

Die Belastung des Menschen mit Moschus-Xylol - Aufnahmewege, Pharmakokinetik und toxikologische Bedeutung = Musk xylene residues in man - exposure pathways, pharmacokinetics, and toxicological importance

Autor(en): **Kokot-Helbling, Karin / Schmid, Peter / Schlatter, Christian**

Objektyp: **Article**

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

Band (Jahr): **86 (1995)**

Heft 1

PDF erstellt am: **21.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-983619>

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.

Die Belastung des Menschen mit Moschus-Xylol – Aufnahmewege, Pharmakokinetik und toxikologische Bedeutung*

Musk Xylene Residues in Man – Exposure Pathways,
Pharmacokinetics, and Toxicological Importance

Key words: Musk xylene (CAS 81-15-2), Human exposure, Pharmacokinetics,
Risk assessment, Cancer risk

Karin Kokot-Helbling, Peter Schmid und Christian Schlatter
Institut für Toxikologie der Eidg. Technischen Hochschule und der Universität Zürich,
Schwerzenbach

Einleitung

Moschus-Xylol (1-tert-butyl-3,5-dimethyl-2,4,6-trinitrobenzol) (MX), ein synthetischer Duftstoff, wurde wiederholt in Fisch und Muttermilch nachgewiesen und hat dadurch das öffentliche Interesse geweckt. Es ist ein synthetischer, in der Natur nicht vorkommender Nitroaromat mit Moschus-Geruch und wird in grossem Massstab als Geruchsstoff, Geruchsverstärker und -träger in Kosmetika und parfümierten Haushaltprodukten eingesetzt (geschätzter Weltjahresverbrauch ca. 8000 t, davon 500 t in der EG (1)). Die Stabilität gegenüber chemischem und biologischem Abbau und die hohe Lipophilie ($\log K_{ow} = 5,20$) (2) machen MX zu einem persistenten Umweltkontaminans. Die Tatsache, dass auch in Humanproben MX gefunden wurde, erfordert eine toxikologische Beurteilung der Situation. Deshalb soll im folgenden das gesundheitliche Risiko dieser Exposition und Beiträge der einzelnen Quellen abgeschätzt werden.

* Vortrag gehalten an der 106. Jahresversammlung der Schweiz. Gesellschaft für Lebensmittel- und Umweltchemie, Oberägeri, 9. September 1994

Toxikologie von Moschus-Xylol

Die in Humanfett (Muttermilch und Fettgewebe) gefundenen Konzentrationen von MX liegen im Bereich von 0,01–1,22 mg/kg (3), 0,02–0,22 mg/kg (4) und bis 0,25 mg/kg Fett (5). Die an Labortieren bestimmte akute orale Toxizität von MX liegt im Bereich von mehreren Gramm pro Kilogramm Körpergewicht (6–8) und ist bei den gefundenen Konzentrationen für den Menschen nicht relevant. Toxikologisch von Bedeutung sind vielmehr die kanzerogenen Eigenschaften von MX. Nitroaromaten sind allgemein potentielle Kanzerogene (9). Augenfällig ist die strukturelle Verwandtschaft mit aromatischen Aminen, die bedeutende Humankanzerogene sind. Es ist anzunehmen, dass der Metabolismus von MX im Menschen analog zur Ratte (10) zumindest zum Teil über eine Reduktion zum Amin verläuft; das könnte bedeuten, dass MX metabolisch aktiviert wird. Dass sich MX in verschiedenen Genotoxizitätstests als negativ erwiesen hat (11), dürfte auf ungenügend empfindliche Testsysteme zurückzuführen sein (12). In einem Langzeitfütterungsversuch von Mäusen mit MX waren bei den Männchen bei Dosen von 91 und 170 mg/kg Körpergewicht und Tag die Tumorraten in der Leber erhöht (6). Dabei ist zu bemerken, dass MX auch Cytochrom P₄₅₀ Enzyme induziert (13–15) und dass generell solche Enzyminduktoren spezifisch bei Nagetieren, wahrscheinlich aber nicht beim Menschen, zu erhöhten Lebertumorraten führen können.

Weniger aufgrund der lückenhaften tierexperimentellen Daten als vielmehr aufgrund seiner chemischen Struktur muss MX als potentielles Kanzerogen eingestuft werden. Es ist deshalb wichtig, ein mögliches kanzerogenes Risiko beim Menschen abschätzen zu können. Für die Ermittlung eines solchen Risikos sind nebst den Daten zur Toxikologie und Belastung auch Kenntnisse der Pharmakokinetik notwendig.

Toxikokinetik von MX am Menschen

Fragestellung

Zur Ermittlung der Gesamtkörperbelastung (body burden) und der täglichen Aufnahme aufgrund von Gewebekonzentrationen muss die biologische Halbwertszeit einer Substanz beim Menschen bekannt sein. Hierzu wurde drei freiwilligen Probanden eine einmalige Dosis MX verabreicht.

