

**Ausgabe: Januar 2006**

Stand: November 2004

**Hexachlorcyclopentadien****(CAS-Nr.: 77-47-4)**0,2 mg/m<sup>3</sup>

0,02 ppm

**Stoffcharakterisierung**

Summenformel:	C <sub>5</sub> Cl <sub>6</sub>
Molekulargewicht:	272,77 g/Mol
CAS-Nr.:	77-47-4
Schmelzpunkt:	-9°C bis -11°C
Siedepunkt:	239°C
Dampfdruck:	10 Pa (25°C)
Wasserlöslichkeit:	unlöslich (0,1 mg/100 ml bei 22°C)
Verteilungskoeffizient (log P <sub>OW</sub> ):	5.04-5.51 (experimentell)
Umrechnungsfaktoren:	1 ppm = 11,4 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,09 ppm

Ausführliche Beschreibungen der verfügbaren toxikologischen Studien und Humandaten finden sich in BUA (1988), in WHO (1991), in MAK (2001) und insbesondere in HCN (2003). Die folgende Darstellung konzentriert sich im Wesentlichen auf die für die Ableitung eines Luftgrenzwertes zentralen Studien mit wiederholter Belastung und die Studien zu den CMR-Endpunkten.

**Erfahrungen am Menschen nach wiederholter Exposition**

Nach Kontamination einer Abwasseranlage mit Hexachlorcyclopentadien traten bei einem Teil der Bewohner der Umgebung Bauchschmerzen, Augenbrennen, verstärkter Tränenfluss und Kopfschmerzen auf. Die Luftkonzentrationen wurden in der Studie nicht beschrieben (MAK 2001). In retrospektiven epidemiologischen Studien wurde die Mortalität und Morbidität von Arbeitern untersucht (Wang und MacMahon 1979). Die Arbeitskräfte wurden mindestens 3 Monate in einem Gesamtzeitraum von mehreren Jahrzehnten bei der Herstellung von Chlordan und Heptachlor eingesetzt. Schädigende Wirkungen konnten nicht nachgewiesen werden. Die Höhe der Exposition gegen Hexachlorcyclopentadien wird in der Studie nicht genannt.

## Tierexperimentelle Befunde nach wiederholter Exposition

In den aktuelleren subchronischen und chronischen Inhalationsstudien erwies sich der Atemtrakt als das primäre Zielorgan. In Tabelle 1 sind die zentralen Studien zusammengefasst.

Cynomolgus-Affen und Sprague-Dawley-Ratten inhalierten über 14 Wochen 0; 0,11; 0,56; und 2,26 mg/m<sup>3</sup> Hexachlorcyclopentadien (5 d/w, 6 h/d). Relevante Effekte wurden bis 2,26 mg/m<sup>3</sup> nicht beobachtet (Rand et al. 1982a). In einer weiteren Publikation wird eine zusätzliche elektronenmikroskopische Auswertung der Studie dargestellt. Ab 0,11 mg/m<sup>3</sup> zeigten sich konzentrationsabhängig elektronenoptisch helle Einschlüsse in den Clara-Zellen der Rattenlungen, deren pathologische Bedeutung allerdings unklar ist. In Affen wurden keine derartigen Veränderungen beobachtet (Rand et al. 1982b). Aufgrund der unklaren biologischen Relevanz der nur im Elektronenmikroskop erkennbaren Einschlüsse ergibt sich für beide Spezies ein NOAEL für adverse Effekte von 2,26 mg/m<sup>3</sup>.

In einer 30-Wochen-Studie (5 d/w, 6 h/d) inhalierten Wistar-Ratten 0; 0,57; 1,13 und 5,7 mg/m<sup>3</sup> Hexachlorcyclopentadien. In der höchsten Konzentration verstarben 5/54 Tiere. Außerdem wurden Lethargie, Schnäuzen und ein reduziertes Körpergewicht beobachtet. Erhöhte Hämatokrit- und Hämoglobinwerte, Erythrocyten- und Neutrophilenzahlen und erniedrigte Lymphocytenzahlen zeigten sich ebenfalls in der höchsten Konzentration, außerdem wurden Organgewichtsveränderungen beobachtet. Die mikroskopische Untersuchung zeigte Degenerationen des bronchioalveolären Epithels (Ödeme, Ulzerationen, Nekrose) und leichte degenerative Veränderungen der Leber und Niere bei einigen Tieren. Es lässt sich ein NOAEL von 1,13 mg/m<sup>3</sup> und ein LOAEL von 5,7 mg/m<sup>3</sup> ableiten (in HCN 2003 zitiert als Clark et al. 1982).

