

Ausgabe: Oktober 2002

Lindan**(CAS-NR: 58-89-9)****Bisherige Einstufung:**

TRGS 905: nicht eingestuft

EG: nicht eingestuft

MAK: Kanzerogenitätsklasse 4, MAK-Wert: 0,1 mg/m³**1 Toxikokinetik:**

Lindan wird bei oraler Aufnahme gut resorbiert, bei Inhalation wird eine Resorptionsrate von 50 % genannt. Es liegt (in Abhängigkeit vom Trägermaterial) auch eine relevante dermale Resorption vor (Greim, 1998).

Die höchsten Konzentrationen von Lindan wurden im Fettgewebe und in der Haut gefunden. Weiterhin wurden erhöhte Konzentrationen in Gehirn, Niere, Muskelgewebe, Lunge, Herz, Milz, Leber, Blut und in den Testes gefunden. Ein relevanter transplazentare Transport ist belegt (Greim, 1998; ATSDR, 1999).

Lindan wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Es erfolgen Hydroxilierungen, Dehydrogenierungen, Dechlorierungen und Oxidationen (insbesondere Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasen) sowie Konjugationsreaktionen (Merkaptursäure-, Glukuronid- und Sulfatkonjugate). Bei Ratte und Maus wird Lindan zu Chlorbenzolen und Chlorphenolen metabolisiert. Beim Menschen wurden neben verschiedenen Mono-, Di- und Tetrachlorphenolen hauptsächlich 2,4,6-, 2,3,5- und 2,4,5- Trichlorphenol nachgewiesen (Greim, 1998; ATSDR, 1999). Enzymatische Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen in der Umsetzung von Lindan sind dokumentiert (ATSDR, 1999).

Die Elimination erfolgt vor allem über den Urin. Lindan wurde auch in der Muttermilch vorgefunden. Die Eliminationshalbwertszeit in der Ratte nach subakuter oraler Verabreichung liegt bei 3 bis 4 Tagen. Beim Menschen fand sich nach langfristiger Exposition eine Halbwertszeit von 9-12 Tagen. Eine Anreicherung im Fettgewebe erfolgt nicht (Greim, 1998; ATSDR, 1999).

2 Gentoxizität:

2.1 In vitro:

Die folgende Dokumentation erfolgt nach Greim (1998), hier tabellarisch zusammengefasst. Soweit nicht anders angegeben, dienen Übersichtsarbeiten (WHO, 1991; Pool-Zobel et al., 1993) als Datengrundlage.

Endpunkt	Testsystem	Ergebnis
Mutagenität	Rec-Assay, Bacillus subtilis E. coli	
	Salmonella typhimurium (Ames-Test) HPRT-Test mit V79- und CHO-Zellen	negativ
Schwesterchromatidaustausch	CHO-Zellen	negativ
Chromosomenbrüche, Gaps	CHL-Zellen und Humanlymphozyten	nur bei toxischen Konzentrationen
DNA-Strangbrüche (Pool-Zobel et al., 1994)	Comet-Assay, Nasen-, Colon- und Magenepithelzellen von Ratten	positiv
	Ebd., Nasen- und Magenepithelzellen von Ratte	positiv
	Ebd., Nasenepithelzellen von Menschen	positiv
	Ebd., Magenepithelzellen von Menschen	negativ
Weitere Endpunkte	UDS mit Humanlymphozyten	negativ
	SV 40-transformierte Humanfibroblasten	negativ
	SV 40-transformierte Rattenhepatozyten	negativ
DNA-Addukte (Dubois et al., 1997)	Fetale Rattenhepatozyten HepG2 (Derivat humaner Leberzellen)	Erhöhung nicht näher spezifizierter DNA- Addukte *

* Nach Greim (1998) methodische Mängel und geringes Ausmaß; Studie nicht zur Bewertung geeignet

Über die Auswertung in Greim (1998) hinaus liegen ergänzende Studien vor:

Rocchi et al. (1980) untersuchten Lindan (Reinheit 99,5 %) hinsichtlich veränderter DNA-Synthese in a) Ratten Thymozyten, b) Humanlymphozyten.

Zu a) untersuchter Dosisbereich: 0, 10, 100 und 1000 µg/ml. Die Thymidinaufnahme war ab 100 µg/ml dosisabhängig reduziert (12 bzw. 77 %), was auf eine verringerte DNA-Syntheserate hinweist; Zu b) untersuchte Dosis: 0, 500 µg/ml. Die Thymidinaufnahme lag in der Kontrolle plus Hydroxiharnstoff bei 897 ± 97 dpm und bei Zusatz von Hydroxiharnstoff plus Lindan bei 297 ± 4 dpm. Dies ergibt keinen Hinweis auf eine erhöhte unplanmäßige DNA-Synthese, eher eine Synthesehemmung in Rattenthymozyten und in Humanlymphozyten.

Kang et al. (1998) exponierten menschliche HL-60-Zellen gegenüber Lindan. Die Substanz führte bei 60 ± 5 µM zu Zelltod (IC_{50}). Lindanbehandelte Zellen zeigten dosis- und zeitabhängig Apoptose, DNA-Fragmentierung und Calciumanstieg in der Zelle im Bereich zwischen 25 und 200 µM. Die Generation von freien Sauerstoffradikalen wurde bis zu einer Konzentration von 100 µM nicht beeinflusst.

Martin et al. (1999) exponierten metabolismusaktive menschliche MCL-5-Zellen in Abwesenheit und in Anwesenheit von Hydroxyharnstoff (HU) und Cytosin-Arabinosid (ara-C) auf DNA-Schädigungen im Comet-Assay. HU/ara-C wird zur Inhibition der DNA-Resynthese verwendet. Die Comet-Bildung nach Lindan-Exposition fand auch ohne des Zusatz von HU/ara-C statt, wurde jedoch nach Inhibition der DNA-Resynthese verstärkt. Die verwendeten Konzentrationen lagen bei 0, 160, 310 und 1560 μM . Die mittlere Kometenschweiflänge betrug ohne HU/ara-C 6,0 bzw. 7,0 bzw. 8,0 bzw. 22,5 μM (in der höchsten Dosis signifikant; $p < 0,0001$), mit HU/ara-C 7,0 bzw. 14,0 bzw. 16,5 bzw. 42,0 μM (ab niedrigster getesteter Konzentration signifikant; $p < 0,0001$). In der höchsten getesteten Konzentration war die Verstärkung durch die Inhibition der DNA-Resynthese 1,9-fach.

Iverson und Mitarbeiter (1984) untersuchten die Bindung von 1 μM Lindan (Reinheit: 98 %) an Leber-Makromoleküle der Maus ohne und mit Vorbehandlung mit Phenobarbital. Es ergab sich:

Vorbehandlung	DNA pmol/mg	Protein pmol/mg
Keine	0,04 \pm 0,07	127 \pm 3,4
Phenobarbital	0,29 \pm 0,02	199,6 \pm 5,0

Die Bindung an DNA war also sehr gering bei einer relevanten Bindung an Proteine.

Ein neuerer, sehr empfindlicher Test auf direkte Mutagenität in Salmonella (VIVITOX, SOS-Test) erwies sich als negativ (van der Lelie et al., 1997).

Lindan führte zu einer reduzierten DNA-Synthese in Tetrahymena pyriformis in der niedrigsten geprüften Konzentration (20 $\mu\text{g/ml}$) (Al-Chalabi und Al-Khayat, 1989).

Tisch et al. (2001) entnahmen Biopsie-Proben des Nasenschleimhautepithels beim Menschen und inkubierten dieses über 60 Minuten mit 0,5; 0,75; und 1 $\mu\text{mol/ml}$ Lindan. DNA-Schäden wurden als Einzel- und Doppelstrangbrüche mit dem Comet-Assay erfasst. Es ergaben sich insbesondere im Bereich der mittleren Turbinate eindeutig positive Befunde: der Anteil ungeschädigter Zellen sank von 85,6 % (Kontrolle) dosisabhängig auf 25 %.

Zusammengefasst ergeben sich folgende neuerliche Ergebnisse zur Gentoxizität, in vitro:

Endpunkt	Testsystem	Ergebnis	Quelle
Mutagenität	SOS-Salmonella (VIVITOX)	negativ	van der Lelie et al., 1997
UDS	Humanlymphozyten	negativ	Rocchi et al., 1980
UDS	Rattenthymozyten	negativ	Rocchi et al., 1980
DNA-Schäden	Comet-Assay mit humanen MCL-5-Zellen	positiv	Martin et al., 1999
DNA-Fragmentierung; Apoptose	Human - HL60-Zellen	positiv, teilweise im toxischen Bereich	Kang et al., 1998
DNA-Strangbrüche	Comet-Assay; Human-Nasenschleimhautepithel	positiv	Tisch et al., 2001
DNA-Addukte	Maus, Leberzellen	schwach positiv	Iverson et al., 1984
DNA-Synthese	Tetrahymena pyriformis	signifikant reduziert	Al-Chalabi und Al-Khayat, 1989

2.2 In vivo:

a) Berufliche Exposition

In der Lindanproduktion Beschäftigte mit einer potentiellen Expositionszeit von mindestens 6 Monaten, einem 8-Stunden-Tag, vorschriftsmäßigem Tragen von Gesichtsmasken in einer luftventilierten Anlage wurden bezüglich des Auftretens von Chromatid- und labilen Chromosomen-Aberrationen in peripheren Lymphozyten überprüft. Die gefundene Häufigkeit unterschied sich nicht signifikant von Kontrollpersonen (Király et al. 1979, zitiert nach Greim, 1998).

b) Tierexperimentelle Befunde

Die folgende Dokumentation erfolgt in Anlehnung an Greim (1998). Fehlende Dosisangaben wurden aus WHO (1991) ergänzt. Soweit nicht anders angegeben, dienen Greim (1998) Übersichtsarbeiten (WHO, 1991; Pool-Zobel et al., 1993) als Datengrundlage:

Endpunkt	Testsystem	Ergebnis
Mutagenität	Host-mediated assay, Maus mit <i>S. typhimurium</i> G46 und <i>Serratia mercescens</i>	negativ
Schwesterchromatid-austausche	Maus Knochenmarkszellen (bis 50 mg/kg · d)	negativ
Aberrationen	Knochenmarkszellen, Ratte (bis 15 mg/kg · d) und Hamster (bis 640 mg/kg · d)	negativ
Mikrokerne	Erythrozyten der Maus (75 mg/kg · d) und Knochenmark von Ratten, Hamstern und Mäusen	negativ
DNA-Strangbrüche (Pool-Zobel et al., 1994)	Comet-Assay: Nasen-, Colon- und Magenepithelzellen von Ratten (oral:60 mg/kg · d; inhalativ:≤ 3mg/m ³)	positiv
(Hassoun et al.,1993)	Alkalische Elution: Leber, Ratte (oral: 30 mg/kg · d)	positiv
Dominant-Letalität	Dominant-Letal-Test, Ratte (bis 15 mg/kg · d, 8 w, oral) Dominant-Letal-Test, Maus (bis 1000 mg/kg · d, i.p.) Dominant-Letal-Test, Ratte (bis 15 mg/kg · d) Dominant-Letal-Test, Maus (bis 15 mg/kg · d, · 5 d, oral)	negativ negativ fraglich positiv * fraglich positiv
DNA-Addukte (Sagelsdorff et al.,1983)	Leber-DNA, colvalente Bindung, NMRI-Maus, (oral: 12-13 mg/kg · d);	schwach positiv; CBI: extrapoliert: ≤0,1**

* Nach Bewertung von Greim (1998): inadäquate Versuchsdurchführung

** Methodische Probleme; Nach Sicht der Autoren so schwach, dass nicht-gentoxischer Mechanismus für Lebertumoren erwartet

Die Ergebnisse der Dominant-Letal-Tests werden im folgenden detaillierter berichtet:

Röhrborn, 1977 exponierten männliche Chbb-Ratten gegenüber 1,5; 7 und 15 mg/kg · d über 8 Wochen. Details und das (vermutlich negative) Ergebnis sind in WHO (1991) nicht berichtet. Die Originalarbeit ist im Archiv der auftraggebenden Firma nicht mehr verfügbar.