Methodik

Zur Beobachtung des Verhaltens von MX im Plasma war die Entwicklung einer empfindlichen Analytik Voraussetzung. Dabei zeigte sich, dass das ubiquitäre Vorkommen von MX zum Verhängnis werden kann. In der Laborumgebung

wurden verschiedene Quellen für mögliche Kontaminationen während der Probenaufbereitung identifiziert: In Papiertüchern wurde ein MX-Gehalt von 433 pg/Tuch gefunden. Auch die Hände der Analytikerin wurden als Quelle für MX erkannt. Das Verwenden von Gummihandschuhen bietet nicht mehr Sicherheit vor Kontamination, denn auch diese enthalten MX in Konzentrationen von 335 pg/g (16). Nebst der Gefahr der Probenkontamination stellte sich für die Bestimmung der Halbwertszeit vor allem das Problem der «natürlichen» Hintergrundbelastung mit MX im Bereich von wenigen hundert pg/g Plasma. Ein Kinetikversuch vor dem Hintergrund dieser beiden Störgrößen hätte für die Probanden toxikologisch unzumutbar hohe Dosen bedingt. Aus diesem Grund wurde das vorliegende Experiment mit MX durchgeführt, welches mit stabilen Isotopen markiert worden war. Die Synthese von dreifach ^{15}N -markiertem MX ist in der Abbildung 1 beschrieben. Ein Elektronenstoss-Massenspektrum des nativen

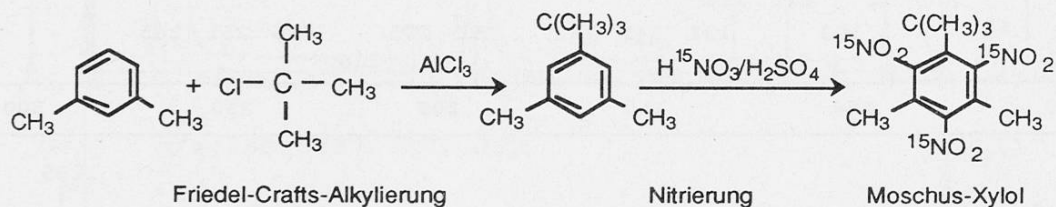


Abb. 1. Synthese von ^{15}N -markiertem Moschus Xylol

und des dreifach ^{15}N -markierten MX ist in der Abbildung 2 dargestellt. Massenspektrometrisch kann das ^{15}N -markierte MX problemlos vom nativen MX unterschieden werden. Die biologische Halbwertszeit im Menschen nach einmaliger oraler Einnahme wurde aus dem Verlauf der ^{15}N -MX-Konzentration im Plasma bestimmt. Die Plasmaproben wurden dazu mit n-Hexan extrahiert. Der Extrakt wurde mit Kieselgel-Adsorptionschromatographie gereinigt (16). Die Detektion erfolgte mittels GC/MS mit Elektronenstossionisation und Einzelionenregistrierung des Moleküliions sowie des Demethylierungsproduktes des nativen und des markierten MX. Die Abbildung 3 zeigt ein Ionenchromatogramm ($\Sigma m/z$ 282.0726 und 297.0961 für ^{14}N -MX und $\Sigma m/z$ 285.0637 und 300.0872 für ^{15}N -MX) einer Plasmaprobe des Kinetik-Experiments.

Resultate

Für die Berechnung der Halbwertszeit bei den drei Probanden wurden nur die ^{15}N -MX-Plasmakonzentrationen der Eliminationsphase (nach Umverteilung) berücksichtigt. Diese sind in der Tabelle 1 dargestellt. Tabelle 2 zeigt die daraus berechneten Halbwertszeiten und die Körperfettanteile der drei Probanden. Um das Verhalten einer Substanz im Körper beschreiben zu können, muss die Vertei-