In einer 13-Wochenstudie (5 d/w, 6 h/d) wurden F344-Ratten und B6C3F<sub>1</sub>-Mäusen (10/10) gegen 0; 0,45; 1,67; 4,46; 11,14 und 22,28 mg/m<sup>3</sup> Hexachlorcyclopentadien exponiert. Ab 11,14 mg/m<sup>3</sup> verstarben alle Ratten und Mäuse, 4,46 mg/m<sup>3</sup> führten bei 5/10 männlichen und 2/10 weiblichen Mäusen zum Tode. Bei 4,46 mg/m<sup>3</sup> wurden in Mäusen Entzündungen des respiratorischen Epithels der Nase und Plattenepithelmetaplasien der Luftröhre beobachtet. In Ratten zeigten sich Entzündungen und Plattenepithelmetaplasien des respiratorischen Epithels der Nase und Entzündungen der Bronchien und Bronchiolen. Bei männlichen Ratten und Mäusen wurde bei 4,46 mg/m<sup>3</sup> eine Körpergewichtsabnahme beobachtet, bei männlichen Ratten zusätzlich eine Zunahme des relativen und absoluten Lungengewichts. Für Ratten und Mäuse ergibt sich ein NOAEL von 1,67 mg/m<sup>3</sup> (NTP 1994).

In einer chronischen Inhalationsstudie (2 a, 5 d/w, 6 h/d) inhalierten F344-Ratten und B6C3F<sub>1</sub>-Mäusen (60/60) 0; 0,11; 0,56; 2,28 mg/m<sup>3</sup> Hexachlorcyclopentadien. Die niedrigste geprüfte Luftbelastung von 0,11 mg/m<sup>3</sup> führte zu minimalen bis leichten braunen Pigmentierungen in der Nase und Lunge der Ratten und in der Nase und Trachea der Mäuse, die bei 0,11 mg/m<sup>3</sup> teils schon in hoher Inzidenz auftraten (z. B. in der Rattennase, ♂, 46/50; s. Tabelle 2). In den höheren Konzentrationen wurden zusätzlich Pigmentierungen in anderen Bereichen des Atemtraktes beobachtet. Die Pigmentierungen zeigten sich bei gleichen Luftbelastungen auch nach 15 Monaten, belegt durch Ergebnisse von Interimstötungen. Im Vergleich zu den Befunden der Interimstötungen waren in den 2-Jahresstudien bei gleicher Luftkonzentration die

Inzidenzen erhöht, teils traten die Wirkungen auch bei einer niedrigeren Belastung auf. Bei einem Teil der männlichen Mäuse wurde nach 33 und 66 Wochen die Exposition gegen Hexachlorcyclopentadien ausgesetzt, die Tiere dieser Recovery-Gruppen wurden nach Ablauf von insgesamt 2 Jahren untersucht (Stop-Exposure Evaluation). Bei  $2,28 \text{ mg/m}^3$  ( $0,2 \text{ ppm}$ ) zeigten sich auch nach der Rekonvaleszenzphase in allen Gruppen Pigmentierungen in ähnlicher Inzidenz und Stärke wie in der gleichen Konzentration der 2-Jahres-Studie.