Cerey et al., 1975 exponierten je 20 männliche Wistar Ratten gegenüber 0;1,5; 7 und 15 mg/kg Lindan (98 % Reinheit) in öliger Lösung (die Kontrolle erhielt pures Öl) über 8 Wochen. Die exakte Frequenz ist nicht explizit genannt. Jedes Männchen wurde achtmal für 1 Woche zusammen mit 2 Weibchen gehalten. Daraus würden sich 20 x 2 x 8 x 4 (=1280) Weibchen in der Studie ergeben. Tatsächlich wurden nur 604 Weibchen (ca. die Hälfte) in die Studie einbezogen. Die Inkonsistenz der Darstellung konnte nicht aufgelöst werden. Die Weibchen wurden etwa am 17. Tag der Trächtigkeit getötet und untersucht. Bei den meisten Auswertungsparametern (Lebendimplantate pro Weibchen, Totimplantate pro Weibchen, Gesamtimplantate pro Weibchen, Corpora lutea pro trächtiges Weibchen, Prä- und Postimplantationsverluste pro trächtiges Weibchen, u.a.) war keine Dosis-Wirkungsbeziehung erkennbar (mittlere Dosierung wies meist abweichenden Effekt auf). Auffällig ist eine stark erhöhte Präimplantationsletalität (Kontrolle: 37 %; 58-65 % bei exponierten Gruppen). Es zeigte sich dosisabhängig eine Postimplantationsletalität von 13,74 bzw. 45,98 bzw. 47,76 bzw. 54,12 %. Die dokumentierten Ergebnisse können wegen der intransparenten Darstellung und wegen der meist fehlenden Dosis-Wirkungsbeziehung nicht abschließend bewertet werden.

Epstein et al., 1972 exponierten männliche ICR/Ha Swiss Mäuse gegenüber einer Reihe von 174 Testsubstanzen. 7 bis 10 männliche Tiere wurden mit je 3 Weibchen in 8 aufeinanderfolgenden Serien verpaart. Der Paarungserfolg wurde nicht abgesichert (keine Prüfung des Vaginalpfropfens). Am 13. Tag nach der vermuteten Verpaarung wurden die weiblichen Tiere getötet und untersucht. Mit Lindan (unbekannter Reinheitsgrad) wurden zwei Untersuchungen vorgenommen:

- a) i.p.-Applikation von 0;15;75;200 und 2000 mg/kg. Es wurden nur 7-9 Männchen pro Gruppe getestet, wobei in der 75- mg/kg-Gruppe 4 Tiere vorzeitig starben. Ergebnisse sind nicht berichtet.
- b) p.o.-Applikation von fünfmal 15 mg/kg. Von den 10 männlichen Versuchstieren starben 2 vorzeitig. Die Zahl der vorzeitigen Implantat-Letalität pro trächtigem Tier lag bei 1,0 in der fünften und bei 1,07 in der siebten Verpaarungswoche. Der Prozentsatz trächtiger Weibchen mit toten Feten lag bei 57 % (siebte Verpaarungswoche). Weitere Ergebnisse sind nicht berichtet. Die Autoren werten die Ergebnisse als Hinweis (Substanz erzeugt vorzeitigen Fetaltod, jedoch nicht signifikant auf Basis der Varianzanalyse).

Frohberg und Bauer, 1972 exponierten je 10 männliche (NMRI-EMD-SPF-)Mäuse einmalig intraperitoneal in den Dosen 0;12,5; 25 und 50 mg/kg Lindan . 23-24 Stunden nach der Behandlung wurden die männlichen Tiere mit je 3 Weibchen für die Dauer von 7 Tagen in 8 aufeinanderfolgenden Serien gepaart. Als zusätzliche "Basiskontrolle" dienten 60 männliche Mäuse, die mit 1439 geschlechtsreifen vaginalen unbehandelten Weibchen gepaart wurden. Die Prozentzahlen der trächtigen Weibchen, die durchschnittliche Anzahl der Implantationen pro Muttertier und die Mutationsindizes (Abgestorbene Implantate/ Anzahl Implantationen) stimmten in allen Versuchsgruppen im Rahmen der biologischen Streuung mit den entsprechenden Werten der Kontrollen

überein. Kritik: Nach neueren Richtlinien sollte die Paarung jedoch über 12 Intervalle (a je 4 Tagen) erfolgen. Die gewählte Anzahl von männlichen und weiblichen Tieren/ Gruppe erscheint unzureichend, um eine leichte Mutagenität belegen zu können. (WHO, 1985).

Ferner liegen folgende Studien vor:

Pool-Zobel et al. (1993) führten neben dem oben erwähnten Comet-Assay mit Nasen-, Colon- und Magenepithelzellen nach oraler oder inhalativer Exposition von Ratten auch einen ex vivo-Test auf Einzelstrangbrüche mit Rattenhepatocyten durch, 1 Stunde nach oraler Applikation von 30 bzw. 60 mg/kg Körpergewicht Lindan (> 99,5 % Reinheit) an Sprague-Dawley-Ratten. Die Überlebensrate der Zellen war gegenüber der Kontrollgruppe herabgesetzt auf 82 % (30 mg/kg) bzw. 78 % (60 mg/kg). Der DNA-Prozentsatz nach alkalischer Elution auf dem Filter war um 17,7 % (30 mg/kg) bzw. 15,9 % (60 mg/kg) herabgesetzt. Als eindeutig positiv wird von den Autoren ein Befund dann gewertet, wenn bei einer Überlebensrate von mehr als 70 % (erfüllt) die auf dem Filter verbleibende Menge um mehr als 20 % abgenommen hat (nicht erfüllt). Es liegt demnach zwar eine erhöhte Strangbruchhäufigkeit vor, nicht jedoch ein klar positiver Befund. Die berichtete Dosisangabe als 40 % bis 80 % der LD₅₀ ist bei den referierten Letalitätsdaten (MAK-Kommission, 27.Lieferung, 1998: LD₅₀ 88 - 225 mg/kg bei in Öl gelöstem Lindan, 170-300 mg/kg in wässriger Lösung, mit dem niedrigsten Wert von 88 mg/kg gültig für Sherman-Ratten) nicht nachvollziehbar. Die Autoren selbst werten das Ergebnis als negativ.

Morita et al. (1997) dokumentieren ebenfalls einen negativen Mikrokerntest in Erythrozyten von männlichen Mäusen bei 1 oder 2 maliger Verabreichung von bis zu 70 % der Letaldosis (LD₅₀) von Lindan (nicht dokumentierter Reinheitsgrad).

Hassoun und Stohs (1996) fanden nach in vivo-Exposition gegenüber Lindan (>98 %-Reinheitsgrad) auch in der Plazenta, im Fetalgewebe und speziell in der fetalen Leber von Mäusen (C57BL/6J- und DBA/2J) nach alkalischer Elution Einzelstrangbrüche (Basis: zusammengefasste Gewebe/Muttertier von 4 trächtigen Mäusen; vgl. Tabelle). Die Muttertiere waren einmalig oral gegenüber 30 mg/kg Körpergewicht am 12. Tag der Trächtigkeit exponiert. Die SSB wurden zusammen mit Indikatoren für oxidativen Stress (Lipidperoxidation, Superoxidproduktion) gefunden.

Gewebe		Kontrolle	DNA-Elution rate constant (x 10 ⁻³)
C57BL/6J	Fetus	3,6 ± 0,2 ^a	18,1 ± 0,6 ^b
	Plazenta	4,1 ± 0,7 ^a	14,2 ± 1,3 ^c
	Fetale Leber	4,0 ± 0,4 ^a	14,3 ± 1,2 ^b
DBA/2J	Fetus	4,0 ± 0,9 ^a	7,3 ± 0,5 ^c
	Plazenta	3,5 ± 0,3 ^a	6,7 ± 0,5 ^b
	Fetale Leber	4,3 ± 0,3 ^a	6,0 ± 0,4 ^c

Werte mit nichtidentischen Hochzahlen unterscheiden sich signifikant (p < 0,05)

Kumar et al. (1995) untersuchten die Klastogenität in Swiss-Albino-Mäusen (n=15) in Knochenmarkszellen. Die Tiere wurden für 7 Tage gegenüber 0 bis 2,4 mg Lindan /kg x d über Schlundsonde exponiert, am 8. Tag getötet und untersucht. Es handelte sich um technisches Lindan (20 % gamma-Isomer). Es wurden Chromosomen-/Chromatridbrüche und Gaps mit und ohne azentrische Fragmente berücksichtigt. Die folgende Tabelle fasst die ab 1,2 mg/kg · d positiven Ergebnisse zusammen:

Häufigkeit (% ± SE) von Chromosomenabnormalitäten in Knochenmarkszellen von Mäusen (n=300 Metaphasen/Dosis)		
Dosis (mg/kg d)	Abnormalitäten (No.)	Abnormalitäten (% ± SE)
0	14	4,7 ± 1,2
0,2	16	5,3 ± 1,3
0,4	15	5,0 ± 1,3
0,6	17	5,7 ± 1,3
0,8	16	5,3 ± 1,3
1,0	22	7,3 ± 1,5
1,2	26	8,7 ± 1,6 a
1,4	31	10,3 ± 1,8 b
1,6	32	10,7 ± 1,8 b
1,8	44	14,7 ± 2,0 c
2,0	54	18,0 ± 2,2 c
2,0	61	20,3 ± 2,3 c
2,4	48	16,0 ± 2,1 c

a,b,c verweisen auf signifikante Differenzen von Kontrolle (p < 0,05, bzw. <0,01, bzw. 0,002)

Bhunya und Jena (1992) evaluierten das gentoxische Potenzial von Lindan im in vivo-Test mit Hühnern. Lindan ("technical formulation", nicht ausgewiesener Reinheitsgrad; bereitgestellt durch die Southern Pesticides Cooperation, Ltd., Indien) wurde in Dosen von 0, 50, 75 und 100 mg/kg einmalig per os und einmalig intraperitoneal bzw. 5 x 20 mg/kg intraperitoneal verabreicht. Die Knochenmarkszellen wurden auf Chromosomenaberrationen und Mikrokerne untersucht. Bei 100 mg/kg (i.p.) wurde ein signifikanter Anstieg von Chromosomenaberrationen nach 24 und 48 Stunden beobachtet und bei 75 mg/kg nach 24 h. In Knochenmarkszellen war in allen drei Dosierungen (50-100 mg/kg) sowohl i.p. wie p.o. die Anzahl der Mikronuklei erhöht; in peripheren Erythrozyten (bei Hühnern kernhaltig) war die Erhöhung nur nach ≥75 mg/kg i.p. signifikant.

Iverson und Mitarbeiter (1984) untersuchten die Bindung von Lindan (Reinheitsgrad 98 %) an Leber-Makromoleküle der Maus nach Verabreichung von 25 mg/kg i.p., mit und ohne Vorbehandlung mit Phenobarbital. Die DNA- und Protein-Bindung ist in folgender Tabelle zusammengefasst.

Vorbehandlung	DNA pmol/mg	RNA pmol/mg	Protein pmol/mg
Keine	2,3	1,5	54,0
Phenobarbital	2,3	0,7	37,2

Im Vergleich zu bekannten Leberkanzerogenen wie Aflatoxin (130 pmol/mg DNA) und Acetylaminofluoren (53 pmol/mg DNA) war die DNA-Bindung gering.