relative Intensität

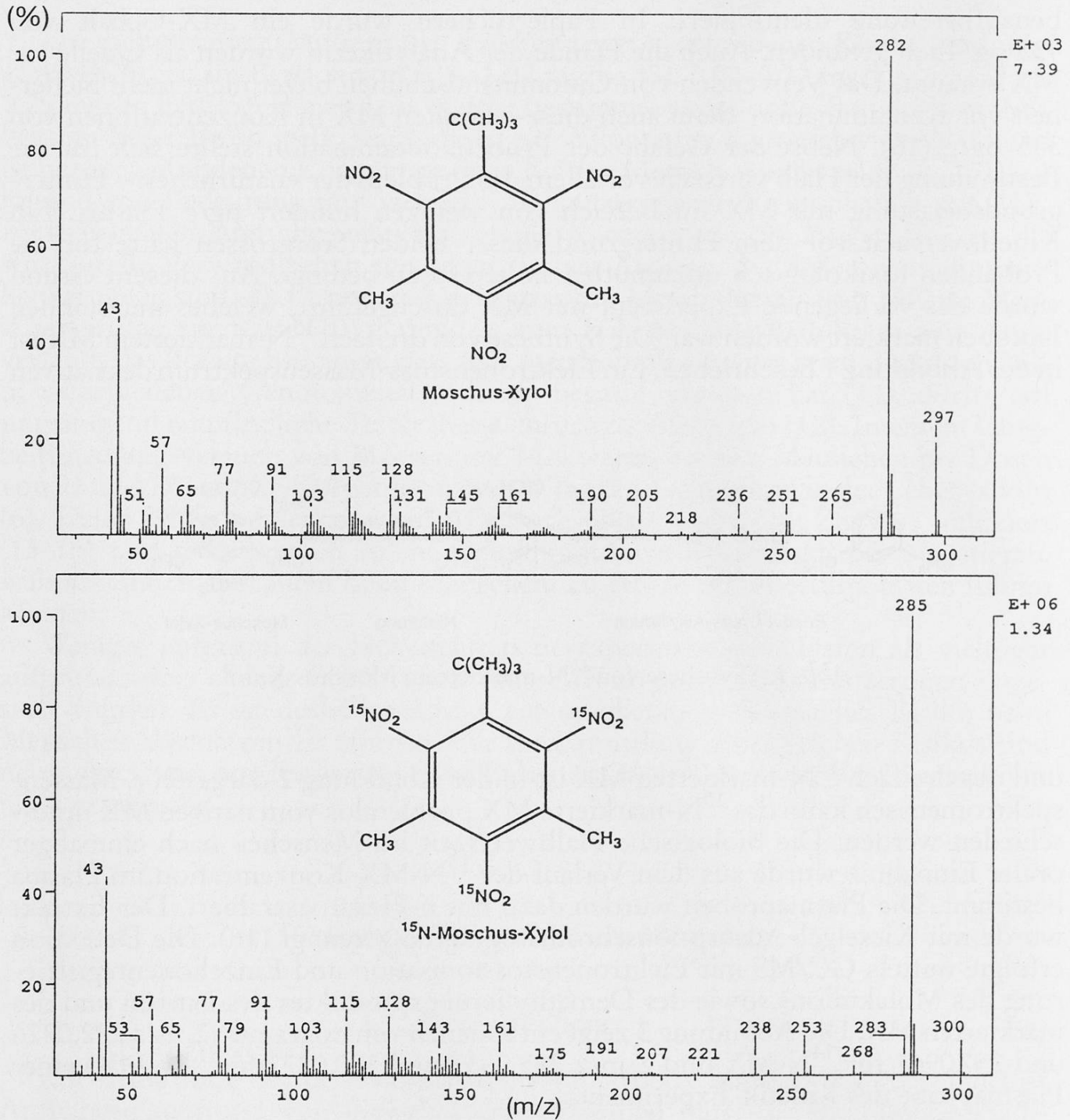


Abb. 2. Elektronenstoss-Massenspektrum von ¹⁴N- und dreifach ¹⁵N-markiertem MX

lung in verschiedenen Kompartimenten mitberücksichtigt werden. Für die vorliegende Fragestellung sind das Fettgewebe mit seiner hohen Affinität für MX und die Leber als Ort der Metabolisierung von Bedeutung. Je grösser das Fettkompartiment ist, desto geringer ist die relative Menge MX, die sich in der Leber befindet. Da die pro Zeiteinheit metabolisierte Menge immer proportional zum MX-Gehalt in der Leber ist, kann die Ausscheidungsgeschwindigkeit durch ein grosses Fett-

relative Intensität

(%)