Unklar bleibt, warum die Pigmentierungen im Atemtrakt nach 13 Wochen auch bei einer höheren Dosierung von  $4,6 \text{ mg/m}^3$  (F 344-Ratte) und nach 30 Wochen bis zu  $5,7 \text{ mg/m}^3$  (Wistar-Ratte) nicht beobachtet wurden, jedoch nach 33 Wochen in hoher Inzidenz bei  $2,28 \text{ mg/m}^3$  (F 344-Ratte) auftraten und eine anschließende Rekonvaleszenzphase von 71 Wochen überdauerten (NTP 1994). Eine braune Pigmentierung der Atemtraktepithelien nach Inhalation reaktiver, lokal wirksamer Stoffe stellt einen unüblichen Befund dar und wurde nach Exposition gegen andere im Atemtrakt stark wirksame Stoffe wie Methylisocyanat, Glutaraldehyd und Formaldehyd nicht beobachtet. Da die Pigmentierungen auch ohne entzündliche Reaktionen beobachtet wurden, sind sie nicht als deren Folge, sondern wahrscheinlich als das Produkt einer direkten Reaktion des reaktiven Hexachlorcyclopentadien mit dem Atemtraktepithel zu interpretieren. Möglicherweise reagieren die verschiedenen Rattenstämme unterschiedlich. Die biologische Relevanz der gering ausgeprägten Pigmentierungen, die ausschließlich in den chronischen NTP-Studien nachgewiesen werden konnten, bleibt unklar. In der niedrigsten und in der höchsten Konzentration der 2-Jahres-Studie, nicht in der mittleren, wurde bei den weiblichen Ratten eine minimal ausgeprägte Plattenepithelmetaplasie im Larynx, die nach 15 Monaten noch nicht nachgewiesen werden konnte, beobachtet. Aufgrund der fehlenden Dosis-Wirkungs-Beziehung, der minimalen Ausprägung und methodischer Probleme bei der Bestimmung von Veränderungen im Übergangsbereich von Säulen- in Plattenepithel im Larynx ist die Relevanz der Plattenepithelmetaplasie in weiblichen Ratten fraglich. In der höchsten Konzentration wurden im respiratorischen Epithel der Mäusen nasen suppurative Entzündungen beobachtet, die in männlichen Tieren mit einer Inzidenz von 36/50 und in weiblichen Tieren mit 40/48 auftraten. Die Entzündungen konnten bereits bei den Tieren der Interimstötungen nach 15 Monaten und denen der Stop-Exposure-Evaluation nach 66 Wochen beobachtet werden. Eine Zunahme des spezifischen Uringewichts bei männlichen Ratten ab  $0,11 \text{ mg/m}^3$  und eine Abnahme bei weiblichen Ratten ab  $2,28 \text{ mg/m}^3$  war gegenüber den Kontrolltieren signifikant, jedoch lagen keine Nierenläsionen vor. Eine erhöhte Mortalität der Mäuse in der höchsten Dosierung wird mit einer bakteriellen Ovarialentzündung in Zusammenhang gebracht. Basierend auf der suppurativen Entzündung im respiratorischen Epithel der Nase von Mäusen kann ein NOAEL von  $0,56 \text{ mg/m}^3$  nach chronischer Belastung abgeleitet werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das Wirkprofil von Hexachlorcyclopentadien nach Inhalation in verschiedenen Studien durch lokale Wirkungen im Atemtrakt geprägt wird. Es wurden teils Wirkungen beobachtet, deren biologische Relevanz fraglich ist (z. B. leichte Pigmentierungen). Als zentrale, adverse und grenzwertrelevante Wirkungen werden die Entzündungen des respiratorischen Epithels der Nase von Mäusen nach chronischer Belastung mit einem NOAEL von  $0,56 \text{ mg/m}^3$  angesehen.

## **CMR-Endpunkte**

### **Mutagenität**

Hexachlorcyclopentadien erwies sich in den meisten in vitro Tests als negativ. Schwesterchromatidaustausche und Chromosomenaberrationen in CHO-Zellen in vitro konnten in Zellkulturen aus Rattenleber und in einem in vivo Mikronukleustest in Mäusen nicht bestätigt werden. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass ein mutagenes Gefährdungspotenzial in vivo nicht vorliegt.

### **Kanzerogenität**

Bei einem Teil der männlichen Mäuse der o. g. 2-Jahres-NTP-Studie wurde nach 33 und 66 Wochen die Exposition gegen Hexachlorcyclopentadien ausgesetzt und die Tiere nach 2 Jahren untersucht. Es wurde eine statistisch signifikant erhöhte Inzidenz von Alveolar- und Bronchialkarzinomen im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet. Die Inzidenzen liegen jedoch innerhalb historischer Kontrollwerte. Außerdem war die Gesamtzahl aus Alveolar- und Bronchialkarzinomen im Vergleich zur Kontrolle nicht signifikant erhöht. Die Tumore sind nach 2-jähriger Exposition nicht aufgetreten, der Stoff ist außerdem nicht mutagen oder peroxisomenproliferierend. Zusammenfassend wird ein für den Menschen relevantes krebserzeugendes Potenzial nicht angenommen.

