



Endosulfan

Utfört av
Christina Esbjörnsson

Programområde
Miljögiftssamordning



KAROLINSKA INSTITUTET
INSTITUTET FÖR MILJÖMEDICIN

2002 - 05 - 02

Toxikologutbildningen, IMM, KI
Box 210
171 77 STOCKHOLM
Tel: 08-728 7568
E-post: Anders.Bergendorff@imm.ki.se

EXAMENSARBETE, 30 p
Del II

ENDOSULFAN

Av Christina Esbjörnson

Handledare: Britta Hedlund, Niklas Johansson
Miljöanalysavdelningen
Naturvårdsverket

Endosulfan är en insekticid av cyklodientyp som används mot ett brett spektra av kvalster och insekter på ett stort antal grödor. Substansen introducerades som insekticid 1956. Den kommersiellt använda produkten är en blandning av de två endosulfanisomererna, α - och β -endosulfan. Vanligtvis blandas dessa i förhållandet 70:30. I Sverige har det funnits tre insekticider innehållande endosulfan. Sedan 1995 är samtliga preparat förbjudna.

Endosulfan är en fettlöslig, klorerad, organisk förening som lätt tas upp oralt, via inhalation eller via huden. Ämnet har hög akut toxicitet hos djur och människor. Endosulfan stimulerar främst det centrala nervsystemet. Symptom som kan uppträda efter exponering för ämnet är: krampanfall, ryckningar, illamående, kräkningar, diarré, yrsel, förvirring och andnöd. Efter exponering distribueras substansen först till fettvävnad för att sedan ackumuleras i lever och njurar. Den huvudsakliga vägen för människor att exponeras för endosulfan är via kontaminerade livsmedel och vid yrkesmässig hantering av ämnet. Det finns ett flertal dödsfall bland människor rapporterade till följd av exponering för höga doser endosulfan. Dessa exponeringar har skett dels vid olycksfall, dels avsiktligt vid självmord och självmordsförsök.

Utsläpp av endosulfan till miljön sker främst genom direkt applicering på odlingar och i trädgårdar. Andra vägar för ämnet att nå naturen är via besprutade livsmedel som komposter, samt genom användningen i hemmen. Endosulfan kan även hamna i miljön oavsiktligt genom spill vid framställning, handhavande, och avfallshantering. Insekticiden har identifierats som förorening i luft, vatten, sediment, jord, fisk och andra akvatiska organismer samt i livsmedel. Det är främst frukter, grönsaker och spannmål som kan innehålla rester av endosulfan efter besprutning.

Endosulfan har en tydlig bioackumuleringsförmåga hos marina djur. I marken är endosulfan persistent. Endosulfan är i det närmaste orörligt i jord och förväntas inte läcka till grundvattnet. Degradering av endosulfan sker långsamt i jord och varierar beroende på klimat och jordtyp. Den vanligast förekommande metaboliten i mark, vatten och biologiskt material är endosulfansulfat.

I Sverige har endosulfan detekterats i vatten, sediment, komposter och i blåmussla. Vattenfynden gjordes i Ängelholms kommun, Malmö kommun och Solna kommun. I Marstadsbäcken i södra Skåne hittades endosulfansulfat i sediment. I kompostmaterial från Uppsala påträffades båda endosulfanisomererna och endosulfansulfat. I blåmussla från Höganäs kommun detekterades α -endosulfan.

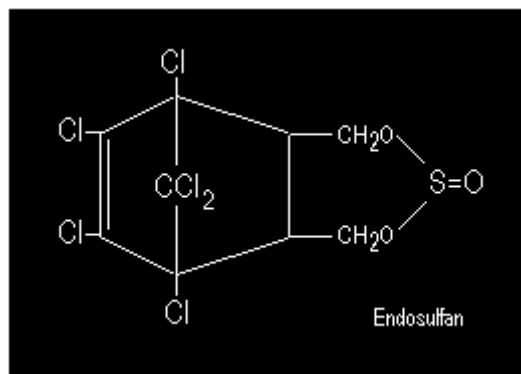
Importerade frukter och grönsaker kan innehålla rester av endosulfan varför ämnet kan dyka upp i komposter och i närområden till avfallsanläggningar i Sverige.

Inledning	2
Register	3
Ordlista	4
1. Fysikaliska och kemiska data	5
2. Toxicitet	6-15
2.1. Persistens och bioackumulering	6-7
2.2. Human toxicitet	7-10
2.3. Toxicitet hos djur	10-15
3. Produktion och användning	16-19
3.1. Världsomfattande produktion och användning	16
3.2. Användningsområden	16-17
3.3. I Sverige	17-19
4. Endosulfan i miljön	20-26
4.1. Miljöegenskaper	20-22
4.2. I naturen i Sverige	22-26
5. Organiska klorföreningar	27-30
5.1. Insecticider av typen organoklorföreningar	27
5.1.1. Diklorfenyletanerna	27-28
5.1.2. Cyklodienerna	28
5.1.3. Cyklohexanerna	28
5.2. Organoklorinsecticidernas verkningsmekanism	29
5.3. Endosulfans verkningsmekanism	29-30
6. Exponering	31-32
7. Analysmetoder	33-34
7.1. Människor och djur	33
7.2. Vatten och sediment	33
7.3. Avfall, kompostmaterial och rötslam	33
7.4. Livsmedelsanalyser	34
Referenslista	35-38

Ordlista

ALAT	Alanin aminotransferas
ASAT	Aspartat aminotransferas
ALP	Alkaliskt fosfatas
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BCF	Biokoncentrationsfaktor
COMMPS	Combined Monitoring-based and Modelling-based Priority Setting
DIC	Disseminerad intravaskulär koagulation
DDT	Diklor-difenyl-trikloretan
EI	Electron Ionisation
EPA	Environmental Protection Agency
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Follikulärt stimulerande hormon
GABA	Gamma-amino-smörsyra
GC	Gaskromatografi
GC/MS	Gaskromatografi – masspektrometri
LC	Lethal concentration
LD	Lethal Dose
LH	Luteiniserande hormon
KemI	Kemikalieinspektionen
MS	Masspektrometri
OSPAR	Oslo-Paris konventionen
SEC	Size Exclusion Chromatography
SIM	Selected Ion Monitoring
SLU	Sveriges Lantbruksuniversitet
SLV	Svenska Livsmedelsverket
WHO	Världshälsoorganisationen

1. FYSIKALISKA OCH KEMISKA DATA



CAS-nummer	115-29-7 teknisk produkt, 959-98-8 α -endosulfan, 33213-65-9 β -endosulfan (1)
EU-nummer	2040794 (1)
Summaformel	$C_9H_6Cl_6O_3S$ (1)
Molekylvikt	406,95 (2) (3)
Kemiskt namn	6,7,8,9,10,10-hexakloro-1,5,5a,6,9,-9a-hexahydro-6,9-metan-2,4,3-benzodioxathiepin-3-oxid (1)
Egenskaper	Gulbeige till brunt kristallint ämne (3)
Vattenlöslighet	0,33 mg/L (α -isomer), 0,32 mg/L (β -isomer) vid 25°C (1) 0,51 mg/L (α -isomer), 0,45 mg/L (β -isomer) vid 20°C (2)
Löslighet i lösningsmedel	Etylacetat, toluen 200 g/L, etanol 65 g/L, hexan 24 g/L (3)
Smältpunkt	106°C (2), 109°C (α -isomer), 213°C (β -isomer) (1)
Ångtryck	$1 \cdot 10^{-5}$ mm Hg vid 25°C (2). 0,83 mPa (teknisk blandning), 0,95 mPa (α -isomeren), 0,04 mPa (β -isomer) vid 20°C (1)
Kow	3,83 (α -isomeren) (kkk), 4,7 (α -isomer), 4,8 (β -isomer) (1) 4,74 (α -isomeren), 4,79 (β -isomer) mätt vid pH 5 (3)
Handelsnamn	Fan [®] , Thiodan [®] , Afidani [®] , Cekulfan [®] , Endocel [®] , Endodhan [®] , Endosol [®] , Endostar [®] , Thionex [®] m.fl.
Klassningar	EPA: miljöfarlig substans. KemI: Miljöfarlig och giftig. Svårnedbrytbar och bioackumulerande. EU: Listad som prioriterat ämne inom vattenpolitik, 91/414. Ingår i COMMPS lista A över organiska ämnen vilka rangordnats efter 2 uppmätta värden i vattenskiktet. WHO: klass II, måttligt toxisk. OSPAR: Finns i urvalsgrupp B i "Priority List".

TOXICITET

2.1. Persistens och bioackumulering

Endosulfan är en insekticid och acaricid (kvalsterdödande medel) som används mot ett brett spektra av insekter och kvalster på ett stort antal olika grödor.

Persistensen hos endosulfan i mark varierar mycket beroende på klimat, årstid och jordtyp. Under vinterhalvåret sker endast en obetydlig degradering av ämnet. Endosulfan är i det närmaste orörlig i jord, speciellt β -isomeren, och förväntas inte läcka till grundvattnet. Baserat på vatten-oktanol fördelningen, uttryckt som log Kow, för α - och β -endosulfan uppskattades log jordadsorptions koefficienterna till 3,46 respektive 3,83 (4).

Vid 20°C, pH 7 och 5, uppmättes en hydrolytisk halveringstid i jord till 35,4 och 150,6 dagar för α -respektive 37,5 och 187,3 dagar för β -isomeren (5). 6,7 kg endosulfan/hektar jord gav en halveringstid på 60 dagar för α -isomeren och 800 dagar för β -isomeren (6). Detta tyder på att särskilt β -endosulfan är persistent i mark.

När halveringstid i sötvatten (älv, flod och sjö) uppmättes för α - och β -endosulfan var halveringstiderna 5,7, 7,2 och 304 dagar respektive 5,0, 6,4 och 303 dagar (4).

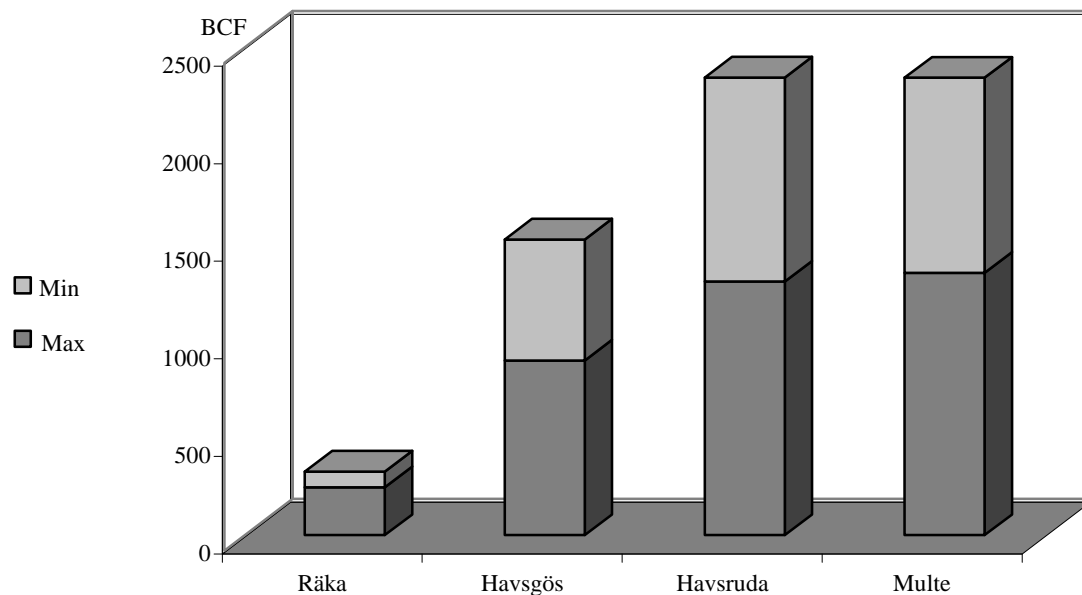
Endosulfan är en fettlöslig, klorerad, organisk förening och dessa egenskaper ger, i alla fall teoretiskt, ämnet god biotillgänglighet och därmed förmåga att bioackumuleras. Endosulfan har en tydlig bioackumuleringsförmåga hos marina djur. Biokoncentrationsfaktorerna för endosulfanisomererna och endosulfansulfat hos räkor, havsgös, havsruda och multe uppmättes till 81-245, 620-895, 1 046-1 299 och 1 000-1 344 efter 96 timmars exponering (Diagram I). 28 dagar senare, i samma studie, hade de sammanslagna halterna endosulfan i hel fisk respektive de ätliga delarna av fisken koncentrerats med faktorerna 2 755 och 2 249 (7).

