kalilauge 2 Std unter Rückflußkühlung gekocht und anschließend zur Trockne eingedampft. Die verseiften Fette wurden in 3 ml Wasser aufgenommen und

[2] Wir danken der Herstellerfirma Monsanto für die freundliche Überlassung des Präparates.

MONS 069327

die wäßrige Phase mit 6 ml Heptan ausgeschüttelt. Je 5 ml Heptan wurden abgehoben, gesammelt und im Rotationsverdampfer zur Trockne abdestilliert. Der Rückstand wurde in 1,0 ml Heptan gelöst.

Da gaschromatographische Meßmethoden nicht zur Verfügung standen, wurde die Heptan-Lösung dünnschichtchromatographisch aufgetrennt (Kieselgel mit Fluoreszenzindikator Riedel de Haen, Laufmittel: 2 mal mit Petroleum-Benzin Kp 40—60° C), die der Referenzsubstanz entsprechenden Flecke mit insgesamt 5 ml Heptan *extrahiert und bei 248 nm im Spektralphotometer PMQ 2* (Zeiss) gemessen. Das UV-Spektrum des eingesetzten PCB-Gemisches und jeder der beiden aus dem Chromatogramm isolierten Flecke weist eine Absorptionsbande zwischen 245 und 250 nm auf, die sich zur quantitativen Bestimmung eignet. Die Summe der einzeln isolierten Chromatogrammflecke ergab den gleichen Wert wie die nicht chromatographierte gleiche Menge Ausgangssubstanz. Die Empfindlichkeit dieser Methode war für die Untersuchungen voll ausreichend (untere Nachweisbarkeitsgrenze 0,3 µg/ml). Die Dünnschichtchromatographie hat weiterhin den Vorteil, daß weitere aufwendige Methoden des „clean up" *nicht mehr erforderlich sind.* Die Ausbeute der zu Gewebshomogenaten zugesetzten Mengen A200 (15—75 µg/g Gewebe) betrug für: Leber 72,6 ± 6,0 %, Hirn 75,1 ± 3,1 % und Fettgewebe 69,1 ± 8,8 %. Für die Berechnungen wurde einheitlich ein Wert von 72 % zugrunde gelegt.

Zur Bestimmung des Glykogengehaltes der Leber wurden 400 mg Gewebe mit 3 ml 4 N KOH 20 *min* gekocht und zentrifugiert. Das Sediment wurde in 3 ml Äthanol (96 %) suspendiert und in der Siedehitze erneut gefällt. Das Glykogen wurde in 2 ml 4 N HCl 60 min lang bei 100° C hydrolysiert, das Hydrolysat mit KOH und K_2CO_3 *neutralisiert* und *auf 100 ml aufgefüllt. Die Bestimmung der so* erhaltenen Glucose aus Glykogen erfolgte enzymatisch mit Hexokinase, Glucose-6-Phosphatdehydrogenase und NADP durch Messung des entstehenden NADPH bei 366 nm.

Alle Chemikalien waren analysenrein, die organischen Lösungsmittel waren *spektralrein* (Uvasol Merck), die Glucosebestimmung erfolgte mit der Glucose-Test-Kombination (Boehringer Mannheim).

Die statistische Auswertung der Untersuchungen an 4—6 Tieren erfolgte nach dem unverbundenen *t*-Test. *Es wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zugrunde gelegt.*

Ergebnisse

Da PCB's als lebertoxisch gelten, stand die Frage der Aufnahme von Pydraul A 200 in die Leber im Vordergrund der Untersuchung.

Wie aus Abb. 1 ersichtlich, genügte schon eine Einwirkungszeit des Aerosols von 15 min, um über 50 % der maximalen Einlagerung in die Leber zu erreichen. Die Kurve der Aufnahme verläuft danach wesentlich flacher und nähert sich nach 2 Std mit einem Wert von 69,7 µg/g Leberfeuchtgewicht der *maximalen Konzentration. In Kenntnis* dieser schnellen Aufnahme in die Leber wurde die Einwirkungszeit in den Folgeuntersuchungen auf 30 min begrenzt.

