Zeitschrift: Mitteilungen aus Lebensmitteluntersuchungen und Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène

Herausgeber: Bundesamt für Gesundheit

Band: 95 (2004)

Heft: 2

Artikel: Gesundheitliche Risikobewertung der Toxaphen-Rückstände in Lebensmitteln

Autor: Brüschweiler, Beat J. / Spriano, Daniela / Schlatter, Josef R.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-981823

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: 05.02.2026

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

Gesundheitliche Risikobewertung der Toxaphen-Rückstände in Lebensmitteln

Beat J. Brüschweiler, Daniela Spriano und Josef R. Schlatter
Bundesamt für Gesundheit, Sektion Lebensmitteltoxikologie, Zürich

Einführung

Das Organochlorinsektizid Toxaphen gehört zu den zwölf persistenten organischen Schadstoffen (POPs), welche in der Konvention von Stockholm im Jahr 2001 verboten wurden. POPs werden als besonders problematisch eingestuft, weil sie in der Umwelt persistent sind, bioakkumulieren und über weite Distanzen via Atmosphäre verfrachtet werden. Viele von ihnen zeigen in tierexperimentellen Studien bereits bei relativ niedrigen Dosierungen toxische Effekte. Das FAO/WHO-Expertengremium für Pestizid-Rückstände (JMPR) hat Toxaphen bisher nicht beurteilt und es existiert daher keine weltweit geltende, tolerierbare tägliche Aufnahmemenge (TDI). Ein TDI-Wert wäre jedoch erforderlich, damit im Codex Alimentarius Höchstkonzentrationen für Toxaphen in Lebensmitteln festgelegt werden könnten. Der vorliegende Übersichtsartikel soll das aktuelle Wissen zur Toxikologie von Toxaphen zusammenfassen. Anhand von Rückstandsdaten werden zudem die Zufuhrmengen für die Schweizer Bevölkerung abgeschätzt und diese mit besonders betroffenen Bevölkerungsgruppen (Inuits in Kanada) verglichen und das gesundheitliche Risiko der Konsumenten durch Toxaphen-Rückständen in Lebensmitteln beurteilt.

Herstellung, Anwendung und Wirkungsweise

Der Ausgangsstoff für die Produktion von Toxaphen ist α-Pinen. Bei der Isomerisierung von α-Pinen entsteht u.a. Camphen, dessen Chlorierung unter UV-Licht zur Bildung von Toxaphen führt. Theoretisch könnten bei dieser Reaktion ca. 32000 verschiedene Verbindungen entstehen, im technischen Toxaphen sind bisher jedoch ca. 670 Komponenten beschrieben worden (1). Darunter fallen Polychlorbornane (74 g/100g), in geringeren Mengen u.a. auch Polychlorbornene (16 g/100g) und Polychlorbornadiene (2,5 g/100g) (2). Der durchschnittliche Chlorgehalt von Toxaphen liegt bei 67–69 Gewichtsprozenten. Es wird als gelber, wächserner Feststoff mit einem leichten Terpengeruch beschrieben. Der eigentliche

Name für die Verbindung lautet Camphechlor; Toxaphen ist eine Handelsmarke für ein Camphechlor-Produkt, welches in den USA hergestellt wurde (3). Die Produktion und Anwendung begann im Jahr 1945 mit dem ersten Produkt der US-amerikanischen Firma Hercules Co. Die Herstellungsmenge betrug in den USA 1975 27000 t, 1976 wurden 19000 t produziert (3).

In den USA war Toxaphen nach dem Verbot von DDT wahrscheinlich das am meisten verwendete Pestizid in den 1970er Jahren (4). Die weltweite Verbrauchsmenge zwischen 1950 und 1993 wurde auf insgesamt 1330000 t geschätzt (5). Neben der USA soll der Verbrauch in der ehemaligen Sowjetunion, der Türkei, Ägypten, Indien, China, Mexiko, Kolumbien, Peru und Brasilien beträchtlich gewesen sein (5). In Europa wurde Toxaphen insbesondere in der ehemaligen DDR und der Tschechoslowakei sowie in Polen angewendet. Die Standardformulierung bestand aus einem Pulver, welches 20 g Toxaphen/100g enthielt (6). Zusätzlich gab es emulgierbare Konzentrate, Öllösungen (90 g Toxaphen/100 g) und anfeuchtbare Pulver (40 g Toxaphen/100 g). Es wurde auch mit anderen Insektiziden (z.B. DDT, Methylparathion oder Organophosphaten) kombiniert.

Als Pflanzenschutzmittel wurde Toxaphen zur Bekämpfung von Insekten (z.B. Baumwollwurm, Heuschrecken) eingesetzt (7). Toxaphen wirkt als Kontaktinsektizid (Aufnahme über die Körperoberfläche) und als Frassinsektizid (Aufnahme über den Magen-Darm-Trakt); es gehört zu den nicht-systemischen Insektiziden. Bei Insekten wirkt Toxaphen auf das Nervensystem, indem es den GABA-Rezeptor kompetitiv hemmt ebenso wie die Natrium/Kalium-ATPase und Magnesium-ATPase, was zu Veränderungen der intrazellulären Ionenkonzentrationen führt (2). Die wichtigsten Einsatzbereiche waren Baumwolle, Getreide, Obst, Erdnüsse, Luzerne, Reis, Hirse und Sojabohnen. Toxaphen wurde auch gegen unerwünschte Fische (Piscizid), gegen Nager (Rodentizid) und als Ektoparasitenmittel in der landwirtschaftlichen Tierhaltung appliziert. Schafe, welche von Krätze (eine durch Milben verursachte und hoch ansteckende Hautkrankheit) betroffen waren, wurden in den USA zweimal innerhalb von 10–14 Tagen in eine Mischung von Toxaphen oder Schwefel eingetaucht (8). Aufgrund seines toxischen Potentials und Persistenz hat die U.S. Environmental Protection Agency (USEPA) 1982 die Herstellung und 1990 die Anwendung von Toxaphen vollständig verboten. Viele Industriestaaten folgten damals dem Beispiel der USA.

In der Schweiz wurde Toxaphen in den 1950er bis 70er Jahren als Insektizid eingesetzt. Aus den Jahren 1958 bis 1960 ist bekannt, dass vier Pflanzenschutzmittel[1] mit dem Wirkstoff Toxaphen zugelassen waren (9). Im Verzeichnis der für die Landwirtschaft bewilligten Pflanzenschutzmittel von 1973/74 erscheint Toxaphen als Wirkstoff in vier Spritzmitteln[2] (10). Diese Insektizide wurden bei Rapskulturen sowie wahrscheinlich auch bei Erdbeerkulturen verwendet. Die in diesem Verzeich-

[1]Pflanzenschutzmittel mit Wirkstoff Toxaphen: «Rodiaphene liquide» (mit 75 % Toxaphen), «Rhodiaphene poudrage» (8 %), «Apiphen» (60 %) und «Colzaphen» (60 %)

[2]«Apiphen», «Burri Toxaphen», «Colzaphen» und «Lenotox» (jeweils 60 % Toxaphen)

nis enthaltenen Pestizide wurden durch die Eidgenössische Landwirtschaftliche Forschungsanstalt bewilligt. Gemäss Pflanzenschutzmittelverzeichnis von 1981 waren keine Produkte mit Toxaphen als Wirkstoff mehr im Handel. Die Anwendung von Toxaphen als Tierarzneimittel war in der Schweiz nie zugelassen. Die Verwendung von Toxaphen in Publikums- oder gewerblichen Produkten ist seit 1986 gemäss der Verordnung über verbotene giftige Stoffe (Art. 8) verboten (11).

Analytik und Nomenklatur

Die meisten der ca. 670 verschiedenen Komponenten (sogenannte Kongenere) sind chiral und liegen als Enantiomere vor (12). Die einzelnen Komponenten haben zum Teil sehr ähnliche gaschromatographische Eigenschaften. Vor Einführung der Kapillarsäulenchromatographie war eine akzeptable Auftrennung daher nicht möglich. Erschwerend kommt hinzu, dass sich die Zusammensetzung von Toxaphen-Rückständen in Umwelt- und Lebensmittelproben von der des technischen Standards unterscheidet und dass Toxaphen mit PCBs, DDT und Cyclodien-Insektiziden interferiert, wenn diese gleichzeitig in den zu analysierenden Proben vorhanden sind. Aus diesem Grund sind die Störsubstanzen mit aufwändigen Aufreinigungsmethoden zu entfernen. Seit eine ganze Reihe von einzelnen Toxaphen-Kongeneren in ausreichenden Mengen isoliert bzw. synthetisiert werden können, von denen einige in Umwelt- wie Lebensmittelproben repräsentativ sind, besteht die Möglichkeit, die Rückstände dieser Kongenere zuverlässig zu bestimmen. Als Detektionssysteme werden Massenspektrometer (MS) und Elektronenfangdetektor (ECD) eingesetzt. Die Methode der Wahl ist Gaschromatographie-Massenspektrometrie-Kopplung mit negativer chemischer Ionisation (GC-NCI-MS). In den letzten Jahren konzentriert sich die Entwicklung vor allem auf die Trennung der chiralen Bestandteile des Toxaphen-Gemisches. Eine Übersicht zur Toxaphen-Analytik sowie über die Nomenklatur findet sich in de Geus et al. (13). Im vorliegenden Artikel wird die Nomenklatur gemäss Parlar verwendet, welcher den Kongeneren eine Nummer zugeordnet hat (14, 15) (siehe Tabelle 1, Abbildung 1).

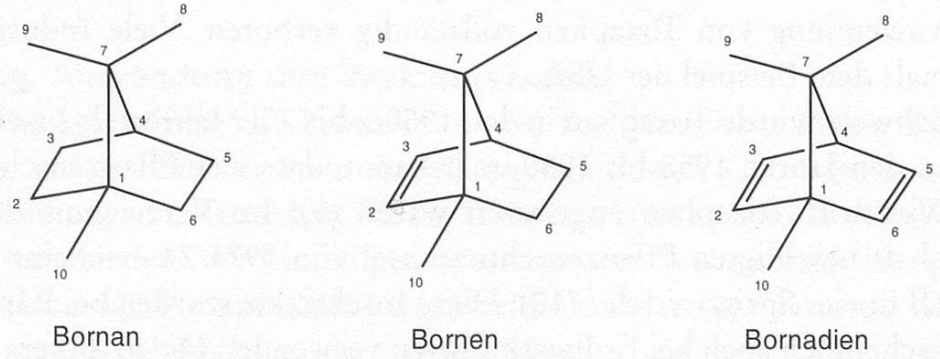

Abbildung 1 **Chemische Grundstrukturen mit Kohlenstoffatom-Nummerierung der wichtigsten Toxaphen-Kongenere**