Hos mussla har BCF-värdet 600 uppmätts när initial koncentrationen av endosulfan i vattnet var 2,05 $\mu\text{g/L}$. Beräkningar på förväntat BCF, utifrån den initiala vattenkoncentrationen, gav värdet 41 (8). I en annan, tidigare, studie uppmättes BCF-värdet i två olika musselarter till 2,75 och 2,85 (9).

Trots att endosulfan absorberas relativt lätt via inandning, mag-tarmkanal och hud hos människa anses ämnet inte ha stor potential för att bioackumuleras då det metaboliseras snabbt och förväntas vara eliminerat inom några dygn (se 2.2.).

Kemikalieinspektionen klassar endosulfan som giftig vid hudkontakt och förtäring, irriterande för ögon, mycket giftig för vattenorganismer och anser att ämnet kan orsaka skadliga långtidseffekter i vattenmiljön.

Diagram I. Speciesvariation mellan BCF-värden för endosulfan.



2.2. Human toxicitet

Endosulfan är skadligt för människor. Det finns ett flertal dödsfall rapporterade till följd av exponering med höga doser endosulfan (10, 11). Dessa exponeringar har skett dels vid olycksfall, dels avsiktligt vid självmord och självmordsförsök. Det krävs mycket höga doser, mellan 100-260 mg endosulfan/kg kroppsvikt, av ämnet för att en exponering skall få fatala följder (10, 11, 12, 13, 14, 15). Endosulfan stimulerar främst det centrala nervsystemet.

Koncentrerad endosulfan absorberas långsamt och ofullständigt i kroppen medan absorptionen sker snabbare när endosulfan blandas med alkoholer, oljor eller mjukgörare. Nästan all information som finns tillgänglig kring endosulfans skadliga effekter hos människa kommer från fallrapporter efter akuta exponeringar av höga doser av substansen.

Endosulfan kan absorberas via mag-tarmkanalen och via inhalation men även dermalt. Då insekticiden är starkt lipofil kan man anta att passiv diffusion har stor betydelse för absorptionen av endosulfan. Den vanligaste effekten som uppkommer hos människor efter exponering för endosulfan är neurotoxicitet (11, 14, 16, 17,). Symptom som kan uppträda efter exponering av endosulfan är: krampanfall, ryckningar, spasmer, hyperreflexi (ökad reflexretbarhet), illamående, diarréer, kräkningar, dreglande, yrsel, irritation, förvirring, dyspné (andnöd), koordinationssvårigheter och muskulär svaghet i benen. Vid allvarigare förgiftningar kan takykardi (ökad hjärtfrekvens), hypertension (förhöjt blodtryck), lungödem,

cyanos (blåaktig missfärgning av huden till följd av problem med det venösa återflödet, syrebrist i blodet) och koma uppkomma vilket kan leda till döden (17, 18).

Efter akut oral exponering endosulfan uppkommer skadliga effekter på flera organsystem som respirationssystemet, det kardiovaskulära systemet, det gastrointestinala systemet, njurar, lever och det hematologiska systemet. Vid längre tids exponering för endosulfan är de främsta målorganen lever och njurar (17).

De kroniska toxicitetssymptomen som kan uppkomma är: huvudvärk, yrsel, hyperreflexi, nedsatt mental kapacitet, sömnsvårigheter, ångest, irritation, depression, känslomässig instabilitet, konfusion (psykisk förvirring), epileptiska kramper, medvetlöshet, bröstsmärtor, synrubbingar med svårighet att fokusera och fixera blicken, utslag, sluddrigt tal, dåligt närminne och muskelförsvagning (17, 18).

1997 klagade lantbrukare i Indien på magsmärtor efter måltider, illamående och kräkningar sedan de hanterat endosulfan utan skyddsutrustning. Samtliga inblandade upplevde både takykardi (förhöjd hjärtfrekvens) och bradykardi (långsam hjärtfrekvens) (16). Troligtvis handlade den ovan beskrivna incidenten om kombinerad inhalations- och dermal exponering.

Det finns inga dokumenterade fall där enbart en dermal exponering eller inhalation av endosulfan lett till dödsfall bland människor. Inga fall av endosulfanförgiftning har rapporterats vid professionellt handhavande av kemikalien, när skyddskläder burits och säkerhetsrekommendationer beaktats.

22 fall av akut förgiftning med illamående, magsmärtor, kräkningar och diarré rapporterades efter att endosulfan applicerats på ris- och bomullsfält. Elva av de drabbade fick dessutom kramper. Här antogs det framförallt handla om dermal exponering (19).

Spår av endosulfan har hittats på huden hos människor upp till 112 dagar efter yrkesmässig applicering av insekticiden (20).

En dos uppskattad till 260 mg endosulfan/kg kroppsvikt orsakade allvarliga kramper hos en 43-årig man som gjort ett självmordsförsök. Mannen avled 4 dagar efter exponeringen till följd av allvarliga ödem i hjärnan (11).

1972 begick ett äldre par självmord genom att dricka upp till 100 mL av Thionex[®]. Både mannen och kvinnan avled kort därpå.

I Bulgarien, i början av 1970, talet drack tre unga män ett par klunkar från en flaska innehållande en brunaktig vätska som senare visade sig vara endosulfan. Två av männen avled efter en till en och en halv timme efter exponeringen till följd av de karakteristiska förgiftningssymptomen av endosulfan. Den tredje mannen spottade ut vätskan men fördes till

sjukhus för akutsjukvård inklusive blodtransfusion och överlevde. Efter några dagar kunde han lämna sjukhuset (10).

En kvinna som av misstag fått i sig en okänd mängd endosulfan med maten upplevde huvudvärk, yrsel, kraftigt illamående med kräkningar samt kramper 1-4 timmar efter exponering. På sjukhuset, dit kvinnan fördes, uppmättes en koncentrationen endosulfan (båda isomererna) i maginnehåll, blod och urin till 55,4, 2,9 respektive 3 mg/L. Kvinnan hade en allvarlig metabolisk acidosis (syraöverskott i blodet till följd av kräkningar) och led av hyperglukemi (förhöjd blodsockerhalt). Efter 2 dagar steg serumkoncentrationerna av alanin aminotransferas (ALAT) och aspartat aminotransferas (ASAT), vilket indikerar leverskador. Kvinnan avled 8 dagar senare till följd av akut njurinsufficiens, DIC (disseminerad intravaskulär koagulation), tromboser i lungartärer och aorta vilket slutligen ledde till hjärtstillestånd (14).

Obduktionsresultat efter förgiftningar som lett till döden indikerar att endosulfan ackumuleras i lever, njurar, hjärna och i fett hos människor, åtminstone tillfälligt. De högsta koncentrationerna av substansen har uppmätts i njurar, lever och blod (11, 12, 21, 22). I en av Spaniens jordbruksregioner hittades endosulfan i fettvävnaden hos 30-40 % av barnen som var inlagda på sjukhus (23). Hos kvinnor i Kazakstan exponerade för endosulfan har kemikalien detekterats i bröstmjolk. Inga koncentrationer finns angivna. Utifrån denna upptäckt kan man dra slutsatsen att endosulfan kan överföras till ammade barn (24).

Med s.k. E-screen test har man funnit att endosulfan kan inducera cellproliferation när ämnet sätts till medium i cellkulturer av östrogenkänsliga humana bröstcancer celler (MCF7-celler). I testet var endosulfans förmåga att inducera proliferation av cellerna jämförbar med DDT och större än dieldrins östrogenlika effekt. Endosulfan låg sex måtenheter under östrogens proliferativa effekt i testet (25). Studien pekar på att endosulfan kan ha östrogena effekter på människa och att exponering för organiska klorföreningar kan vara viktiga etiologiska faktorer vid bröstcanceruppkomst.

Det är oklart hur endosulfan metaboliseras hos människa. Endosulfan elimineras huvudsakligen via urinen hos människor och både oförändrad endosulfan och dess metaboliter har detekterats i urin (11, 26, 27). En mindre del endosulfan kan dessutom elimineras med bröstmjolk vid amning (24). Halveringstiden, baserad på utsöndring via urin, för α -endosulfan och β -endosulfan bedömdes vara 0,94 respektive 1,16 dagar då första ordningens elimination antogs (26). Halveringstiden för α - och β -endosulfan i en två-kompartiment toxikokinetikmodell beräknades till 24,3 respektive 60,4 timmar (11).

Då nästan all information kring endosulfans skadliga effekter hos människa grundas på fallrapporter efter olyckor eller suicidförsök är det svårt att bestämma en kritisk effekt av ämnet. Dokumenterade fall handlar uteslutande om exponering för höga doser eller okända doser av substansen. Det är dessutom oklart huruvida det handlar om en ren endosulfanexponering eller om andra ämnen, som alkohol, kan vara inblandade i många fall. Lever- och njurpåverkan, förändringar i hjärtfrekvens samt neurotoxicitetssymptom av varierande grad tycks dock höra till de vanligaste effekterna av ämnet (14, 16, 17, 18).

2.3. Toxicitet hos djur

Endosulfan har en hög akut toxicitet hos djur (Tabell I, II). De mest framträdande effekterna efter exponering är stimulering av det centrala nervsystemet. Symptomen som uppkommer efter akut exponering av endosulfan innefattar; koordinationssvårigheter, diarré, kräkningar, kramper och medvetslöshet. Vid kraftig akut exponering kan dödsfall inträffa.

Endosulfan kan absorberas via inandning, oralt (via mag-tarmkanalen), och dermalt av djur. Obduktionsresultat efter flera djurstudier tyder på att endosulfan distribueras till fettvävnad för att sedan ackumuleras i lever och njurar. Efter 60 dagars oral exponering av hanrättor, 2,5 och 3,75 mg/kg/dag, fanns substansen i högst koncentration i njurarna följt av epididymis (bitestiklarna), prostata, testis, hjärna och lever. α -isomeren ackumuleras i högre utsträckning än β -isomeren (28).

Då endosulfan inducerar mikrosomala cytochrom P-450 enzymer i lever är det troligt att ämnet metaboliseras i lever till opolära och polära föreningar (29). Metaboliter av ämnet har även hittats i lever (28). Till de opolära metaboliterna räknas endosulfansulfat, endosulfandiol, endosulfanlakton och endosulfan hydroxyeter. Dessa uppkommer när sulfidgruppen hos endosulfan klyvs. Då endosulfan ger en förhöjd lysosomal aktivitet i njurarna är det tänkbart att endosulfan även metaboliseras i njurarna (30).

Eliminering av endosulfan sker hos råttor och möss främst via faeces. Hos människa sker eliminationen främst via urinen. Upp till 80 % av oral exponeringsdos och ca 20 % av dermal exponeringsdos absorberas av ryggradsdjur (31, 32).

I en metabolismstudie på möss, där ^{14}C -inmärkt endosulfan blandades med foder, hade 65 % av dosen absorberats efter 24 timmar. Mätning gjordes i vävnader och avföring (31). Hos råttor beräknades absorptionen efter oral exponering vara 78 % för α -endosulfan och 85 % för β -endosulfan. Efter 5 dagar hade merparten av båda isomererna eliminerats. 88 % av α -isomeren eliminerades, 75 % via faeces och 13 % via urin. Av β -isomeren eliminerades 87 %, 10

68 % via faeces och 19 % via urin. Metaboliterna endosulfansulfat, endosulfandiol, endosulfanlakton och endosulfan hydroxyeter hittades i faeces (32).