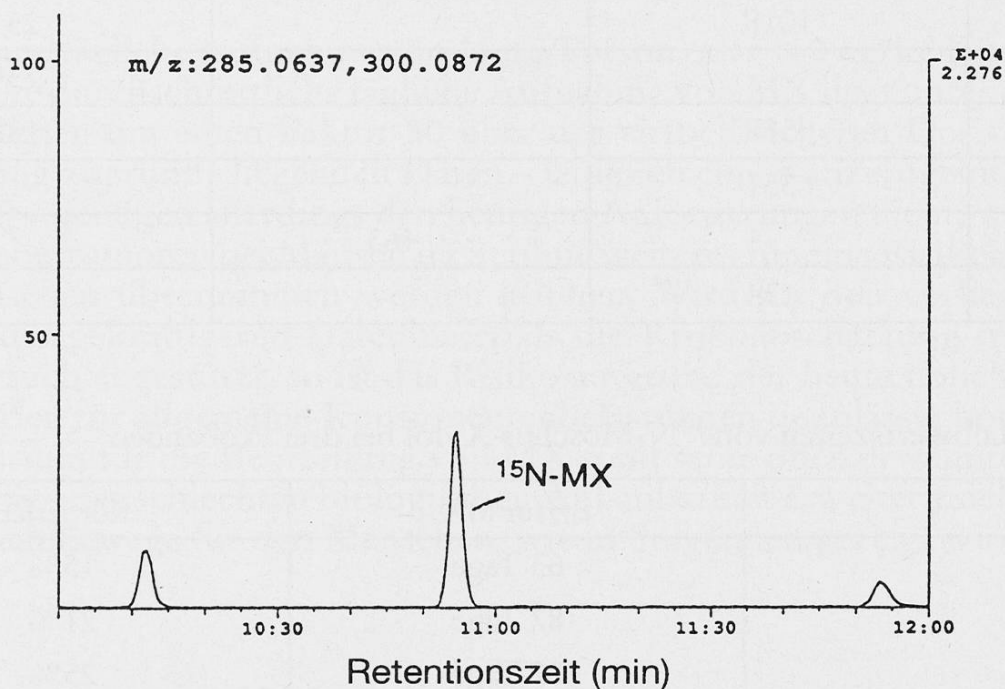
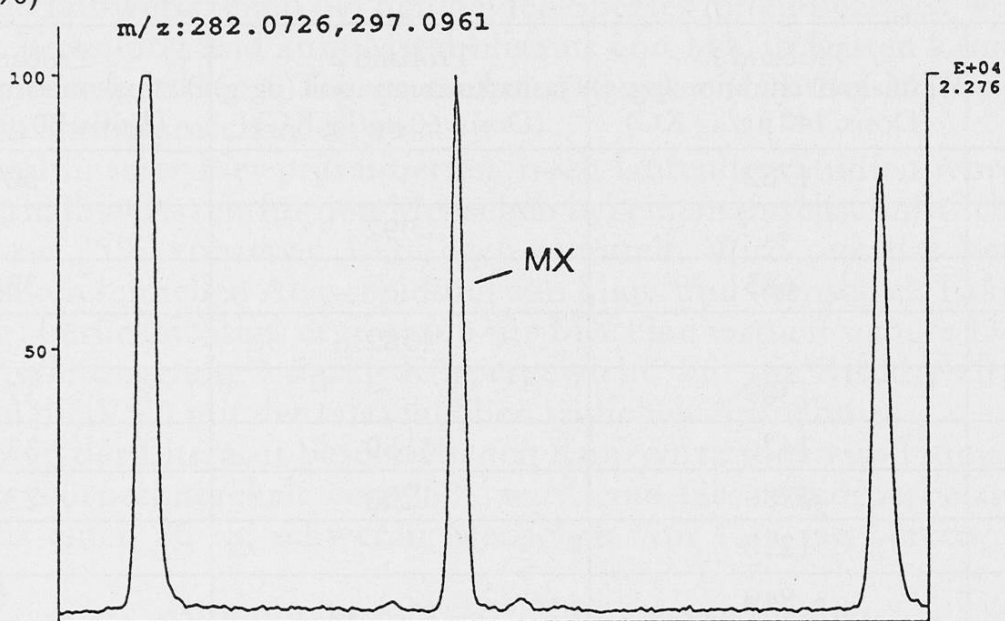


Abb. 3. Ionenchromatogramme (Σ m/z 282 und 297 für ^{14}N -MX und Σ m/z 285 und 300 für ^{15}N -MX) einer Plasmaprobe des Kinetik-Experiments. Eingespritztes Äquivalent: 27 mg Plasma mit 21 pg ^{14}N -MX und 9 pg ^{15}N -MX

kompartiment erheblich verzögert werden. Dieser Effekt wird aus dem Vergleich der Körperfettanteile und der Halbwertszeiten der drei Probanden ersichtlich. Die grossen Unterschiede der Halbwertszeiten von MX bei den drei Probanden können dadurch erklärt werden.

Tabelle 1. Für die Berechnung der Halbwertszeit verwendete ¹⁵N-MX-Plasmakonzentrationen der drei Probanden (Eliminationsphase der Kinetik)

Zeit nach Einnahme (d)	Proband 1 Plasmakonzentration (pg/g) (Dosis: 140 µg/kg KG)	Proband 2 Plasmakonzentration (pg/g) (Dosis: 60 µg/kg KG)	Proband 3 Plasmakonzentration (pg/g) (Dosis: 50 µg/kg KG)
22	1762		509
24		997	
29	683		335
33		1382	
41	1309		371
64	1426	1159	334
84	1286	1206	222
89	1210		
105	849		
107	1018		251
111			239
135	558		182
152	351		
159		463	
162	134		

Tabelle 2. Halbwertszeiten von ¹⁵N-Moschus Xylol bei drei Probanden

	<i>t</i> _{1/2} für MX	Körperfett
Proband 1	63 Tage	15%
Proband 2	87 Tage	21%
Proband 3	107 Tage	25%

Risikoabschätzung für den Menschen

Zur Bestimmung einer Dosis-Wirkungsbeziehung für die Kanzerogenität von MX bei oraler Aufnahme liegt derzeit eine einzige chronische Fütterungsstudie vor. Bei männlichen Mäusen lag die Inzidenz von Lebertumoren bei einer täglichen oralen Aufnahme von 0, 91 bzw. 170 mg/kg Körpergewicht bei 22, 54 bzw. 70% der Tiere (6). Bei der heute bei der Beurteilung von Konsumentenbelastungen üblichen linearen Extrapolation lässt sich daraus eine virtuell sichere Dosis (VSD)

mit einem Risiko für Lebertumore von $1/10^6$ von $0,3 \mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht berechnen. Um diese Dosis von der Maus auf den Menschen übertragen zu können, müssen die Halbwertszeiten bei den beiden Spezies miteinbezogen werden. Einer Studie zur Verteilung und zum Metabolismus von MX in Ratten kann eine ungefähre Halbwertszeit von 1 Tag entnommen werden (10). Bei Mäusen dürfte die Elimination ähnlich rasch erfolgen.

