

Zur Exkretion von oral verabreichtem Pentachlorphenol in die Kuhmilch

Autor(en): **Zimmerli, B. / Marschall, Therese / Marek, B.**

Objektyp: **Article**

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

Band (Jahr): **71 (1980)**

Heft 3

PDF erstellt am: **22.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-983524>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Zur Exkretion von oral verabreichtem Pentachlorphenol in die Kuhmilch*

B. Zimmerli, Therese Marschall und B. Marek
Bundesamt für Gesundheitswesen, Bern

Einleitung

Pentachlorphenol (PCP) und sein Natriumsalz gehören, neben Tributylzinnverbindungen, zur Zeit zu den wichtigsten organischen Wirkstoffen zur Verhinderung der Holzzerstörung durch Pilze (1). Während über die chronische Toxizität von Tributylzinnverbindungen nur wenig bekannt ist, liegen über diejenige von PCP umfangreiche Untersuchungen vor. Für eine Uebersicht wird auf die Literatur verwiesen (2, 3). Technisches PCP kann verschiedene chlorhaltige, toxische Substanzen (Dibenzo-p-dioxine, Dibenzofurane, Diphenyläther) enthalten (4), die sich in der Nahrungskette anreichern können. Wegen des großen Einsatzgebietes von PCP (Holz, Klebstoffe, Leder, Papier, Textilien, Stricke, wasserverdünnbare Anstriche usw.) wurden aus Gründen des Umweltschutzes und der Hygiene in der Schweiz Reinheitsanforderungen für technisches PCP festgelegt: 1 mg Hexachlor-dibenzo-p-dioxine (Summe aller Isomeren) pro kg PCP (5).

Im Zusammenhang mit der Verwendung von PCP zur Behandlung landwirtschaftlicher Gebäude und Einrichtungen sind verschiedene unerwünschte Auswirkungen bekannt geworden (6—9). In der Schweiz wurde andererseits angeregt, die gegenwärtig zur Imprägnierung von Futtersilos aus Holz verwendeten Teeröle durch PCP-haltige Produkte zu ersetzen. Im Hinblick auf die dadurch nötige Festlegung einer Höchstkonzentration für PCP-Rückstände in Milch wurde der vorliegende orientierende Fütterungsversuch durchgeführt.

Da der Verteilungskoeffizient von PCP im System n-Oktanol-Wasser mit 6400 nur ca. 2mal kleiner ist als derjenige von Hexachlorbenzol (10), kann PCP zur Gruppe der lipophilen Organochlorpestizide gezählt werden. Im Gegensatz zu diesen ist jedoch für PCP, infolge einer raschen Ausscheidung durch den Organismus, keine nennenswerte Akkumulierung im Fettgewebe zu erwarten (11, 12).

Zur Exkretion der Organochlorpestizide und anderer halogenhaltiger lipophiler, schwer metabolisierbarer Kohlenwasserstoffe in die Milch von Kühen existieren verschiedene Untersuchungen (13—18). Aehnliche Studien mit PCP waren

* Herrn Prof. Dr. E. Matthey zu seinem 65. Geburtstag gewidmet.

in der Literatur bis vor kurzem nicht beschrieben. Im Zusammenhang mit Reproduktionstests (Ratten) wurde festgestellt, daß eine beträchtliche Ausscheidung von PCP in die Milch der behandelten Muttertiere erfolgte (2). Gruber (19) verabreichte Milchkühen während 14 Tagen täglich 200 mg PCP bzw. PCP-Na. Nach 9—11 Tagen ergaben sich PCP-Konzentrationen in der Milch von 10—20 µg/l. In einer kürzlich erschienenen Arbeit (20) wurden Milchkühen täglich 10 mg techn. PCP pro kg Körpergewicht verfüttert. In der Mischmilch fanden sich nach 70 Tagen ca. 4 mg/kg PCP und im Milchfett ca. 90 µg/kg chlorierte Dibenzo-p-dioxine (Hexa-, Hepta- und Oktachlor).

Experimentelles

Fütterung und Probenahme

Der Fütterungsversuch wurde in einem privaten landwirtschaftlichen Betrieb durchgeführt. Die 3,5jährige Versuchskuh (Rasse «Schwarzfleck-³/₄Kanadier») besaß ein Gewicht von 570 kg und befand sich in der 64. Woche der Laktationsperiode (5. Trächtigkeitsmonat). Jeweils am Abend nach dem Melken verabreichten der Landwirt und sein Gehilfe der Versuchskuh 200 mg PCP (Aldrich, puriss. Kat. Nr. P 260-4, Smp. 186—188 °C) gelöst in 50 ml Aethanol (95⁰/₁₀₀ig). Das Verabreichungsgefäß wurde mit total 100 ml Aethanol nachgespült. Die erste PCP-Gabe (0,35 mg pro kg Körpergewicht) erhielt die Kuh am 20. April 1979 und die letzte am 7. Mai 1979, d. h. total 18 Einzeldosierungen. In der Zeit vom 17. April bis 18. Mai betrug die mittlere tägliche Milchmenge 12,4 kg ($s = 0,7$ kg, $n = 30$). Zu Vergleichszwecken diente eine 5,5jährige Kuh der Rasse Simmentalerrotfleck (Gewicht 650 kg), die sich in der 44. Woche der Laktationsperiode befand (6./7. Trächtigkeitsmonat). Die mittlere tägliche Milchmenge betrug 10,2 kg ($s = 0,7$, $n = 21$).