Tabelle 1
Nomenklatur der am häufigsten vorkommenden Toxaphen-Kongenere in Lebensmitteln und in der Umwelt

nach Parlar[1)]	*nach IUPAC*	*nach Wester*[2)]	*weitere Namen*[3)]	*Indikatorkongenere für Rückstände in Fischen*[4)]
	2-*exo*,3-*endo*,6-*exo*,8,9,10-Hexachlorbornan	B[30030]-(012)	Hx-Sed	
	2-*endo*,3-exo,5-*endo*,6-*exo*,8,9,10-Heptachlorbornan		Hp-Sed	
	2-exo,3-*endo*,5-*exo*,9,9,10,10-Heptachlorbornan	B[21020]-(022)	TOX 7	
#26	2-*endo*,3-*exo*,5-*endo*,6-*exo*,8,8,10,10-Octachlorbornan	B[12012]-(202)	TOX 8, T2	X
#32	2,2,5-*endo*,6-*exo*,8,9,10-Heptachlorbornan	B[30012]-(111)	Toxicant B	
#38	2,2,5,5,9,9,10,10-Octachlorbornan	B[30030]-(022)		
#39	2,2,3-*exo*,5-*endo*,6-*exo*,8,9,10-Octachlorbornan	B[32012]-(111)		
#40	2-*endo*,3-*exo*,5-*endo*,6-*exo*,8,9,10,10-Octachlorbornan	B[12012]-(112)		
#41	2-*exo*,3-*endo*,5-*exo*,8,9,9,10,10-Octachlorbornan	B[21020]-(122)		
#42a	2,2,5-*endo*,6-*exo*,8,8,9,10-Octachlorbornan	B[30012]-(211)	Toxicant A1	
#42b	2,2,5-*endo*,6-*exo*,8,9,9,10-Octachlorbornan	B[30012]-(121)	Toxicant A2	
#44	2-*exo*,5,5,8,9,9,10,10-Octachlorbornan	B[20030]-(122)		
#50	2-*endo*,3-*exo*,5-*endo*,6-*exo*,8,8,9,10,10-Nonachlorbornan	B[12012]-(212)	TOX 9, T12, Toxicant Ac	X
#51	2,2,5,5,8,9,10,10-Octachlorbornan	B[30030]-(112)		
#56	2,2,5-*endo*,6-*exo*,8,8,9,10,10-Nonachlorbornan	B[30012]-(212)		
#59	2,2,5-*endo*,6-*exo*,8,9,9,10,10-Nonachlorbornan	B[30012]-(122)		
#62	2,2,5,5,8,9,9,10,10-Nonachlorbornan	B[30030]-(122)		X
#63	2-*exo*,3-*endo*,5-*exo*,6-*exo*,8,8,9,10,10-Nonachlorbornan	B[21022]-(212)		
#69	2-*exo*,3,3,6,6,8,8,9,10,10-Decachlorbornan	B[30032]-(122)		

[1)] (14, 15)
[2)] (89, 90)
[3)] (2, 91)
[4)] (58)

Physikalisch-chemische Eigenschaften und Umweltverhalten

In Tabelle 2 sind die wichtigsten physikalisch-chemischen Eigenschaften von Toxaphen zusammengestellt. Bis heute konnte in der Umwelt nur eine relativ geringe Anzahl Kongenere nachgewiesen werden (12). Dies deutet auf eine beträchtliche Veränderung der ursprünglichen Zusammensetzung hin, welche durch spezifische Prozesse in der Umwelt (Abbau, Transport) und durch selektive Bioakkumulation bzw. Metabolisierung bewirkt wird. Im Boden bindet Toxaphen stark an Partikel und ist schlecht abbaubar. Die Halbwertszeit beträgt je nach Beschaffenheit des Bodens und den klimatischen Bedingungen 70 Tage bis 14 Jahre (16). Im Vergleich zu anderen Organochlorinsektiziden, wie etwa DDT, Chlordan, Aldrin oder Dieldrin, weist Toxaphen eine etwas höhere Wasserlöslichkeit auf. In gelöster Form oder an Partikel gebunden wird es in Flüssen und Meeresströmungen transportiert. Teilweise wird Toxaphen im Sediment abgelagert. Ein anderer Teil verdunstet und wird in der Atmosphäre über weite Distanzen – in der Gasphase oder an Partikel gebunden – in Richtung Polarkappen verfrachtet, wo es aufgrund der tiefen Temperaturen kondensiert und akkumuliert (7, 17, 18).

Tabelle 2
Physikalisch-chemische Eigenschaften von technischem Toxaphen

CAS-Nr.	8001-35-2	(76)
Molekularformel	$C_{10}H_{10}Cl_8$ (im Mittel)	(76)
Molekulargewicht	414 g/mol (im Mittel)	(76)
Anzahl Kongenere	ca. 670	(1)
Dichte	1,65 kg/l (bei 25 °C)	(6)
Schmelzpunkt	65–90 °C	(76)
Wasserlöslichkeit	0,4–3,3 mg/l	(77)
Dampfdruck	$6{,}66 \times 10^{-4}$ Pa (bei 20 °C)	(76)
Henry-Konstante	0,62 Pa m^3/mol (bei 20 °C)	(77)
$\log K_{ow}$	3,3–6,4	(78)
BCF in Fischen	4200–107 000	(6)

K_{ow}: n-Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient
BCF: Biokonzentrationsfakor

Als Folge seiner hohen Persistenz und Fettlöslichkeit ($\log K_{ow}$ von 3,3–6,4) reichert sich Toxaphen in der Nahrungskette an. Der Biokonzentrationsfaktor (BCF) liegt bei Fischen zwischen 4200 und 107 000. Bestimmte Kongenere bioakkumulieren stärker als andere. Hauptsächlich die Kongenere #26, #50 und #62 wurden in den höchsten Konzentrationen in Fischen und Meeressäugern gefunden, gefolgt von #40, #41 und #44. Die drei erstgenannten Kongenere werden häufig als Indikatorkongenere bei Rückstandsmessungen verwendet (19). Das Auftreten der Kongenere #32 und #69 wird als Hinweis auf eine kürzlich eingetretene Verunreinigung interpretiert, weil diese Verbindungen in der Umwelt nicht stabil sind (13). Toxaphen ist toxisch für Fische (96-Stunden LC_{50}-Werte zwischen 1 und 20 µg/l). Hinsichtlich Vogeltoxizität liegt der orale LD_{50}-Wert bei Wachteln bei 30–100 mg/kg (20).

Toxikologie

Toxikokinetik und Metabolismus

Im Vergleich zu anderen Organochlorinsektiziden wie DDT oder Lindan ist über die Toxikokinetik von Toxaphen wenig bekannt. Dies liegt daran, dass das technische Toxaphen ein komplexes Gemisch ist und einige reine Kongenere erst seit kurzem verfügbar sind. Aufgrund seiner hohen Fettlöslichkeit wird Toxaphen nach oraler Verabreichung in einem hohen Masse absorbiert und im Fettgewebe abgelagert (7). Bei Ratten wurde 52,6 % des mit ^{36}Cl-markierten Toxaphen innert 9 Tagen nach oraler Applikation wieder ausgeschieden, 37 % via Fäzes und 15 % via Urin (21). Die entscheidenden Prozesse bei der Metabolisierung sind Dechlorierung, Dehydrochlorierung sowie Oxidation (7). Etwa die Hälfte der Chlor-Kohlenstoff-Bindungen wird gespalten. Wie eine Studie mit Mikrosomen der Ratte gezeigt hat, werden verschiedene Toxaphen-Kongenere durch Cytochrom P4502B (CYP2B) oxidiert. Weitere, je nach Kongener unterschiedliche Cytochrome sind am Metabolismus beteiligt: CYP3A bei #26, CYP2C11 und CYP3A bei #32, CYP2A und CYP3A bei #50 und CYP2A2 und CYP2C11 bei #62 (22).

In vivo wurden nach Verabreichung von Toxaphen die Aldrinepoxidase, Amidopyrin-N-Demethylase, Anilin-Hydroxylase (CYP2E1), Phenacetin-O-Dealkylase und Benzo[a]pyren-Hyroxylase (CYP1A) induziert (23). Bei subakuter Exposition von Mäusen konnte eine Zunahme in der enzymatischen Aktivität von Amidopyrin-N-Demethylase (Zunahme um 37 %), Anilin-Hydroxylase (CYP2E1) (66 %), Phenacetin-O-Dealkylase (243 %) sowie Benzo[a]pyren-Hyroxylase (CYP1A) (198 %) beobachtet werden (24). Der Gesamtgehalt an Cytochrom P450 nahm um 57 % zu. Andererseits wurden ATPase-Aktivitäten bei Mäusen gehemmt (25). In Nieren von Meerschweinchen konnte eine Abnahme der Aktivitäten der Natrium/Kalium-ATPase, der Magnesium-ATPase und der Acetylcholinesterase festgestellt werden (26). Bei subakuten Dosen wurde auch eine Erhöhung des Cytochrom P450-Gehaltes und der Anilin-Hydroxylase-Aktivität beobachtet. Die Konjugation mit Glutathion, Glucuronsäure und Sulfat ist möglich, jedoch nicht ein Hauptpfad der Metabolisierung (7).

In einer neueren Studie wurde die enantioselektive Elimination von vier Kongeneren nach intravenöser Applikation in der Ratte untersucht (27): Signifikante Änderungen im Verhältnis der Enantiomere zeigten sich im Hirn, Fettgewebe und der Leber bei den Kongeneren #26, #50 und #62, jedoch nicht bei #32, welches am raschesten metabolisiert wurde.

Akute Toxizität

Zu den ersten akuten Vergiftungssymptomen im Tier gehören Konvulsionen (Schüttelkrämpfe), welche mit einer übermässigen Speichelproduktion beginnen und mit Erbrechen und Muskelspasmen enden (28). Der orale LD_{50}-Wert liegt bei Katzen zwischen 25–40 mg/kg, bei Ratten zwischen 80–90 mg/kg (28). Beim

Mensch wurden als Symptome einer Toxaphen-Vergiftung Tremor und Speichelfluss beschrieben, welche sich ohne vorangehende Symptome einstellen können (9). In den meisten Fällen wurden Brechreiz, Erbrechen mit gleichzeitigen zentralnervösen Symptomen und Krämpfen beobachtet. Der Tod tritt infolge Erschöpfung oder durch Atemlähmung ein. Nach überlebter, akuter Vergiftung können Leber- und Nierenschäden auftreten. Vergiftungsfälle sind bei Kindern durch die Einnahme von Toxaphen und bei Erwachsenen durch die Aufnahme von Toxaphen-verunreinigten Lebensmitteln dokumentiert (28). Unter den zehn beschriebenen Fällen waren vier Kinder im Alter zwischen 17 Monaten und vier Jahren, von welchen drei an der Vergiftung starben, während alle Erwachsenen überlebten.

Hepatotoxizität

Bei Mäusen wurde eine dosisabhängige Zunahme des Lebergewichts und des Verhältnisses von Leber- zu Körpergewicht beobachtet (25). Das Absetzen des Toxaphens zeigte eine Tendenz zur Reversibilität dieser Effekte, welche wohl auf adaptiven physiologischen Veränderungen beruht. In einer 13-wöchigen Fütterungsstudie mit Hunden kam es bei Männchen zu Vakuolenbildung im Cytoplasma von Hepatocyten (29). Der No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) lag bei 0,2 mg/kg.

Nephrotoxizität

In Nieren von Meerschweinchen wurde nach Verabreichung von 2 oder 5 mg/kg KG während 60 Tagen eine Zunahme der Mitochondrien in den Tubulusepithelzellen, eine Vakuolenbildung im Tubulusepithel und in den Glomeruli, eine Degeneration der Zellen des kortikalen Tubulus und eine Abnahme der Phospholipide beobachtet (30, 31). In der bereits erwähnten 13-wöchigen Fütterungsstudie mit Hunden (29) konnte die Migration von Eosinophilen ins Nierengewebe mit einhergehender fokaler Nekrose beobachtet werden. Der NOAEL lag ebenfalls bei 0,2 mg/kg.