Zusammenfassend wären somit gegenüber Greim (1998) zu ergänzen:

Endpunkt	Testsystem	Ergebnis	Quelle
Einzelstrangbrüche	Plazenta und Fetalgewebe, alkalische Elution, Mäuse (C57BL/6J- und DBA/2J), >98 % Reinheitsgrad	positiv	Hassoun und Stohs, 1996
Einzelstrangbrüche	Hepatozyten, alkalische Elution, Ratten (Sprague-Dawley), >99,5 % Reinheitsgrad, 30 und 60 mg/kg, oral	negativ	Pool-Zobel et al., 1993
Aberrationen	Maus, Knochenmark (ab 1,2 mg/kg d) technischer Reinheitsgrad	positiv	Kumar et al., 1995
Aberrationen	Hühner, oral und i.p., ≥75 mg/kg im Knochenmark, technischer Reinheitsgrad	positiv	Bhunya und Jena, 1992
Mikrokerne	Maus, Erythrozyten, oral (bis 70 % der LD ₅₀) (Reinheit nicht angegeben)	negativ	Morita et al., 1997
Mikrokerne	Hühner, oral und i.p., ≥ 50 mg/kg im Knochenmark; ≥75 mg/kg in Erythrozyten, technischer Reinheitsgrad	positiv	Bhunya und Jena, 1992
DNA-Bindung	Mäuseleber, 25 mg/kg, i.p., (98 % rein)	schwach positiv	Iverson et al., 1984

2.3 Mechanistische Gesichtspunkte:

In vitro Studien zeigen die Formation eines Epoxids bei der Metabolisierung von Lindan zu Pentachlorcyclohexen. Nach ATSDR (1999) ist möglicherweise dieses stabile Epoxid für mutagene (und kanzerogene) Effekte verantwortlich.

Hassoun und Stohs (1996) sehen einen Zusammenhang zwischen klastogenen Effekten (SSB) und oxidativem Stress bzw. Enzyminduktion (CYP450).

3 Kanzerogenität:

3.1 Humandaten:

Die Humanbefunde werden von Greim (1998) in Anlehnung an IARC (1979) dokumentiert:

“In den Jahren 1970 bis 1975 wurde bei 285 Arbeitern, die unterschiedliche Pestizide und u. a. auch Lindan ausbrachten, über erhöhtes Auftreten von Lungentumoren berichtet. Eine Bewertung der Kanzerogenität von Lindan ist aufgrund dieser Studie aber nicht möglich (IARC 1979).

In zahlreichen Fallberichten wurde bei Personen, die gegenüber Lindan sowie gegenüber Lindan und anderen Chemikalien exponiert waren, Beeinflussungen des Knochenmarks wie aplastische Anämien, Leukämien, Thrombopenien und Panmyelopathien beobachtet (IARC 1979; WHO 1991). Daraufhin durchgeführte Studien über einen Zeitraum von mehreren Wochen bis zu mehreren Jahren ergaben jedoch nach Beurteilung durch die US-Environmental Protection Agency (US-EPA) keine Hinweise auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen einer Exposition gegenüber Lindan und Blutdyscrasien (Herbst und Bodenstein 1972; WHO 1991).“

Zusätzlich liegen weitere Studien vor, die im folgenden nach der Primärquelle berichtet sind:

Zwecks detaillierter Analyse zur Untersuchung des potenziellen Risikos der Erkrankung an einem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) und der landwirtschaftlichen Anwendung von Lindan poolten Blair et al. (1998) die Daten von drei bevölkerungsbezogenen Fall-Kontroll-Studien von NHL bei weißen Männern aus Kansas, Nebraska, Iowa und Minnesota und kontrollierten nach potenziellen Confoundern. Die Fall-Kontroll-Studie bei Farmern von Iowa und Minnesota hatte zunächst ein statistisch signifikantes Risiko für NHL bei Verwendung von Lindan ergeben sowie ein nichtsignifikantes Risiko für Leukämien. Die Anzahl der exponierten Fälle in dieser Studie war jedoch zu gering, um eine Confounderkontrolle hinsichtlich der Verwendung weiterer Pestizide vornehmen zu können.

Der Datenpool schloss 987 Personen mit NHL und 2895 auf die Bevölkerung bezogene Kontrollen ein. Persönliche Angaben sowie detaillierte Informationen zur landwirtschaftlichen Praxis und dem Einsatz von Pestiziden waren mittels telefonischer oder persönlicher Interviews eingeholt worden, entweder direkt oder über Angehörige. Die Berechnung der Odds Ratios erfolgte durch logistische Regression, adjustiert für Alter, Wohnsitz (Staat) und Interviewpartner (persönlich oder Angehöriger).

Das Relative Risiko für NHL war insgesamt mit OR = 1,5 (95 % CI: 1,1-2,0) signifikant erhöht bei Personen, die einen agrochemischen Einsatz von Lindan angegeben haben. Das Odds Ratio war höher bei Farmern, die das Pestizid bereits 20 Jahre vor Diagnosestellung einsetzten (OR = 1,7; 95 % CI: 1,1-2,5) verglichen mit denen mit weniger Expositionsjahren (OR = 1,3; 95 % CI: 0,7-2,3). Im Falle häufigerer Anwendung (> 5 mal/Jahr) betrug das Odds Ratio OR = 2,0 (95 % CI: 0,6-6,4) im Vergleich mit Anwendungen < 4 mal/Jahr) mit OR = 1,6 (95 % CI: 0,6-4,0), jeweils statistisch nicht signifikant. Daten aus Interviews mit den Fällen ergaben mit OR = 1,3 (95 % CI: 0,9-1,8) ein geringeres Risiko als Daten aus Interviews von Angehörigen (OR = 2,1 (95 %

CI: 1,0-4,4).

Da Farmer i. a. mehrere Pestizide verwenden, wurde entsprechend den Angaben nach dem Einsatz weiterer Chemikalien adjustiert. Den größten Einfluss zeigten die Verwendung von 2,4-D und Diazinon, die eine Reduzierung des Odds Ratios der Gesamtpopulation auf 1,2 (95 % CI: 0,5-3,2) bzw. 1,3 (95 % CI: 0,9-1,9) bewirkten. Eine toxikologische Hintergrundbewertung war nicht vorgenommen worden, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Reduzierung rechnerisch bedingt ist.

Zusammenfassend wurde festgestellt, dass Lindan nicht als wesentlicher ätiologischer Faktor bei der Entstehung eines NHL angesehen werden kann, ein geringer Beitrag jedoch nicht auszuschließen ist.

McDuffie et al. (1997) berichten in einer Zusammenfassung ebenfalls von einem statistisch signifikant erhöhten Krebsrisiko für Non-Hodgkin's Lymphome für beruflich gegenüber Lindan exponierte Personen in Kanada (Multicenter-Studie mit 517 Fällen, 1506 Kontrollen). Das Risiko für Lindan liegt danach bei 2,05 (1,01 - 2,63).

Im Rahmen ab 1976 periodisch durchgeführter Routinescreenings zu Pharmazeutika hinsichtlich möglicher kanzerogener Wirkung wurde 1990 von Friedman et al. (1990) bei einer Follow-up-Studie für die Anwendung von Lindan (in Form von Shampoo, Lotion oder Cream) eine Standardisierte Inzidenzrate von 1,42 (95 % CI: 1,03-1,92) hinsichtlich Krebserkrankungen verschiedener Lokalisation ermittelt. 43 beobachtete Fälle, 30,2 erwartete. Die Analyse umfasste 1145 Lindananwender. Die Erhebung der Krebserkrankung erfolgte durch lokale Tumorregister und Krankenhausberichte; die diagnostizierten Fälle wurden z. T. durch medizinische Berichte verifiziert. Es war nach Alter, Geschlecht und Rasse adjustiert worden. Im Hinblick auf mögliche andere kausalen Zusammenhänge bzw. Risikofaktoren wurden zusätzliche Erhebungen über Krankenberichte vorgenommen. Dabei wurden 4 AIDS assoziierte Kaposi Sarkome festgestellt sowie ein möglicherweise strahlentherapeutisch bedingter Fall von Schilddrüsenkrebs. Die Patienten mit Larynxkarzinom waren starke Raucher mit und ohne erheblichen Alkoholkonsum. Bei einer der Frauen mit Mammakarzinom bestand möglicherweise eine familiäre Disposition, eine weitere hatte vermutlich keine Lindananwendung. In keinem Fall entsprach die Krebslokalisierung dem Ort der Lindananwendung. Auf Grund der hohen anderweitigen Risikofaktoren kann mit der vorliegenden Studie keine Bewertung der kanzerogenen Wirkung von Lindan auf den Menschen erfolgen.

3.2 Tierexperimentelle Daten:

Dokumentation in Anlehnung an Greim (1998; dort Tabelle 1) der Langzeituntersuchungen zur kanzerogenen Wirkung von Lindan:

Autor:	NCI (1977)
Stoff:	Lindan (Reinheit 100 %)
Spezies:	Ratte (Osborne-Mendel); je 50 m, w behandelt; je 10 m, w zur Kontrolle (Versuchskontrolle) bzw. je 50 m, w zur Kontrolle (Sammelkontrolle; Kontrolltiere auch aus Studien mit anderen Substanzen)
Applikation:	im Futter
Dosis:	m: 236 mg/kg Futter: 320 mg/kg (38 w) + 160 mg/kg (42 w) 472 mg/kg Futter: 640 mg/kg (38 w) + 320 mg/kg (42 w) w: 135 mg/kg Futter: 320 mg/kg (2 w) + 160 mg/kg (49 w) + 29 mg/kg (29 w) 275 mg/kg Futter: 640 mg/kg (2 w) + 320 mg/kg (49 w) + 160 mg/kg (29 w)
Toxizität:	hohe Konz.: m: vereinzelt degenerative Leberveränderungen, sign. vermehrt Atrophie der Testes
Tumoren:	keine dosisabhängige, signifikant erhöhte Tumorraten

		Versuchskontroll.		Sammelkontrolle		niedrige Konz.		hohe Konz.		
Leber										
neoplast.	m	0/10	0 %	0/49	0 %	3/45	7 %	2/45	4 %	
Noduli	w	0/10	0 %	1/49	2 %	4/48	8 %	2/45	4 %	
Schilddrüse										
Follikelzell-	m	1/6	17 %	3/42	7 %	5/37	14 %	0/37	0 %	
Adenome	w	0/8	0 %	0/48	0 %	1/44	2 %	1/42	2 %	
Karzinome		0/6	0 %	1/42	0 %	1/37	3 %	4/37	11 %	
		0/8	0 %	0/48	2 %	1/44	2 %	0/42	0 %	
C-Zell-	m	1/6	17 %	2/42	5 %	3/37	8 %	1/37	3 %	
	Adenome	w	0/8	0/48	0 %	4/44	9 %*	3/42	7 %	
Nebenniere										
Adenome	w	0/9	0 %	0/51	0 %	3/42	7 %	2/44	5 %	
Subcutis										
Fibrome	m	0/10	0 %	0/49	0 %	1/48	2 %	3/49	6 %	
	w	0/10	0 %	0/54	0 %	1/50	2 %	0/50	0 %	
Hypophyse										
chromophobe	m	0/10	0 %	6/47	13 %	3/32	9 %	1/35	3 %	
Adenome	w	3/7	43 %	6/46	13 %	14/45	31 %	8/41	20 %	
Mamma										
Adenome	w	0/10	0 %	0/47	0 %	3/50	6 %	1/50	2 %	
Adenome + Karzinome	w	1/10	10 %	1/47	2 %	4/50	8 %	1/50	2 %	

* p<0,05

Die verabreichte Dosis wird mit ca. 18 bzw. 35 mg/kg · d (männliche Tiere) und 10 bzw. 20 mg/kg · d weibliche Tiere berechnet (Greim, 1998). Nach IARC (1979) lag die Überlebensrate bei den männlichen Tieren bei 60 % bzw. 50 % bzw. 48 % in der Kontroll-, Niedrigdosis- bzw. Hochdosisgruppe am Studienende, in weiblichen Tieren lag die Überlebensrate der Kontrolle bei nur 40 %, während die Versuchstiere in beiden Expositionsgruppen eine Überlebensrate von mindestens 60 % aufwiesen. EPA (1987) und IARC (1979) kritisieren die niedrige Überlebensrate in dieser Studie, den Dosierungswechsel und vermuten, dass die MTD bei männlichen Tieren nicht erreicht wurde.