Die Tiere erhielten folgendes Futter: Vom 17.—23. April Heu, Kraftfutter (ca. 2 kg), Zuckerrübenschnitzel und Maiswürfel (total ca. 2 kg), ca. 1 h Weidegang; ab 24. April Gras (ca. 50—70 kg) und Maiswürfel (ca. 2 kg). Bei den aufgeführten täglichen Futtermengen handelt es sich um Schätzungen des Landwirts. Wasser und Mineralsalz hatten die Tiere nach Belieben zur Verfügung.

Milchproben wurden täglich am Abend (17.30—18.30) und am Morgen (6.00—7.00) erhoben. Um eine Kontamination der Kontrollmilch zu vermeiden, wurde die Versuchskuh stets zuletzt gemolken (Melkmaschine). Die Proben wurden in sorgfältig gereinigte Blutplasmaflaschen abgefüllt und spätestens alle drei Tage seit der Entnahme von uns abgeholt. In der Zwischenzeit lagerten die Proben anfänglich bei 10—15 °C und ab 9. Mai bei ca. —18 °C. Zuvor war sichergestellt worden, daß unter den erwähnten Lagerbedingungen kein PCP-Abbau stattfand. Nach Ankunft im Labor wurden die Proben in der Regel sofort nach der Vorschrift von Erney (21) analysiert und zur späteren Verwendung bei —22 °C gelagert. Bei der späteren Entnahme der Analysenprobe wurde die gefrorene Milch vorgängig auf ca. 40 °C erwärmt und ca. 15 min maschinell geschüttelt.

Urinproben wurden bis zur Analyse bei ca. 4 °C gelagert, maximal 50 Tage. Nachträglich wurde sichergestellt, daß in dieser Zeit kein PCP-Abbau auftreten konnte. Humanurinproben (PCP-Gehalte ca. 60 µg/l), die unter vergleichbaren Bedingungen gelagert worden waren, ließ sich keine wesentliche Verminderung der Konzentration von PCP-Konjugaten feststellen.

Analytik

Urinproben waren wie früher beschrieben (23) analysiert worden. Direkte Extraktion des angesäuerten Urins mit Benzol sowie nach vorgängiger saurer Hydrolyse. Es wurden stets die für Spurenanalysen üblichen und notwendigen Vorsichtsmaßnahmen, wie z. B. Leerwertuntersuchungen, getroffen. Im Verlauf der Arbeiten wurden zur Bestimmung von PCP in Milch verschiedene analytische Verfahren eingesetzt.

Methode A

Nach *Erney* (21) wurde PCP aus der angesäuerten Milch ($\text{pH} \approx 6,4$), die noch keine sichtbare Proteinfällung aufwies, mit Benzol extrahiert. Nach Ueberführen des PCP's in Sodalösung und Acetylierung wurde mit Hexan ausgeschüttelt und das gebildete PCP-Acetat gaschromatographisch bestimmt. Von PCP-Zusätzen (5—500 µg/kg) zu pasteurisierter Konsummilch und Rohmilch wurden im Mittel 82,5% ($s = 3,9\%$, $n = 12$) wiedergefunden. In diesen Versuchen, wie auch in den folgenden, wurde PCP, gelöst in wässrigem 0,1 n Na_2CO_3 , mittels einer Spritze (100 µl) der Milch zugesetzt.

Methode B

10 ml Milch wurden zusammen mit 10 ml alkoholischer Kalilauge (7 g KOH in 100 ml Aethanol) während 15 min am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurden total 100 ml Wasser (bidest.) und 2 ml gesättigte Kochsalzlösung zugesetzt, mit 2 ml 50%iger Schwefelsäure angesäuert, 3mal mit je 30 ml Toluol (dest. über Natrium) extrahiert und auf ein passendes Volumen, in der Regel 100 ml, eingestellt (Rohextrakt). 3 ml des Rohextraktes wurden mit 2 ml Diazomethanlösung (hergestellt aus 4,2 g N-Methyl-N-nitroso-p-toluolsulfonamid, Lösung in 100 ml Aethyläther, 2 x destilliert) versetzt, ca. 15 min stehen gelassen, ca. 2 ml Lösungsmittel im Stickstoffstrom (Raumtemperatur) abgeblasen (Entfernung von Diazomethan) und auf eine Florisilsäule (ca. 0,6 g Florisil, 2 h aktiviert bei 620 °C; Watte, Pasteurpipette) gegeben. Diese wurde mit Toluol/Aethyläther (1:1 v/v) eluiert bis total 3 ml Eluat vorlagen.