Neurotoxizität

Die neurotoxischen Effekte von Toxaphen in Meerschweinchen nach Verabreichung von 2 oder 5 mg/kg KG umfassen degenerative Veränderungen der Neuronen, die Hemmung von ATPase-Aktivitäten sowie Verschiebungen im Lipidprofil (30). Ausserdem wurde eine Depletion cytoplasmatischer Organellen in den Oligodendrocyten des Gehirns sowie Deformationen des Myelins beobachtet. Bei einer akuten Dosis von 300 mg/kg KG wurde die Actetylcholinesterase (AchE)-Aktivität und die Magnesium-ATPase gehemmt und eine Abnahme der Phospholipide und eine Zunahme des Cholesterins und der neutralen Lipide festgestellt (31). Bei Dosierungen von 2 oder 5 mg/kg KG während 60 Tagen wurde ebenfalls die AchE-Aktivität und die Magnesium-ATPase gehemmt (26). Der Lowest Observed Adverse Effect Level (LOAEL) für Veränderungen im Gehirn lag bei 2 mg/kg KG.

Immuntoxizität

Bei Mausweibchen führten Dosierungen von 12 oder 24 mg/kg KG, welche während 8 Wochen übers Futter verabreicht wurden, im Vergleich zur Kontrolle zu einer reduzierten Bildung von Immunglobulin G (IgG) (32). Bei Jungtieren von Weibchen, denen vor der Paarung, während der Trächtigkeit und der Säugezeit 12 mg/kg KG Toxaphen oral verabreicht worden waren, wurde die humorale und zelluläre Antikörperantwort unterdrückt (32). Ausserdem war die Makrophagen-Phagozytose bei 1,2, 12 und 24 mg/kg KG reduziert. Nach der Exposition weiblicher Makaken während 33 Wochen mit oralen Dosen von 0,4 und 0,8 mg/kg KG Toxaphen zeigte sich eine signifikante Reduktion in der humoralen Immunantwort (33). Sowohl die primäre als auch sekundäre anti-Schafserythrozyten (SRBC) Immunglobulin M-Antwort und auch die primäre anti-SRBC IgG-Antwort waren signifikant reduziert. Der NOAEL für Immuntoxizität lag bei 0,1 mg/kg KG (33).

Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität

Trächtigen Ratten und Mäusen wurde während der Organogenese 15, 25 oder 35 mg/kg KG Toxaphen übers Futter verabreicht (34). Bei den Rattenföten wurde eine Abnahme in der Anzahl Ossifikationskerne sowie ein reduziertes Körpergewicht festgestellt. Der LOAEL lag bei 15 mg/kg KG. Bei den Mausföten wurden bei der höchsten Dosis Enzephalozelen (bruchartiger Vorfall von Hirnsubstanz durch einen Defekt des knöchernen Schädels) sowie Todesfälle verschiedener Muttertiere beobachtet. (34).

Bei einem Ratten-Fütterungsversuch über drei Generationen mit Dosierungen von 1,25 oder 5 mg/kg KG zeigten sich keine Effekte auf die Reproduktion (35). Bei den Elterntieren wurde bei der höheren Dosierung die Bildung von Vakuolen in der Leber beobachtet, jedoch keine nachteiligen Effekte auf Wachstum, Mortalität, klinische Parameter, Organgewichte oder die reproduktive Kapazität. In einer anderen Dreigenerationenstudie mit Ratten wurden bei Dosierungen von bis zu 25 mg/kg KG keine Effekte auf die Reproduktion festgestellt. Der NOAEL für nicht-reproduktive Effekte bei Elterntieren lag bei 0,3 mg/kg KG (36).

Endokrine Effekte

In menschlichen Brustkrebszellen MCF-7 konnte eine östrogene Wirkung von Toxaphen nachgewiesen werden (37–40). Die relative Bindungsaffinität (RBA) an den Östrogen-Rezeptor (ER) gegenüber 17β-Östradiol betrug 0,00032 % und die relative Proliferationsstärke (RPP) 0,0001 % (38). Der Proliferationseffekt war beim technischen Toxaphen stärker als bei den reinen Kongeneren #26 und #50 (40). In zwei anderen *in vitro* Studien wurde bei vergleichbaren Konzentrationen von einer antiöstrogenen Wirkung von technischem Toxaphen und Kongener #50 berichtet (41, 42). Eine androgene Wirkung von Toxaphen wurde in einem *in vitro* Assay beobachtet, welcher auf der Aktivierung des Androgen-Rezeptors basierte (43). Toxaphen erwies sich im menschlichen Brustgewebe als Antagonist des ERR

(Estrogen-Related Receptor) alpha-1, was zur Suppression der Aromatase-Expression führte (44). In der Maus fand nach oral verabreichten Dosen von 1, 6, 25 und 114 mg/kg KG keine signifikante Zunahme des Uterusgewichtes und keine kompetitive Bindung des [^{3}H]-Östradiols an den ER statt (37). In Ratten verursachte eine tägliche Dosis von 75 mg/kg KG während 28 Tagen eine zeitabhängige Zunahme des im Blut zirkulierenden Schilddrüsen-stimulierenden Hormons (TSH) (45). Dies kann zu einer anhaltenden Hyperaktivität der Schilddrüse führen, was mit beobachteten Schilddrüsentumoren in Nagern in Verbindung gebracht wird (siehe unten).

Die *in vitro* beobachteten endokrinen Effekte traten bei Konzentrationen von 4,8 mg/kg (10 µM) auf. Diese Konzentrationen liegen in einem Bereich, welcher auch in Fischen gefunden wurde (bis 4,9 mg/kg) (38).

Genotoxizität

Im Ames-Tests war Toxaphen bei den Stämmen TA1535, TA1537 und TA1538 nicht mutagen, bei TA98 und TA100 mutagen, wobei die Zugabe von S9-Leberhomogenat die mutagene Aktivität reduzierte (46). In menschlichen Lymphoblasten und in Hamster-Lungenzellen führte Toxaphen zu einer schwachen Zunahme an Schwesterchromatidaustausch (SCE) (46a, 46b). Bei Zugabe von S9-Leberhomogenat nahm die Häufigkeit von SCE jedoch wieder ab (46a). Toxaphen war in verschiedenen weiteren *in vitro* Assays negativ (46).

In vivo konnten keine Hinweise auf die genotoxische Wirkung von Toxaphen gefunden werden. Bei der Verabreichung von Toxaphen in Dosen von 10 und 100 mg/kg KG an Mäusen während 10 Tagen konnte keine DNA-Adduktbildung in der Leber festgestellt werden (47).

Kanzerogenität

Toxaphen erhöht bei Ratten und Mäusen die Inzidenz von Leberkarzinomen, Retikulumzellsarkomen, Uterussarkomen, Neoplasien im Reproduktionssystem, in den Brustdrüsen, in den Nebennieren und der Hirnanhangdrüse (48). B6C3F1-Mäusen wurde während 18 Monaten 0, 1,1, 3 oder 7,5 mg/kg KG technisches Toxaphen übers Futter verabreicht (49). Es konnte eine erhöhte Inzidenz an Karzinomen und Adenomen in der Leber bei beiden Geschlechtern beobachtet werden, welche bei den Männchen mit der höchsten Dosierung statistisch signifikant war. In einer anderen Studie wurde technisches Toxaphen während 80 Wochen an 50 B6C3F1-Mäusen und 50 Osborne-Mendel-Ratten verfüttert (50). Mäuse erhielten Dosierungen von 0, 14,9 oder 29,7 mg/kg KG übers Futter verabreicht. Es wurde eine dosisabhängige, statistisch signifikant erhöhte Inzidenz an Lebertumoren beobachtet. Ratten-Männchen erhielten übers Futter Dosen von 0, 27,8 oder 55,6 mg/kg KG, die Weibchen 0, 27 oder 54 mg/kg KG. Die Inzidenz von Schilddrüsentumoren (Adenome und Karzinome) war bei beiden Geschlechtern statistisch signifikant und dosis-abhängig erhöht.

Das Auftreten von Tumoren vorwiegend in hormon-abhängigen Organen und in der Leber von Mäusen, zusammen mit der negativen *in vivo* Gentoxizität lassen insgesamt einen genotoxischen Mechanismus für die kanzerogene Wirkung *in vivo* als unwahrscheinlich erscheinen (46). Die Hemmung der interzellulären Zellkommunikation (GJIC) deutet vielmehr darauf hin, dass es sich bei Toxaphen um einen Tumorpromotor handeln könnte (51). Nach 30-minütiger Exposition von normalen menschlichen Brustepithelzellen mit 10 µg/ml Toxaphen kam es zu einer 70–80 %igen Hemmung der GJIC. Eine Wiederherstellung der GJIC wurde innerhalb von 24 Stunden nicht beobachtet. Als weiterer Mechanismus für die kanzerogene Wirkung von Toxaphen kommt die Interaktion mit Proteinkinase C (PKC) in Frage (52). In Hirn-, Leber- und Epidermishomogenaten von weiblichen Mäusen konnte nachgewiesen werden, dass Toxaphen unter Beigabe von Calcium in der Lage ist, die PKC-Aktivität zu stimulieren.

Die International Agency for Research on Cancer (IARC) kam im Jahr 1979 zum Schluss, dass genügend Beweismaterial für die Kanzerogenität bei Mäusen und Ratten vorläge, nicht jedoch beim Menschen (3). Sie stufte Toxaphen als möglicherweise kanzerogen für den Menschen ein (Gruppe 2B). Die USEPA klassierte Toxaphen als wahrscheinlich kanzerogen für den Menschen ein (Gruppe B2) (53).

Herleitung eines TDI-Werts

Geht man davon aus, dass es sich bei Toxaphen um einen kanzerogenen Stoff handelt, welcher *in vivo* nicht genotoxisch sondern als Tumorpromotor wirkt und somit einen Schwellenwert aufweist, kann ein TDI-Wert hergeleitet werden (54). Beim Vergleich der NOAEL- bzw. LOAEL-Werte aus verschiedenen Studien erweist sich die Immuntoxizität bei Makaken als sensitivster Endpunkt mit einem NOAEL von 0,1 mg/kg KG (Tabelle 3). Unter Anwendung eines erhöhten Sicherheitsfaktors von 1000 wegen Mängeln in der Datenbasis resultiert ein TDI-Wert von 100 ng/kg KG. Neben fehlenden Daten zum Wirkmechanismus der Tumorentstehung bestehen auch Unsicherheiten bezüglich der Toxizität der durch den Menschen aufgenommenen Kongenere, da in den tierexperimentellen Studien nur die Mischung des technischen Toxaphens getestet wurde, der Mensch jedoch insbesondere gegenüber denjenigen Kongeneren exponiert ist, welche in Tieren oder Pflanzen bioakkumulieren.

Zu ähnlichen Schlussfolgerungen kam kürzlich die Deutsche Delegation des Codex Alimentarius sowie die kanadische Gesundheitsbehörde (Food Directorate, Health Canada), welche ausgehend von der subchronischen Toxizitätsstudie mit Hunden (NOAEL von 0,2 mg/kg KG) unter Anwendung eines Unsicherheitsfaktors von 1000 einen TDI-Wert von 200 ng/kg KG/Tag herleitete (55, 56).