Aufgrund unserer hier präsentierten, noch laufenden Studien wurde eine Gesamtkörperhalbwertszeit für den Menschen bei einem durchschnittlichen Körperfettanteil von 25% von etwa 100 Tagen ermittelt. Wird nun das Verhältnis der unterschiedlich schnellen Ausscheidung von Maus und Mensch als Faktor 100 (100 Tage/1 Tag) berücksichtigt, ergibt sich für MX eine virtuell sichere Dosis für den Menschen von ungefähr $3 \text{ ng}/\text{kg}$ Körpergewicht. Für die Risikobeurteilung vergleicht man die VSD mit der tatsächlichen täglichen Aufnahme.

Aus den in der Literatur beschriebenen Konzentrationen im Humanfett (3, 17) und einem Körperfettgehalt von 25% wird eine Gesamtkörperbelastung (body burden) für einen 70 kg schweren Menschen von 1,75 mg berechnet. Aus der Beziehung

$$\text{daily uptake} = (1 - e^{-\ln 2/t_{1/2}}) \times \text{body burden}$$

lässt sich eine tägliche Aufnahme von $11 \mu\text{g}/\text{Person}$ oder $160 \text{ ng}/\text{kg}$ Körpergewicht ableiten. Die durchschnittliche tägliche Aufnahme von MX liegt unter den gegebenen Annahmen um einen Faktor 50 über der virtuell sicheren Dosis. Die dieser Abschätzung zugrunde liegenden Daten – lediglich eine Kanzerogenitätsstudie an Mäusen (6) – genügen allerdings den heutigen Anforderungen nicht, weil Inzidenzen von Lebertumoren bei Mäusen nicht ohne weiteres für eine Risikoabschätzung beim Menschen übernommen werden können. Wird für den vorliegenden Fall mangels aussagekräftigeren Datenmaterials die Risikoabschätzung trotzdem auf diesen Versuch abgestützt, so ist das Risiko aufgrund der heute üblichen Beurteilungskriterien für allgemeine Konsumentenbelastungen unzulässig hoch. Ein weiteres Kriterium für die Beurteilung von MX stellt seine oben erwähnte Persistenz dar. Als Folge der schlechten biologischen Abbaubarkeit erweitern sich die möglichen Aufnahmewege für den Menschen, wie im folgenden gezeigt wird.

Aufnahmewege von Moschus-Xylol

Mögliche Aufnahmewege für MX sind in der Abbildung 4 dargestellt. Die perkutane Aufnahme kann aus Kosmetika oder aus Waschmittel- und Weichspülrückständen in Kleidern erfolgen. Diesen Produkten werden MX-haltige Riechstoffmischungen absichtlich zugesetzt. Lebensmittel enthalten MX ausschliesslich als Verunreinigung. Aus Haushaltdetergentien kann es via Kanalisation und Gewässer schliesslich in Fische (s. Abb. 4) (18–24) übergehen. Eine weitere wichtige Quelle für die Exposition im Säuglingsalter gegenüber MX stellt die Muttermilch dar (3, 5, 17, 19, 23). Als dritter möglicher Aufnahmeweg ist schliesslich die

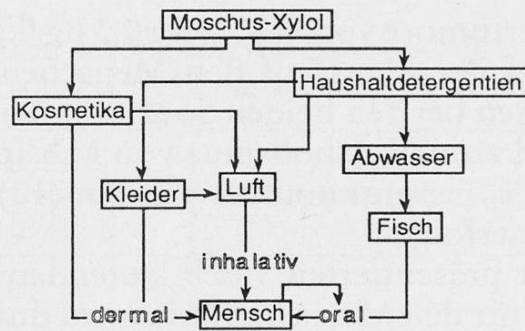


Abb. 4. Mögliche Aufnahmewege für MX

Inhalation über die Luft zu nennen, in welche es aus Kosmetika, Kleidern und Detergentien gelangen kann.

Einige MX-Gehalte in Stichproben von Kosmetika und Haushaltsdetergentien sind in Tabelle 3 zusammengestellt; Tabelle 4 zeigt MX-Gehalte in verschiedenen Lebensmitteln.