Von PCP-Zusätzen (50—300 µg/l) zu pasteurisierter Milch und Rohmilch wurden im Mittel 95,4% ($s = 7,7\%$, $n = 10$) wiedergefunden.

Methode C

In einzelnen Versuchen wurde auch das Extraktionsverfahren nach *Lamparski* und Mitarbeitern (22) verwendet: 5 ml Milch wurden zusammen mit 25 ml

50%iger Schwefelsäure und 10 ml Benzol/Hexan-Mischung (1:4 v/v) in einem verschlossenen Gefäß während 8 h bei 35 °C gehalten. Nach 3maliger Extraktion der wässrigen Phase mit Benzol/Hexan wurde die vereinigte organische Phase mit Diazomethanlösung behandelt und wie unter Methode B beschrieben weitergearbeitet.

Methode D

Zu Vergleichszwecken wurde auch nach dem Verfahren von *Firestone* und Mitarbeitern (20) extrahiert: Zu 10 ml Milch (in verschließbarem Reagenzglas mit Tefloneinlage, z. B. Sovirel) wurden langsam 5 ml konz. Schwefelsäure gegeben, vorsichtig gemischt (Vortex) und 15 min stehen gelassen. Mit je 10 ml Hexan/Isopropanol-Mischung (8:2 v/v) wurde 3mal extrahiert (dazwischen zentrifugiert) und die vereinigte organische Phase mit 5 ml 1 n Kalilauge ausgeschüttelt. Nach dem Ansäuern der Lauge mit 2 ml 50%iger Schwefelsäure wurde 3mal mit je 10 ml Toluol extrahiert und wie in Methode B beschrieben weitergearbeitet (Diazomethan usw.). Wiederfindungsraten in zwei Versuchen: 87,4% und 96,3% (uperisierte Vollmilch, Zusatz 200 µg/l).

Gaschromatographie

Zur Verfügung stand ein Gaschromatograph der Firma Hewlett-Packard (Mod. 5710 A), ausgerüstet mit einem ⁶³Ni-Elektroneneinfangdetektor (ECD). Folgende stationären Phasen fanden Verwendung: OV-210/OV-17 (1:1), OV-101 und Carbowax 20 M. Die Belegung betrug in der Regel 5% und als Trägermaterial diente Chromosorb W HP 80/100 mesh. Auf den Träger gebundenes Carbowax 20 M wurde gemäß Literatur (24) hergestellt.

Alle Extrakte wurden auf mindestens zwei Trennsäulen unterschiedlicher Polarität analysiert. Die Extrakte wurden direkt auf die Säule gespritzt (on-column). Ausgewertet wurden die Peakhöhen, die mit denjenigen entsprechender Standardlösungen verglichen wurden.

Einzelne Extrakte waren zur Bestätigung der mit dem ECD erhaltenen Resultate auch mit dem Hall-Detektor (Tracor, Mod 560/700 A) analysiert worden. Mittels einer GC-MS-Kopplung (Finnigan, Mod. 3100 D) war das Vorliegen von Pentachloranisol in einem methylierten Milchextrakt (gewonnen nach Methode B) durch Aufnahme des Massenspektrums im oberen Massebereich sichergestellt worden.

Die Gaschromatogramme einzelner Milchproben wurden auch auf das Vorliegen allfälliger Metaboliten überprüft: Pentachloranisol im nicht methylierten Extrakt, Tetrachlorphenole und Pentachlorthiophenol.

Resultate und Diskussion

In vitro Versuche weisen darauf hin, daß durch technisches PCP die Zelluloseverwertung beim Wiederkäuer gehemmt und daher möglicherweise die Milchleistung beeinflußt wird (9). In der vorliegenden Studie wurde während der 18

Tage andauernden Dosierung von täglich 0,35 mg analysenreinem PCP pro kg Körpergewicht keine Beeinträchtigung der Milchleistung festgestellt. Auch das 17 Wochen später geborene Kalb war gesundheitlich völlig in Ordnung.