I en studie där hon- och hanrättor exponerades för endosulfan i aerosol under 4 timmar bestämdes LC₅₀-värdena till 12,6 respektive 34,5 mg/m³. Det var endast nosarna som exponerades för substansen. Vid koncentrationerna 3,6 respektive 12,3 mg/m³ uppkom skakningar och ataxi (oförmåga att samordna muskelrörelser). Övriga symptom var oregelbunden andning och dyspné (andnöd). Obduktionen av rättorna visade mörkröda knappålsstora foci i lungorna men det ansågs oklart huruvida dessa uppkommit genom en sekundär centralnervös påverkan eller om det berodde på en direkt effekt på lungvävnaden efter inhalation (33).

Under en inhalationsstudie exponerades hon- och hanrättor för koncentrationen 2 mg/m³ under 6 timmar/dag, fem dagar i veckan, under 29 dagar (21 exponeringsdagar). Inga dos-responssamband kunde ses efter makroskopiska och histopatologiska undersökningar på respirationsorganen, aorta, hjärta, mag-tarmkanalen, pankreas, lever, spottkörtlar, lymfatiska organ, blodbildande organ och skelettmuskulatur. Stor- och lillhjärna, hjärnstam, hypofys och ögonnerv saknade även effekter. Reproduktionsorganen var inte heller skadade och rättorna uppvisade inga beteendeförändringar. Kroppsvikten minskade signifikant hos hanarna. Vid den lägre koncentrationen, 1 mg/m³, kunde ingen signifikant viktminskning påvisas (34).

Möss är mycket känsliga för höga orala doser av endosulfan. Hanmöss LD₅₀-värde var i en studie 7,36 mg/kg kroppsvikt (35). Detta kan jämföras med att hanrättors orala LD₅₀-värde varierar mellan 40 och 121 mg/kg kroppsvikt (36, 37, 38).

Honrättor har visats var känsligare för endosulfan än hanrättor med LD₅₀-värden som varierar med 10-23 mg/kg kroppsvikt respektive 40-125 mg/kg kroppsvikt (30). Förklaringen till detta kan vara en könsskillnad i toxikokinetik; ackumulering i större utsträckning och en långsammare elimination av ämnet hos honorna (39).

Det föreligger en skillnad i toxicitet mellan endosulfanisomererna. α -isomeren är tre gånger giftigare än β -isomeren. Toxiciteten hos metaboliten endosulfansulfat anses vara likvärdig med toxiciteten hos α -isomeren. I en oral akuttoxicitetsstudie på albinorättor, honor, var LD₅₀-värdet för α -isomeren 11 mg/kg kroppsvikt, för β -isomeren 36 mg/kg kroppsvikt och LD₅₀-värdet för endosulfansulfat var 8 mg/kg kroppsvikt (32).

Det finns flera studier som visar att endosulfan ger en leverpåverkan. Efter en oralt given singeldos av 33 mg/kg kroppsvikt till råttor ökade aktiviteten av glutamat-pyruvat transferas i serum, vilket indikerar leverskador (29). Honrättor som dagligen, under 4 dagar, sondmatades

med 12,5 mg/kg kroppsvikt visade sänkt aldolasaktivitet i levern (40). När råttorna efter en LD₅₀-studie obducerades upptäcktes blodstockning i levern (37).

Kaniner som sondmatades med 15,1 mg endosulfan/kg kroppsvikt (singeldos) fick, förutom starka toxiska symptom, signifikant förhöjda värden av alkaliskt fosfatas (ALP), alanin aminotransferas (ALAT) och aspartat aminotransferas (ASAT) i serum (41). Responserna motsvarar den hos människor som exponerats för höga doser av endosulfan (se 2.2.).

I flera studier har man funnit att endosulfan, särskilt α -isomeren, kan ackumuleras i njurarna hos råttor och att vikten hos njurarna ökade när råttor exponerades för endosulfan. Denna påverkan av njurarna var i flera studier reversibel och njurarna återhämtade sig när exponering för ämnet upphörde (28, 32, 42).

Hanråttorna har visats vara känsligare för påverkan på njurarna än honorna. Råttor verkar dessutom vara känsligare än andra arter, som möss och hundar, för dessa effekter (43).

Neurotoxiciteten hos endosulfan kan vara direkt förknippad med koncentrationerna hos neurotransmittorer, speciellt serotonin, GABA, noradrenalin och dopamin, i olika delar av hjärnan (44).

2 mg/kg/dag, oralt under 90 dagar till råttor, av substansen medförde en ökning av serotoninkoncentrationen i stor- och mellanhjärna vilket resulterade i förhöjd motorisk aktivitet. Råttorna uppvisade samtidigt inlärningssvårigheter och försämrat minne (45).

Flera in vitro studier har visat att endosulfan fungerar som en svag GABA-antagonist (d.v.s motverkar GABAs verkan) (46, 47, 48). Antagonism av GABA-erga neuron leder till en allmän centralnervös stimulering (se 5.3.). Trots att GABA-antagonist hypotesen är den allmänt accepterade förklaringen till endosulfans neurotoxicitet är det oklart hur endosulfan har sin antagonistiska verkan.

I en in vitro studie på cortikala neuron från möss kunde man visa att α -endosulfan interagerade med en annan GABA-antagonist, t-butylbicyklofosforotinat, och därmed blockerade upptag av kloridjoner hos neuronerna (49).

Inga endokrina effekter uppkom när honråttor sondmatades med 1,5 mg/kg/dag under 30 dagar. Reproduktionsorganen vägdes och undersöktes histopatologiskt men avvick inte från det normala. Varken östrogena eller anti-östrogena egenskaper hos endosulfan kunde påvisas efter studien (50).

När Wistar[®] hanråttor matades med 7,5 och 10 mg/kg/dag under 15 eller 30 dagar skedde en dosrelaterad minskning av testikulärt- och plasmatestosteron, luteiniserande hormon (LH) och follikulärt stimulerande hormon (FSH) samt mikrosomalt P450-beroende monooxygenas i

testis (51, 52, 53). Detta innebär att endosulfan kan ha en negativ inverkan på spermatogenesisen hos råttor. Dessa effekter har även uppkommit hos unga möss (53).

Teratogena effekter av endosulfan har påträffats hos råttfoster men bara i så höga doser att honorna också drabbats av effekterna (54).

Det är oklart huruvida endosulfan är genotoxiskt eller inte. Hos bananfluga och i en studie på möss har man sett en förhöjd frekvens av kromosomavvikelser. Detta är dock svårt att bedöma då samma grupp i ett senare försök inte lyckats upprepa resultatet. Substansen har inte visats vara genotoxisk för råttor. Det finns inga resultat från cancerstudier som tyder på att endosulfan är en carcinogen substans (30).

Fågelarter är tämligen känsliga för endosulfanförgiftning.

Andungar har oralt LD₅₀ på 33 mg/kg kroppsvikt och vuxna änder har LD₅₀ 205-243 mg/kg kroppsvikt. Vuxna hanänder uppvisade symptom som tremor (darrningar) och omkullfallande samt vingarna korsade över deras ryggar redan 10 minuter efter en akut oral dos. Symptomen höll i sig i upp till en månad för vissa av änderna (20, 55).

Då endosulfan har en hög akut toxicitet och är persistent i sediment kan ämnet utgöra en risk för havsbottenlevande djur. Flera fiskarter är mycket känsliga för endosulfans akuta toxicitet. LC₅₀-värden, efter 96-timmars exponering var för abborre 1,2 µg/L och för öring 1,4 µg/L. För hinnkräfta uppvisades akut LC₅₀, 48 timmar, 4 µg/L (20). Skaldjur, speciellt musslor, är också mycket känsliga för endosulfan (se 2.1.) (55). Räkor har ett LC₅₀, vid vattentemperaturen 20°C, på 0,2 µg/L (18).

Den kritiska effektnivån hos råttor uppkommer vid 2,0-2,5 mg/kg/dag och ger en ökning av serotoninkoncentrationen i stor- och mellanhjärna. Vid dessa koncentrationer ansamlas substansen i njurar, epididymis, prostata, testis hjärna och lever hos hanråttorna och en signifikant viktninskning kan ses (Tabell III) (28, 34, 45). Råttor är den art som är mest studerad när det gäller endosulfan. Flera studier har gjorts även på andra arter men oftast i dödliga doser eller dosnivåer som ger allvarliga skador på djuren. Dessa studier duger därför inte som underlag för att sätta en kritisk effektnivå. Även råttstudierna befinner sig i ett något skevt dosområde.

Tabell I. Akut toxicitet. Oral administration, LD₅₀

Katt	2 mg/kg kroppsvikt	(56)
Mus	7,36 mg/kg kroppsvikt	(35)
Råtta, ?	10-36 mg/kg kroppsvikt	(30, 32)
Råtta, ?	18-220 mg/kg kroppsvikt	(30, 36, 37, 38, 56)
And, unge	33 mg/kg kroppsvikt	(20, 55)
Hund	76,7 mg/kg kroppsvikt	(56)
Hamster	118 mg/kg kroppsvikt	(56)
Kanin	200-359 mg/kg kroppsvikt	(56)
And, vuxen	205-243 mg/kg kroppsvikt	(20, 55)

Tabell II. Akut toxicitet. Inhalation, LC₅₀

Räka	0,2 µg/L	(18)
Abborre (96 timmar)	1,2 µg/L	(55)
Öring (96 timmar)	1,4 µg/L	(55)
Hinnkräfta (48 timmar)	4 µg/L	(20)
Fasan	1,28 mg/kg kroppsvikt	(20)
Råtta, ?	12,6 mg/m ³	(33)
Råtta, ?	34,5 mg/m ³	(33)
Vaktel	805 mg/kg kroppsvikt	(20)

Tabell III. Toxicitetssymptom av endosulfan hos olika arter

Råtta	2 mg/kg/dag oralt under 90 dagar	Ökning av serotoninkoncentrationen i storhjärna och mellanhjärna. Inlärningssvårigheter, försämrat minne
Råtta, ?	2 mg/m ³ , 6 timmar/dag, 5d/vecka, 29 dagar	Signifikant viktninskning.
Råtta, ?	2,5 mg/kg/dag, 60 dagar	Ansamling i epididymis, prostata, testis, hjärna och lever.
Råtta, ?	7,5-10 mg/kg/dag 15-30 dagar	Sänkta koncentrationer av plasma- och testistestosteron, LH, FSH och P-450 monooxygenas i testis.
Råtta	3,6 mg/m ³ (?) 12,3 mg/m ³ (?) Aerosol, 4 timmar	Skakningar och ataxi. Oregelbunden andning och dyspné.
Råtta, ?	12,5 mg/kg, 4 dagar	Minskad aldolasaktivitet i lever.
Kanin	15,1 mg/kg oralt	Höjning av serumkoncentrationer av ALP, ASAT, ALAT samt toxiska symptom.
Råtta	33 mg/kg oralt	Ökning av glutamat-pyruvat tårnsferas i serum.

3. PRODUKTION OCH ANVÄNDNING

3.1. Världsomfattande produktion och användning

Endosulfan introducerades som en bredspektruminsekticid 1956 av W. Finkelbrink och patenterades av Hoechst AG, numera AgrEvo, i Tyskland och av FMC Corp. i USA. Idag tillverkas endosulfan av AgrEvo, Aimco, Crystal, Excel, Hindustan och Makhteshim-Agan. Kemikalien marknadsförs under namnen Fan[®], Thiodan[®], Afidanil[®], Cekulfan[®], Endocel[®], Endodhan[®], Endosol[®], Endostar[®] och Thionex[®]. Thiodan[®] är det mest kända namnet och används i Iran idag och har tidigare använts i det forna Sovjetunionen. Thiodan[®] är även ett registrerat varumärke i många andra länder. Endosulfan ingår i flera blandningar med andra insekticider som t ex organofosfater insekticider (3).