Diskussion

Von Interesse ist nun ein Vergleich der aus Gesamtkörperbelastung und Halbwertszeit berechneten täglich aufgenommenen Menge MX mit den abgeschätzten

Tabelle 3. MX-Gehalte in Kosmetika und Haushaltsdetergentien

Kosmetika	MX ($\mu\text{g/g}$)	Anteil Proben > Nachweisgrenze	Quelle
Cologne	260	1/9	(24)
Aftershave	< 10	0/5	(19)
Parfum	150–1450	2/16	(19)
Männer-Cologne	220–7800	11/32	(25)
Cologne	9–13	4/23	(26)
Cremer	16	1/24	(26)
Deo Roll-on	0,7	1/2	(eigene Daten)
Shampoo	16–1300	2/13	(26)
Shampoo	7,1	1/1	(eigene Daten)
Zahnpasta	< 0,1	0/1	(eigene Daten)
Waschmittel	2,5–250	15/30	(26)
Waschmittel	1–55	12/12	(27)
Weichspüler	5,5–7,2	3/11	(27)

Tabelle 4. MX-Gehalte in verschiedenen Lebensmitteln

Lebensmittel	MX ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Anteil Proben > Nachweisgrenze	Quelle
Fische, CH	< 1–70	$\approx 20/41$	(18)
Fische, CH	< 5–90	8/8	(28)
Fische, Import CH	< 0,5–17	16/17	(19)
Fische, Import CH	5–15	10/10	(28)
Fische, CH und Import	Durchschnitt 0,4	260	(24)
Fische, D	< 0,2–31	27/50	(23)
Fische, D	< 5–82	40/44	(22)
Fische, D	–1	–	(21)
Fische, Import D	–48	–	(21)
Fische, Import D	< 0,2–86	21/22	(23)
Meeresfrüchte, CH	< 0,5	0/15	(19)
Miesmuscheln, D	0,2–0,4	9/9	(21)
Miesmuscheln, D	< 0,1–0,8	–	(23)
Poulets, CH	< 1–2	3/15	(19)
Muttermilch, CH	0,5	1/1	(19)
Muttermilch, CH	< 2,5–11	9/12	(28)
Muttermilch, D	1–9	15/15	(17)
Muttermilch, D	< 0,2–45	41/68	(22)
Muttermilch, D	0,5–55	391/391	(3)

dermal, oral und inhalativ aufgenommenen Mengen. Die aufgrund des «body burden» berechnete tägliche Aufnahme beträgt $11 \mu\text{g}/\text{Person}$. Die dermale Aufnahme kann nicht als durchschnittliche Exposition berechnet werden, da die Gehalte für Kosmetika in den vorliegenden Arbeiten nur stichprobenartig ermittelt wurden. Um den potentiellen Beitrag durch Kosmetika dennoch einigermaßen abschätzen zu können, wurde eine mögliche Belastung bei durchschnittlicher Verwendung (29) von hochbelasteten Kosmetika und Haushaltprodukten berechnet. Ausgehend von den Maximalgehalten in Eau de Cologne für Männer, Haar-Shampoo und Textilwaschmittel gelangt man unter Berücksichtigung des Verwendungszwecks, der verwendeten Menge und einer geschätzten dermalen Absorption von 5% zu einer möglichen Aufnahme von $474 \mu\text{g}$ pro Person und Tag. Für die Abschätzung der Belastung mit MX via Lebensmittel wurde ein mittlerer MX-Gehalt von 50 ng/g Fisch angenommen (siehe Tabelle 4). Die pro Portion Fisch (150 g)

aufgenommene Menge MX würde sich demzufolge auf 7,5 µg belaufen. In einer nicht veröffentlichten Untersuchung von 260 Proben aus dem schweizerischen Handel wurde allerdings nur ein durchschnittlicher Gehalt von 0,4 ng/g gefunden (24). Um die tägliche Aufnahme von MX aus der Luft abschätzen zu können, wurden Einzelanalysen von Raumluft mit Tenax TA nach Rothweiler (30) durchgeführt. Es zeigte sich, dass die Exposition (Atemvolumen 15 m³) unter 50 ng liegt. Zusammenfassend ergibt sich, dass hohe Aufnahmen von MX von hoch belasteten Kosmetika herrühren. Da längst nicht allen Kosmetika MX als Duftstoff zugesetzt wird, ist es aber auch möglich, dass man trotz hohem Kosmetikaverbrauch kein MX auf diesem Weg zu sich nimmt. Eine Portion Fisch dagegen ist mit hoher Wahrscheinlichkeit mit MX belastet und kann MX im Bereich der von uns aus bodyburden und Halbwertszeit berechneten durchschnittlichen täglichen Aufnahmemenge enthalten (1). Die inhalative MX-Aufnahme kann bei nicht spezifisch exponierten Personen mengenmässig vernachlässigt werden. Das aus den oben genannten Expositionen resultierende Gesundheitsrisiko beläuft sich unter den getroffenen Annahmen auf eine hypothetische Lebertumorinzidenz von 50×10^{-6} , welche verglichen mit einem akzeptierten Risiko von 1×10^{-6} im toxikologisch relevanten Bereich liegt. Es ist zu betonen, dass diese Abschätzung, basierend auf der relativ unsicheren Studie über Lebertumoren in männlichen Mäusen, wahrscheinlich den ungünstigsten Fall darstellt. Gleichwohl müssen wir bei der gegenwärtigen Datenlage fordern, entweder die Sicherheit von MX und den übrigen Nitromoschusverbindungen gemäss heutigem Wissensstand zu etablieren oder dann diese Stoffe durch gesundheitlich unbedenklichere Duftstoffe zu ersetzen. Beim Ausweichen auf andere Stoffe ist neben toxikologischen Kriterien auch das Umweltverhalten von solchen Ersatzstoffen zu berücksichtigen. So wurde kürzlich auch auf die hohe Persistenz von polyzyklischen Moschusduftstoffen hingewiesen (31).