Reuber (1979) veröffentlichte abweichende Tumorzinidenzen zu der oben genannten Studie und bezieht sich auf den Technical Report (Technical Report Series No.14, 1977), jedoch zusätzlich auf eine Auswertung der Rohdaten und - wo möglich - eine Auswertung der histologischen Schnitte. Am Beispiel der im Technical Report (TR-14) bzw. bei Reuber (1979) beobachteten neoplastischen Noduli in der Leber wird im folgenden die Diskrepanz gezeigt:

		Versuchskontrolle		Sammelkontrolle		niedrige Konz.		hohe Konz.	
Leber									
neoplast.	m	0/10	0 %	0/49	0 %	3/45	7 %	2/45	4 %
Noduli	w	0/10	0 %	1/49	2 %	4/48	8 %	2/45	4 %
nach TR-14									
neoplast.	m	1/10	10 %	5/44	11 %	9/43	21 %	7/40	18 %
Noduli	w	0/10	0 %	4/43	9 %	18/49	37 %	16/47	34 %
nach Reuber (1979)									

Ähnliche Differenzen zwischen Reuber (1979) und dem Originalbericht liegen auch für die meisten weiteren Zielorgane vor.

Autor:	WHO (1991)
Stoff:	Lindan (Reinheit n. a.)
Spezies:	Ratte (n. a.); je 10 m, w
Applikation:	im Futter
Dosis:	0, 25, 50, 100 mg/kg Futter
Dauer:	"Lebenszeit"
Toxizität:	25 mg/kg Futter: keine Effekte beobachtet ab 50 mg/kg Futter: Leberzellhypertrophie 100 mg/kg Futter: fettige Leberzelldegeneration
Tumoren:	keine erhöhte Tumorrare

Die verabreichte Dosis wird mit ca. $\leq 7,5$ mg/kg · d berechnet (Greim, 1998).

Ito et al. (1975)
Lindan (Reinheit n. a.)
Ratte (Wistar); 6 m behandelt (24 Wochen), 8 m behandelt (48 Wochen), 8 m zur Kontrolle
im Futter
0, 500 mg/kg Futter
24 oder 48 Wochen
verminderte Körpergewichtszunahme, erhöhtes Lebergewicht
keine Hyperplasien oder Karzinome in der Leber

Die verabreichte Dosis wird mit ca. 38 mg/kg · d berechnet (Greim, 1998). WHO (1991)

weist auf eine hohe Mortalität hin.

Autor:	Fitzhugh et al. (1950)
Stoff:	Lindan (Reinheit > 98 %)
Spezies:	Ratte (Wistar); je 10 m, w
Applikation:	im Futter
Dosis:	0, 5, 10, 50, 100, 400, 800 1600 mg/kg Futter (techn. in Öl) 0, 10, 100, 800 mg/kg Futter (kristallin)
Dauer:	107 Wochen
Toxizität:	ab 100 mg/kg Futter: erniedr. Körpergewichtszunahme, histopathol. Veränd. in Leber und Niere, erhöhtes Lebergewicht ab 800 mg/kg Futter: erhöhte Mortalität; nervöse Symptome, Krämpfe
Tumoren:	keine Tumoren beobachtet

Die verabreichte Dosis wird mit ca. $\leq 120 \text{ mg/kg} \cdot \text{d}$ berechnet (Greim, 1998). Ab 400 mg/kg Futter war die Lebenszeit dosisabhängig 20-40 % reduziert (WHO, 1991).

Autor:	Goto et al. (1972)
Stoff:	Lindan (Reinheit n.a.)
Spezies:	Maus (ICR-JCL); 20 m
Applikation:	im Futter
Dosis:	0, 300 mg/kg Futter
Dauer:	6 Monate
Toxizität:	300 mg/kg Futter: Körpergewichtszunahme und Organgewichte nicht "ungewöhnlich" verändert, keine histopathol. Schäden in der Leber
Tumoren:	keine Lebertumoren

Abweichend zur Dokumentation in Greim (1998) erfolgte nach dem Original (Goto et al., 1972) eine Exposition gegenüber 0, 300 und 600 ppm Lindan im Futter über 26 Wochen. Bei Exposition gegenüber 600 ppm starben 5 von 20 exponierten Mäusen frühzeitig, die Gewichtszunahme war in dieser hochexponierten Gruppe deutlich reduziert. Bei Exposition gegenüber 300 ppm waren die Gewichtszunahme der Tiere und das relative Lebergewicht gegenüber der Kontrolle unverändert und es wurden keine histologischen Leberveränderungen beobachtet. Bei 5 von 10 untersuchten Tieren, die gegenüber 600 ppm ausgesetzt waren, wurden Hepatome der Formen 0 und I festgestellt. Form 0: "Proliferation von atypischen kleinen Leberzellen, einheitlich in der Größe und mit kleinem Kernumfang, bildet normalerweise runde Stellen, die sich von den umgebenden Leberzellen deutlich unterscheiden". Form I: "Der Tumor ist ein abgegrenztes hyperplastisches Knötchen, das wie ein gutartiges Neoplasma im Frühstadium aussieht. Die Tumorzellen sind den normalen Zellen sehr ähnlich, weisen aber eine unregelmäßige Zellanordnung auf, die starke Stränge aus 2 oder mehr Zellplatten bilden und gelegentlich eine röhrenartige Zellbildung um die Gallenkanäle hervorrufen. Die angesammelten eingekapselten Zellen drücken gegen das umgebende Gewebe, aber normalerweise wachsen sie nicht in das Gewebe ein." Die Autoren werten die Veränderungen als gutartige Lebertumoren.

Nach der Auswertung der MAK-Kommission entsprechen 600 ppm im Futter ca. einer Aufnahme von 90 mg/kg · d (Greim, 1998 für dd-Mäuse; Daten für ICR-JCL-Mäuse liegen uns nicht vor).

Autor:	Ito et al. (1973)
Stoff:	Lindan (Reinheit 99 %)
Spezies:	Maus (dd); je 20 m
Applikation:	im Futter
Dosis:	0, 50, 100, 250, 500 mg/kg Futter
Dauer:	4 Wochen
Toxizität:	ab 250 mg/kg Futter: Leberzellhypertrophie
Tumoren:	keine Hyperplasien oder Karzinome in der Leber

Nach der Auswertung der MAK-Kommission entsprechen 500 ppm im Futter ca. einer Aufnahme von 75 mg/kg · d (Greim, 1998).

Autor:	Hanada et al. (1973)
Stoff:	Lindan (Reinheit n.a.)
Spezies:	Maus (dd); 10-11 m, w
Applikation:	im Futter
Dosis:	0, 100, 300, 600 mg/kg Futter
Dauer:	32 Wochen
Toxizität:	ab 300 mg/kg Futter: atypische Proliferation der Leber 600 mg/kg Futter: erhöhte Mortalität
Tumoren:	

		Konzentration (mg/kg Futter)					
		0	100	300		600	
Leber							
atyp. Proliferat.	m	0/14	0/10	5/9	56 %	4/4	100 %
	w	0/15	0/8	1/7	14 %	3/3	100 %
Hepatome	m	0/14	0/10	0/9	0 %	3/4	75 %
	w	0/15	0/8	0/7	0 %	1/3	33 %

keine Angaben zum Signifikanzniveau

Nach der Auswertung der MAK-Kommission entsprechen 600 ppm im Futter ca. einer Aufnahme von 90 mg/kg d (Greim, 1998). ATSDR (1999) nimmt eine Dosis von 78 mg/kg · d für diese Studie an.

Autor:	Herbst et al. (1975); Weisse und Herbst (1977)
Stoff:	Lindan (Reinheit n. a.)
Spezies:	Maus (NMRI); je 50 m, w behandelt, je 100 m, w zur Kontrolle
Applikation:	im Futter
Dosis:	0, 12,5; 25; 50 mg/kg Futter Dauer: 80 Wochen
Toxizität:	bis zu 50 mg/kg Futter: keine elektronenmikroskop. hepatozell. Veränderungen
Tumoren:	keine erhöhte Tumorraten (NMRI-Mäuse: geringe spontane Rate an Hepatomen)

Nach der Auswertung von Greim (1998) lag die maximale Dosis bei 7,5 mg/kg · d.

Autor:	NCI (1977)			
Stoff:	Lindan (Reinheit 100 %)			
Spezies:	Maus (B6C3F1); je 50 m, w behandelt, je 10 m/w zur Kontrolle (Versuchskontrolle) bzw. je 50 m,w zur Kontrolle (Sammelkontrolle)			
Applikation:	im Futter			
Dosis:	0, 80, 160 mg/kg Futter Dauer: 80 Wochen			
Toxizität:	ab 80 mg/kg Futter: sign. vermehrte Atrophie der Testes (m)			
Tumoren:				
	Konzentration (mg/kg Futter)			
	0 (Versuchs- kontrolle)	0 (Sammel- kontrolle)	80	160

Leber

Karzinome	m	2/10	20 %	5/49	10 %	19/49	39 % **	9/46	20 %
	w	0/10	0 %	2/47	4 %	2/47	4 %	3/46	7 %

**p<0,01

Nach der Auswertung von Greim (1998) lag die maximale Dosis bei 24 mg/kg · d.

Reuber (1979) veröffentlichte abweichende Tumorzinzen zu der oben genannten Studie und bezieht sich auf den Technical Report (Technical Report Series No.14, 1977), jedoch zusätzlich auf eine Auswertung der Rohdaten und - wo möglich - eine Auswertung der histologischen Schnitte. Am Beispiel der im Technical Report (TR-14) bzw. bei Reuber (1979) beobachteten Karzinome in der Leber wird im folgenden die Diskrepanz gezeigt:

		Kontrolle		niedrige Konz.		hohe Konz.	
Leber							
Karzinome	m	2/10	20 %	19/49	39 %	9/46	20 %
nach TR-14	w	0/10	0 %	2/47	4 %	3/46	7 %
Karzinome	m	2/10	20 %	19/49	39 %	12/46	26 %
nach Reuber (1979)	w	0/9	0 %	4/49	8 %	3/48	6 %

Ähnliche Differenzen zwischen Originalbericht (TR-14) und Reuber (1979) liegen für die meisten Zielorgane vor.

Autor:	Wolff und Morrissey (1986); Wolff (1993)			
Stoff:	Lindan (Reinheit n.a.)			
Spezies:	Maus [(YS x VY)F1-Hybride: 3 Phänotypen: yellow ^{A^{vy}} /a; Pseudoaguti A ^{vy} /a; black A/a]; W			
Applikation:	im Futter			
Dosis:	0, 160 mg/kg Futter			
Dauer:	24 Monate			
Toxizität:	k.A.			
Tumoren:				
	Konzentration (mg/kg Futter)			
	0	160		

Hepatozelluläre Adenome

yellowAvy/a	9 %	35 %
pseudoaguti Avy/a	%	12 %
black a/a	6 %	3 %

Lungentumoren

yellowAvy/a	4 %	19 %
pseudoaguti Avy/a	6 %	14 %
black a/a	2 %	3 %

keine Angaben zum Signifikanzniveau

Nach der Auswertung von Greim (1998) lag die von Wolff und Morrissey (1986) getestete Dosis bei ca. 60 mg/kg · d.