Den kommersiella produkten endosulfan är en teknisk blandning av två endosulfanisomerer, endosulfan- α och endosulfan- β . Vanligtvis blandas dessa isomerer i förhållandet 70:30. Den tekniska produkten endosulfan innehåller minst 94 % endosulfan- α och endosulfan- β . I den tekniska produkten kan upp till 2 % endosulfan alkohol (endosulfandiol) ingå och upp till 1 % endosulfan eter kan även ingå. Endosulfansulfat är en reaktionsprodukt som uppkommer genom biotransformation, oxidation eller fotolys av den tekniska blandningen endosulfan.

Vid framställning av endosulfan blandas hexaklorcyklopentadien med cis-buten-1,4-diol i xylene. Blandningen hydrolyseras i syfte att ta bort addukten till cis-diolen (di-alkoholen) och slutprodukten behandlas med tionylklorid (SOCl₂) (57).

1974 uppgick den årliga produktionen av endosulfan i USA till 1,5 miljoner kilo (18). Hushållsanvändningen uppgick 1977 i USA till 2 300 kilo (20). FMC Corporation producerade 1971 ca 1 miljon kilo av kemikalien (58). Sedan 1982 har endosulfan inte producerats i USA, det har däremot använts i kemiska blandningar efter 1982 (20). 1984 uppgick den totala globala användningen av endosulfan till 10 000 ton (18).

3.2. Användningsområden

Endosulfan är en organokloridinsekticid och acaricid (kvalsterdödande medel) som tillhör gruppen cyklodiener. Ämnet fungerar som en direktkontaktinsekticid men kan även tas upp effektivt via mag-tarmkanalen. Endosulfan har använts och används fortfarande för att bekämpa ett brett spektra av skadegörande insekter och kvalster. Mer än 100 olika arter kan bekämpas på fler än 60 typer av grödor. Insekticiden används på odlingar av frukt, citrusfrukter, vin, oliver, grönsaker, potatis, bomull, te, kaffe, ris, vete, majs, socker, tobak,

alfa, svamp, humle, hasselnötter, prydnadsväxter samt på sockerplantager och i växthus. Endosulfan används även som impregnering på träd inom skogsvården (3).

I bomullsproduktionen i Västafrika används endosulfan i stor utsträckning i syfte att bekämpa *Helicoverpa armigera*, (brunaktigt knölfly). Många fall av förgiftningar har inträffat i dessa länder med dödliga följder. I Australien används endosulfan på bomullsfälten och mycket få incidenter har rapporterats. De socioekonomiska förhållandena skiljer sig dock länderna emellan. Australien, som har bättre ekonomi och utbildningsmöjligheter än de västafrikanska länderna, har bättre applikationsapparatur, kan bekosta skyddsutrustning och har bättre vetenskap om insekticidens skadliga effekter.

Endosulfan finns i applikationsformerna koncentrat, granulat, puder, pelletar, sprutpulver, slampulver, som talk, i lösning (vatten, slamkoncentrat och emulgerbart koncentrat), betningsmedel, aerosoler och som röktabletter. Applicering av substansen sker vanligtvis genom sprayning direkt på växtligheten från luften med flygplan eller genom speciell markanpassad utrustning. I växthus används främst röktabletter. Det finns många blandningar och beredningsformer som är anpassade för användning på småskaliga privata odlingar och i fruktträdgårdar (59).

3.3. I S v e r i g e

Sammanlagt används idag ca 500 ton insekticidpreparat per år innehållande ca 100 ton verksam substans i Sverige.

Det har funnits tre bekämpningsmedel med endosulfan som aktiv substans i Sverige. Endosulfanpreparaten har funnits i pulverform och i lösning. Samtliga preparat är idag förbjudna att saluhålla, överlåta och använda (Tabell IV).

Endosulfan godkändes av Kemikalieinspektionen för användning i Sverige första gången 1970. Godkännandet gällde Cyklodan[®] Hoechst sprutpulver. Sprutpulvret skulle användas för bekämpning av insekter och kvalster i lantbruk och på frukt- och trädgårdsodlingar. För användning av medlet krävdes en särskild behörighet. Årsskiftet 1989/1990 återkallades tillståndet för preparatet och användningen förbjöds från och med årsskiftet 1991/1992.

Ytterligare ett endosulfanpreparat tillkom till den svenska marknaden 1970. Denna gång var det en lösning, Cyklodan[®] emulgerbar som skulle sprutas på fruktodlingar och prydnadsväxter i syfte att hålla kvalster borta. 31 december 1995 drogs Cyklodan[®] emulgerbar tillbaka från marknaden och sedan 1998 har användning av lösningen varit förbjuden.

1973 kom ett rökpulver mot insekter och kvalster i växthus, Cyklodan[®] Hoechst rökpulver. Detta insektsmedel återkallades redan 1979 och användningen förbjöds från 1980.

I Sverige har man använt endosulfan mot kvalster i fruktodlingar, jordgubbsodlingar, på vinbärsbuskar, i fruktträdgårdar, på prydnadsväxter och i plantskolor. Doseringen som rekommenderades 1994 var 704-1056 g verksamt ämne per hektar på jordgubbsodlingar och 0,1-0,6 % verksamt ämne i brukslösning på frukt och fruktträd, vinbär och vinbärsbuskar, prydnadsväxter samt i plantskolor.

WHO rapporterade att användningen av endosulfan i Sverige 1980 uppgick till 2 000 kg (1). Den årliga användningen av endosulfan i Sverige har mellan åren 1984 och 1995 varierat (Diagram II). 1986 var användningen 1 600 kg vilket är den lägsta registrerade årliga förbrukningen av verksamt ämne endosulfan. Den största användningen registrerades 1990 då handeln uppgick till 2 900 kg. 1995, samma år som försäljningen av endosulfan stoppades, var användningen 2 200 kg verksamt ämne per år. Detta motsvarar 6 286 liter Cyclodan[®] emulgerbar.

Försäljningen av endosulfan minskade mellan 1991 och 1995. 1994 var handeln 1 700 kg varför man kan tänka sig att det skedde en viss hamstring av endosulfan 1995. Efter förbudet 1995 har det i Sverige varit tillåtet att använda endosulfan fram till årsskiftet 1997/1998.

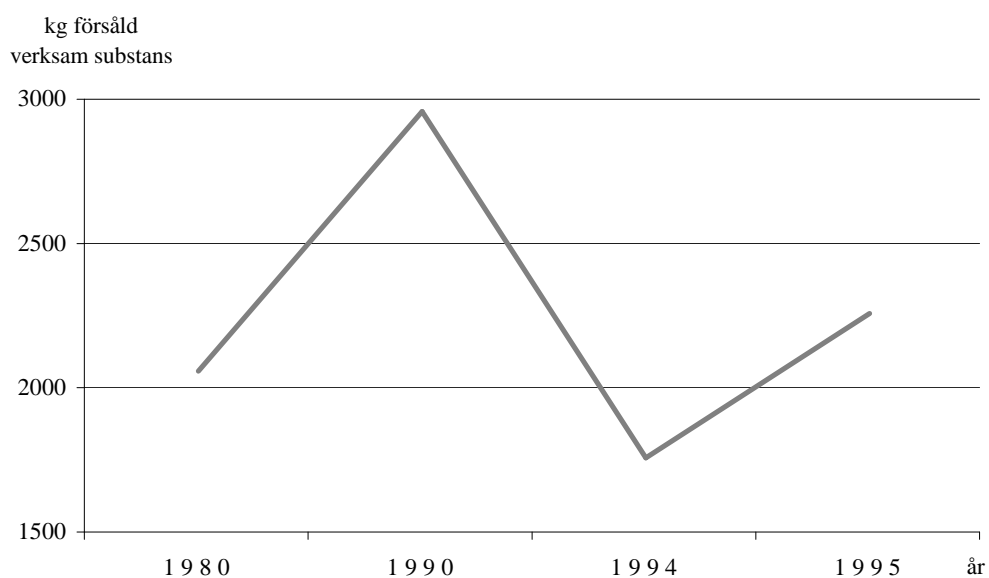
Det finns för tiden före 1984 inte tillgängliga data över den totala användningen av endosulfan. Sedan 1976 har man i Sverige registrerat användningen av bekämpningsmedel men före 1984 summerades den totala användningen av insektsbekämpningsmedel i klasserna organoklorider och organofosfater. 1976-1980 uppgick den årliga handeln med organokloridinsekticider till mellan 31 000 kg och 47 000 kg (60). Det går inte att uppskatta endosulfans del i den totala användningen av insekticider baserade på organiska klorföreningar.

Tabell IV. Endosulfanpreparat som använts i Sverige.

Reg. nr.	Produktnamn	Användning	Halt endosulfan	Klassificering enligt KemI	Användningen förbjuden sedan
2822	Cyclodan Hoechst sprutpulver	Mot insekter och kvalster i lantbruk, frukt- och trädgårdsodlingar	35 vikt-%	1 L*	1991-12-31
2827	Cyclodan emulgerbar	Mot gallkvalster i odlingar av plommon, äpple, päron, vinbär, jordgubbar, prydnadsväxter, fruktträd och vinbärsbuskar	350 g/L	1 L*	1997-12-31
3099	Cyclodan Hoechst rökpulver	Mot insekter och liknande i växthus	20 vikt-%	1 L*	1979-12-31

*Särskild utbildning krävs för hantering av ämnet.

Diagram II. Variation i handeln med endosulfan under perioden 1980-1995 i Sverige



4. ENDOSULFAN I MILJÖN

4.1. Miljöegenskaper

Utsläpp av endosulfan till miljön sker främst genom direkt applicering, sprutning, på odlingar och i trädgårdar. Andra vägar för ämnet att nå naturen är via besprutade livsmedel som komposteras, samt genom användningen i hemmen. Endosulfan kan även hamna i miljön oavsiktligt genom spill vid framställning, handhavande, och avfallshantering.

Endosulfansulfat är en reaktionsprodukt som uppkommer genom biotransformation, oxidation eller fotolys av den tekniska blandningen endosulfan. Det finns endast marginella skillnader mellan endosulfan och metaboliten endosulfansulfat. α -isomeren av endosulfan har visats vara upp till tre gånger så toxisk som β -isomeren (32).

Vid besprutning av odlingar kan den omkringliggande luften kontamineras. I atmosfären finns endosulfan i både gas- och partikelform. Partikelformen når mark och vattenyta genom torr- och våtdeposition. När endosulfan deponerats till mark förväntas det där vara tämligen orörligt. Då ämnet adsorberas starkt till partiklar i jorden förväntas inte endosulfanisomererna förångas eller läcka ut till omkringliggande natur eller till grundvattnet. Degradering i jord varierar mycket beroende på klimat, årstid och jordtyp. Vid låga temperaturer och vid lågt pH sker en långsam nedbrytning av ämnet. Under vinterhalvåret sker endast en obetydlig degradering av endosulfan (4).

I mark degraderas ämnet genom kemisk hydrolys och mikrobiell nedbrytning. Mikrobiell nedbrytning av endosulfan kan ske i både anaerob och aerob miljö (Diagram III). Halveringstiderna för mikrobiell nedbrytning i aerob och anaerob miljö i jord är 32 respektive 150 dagar (20). Vid anaeroba förhållanden är den främsta metaboliten endosulfansulfat (61). Enligt en aerob nedbrytningsstudie i jord ökar halveringstiden betydligt då den biologiskt aktiva huvudmetaboliten, endosulfansulfat, inberäknas. Halveringstiden för α - och β -endosulfan var vid 28°C 37 dygn men med metaboliten inberäknad var halveringstiden 110 dygn (1).