Dank

Wir danken dem *Bundesamt für Gesundheitswesen* für die Finanzierung dieses Projekts.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird das Krebsrisiko abgeschätzt, das durch die Belastung des Menschen mit Moschus-Xylol (MX) entstehen kann. Mit stabilen Isotopen (¹⁵N) markiertes MX wurde von freiwilligen Versuchspersonen eingenommen, und aus dem Konzentrationsverlauf im Blut wurde die Halbwertszeit ermittelt. Zusammen mit Literaturdaten zur Gesamtkörperbelastung wurde eine mittlere tägliche Aufnahme von 11 µg MX berechnet. Basierend auf tierexperimentellen Daten kann daraus eine hypothetische Leberkrebsinzidenz von 50×10^{-6} abgeleitet werden. Die berechnete tägliche Aufnahme kann mit einer Portion durchschnittlich kontaminiertem Fisch bereits erreicht werden. Durch die Verwendung von hochbelasteten Kosmetika und Haushaltsdetergentien kann die durchschnittliche tägliche

Aufnahme bis um das 40fache überschritten werden. Vergleichsweise sind die inhalativ aufgenommenen Mengen MX vernachlässigbar gering.

Résumé

Dans ce travail, le risque de cancer du foie résultant de l'exposition au musc xylène (MX) a été estimé. MX, marqué avec des isotopes stables (^{15}N), a été ingéré par des volontaires. Le temps de demi-vie a été déterminé par mesure de la diminution de la concentration plasmatique. Sur la base de ce temps de demi-vie et des données de la littérature sur la charge totale de l'organisme, il a été calculé une absorption journalière moyenne de 11 μg . En regard des résultats d'expériences sur les animaux, une incidence hypothétique de cancer du foie de 50×10^{-6} peut être déduite. Un repas de poisson peut déjà contenir des quantités de MX équivalentes à l'absorption journalière calculée. L'utilisation de cosmétiques et de détergents ménagers comportant des teneurs élevées en MX peut dépasser de 40 fois l'absorption journalière moyenne. En comparaison, l'absorption par les voies aériennes est quantitativement négligeable.

Summary

In this paper the liver cancer risk resulting from the exposure to musk xylene (MX) was estimated. MX labelled with stable isotopes (^{15}N) was ingested by volunteers. The half-life was determined from the course of the MX concentration in blood. From literature data on the body burden and the resulting half-life the average daily uptake was calculated to be around 11 μg . Thereof a hypothetical liver cancer risk of 50×10^{-6} can be estimated. One portion of average contaminated fish can lead to an oral exposition around this calculated daily uptake. The use of cosmetics and household detergents with a high MX content can easily exceed the average daily uptake by up to 40 fold. In comparison the amount of MX inhaled is quantitatively negligible.

Literatur

1. Schlatter, J. und Hunyady, G.: Moschus-Xylol in Lebensmitteln und Kosmetika. Bulletin des BAG, Nr. 30, 546–549 (1993).
2. Chemicals Inspection & Testing Institute Japan. Data of existing chemicals based on the CSCL Japan (1992).
3. Liebl, B. and Ehrenstorfer, S.: Nitro musks in human milk. Chemosphere 27, 2253–2260 (1993).
4. Rimkus, G., Rimkus, B. and Wolf, M.: Nitro musks in human adipose tissue and breast milk. Chemosphere 28, 421–432 (1994).
5. Meier, W. und Sedlacek, H.: Organochlorpestizide und PCB in Humanmilch. In: Schlumpf, M. und Lichtensteiger, W., Daten zur Belastung mit PCB, Dioxinen, Pestiziden und Moschus-Xylol, Band 2, S. 25–47. Pharmakologisches Institut der Universität, Zürich 1993.