Tabelle 3
Zusammenstellung der NOAEL- bzw. LOAEL-Werte aus den Toxizitätsstudien

Endpunkt	*Spezies*	*Expositions-dauer*	*NOAEL bzw. LOAEL*	*Dosis (mg/kg KG/Tag)*	*Referenz*
Hepatotoxizität	Hund	13 Wochen	NOAEL	0,2	(29)
Nephrotoxizität	Hund	13 Wochen	NOAEL	0,2	(29)
Neurotoxizität	Meer-schweinchen	60 Tage	LOAEL	2	(26)
Immuntoxizität	Makaken	33 Wochen	NOAEL	0,1	(33)
Fetotoxizität	Ratte	11 Tage	LOAEL	15	(34)
Reproduktions-toxizität	Ratte	3 Genera-tionen	NOAEL [1)]	0,3	(36)
Kanzerogenität	Maus	18 Monate	NOAEL	3	(49)

[1)] Dieser NOAEL bezieht sich auf Effekte bei den Elterntieren, welche nicht direkt die Reproduktion betreffen.

Rückstände in Lebensmitteln

Fische und Fischprodukte

Im Rahmen der deutschen Nahrungsmittelüberwachung wurde eine grosse Anzahl Fischproben untersucht, welche aus der Nordsee, der Ostsee und dem nördlichen Atlantik stammten (57). Von den drei Indikatorkongeneren #26, #50 und #62, welche am stärksten in Fischen bioakkumulieren, wurden Rückstände von bis zu 118 µg/kg Nassgewicht gemessen (Tabelle 4). Am stärksten belastet waren Heilbutt und Rotbarsch. Heilbutt hat einen Fettanteil von 10–20 % und eine Lebenserwartung bis zu 20 Jahren, Rotbarsch einen Fettanteil von 3–5 % und eine Lebenserwartung bis zu 30 Jahren. Wie in einer Studie gezeigt werden konnte, liegt der Anteil der drei Indikatorkongenere in Fischen bei 25–50 % des Toxaphen-Totalgehalts (58). Unter der Annahme eines Anteils von 25 % beträgt die durchschnittliche Kontamination 24 µg/kg Nassgewicht an totalem Toxaphen. Die Messungen in holländischen (59, 60) und dänischen (61, 62) Studien ergaben ähnliche Rückstandswerte (Tabelle 4). In Fischen aus dem Yukonterritorium, einem Gebiet im Nordwesten Kanadas, wurden Rückstände zwischen 40 und 219 µg/kg Nassgewicht an totalem Toxaphen gefunden (Durchschnitt 107 mg/kg). Forellen waren am stärksten belastet (Tabelle 4). Noch höher war die Belastung in den Fischen aus den Great Lakes. Die Kontamination schwankte innerhalb eines breiten Bereichs – je nach Fischsorte und Herkunftsort – zwischen Mittelwerten von 59 und 4900 µg/kg Nassgewicht (Tabelle 4). Die Untersuchungen aus den Jahren 1992 bis 1994 ergaben für Forellen aus dem Lake Superior die höchsten Rückstandswerte.

Bei der Untersuchung von Fischprodukten wurden in Lebertran ausgesprochen hohe Belastungen gemessen; die höchsten Rückstände wurden in den Proben aus Island gefunden (Tabelle 5). In Fischölen waren die Toxaphen-Konzentrationen tiefer als in Lebertran (nicht nachweisbar bis 198 µg/kg Fett). In Kaviar wurden Gehalte zwischen 12 und 26 µg/kg Frischgewicht gefunden.

Tabelle 4
Rückstände der drei Indikatorkongenere #26, #50 und #62 sowie des totalen Toxaphens in verschiedenen Fischarten

Fischart	*Kongenere #26, #50, #62 [µg/kg Nassgewicht]*	*totales Toxaphen [µg/kg Nassgewicht]*	*Anzahl Proben*
Nordsee, Ostsee, nördlicher Atlantik (57, 78)[1) 2) 3) 4)]			
Heilbutt	16 (118)	64 (472)	203
Lachs		56	13
Rotbarsch	15 (32)	60 (128)	19
Makrele	11 (25)	44 (100)	37
Hering	8 (58)	32 (232)	292
Aal	3 (75)	12 (300)	213
Regenbogenforelle	1 (4)	4 (16)	115
Schellfisch	0 (5)	0 (20)	318
Durchschnitt (Deutschland)	6 (118)	24 (472)	1314
Nordsee, nordöstlicher Atlantik, holländisches Binnengewässer (59, 60, 78)			
Makrele		100–120	3 Pools zu 25–50 Fischen
Hering		40–67	3 Pools zu 25–50 Fischen
Aal		25–86	4 Pools zu 25–50 Fischen
Lachs (aus Farm)		70	25–50 Fische
Nordsee, Baltisches Meer (61, 62, 78)[2) 4)]			
Hering	5	20	10
Aal	1	4	2
Makrele	5	20	2
Lachs	9	36	2
Yukonterritorium (Kanada) (80)[2)]			
Forelle	51–55	206–219	3
Lachs	10–23	60–143	7
Durchschnitt (Yukonterritorium)		107	19

Fischart	*Kongenere #26, #50, #62 [µg/kg Nassgewicht]*	*totales Toxaphen [µg/kg Nassgewicht]*	*Anzahl Proben*
Great Lakes (4)[6]			
Forelle (Lake Superior)		4900 ± 1400	
Forelle (Lake Michigan)		1500 ± 300	
Forelle (Lake Huron)		2400 ± 500	
Forelle (Lake Ontario)		540 ± 200	
Flussbarsch (Lake Erie)		130 ± 20	
Stint (Lake Superior)		160 ± 40	
Stint (Lake Michigan)		59 ± 6	
Stint (Lake Ontario)		67 ± 20	

[1] Daten aus der deutschen Nahrungsmittelüberwachung
[2] Die Konzentrationen an totalem Toxaphen wurden berechnet unter der Annahme, dass die drei Indikatorkongenere #26, #50 und #62 zusammen 25% des totalen Toxaphens ausmachen.
[3] Bei den Konzentrationen in Klammern handelt es sich um Maximalwerte.
[4] Angaben als Mittelwerte aus der untersuchten Anzahl Proben
[5] gemessen als µg/kg Fett und umgerechnet auf µg/kg Nassgewicht
[6] Untersuchung aus den Jahren 1992–1994

Tabelle 5
Toxaphen-Rückstände in Lebertran, Fischöl und Kaviar

Produkt	*Toxaphen-Konzentration [µg/kg Fett]*	*Toxaphen-Konzentration [µg/kg Nassgewicht]*	*Referenz*
Lebertran (Island)	3400		(81)
Lebertran (Deutschland)	2598		(81)
Lebertran (USA)	1966–2932		(81)
Lebertran-Kapsel (USA)	192		(81)
Fischöl (Deutschland)	n.n.–198		(81)
Kabeljauöl (Yukon, Kanada)		3386	(80)
Kaviar (Island)	748	25	(81)
Kaviar (Dänemark)	278	26	(81)
Kaviar (Deutschland)	231–567	12–19	(81)

n.n.: nicht nachweisbar

Pflanzliche Produkte

In Total Diet Studien der U.S. Food and Drug Administration (FDA) wurden im Rahmen von Monitoring-Programmen Warenkörbe untersucht, welche rund 300 möglichst repräsentative Nahrungsmittel enthalten (63). Dazu gehören unter anderem Gemüse, Früchte, Fleisch, Nüsse und Milchprodukte. Relativ hohe Toxaphen-Rückstände wurden in Erdnüssen, Gurken, Kürbis und Melonen gefunden (Tabelle 6). Bei den Rückstandsdaten handelt sich um eine Zusammenfassung aus den Jahren 1991 bis 1999. In der Total Diet Studie der Jahre 1997 und 1998 enthielten rund 2% der untersuchten Proben Toxaphen-Rückstände (64). Aus 83 Proben untersuchter Babynahrung wurde nur in einer Probe ein Rückstand von 13 µg/kg

Produkt gemessen. Im Jahr 1999 wurde in keiner Probe Babynahrung Toxaphen gefunden.

Tabelle 6
Toxaphen-Rückstände in pflanzlichen Lebensmitteln (63)

Lebensmittel	*Anzahl Positive von insgesamt 26 Warenkörben* [1]	*mittlere Toxaphen-Konzentration* [2] *[µg/kg ganzes Produkt]*	*relative mittlere Konzentration* [3] *[µg/kg ganzes Produkt]*
Erdnussbutter	21	33,9	27,4
Erdnüsse, trocken geröstet	25	35,6	34,2
Popcorn	2	17,5	1,3
Erdbeeren, roh	1	15	0,6
Melone, roh	9	27,8	9,6
Spinat, gekocht	4	5,3	0,8
Grünkohl, gekocht	5	10	1,9
Gurke, roh	10	24,4	9,4
Kürbis, gekocht	8	21,5	6,6
Radieschen, roh	2	13	1,0
Essiggurken	9	25,1	8,7
Kürbis	1	13	1,0

[1] Es wurden insgesamt 26 Warenkörbe untersucht. Diese Spalte gibt an, in wie vielen Warenkörben Toxaphen nachgewiesen werden konnte. Ein Warenkorb enthält jeweils rund 300 verschiedene Nahrungsmittel.

[2] Mittelwert aus den untersuchten Proben **mit** Rückständen, d.h. Proben, die gleich Null waren, wurden nicht einberechnet.

[3] Mittelwert aus den untersuchten Proben **mit** oder **ohne** Rückstände. Werte, die gleich Null waren, wurden dabei in den Mittelwert einbezogen.

Fleisch, Milchprodukte und Eier

Die in Fleisch, Milch und Eiern gemessenen Rückstände sind in Tabelle 7 zusammengestellt. Die Proben stammen aus Finnland aus den Jahren 1983 bis 1985. Es wurden Proben aus dem südlichen sowie zentralen Finnland untersucht, um auch mögliche regionale Unterschiede bei den Rückständen zu erfassen. Es zeigte sich, dass keine bedeutenden Unterschiede zwischen dem südlichen und zentralen Finnland existieren (65). Dies deutet auf eine ubiquitäre Verteilung der Kontamination hin. Die Konzentrationen im Gesamtprodukt wurden anhand des prozentualen Fettanteils des jeweiligen Nahrungsmittels errechnet. Der Rückstand von 7 µg/kg Fett in der Milch wurde verwendet, um die Rückstände in Rahm, Butter, Joghurt, Käse und Milchpulver zu berechnen.

In einer holländischen Studie konnten in den je 10 analysierten Rindfleisch-, Lammfleisch- und Kuhmilchproben keine Toxaphen-Rückstände gemessen werden (Nachweisgrenze 4 µg/kg tierisches Fett resp. 0,03 µg/kg Milch (66).

Tabelle 7
Toxaphen-Rückstände in Schweinskotelett, Schweineleber, Rinderfett, Eiern und Milch(produkten) aus Finnland (65)

Produkt	*Toxaphen-Konzentration [µg/kg Fett]*	*Fettgehalt des Produkts [%]*	*Toxaphen-Konzentration [µg/kg ganzes Produkt]*
Schweinskotelett	6,0	13	0,78
Schweineleber	15,1	5	0,76
Rinderfett	4,3		
Eier			n.n.
Milch	7,0	4	0,28
Rahm	7,0	30	2,1
Butter	7,0	83	5,8
Joghurt	7,0	3	0,21
Käse	7,0	25	1,8
Milchpulver	7,0	1	0,07

n.n.: nicht nachweisbar

Humanmilch

Tabelle 8 gibt eine Übersicht über publizierte Toxaphen-Gehalte in der Humanmilch. In einer neueren Studie aus Deutschland wurden Konzentrationen von 7 bis 24 µg/kg Milchfett gemessen (67). In den meisten Proben machte Kongener #50 50–80 % der total quantifizierten Menge aus (4,4–13 µg/kg Milchfett), während Kongener #26 am zweitmeisten vorkam (1,5–7,2 µg/kg Milchfett). Die in Deutschland gemessenen Konzentrationen sind vergleichbar mit denjenigen aus dem südlichen Kanada (68), wo zwischen 1986 und 1992 eine Abnahme um den Faktor 2 beobachtet werden konnte. Im Vergleich zum südlichen Kanada waren die Toxaphen-Werte im Norden Kanadas deutlich höher.