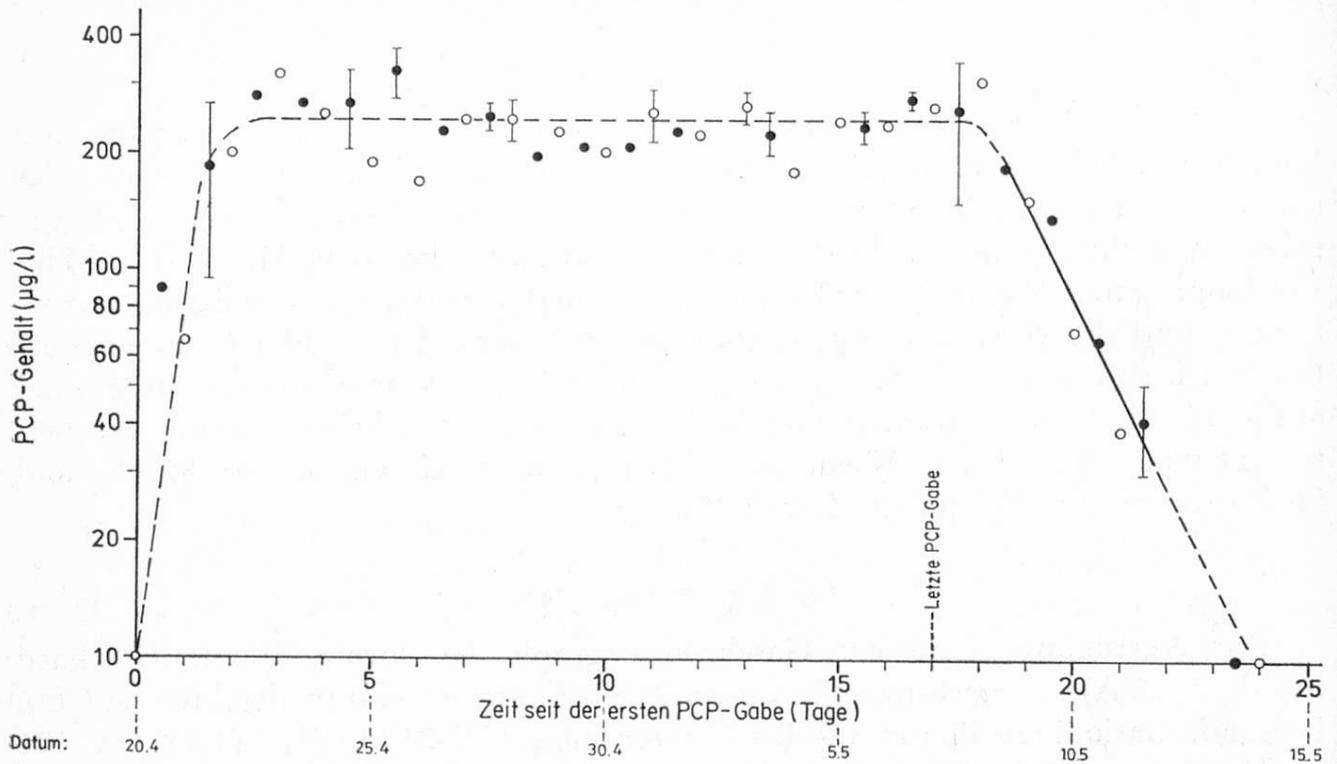


Abb. 1. PCP-Gehalt in der Milch als Funktion der Zeit.

● Morgenmilch ○ Abendmilch. 20. April abends erste und 7. Mai abends letzte PCP-Verabreichung.

Tabelle 1. Vergleich verschiedener Extraktionsverfahren¹

Alter der Probe	Methode	PCP-Gehalt (µg/l)				
		Morgenmilchprobe vom:				
		25. 4.	26. 4.	3. 5.	4. 5.	11. 5.
ca. 5 h bei 10 °C	A	26	15	16	—	6
140 d bei -22 °C	A	34/42	52/73	56 ²	71/71	—
ca. 5 d bei 20 °C ³	A	—	—	142	—	38
140 d bei -22 °C	C	—	282/312	—	—	—
140 d bei -22 °C	D	—	—	—	260/266	—
140 d bei -22 °C	B	269 ± 65	324 ± 41	ca. 240 ⁴	230 ± 29	66

¹ Resultate von Einzelbestimmungen bzw. Mittelwerte mit 95% Vertrauensbereichen (n = 4).

³ Milch war sauer.

² 20 d bei -22 °C.

⁴ Aus den Daten in Abbildung 1.

Resultate zur Extraktion von «endogenem» PCP aus der Milch sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Daraus geht hervor, daß sich mit der Methode A nach Erney (21), die in unserem Labor bei Zusatzversuchen gute Wiederfindungsraten ergab, nur rund 8% des «endogenen» in der frischen Milch vorhandenen PCP's erfassen lassen. Nach Tiefgefrieren, Lagern (-22°C) und Auftauen erhöhte sich der extrahierbare PCP-Anteil auf 14—30%. Aus bis zum Sauerwerden stehen gelassener Milch ließ sich rund 60% des PCP's mit dem erwähnten Verfahren extrahieren. Offenbar wird die Extraktion des «endogenen» PCP's durch die Struktur der Milch beeinflusst. Die höchsten PCP-Gehalte ergaben sich nach alkalischer oder saurer Vorbehandlung der Milch. Auch nach Hydrolyse der Milchproteine (1 ml Milch, 50 ml 6 n HCl, 95°C , 16 h) zu den Aminosäuren resultierten keine höheren Werte als die mit den Methoden B bis D erhaltenen. Es ergeben sich auch keine Hinweise dafür, daß mit den Methoden B bis D signifikant verschiedene Werte resultieren (vgl. Tabelle 1). Alle ursprünglich nach der Methode A analysierten Proben wurden zu einem späteren Zeitpunkt nochmals mit der Methode B, mit welcher am wenigsten Emulsionsprobleme auftraten, analysiert. Andere Autoren verwendeten bei der Analyse von PCP ebenfalls alkalische Vorbehandlungen der Proben (25, 26).