Zur Untersuchung der Frage, wie lange das verwendete PCB-Gemisch in der Leber unverändert gespeichert bleibt, wurden die Tiere nicht sofort nach der Aerosol-Exposition getötet, sondern nach 12- bzw. 24stündigen Abständen. Während dieser Zeit wurden die Ratten wieder gefüttert. Da es durch Auffütterung nach 24 Std Hunger (vor der Aerosol-Gabe) zu physiologischen Änderungen des Lebergewichtes und

MONS 069328

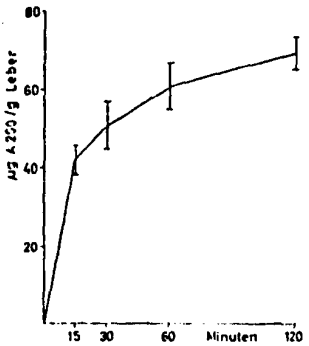

Abb. 1. Aufnahme von A 200 in die Leber in Abhängigkeit von der Expositionszeit. Mittelwerte von 6 Ratten ± $s\bar{x}$

Fettgehalts kommt, erfolgten die Angaben der A 200-Konzentration in µg g Leberlipid.

Abb. 2 zeigt die Konzentrationsabnahme in Abhängigkeit von der Zeit. Bereits nach 12 Std war der Gehalt auf weniger als die Hälfte der Ausgangsmenge abgesunken. Nach 2 Tagen stellte sich die PCB-Konzentration auf einen Wert von 96 µg g Leberlipid ein.

Diese Befunde ließen die Frage offen, ob es sich hierbei um Metabolisierungsprozesse, Ausscheidung oder um eine Umverteilung in andere Organe handelt.

Da es sich bei den PCB's um hoch lipophile Substanzen handelt, die neben Pestiziden im tierischen Fettgewebe gefunden werden, wurde das retroperitoneale Fettgewebe der Ratte unter denselben Versuchsbedingungen wie bei der Leberuntersuchung analysiert. Dabei stellte sich heraus, daß sofort nach der Aerosol-Exposition mit 19,3 µg g Lipid (entspr. 14 µg g Fettgewebe) nur Spuren PCB im Fettgewebe nachweisbar waren. Nach 12 Std ist nur eine geringe Konzentrationssteigerung meßbar, erst nach 36 Std erreicht der A 200-Gehalt ein Maximum von 352 µg Fett. Dieser Wert wird nach 72 Std nicht wesentlich unterschritten (Abb. 3). Diese Befunde sprechen gegen eine alleinige, bisher unklare Elimination durch die Leber, vielmehr scheint zunächst ein Abtransport ins Fettgewebe stattzufinden.

MONS 069329

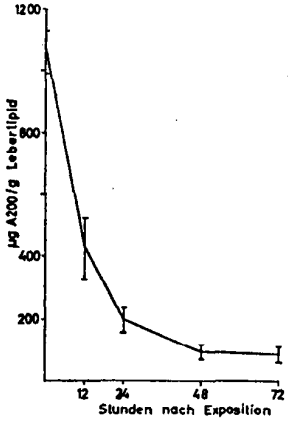

Abb. 2. Zeitabhängige A 200-Konzentrationsabnahme der Leber nach 20 min Aerosol-Exposition. Mittelwerte von 6 Ratten ± sd

Wie beim DDT ist es auch hier von besonderem toxikologischen Interesse, ob sich PCB's im Gehirn nachweisen lassen. Dazu wurden wieder die gleichen Versuchsbedingungen gewählt. Im Gegensatz zu den Befunden im Fettgewebe konnte schon sofort nach der Exposition mit A 200 dieses im Gehirn nachgewiesen werden. Die Messungen in Abhängigkeit von der Zeit nach der Exposition (Abb. 4) ergaben eine Konzentrationszunahme bis auf einen Wert von 226 µg/g Hirnlipid nach 24 Std. Danach erfolgte eine Abnahme bis zur Konzentrationsgleichheit mit Leberlipid.