Es wurden ca. 100 Tiere/Stamm exponiert (WHO, 1991).

Die Reinheit von Lindan wurde zwar nicht explizit angegeben. In einer Dokumentation von Wolff et al. (1987) wird jedoch auf die Laborqualität in dem Experiment verwiesen. Die Gewichtszunahme der Tiere (Agouti, Pseudoagouti und Black) war gegenüber der Kontrolle nicht signifikant reduziert, das relative Lebergewicht war bei allen exponierten Stämmen erhöht. Trendtests für die Prävalenz von Adenomen und Karzinomen der Leber waren für Agouti- (gelbe) Mäuse ($p=0,0005$) wie für Pseudoagouti-Mäuse positiv ($p=0,02$). Das Auftreten von Lungentumoren war sowohl bei Agouti-Mäusen wie bei Pseudoagouti-Mäusen signifikant erhöht, nicht jedoch in Black-Mäusen. Dies korrelierte nicht mit der in allen drei Stämmen deutlich erhöhten Clara-Zell-Hyperplasie bei exponierten Tieren (Wolff et al., 1987).

Autor:	Thorpe und Walker (1973)		
Stoff:	Lindan (> 99,5 %)		
Spezies:	Maus (Carsworth CFI); je 30 m, w behandelt, je 45 m, w zur Kontrolle		
Applikation:	im Futter		
Dosis:	0, 400 mg/kg Futter		
Dauer:	110 Wochen		
Toxizität:	erhöhte Mortalität; Lebervergrößerung		
Tumoren:	bei Lindan-behandelten Tieren treten die Lebertumoren früher auf als bei Kontrolltieren und die Tiere sterben früher		

		Konzentration (mg/kg Futter)	
		0	400
Überlebensrate	m	44 %	17 %
	w	32 %	3 %

Lebertumoren

'benigner Tumor'	m	9/45	20 %	11/28	39 %
	w	10/44	23 %	10/21	48 % *
'maligner Tumor'	m	2/45	4 %	16/28	57 % **
	w	0/44	0 %	20/21	95 % **
'Lungenmetastasen'	m	0/45	0 %	3/28	11 %
	w	0/44	0 %	1/21	5 %

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Nach der Auswertung von Greim (1998) lag die von Thorpe und Walker (1973) getestete Dosis bei ca. 60 mg/kg · d. In einer Überprüfung der Schnitte durch einen Reviewer wurden alle beobachteten Tumore als gutartig gewertet (Vesselinovitch und Carlborg, 1983). Dieser Einschätzung wurde jedoch von der US-EPA nicht gefolgt (EPA, 1987), die die Studie von Thorpe und Walker (1973) als zuverlässigste Basis für eine Risikobewertung ansieht und die Tumore teilweise als Karzinome ausweist, wie in der oben dokumentierten Liste referiert. Auch Reuber (1979) wertet einige der beobachteten Tumoren aus der Studie als maligne Tumoren, da Metastasierungen in die Lunge gezeigt worden sind.

Autor:	Orr (1948)
Stoff:	Lindan (Reinheit n.a.)
Spezies:	Maus (n. a.); n. a.
Applikation:	dermal
Dosis:	0,5 % Lindan in Aceton
Dauer:	2 mal wöchentlich, 15 Monate
Toxizität:	keine Effekte an der Applikationsstelle
Tumoren:	keine Tumoren

Es liegen keine näheren Angaben zu dieser Studie vor.

Eine neuerliche Studie des Deutschen Krebsforschungszentrums (Klein et al., 2001) beinhaltete die inhalative Langzeitexposition (teilweise 25 Wochen, teilweise bis zu 45 Wochen; 4,5h/d; 5d/w, zuzüglich Nachbeobachtung) von je ca. 60 weiblichen Fischer 344 Ratten (115 Kontrolltiere) gegenüber

- 18 mg/m³ Eichenholzstaub (unbehandeltes Holz),
- Lindan (0,3-1 µg/m³) und Pentachlorphenol (18 µg/m³) aus holzschutzmittelbehandeltem Eichenholz, (Koexposition mit 16,6 mg/m³ Eichenholzstaub)
- Aerosol-/Dampfgemisch aus Holzschutzmittel mit ca. 1 µg/m³ Lindan und 0,2 µg/m³ Pentachlorphenol,
- sowie 2 Gruppen, die gegenüber Chromaten bzw. Nitrosodimethylamin (NDMA) exponiert waren.

Die folgende Tabelle fasst die für eine Lindanbewertung relevanten Ergebnisse zusammen:

Exposition	Anzahl (25 Wochen oder länger)	Maligne + tödliche Tumoren Nase, gesamter Respirationstrakt	Benigne Tumoren, Nase und gesamter Respirationstrakt	Bösartige Lebertumoren
Eichenstaub	51	7+2	0	4
Eichenstaub mit Lindan und PCP	51	2+1	0	7*
Lindan und PCP Aerosol/Dampf	50	3+1	1	9*
NDMA	46	4+14	37	6
Kontrolle	96	3+0	2	6

* Lindan/PCP- exponierte Tiere signifikant gegenüber anderen Gruppen außer Positivkontrolle erhöht : OR=3,7; 1,24-11,3; P=0,019

In der Diskussion verknüpfen die Autoren das gehäufte Auftreten von Lebertumoren mit Lindan und/oder anderen (nicht ausgewiesenen) Substanzen des Holzschutzmittels, nicht jedoch mit Pentachlorphenol oder mit Holzstaub (wie sich aus Vergleichsbetrachtungen mit der Tumorzinzidenz in anderen Expositionsgruppen ergibt).

Eine zusätzliche Studie zur Kanzerogenität wurde an anderer Stelle dokumentiert (ATSDR, 1999), die uns jedoch nicht im Original zugänglich war: Lindan wurde an Wistar-Ratten in einer Dosierung zwischen 0,07 und 32 mg/kg · d über 104 Wochen mit dem Futter verabreicht (Amyes, 1990). Dosisabhängig wurden Lebereffekte (Periacinale Hypertrophie) ab 7 mg/kg · d beobachtet. Signifikant erhöhte Tumorraten wurden nicht gefunden. ATSDR merkt an, dass die schlechte Überlebensrate in dieser Studie deren Aussagekraft beeinträchtigt (ATSDR, 1999).

3.3 Initiations-Promotionsuntersuchungen:

Greim (1998) beschreibt vorliegende Initiations-Promotionsstudien wie folgt:

“In einem Initiations/Promotionsexperiment war bei weiblichen Wistar-Ratten nach partieller Hepatektomie und Initiation mit 2-wöchiger täglicher Verabreichung von 30 mg Lindan/kg KG sowie nach Promotion mit 15-wöchiger täglicher Verabreichung von 50 mg Phenobarbital/kg KG keine initiiierende Wirkung von Lindan an der Leber zu erkennen (Schröter et al. 1987).

Lindan zeigte jedoch eine promovierende Wirkung an der Rattenleber. Nach einmaliger Initiation mit 250 mg N-Nitrosomorpholin/kg KG per Schlundsonde und bis zu 20-wöchiger Promotion durch Verabreichung von Lindan im Futter entsprechend 0; 0,1; 0,5; 2,5; 10; 30 mg/kg KG und Tag waren Anzahl und Größe präneoplastischer Foci in der Leber signifikant ab 2,5 mg/kg KG und Tag erhöht. Bei 30 mg/kg KG und Tag waren diese noch ausgeprägter als mit 50 mg Phenobarbital/kg KG und Tag, der Positivkontrolle. Ab 10 mg Lindan/kg KG und Tag wurden erhöhte Monooxygenase-Aktivitäten (Aminopyrin- und Benzphetamin-Demethylierung) gemessen. Der NOEL für präneoplastische Foci wurde mit 0,5 mg/kg KG und Tag bzw. 10 µg/g Fettgewebe extrapoliert, der NOEL für die Induktion von Monooxygenasen mit 1 mg/kg KG bzw. 12 µg/g Fettgewebe (Schröter et al. 1987).“

Nach einer Auswertung von Kitchin et al. (1994) kann auf Basis einer statistischen Analyse aus der Studie von Schröter et al. (1987) kein Schwellenwert abgesichert werden: Bei den niedrig exponierten Tieren gab es eine erhöhte Anzahl von Foci, eine starke Varianz und nur 4 Tiere/Dosis waren exponiert. Während bei 0,5 mg/kg · d keine signifikant erhöhten präneoplastischen Foci gefunden wurden, wurden bei 0,1 mg/kg · d entsprechende Veränderungen gegenüber der Kontrolle beobachtet.

3.4 Wirkungsmechanismus:

In in vitro-Untersuchungen fanden sich im nichttoxischen Dosisbereich starke Inhibitionen der metabolischen Kooperation zwischen V79-Zellen (WHO, 1991). Lindan wird in weiteren Studien als Modellsubstanz für Störungen der Zell-/ Zellkommunikation eingesetzt (Zhou et al., 2000; Levin und Mercola, 1999). Tithoff et al. (2000) berichten, dass die Zell-/Zellkommunikation z.B. in Gebärmutterzellen der Ratte bereits im

nanomolaren Bereich inhibiert sei. Auch zwischen Sertolizellen sind entsprechende Effekte berichtet (Defamie et al., 2001). Bei verschiedenen Promotoren wird eine Störung der Zell-/Zellkommunikation in Verbindung mit Prozessen vermutet, bei denen freie Radikale eine Rolle spielen (WHO, 1991).

Descampiaux et al. (1999) zeigten in einer in vitro-Untersuchung von Lindan (0,5-50 mg/L) mit humanen Hepatoma Hep 3B - Zelllinien durch freie Radikale induzierte Zytotoxizität mit erhöhten Konzentrationen von antioxidierenden Enzymen, Malondialdehyd und Superoxidanionen.

Kroll et al. (1999) exponierten männliche Wistar-Ratten gegenüber Lindan im Futter (350 mg/kg Futter [entsprechend ca. 30 mg/kg · d] über 2, 5 oder 56 Tage. Kupffer-Zellen wurden isoliert und der Prostaglandin-Metabolismus untersucht. Die Gesamt-Cyclooxygenase-Aktivität war über die gesamte Zeitdauer signifikant erhöht, und die Expression der Cyclooxygenase 2 (mRNA, Proteine) gegenüber der Kontrolle erhöht. Bei parallelen in vitro-Untersuchungen zeigte sich ebenfalls eine Erhöhung der Cyclooxygenase-Aktivität und eine erhöhte Produktion von Prostaglandinen nach Inkubation von Kupffer-Zellen gegenüber 10 µM. Prostaglandine spielen z.B. bei der Tumorpromotion von Tetradecanoylphorbol-13-acetat (TPA) eine entscheidende Rolle. Inhibitoren von Cyclooxygenase reduzieren Lebertumoren und präneoplastische Foci nach Phenobarbitalexposition. Prostaglandine könnten nach Ansicht der Autoren über eine mitogene oder antiapoptotische Aktivität zur Tumorpromotion führen. Nach Tithoff et al. (2000) wurde eine Freisetzung von Arachidonsäure auch in Makrophagen, Nierentubulizellen, Gebärmutterzellen und neutrophilen Granulozyten beobachtet.