Konzentrationen im menschlichen Fettgewebe

Toxaphen wurde im Fettgewebe von Kindern aus Städten in West- und Ostdeutschland, Russland und Kasachstan gefunden (19). Nachgewiesen wurden die beiden Kongenere #26 und #50, nicht aber Kongener #32, welches auf eine kürzliche Exposition hinweist. Am stärksten belastet waren die Kinder in Stralsund, Ostdeutschland (mittlere Konzentrationen von 2,53 ± 1,67 µg/kg für #26 und 2,86 ± 1,68 µg/kg für #50, n = 10), während in Mannheim, Westdeutschland, die tiefsten Konzentrationen gemessen wurden (Mittelwerte von 0,40 ± 0,15 µg/kg bzw. 0,68 ± 0,27 µg/kg, n = 10). Die höheren Werte in Stralsund wurden darauf zurückgeführt, dass in der ehemaligen DDR Toxaphen länger, d.h. bis in die 1990er Jahre verwendet wurde. Zudem liegt Stralsund an der Meeresküste, wo von einem höheren Fischkonsum ausgegangen werden kann.

Tabelle 8
Toxaphen-Gehalte in der Humanmilch

Region	*Jahr*	*Anzahl analysierter Proben*	*Toxaphen-Konzentration [µg/kg Milchfett]*	*Quantifizierung*	*Referenz*
Deutschland	2002	8	7–24	#26+#41 +#44+#50	(67)
Deutschland	1995	unbekannt	5	#50	(79)
Schweden	1978/1979	gepoolt (mehrere)	100	totales Toxaphen	(82)
Finnland	1985	unbekannt	27–270	totales Toxaphen	(83)
Färöer	1995	9 (gepoolt)	198	#26+#50+#62	(84)
Nördliches Russland	1996/1997	10–50 (gepoolt)	8–13	#26+#50+#62	(85)
Nicaragua	1992	16	300–7600	totales Toxaphen	(59)
nördliches Quebec (Kanada)	1992	3	294	#26+#50	(86)
Keewatin-Region (Kanada)	1997	12	68	#26+#50	(68)
Südliches Kanada	1986	30	12	#26+#50	(68)
Südliches Kanada	1992	58	6	#26+#50	(68)
Great Lakes Becken (Kanada)	1992	24	7	#26+#50	(68)

Zufuhrabschätzungen

Schweiz

Um eine Gesamtzufuhr der Schweizerinnen und Schweizer abzuschätzen, wurden für Fische mittlere Belastungswerte aus Europa beziehungsweise Kanada verwendet, für Milchprodukte und Fleisch Werte aus Finnland und für pflanzliche Produkte Werte aus den USA. Die in den USA gefundenen Rückstände sind mit grosser Wahrscheinlichkeit höher als in Produkten auf dem Schweizer Nahrungsmittelmarkt. Bei einer typisch Schweizerischen Ernährung mit durchschnittlichen Verzehrsmengen für die Schweizer Bevölkerung (69) wurde eine tägliche Zufuhrmenge von 818 ng/Person/Tag berechnet (Tabelle 9), entsprechend etwa 12 ng/kg KG/Tag. Der Fischkonsum trug dabei am meisten zur Gesamtaufnahme bei, gefolgt vom Verzehr von Butter und Milch.

Tabelle 9
Expositionsszenario bei durchschnittlichen Verzehrsmengen in der Schweiz

Nahrungsmittel	*Verzehr*[1] *[g/Person/Tag]*	*Toxaphen-Konzentration [ng/g LM]*	*Toxaphen-Zufuhr [ng/Person/Tag]*	*Beitrag [%]*
Fisch[2]	12	24	288	35,2
Fleisch	187	0,1	18,7	2,3
Milch	323	0,3	96,9	11,8
Rahm	26	2	52	6,4
Butter	17	6	102	12,5
Joghurt	40	0,2	8	1,0
Käse	36	2	72	8,8
Erdnüsse	2	34,2	68,4	8,4
Erdbeeren	7	0,6	4,2	0,5
Melone	4	9,6	38,4	4,7
Spinat	4	0,8	3,2	0,4
Gurke, roh	5	9,4	47	5,7
Essiggurken	1	8	8	1,0
Radieschen	1	1	1	0,1
Kürbisse	2	5	10	1,2
Total			818*	100

[1] gemäss Erard et al. (69)
[2] Durchschnittswert aus der deutschen Nahrungsmittelüberwachung (siehe Tabelle 4)
LM: Lebensmittel
*: bei einem angenommenen Körpergewicht von 70 kg entspricht dies 12 ng/kg KG/Tag

Europa

In einem weiteren Szenario wurde die Toxaphen-Zufuhr bei einer durchschnittlichen Ernährungsweise für Europa abgeschätzt, wie sie im Global Environment Monitoring System (GEMS/Food) der WHO aufgeführt wird (70). Die pro Person aufgenommene Menge Toxaphen beträgt danach rund 1770 ng pro Tag, entsprechend etwa 25 ng/kg KG/Tag (Tabelle 10). Die Nahrungsmittel, welche unter dieser Annahme am meisten zur Belastung beitragen, sind Fische, Erdnüsse, Milch und Gurken. Wird die tägliche Fleischration durch Fisch ersetzt, nimmt ein Europäer bei sonst gleichbleibender Ernährung rund 100 ng Toxaphen/kg KG/Tag auf.

Inuits (Keewatin-Region, Nordkanada)

Zum Speiseplan der Inuits gehören arktische Rotforellen sowie andere Fischarten, Gänse, Schneehühner, Karibus (Rentiere), Belugas (Weisswale), Robben, Eisbären und Walrosse (71). Der tägliche Verzehr an solchen traditionellen Nahrungsmitteln beträgt je nach Gemeinschaft bis zu 800 g/Person (56). Angaben zu Verzehrsmengen einzelner Nahrungsmittel wurden keine gefunden. Deshalb wurde angenommen, dass 800 g durchschnittlich belastete Fische aus dem Yukonterritorium verzehrt werden. Weitere konsumierte Produkte, welche nicht zur traditionellen Ernährung zählen, wurden nicht berücksichtigt, da entsprechende Daten fehlen.

Unter diesen Annahmen beträgt die tägliche Zufuhr an Toxaphen bei den Inuits 86400 ng/Person/Tag, entsprechend etwa 1440 ng/kg KG/Tag.

Tabelle 10
Expositionsszenario bei einer typischen europäischen Ernährungsweise

Nahrungsmittel	*Verzehr*[1)] *[g/Person/Tag]*	*Toxaphen-Konzentration [ng/g LM]*	*Toxaphen-Zufuhr [ng/Person/Tag]*	*Beitrag [%]*
Fisch und Meeresfrüchte (durchschnittlich belastet)	46,3	25	1157,5	65,3
Fleisch	217	0,1	21,7	1,2
Milch	294	0,3	88,2	5,0
Rahm	4,8	2	9,6	0,5
Butter	14	6	84	4,7
Käse	28	2	56	3,2
Erdnussbutter	1,8	27,4	49,3	2,8
Erdnüsse, trocken geröstet	3,3	34,2	112,9	6,4
Erdbeeren	5,3	0,6	3,18	0,2
Melone	7	9,6	67,2	3,8
Spinat, gekocht	2	0,8	1,6	0,1
Gurken und Essiggurken	9	9,4	84,6	4,8
Radieschen, roh	2	1	2	0,1
Kürbisse	7	5	35	2,0
Total			1773*	100,0

[1)]gemäss GEMS/Food (70)
LM: Lebensmittel
*: bei einem angenommenen Körpergewicht von 70 kg entspricht dies 25 ng/kg KG/Tag

Säuglinge

Für eine Zufuhrabschätzung der Säuglinge in der Schweiz wurden die Konzentrationen in der Humanmilch in Deutschland (7–24 µg/kg Milchfett) verwendet, welche mit grosser Wahrscheinlichkeit mit denjenigen in der Schweiz vergleichbar sind. Unter der Annahme, dass Humanmilch 2,2% Milchfett enthält und dass ein Säugling ca. 800 g Milch pro Tag trinkt, beträgt die tägliche Aufnahme 123 bis 422 ng pro Tag. Wird angenommen, dass ein Säugling sieben Kilogramm wiegt, ergibt sich im besseren Fall ein Wert von 18 ng/kg KG/Tag, im schlechteren Fall von 60 ng/kg KG/Tag.

Eine Zusammenstellung der verschiedenen internationalen Zufuhrabschätzungen zeigt, dass die tägliche Toxaphen-Aufnahme über die Lebensmittel 1–60 ng/kg KG/Tag beträgt (Tabelle 11).

Tabelle 11
Vergleich der abgeschätzten täglichen Toxaphen-Zufuhr

Land	*abgeschätzte Toxaphen-Zufuhr [ng/kg KG/Tag]*	*angenommener Fischkonsum [g/Person/Tag]*	*Bemerkungen*	*Referenz*
Deutschland	2,8–5,6	20	nur Fischkonsum berücksichtigt	(87)
Skandinavien	3,5–60	n.b.	n.b.	(88)
Niederlande	1–2 (Durchschnitt)	10	nur Fischkonsum berücksichtigt	(78)
	7–14 (Fischkonsumenten)	70		
USA	3,3 (6–11-monatige Kleinkinder)	n.b.		(7)
	5,9 (14–16-jährige Knaben)	n.b.		
	2,4 (60–65-jährige Frauen)	n.b.		
Schweiz	12	12	Total	vorliegende Studie

n.b.: nicht bekannt

Bewertung des gesundheitlichen Risikos und der Exposition

Basierend auf den vorhandenen toxikologischen Daten wurde in dieser Studie ein TDI-Wert von 100 ng/kg KG für Toxaphen hergeleitet. Mit einer geschätzten Zufuhrmenge für Erwachsene von ca. 12 ng/kg KG/Tag wird der TDI-Wert in der Schweiz zu 12 % ausgeschöpft. Für Europa liegt die Exposition mit rund 25 ng/kg KG/Tag ebenfalls unterhalb des TDI-Werts, der Ausschöpfungsgrad beträgt hier 25 %. Falls anstelle von Fleisch nur Fisch (mit sonst durchschnittlichen Verzehrsmengen wie in Europa) konsumiert wird, liegt die Toxaphen-Aufnahme im Bereich des TDI-Werts. Für Schweizer (und Europäer) ist daher nicht mit einer gesundheitlichen Gefährdung durch Toxaphen zu rechnen. Anders präsentiert sich dagegen die Situation bei den Inuits in Kanada und bei Konsumenten von Fischen aus den Great Lakes. Die von einer erwachsenen Person täglich aufgenommene Dosis von rund 1400 ng/kg KG/Tag liegt bei den Inuits um Faktor 14 über dem TDI-Wert. Der regelmässige Genuss von Fischen aus besonders belasteten Seen wie den Great Lakes (USA/Kanada) führt zu einer Aufnahme von über 800 ng/kg KG/Tag und damit zu einer achtfachen Überschreitung des TDI-Werts.