Mit der anhand von Zusatzversuchen von Erney (21) entwickelten Extraktionsmethode läßt sich offensichtlich «endogen» vorliegendes PCP nur zum kleinsten Teil extrahieren. Es zeigt sich an diesem Beispiel sehr deutlich, wie wenig aussagekräftig die üblicherweise durch Wirkstoffzusätze zum Untersuchungsmaterial ermittelten Wiederfindungsraten sein können. Diese Problematik wie auch die Bedeutung, welche der Art und Weise des Wirkstoffzusatzes bei der Ermittlung von Wiederfindungsraten zukommt, wurde kürzlich diskutiert (27).

Von PCP ist bekannt, daß es eine große Affinität zu Proteinen, besonders Albuminen, aufweist (11, 28—30). Wir nehmen daher an, daß dies der Hauptgrund für die unvollständige Extraktion des «endogenen» PCP's aus Milch mittels Methode A darstellt. In analoger Weise deuten wir auch die Resultate des folgenden Versuches: Pasteurisierte Milch sowie Wasser wurden je mit der gleichen Menge PCP (gelöst in wäßrigem K_2CO_3) versetzt und nach der AOAC-Methode für Organochlorpestizide extrahiert (die wässrige Phase wurde angesäuert). Bei Wasser wurden rund 100% der zugesetzten PCP-Menge wiedergefunden; im Milchfett nur ca. 5%. PCP tritt anscheinend, trotz seiner Lipophilie, mit den Milchproteinen mehr in Wechselwirkung als mit dem Fett.

Daß wesentliche Mengen des PCP's in der Milch der Versuchskuh in Form eines Konjugates vorlagen, betrachten wir als wenig wahrscheinlich: Im Blutplasma von Ratten, denen ^{14}C -PCP verabreicht worden war (11), trug freies, mit den Proteinen assoziiertes PCP zum größten Teil zur gemessenen Radioaktivität bei; nur ein Bruchteil lag als PCP-Glucuronid vor.

In Abbildung 1 sind die Ergebnisse der PCP-Bestimmungen (Methode B) in der Milch der Versuchskuh dargestellt. Die PCP-Gehalte in der Milch der Kontrollkuh lagen in der Regel unterhalb $10\ \mu\text{g/l}$. Jede Probe wurde normalerweise nur einmal analysiert. Zwölf Proben wurden mehrfach ($n = 3$ bis 6, meistens

$n = 4$) untersucht. Die entsprechenden Mittelwerte mit den 95% Vertrauensbereichen sind ebenfalls in Abbildung 1 enthalten. Innerhalb von rund zwei Tagen erreichte der PCP-Gehalt in der Milch einen Plateauwert von im Mittel 240 $\mu\text{g/l}$. Die potentiellen Metaboliten Pentachloranisol, Tetrachlorphenole und Pentachlorthiophenol waren in der Milch nicht nachweisbar. In einem stationären Zustand werden somit im Durchschnitt rund 1,5% der täglich zugeführten PCP-Menge als unverändertes PCP in die Milch ausgeschieden.

Nach beendeter PCP-Zufuhr verminderte sich die PCP-Konzentration in der Milch innerhalb von 6 Tagen auf den Grundgehalt von rund 10 $\mu\text{g/l}$. Die in Abbildung 1 ausgezogene gezeichnete Gerade wurde berechnet (Kinetik 1. Ordnung). Aus dem Regressionskoeffizienten ergibt sich eine Halbwertszeit für die Exkretion von PCP in die Milch von $28,9 \pm 8,4$ h ($\pm 95\%$ Vertrauensbereich, $n = 7$). Dieses Resultat stimmt mit der Halbwertszeit von PCP im Blut von Milchkühen (*van Gelder*, zit. nach Lit. 20) überein.