Zur Prüfung der Frage, ob A 200 in Form des eingeatmeten Aerosols zu einer toxischen Leberverfettung führt, wurde der Leberfettgehalt in Abhängigkeit von der Expositionszeit bestimmt und mit den unbehandelten Kontrolltieren verglichen. Dabei mußte darauf geachtet werden, daß auch die Kontrolltiere 24 Std nüchtern blieben, da sich der Fettgehalt unter Hunger erhöht (Ekmann, 1949).

Daß es sich um eine dissimilatorische Stoffwechsellage handelte, wurde am Leberglykogengehalt überprüft, der nach 24 h Nahrungs-

MONS 069330

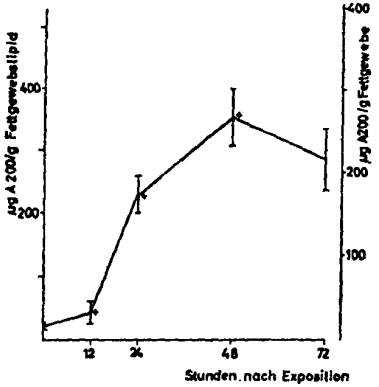

Abb. 3. Zeitabhängiger Konzentrationsverlauf von A 200 im Fettgewebe nach 30 min Aerosol-Exposition. Mittelwerte von 6 Ratten ± *sz*. + = signifikante Differenz benachbarter Werte

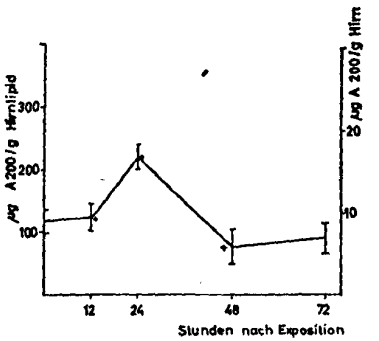

Abb. 4. A 200-Konzentration des Gehirns in Abhängigkeit von der Zeit nach 30 min Aerosol-Exposition. Mittelwerte von 5 Ratten ± *sz*. + = signifikante Differenz benachbarter Werte

MCNS 069331

Tabelle 1. Verhalten des Leberfettgehaltes (g-%) und des relativen Lebergewichtes (g-% Körpergewicht) in Abhängigkeit von der Dauer der Exposition mit A 200 Aerosol. Mittelwerte von 6 Ratten ± s

	Kontrolle normal ernährt	Kontrolle 24 Std nüchtern	Dauer der Aerosol-Exposition 15 min	30 min	60 min	120 min
Leberfett (g-%)	3,6 ± 0,4	4,9 ± 0,8	4,7 ± 0,6	4,8 ± 0,5	4,3 ± 0,5	5,1 ± 0,1
relatives Lebergewicht (g-%)	3,8 ± 0,3	2,8 ± 0,1	3,1 ± 0,5	2,9 ± 0,2	3,0 ± 0,1	3,0 ± 0,2

Tabelle 2. Verhalten des Leberfettgehaltes (g-%) und des relativen Lebergewichtes (g-% Körpergewicht) nach 30 min Aerosol-Exposition in Abhängigkeit von der Zeit. Mittelwerte von 6 Ratten ± s