Vid alkaliska betingelser, pH över 7, ökar hydrolysenheten starkt (Diagram IV). Vid 20°C och pH 7 uppmättes en hydrolytisk halveringstid till 35,4 dagar för α -isomeren och 37,5 dagar för β -isomeren. Vid pH 5 uppmättes de hydrolytiska halveringstiderna till 150,6 och 187,3 dagar, respektive (5). Endosulfan förångas från fuktiga markytor. På jordytan är det mer sannolikt att degradering av ämnet sker genom fotolys än genom hydrolys eller mikrobiell nedbrytning. Vid fotolys sker en deklorinering av endosulfan (2).

α -isomeren av endosulfan kan avdunsta från glasytor och blad till atmosfären flera dagar efter appliceringstillfället (1).

Då endosulfan har begränsad löslighet i vatten kommer det att dras till vattenytan eller bindas till partiklar i vattnet efter utsläpp. I vatten kan endosulfan hydrolyseras, särskilt under alkaliska förhållanden, men kan också oxideras. Uppgifter om halveringstiden för hydrolyys varierar mellan 9-533 timmar. Aerob och anaerob biodegradering i vatten har halveringstider som varierar mellan 2 och 8 dagar (20).

I atmosfären reagerar endosulfan med hydroxylradikaler. Vid reaktion med OH-radikaler är halveringstiden 1,23 timmar (62).

Förutom endosulfansulfat är endosulfandiol den enda nedbrytningsprodukten av endosulfan som detekterats i jord och sediment (1).

Diagram III. Halveringstider för mikrobiell nedbrytning av endosulfan och metaboliten endosulfansulfat i aerob och anaerob jord

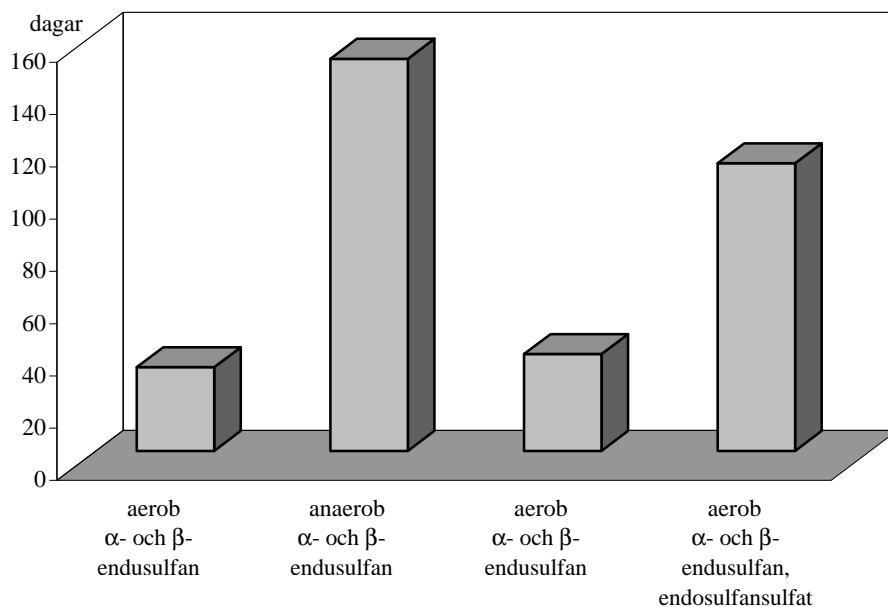
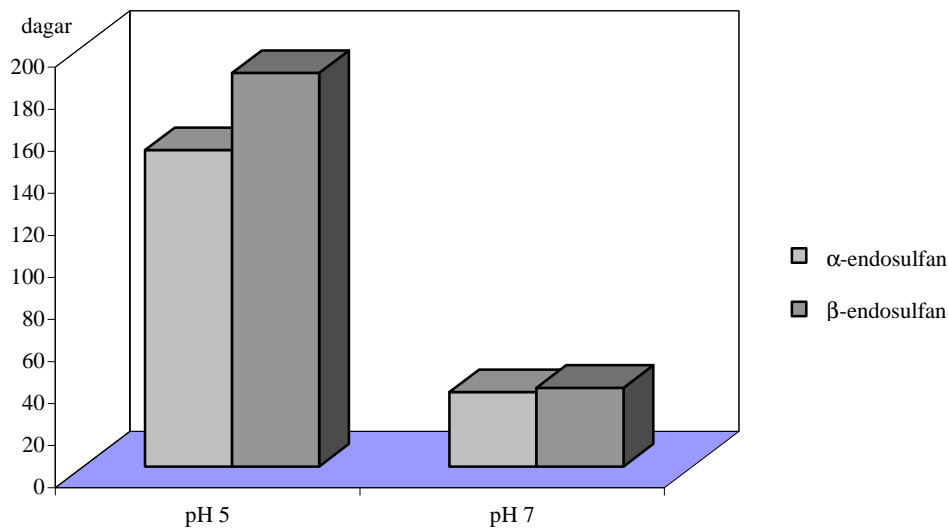


Diagram IV. Hydrolytiska halveringstider för α - och β -isomererna av endosulfan vid 20°C, pH 5 och pH 7



4.2. I naturen i Sverige

Under svenska klimatförhållanden förväntas nedbrytningen av de båda endosulfanisomererna och deras metaboliter vara mycket långsam.

Svenska Lantbruksuniversitetet, SLU, påbörjade 1985 ett program i syfte att undersöka halter av bekämpningsmedel i svenskt vatten. Endosulfan var en av insekticiderna som undersöktes. Åren 1985-1987 gjordes mätningar i vattendrag i södra Sverige och vid ett tillfälle detekterades endosulfan. α -isomeren av insekticiden identifierades i koncentrationen 0,07 $\mu\text{g/L}$ den 28 april 1987 i Vegeån, Ängelholms kommun, Skåne län. Månaderna därpå gjordes ytterligare mätningar men inga av dessa mätningar påvisade förekomst av ämnet (63).

Toxicon AB i Landkrona utförde mätningar av miljögifter i blåmussla från Höganäs kommun, Skåne län. I rapporten presenteras tre fynd av α -endosulfan. Halterna var 0,03, 0,04 och 0,06 mg/kg fett. Fettet i musslorna utgjorde 1,0, 0,9 respektive 0,9 % och torrsubstanserna utgjorde 9,1, 9,1 respektive 8,9 %. Detektionsgränsen var 0,02 mg/kg fett. Provtagningen utfördes den 23 augusti 2001. Analyserna utfördes av SGAB Analytica i Täby.

Sedan mitten av 1980-talet och under hela 1990-talet har det gjorts mätningar av endosulfan i vatten av SLU, AgroLab[®], AnalyCen[®] m fl. De flesta svenska län har på senare tid utfört kontrollmätningar av flera bekämpningsmedel, däribland endosulfan, och vid misstanke om föroreningar av bekämpningsmedel har man utfört ytterligare provtagningar och analyser. De

stora industri- och jordbrukslänen; Skåne län, Västra Götalands län, Kronobergs län och Östergötlands län var först ut med att göra mätningar i vatten och de har utfört mätningar kontinuerligt sedan mitten av 1980-talet (Tabell V).

Endosulfan har mätts i vattendrag och sjöar, i ytvatten, dricksvatten och grundvatten. Vid vattenverk har mätningar gjorts på både inkommande råvatten och utgående renvatten. Brunnsvatten från både grävda och borrade brunnar har också analyserats. När mätningarna inleddes 1985 var detektionsgränsen 0,1 µg/L. Efterhand, med förbättrade analysmetoder, har detektionsgränsen sänkts till att idag vara 0,02–0,05 µg/L. Merparten av analyserna utförda efter 1996 gäller den lägre detektionsgränsen.

Hittills har endast två kommuner hittat fynd av endosulfan. 1991 gjorde Skåne län, Malmö kommun, kontrollmätningar i vattendraget Tygelsjöbäcken och fann då spår av endosulfan- α , endosulfan- β och endosulfansulfat. De högsta koncentrationerna uppmättes för endosulfansulfat, 0,23 µg/L respektive 0,27 µg/L Endosulfan- α uppmättes till 0,19 µg/L och endosulfan- β fanns i koncentrationen 0,08 µg/L Åren innan, 1989 och 1990 gjordes mätningar i samma bäck höst, vår och vinter på uppdrag av kommunen men då detekterades varken isomererna eller endosulfansulfat. Inga mätningar i Tygelsjöbäcken är gjorda sedan sommaren 1991. Samtliga prover från Tygelsjöbäcken analyserades av Agrolab[®] (Tabell VI).

I Stockholms län, Solna kommun, har VBB Viak utfört specialundersökningar i grundvatten, markvatten i Bergshamra. De har även mätt endosulfannivåer i utgående tvättvatten från växtskyddsanstaltens f d anläggning i Bergshamra och grundvatten vid en vik som ligger i anslutning till den f d växtskyddsanstalten, Brunnsviken. Hösten 1995 utfördes de första mätningarna. AnalyCen[®] i Linköping analyserade proverna. Inga spår av endosulfan eller dess metabolit hittades. Året därpå, hösten 1996, togs nya prover från Brunnsviken men inte heller då kunde endosulfanisomererna detekteras. Däremot hittades metaboliten, endosulfansulfat, i Brunnsviken i koncentrationen 0,03 µg/L Hösten 1997 gjordes nya mätningar. Båda endosulfanisomererna hittades i tvättvattnet och halten av endosulfan- α var fem gånger högre än halten av endosulfan- β . Båda isomererna fanns i mycket höga koncentrationer, 23 µg/L respektive 4,8 µg/L Endosulfansulfat, d v s endosulfans främsta metabolit, uppmättes i både markvatten och i Brunnsviken till 0,03 µg/L (Tabell VI) Sedan hösten 1997 har inga mätningar gjorts i Bergshamra, Brunnsviken.

Då de tekniska blandningarna av den kommersiella produkten endosulfan till största delen utgörs av endosulfan- α är det inte konstigt att nivåerna av denna isomer vida överstiger nivåerna av endosulfan- β . Vanligtvis blandas isomererna i förhållandet 70:30, α : β (60).

Under 2001 har mätningar av endosulfan gjorts av SLU i flera svenska vattendrag och i samtliga fall låg nivåerna under detektionsgränsen, 0,02 µg/L. SLU har även gjort mätningar i sediment under 2001. Endosulfansulfat påträffades då vid en av provtagningsplatserna, Marstadsbäcken i södra Skåne i koncentrationen 0,01 µg/g torrsubstans. Detektionsgränsen för analys av sediment var 0,02 µg/g för isomererna och 0,002 µg/g för endosulfansulfat. Bestämningsgränsen ligger vanligen 2-5 gånger högre än detektionsgränsen.

1995 samlade doktorander från SLU in material från hushållsavfall, komposter och anaerobt slam från hushållsavfall för analys. Insamlingen skedde i Hovgården, Uppsala, i februari då huvuddelen av rester från frukt och grönsaker torde ha ett utländskt ursprung. När det komposterade materialet detekterades med gaskromatografi – masspektrometri (GC-MS) fann man spår från totalt nio pesticider.

De båda endosulfanisomererna och endosulfansulfat detekterades i hushållssopor, kompostmaterial och anaerobiskt slam (Tabell VII). Detektionsgränsen varierade för endosulfan-α mellan 0,1-1,1 ng/g torrsubstans och för endosulfan-β var detektionsgränsen 0,01-0,04 ng/g torrsubstans. Endosulfansulfat hade detektionsgränsen 0,2-2,0 ng/g torrsubstans.