In Untersuchungen, bei denen ca. 30mal höhere PCP-Dosen (10 mg PCP/kg Körpergewicht) verwendet wurden, ergab sich ein Plateauwert (Mischmilch von drei Kühen) von rund 4 mg/kg (20). Wird angenommen, daß der in die Milch ausgeschiedene Prozentsatz an PCP unabhängig von der täglichen Dosis sei, würde aufgrund der vorliegenden Daten ein Wert von rund 7 mg/kg erwartet. Die Diskrepanz könnte durch die unterschiedlichen Versuchstiere bedingt sein. Immerhin wäre es möglich, daß bei kleineren Dosen prozentual mehr PCP in die Milch ausgeschieden wird als bei höheren. Die Resultate von PCP-Bestimmungen im Blut von Kühen (31) deuten diese Möglichkeit an: Nach 14tägiger Verabreichung von täglich 0,05 mg/kg Körpergewicht, 0,5 mg/kg Körpergewicht bzw. 5 mg/kg Körpergewicht ergaben sich PCP-Konzentrationen im Blut von 54, 494 bzw. 2432 $\mu\text{g/kg}$. Bei der höchsten Dosierung wurde im Blut nur rund die Hälfte der beim Vorliegen einer Proportionalität zu erwartenden PCP-Konzentration gemessen. Allerdings ist zu erwähnen, daß *Firestone* und Mitarbeiter (20) nach täglichen PCP-Gaben von 10 mg/kg Körpergewicht im Blut rund 40 mg/kg fanden (Extraktionsverfahren D) d. h. rund 4–10 mal mehr als aufgrund obiger Angaben (31) erwartet werden kann!

Die unmittelbar nach der Probenahme mit der Methode A gefundenen PCP-Gehalte in der Milch (Plateauwerte) betragen rund 20 $\mu\text{g/l}$ (Tabelle 1). Mit ungefähr gleichen PCP-Dosierungen (während 14 Tagen täglich 200 mg PCP bzw. PCP-Na pro Kuh) fand *Gruber* (19) PCP-Gehalte von 10 bis 20 $\mu\text{g/l}$, was in der gleichen Größenordnung liegt wie die oben erwähnten Werte. Offenbar erfaßte das angewendete Extraktionsverfahren (mit Trichloressigsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert), obwohl durch Zusatzversuche überprüft, ebenfalls nur einen kleinen Teil des «endogen» vorhandenen PCP's.

In Tabelle 2 sind die Resultate von PCP-Bestimmungen in Urinproben zusammengestellt. Daraus geht hervor, daß auch ohne absichtliche PCP-Zufuhr stets geringe PCP-Mengen im Kuhurin vorhanden waren. Zur Zeit des Plateauwertes der PCP-Gehalte in der Milch wurde im Urin ein Wert von 3,2 mg/l bestimmt. Bei rund 30mal höheren täglichen PCP-Dosen ermittelten *Firestone* und

Tabelle 2. PCP-Gehalte von Urin

Tier	PCP-Gehalt ($\mu\text{g/l}$)					
	Probe vom:					
	7. 3.	18. 4.	20. 4. ¹	1. 5.	16. 5. ²	20. 5.
Versuchskuh	—	21	—	3200	87	21
Kontrollkuh	87	—	14	—	8	—

¹ Erste PCP-Gabe.

² 9 Tage seit letzter PCP-Gabe.

— Keine Probe erhoben.

Mitarbeiter (20) einen Gehalt von 225 mg/kg. Dies ist etwas mehr als die doppelte Konzentration, welche aufgrund unserer Untersuchungen erwartet werden könnte.

Nach vorgängiger Hydrolyse des Urins wurden vergleichbare Werte wie nach einfacher Benzolextraktion erhalten, was zeigt, daß im Urin der Versuchskuh keine PCP-Konjugate vorlagen. Tetrachlorhydrochinon, der dominierende Metabolit von PCP im Urin der Ratte (32, 33), wurde nicht bestimmt.

Dank

Herrn *Max Stähli*, Landwirt und Gemeindepräsident von Mattstetten, ohne dessen Bereitschaft und aktive Mithilfe die vorliegende Studie nicht hätte durchgeführt werden können, danken wir speziell für die zuverlässige Verabreichung der PCP-Dosen und die sorgfältig durchgeführten täglichen Milchentnahmen.

Herrn Prof. Dr. *Ch. Schlatter* vom Toxikologischen Institut der ETH/Universität Zürich danken wir für seine wertvollen Ratschläge und Anregungen. Herrn Dr. *F. Friedli* verdanken wir die massenspektrometrischen Arbeiten und Herrn *O. Blaser* diejenigen mit dem Hall-Detektor.

Der Firma Schmid-Rhyner AG, Adliswil, danken wir für ihr Interesse und ihre Hilfe.

Zusammenfassung

Einer Milchkuh wurden während 18 Tagen täglich 0,35 mg Pentachlorphenol (PCP) pro kg Körpergewicht oral verabreicht. Nach ca. 2 Tagen erreichte die PCP-Konzentration in der Milch einen Gleichgewichtswert von im Mittel 240 $\mu\text{g/l}$. Nach beendeter PCP-Zufuhr verminderte sich die PCP-Konzentration innerhalb von 6 Tagen auf den Grundgehalt von rund 10 $\mu\text{g/l}$; die Halbwertszeit betrug 29 Stunden.