Eine grenzwertrelevante karzinogene Wirksamkeit liegt nicht vor.

### **Reproduktionstoxizität**

#### **Fertilitätsminderung**

Mehrgenerationenstudien mit Hexachlorcyclopentadien liegen nicht vor. Ovarialentzündungen traten in der chronischen Mäusestudie (NTP 1994) ab 0,56 mg/m<sup>3</sup> auf, lokale Wirkungen im Atemtrakt wurden allerdings bereits ab 0,11 mg/m<sup>3</sup> beobachtet. Die Autoren vermuten eine stressbedingte Immunschwäche, die Ovarialentzündungen sind den utero-ovariellen Klebsiellainfektionen anderer NTP-Mäusestudien ähnlich.

Schäden an den männlichen Gonaden sind in den chronischen NTP-Studien bis zur höchsten geprüften Konzentration von 2,28 mg/m<sup>3</sup> nicht aufgetreten. Hodengewichtserhöhungen, die in einer 30-Wochen-Inhalationsstudie in Wistar-Ratten bei 1,14 mg/m<sup>3</sup> beobachtet wurden, werden nicht als biologisch signifikant bewertet; die Wirkungen wurden von weiteren Organgewichtsveränderungen, hämatologischen Veränderungen und lokalen Wirkungen im Atemtrakt begleitet (in HCN 2003 zitiert als Clark et al. 1982).

Eine grenzwertrelevante fertilitätsmindernde Wirkung liegt nicht vor.

## Fruchtschädigung

Studien zur Entwicklungstoxizität nach inhalativer Belastung liegen nicht vor. Orale Studien wurden mit Ratten, Mäusen und Kaninchen durchgeführt. Bei Ratten und Mäusen wurden keine adversen Wirkungen auf Muttertiere und Nachkommen festgestellt. Bei Kaninchen (New Zealand White Rabbits), die 0, 5, 25 und 75 mg/kg KG/d vom 6. bis zum 18. Schwangerschaftstag erhielten und nach 29 Tagen untersucht wurden, zeigten sich Wirkungen in der höchsten Dosis (Murray et al. 1980). Eine erhöhte Mortalitätsrate, Diarrhoea und Körpergewichtsrückgang wurde bei den Muttertieren beobachtet. Die Fertilität, die durchschnittliche Zahl der Implantationen, der lebenden Feten, der Resorptionen pro Wurf, das fetale Körpergewicht oder die fetale Körperlänge (crown-rump length) waren nicht verändert. Dagegen wurde in der höchsten Dosis eine signifikant erhöhte Fetenzahl mit einer 13-ten Rippe, einer skelettalen Variation von geringerer Bedeutung, beobachtet. Bei 0, 5, 25, 75 mg/kg KG/d waren jeweils 34% (58/171), 35% (33/95), 42% (33/78) und 57% (44/77) Feten betroffen. Der NOAEL für Muttertiere und Nachkommen liegt bei 25 mg/kg KG/d. Die Art und Ausprägung des entwicklungstoxischen Effektes wird in Gegenwart deutlicher Maternaltoxizität nicht als spezifische Entwicklungstoxizität gewertet.

Eine grenzwertrelevante fruchtschädigende Wirkung liegt nicht vor.