I hushållsavfallet detekterades 2-147 ng/g endosulfan-α, 2,8-4,7 ng/g endosulfan-β och 0,3-180 ng/g endosulfansulfat. I kompostmaterialet och anaerobt nedbrutet avfall fanns endosulfansulfat i högre koncentrationer än de båda isomererna (Tabell VII). β-isomeren av endosulfan detekterades i högre koncentrationer i kompostmaterial och anaerobt slam än i avfallet vilket tyder på att denna isomer degraderas långsammare än kompostmaterialet (64). Under 2002 kommer koncentrationen av endosulfan att mätas hos fisk i insjöar, kust och utsjöar i Sverige. Detta är ett led i Naturvårdsverkets avdelning för miljöövervaknings arbete. Fiskarterna som skall undersökas är abborre, gädda, sill och strömming. Mätningarna kommer att utföras i områdena: Bottenviken/Bottenhavet, Östersjön, Västerhavet och insjöarna Bolmen, Krageholmssjön och Stora Envättern.

Tabell V. Förteckning över endosulfanmätningar i vatten i Sverige

Län	Kommun	År*
Blekinge (K)	Karlshamn, Olofström, Sölvesborg	1988-90, 1993-94, 1997-98
Dalarna (W)	Avesta, Falun, Ludvika, Mora, Säter	1988, 1995, 1997-98
Gotland (I)	Gotland	1987-90, 1992, 1996
Gävleborg (X)	Bollnäs, Gävle, Ovanåker, Söderhamn	1988, 1995-1999
Halland (N)	Falkenberg, Halmstad, Laholm, Kungsbacka, Varberg	1985-89, 1992-96, 1998
Jämtland (Z)	Åre, Östersund	1988
Jönköping (F)	Eksjö, Jönköping, Sävsjö, Tranås, Vetlanda, Värnamo	1988-89, 1992, 1994, 1996-99
Kalmar (H)	Borgholm, Hultsfred, Kalmar, Mörbylånga, Mönsterås, Nybro, Oskarshamn, Torsås, Vimmerby	1986-88, 1992-93, 1995, 1997, 2000
Kronoberg (G)	Alvesta, Ljungby, Tingsryd, Uppvidinge, Växjö	1988-93, 1995-96, 1998
Norrbottnen (BD)	Haparanda, Luleå, Piteå	1988, 1992-93, 1998
Skåne (M)	Bjuv, Bromölla, Burlöv, Båstad, Eslöv, Helsingborg, Hässleholm, Hörby, Höör, Klippan, Kristianstad, Kävlinge, Landskrona, Lomma, Lund, Malmö, Osby, Perstorp, Sjöbo, Simrishamn, Skurup, Staffanstorp, Svalöv, Svedala, Tomelilla, Trelleborg, Vellinge, Ystad, Åstorp, Ängelholm, Örkelljunga	1985-99
Stockholm (AB)	Botkyrka, Ekerö, Järfälla, Solna, Södertälje	1988, 1994-2000
Södermanland (D)	Flen, Nyköping, Strängnäs	1986-88, 1995, 1997-99
Uppsala (C)	Enköping, Håbo, Tierp, Uppsala, Östhammar	1985-90, 1992-93, 1995-98
Värmland (S)	Eda, Hagfors, Karlstad, Storfors, Säffle	1988, 1990, 1995-98
Västerbotten (AC)	Skellefteå, Umeå, Vännäs	1988, 1992, 1998-99
Västernorrland (Y)	Kramfors, Sundsvall, Örnsköldsvik	1988, 1992, 1995
Västmanland (U)	Arboga, Fagersta, Hallstahammar, Heby, Sala, Surahammar	1988-89, 1992, 1997-99
Västra Götaland (O)	Ale, Alingsås, Bengtsfors, Borås, Dals-Ed, Essunga, Färgelanda, Grästorp, Göteborg, Herrljunga, Hjo, Karlsborg, Lerum, Lidköping, Lilla Edet, Lysekil, Mariestad, Mark, Mellerud, Munkedal, Mölndal, Orust, Skara, Skövde, Sotenäs, Stenungsund, Strömstad, Tanum, Tidaholm, Tranemo, Trollhättan, Töreboda, Uddevalla, Ulricehamn, Vara, Vårgårda, Vänersborg, Åmål	1988-98
Örebro (T)	Degerfors, Hallsberg, Karlskoga, Laxå, Lindesberg, Örebro	1988-93, 1997-98
Östergötland (E)	Linköping, Mjölby, Motala, Norrköping, Vadstena, Åtvidaberg	1986-91, 1994-99

*Med årtal avses ej mätningar i samtliga kommuner i länet. Det handlar om enskilda kommuner i många fall.

Tabell VI. Förteckning över fynd av endosulfan i vatten i Sverige

Län	Kommun	Kemikalie	Konc.	Vattentyp	Datum
Skåne (M)	Malmö	endosulfan- α	0,19	vattendrag	910618
	Malmö	endosulfan- β	0,08	vattendrag	910618
	Malmö	endosulfansulfat	0,27	vattendrag	910618
	Malmö	endosulfansulfat	0,23	vattendrag	910618
Stockholm (AB)	Solna	endosulfan- α	23	tvättvatten från spolplatta	970929
	Solna	endosulfan- β	4,8	tvättvatten från spolplatta	970929
	Solna	endosulfansulfat	0,03	grundvatten*	961021
	Solna	endosulfansulfat	0,03	grundvatten, markvatten	970918

*i anslutning till växtskyddsanstaltens f d anläggning i Bergshamra

Tabell VII. Förteckning över fynd av endosulfan i hushållsavfall (v)

Substans	Hushållsavfall (9 st) ng/g torrsvikt	Kompost (5 st) ng/g torrsvikt	Rötslam (9 st) ng/g torrsvikt
Endosulfan- α	2,0-147	3-5,8	0,99-2,5
Endosulfan- β	2,8-4,7	2,2-5,7	0,0-5,2
Endosulfansulfat	50-180	10,0-13,8	2,0-5,7

5. ORGANISKA KLORFÖRENINGAR

5.1. Insekticider av typen organoklorföreningar

Organoklorinsekticiderna har haft en omfattande användning sedan mitten av 1940-talet och till slutet av 1970-talet. I vissa länder används denna typ av insekticider fortfarande.

De användes flitigt främst inom jordbruk och skogsbruk men även för att skydda byggnader och andra träkonstruktioner mot ohyra.

Organoklorföreningar har ofta god kemisk stabilitet, liten flyktighet, hög fettlöslighet och långsam biotransformation och degradering. Egenskaperna hos dessa ämnen medför att de i olika stor grad kan bli persistenta organiska miljöföroreningar.

Insekticider av typen organoklorider kan indelas i tre klasser:

5.1.1. Diklorfenyletterna

Diklordifenyltrikloretan, DDT, är ett av vår tids mest kända bekämpningsmedel och kanske ett av de allra farligaste miljögifterna. DDT syntetiserades för första gången 1874 av Zeidler. 1939 utvecklades DDT ytterligare av schweizaren Paul Müller som lanserade ämnet som insekticid 1942. Under andra världskriget användes DDT för att förhindra spridningen av malaria bland de allierade trupperna. Den senare upptäckten att man med DDT kan bekämpa malaria och tyfus hade avsevärd humanitär signifikans och ledde till att Müller fick nobelpriset i medicin 1948. Fram till mitten av 1960-talet fick DDT en omfattande användning, vilket bl.a. medförde att malaria nästan kunde utrotas i tropikerna.

DDT anses påverka jonflödet och därmed impulshastigheten i nervtrådar samt frisättning av signalsubstans i centrala nervsystemet och vid nervändplattor i muskulatur. Hos insekter ger detta upphov till rubbad koordination av rörelser och slutligen förlamning. Många insekter har utvecklat en nedärvd resistens mot DDT. Hos varmblodiga djur och hos människor karakteriseras förgiftningsbilden av överretbarhet, darrningar och kramper, vilka vid långvarig exponering kan bli obotliga störningar.

De allvarligaste problemen med DDT orsakas av långvarig upplagring i kroppens fettdepåer med kronisk påverkan på organismen som följd. Tillika sker en komplicerad bioaktivering, d.v.s. omvandling i organismen till mera giftiga nedbrytningsprodukter, t.ex. DDE. DDT utövar östrogenlika effekter. Dessa effekter anses vara orsaken till fertilitetsnedsättning hos djur och den äggskalsförtunning som konstaterats hos fåglar. Nedbrytningsprodukten DDD visades tidigt kunna störa binjurebarksfunktionen via enzymhämmning och atrofi (försvinnande) av binjurebarkcellerna. DDD har därför använts för behandling vid

binjurebarkcancer hos människa. Högsta halten av DDT och dess nedbrytningsprodukter i närmiljön finns i fisk och fiskätande fåglar samt i säl från Östersjöområdet.

1969 totalförbjöds användningen av DDT i Sverige. Idag används DDT fortfarande i ett fåtal länder och malariamyggan bekämpas med detta medel i tropiska länder.

5.1.2. Cyklodienerna

Aldrin och dieldrin började användas under efterkrigstiden vid sidan av DDT. Aldrin är uppkallat efter den tyske nobelpristagaren Kurt Alder. Aldrin metaboliseras till det mycket mer persistenta dieldrin. Dieldrin har påträffats i modersmjölk hos svenska kvinnor. Aldrin verkar på nervsystemets jonkanaler, varvid frisättningen av acetylkolin ökar. Ämnet är giftigt för människa och misstänkt cancerframkallande. Aldrin är mycket giftigt för vattenlevande organismer, svårnedbrytbart i miljön och ackumulerande i flera organismer. Ämnet förbjöds i Sverige 1970 och i flertalet andra länder har användningen förbjudits eller kraftigt begränsats. Klordan är en blandning av mer än 140 olika organiska klorföreningar som tidigare haft stor global användning som insekticid, särskilt för bekämpning av termiter. Klordan utvecklades på 1940-talet och var det första i en serie av klororganiska insekticider som framställdes genom Diels-Alder-reaktionen. Klordan verkar på nervsystemets jonkanaler, varvid frisättningen av acetylkolin ökar. Ämnet är misstänkt cancerframkallande, svårnedbrytbart i miljön, ackumulerande i organismer och kan transporteras långväga i luft. I slutet av 1970-talet påträffades klordan i fisk, fågel och säl från Östersjön. Användningen av klordan har förbjudits eller kraftigt begränsats i flertalet länder. Klordan har aldrig använts i stor utsträckning i Sverige och 1971 förbjöds preparatet.

Endosulfan har använts i Sverige sedan början av 1970-talet. 1995 förbjöds handel med ämnet och sedan årsskiftet 1997/1998 är all användning av endosulfan förbjuden i Sverige (se 3.3.).

5.1.3. Cyklohexanerna

Cyklohexanerna är klorerade bensener.

Lindan är beteckningen för γ -isomeren av hexaklorcyklohexan, HCH, och används i stor utsträckning i många länder, speciellt i Frankrike. Lindan är sedan slutet av 1980-talet förbjudet i Sverige. Hexaklorbensenen, HCB, användes fram till 1980-talet i Sverige för att bekämpa svampsjukdomar på jordbruksmarker. HCB uppkommer som en biprodukt i baskemikalieindustrin, då den används som intermediär vid syntes av andra klorerade ämnen.

5.2. Organoklorinsekticidernas verkningsmekanism

Genom sina lipofila egenskaper kan organoklorföreningarna penetrera hud men även tas upp effektivt via mag-tarmkanalen och vid inandning. När organoklorinsekticiderna absorberats av organismen har de en direkt stimulerande effekt på det centrala nervsystemet. Insekticider av denna typ påverkar insekter och däggdjur genom att orsaka instabilitet i nervmembranen och därmed förhindra frisättning av vissa transmittorsubstanser. De organiska klorföreningarna fungerar inte som acetylkolinesterasinhibitorer.

Symptomen utvecklas olika fort beroende på vilken organoklorinsekticiden är. DDT har en relativt långsam symptombild. De tidiga symptomen vid en förgiftning kan vara klåda, sveda och brännande känslor i huden i ansiktet och extremiteterna samt en ökad känslighet för beröring. Symptombilden kan sedan förstärkas med huvudvärk, yrsel, kräkningar, förvirring och koordinationssvårigheter. Allvarliga symptom efter en organoklorinsekticidexponering är ryckningar och kramper som följs av koma och lunginsufficiens.