6. *Maekawa, A., Matsushima, Y., Onodera, H., Shibutani, M., Ogasawara, H., Kodama, Y., Kurokawa, Y. and Hayashi, Y.*: Long-term toxicity/carcinogenicity of musk xylol in B6C3F mice. *Food Chem. Toxic.* **28**, 581–586 (1990).
7. *Opdyke, D. L. J.*: Fragrance raw materials monographs. *Food Cosmet Toxicol.* **13**, 881 (1975).
8. *Baur, A.*: Studien über den künstlichen Moschus. *Chem.-Ztg.* **14**, 1093–1094 (1890).
9. *McMahon, R. E., Cline, J. C. and Thompson, C. Z.*: Assay of 855 test chemicals in ten tester strains using a new modification of the Ames test for bacterial mutagens. *Cancer Res.* **39**, 682–692 (1979).
10. *Minegishi, K.-I., Nambura, S., Fukuoka, M., Tanaka, A. and Nishimaki-Mogami, T.*: Distribution, metabolism, and excretion of musk xylene in rats. *Arch. Toxicol.* **65**, 273–282 (1991).
11. *Putman, D. L., Ford, R. A., Api, A. M., Bigger, C. A., San, R. H. C. and Jacobson-Kram, D.*: An evaluation of musk xylene in a battery of short-term genotoxicity tests. *Toxicologist* **13**, 222 (1993).
12. *Whong, W.-Z. and Edwardes, G. S.*: Genotoxic activity of nitroaromatic explosives and related compounds in *Salmonella typhimurium*. *Mut. Res.* **136**, 209–215 (1984).
13. *Iwata, N., Minegishi, K., Suzuki, K., Ohno, Y., Kawanishi, T. and Takahashi, A.*: Musk xylene is a novel specific inducer of cytochrome P-450IA2. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **184**, 149–153 (1992).
14. *Iwata, N., Minegishi, K.-I., Suzuki, K., Ohno, Y., Igarashi, T., Satoh, T. and Takashi, A.*: An unusual profile of musk xylene-induced drug metabolizing enzymes in rat liver. *Biochem. Pharmacol.* **45**, 1659–1665 (1993).
15. *Iwata, N., Suzuki, K., Minegishi, K.-I., Kawanishi, T., Hara, S., Endo, T. and Takahashi, A.*: Induction of cytochrome P450 1A2 by musk analogues and other inducing agents in rat liver. *Europ. J. Pharmacol. – Environm. Toxicol. Pharmacol. Section* **248**, 243–250 (1993).
16. *Helbling, K.S., Schmid, P. and Schlatter, C.*: The trace analysis of musk xylene in biological samples: problems associated with its ubiquitous occurrence. *Chemosphere* **29**, 477–484 (1994).
17. *Rimkus, G. und Wolf, M.*: Nachweis von Nitromoschusverbindungen in Frauenmilch und Humanfett. *Dtsch. Lebensm.-Rundsch.* **89**, 103–107 (1993).
18. *Jahresbericht Kant. Laboratorium Bern* (1992).
19. *Jahresbericht Kant. Laboratorium Bern* (1993).
20. *Rimkus, G. und Wolf, M.*: Rückstände in Regenbogenforellen aus Teichwirtschaften. *Lebensmittelchem.* **47**, 26–31 (1993).
21. *Rimkus, G. und Wolf, M.*: Rückstände und Verunreinigungen in Fischen aus Aquakultur. *Dtsch. Lebensm.-Rundsch.* **89**, 171–175 (1993).
22. *Hahn, J.*: Untersuchungen zum Vorkommen von Moschus-Xylol in Fischen. *Dtsch. Lebensm.-Rundsch.* **89**, 175–177 (1993).
23. *Geyer, H. J., Rimkus, G., Wolf, M., Attar, A., Steinberg, C. und Kettrup, A.*: Synthetische Nitromoschus-Duftstoffe und Bromocyclen. *Z. Umweltchem. Ökotox.* **6**, 9–17 (1994).
24. *Hunyady, G.*: Persönliche Mitteilung vom 18.1.95 nach Einreichen des Manuskriptes (1995).
25. *Betts, T. J., Tai, G. M. and Turner, R. A.*: Evaluation of toiletries for possible allergenic concentrations of nitro-musks using electron-capture gas chromatography. *J. Chromatogr.* **244**, 381–384 (1982).

26. *Goh, C. L. and Kwok, S. F.*: A simple method of qualitative analysis for musk ambrette, musk ketone and musk xylene in cologne. *Contact Dermatitis* **14**, 53–56 (1986).
27. *Sommer, C.*: Gaschromatographische Bestimmung von Nitromoschusverbindungen in Kosmetika und Waschmitteln. *Dtsch. Lebensm.-Rundsch.* **89**, 108–111 (1993).
28. *Kantonales Laboratorium Zürich*: Jahresbericht S. 43 (1993).
29. *ECETOC*: Assessment of non-occupational exposure to chemicals. Technical Report Nr. 58, Brussels, 1994.
30. *Rothweiler, H., Wäger, P. A. and Schlatter, C.*: Comparison of Tenax TA and Carbotrap for sampling and analysis of volatile organic compounds in air. *Atmos. Environm.* **24B**, 231–235 (1991).
31. *Eschke, H.-D., Traud, J. und Dibowski, H.J.*: Untersuchungen zum Vorkommen polycyclischer Moschus-Duftstoffe in verschiedenen Umweltkompartimenten. *Z. Umweltchem. Ökotox.* **6**, 183–189 (1994).

Karin Kokot-Helbling
Dr. Peter Schmid
Prof. Dr. Christian Schlatter
Institut für Toxikologie
der Eidg. Technischen Hochschule
und der Universität Zürich
CH-8603 Schwerzenbach