Videla et al. (2000) verabreichten einmalig intraperitoneal 60 mg/kg an Wistar-Ratten, was zu oxidativem Stress in der Leber (Anstieg von Lipidperoxidationsparametern unabhängig von CYP450-Induktion; reduzierte GSH-Depletion) führte.

Zusammenfassend werden von Greim (1998) oxidativer Stress, Störung der Zell-/Zellkommunikation und hormonähnliche Veränderungen, möglicherweise in Zusammenhang mit Enzyminduktion als Mechanismus für die Kanzerogenese diskutiert; Aussagen zum Schwellenwert und zur Bedeutung einer - vermutlich indirekten - Genotoxizität sind widersprüchlich.

3.5 Kanzerogenität von Metaboliten:

Von den beim Menschen beobachteten Lindanmetaboliten ist 2,4,6-Trichlorphenol als kanzerogen eingestuft (EG: Carc. Cat. 3). Die MAK-Kommission führt zu diesem Metaboliten aus:

“2,4,6-Trichlorphenol, ein Metabolit des Lindans, führte nach 106- oder 107-wöchiger Verabreichung von 5000 oder 10000 mg 2,4,6-Trichlorphenol/kg Futter bei männlichen F344-Ratten dosisabhängig zu einer erhöhten Inzidenz an Lymphomen und Leukämien. Bei männlichen und weiblichen Ratten wurden auch Leukozytose und Monozytose des peripheren Blutes und Hyperplasien des Knochenmarks beobachtet. Bei B6C3F1-Mäusen führte 2,4,6-Trichlorphenol dosisabhängig zu einer erhöhten Inzidenz an hepatozellulären Adenomen und Karzinomen (NCI 1978). Vergleichende Messungen der kanzerogenen Wirkungsstärke haben jedoch ergeben, dass 2,4,6-Trichlorphenol nur zu einem geringen, nicht signifikanten Anteil zur kanzerogenen Wirkung von Lindan

beiträgt (WHO 1991).“

Nach einer Berechnung der U.S.-EPA entsprechen 5.000 bzw. 10.000 mg Trichlorphenol im Futter in der oben genannten Studie einer Körperdosis von 258 bzw. 544 mg/kg · d (EPA, 2000). Die WHO (1991) weist darauf hin: “The notion that TCP [2,4,6-Trichlorophenol] adds quantitatively to the carcinogenicity of lindane per se remains a major element in the evaluation of the carcinogenic hazard of lindane to humans”.

3.6 Bewertung der Daten zur Kanzerogenität:

a) Einstufungen durch andere Gremien

Nach dem “Ninth report on carcinogens” (NTP, 2000) wird Lindan eingestuft als “reasonably anticipated to be a human carcinogen”.

IARC (1987) stufte die Substanz als “möglicherweise für den Menschen krebserzeugend“ ein; dabei konnten jedoch die oben angegebenen neueren Kanzerogenitätsstudien nicht berücksichtigt werden. Eine formale Neubewertung durch IARC liegt nicht vor. WHO (1991) wertet Lindan als “tumorigenic from nongenetic mechanisms“.

Auch Greim (1998) geht von einer Kanzerogenität (“Stoffe mit krebserzeugender Wirkung“, Kategorie 4) aus, sieht auch eine prinzipielle Vergleichbarkeit von Versuchstier und Mensch (z.B. Enzyminduktion CYP540 und Metaboliten nach Lindanexposition ähnlich in Ratte und Mensch), nimmt jedoch keinen “nennenswerten Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen“ bei Einhaltung der MAK- bzw. BAT-Werte an (DFG, 2000).

Aktuelle Bewertungen werten folglich Lindan als kanzerogenen Stoff, wobei überwiegend eine nicht-lineare Dosis-Wirkungsbeziehung (nicht-gentoxischer Mechanismus, evtl. mit einem Schwellenwert für die Kanzerogenität) angenommen wird. Zu diskutieren ist die Humanrelevanz.

b) Aussage der tierexperimentellen Studien

Es liegen 7 Langzeitstudien und eine Initiations-Promotionsstudie vor, aus denen sich relevante Hinweise auf ein kanzerogenes Potenzial von Lindan ergeben. Alle diese Studien besitzen jedoch relevante Mängel in der Absicherung und/oder Eindeutigkeit als Einzelstudie:

1.) Die NCI-Rattenstudie (1977)

Greim (1998) führt aus: “Bei beiden Geschlechtern zeigte sich nichtsignifikant vermehrt neoplastische Noduli der Leber. Bei männlichen Tieren waren darüber hinaus die Inzidenzen für Adenome und Karzinome der Schilddrüse leicht aber nicht signifikant erhöht. Bei den weiblichen Tieren war in der niedrigen Dosisgruppe die Inzidenz für C-Zell-Adenome der Schilddrüse signifikant erhöht. Leicht aber nicht signifikant erhöhte Tumorinzidenzen wurden bei weiblichen Tieren auch für Adenome der Nebenniere und

für Mamma-Adenome und -Karzinome beobachtet, bei Tieren beiderlei Geschlechts auch Fibrome der Subcutis sowie chromophobe Adenome der Hypophyse.“ Die Studie wird wegen der fehlenden Dosis-Wirkungsbeziehungen bzw. wegen der teilweise fehlenden Signifikanz als Verdachtsmoment für Kanzerogenität in der Ratte gewertet, ohne dass sie für eine Klassierung direkt herangezogen werden kann.

Die Auswertung von Reuber (1979) kommt unter Zugrundelegung von unveröffentlichten Daten zu einem eindeutig positiven Befund der NCI-Rattenstudie. Allerdings sind die angegebenen Werte für das Auftreten von Tumoren nicht mit der veröffentlichten Originalstudie kongruent. Diese Originalstudie (Technical Report 14) weist gegenüber Reuber abweichende Tumorinzidenzen und z.T. auch andere Anzahlen von untersuchten Tieren aus. Nach Meinung einer der Versuchsleiter der Lindan-Studie (Dr. John H. Weisburger, damals: National Cancer Institute, Bethesda, Maryland) sei Reuber “known for over interpreting laboratory results in the area of carcinogenicity“ (persönliche Kommunikation; 27.3.2001). Die Befunde von Reuber sind demnach im Rahmen der vorliegenden Bewertung nicht interpretierbar.

2.) Goto et al. (1972)-Studie mit Mäusen

Die Studie an ICR-JCL-Mäusen ist inadäquat wegen der nur kurzen Versuchsdauer, der nur niedrigen Anzahl von Versuchstieren und dem nicht angegebenen Reinheitsgrad der Substanz. Dennoch zeigten sich bei einer Dosierung mit ca. 90 mg/kg Körpergewicht und Tag gutartige neoplastische Veränderungen. Die Studie wird als Verdachtsmoment für Kanzerogenität in der Maus gewertet, ohne dass sie für eine Klassierung direkt herangezogen werden kann.

3.) Hanada et al. (1973)-Studie mit Mäusen

Die Studie an dd-Mäusen ist inadäquat wegen der nur kurzen Versuchsdauer, der nur niedrigen Anzahl von Versuchstieren und dem nicht angegebenen Reinheitsgrad der Substanz. Dennoch zeigten sich bei einer Dosierung mit ca. 40 mg/kg Körpergewicht und Tag atypische Proliferationen der Leber und bei ca. 78-90 mg/kg · d Hepatome, insbesondere bei männlichen Tieren. Die Studie wird als Verdachtsmoment für Kanzerogenität in der Maus gewertet, ohne dass sie für eine Klassierung direkt herangezogen werden kann.

4.) NCI (1977) mit Mäusen

Die Studie mit B6C3F1-Mäusen führte bei ca. 12 mg/kg · d signifikant erhöht zu Leberkarzinomen, zeigte jedoch in der höchsten getesteten Dosis (24 mg/kg · d) gegenüber der Versuchskontrolle keine erhöhte Häufigkeit von bösartigen Tumoren. Die Humanrelevanz von Lebertumoren in diesem Mäusestamm wird in Frage gestellt. Die Studie wird deshalb als Verdachtsmoment für Kanzerogenität in der Maus gewertet, ohne dass sie für eine Klassierung direkt herangezogen werden kann.

Zur Einordnung der abweichenden Daten aus der Bewertung von Reuber (1979) vergleiche die entsprechende Bewertung der Rattenstudie des NCI.

5.) Wolff und Morrissey (1986) mit Mäusen

Die Studie erfolgte mit Hybridmäusen, die durch eine Mutation am Agouti-Locus eine genetische Prädisposition gegenüber krebserzeugenden Substanzen aufweist. Zusätzlich beeinflusst der Phänotyp (unterschiedliche Genexpression) das quantitative

Ausmaß des kanzerogenen Geschehens (vgl. Unterschiede zwischen Agouti- und Pseudoagouti-Maus). In der tierexperimentellen Studie konnten sowohl bei der Agouti-Maus wie bei der Pseudoagouti-Maus hepatozelluläre Adenome und Lungentumoren in der exponierten Gruppe signifikant erhöht festgestellt werden. Die Erhöhung bei den Leberkarzinomen war nicht signifikant. Die Lungentumoren waren nicht bösartig (WHO, 1991). Nach WHO (1991) wurde in einer unveröffentlichten Dokumentation für die U.S.EPA die Übertragbarkeit der Erkenntnisse auf den Menschen von den hier getesteten Hybridmäusen in Frage gestellt (Holder und Stöhrer, 1989). Neuere Arbeiten demonstrieren jedoch, dass der entsprechende Locus auch für den Menschen relevant ist (Wolff, 1993; Mynatt et al., 1997). Die Studie wird somit als eindeutiger Befund im Tierexperiment, allerdings an einem sehr empfindlichen Mäusestamm und nur mit gutartigen Tumoren, gewertet.

6.) Thorpe und Walker (1973) mit Mäusen

Die Studie mit Carsworth CFI-Mäusen war adäquat in der Länge und ergab in der exponierten Gruppe (nur 1 Dosis) eine signifikant erhöhte Tumorgenität sowie nichtsignifikant erhöht Lungentumoren. Wegen der stark erhöhten Mortalität bei den exponierten Tieren (17 % überlebende männliche Tiere bei Exposition gegenüber 60 mg Lindan/kg und Tag im Vergleich zu 44 % in der Kontrolle), ist die Aussagekraft der Studie eingeschränkt. Da zudem durch eine Überprüfung der Schnitte die Malignität der Tumore in Frage gestellt wurde (Vesselinovitich und Carlsberg, 1983), kann die Studie nur als Verdachtsmoment gewertet werden.

7.) Inhalationsstudie mit lindanhaltigem Holzschutzmittel (Klein, 2001)

Die Studie zeigt ein signifikant erhöhtes Auftreten von Lebertumoren in Ratten nach Holzschutzmittelexposition mit erhöhtem Verdacht auf Lindan als kausalem Agens, ist jedoch wegen des möglichen Einflusses anderer Holzschutzmittelkomponenten nicht eindeutig auf Lindan zu beziehen.

8.) Promotorwirkung bei Ratten (Schröter et al., 1987)

Die Studie mit Wistar-Ratten führte nach Initiation durch andere Substanzen und Exposition über 20 Wochen signifikant gegenüber der Kontrolle (nur behandelt mit Initiator) und dosisabhängig zu präneoplastischen Foci. Bei der Untersuchung handelt es sich nicht um eine adäquate Langzeitstudie, sie besitzt aber unterstützenden Charakter.