Till skillnad från många andra insekticider finns ingen antidot mot förgiftning av organokloridinsekticider. Behandling av dessa tillstånd är snarare symptomatisk. Läkemedel kan ges för att dämpa krampanfallen. I USA använder man sig ofta av barbiturater i detta syfte. Kalciumglukonat kan ges intravenöst, som dropp, för att ge näring och bibehålla homeostas samt undvika trombosor. Patienten kan också kopplas till respirator för att bibehålla lungfunktionen. Slutligen handlar det om att kroppen själv måste göra sig av med kemikalien.

Den allmänt vedertagna uppfattningen om endosulfans toxiska verkan är att ämnet har en direkt antagonistisk verkan gentemot neurotransmittorn gamma-amino-smörtsyra, GABA (se 5.3.).

5.3. Endosulfans verkningsmekanism

GABA, gamma-amino-smörtsyra, är den vanligaste neurotransmittorn i hjärnan hos däggdjur. Neurotransmittorer överför signaler från den ena cellens nervända till det postsynaptiska neuronet (den andra cellen).

GABA syntetiseras av aminosyran glutamat med hjälp av enzymet GAD (L-glutamat dekarboxylas) i de GABA-erga neuronens terminala delar. GABA har hämmande funktioner och inducerar avslappning, analgesi (smärtlindring) och sömn. GABA-systemen och dopamin-systemen interagerar med varandra (dopaminerga neuronerna i substantia nigra, som förknippas med Parkinsons sjukdom, har t.ex. GABA-receptorer). Dopamin sätter igång muskelrörelserna och kan aktivera psykiska processer. När GABA, glutamat, acetylkolin och

dopamin är i balans blir rörelserna lagom stora och tanke- och känsloliv fungerar. Om GABA inhiberas sker en centralnervös stimulering och följderna blir rastlöshet, irritabilitet, insomnia (oförmåga att somna) och eventuellt krampanfall. Epilepsi, sömnproblem och Parkinsons sjukdom påverkas av GABA-transmittorn.

Vid rätt stimuli frisätts GABA via vesiklar till synapsklyftan. GABA binder där till GABA-receptorer på målcellen. Syntes och frisättning av GABA stimuleras av depolarisation i cellen och är kalciumberoende. GABA-receptorerna, som upptäcktes redan 1950, är jonotropa receptorer med flera bindningsställen och en jonkanal i samma molekyllkomplex. När GABA bundit till sin receptor aktiveras en rad processer. Receptorkomplexets kloridkanal öppnas vilket leder till ett återflöde av kloridjoner in till det postsynaptiska neuronet. Återflödet av kloridjoner hämmar excitationen i cellen genom att aktionspotentialen minskar.

Flera in vitro studier har visat att endosulfan fungerar som en svag GABA-antagonist (d.v.s motverkar GABAs verkan) (46, 47, 48). Antagonism av GABA-erga neuron leder till en allmän centralnervös stimulering. Trots att GABA-antagonist hypotesen är den allmänt accepterade förklaringen till endosulfans neurotoxicitet är det oklart hur endosulfan utövar sin antagonistiska verkan (se 2.3.).

Aktiviteten hos GABA hämmas genom selektivt upptag till den presynaptiska terminalen och gliaceller. I gliacellerna metaboliseras GABA av GABA-transaminas och genom en serie reaktioner kan den modifierade GABA-metaboliten gå in i citronsyrcykeln. Denna reaktionsserie kallas "GABA shunt pathway".

Vissa psykofarmaka, som barbiturater och benzodiazepiner, stimulerar GABA-receptorer och fungerar lugnande.

6. EXPONERING

Endosulfan har identifierats som förorening i luft, vatten, sediment, jord, fisk och andra akvatiska organismer och i livsmedel. Den huvudsakliga vägen för människor att exponeras för endosulfan sker via kontaminerade livsmedel och yrkesmässig hantering av ämnet.

Det är främst frukter, grönsaker och spannmål som kan innehålla rester av insekticiden efter besprutning. Då endosulfan används i stor utsträckning på tobaksodlingar kan rökning medföra en ökad exponering för ämnet. Exponering för endosulfan i doser mellan 100 och 260 mg/kg kroppsvikt har visats vara dödliga för människa (10, 11).

Maximalt dagligt intag av endosulfan är i Sverige rekommenderat till 0,006 mg/kg kroppsvikt. Gränsvärden för frukt och grönsaker är 1 mg/kg. För rotfrukter, majs och gryn är gränsvärdet 0,2 mg/kg och för spannmål 0,1 mg/kg (65). WHO har bestämt ADI, acceptabelt dagligt intag, av endosulfan till 0,006 mg/kg kroppsvikt/dag (18).

Åren 1971-1976 beräknades det dagliga intaget av endosulfan via livsmedel, vatten och luft i medeltal för befolkningen i USA. Livsmedel gav upphov till ett intag av 1,18 µg/dag. Det uppskattade medelintaget via vatten var för samma period 0,08 µg/dag. Medelupptaget via luft av α-endosulfan har uppskattats till 2,24 µg/dygn när medelkoncentrationen i luft antagits vara 111,9 ng/m³. Vid luftkoncentrationen 22 ng/m³ β-endosulfan beräknades det genomsnittliga dagliga indraget av ämnet vara 0,44 µg från luft (Diagram V, VI) (66).

Vid framställning och distribution av endosulfan kan exponering ske genom inandning och/eller hudkontakt. Människor som arbetar med insektsbekämpning är de som exponeras i högst grad. I länder där endosulfan används inom jordbruket exponeras bönder och deras familjer när ämnet appliceras på odlingar. Tamboskap exponeras också på detta sätt men även när de betar på marker som blivit besprutade. Yrkesmässig exponering i medeltal för endosulfan har beräknats vid besprutning av fruktplantager till 24,7 mg/timme dermalt och 0,02 mg/timme via inhalation (67). I Finland bestämdes 1981 att den maximala yrkesmässiga korttidsexponeringen för endosulfan via inandning fick uppgå till 0,3 mg/m³. Långtidsexponering på samma sätt fick ej överstiga 0,1 mg/m³ (18).

Endosulfan har hittats i bröstmjolk (koncentrationer ej angivna) (24). Med avseende på detta kan ammande barn tänkas bli exponerande sekundärt.

Människors känslighet för endosulfan kan variera. Faktorer som ålder, rökning, alkohol, läkemedel och genetiska olikheter kan medföra en ökad känslighet för exponering av

endosulfan. För de som lider av lever- eller njursjukdomar eller har neurologiska sjukdomar kan endosulfanexponering utgöra en högre risk än friska människor.

Endosulfan har i studier på humana bröstcancer celler uppvisat östrogenliknande egenskaper varför endosulfan kan ha en östrogen inverkan på människa (25). Endosulfan kan, tillsammans med andra organiska klorerade insekticider, utgöra bidragande etiologiska faktorer vid uppkomst av bröstcancer.

En viss synergism kan föreligga mellan endosulfan och andra kemikalier. Alkohol kan ha en synergisk verkan gentemot endosulfan vilket upptäcktes vid ett dödsfall 1977 då en man blandat alkohol och endosulfan (12).

Husdjur exponeras på samma sätt som deras ägare. Växtätande djur exponeras när de betar på besprutade marker. Organismer i jorden kan exponeras om det finns hushållsavfall eller andra källor innehållande endosulfan i deras närhet.

Diagram V. Beräknat dagligt medelintag av endosulfan i USA, 1971-1976

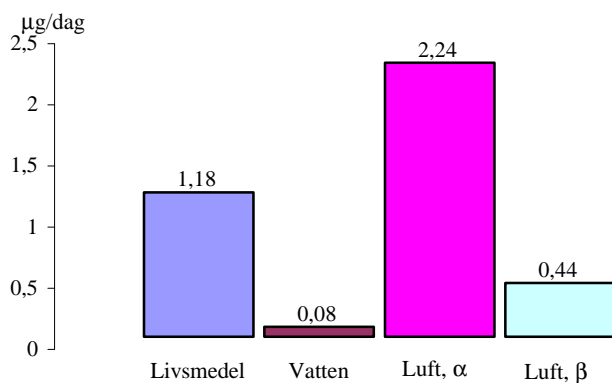
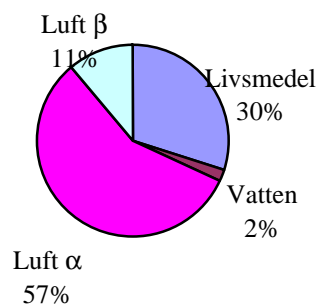


Diagram VI. Beräknat dagligt medelintag i procent, 1971-1976, USA



7. ANALYSMETODER

7.1. Människor och djur

Det finns ingen analys som utförs rutinmässigt vid t.ex. sjukhuslaboratorier som kan verifiera en förgiftning av endosulfan eller andra organoklorföreningar. Analys av enzymerna alanin aminotransferas, (ALAT), aspartat aminotransferas, (ASAT) och alkaliskt fosfatas, (ALP), kan bekräfta en ospecifik leverpåverkan vilken inte direkt kan härledas till endosulfan (14). Förändrade koncentrationer av enzymerna aldolas, aminopyrin-N-demetylas, glutamat-pyruvat transferas och anilin hydroxylas i lever har detekterats hos försöksdjur, vilket indikerar leverskador. Även en minskning i antalet erythrocyter (röda blodkroppar), lågt hemoglobin, IgG och IgM har noterats hos försöksdjur efter endosulfanexponering men dessa parametrar är inte heller specifika för substansen (12, 21, 22, 29, 40).

Med gaskromatografi och masspektrometri, GC-MS, kan endosulfanisomerna och endosulfanmetaboliter mätas i olika biologiska material som blod, urin, vävnader och i tvättvatten från t.ex. händer (12, 21, 22, 26). Dessa tekniker kan direkt klargöra en endosulfanexponering.

Det finns idag otillräckliga data kring bakgrundsexponeringen av substansen för att en korrelation mellan bakgrunden och den uppmätta koncentrationen av endosulfan och metaboliter kan göras. Variationen i bakgrundsexponeringen hos den generella befolkningen kan vara betydande, speciellt skillnaden i exponering mellan rökare och icke-rökare (se 6.) (18).

7.2. Vatten och sediment

Analys av endosulfan i vatten sker med gaskromatografi och masspektrometri, s k GC-MS. Sedimentanalys för bestämning av endosulfan utförs även den med GC-MS men föregås i dessa fall av en extraktion. Extraktionen görs vanligen i vätske-vätskefas och extraktionsmedlet är oftast diklormetan. Detektionsgränsen är för endosulfan i vatten 0,02 µg/L. För sediment ligger detektionsnivån vid 0,02 µg/g för isomererna och vid 0,002 µg/g för endosulfansulfat.

7.3. Avfall, kompostmaterial och rötslam

Analyser av avfall, komposter och slam görs med GC-MS med elektronjonisering (EI) eller genom jonmonitoring (SIM). Innan proverna analyseras med MS upparbetas de med aceton-diklormetan extraktion över natt, storleksexkludering med kolonnkromatografi (SEC) och

sedan adsorptionskolonnkromatografi där eluatet injiceras i MS. Detektionsgränsen ligger mellan 0,1 och 1,1 ng/g torrsubstans för endosulfan- α och mellan 0,01 och 0,04 ng/g torrsubstans för endosulfan- β (64).