	Kontrolle 24 Std nüchtern, 24 Std Nahrung	Kontrolle 24 Std nüchtern	Zeit nach Aerosol-Exposition (30 min) 0 Std	12 Std	24 Std	48 Std	72 Std
Leberfett (g-%)	3,0 ± 0,2	4,9 ± 0,8	4,8 ± 0,5	3,4 ± 0,4	2,9 ± 0,3	2,8 ± 0,4	3,0 ± 0,1
relatives Lebergewicht (g-%)	4,5 ± 0,4	2,8 ± 0,1	2,9 ± 0,2	5,0 ± 0,3	4,2 ± 0,5	4,0 ± 0,4	4,3 ± 0,4

entzug auf Null abgesunken war (normal ernährte Kontrollen 3,5 ± 0,9 g-%). Als weiterer bedingt gültiger Parameter einer Leberschädigung wurde das relative Lebergewicht gemessen. Aus Tabelle 1 geht hervor, daß auch eine 2stündige Aerosol-Applikation zu keiner signifikanten Veränderung, weder des Leberfettgehaltes noch des relativen Gewichtes der Leber, gegenüber der Kontrolle führt.

Um zu überprüfen, ob die Leberveränderungen vielleicht erst mit einer zeitlichen Verzögerung auftreten, wurden die Parameter bis zu 72 Std nach einer Exposition von 30 min verfolgt. Die in Tabelle 2 wiedergegebenen Meßwerte unterscheiden sich wiederum nicht von den Kontrollwerten. Die Erniedrigung der Lipidwerte auf subnormale Werte nach Wiederauffütterung läßt sich als Einschwingvorgang deuten.

MONS 069332

Diskussion

Bei plötzlich auftretenden Leckagen in hydraulischen Drucksystemen (~120 atü) und unter Druck stehenden Wärmeaustauschern entstehen sehr stabile Aerosole, denen das Bedienungspersonal für längere Zeit ausgesetzt sein kann. Um diese Situationen in Modellversuchen nachzuahmen, wurden die Ratten nur einmal für relativ kurze Zeit dem PCB-Aerosol ausgesetzt. Diese Versuchsanordnung hatte darüber hinaus den Vorteil, die Kinetik der PCB-Verteilung studieren zu können. Die rasche Aufnahme in die Leber und die Messung der maximalen Konzentration sofort nach der Exposition deuten darauf hin, daß PCB sofort in den Blutkreislauf gelangt und nicht erst in den Alveolen abgelagert wird (s. Abb. 1 und 2).

Wegen der lipophilen Eigenschaften und der strukturellen Verwandtschaft zum DDT wurde vor allem die Verteilung in diejenigen Organe untersucht, die auch für DDT und ähnliche Pesticide von hauptsächlich toxikologischem Interesse sind. Dazu rechnen Gehirn, Leber und Fettgewebe (Kagan, 1969). Besonders über die Hepatotoxicität der PCB's ist schon in früheren Arbeiten berichtet worden (Drinker et al., 1937; Treon et al., 1956; Miller, 1944). Die vornehmlich pathohistologischen Untersuchungen ließen jedoch die quantitativen PCB-Analysen in den Organen unberücksichtigt.

Während bei der enteralen Resorption eine hohe PCB-Konzentration in der Leber zu erwarten ist, war es bei der Aerosol-Applikation überraschend, ebenfalls in der Leber die höchste Konzentration zu finden. Dagegen wurden im Gehirn, trotz der vielfach höheren Durchblutung, nur 11% der Leberkonzentration (bezogen auf ppm Lipide) bzw. 17% (bezogen auf ppm Feuchtgewebe) gefunden. Im Fettgewebe sind sofort nach der Exposition nur Spuren PCB nachweisbar. In der Folgezeit nach der Exposition änderte sich das Verteilungsmuster. Innerhalb der ersten 24 Std fällt der PCB-Gehalt in der Leber exponentiell, gleichzeitig steigt die Konzentration im Gehirn und im Fettgewebe auf gleiche Werte an (bezogen auf ppm Lipid). Im Gehirn sinkt aber der Gehalt nach 48 Std unter den Ausgangswert und erreicht wie die Leber ein Niveau von 80 ppm Lipid, das sich in beiden Organen auch nach 72 Std nicht mehr signifikant ändert. Im Fettgewebe wird das Maximum erst am 2. Tage nach der Exposition erreicht. Der Wert von 352 ppm wird auch am 3. Tage noch nicht signifikant unterschritten. Diese Befunde lassen sich nur als eine Umverteilung des PCB aus der Leber ins Fettgewebe deuten.