Es wurde gezeigt, daß durch einfache Benzolextraktion nach *Erney* (21) «endogenes» PCP nur zu ca. 8% aus frischer Rohmilch extrahiert werden kann. Eine vollständige Extraktion ergab sich nur nach saurer oder alkalischer Vorbehandlung der Milch.

Résumé

Pendant 18 jours, on a administré quotidiennement par voie orale à une vache laitière 0,35 mg de pentachlorophénol (PCP) par kg du poids de l'animal. Après environ 2 jours, la concentration du PCP dans le lait avait atteint une valeur d'équilibre moyenne de 240 µg/l. Dans l'espace de 6 jours après cessation de l'apport de PCP, cette concentration s'était abaissée jusqu'à la teneur initiale de 10 µg/l en chiffre rond; la période d'excrétion du PCP dans le lait était de 29 heures.

Il a été démontré que par une simple extraction au benzène selon *Erney* (21), on ne peut extraire du lait frais qu'environ 8% du PCP «endogène». Une extraction complète n'a été obtenue qu'après un traitement préliminaire à l'acide ou à l'alcali.

Summary

A dairy cow was fed 0.35 mg per kg body weight and day of pentachlorophenol (PCP) for 18 days. After about 2 days the PCP concentration in the milk reached an equilibrium mean value of 240 µg/l. When PCP feeding was stopped, PCP in the milk declined within 6 days to basal levels around 10 µg/l; the half-life was 29 hours.

It was shown that by simple benzene extraction according to *Erney* (21) only about 8% of «endogenous» PCP are extractable from fresh raw milk. A complete extraction can only be achieved after an acid or alkaline pretreatment of the milk.

Literatur

1. *Wälchli, O.*: Eidg. Materialprüfungs- und Versuchsanstalt für Industrie, Bauwesen und Gewerbe, St. Gallen, persönliche Mitteilung 1980.
2. *Kunde, M. und Böhme, Ch.*: Zur Toxikologie des Pentachlorphenols: Eine Uebersicht. Bundesgesundhbl. **21**, 302—309 (1978).
3. *Ahlborg, U. G. and Thunberg, T.*: Chlorinated phenols, occurrence, toxicity, metabolism and environmental impact. Critical Rev. Toxicol (im Druck).
4. *Firestone, D.*: Chemistry and analysis of pentachlorophenol and its contaminants. FDA By-Lines No 2 (Sept.), 57—89 (1977).
5. Bundesamt für Gesundheitswesen: Verzeichnis der Grundstoffe (Giftliste). Ergänzungs-Nachtrag I/1980. Eidg. Drucksachen- und Materialzentrale, Bern 1980.
6. *Conklin, P. J. and Fox, F. R.*: Environmental impact of pentachlorophenol and its products — a round table discussion. In: Rao, K. R. (ed.), Pentachlorophenol. Chemistry, pharmacology and environmental toxicology. Environmental Science Research **12**, S. 389—394. Plenum Press, New York 1978.
7. *Munro, I. B., Ostler, D. C., Machin, A. F. and Quick, M. P.*: Suspected poisoning by pentachlorophenol in sawdust. Vet. Record **101**, 525 (1977).
8. *Greichus, Y. A., Libal, G. W. and Johnson D. D.*: Diagnosis and physiologic effects of pentachlorophenols on young pigs. Part I. Effect of purified pentachlorophenol. Bull. Environ. Contam. Toxicol. **23**, 418—422 (1979).
9. *Shull, L. R. and Mc Carthy, S. K.*: Effect of technical grade pentachlorophenol on rumen microorganisms. J. Dairy Sci. **61**, 260—262 (1978).
10. *Lu, P. Y., Metcalf, R. L. and Cole, L. K.*: The environmental fate of ¹⁴C-pentachlorophenol in laboratory model ecosystems. In: Rao, K. R. (ed.), Pentachloro-