7.4. Livsmedelsanalyser

Livsmedelsanalyser görs, för frukt, grönsaker, cerealier, kött och vatten. Analysen föregås av en fast-fas etylacetat extraktion. Efter extraktionen sätts provet till en kolonn packad med ENV+, polystyren och divinylbensen och elueras med etylacetat. Det eluerade provet injiceras sedan i en gaskromatograf och detekteras (68). Svenska Livsmedelsverket, SLV, har utarbetat denna multimetod som kan detektera ca 350 pesticider och den används inom hela EU. I multimetoden ingår endosulfan- α , endosulfan- β och endosulfansulfat. Analyserna utförs, på uppdrag från SLV, av AnalyCen[®] i Linköping. En analys kostar mellan 1 000 och 1 500 kronor (december 2001) och i den ingår flera pesticider. Analyser från fisk kommer att påbörjas under 2002. Livsmedelsverket uppger inga detektionsgränsvärden då de anser att dessa varierar mycket från en gröda till en annan. De arbetar efter EU:s regler om pesticider i barnmat, där inga halter får överstiga 0,01 mg/kg, och efter lägsta kalibreringsnivå.

1. Kemikalieinspektionen <http://www.kemi.se>
2. Howard P.H. Handbook of environmental fate and exposure data for organic chemicals, Vol 3: Pesticides. Lewis Publishers, Chelsea, MI 1990:132-144
3. Tomlin C.D.S. The Pesticide Manual, 11th Ed. BCPC Publication sales, Bracknell, Berks, UK 1997
4. Lyman WJ. et al. Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Environmental Behavior of Organic Compounds. McGraw-Hill. NY 1982
5. Greve PA. and Wit SL. Endosulfan in the Rhine river. *Journal of Water Pollutant Control Federation* 1971;43(12):2338-48
6. Stewart DKR. and Cairns KG. Endosulfan persistence in soil and uptake by potato tubers. *Journal of Agricultural Food and Chemistry* 1974;22:984-86
7. Schimmel SC. Industrial Aquatic Toxicology and Hazard Evaluation, Mayer FL., Hamelink JL. eds American Society Test Material 1977:241-52
8. Ernst W. Determination of the bioconcentration potential of marine organisms: a steady state approach. *Chemosphere* 1977;6:731-40
9. Roberts D. Differential uptake of endosulfan by the tissues of *Mytilus edulis*. *Bulletin of Environmental Contamination Toxicology* 1975;13(2):170-6
10. Terziev G., Dimitrova N. and Rusev F. Forensic medical and forensic chemical study of acute lethal poisonings with Thiodan. *Folia Medica* 1974;16(5-6):325-329
11. Boereboom FT., van Dijk A. and van Zoonen P. Nonaccidental endosulfan intoxication: A case report with toxicokinetic calculations and tissue concentrations. *Clinical Toxicology* 1998;36(4):345-352
12. Demeter J. and Heyndrickx A. Two lethal endosulfan poisonings in man. *Journal of Analytic Toxicology* 1978;2:68-74
13. Bernardelli BC. and Gennari MC. Death caused by ingestion of endosulfan. *Journal of Forensic Science* 1987;32:1109-1112
14. Blanco-Coronado JL., Repetto M. and Ginestal RJ. Acute intoxication by endosulfan. *Journal of Clinical Toxicology* 1992;30(4):575-583
15. Lo RSK., Chan JC. and Cockram CS. Acute tubular necrosis following endosulphan insecticide poisoning. *Journal of Clinical Toxicology* 1995;33(1):67-69
16. Chugh SN., Dhawan R. and Agrawal N. Endosulfan poisoning in Northern India: A report of 18 cases. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1998;36(9):474-477
17. Casarett LJ. Casarett & Doull's Toxicology. McMillian, New York 2000
18. WHO, World Health Organization: Endosulfan. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 40. Geneva, Switzerland 1984
19. Singh N., Singh CP. and Kumar H. Endosulfan poisoning: A study of 22 cases. *Journal of the Association of Physicians India* 1992;40(2):87-88
20. HSDB. Hazardous Substance Data Bank. U.S. Public Health Service <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>
21. Coutselinis A., Kentarchou P. and Boukis D. Concentration levels of endosulfan in biological material (report of three cases). *Journal of Forensic Science* 1978;11:75

22. Demeter J., Heyndrickx A. and Timperman J. Toxicological analysis in a case of endosulfan suicide. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 1977;18:110-114
23. Olea N., Olea-Serrano F. and Lardelli-Claret P. Inadvertent exposure to xenoestrogens in children. *Toxicology and Industrial Health* 1999;15(1-2):151-158
24. Lutter C., Iyengar V. and Barnes R. Breast milk contamination in Kazakhstan: implications for infant feeding. *Chemosphere* 1998;37(9-12):1761-1772
25. Soto AM., Chung KL. and Sonnenschein C. The pesticides endosulfan, toxaphen and dieldrin have estrogenic effects on human estrogen-sensitive cells. *Environmental Health Perspectives* 1994;102(4):380-383
26. Arrebola FJ. and Martinex Vidal JL. Excretion study of endosulfan in urine of a pest control operator. *Toxicology Letter* 1999;107:15-20
27. Vidal JLM., Arrebola FJ. and Fernandez-Gutierrez A. Determination of endosulfan and its metabolites in human urine using gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography* 1998;719:71-78
28. Ansari RA., Siddiqui MKJ. and Gupta PK. Toxicity of endosulfan: Distribution of alpha- and beta-isomers of racemic endosulfan following oral administration in rats. *Toxicology Letter* 1984;21:29-33
29. Siddiqui MKJ., Rahman MF. and Anjum F. Effect of oral administration of endosulfan on some hematological parameters and serum enzymes in rats. *Journal of Pesticides* 1987;21:25-27
30. Hoechst. Summary and evaluation of the toxicity data for endosulfan - substance technical.(code: HOE 002671) Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt, Germany 1990
31. Deema P., Thompson E. and Ware GW. Metabolism, storage and excretion of C-14-endosulfan in the mouse. *Journal of Economy and Entomology* 1966;59:546-550
32. Dorough HW., Huhtanen K. and Marshall TC. Fate of endosulfan in rats and toxicological considerations of apolar metabolites. *Journal of Pesticide Biochemistry and Physiology* 1978;8:241-252
33. Hoechst. Testing for acute aerosol inhalation toxicity in male and female SPF Wistar rats: 4 Hours - LC50. Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt, Germany 1983a
34. Hoechst. Endosulfan - active ingredient technical: Testing for subchronic inhalation toxicity - 21 exposures in 29 days - in SPF Wistar rats. Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt, Germany 1984c
35. Gupta PK., Murthy RC. and Chandra SV. Toxicity of endosulfan and manganese chloride: Cumulative toxicity rating. *Toxicology Letter* 1981;7:221-227
36. Boyd EM. and Dobos I. Protein deficiency and tolerated oral doses of endosulfan. *Archive of International Pharmacodynamic and Therapeutics* 1969;178:152-165
37. Boyd EM., Dobos I. and Krijnen CJ. Endosulfan toxicity and dietary protein. *Archive of Environmental Health* 1970;21:15-19
38. Lindquist DA. and Dahm PA. Some chemical and biological experiments with Thiodan. *Journal of Economy and Entomology* 1957;50:483-486
39. Dikshith TSS., Raizada RB. and Kumar SN. Effect of repeated dermal application of endosulfan to rats. *Veterinary and Human Toxicology* 1988;30:219-224
40. Kiran R. and Varma MN. Biochemical studies on endosulfan toxicity in different age groups of rats. *Toxicology Letter* 1988;44:247-252

41. Ceron JJ., Panizo CG. and Montes A. Toxicological effects in rabbits induced by endosulfan, lindane, and methylparathion representing agricultural byproducts contamination. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 1995;54(2):258-265
42. Nath G. and Dikshith TSS. Endosulfan residues in rat tissues. *National Academy of Science Letter* 1979;2:278-279
43. Hack R., Ebert E. and Leist KH. Chronic toxicity and carcinogenicity studies with the insecticide endosulfan in rats and mice. *Food Chemistry and Toxicology* 1995;33(11):941-50
44. Lakshmana MK. and Raju TR. Endosulfan induces small but significant changes in the levels of noradrenaline, dopamine and serotonin in the developing rat brain and deficits in the operant learning performance. *Toxicology* 1994;91(2):139-50
45. Paul V., Balasubramaniam E. and Kazi M. The neurobehavioural toxicity of endosulfan in rats: a serotonergic involvement in learning impairment. *European Journal of Pharmacology* 1994;270(1):1-7
46. Cole LM. and Casida JE. Polychlorocycloalkane insecticide-induced convulsions in mice in relation to disruption of the GABA-regulated chloride ionophore. *Life Science* 1986;39:1855-1862
47. Gant DB., Eldefrawi ME. and Eldefrawi AT. Cyclodiene insecticides inhibit GABA receptor-regulated chloride transport. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1987;88:313-321
48. Ozoe Y. and Matsumura F. Structural requirements for bridged bicyclic compounds acting on picrotoxinin receptor. *Journal of Agricultural Food Chemistry* 1986;34:126-134
49. Pomes A., Rodriguez-Farre E. and Sunol C. Disruption of GABA-dependent chloride flux by cyclodienes and hexachlorocyclohexanes in primary cultures of cortical neurons. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1994;271(3):1616-1623
50. Raizada RB., Srivastava MK. and Dikshith TSS. Lack of estrogenic effects of endosulfan: An organochlorine insecticide in rat. *National Academy of Science Letter* 1991;14(2):103-107
51. Singh SK. and Pandey RS. Gonadal toxicity of short term chronic endosulfan exposure to male rats. *Indian Journal of Experimental Biology* 1989;27:341-346
52. Singh SK. and Pandey RS. Effect of sub-chronic endosulfan exposures on plasma gonadotrophins, testosterone, testicular testosterone and enzymes of androgen biosynthesis in rat. *Indian Journal of Experimental Biology* 1990;28:953-956
53. Sinha N., Narayan R. and Shanker R. Endosulfan-induced biochemical changes in the testis of rats. *Veterinary and Human Toxicology* 1995;37(6):547-549
54. Gupta PK. Distribution of endosulfan in plasma and brain after repeated oral administration to rats. *Toxicology* 1978;9:371-377
55. Maier-Bode H. Properties, effect, residues and analytics of the insecticide endosulfan. *Residue Review* 1968;22:1-44
56. Extoxnet <http://npic.orst.edu/info/extoxnet/tics/b>
57. Melnikov NN. The chemistry of pesticides. *Residue Review* 1971;36:267-268
58. EPA. The pollution potential in pesticide manufacturing. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Water Products. Pesticide Study Series 5. EPA540/11-72-06 1972
59. EPA, Environmental Protection Agency, USA <http://www.epa.gov>
60. Kemikalieinspektionen, Bekämpningsmedelskansliet, Solna

61. Martens R. Degradation of endosulfan 8 9 carbon-14 in soil under different conditions. *Bulletin of Environmental Contamination Toxicology* 1977;17(4):438-46
62. GEMS, Graphical Exposure Modelling System. Fate of atmospheric pollutants (FAP). Office of toxic substances. USEPA 1986
63. Kreuger J. and Brink N. Losses of pesticides from arable land. Växtskyddsrapporter, Jordbruk 1988;49:50-61
64. Hellström A., Nilsson M-L. and Kylin H. Currently used pesticides and polychlorinated biphenyls in the biodegradable fraction of source separated household waste, compost and anaerobic sludge. Department of Environmental Assessment, Swedish University of Agricultural Sciences, SLU, Uppsala, Sweden
65. Kemikalieinspektionen, Bekämpningsmedelskansliet, Solna
66. Duggan RE. Pesticide residue levels in foods in the United States from July 1, 1969 to June 30, 1976. FDA and AOAC 1983
67. Wolfe HR. Air pollution from pesticide and agricultural processes. Lee RI Jr. ed. Cleveland, OH CRC Press pp 1976:137-63
68. Pihlström T. and Österdahl B-G. Analysis of pesticide residues in fruit and vegetables after cleanup with solid-phase extraction using ENV+ (polystyrene-divinylbenzene) cartridges. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 1999;47:2549-2552