Warum das eingesetzte PCB-Gemisch sich anfangs überwiegend in der Leber ablagert, ist noch ungeklärt. Die höhere Durchblutung der Leber dürfte die Akkumulation nicht allein erklären können. Denn selbst

MONS 069333

das noch besser durchblutete Gehirn erreicht während der 30 min dauernden Exposition nur 17% der in der Leber gemessenen Gewebskonzentrationen. Die Hirnkonzentration steigt aber in der Phase der Umverteilung von der Leber in das Fettgewebe noch weiter an, obgleich die Plasmakonzentration dann niedriger als zur Zeit der Exposition liegt. Möglicherweise könnte zur Erklärung der PCB-Anreicherung in der Leber der Umstand beitragen, daß die Ratten vor Versuchsbeginn 20 Std lang nüchtern gehalten wurden. Vielleicht reicht diese Zeit schon aus, den Stoffwechsel auf die Bedingungen des Hungers umzustellen. Für den Fettstoffwechsel bedeutet dies eine Erhöhung der Lipolyse bei gleichzeitiger gehemmter Triglyceridaufnahme in das Fettgewebe.

Die in Freiheit gesetzten unveresterten Fettsäuren werden, an Plasmaalbumin gebunden, in die Leber aufgenommen, wo sie der Energiegewinnung dienen und infolge gehemmter Lipoproteinsynthese als Triglyceride vermehrt abgelagert werden (Tarnowski u. Seitz, 1970). Der erhöhten Triglycerid-Konzentration der Leber könnte dann eine vermehrte PCB-Aufnahme parallel gehen. Vorläufige Ergebnisse aus Untersuchungen mit gefütterten Ratten bei sonst gleicher Versuchsanordnung bestätigen diese Hypothese insofern, als die PCB-Konzentration der Leber zu Anfang tatsächlich etwas niedriger gefunden wurde, sie liegt aber immer noch höher als in den anderen Organen.

Über die PCB-Umverteilung aus der Leber in das Fettgewebe ist bisher nichts veröffentlicht worden. Grant et al. (1971) berichten über die Verteilung nach oraler Applikation und finden bei dieser länger anhaltenden Resorption im Fettgewebe gleich zu Beginn der Untersuchung höhere Werte als in der Leber.

In welchem Umfang neben der Umverteilung auch Eliminations- und Metabolisierungsprozesse ablaufen, ist ebenfalls noch unbekannt. Nach Untersuchungen der enteralen Resorption bei liegendem Gallengangs- und Harnkatheter konnte unverändert ausgeschiedenes PCB innerhalb der ersten 9 Std nicht nachgewiesen werden (Benthe u. Schmoldt, in Vorbereitung). Über die Elimination der PCB's nach längeren Zeiträumen ist bekannt, daß Verbindungen mit niedrigem Chlorgehalt schneller eliminiert werden, als höher chlorierte Biphenyle (Grant et al., 1971).

Die bereits zitierte Lebertoxicität äußert sich in zentraler Atrophie und fettiger Degeneration sowie in einer Porphyrie (de Vos u. Koeman, 1970). Unter den Versuchsbedingungen einer einmaligen, kurzzeitigen Aerosol-Applikation wurde jedoch weder eine Zunahme des Lipidgehaltes noch des relativen Lebergewichtes gefunden. Auch histologisch waren lichtmikroskopisch keine pathologischen Veränderungen erkennbar. Aus anderen Untersuchungen (Nissen, 1971) geht jedoch hervor,

MONS 069334

daß bei längeren Expositionszeiten der Leberfettgehalt ansteigt und die Leberfunktionen pathologisch verändert werden.