- phenol. Chemistry, pharmacology and environmental toxicology. Environmental Science Research **12**, 53—63. Plenum Press, New York 1978.
11. *Braun, W. H., Young, J. D., Blau, G. E and Gebring, P. J.*: The pharmacokinetics and metabolism of pentachlorophenol in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **41**, 395—406 (1977).
 12. *Braun, W. H., Blau, G. E., Chenoweth, M. B.*: The metabolism/pharmacokinetics of pentachlorophenol in man, and a comparison, with the rat and monkey model. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **45**, 278 (1978).
 13. *Saba, J. G.*: Significance of organochlorine insecticide residues in fresh plants as possible contaminants of milk and beef products. *Res. Rev.* **26**, 89—126 (1969).
 14. *Van den Hoek, J., Salverda, M. H. and Tuinstra, L. G. M. Th.*: The excretion of six organochlorine pesticides into the milk of dairy cow after oral administration. *Neth. Milk Dairy J.* **29**, 66—78 (1975).
 15. *Potter, J. C., Marxmiller, R. L., Barber, G. F., Young, R., Loeffler, J. E., Burton, W. B. and Dixon, L. D.*: Total ¹⁴C-residues and dieldrin residues in milk and tissues of cows feed dieldrin-¹⁴C. *J. Agric. Food Chem.* **22**, 889—899 (1974).
 16. *Blüthgen, A., Heeschen, W., Tolle, A. und Hamann, J.*: Tierexperimentelle Untersuchungen zum Carry-over chlorierter Kohlenwasserstoffe aus Futtermitteln in die Milch. *Milchwissenschaft* **32**, 57—65 (1977).
 17. *Fries, G. F., Marrow, Jr. G. S. and Gordon, C. H.*: Long-term studies of residue retention and excretion by cow feed a polychlorinated biphenyl (aroclor 1254). *J. Agric. Food Chem.* **21**, 117—121 (1973).
 18. *Gutenmann, W. H. and Lisk, D. J.*: Tissue storage and excretion in milk of polybrominated biphenyls in ruminants. *J. Agric. Food Chem.* **23**, 1005—1007 (1975).
 19. *Gruber, M.*: Nachweis von Pentachlorphenol in Milch und Urin von Kühen nach peroraler Verabreichung. Nicht veröffentlichter Bericht (Nr. 69—70) der Firma Dr. R. Maag AG, Dielsdorf, 1969/70.
 20. *Firestone, D., Clower, Jr. M., Borsetti, A. P., Teske, R. H. and Long, P. E.*: Polychlorodibenzo-p-dioxin and pentachlorophenol residues in milk and blood of cows fed technical pentachlorophenol. *J. Agric. Food Chem.* **27**, 1171—1177 (1979).
 21. *Erney, E. R.*: Gas-liquid chromatographic determination of pentachlorophenol in milk. *J. Assoc. Offic. Analyt. Chemists* **61**, 214—216 (1978).
 22. *Lamparski, L. L., Mahle, N. H. and Shadoff, L. A.*: Determination of pentachlorophenol, hexachlorodibenzo-p-dioxin, and octachlorodibenzo-p-dioxin in bovine milk. *J. Agric. Food Chem.* **26**, 1113—1116 (1978).
 23. *Zimmerli, B., Marschall, Therese und Marek, B.*: Orientierende Untersuchung zum Vorkommen von Pentachlorphenol in Humanurin. *Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg.* **70**, 443—450 (1979).
 24. *Aue, W. A., Corazon, R., Hastings, C. R. and Kapila, S.*: On the unexpected behavior of a common gas chromatographic phase. *J. Chromatogr.* **77**, 299—307 (1973).
 25. *Stark, A.*: Analysis of pentachlorophenol residues in soil, water and fish. *J. Agric. Food Chem.* **17**, 871—873 (1969).
 26. *Dougherty, R. C. and Piotrowska, K.*: Screening by negative chemical ionization mass spectrometry for environmental contamination with toxic residues: application to human urins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **73**, 1777—1781 (1976).
 27. *Albro, P. W.*: Problems in analytical methodology: sample handling, extraction, and cleanup. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **320**, 19—27 (1979).
 28. *Weinbach, E. C. and Garbus, C. E.*: The interaction of uncoupling phenols with mitochondria and mitochondrial protein. *J. Biol Chem.* **240**, 1811—1819 (1965).

29. *Weinbach, E. C. and Garbus, J.*: Restoration by albumin of oxidative phosphorylation and related reactions. *J. Biol. Chem.* **241**, 169—175 (1965).
30. *Hoben, H. J., Ching, S. A., Young, R. A. and Casarett, L. J.*: A study of the inhalation of pentachlorophenol by rat. Part V. A protein binding study of pentachlorophenol. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **16** (2), 225—232 (1976).
31. *Van Gelder, G. A.*: Toxicology of pentachlorophenol for livestock. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **173**, 885—886 (1978).
32. *Ahlborg, U. G., Lindgren, J. E. and Mercier, M.*: Metabolism of pentachlorophenol. *Arch. Toxicol.* **32**, 271—281 (1974).
33. *Edgerton, T. R., Moseman, R. F., Linder, R. E. and Wright, L. H.*: Multi-residue method for the determination of chlorinated phenol metabolites in urine. *J. Chrom.* **170**, 331—342 (1979).

Dr. B. Zimmerli
Therese Marschall
Dr. B. Marek
Bundesamt für Gesundheitswesen
Abteilung Lebensmittelkontrolle
Sektion Pestizidrückstände und
Kontaminationen
Postfach 2644
CH-3001 Bern