Alle vorliegenden negativen Studien zur krebserzeugenden Wirkung sind wegen wichtiger Einschränkungen nicht aussagekräftig:

WHO (1991):	wenige Versuchstiere/Expositionsgruppe (10/Geschlecht/Dosis), niedrige Expositionshöhe ($\leq 7,5$ mg/kg · d)
Ito et al. (1975):	wenige Versuchstiere/Expositionsgruppe (6 bzw. 8/Gruppe), kurze Expositionsdauer (24 oder 48 Wochen)
Fitzhugh et al. (1950):	wenige Tiere (10/Geschlecht/Dosis)
Ito et al. (1973):	wenige Tiere (20/Geschlecht/Dosis); kurze Expositionsdauer (24 Wochen)

Weisse und Herbst (1977): niedrige Expositionshöhe (< 7,5 mg/kg · d)

Amyes, 1990: schlechte Überlebensrate, in vorliegender Zusammenfassung keine Aussagen zu präneoplastischen Stadien, Anzahl der Tiere nicht berichtet.

Zusammenfassend ist keine qualifizierte, eindeutig positive Langzeitstudie auszuweisen, die als Grundlage für eine Kategorisierung in Carc. Cat. 2 zu benennen wäre. Aber auch die Studien mit negativen Befunden sind nicht hinreichend qualifiziert, um Kanzerogenität auszuschließen.

Stützend für eine mögliche Humanrelevanz der Tumorbefunde kann angesehen werden:

Lebertumoren in fünf verschiedenen Mäusestämmen (dd, B6C3F1, Hybridmäuse, ICR-JCL, Carsworth CFI),

zusätzliche Hinweise auf die gleiche Tumorlokalisation aus einer zweiten Spezies (Osborne-Mendel-, Wistar- und F344-Fischer-Ratten) mit eindeutigem Befund in der Initiations-Promotionsstudie,

Hinweise auf zusätzliche Tumorlokalisationen (Lunge, Schilddrüse).

c) Epidemiologie

Es liegen Verdachtsmomente für das Auftreten von Lungentumoren nach Pestizidanwendung vor.

Eine Bewertung der Kanzerogenität von Lindan ist aufgrund dieser Studie aber nicht möglich (IARC 1979). Hinweise aus Fallberichten ergaben nach Beurteilung durch die US-Environmental Protection Agency (EPA) keine Hinweise auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen einer Exposition gegenüber Lindan und Blutdyscrasien (Herbst und Bodenstein 1972; WHO 1991).

Nach einer neueren Studie von Blair et al. (1998) wurde zusammenfassend festgestellt, dass Lindan nicht als wesentlicher ätiologischer Faktor bei der Entstehung eines Non Hodgkin Lymphoms angesehen werden kann, ein geringer Beitrag jedoch nicht auszuschließen ist. McDuffie et al. (1997) berichten ebenfalls von einem statistisch signifikant erhöhten Krebsrisiko für Non-Hodgkin's Lymphome für beruflich gegenüber Lindan exponierte Personen in Kanada, die Studie ist als Zusammenfassung jedoch nicht interpretierbar. Eine Untersuchung von Friedman et al. (1990) liefert auf Grund der hohen anderweitigen Risikofaktoren keinen überzeugenden Beitrag zur kanzerogenen Wirkung von Lindan auf den Menschen.

4 Erbgutverändernde Wirkung:

Weder in somatischen Zellen noch in Keimzellen wurde jedoch in vitro oder in vivo eine mutagene Wirkung von reinem Lindan nachgewiesen. Insbesondere waren Aberrations- und Mikrokerntests in Knochenmarkszellen sowie ein Mikrokerntest in Erythrozyten negativ. Es zeigten sich aber in vitro und in vivo DNA-Strangbrüche: hierbei handelt es

sich um einen Indikatorrest, der Ergebnisse liefert, die durch Zytotoxizität beeinflusst sein können. Der Mechanismus, der in den vorliegenden Studien zur Induktion von Strangbrüchen führte, ist unklar. In den in vivo-Studien wurden meist hohe Lindan-Dosen eingesetzt und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass beispielsweise apoptotische (oder nekrotische) Wirkungen an der Entstehung der Strangbrüche beteiligt waren.

5 Fazit:

5.1 Kanzerogenität

Die Kriterien für Kategorie 2 sind auf Basis der tierexperimentellen Daten nicht hinreichend erfüllt: Es liegt keine eindeutig positive Langzeitstudie mit malignen Tumoren vor. Dennoch gibt es mehrere Hinweise auf kanzerogene Effekte in einem relevanten Dosisbereich. Es erfolgt deshalb eine Einstufung als krebserzeugend Kategorie 3 (C: 3).

5.2 Erbgutverändernde Wirkung

Auf dem Hintergrund der in Abschnitt 4 dokumentierten Datenlage sind die Anhaltspunkte für eine Einstufung als erbgutverändernd unzureichend. Eine Einstufung gemäß EG-Kriterien erfolgt nicht (M: -)

5.3 Reproduktionstoxizität, Entwicklungstoxizität, Exposition über die Muttermilch

Die Bewertung zu den genannten Endpunkten ist noch nicht abgeschlossen und wird zurückgestellt.

6 Literatur:

- [1] Al-Chalabi, K. A. K., Al-Khayat, B. H. A., 1989 The effect of lindane on nucleic acids, protein and carbohydrate content in tetrahymena pyriformis Environmental Pollution, Vol. 57, 1989, S. 281-287
- [2] Amyes, S. J., 1990 Lindane: combined oncogenicity and toxicity study by dietary administration to Wistar rats for 104 weeks Life Science Research Limited, Suffolk, England, LSP report o. 90/CIL002/0839, zitiert nach ATSDR, 1999
- [3] ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1999 Toxicological Profile for Alpha-, Beta-, Gamma-, and Delta-Hexachlorocyclohexane. Update U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service, 1999

- [4] Bhunya, S. P., Jena, G. B., 1992 Genotoxic potential of the organochlorine insecticide lindane (g-bhc) - an in vivo study in chicks Mutation Research, Vol. 272, 1992, S. 175-181
- [5] Blair, A., Cantor, K. P., Zahm, S. H., 1998 Non-Hodgkin's lymphoma and agricultural use of the insecticide Lindane American Journal of Industrial Medicine, Vol. 33, 1998, S. 82-87
- [6] Cerey, K., Szokolayová, J., Rosival, L., Gencik, A., 1975 Detection of mutagenic actions of lindane by means of the dominant lethal testing VIII. International Plant Protection Congress. Reports and Information. Section IV: Plant Protection in Relation to Human Health and Environmental Pollution, Moskau, 1975, S. 34-43
- [7] Cooper, R. L., Chadwick, R. W., Rehnberg, G. L., Goldman, J. M., Booth, K. C., Hein, J. F., McElroy, W. K., 1989 Effect of lindane on hormonal control of reproductive function in the female rat Toxicol. Appl. Pharmacol., Vol. 99, 1989, S. 384-394, zitiert nach Greim, 1998
- [8] Defamie, N., Mograbi, B., Roger, C., Cronier, L., Malassine, A., Brucker-Davis, F., Fenichel, P., Segretain, D., Pointis, G., 2001 Disruption of gap junctional intercellular communication by lindane is associated with aberrant localization of connexin43 and zonula occludens-1 in 42GPA9 Sertoli cells Carcinogenesis, Vol. 22, 2001, S. 1537-1542
- [9] Descampiaux, B., Cotelle, N., Catteau, J. P., Peucelle, C., Leroux, J. M., Erb, F., 1999 Cytotoxicity of lindane and paraquat to human hepatoma cell lines Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, Vol. 62, 1999, S. 16-24
- [10] DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2000 MAK- und BAT-Werte-Liste 2000 Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 36, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, 2000
- [11] Dubois, M., Grosse, Y., Thome, J. P., Kremers, P., Pfohl-Leszkowicz, A., 1997
- [12] Metabolic-activation and DNA-adducts detection as biomarkers of chlorinated pesticide exposures Biomarkers, Vol. 2, 1997, S. 17-24, zitiert nach Greim, 1998
- [13] EPA, Environmental Protection Agency, 1987 Health and Environmental Effects Profile for Hexachlorocyclohexanes U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH, 1987
- [14] EPA, Environmental Protection Agency, 2000 IRIS, Integrated Risk Information System CD-ROM Datenbank, Silver Platter, USA, 2000
- [15] Epstein, S. S., Arnold, E., Andrea, J., Bass, W., Bishop, Y., 1972 Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. 23, 1972, S. 288-325
- [16] Fitzhugh, O. G., Nelson, A. A., Frawley, J. P., 1950 The chronic toxicities of technical benzene hexachloride and its alpha, beta and gamma isomers J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol. 100, 1950, S. 5966, zitiert nach Greim, 1998
- [17] Friedman, G. D., 1997 Lindane and cancer in humans: false alarm? Pharmacoepidemiol. Drug Saf., Vol. 6, 1997, S. 129-134

- [18] Froberg, H., Bauer, A., 1972 Lindan^(R) Prüfung auf mutagene Wirkung Dominanter Lethalttest an männlichen Mäusen E. Merck - Darmstadt, Medizinische Forschung, Institut für Toxikologie, 1972
- [19] Goto, M., Hattori, M., Miyagawa, T., 1972 Beiträge zur ökologischen Chemie. II. Hepatoma-Bildung in Mäusen nach Verabreichung von HCH-Isomeren in hohen Dosen Chemosphere, Vol. 6, 1972, S. 279-282
- [20] Gray Jr, L. E., Ostby, J., Sigmon, R., Ferrell, J., Rehnberg, G., Linder, R., Cooper, R., Goldman, J., Laskey, J., 1988 The development of a protocol to assess reproductive effects of toxicants in the rat *Reprod. Toxicol.*, Vol. 2, 1988, S. 281-287, zitiert nach Greim, 1998
- [21] Greim, H., 1998 Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 27. Lfg. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag, Weinheim, 1998
- [22] Holder, J. W., Stöhrer, G., 1989 Review of studies relating to lindane carcinogenicity U.S.Environmental Protection Agency, unpublished, zitiert nach WHO, 1991
- [23] Hanada, M., Yutani, C., Miyaji, T., 1973 Induction of hepatoma in mice by benzene hexachloride *Gann*, Vol. 64, 1973, S. 511-513, zitiert nach Greim, 1998
- [24] Hassoun, E., Bagchi, M., Bagchi, D., Stohs, S. J., 1993 Comparative studies on lipid peroxidation and DNA-single strand breaks induced by lindane, DDT, chlordane and endrin in rats *Comp. Biochem. Physiol.*, Vol. C 104, 1993, S. 427-431, zitiert nach Greim, 1998
- [25] Hassoun, E. A., Stohs, S. J., 1996 TCDD, endrin and lindane induced oxidative stress in fetal and placental tissues of C5BL/6J and DBA/2J mice *Comparative Biochemistry and Physiology*, Vol. 115C, 1996, S. 11-18
- [26] Herbst, M., Bodenstern, G., 1972 C. Toxicology of lindane. In: Ulmann, E. (Hrsg): *Lindane, Monograph of an Insecticide*, K. Schillinger, Freiburg, 1972, S. 23-113, zitiert nach Greim, 1998
- [27] Herbst, M., Weisse, I., Koellmer, H., 1975 A contribution to the question of the possible hepatocarcinogenic effects of Lindane *Toxicology*, Vol. 4, 1975, S. 91-96
- [28] IARC, International Agency for Research on Cancer, 1979 *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*. Vol. 20. Some Halogenated Hydrocarbons WHO, World Health Organization, Geneva, 1979
- [29] IARC, International Agency for Research on Cancer, 1987 *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Suppl. 7. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Update of IARC Monographs Vol. 1 to 42 WHO, World Health Organization, Geneva, 1987
- [30] Ito, N., Nagasaki, H., Arai, M., Sugihara, S., Makiura, S., 1973 Histologic and ultrastructural studies on the hepatocarcinogenicity of benzene hexachloride in mice *J. Nat. Cancer Inst.*, Vol. 51, 1973, S. 817-826, zitiert nach Greim, 1998