Die meisten Daten zu Toxaphen in Lebensmitteln stammen aus Proben der nördlichen Gebiete in Europa und Amerika. Aufgrund des früheren massiven Einsatzes von Toxaphen sind aber beispielsweise in der ehemaligen Sowjetunion, Indien, China, Mexiko oder in Brasilien erhöhte Konzentrationen in Lebensmitteln zu erwarten. Informationen zu Toxaphen-Rückständen in Nahrungsmitteln aus diesen Ländern konnten nicht gefunden werden. Da Toxaphen zu den 12 persisten organischen Schadstoffen der POP-Konvention gehört, welche die Anwendung dieser Verbindungen weltweit verbietet, ist davon auszugehen, dass die Toxaphen-Rückstände in der Umwelt und somit auch in Lebensmitteln längerfristig sinken werden.

Gesetzliche Regelung der Rückstände in Lebensmitteln

In der Schweiz gibt es für Toxaphen keine gesetzlich festgeschriebenen Höchstkonzentrationen in der Fremd- und Inhaltsstoffverordnung (FIV) (72). In Deutschland liegt die Höchstkonzentration für Fisch und Fischprodukte bei 0,1 mg/kg Nassgewicht (Summe der drei Indikatorkongenere #26, #50 und #62) (73). In Milch und Erzeugnissen auf Milchbasis gilt eine Höchstkonzentration von 0,15 mg/kg, in den anderen Lebensmitteln tierischer Herkunft und in allen pflanzlichen Lebensmitteln von 0,1 mg/kg (Gesamt-Toxaphen). In tierischen Produkten wie Fleisch, Milch oder Eiern liegen die Werte unterhalb der gesetzlichen Höchstkonzentration Deutschlands. Aufgrund der vorliegenden Messresultate ist mit einer Überschreitung der deutschen Höchstkonzentrationen bei Forellen aus den Great Lakes sowie bei Lebertran und Fischölen aus Europa oder den USA zu rechnen. Beim Heilbutt, dem in Europa am stärksten belasteten Fisch, könnten ebenfalls Überschreitungen vorkommen.

In der EU wurden die Toxaphen-Höchstkonzentrationen in Früchten und Gemüse auf 0,1 mg/kg festgelegt, was der Nachweisgrenze entspricht (74). Für alle Futtermittel gilt in der EU ebenfalls ein Höchstgehalt von 0,1 mg/kg (bezogen auf das Futtermittel mit einem Feuchtigkeitsgehalt von 12 %) (75).

Auf internationaler Ebene existieren heute keine Höchstkonzentrationen von Toxaphen in Lebensmitteln. Vor wenigen Jahren schlug Deutschland dem Codex Committee on Pesticide Residues (CCPR), einem Komitee des Codex Alimentarius, eine Höchstkonzentration für verschiedene Lebensmittel (EMRL) von 0,1 mg/kg vor (55, 57). Dieser Vorschlag scheiterte jedoch am Widerstand verschiedener Länder, insbesondere der USA, weil EMRL-Werte auf einem wissenschaftlich fundierten TDI-Wert basieren sollten. Nach Meinung dieser Länder waren jedoch die wissenschaftlichen Grundlagen zur Herleitung eines TDI-Werts zum damaligen Zeitpunkt unzureichend. Die Problematik liegt wie bereits erwähnt darin, dass die Studien zur Toxizität mit technischem Toxaphen durchgeführt worden sind und dieses nicht dem Spektrum der durch den Menschen aufgenommenen Toxaphen-Kongenere entspricht. Toxizitätsstudien zu einzelnen Kongeren liegen (noch) keine vor. Somit fehlen die Grundlagen, um die Toxizität der Toxaphen-Kongenere in Lebensmitteln abschliessend beurteilen zu können.

Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei Dr. Claude Wüthrich (BAG) für die Unterstützung und bei Dr. Jürg Zarn, (BAG) für Anregungen und kritisches Durchlesen des Manuskripts.

Zusammenfassung

Toxaphen ist ein Gemisch von Organochlorverbindungen bestehend aus ca. 670 Kongeneren. Nach dem Verbot von DDT war Toxaphen zwischen 1972 und 1984 vermutlich das weltweit am meisten verwendete Insektizid. Der weltweite

Verbrauch zwischen 1950 und 1993 wurde auf 1330000 t geschätzt. In der Atmosphäre sowie durch Flüsse und Meeresströmungen kann Toxaphen über weite Distanzen transportiert werden, so dass eine ubiquitäre Verteilung erfolgt. Toxaphen akkumuliert im Fettgewebe vor allem von Wasserorganismen und reichert sich entlang der Nahrungskette an. Toxaphen induziert verschiedene Leberenzyme (v.a. Cytochrome P450), hemmt die Natrium/Kalium-ATPase und die Magnesium-ATPase in Leber, Niere und Gehirn. Toxaphen hemmt das Immunsystem und ist fetotoxisch (Störung der Ossifikation). *In vitro* wurden östrogene, antiöstrogene und androgene Effekte beobachtet, nicht aber *in vivo*. Eine Genotoxizität von Toxaphen wurde ebenfalls nur *in vitro* und nicht *in vivo* festgestellt. In Langzeitstudien führt Toxaphen bei Mäusen u.a. zu Lebertumoren und bei Ratten u.a. zu Schilddrüsentumoren, wahrscheinlich durch eine Hemmung der interzellulären Zellkommunikation. Die Dosis ohne beobachtbare nachteilige Effekte (NOAEL) bei der empfindlichsten Tierspezies (Makaken) lag bei 0,1 mg/kg KG/Tag. Unter Anwendung eines erhöhten Sicherheitsfaktors von 1000 wegen Unsicherheiten und Mängeln in der Datenbasis kann für den Menschen ein TDI-Wert von 100 ng/kg KG/Tag hergeleitet werden. In der Literatur werden in Fischen und Fischprodukten relativ hohe Toxaphen-Mengen beschrieben (bis 4,9 mg/kg Nassgewicht). Unter Annahme durchschnittlicher Verzehrsmengen und mittlerer Kontaminationen von Lebensmitteln mit Toxaphen liegt die tägliche Aufnahmemenge des Menschen in der Schweiz bei 12 ng Toxaphen/kg KG/Tag. Wird mit einer europäischen Diät gerechnet (GEMS/Food), beträgt die tägliche Aufnahmemenge 25 ng/kg KG. Aufgrund dieser Abschätzung ist in Europa keine Gefährdung des Menschen durch Toxaphen-Rückstände in Lebensmitteln zu erwarten. Werden allerdings Fische aus besonders belasteten Seen (zum Beispiel aus den Great Lakes, USA/Kanada) konsumiert, führt bereits ein mässiger Fischkonsum zu einer Überschreitung des TDI-Werts.

Résumé

Le composé organochloré toxaphène est un mélange d'env. 670 congénères. Après l'interdiction du DDT, le toxaphène a vraisemblablement été l'insecticide le plus employé dans le monde entre 1972 et 1984. On estime à 1330000 tonnes la consommation mondiale de toxaphène entre 1950 et 1993. Cette substance peut être transportée sur de longues distances dans l'atmosphère, par les fleuves et les courants marins, si bien qu'il en résulte une dispersion ubiquiste. Le toxaphène s'accumule dans les tissus adipeux, en particulier chez les organismes aquatiques, et sa concentration augmente tout au long de la chaîne alimentaire. Le toxaphène augmente la synthèse de différentes enzymes hépatiques (surtout le cytochrome P450) et inhibe la Na/K–ATPase et la Mg-ATPase dans le foie, les reins et le cerveau. Le toxaphène est immunosuppresseur et fétotoxique (troubles de l'ossification). *In vitro,* on a observé des effets œstrogènes, anti-œstrogènes et androgènes qui n'ont pas été confirmés *in vivo*. La génotoxicité du toxaphène a également été constatée

uniquement *in vitro*. Des études à long terme ont montré que le toxaphène provoque des tumeurs du foie chez les souris et des tumeurs de la glande thyroïde chez les rats, vraisemblablement causées par l'inhibition de la communication cellulaire. Chez l'espèce la plus sensible (macaques), la dose sans effet nocif observé (NOAEL) après exposition s'élevait à 0,1 mg/kg KG/jour. En appliquant un facteur de sécurité augmenté de 1000, en raison des incertitudes et des carences de la base de données, on peut en déduire une valeur TDI de 100 ng/kg KG/jour pour les êtres humains. La littérature décrit des quantités relativement importantes de toxaphène dans les poissons et les produits dérivés (jusqu'à 4,9 mg/kg du poids humide). En partant d'une consommation moyenne d'aliments moyennement contaminés par le toxaphène, la quantité quotidienne absorbée en Suisse se situe autour de 12 ng toxaphène/kg KG/jour. Sur la base d'un régime alimentaire européen typique (GEMS/Food), la quantité quotidienne absorbée s'élève à 25 ng/kg KG. Selon cette estimation, il n'y a pas lieu de craindre une mise en danger de l'être humain en Europe par des résidus de toxaphène dans les aliments. Par contre, la valeur TDI peut être dépassée par la consommation, même modérée, de poissons pêchés dans des lacs particulièrement pollués par le toxaphène (p.ex. les Grands Lacs des Etats-Unis et du Canada).

Summary

The insecticide toxaphene is a mixture organochlorine compounds consisting of approximately 670 congeners. After the DDT ban, toxaphene had been probably the most applied insecticide worldwide between 1972 and 1984. The cumulative global usage between 1950 and 1993 was estimated to be 1330000 t. Toxaphene is ubiquitously distributed via long-range atmospheric and oceanic transport. It accumulates in the fat tissue of aquatic organisms and bioaccumulates along the food chain. Toxaphene is able to induce different liver enzymes (cytochrome 450) and to inhibit Na/K-ATPase and Mg-ATPase in liver, kidney and brain. Toxaphene inhibits the immune system and shows fetotoxic effects (disturbance of the ossification). Estrogenic, antiestrogenic and androgenic activities and genotoxic effects have been observed *in vitro* but not *in vivo*. In long-term studies, toxaphene caused liver tumours in mice and thyroid tumours in rats, probably by inhibition of the gap junctional intercellular communication. The lowest no observed adverse effect level (NOAEL) was found in cynomolgus monkey at 0.1 mg/kg bw/day. Taking into account several data uncertainties and data gaps, a safety factor of 1000 was applied to derive a tolerable daily intake (TDI) of 100 ng/kg bw/day. Relatively high toxaphene residues have been reported in fish and fish products (up to 4.9 mg/kg wet weight). Assuming an average food consumption and mean toxaphene residues in the food items in Switzerland, the daily intake was calculated to be 12 ng toxaphene/kg bw/day. Based on a typical European diet according to GEMS/Food, the daily intake was estimated to be 25 ng toxaphene/kg bw/day. In conclusion, no health risks have to be expected from toxaphene residues in food in Switzerland and

in Europe. In contrast to that, the TDI of 100 ng/kg bw/day might be already exceeded by moderate consumption of fish from toxaphene contaminated lakes (e.g. Great Lakes, USA/Canada).