Literatur

Acker, L., Schulte, E.: Über das Vorkommen von chlorierten Biphenylen und Hexachlorbenzol neben chlorierten Insektiziden in Humanmilch und menschlichem Fettgewebe. Naturwissenschaften **57**, 497 (1970).

Benthe, H. F., Schmoldt, A.: *Renale und biliäre Elimination von polychlorierten* Biphenylen (PCB). In Vorbereitung.

Biros, F. J., Walker, A. D., Medbery, A.: Polychlorinated biphenyls in human adipose tissue. Bull. Environ. Contam. Toxicol. **5**, 317 (1970).

Drinker, C. K., Warren, M. F., Bennet, G. A.: The problem of possibly systemic effects from certain chlorinated hydrocarbons. J. industr. Hyg. **19**, 283 (1937).

Duke, T. W., Lowe, J. I., Wilson, A. J., Jr.: A polychlorinated biphenyl (Aroclor® 1254) in the water, sediment, and biota of Escambia Contam. Toxicol. **5**, 171 (1970).

Ekmann, C. A., Holmgren, H.: The effect of alimentary factors on glycogen rhythme and distribution of glycogen in the liver lobule. Anat. Rec. **104**, 189 (1949).

Grant, D. L., Phillips, W. E. J., Villeneuve, D. C.: Metabolism of a polychlorinated biphenyl (Aroclor® 1254) mixture in the rat. Bull. Environ. Contam. Toxicol. **6**, 102 (1971).

Holden, A. V., Marsden, K.: *Organochlorine pesticides in seals and porpoises.* Nature (Lond.) **216**, 1274 (1967).

Holmes, D. C., Simmons, J. H., Tatton, J. O. G.: Chlorinated hydrocarbons in British wildlife. Nature (Lond.) **216**, 227 (1967).

Kagan, Y. S.: Harmful effect of DDT. Residue Rev. **27**, 38 (1969).

Koeman, J. H., Ten Noever de Brauw, M. C., Vos, R. H. de: Chlorinated biphenyls in fish, mussels, and birds from the river Rhine and the Netherlands coastal areas. Nature (Lond.) **221**, 1126 (1969).

Meigs, J. W., Albom, J. J., Kartin, B. C.: Chloracne from an unusual exposure to Aroclor®. J. Amer. med. Ass. **154**, 1417 (1954).

Miller, J. W.: Pathologic changes in animals exposed to a commercial chlorinated diphenyl. Publ. Hlth Rep. (Wash.) **59**, 1085 (1944).

Nissen, K.: Der Einfluß chlorierter Diphenyle auf die Leberfunktion von Ratten. Dissertation Hamburg (1970).

Risebrough, R. W., Peakall, D. B., Herman, S. G., Kirven, M. N.: Polychlorinated biphenyls in the global ecosystem. Nature (Lond.) **220**, 1098 (1968).

Tarnowski, W., Seitz, H. J.: Regulation des Fettstoffwechsels im Hunger und nach Wiederauffütterung mit Kohlehydraten. Internist (Berl.) **11**, 161 (1970).

Treon, J. F., Cleveland, F. P., Cappel, J. W., Atchley, R. W.: The toxicity of the vapors Aroclor® 1242 and Aroclor® 1254. Amer. industr. Hyg. Ass. J. **17**, 204 (1956).

Vos, G. H., Koemann, J. H.: Comparative *toxicologic study with polychlorinated* biphenyls in chickens with special reference to porphyria, edema formation, liver necrosis, and tissue residues. Toxicol. appl. Pharmacol. **17**, 656 (1970).

Prof. Dr. H. F. Benthe
Pharmakologisches Institut
der Universität
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf
D-2000 Hamburg 20
Martinistraße 52
Deutschland

MONS 069335