- [31] Ito, N., Nagasaki, H., Aoe, H., Sugihara, S., Miyata, Y., Arai, M., Shirai, T., 1975 Brief communication: Development of hepatocellular carcinomas in rats treated with benzene hexachloride *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 54, 1975, S. 801-805, zitiert nach Greim, 1998
- [32] Iverson, F., Ryan, J. J., Lizotte, R., Hierlihy, S. L., 1984 In vivo and in vitro binding of alpha- and gamma-hexachlorocyclohexane to mouse liver macromolecules *Toxicology Letters*, Vol. 20, 1984, S. 331-335
- [33] Kang, J. J., Chen, I. L., Yen-Yang, H. F., 1998 Mediation of gamma-hexachlorocyclohexane-induced DNA fragmentation in HL-60 cells through intracellular Ca²⁺ release pathway *Food and Chemical Toxicology*, Vol. 36, 1998, S. 513-520
- [34] Király, J., Szentesi, I., Ruzicska, M., Czeizel, A., 1979 Chromosome studies in workers producing organophosphate insecticides *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* Vol. 22, 1979, S. 522-529, zitiert nach Greim, 1998
- [35] Kitchin, K. T., Brown, J. L., Setzer, R. W., 1994 Dose-response relationship in multistage carcinogenesis: promoters *Environmental Health Perspectives*, Vol. 102, 1994, S. 255-264
- [36] Klein, R.G., Schmezer, P., Amelung, F., Schroeder, H.G., Woeste, W., Wolf, J., 2001
- [37] Carcinogenicity assays of wood dust and wood additives in rats exposed by long-term inhalation *Int Arch Occup Environ Health*, Vol. 74, 2001, S.109-118
- [38] Kroll, B., Kunz, S., Klein, T., Schwarz, L. R., 1999 Effect of lindane and phenobarbital on cyclooxygenase-2 expression and prostanoid synthesis by Kupffer cells *Carcinogenesis*, Vol. 20, 1999, S. 1411-1416
- [39] Kumar, D., Khan, P. K., Sinha, S. P., 1995 Cytogenic toxicity and no-effect limit dose of pesticides *Food and Chemical Toxicology*, Vol. 33, 1995, S. 309-314, zitiert nach ATSDR, 1999
- [40] Levin, M., Mercola, M., 1999 Gap junction-mediated transfer of left-right patterning signals in the early chick blastoderm is upstream of Shh asymmetry in the node *Development*, Vol. 126, 1999, S. 4703-4714
- [41] Martin, F. L., Cole, K. J., Orme, M. H., Grover, P. L., Phillips, D. H., Venitt, S., 1999 The DNA repair inhibitors hydroxyurea and cytosine arabinoside enhance the sensitivity of the alkaline single-cell gel electrophoresis ('comet') assay in metabolically-competent MCL-5 cells *Mutation Research*, Vol. 445, 1999, S. 21-43
- [42] McDuffie, H. H., 1997 Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and the pesticide hypothesis: individual compounds (Meeting abstract) *Proceedings of the Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*, Vol. 38, 1997, A4210, zitiert nach cancer.net, 2000
- [43] Morita, T., Asano, N., Awogi, T., Sasaki, Y. F., Sato, A., Shimada, H., Sutou, S., Suzuki, T., Wakata, A., Sofuni, T., Hayashi, M., 1997 Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (groups 1, 2A and 2B). The summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS MMS *Mutation Research*, Vol. 389, 1997, S. 3-122

- [44] Mynatt, R. L., Miltenberger, R. J., Klebig, M. L., Zemel, M. B., Wilkinson, J. E., Wilkinson, W. O., Woychik, R. P., 1997 Combined effects of insulin treatment and adipose tissue-specific agouti expression on the development of obesity Proc. Natl. Acad. Sci., Vol. 94, 1997, S. 919-22, zitiert nach NLM, 2000
- [45] NCI, National Cancer Institute, 1977 Bioassay of lindane for possible carcinogenicity Technical Report Series No 14
- [46] NCI, National Cancer Institute, 1978 Bioassay for 2,4,6-trichlorophenol for possible carcinogenicity Report No NIH 79-1711, zitiert nach Greim, 1998
- [47] Nigam, S. K., Karnik, A. B., Majumder, S. K., Visweseariah, K., Suryanarayana Raju, G., Maktha Bai, K., Lakkad, B. C., Thahore, K. N., Chatterjee, B. B., 1986 Serum hexachlorocyclohexane residues in workers engaged at a HCH manufacturing plant Int. Arch. Occup. Environ. Health., Vol. 57, 1986, S. 315-320, zitiert nach Greim, 1998
- [48] NLM, U.S. National Library of Medicine, 2000 TOXLINE U.S. NLM, CD-ROM Datenbank, Silver Platter, USA, 2000
- [49] NTP, National Toxicology Program, 2000 9th Report on Carcinogens U.S. Department of Health and Human Services, 2000
- [50] Orr, J. W., 1948 Absence of carcinogenic activity of benzene hexachloride ("gammexane") Nature, Vol. 162, 1948, S. 189, zitiert nach Greim, 1998
- [51] Pool-Zobel, B. L., Guigas, C., Klein, R., Neudecker, C., Renner, H. W., Schmezer, P., 1993 Assessment of genotoxic effects by Lindane Food and Chemical Toxicology, Vol. 31, 1993, S. 271-283
- [52] Pool-Zobel, B. L., Lotzmann, N., Knoll, M., Kuchenmeister, F., Lambertz, R., Leucht, U., Schroder, H. G., Schmezer, P., 1994 Detection of genotoxic effects in human gastric and nasal mucosa cells isolated from biopsy samples Environ. Mol. Mutagen., Vol. 24, 1994, S. 23-45, zitiert nach Greim, 1998
- [53] Raizada, R. B., Misra, P., Saxena, I., Datta, K. K., Dikshith, T. S., 1980 Weak estrogenic activity of lindane in rats J. Toxicol. Environ. Health, Vol. 6, 1980, S. 483-492, zitiert nach Greim, 1998
- [54] Reuber, M. D., 1979 Carcinogenicity of Lindane Environmental Research, Vol. 19, 1979, S. 460-481
- [55] Rocchi, P., Perocco, P., Alberghini, W., Fini, A., Prodi, G., 1980 Effect of pesticides on scheduled and unscheduled DNA synthesis of rat thymocytes and human lymphocytes Archives of Toxicology, Vol. 45, 1980, S. 101-108
- [56] Röhrborn, G., 1977 Dominant lethal test after treatment of male rats with lindane (Unpublished report Celamerck No.111AA-457-004, submitted to WHO by CIEL), zitiert nach WHO, 1991
- [57] Sagelsdorff, P., Lutz, W. K., Schlatter, C., 1983 The relevance of covalent binding to mouse liver DNA to the carcinogenic action of hexachlorocyclohexane isomers Carcinogenesis, Vol. 4, 1983, S. 1267-1273, zitiert nach Greim 1998
- [58] Samanta, L., Chainy, G. B., 1997 Comparison of hexachlorocyclohexane-induced oxidative stress in the testis of immature and adult rats Comparative Biochemistry

- and Physiology, Vol. 118C, 1997, S. 319-327
- [59] Sanner, T., Dybing, E., Kroese, D., Roelfzema, H., Hardeng, S., 1997 Potency grading in carcinogen classification *Molecular Carcinogenesis*, Vol. 20, 1997, S. 280-287
- [60] Schröter, C., Parzevali, W., Schröter, H., Schulte-Hermann, R., 1987 Dose-response studies on the effect of α -, β -, and γ -hexachlorocyclohexane on putative preneoplastic foci, monooxygenases, and growth in rat liver *Cancer Res.*, Vol. 47, 1987, S. 80-88, zitiert nach Greim, 1998
- [61] Seiler, P., Fischer, B., Lindenau, A., Beier, H. M., 1994 Effects of persistent chlorinated hydrocarbons on fertility and embryonic development in the rabbit *Human Reproduction*, Vol. 9, 1994, S. j1920-1926
- [62] Thorpe, E., Walker, A. I. T., 1973 The toxicology of dieldrin (HEOD). II. Comparative long-term oral toxicity studies in mice with dieldrin, DDT, phenobarbitone, β -BHC and γ -BHC
- [63] *Food Cosmet. Toxicol.*, Vol. 11, 1973, S. 433-442, zitiert nach Greim, 1998
- [64] Tisch, M., Lohmaier, A., Schmezer, P., Bartsch, H., Maier, H., 2001 Genotoxische Wirkung der Insektizide Pentachlorphenol und Lindan auf menschliche Nasenschleimhautepithelien *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, Vol. 126, 2001, S. 840-844
- [65] Tithof, P. K., Olivero, J., Ruehle, K., Ganey, P. E., 2000 Activation of neutrophil calcium-dependent and -independent phospholipases A2 by organochlorine compounds *Toxicological Sciences*, Vol. 53, 2000, S. 40-47
- [66] Uphouse, L., 1987 Decreased rodent sexual receptivity after lindane *Toxicol. Lett.*, Vol. 39, 1987, S. 7-14, zitiert nach Greim, 1998
- [67] van der Lelie, D., Regniers, L., Borremans, B., Provoost, A., Verschaeve, L., 1997 The VITOTOX test, an SOS bioluminescence *Salmonella typhimurium* test to measure genotoxicity kinetics *Mutation Research*, Vol. 389, 1997, S. 279-290
- [68] Vesselinovitch, S. D., Carlborg, F. W., 1983 Lindane bioassay studies and human cancer risk assessment *Toxicologic Pathology*, Vol. 11, 1983, S. 12-22
- [69] Videla, L. A., Arisi, A. C., Fuzaro, A. P., Koch, O. R., Junqueira, V. B., 2000 Prolonged phenobarbital pretreatment abolishes the early oxidative stress component induced in the liver by acute lindane intoxication *Toxicology Letters*, Vol. 115, 2000, S. 54-51
- [70] Weisse, I., Herbst, M., 1977 Carcinogenicity study of lindane in the mouse *Toxicology*, Vol. 7, 1977, S. 233-238, zitiert nach Greim, 1998
- [71] WHO, World Health Organization, 1985 Environmental Health Criteria 51, Guide to Short-Term Tests for Detecting Mutagenic and Carcinogenic Chemicals IPCS, International Programme on Chemical Safety; World Health Organization, Geneva, 1985
- [72] WHO, World Health Organization, 1991 Environmental Health Criteria 124, Lindane IPCS, International Programme on Chemical Safety; World Health Organization, Geneva, 1991

- [73] Wolff, G. L., 1993 Multiple levels of response in carcinogenicity bioassays: regulational variation among viable yellow (Avy/-)mice *Journal of Experimental Animal Science*, Vol. 35, 1993, S. 221-231
- [74] Wolff, G. L., Morrissey, R. L., 1986 Increased responsiveness of lean pseudoagouti Avy/a female mice to lindane enhancement of lung and liver tumorigenesis. Abstr. 544 *Proceedings of the American Association for cancer Research*, Vol. 27, 1986, S. 138, zitiert nach Greim, 1998
- [75] Wolff, G. L., Roberts, D. W., Morrissey, R. L., Greenman, D. L., Allen, R. R., Campbell, W. L., Bergman, H., Nesnow, S., Frith, C. H., 1987 Tumorigenic responses to lindane in mice: potentiation by a dominant mutation *Carcinogenesis*, Vol. 8, 1987 , S. 1889-1897
- [76] Zhou, H., Randers-Pehrson, G., Waldren, C. A., Vannais, D., Hall, E. J., Hei, T. K., 2000 Induction of a bystander mutagenic effect of alpha particles in mammalian cells *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 97, 2000, S. 2099-2104.

Stand: Mai 2002