Key words
Toxaphene, camphechlor, toxicity, residues in food, dietary intake, risk assessment

Abkürzungen
AchE: Acetylcholinesterase
ATSDR: Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BCF: Biokonzentrationsfaktor
CCPR: Codex Committee on Pesticide Residues
CYP: Cytochrom P450
EMRL: Extraneous Maximum Residue Limit
ER: Östrogen-Rezeptor
ERR: Estrogen-Related Receptor
FDA: Food and Drug Administration
GABA: γ-Aminobuttersäure
GEMS/Food: Global Environment Monitoring System
GJIC: Gap Junctional Intercellular Communication
IARC: International Agency for Research on Cancer
IgG: Immunglobulin G
JMPR: Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues
KG: Körpergewicht
K_{ow}: n-Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient
LD_{50}: letale Dosis, welche zum Tod von 50 % der exponierten Organismen führt
LM: Lebensmittel
LOAEL: Lowest Observed Adverse Effect Level
n.b.: nicht bekannt
n.n.: nicht nachweisbar
NOAEL: No Observed Adverse Effect Level
OR: Odds Ratio
PKC: Proteinkinase C
POPs: Persistent Organic Pollutants
RBA: relative Bindungsaffinität
RPP: Relative Proliferation Potency
SCE: Schwesterchromatidaustausch
SRBC: Sheep Red Blood Cell, Schafserythrozyt
TDI: Tolerable Daily Intake; tolerierbare tägliche Aufnahmemenge
TSH: Schilddrüsen-stimulierendes Hormon
UNEP: United Nations Environment Program
USEPA: U.S. Environmental Protection Agency

Referenzen

1 *Jansson B. and Wideqvist U.:* Analysis of toxaphene (PCC) and chlordane in biological samples by NCI mass spectrometry. Int. J. Environ. Anal. Chem. **13**, 309–321 (1983)

2 *Saleh M.A.:* Toxaphene. Chemistry, biochemistry, toxicity and environmental fate. Rev. Environ. Contam. Toxicol. **118**, 1–85 (1991)

3 *International Agency for Research on Cancer (IARC):* Some hydrogenated hydrocarbons. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans **20**, 327–348 (1979)

4 *U.S. Environmental Protection Agency (USEPA):* Toxaphene update: Impact on fish advisories. http://www.epa.gov/ost/fish/toxaph.pdf. (1999)

5 *Voldner E.C. and Li Y.-F.:* Global usage of selected persistent organochlorines. Sci. Total Environ. **160/161**, 201–210 (1995)

6 *Verschueren K.:* Handbook of environmental data on organic chemicals. Van Nostrand Reinhold, New York. (1996)

7 *Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR):* Toxicological profile for toxaphene. U.S. Department of Health and Human Service, Public Health Service. http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp94.html. 1–215 (1996)

8 *Campbell J.B.:* Sheep insect management. Cooperative extension, Institute of Agriculture and Natural Resources, University of Nebraska-Lincoln. http://www.ianr.unl.edu/pubs/insects/g1142.htm. (1996)

9 *Interkantonale Giftkommission:* Alphabetische Liste der Schädlingsbekämpfungsmittel und anderer giftiger Handelspräparate. Eidg. Drucksachen- und Materialzentrale, Bern. (1958)

10 *Eidgenössische Forschungsanstalt für Obst-, Wein- und Gartenbau (FAW):* Pflanzenschutzmittel und weitere Hilfsstoffe, bewilligt in der Landwirtschaft. Verzeichnis 1973/74. Eidg. Drucksachen- und Materialzentrale, Bern. (1973)

11 *Anonym:* Verordnung über verbotene giftige Stoffe vom 23. September 1971 (Stand 10. November 1998). SR 813.39

12 *Buser H.-R. and Müller M.D.:* Isomer- and enantiomer-selective analyses of toxaphene components using chiral high-resolution gas chromatography and detection by mass spectrometry/mass spectrometry. Environ. Sci. Technol. **28**, 119–128 (1994)

13 *de Geus H.J., Wester P.G., Schelvis A., de Boer J. and Brinkman U.A.:* Toxaphene: a challenging analytical problem. J. Environ. Monit. **2**, 503–511 (2000)

14 *Burhenne J., Hainzl D., Xu L., Vieth B., Alder L. and Parlar H.:* Preparation and structure of high-chlorinated bornane derivatives for the quantification of toxaphene residues in environmental samples. Fresenius' J. Anal. Chem. **346**, 779–785 (1993)

15 *Hainzl D., Burhenne J., Barlas H. and Parlar H.:* Spectroscopic characterization of environmentally relevant C-10-chloroterpenes from a photochemically modified toxaphene standard. Fresenius' J. of Anal. Chem. **351**, 271–285 (1995)

16 *Coelhan M., Fingerling G., Angerhöfer D. und Parlar H.:* Toxaphen in der Umwelt. Teil I: Verhalten und Verbleib des Insektizids Toxaphen in der Umwelt. Z. Umweltchem. Oekotox. **10**, 37–59 (1998).

17 *Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and United Nations Environment Program (UNEP):* Operation of the interim prior informed consent procedure for banned or severely restricted chemicals in international trade. Decision guidance documents: Binapacryl, toxaphene. Interim secretariat for the Rotterdam Convention on the prior informed consent procedure for certain hazardous chemicals and pesticides in international trade. (1999)

18 *Muir D., Braune B., DeMarch B., Norstrom R., Wagemann R., Lockhart L., Hargrave B., Bright D., Addison R., Payne J. and Reimer K.:* Spatial and temporal trends and effects of contaminants in the Canadian Arctic marine ecosystem: a review. Sci. Total Environ. **230**, 83–144 (1999)

19 *Witt K. and Niessen K.H.:* Toxaphenes and chlorinated naphthalenes in adipose tissue of children. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. **30**, 164–169 (2000)
20 *Eisler R. and Jacknow J.:* Toxaphene hazards to fish, wildlife, and invertebrates. A synoptic review. Biological report **85**, 1.4. (1985)
21 *Crowder L.A. and Dindal E.F.:* Fate of 36C1-toxaphene in rats. Bull. Environ. Contam. Toxicol. **12**, 320–327 (1974)
22 *Drenth H.-J., Kramer H.J., Fleuren R.H.L.J., Hengeveld S.G.G., Oehme M. and Van den Berg M.:* Metabolism of four toxaphene congeners by rat hepatic microsomes: extrapolation of kinetic data to humans. Organohalogen Compounds **41**, 591–595 (1999)
23 *Boon J.P., Sleiderink H.M., Helle M.S., Dekker M., van Schanke A., Roex E., Hillebrand M.T., Klamer H.J., Govers B., Pastor D., Morse D. Wester P.G. and de Boer J.:* The use of microsomal in vitro assay to study phase I biotransformation of chlorobornanes (toxaphene) in marine mammals and birds. Possible consequences of biotransformation for bioaccumulation and genotoxicity. Comp. Biochem. Physiol. Part C **121**, 385–403 (1998)
24 *Chaturvedi A.K., Kuntz D.J. and Rao N.G.:* Metabolic aspects of the toxicology of mixtures of parathion, toxaphene and/or 2,4-D in mice. J. Appl. Toxicol. **11**, 245–251 (1991)
25 *Kuntz D.J., Rao N.G., Berg I.E., Khattree R. and Chaturvedi A.K.:* Toxicity of mixtures of parathion, toxaphene and/or 2,4-D in mice. J. Appl. Toxicol. **10**, 257–266 (1990)
26 *Chandra J. and Durairaj G.:* Effect of toxaphene toxicity on enzyme activity & residue levels in vital organs of guinea pig. Indian J. Med. Res. **98**, 193–198 (1993)
27 *Skopp S., Oehme M. and Drenth H.:* Study of the enantioselective elimination of four toxaphene congeners in rat after intravenous administration by high resolution gas chromatography negative ion mass spectrometry. Chemosphere **46**, 1083–1090 (2002)
28 *International Programme on Chemical Safety (IPCS):* Camphechlor. World Health Organisation, Geneva. Environmental Health Criteria **45** (1984)
29 *Chu I., Villeneuve D.C., Sun C.W., Secours V., Procter B., Arnold E., Clegg D., Reynolds L. and Valli V.E.:* Toxicity of toxaphene in the rat and beagle dog. Fundam. Appl. Toxicol. **7**, 406–418 (1986)
30 *Chandra J. and Durairaj G.:* Toxicity of toxaphene on histopathology of vital organs in guinea pig, Cavia procellus. J. Environ. Biol. **11**, 315–322 (1992)
31 *Chandra J. and Durairaj G.:* Toxicity of toxaphene on the lipid profile in the vital organs of guinea pig, Cavia procellus. J. Environ. Biol. **16**, 75–81 (1995)
32 *Allen A.L., Koller L.D. and Pollock G.A.:* Effect of toxaphene exposure on immune responses in mice. J. Toxicol. Environ. Health **11**, 61–69 (1983)
33 *Tryphonas H., Arnold D.L., Bryce F., Huang J., Hodgen M., Ladouceur D.T., Fernie S., Lepage-Parenteau M. and Hayward S.:* Effects of toxaphene on the immune system of cynomolgus (Macaca fascicularis) monkeys. Food Chem. Toxicol. **39**, 947–958 (2001)
34 *Chernoff N. and Carver B.D.:* Fetal toxicity of toxaphene in rats and mice. Bull. Environ. Contam. Toxicol. **15**, 660–664 (1976)
35 *Kennedy G.L.Jr., Frawley J.P. and Calandra J.C.:* Multigeneration reproductive effects of three pesticides in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. **25**, 589-596 (1973)
36 *Chu I., Secours V., Villeneuve D.C., Valli V.E., Nakamura A., Colin D., Clegg D.J. and Arnold E.P.:* Reproduction study of toxaphene in the rat. J. Environ. Sci. Health **B23**, 101–126 (1988)
37 *Ramamoorthy K., Wang F., Chen I.C., Norris J.D., McDonnell D.P., Leonard L.S., Gaido K.W., Bocchinfuso W.P., Korach K.S. and Safe S.:* Estrogenic activity of a dieldrin/toxaphene mixture in the mouse uterus, MCF-7 human breast cancer cells, and yeast-based estrogen receptor assays: no apparent synergism. Endocrinology **138**, 1520–1527 (1997)
38 *Soto A.M., Sonnenschein C., Chung K.L., Fernandez M.F., Olea N. and Serrano F.O.:* The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. Environ. Health Persp. **103, Suppl 7**, 113–122 (1995)

39 *Drenth H., Letcher R., Legler J., Oehme M., Brouwer A. and Van den Berg M.:* Differences in (anti)estrogenicity between technical toxaphene and four of its environmentally important congeners in the ER-CALUX-Assay. Society of Toxicology (SOT) Annual Meeting, Philadelphia, USA (2000)
40 *Stelzer A. and Chan H.M.:* The relative estrogenic activity of technical toxaphene mixture and two individual congeners. Toxicology **138**, 69–80 (1999)
41 *Bonefeld-Jorgensen E.C., Autrup H. and Hansen J.C.:* Effect of toxaphene on estrogen receptor functions in human breast cancer cells. Carcinogenesis **18**, 1651–1654 (1997)
42 *Arcaro K.F., Yang Y., Vakharia D.D. and Gierthy J.F.:* Toxaphene is antiestrogenic in a human breast-cancer cell assay. J. Toxicol. Environ. Health **59**, 197–210 (2000)
43 *Schrader T.J. and Cooke G.M.:* Examination of selected food additives and organochlorine food contaminants for androgenic activity in vitro. Toxicol. Sci. **53**, 278–288 (2000)
44 *Yang C. and Chen S.:* Two organochlorine pesticides, toxaphene and chlordane, are antagonists for estrogen-related receptor alpha-1 orphan receptor. Cancer Res. **59**, 4519–4524 (1999)
45 *Waritz R.S., Steinberg M., Kinoshita F.K., Kelly C.M. and Richter W.R.:* Thyroid function and thyroid tumors in toxaphene-treated tats. Regul. Toxicol. Pharmacol. **24**, 184–192 (1996)
46 *Goodman J.I., Brusick D.J., Busey W.M., Cohen S.M., Lamb J.C. and Starr T.B.:* Reevaluation of the cancer potency factor of toxaphene: Recommendations from a peer review panel. Toxicol. Sci. **55**, 3–16 (2000)
46a *Sobti R.C., Krishan A. and Davies J.:* Cytokinetic and cytogenetic effect of agricultural chemicals on human lymphoid cells in vitro. II. Organochlorine pesticides. Arch. Toxicol. **52**, 221-231 (1983)
46b *Steinel H.H., Arlauskas A. and Baker R.S.:* SCE induction and cell-cycle delay by toxaphene. Mutat. Res. **230**, 29-33 (1990)
47 *Hedli C.C., Snyder R., Kinoshita F.K. and Steinberg M.:* Investigation of hepatic cytochrome P-450 enzyme induction and DNA adduct formation in male CD/1 mice following oral administration of toxaphene. J. Appl. Toxicol. **18**, 173–178 (1998)
48 *Reuber M.D.:* Carcinogenicity of toxaphene: a review. J. Toxicol. Environ. Health **5**, 729–748 (1979)
49 *Litton Bionetics:* Carcinogenic evaluation in mice. Final report. Prepared by Litton Bionetics, Inc. Kensington, MD for Hercules, Inc. Wilmington, DE. LBI Project No. 20602. (1978)
50 *National Cancer Institute (NCI):* Bioassay of toxaphene for possible carcinogenicity. U.S. Department of Commerce, Bethesda, MD. National Technical Information Service. 79–837 (1977)
51 *Kang K.-S., Wilson M.R., Hayashi T., Chang C.-C. and Trosko J.E.:* Inhibition of gap junctional intercellular communication in normal human breast epithelial cells after treatment with pesticides, PCBs and PBBs, alone or in mixtures. Environ. Health Persp. **104**, 192–200 (1996)
52 *Moser G.J. and Smart R.C.:* Hepatic tumor-promoting chlorinated hydrocarbons stimulate protein kinase C activity. Carcinogenesis **10**, 851–856 (1989)
53 *U.S. Environmental Protection Agency (USEPA):* Toxaphene. Integrated Risk Information System (IRIS). http://www.epa.gov/iris/subst/0346.htm. (1991)
54 ILSI Europe: The acceptable daily intake. A tool for ensuring food safety. ILSI Europe Concise Monograph Series. 1-38. (2000)
55 *Codex Committee on Pesticide Residues (CCPR):* Consideration of draft and proposed draft extraneous maximum residue limits in foods and feed at step 7 and 4. Need for EMRL for camphechlor in fish. Joint FAO/WHO Food Standards Programme, Codex Alimentarius Commission. Thirty-second session, The Hague, The Netherlands, 1–8 May 2000
56 *Van Oostdam J., Gilman A., Dewailly E., Usher P., Wheatley B., Kuhnlein H., Neve S., Walker J., Tracy B., Feeley M., Jerome V. and Kwavnick B.:* Human health implications of environmental contaminants in Arctic Canada: a review. Sci. Total Environ. **230**, 1–82 (1999)

57 *Codex Committee on Pesticide Residues (CCPR):* Draft and proposed draft extraneous maximum residue limits. Need for EMRL for toxaphene in fish. Codex Committee on Pesticide Residues, Joint FAO/WHO Food Standards Programme, Codex Alimentarius Commission. Thirty-first session. The Hague, The Netherlands, 12–17 April 1999
58 *Alder L. and Vieth B.:* A congener-specific method for the quantification of camphechlor (toxaphene) residues in fish and other foodstuffs. Fresenius' J. Anal. Chem. **354**, 81–92 (1996)
59 *de Boer J. and Wester P.G.:* Determination of toxaphene in human milk from Nicaragua and in fish and marine mammals from the northeastern Atlantik and the North Sea. Chemosphere **27**, 1879–1890 (1993)
60 *van der Valk F. and Wester P.G.:* Determination of toxaphene in fish from northern Europe. Chemosphere **22**, 57–66 (1991)
61 *Fromberg A., Cederberg T., Hilbert G. and Buchert A.:* Levels of toxaphene congeners in fish from Danish waters. Chemosphere **40**, 1227–1232 (2000)
62 *Fromberg A., Cederberg T. and Hilbert G.:* Determination of toxaphene congeners in fish from Danish waters. Organohalogen Compounds **35**, 259–262 (1998)
63 *Food and Drug Administration (FDA):* Total diet study. Summary of residues found ordered by pesticide market baskets. 91-3–991 (2000)
64 *Food and Drug Administration (FDA):* Pesticide program residue monitoring 1998. http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/pes98rep.html. (1999)
65 *Moilanen R., Pyysalo H. and Kumpulainen J.:* Average total dietary intakes of organochlorine compounds from the Finnish diet. Z. Lebensm. Unters. Forsch. **182**, 484–488 (1986)
66 *Tuinstra L.G.M.Th.:* Survey of pesticides and veterinary drugs 1994/1995 under the auspices of the national platform critical compounds: toxaphenes, pyrethroids, organophosphorus pesticides, chorophenols, and olaquindox in animal product (in Dutch). State Institute for Quality Control of Agricultural Products (RIKILT-DLO), Wageningen. Report 95.33 (1995)
67 *Skopp S., Oehme M. and Fürst P.:* Enantiomer ratios, patterns and levels of toxaphene congeners in human milk from Germany. J. Environ. Monit. **4**, 389–394 (2002)
68 *Newsome W.H. and Ryan J.J.:* Toxaphene and other chlorinated compounds in human milk from northern and southern Canada: a comparison. Chemosphere **39**, 519–526 (1999)
69 *Erard M., Dick R. and Zimmerli B.:* Studie zum Lebensmittel-Pro-Kopf-Verzehr der Schweizer Bevölkerung. Mitt. Geb. Lebensmittelunters. Hyg. **77**, 88–130 (1986)
70 *World Health Organization (WHO):* GEMS/Food Regional Diet. Regional per capita consumption of raw and semi-processed agricultural commodities. Prepared by the Global Environment Monitoring System/Food Contamination and Monitoring and Assessment Programme. WHO/FSF/FOS/98.3. (1998)
71 *Suluk L.:* Keewatin planning region. http://www.npc.nunavut.ca/eng/regions/keewatin/index.html. (2000)
72 *Anonym:* Verordnung über Fremd- und Inhaltsstoffe in Lebensmitteln (Fremd- und Inhaltsstoffverordnung, FIV) vom 26. Juni 1995 (Stand am 21. Mai 2002). SR 817.021.23
73 *Anonym:* Verordnung über Höchstmengen an Rückständen von Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmitteln, Düngemitteln und sonstigen Mitteln in oder auf Lebensmitteln und Tabakerzeugnissen (Rückstands-Höchstmengenverordnung – RHmV). Bundesgesetzblatt, Teil 1, Nr. 49, S2083–2141 (1999)
74 *EU:* Council Directive of 27 November 1990 on the fixing of maximum levels for pesticide residues in and on certain products of plant origin, including fruit and vegetables (90/642/EEC). (1990)
75 *EU:* Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates über unerwünschte Stoffe und Erzeugnisse in der Tierernährung (gemäss Artikel 250, Absatz 2 des EG-Vertrages von der Kommission vorgelegt). 1999/0259 (COD). (2000)
76 *Koch R.:* Umweltchemikalien: Physikalisch-chemische Daten, Toxizitäten, Grenz- und Richtwerte, Umweltverhalten. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim. (1989)

77 *de Geus H.J., Besselink H., Brouwer A., Klungsoyr J., McHugh B., Nixon E., Rimkus G.G., Wester P.G. and de Boer J.:* Environmental occurrence, analysis, and toxicology of toxaphene compounds. Environ. Health Persp. **107**, Suppl 1, 115–144 (1999)
78 *Fiolet D.C.M. and van Veen M.P.:* Toxaphene exposure in the Netherlands. RIVM. RIVM report 604502 003, 1–44. (2001)
79 *Alder L.:* unpublizierte Resultate. (1995)
80 *Chan H.M. and Yeboah F.:* Total toxaphene and specific congeners in fish from the Yukon, Canada. Chemosphere **41**, 507–515 (2000)
81 *Xu L.:* Quantifizierung von Toxaphenrückständen mit Hilfe eines neuen Standards und umweltrelevanten Toxaphenkomponenten in Fisch und Fischprodukten. Cuvillier Verlag, Göttingen. (1994)
82 *Vaz R. and Blomkvist G.:* Traces of toxaphene components in Swedish breast milk analyzed by capillary gas chromatography using electron capture detection electron impact and negative ion chemical ionization was spectrometry. Chemosphere **14**, 223–232 (1985)
83 *Pyysalo H. and Antervo K.:* Gas chromatographic profiles of chlorinated terpenes toxaphenes in some Finnish environmental samples. Chemosphere **14**, 1723–1728 (1985)
84 *Abraham K., Alder L., Beck H., Mathar W., Palavinskas R., Steuerwald U. and Weihe P.:* Organochlorine compounds in human milk and pilot whale from Faroe Islands. Organohalogen Compounds **26**, 63–68 (1995)
85 *Polder A., Foreid S., Odland O.J., Tkatchev A. and Skaare U.J.:* PCBs, toxaphenes, and other chlorinated pesticides in human milk from the Archangels district, Russia. Organohalogen Compounds **38**, 155–158 (1998)
86 *Stern G.A., Muir D.C., Ford C.A., Grift N.P., Dewally E., Bidleman T.F. and Walla M.D.:* Isolation and identification of two major recalcitrant toxaphene congeners in aquatic biota. Environ. Sci. Technol. **26**, 1838–1840 (1992)
87 *Alder L., Beck H., Khandker S., Karl H. and Lehmann I.:* Levels of toxaphene indicator compounds in fish. Chemosphere **34**, 1389–1400 (1997)
88 *Nordic Council of Ministers:* Nordic risk assessment of toxaphene exposure. Kopenhagen. TemaNord **540**, 1–90 (1997)
89 *Wester P.G., de Geus H.-J., de Boer J. and Brinkman U.:* Simple nomenclature for chlorinated bornanes, bornenes and bornadienes from which structural information can be directly deduced. Chemosphere **35**, 1187–1194 (1997)
90 *Wester P.G., de Geus H.-J., de Boer J. and Brinkman U.:* Simple nomenclature for chlorinated camphenes and dihydrocamphenes from which structural information can be directly deduced. Chemosphere **35**, 2857–2864 (1997)
91 *Geyer H.J., Kaune A., Schramm K.W., Rimkus G., Scheunert I., Bruggemann R., Altschuh J., Steinberg C.E., Vetter W., Kettrup A. and Muir D.C.:* Predicting bioconcentration factors (BCFs) of polychlorinated bornane (Toxaphene) congeners in fish and comparison with bioaccumulation factors (BAFs) in biota from the aquatic environment. Chemosphere **39**, 655–663 (1999)

Korrespondenzadresse: Dr. Beat Brüschweiler, Bundesamt für Gesundheit, Sektion Lebensmitteltoxikologie, Stauffacherstrasse 101, CH-8004 Zürich, E-mail: beat.brueschweiler@bag.admin.ch