## Ableitung des Grenzwertes

Startpunkt der Grenzwertableitung ist der NOAEL von 0,56 mg/m<sup>3</sup> für Entzündungen des respiratorischen Epithels in der Nase von Mäusen nach chronischer Belastung. Aufgrund der inhalativen und chronischen Exposition der Mäuse ergeben sich für die Interspeziesextrapolation und die Zeitextrapolation Faktoren von 1. Da verschiedene Spezies per inhalationem einer wiederholten Belastung ausgesetzt wurden, liegen Informationen zur Variabilität zwischen den Spezies vor, die als zusätzliche Informationen bei der Ableitung eines abschließenden Faktors für Intra- und Interspeziesvariabilität berücksichtigt werden können. Tabelle 1, die die NOAEL und LOAEL der verschiedenen subchronischen und chronischen Inhalationsstudien in Ratten (F344, SD, Wistar), Mäusen (B6C3F<sub>1</sub>) und Affen (Cynomolgus) darstellt, zeigt eine gewisse Homogenität der NOAEL/LOAEL-Werte. Die NOAEL-Werte der Rattenstudien liegen zwischen 1,13 und 2,28 mg/m<sup>3</sup>, die NOAEL-Werte in Mäusen zwischen 0,56 und 1,67 mg/m<sup>3</sup> und der in Affen bei 2,28 mg/m<sup>3</sup>. Sofern LOAEL-Werte ermittelt wurden, liegen diese bei Ratten zwischen 4,46 und 5,7 mg/m<sup>3</sup> und bei Mäusen zwischen 2,28 und 4,46 mg/m<sup>3</sup>. Zusätzlich ist zu bedenken, dass Affen, die dem Menschen phylogenetisch näher stehen als Nagetiere, den höchsten NOAEL-Wert aufwiesen. Aus diesen Gründen wird ein Variabilitätsfaktor von 1/3 als ausreichend betrachtet.

Extrapolationsschritte:

Interspeziesextrapolation	1
Zeitextrapolation	1
Intra- und Interspeziesvariabilität	1/3
0,56 mg/m <sup>3</sup> x 1/3 = 0,19 mg/m <sup>3</sup>	

Dem „Preferred Value Approach“ folgend resultiert ein Grenzwert von 0,2 mg/m<sup>3</sup>.

Tabelle 1: Subchronische und chronische Inhalationsstudien

Spezies, Stamm	Studiendauer	Dosierung (mg/m <sup>3</sup> )	NOAEL (mg/m <sup>3</sup> )	LOAEL (mg/m <sup>3</sup> ) kritische Wirkung	Autor
Ratte, F344	13 Wochen	0; 0,45; 1,67; 4,46; 11,14; 22,28	1,67	4,46 Entzündung und Plattenepithelmetaplasie des respiratorischen Epithels der Nase, Entzündung der Bronchien/ Bronchiolen	NTP 1994
Ratte, F344	2 Jahre	0; 0,11; 0,56; 2,28	2,28	-	NTP 1994
Ratte, SD	14 Wochen	0; 0,11; 0,56; 2,28	2,28	-	Rand 1982a
Ratte, Wistar	30 Wochen	0; 0,57; 1,13; 5,7	1,13	5,7 Degeneration des bronchioalveolären Epithels (Ödeme, Ulceration und Nekrose), leichte Schäden an Leber und Niere bei einigen Tieren	Clark et al. 1982
Maus, B6C3F <sub>1</sub>	13 Wochen	0; 0,45; 1,67; 4,46; 11,14; 22,28	1,67	4,46 Entzündungen des respiratorischen Epithels der Nase, Plattenepithelmetaplasie der Luftröhre, Letalität bei 7/20 Tieren	NTP 1994
Maus, B6C3F <sub>1</sub>	2 Jahre	0; 0,11; 0,56; 2,28	0,56	2,28 Entzündungen des respiratorischen Epithels der Nase	NTP 1994
Affe, Cynomolgus	14 Wochen	0; 0,11; 0,56; 2,28	2,28	-	Rand 1982a

Tabelle 2: Inzidenzen ausgewählter Wirkungen im Atemtrakt der 2-Jahres-Studie weibliche Ratten

	0 mg/m <sup>3</sup>	0,11 mg/mg <sup>3</sup>	0,56 mg/m <sup>3</sup>	2,28 mg/m <sup>3</sup>
Nase <sup>a</sup>	50	50	49	50
- Pigmentierung <sup>b</sup>	0	34** (1.0) <sup>c</sup>	47** (1.7)	48** (1.7)
Larynx	50	50	48	50
- Plattenepithelmetaplasie	9 (1.0)	20* (1.2)	15 (1.1)	24** (1.3)
Trachea	50	50	49	50
- Pigmentierung	0	0	0	1 (1.0)
Lunge	50	50	49	50
- bronchiole Pigmentierung	0	25** (1.0)	42** (1.1)	50** (1.8)
- peribronchiole Pigmentierung	3 (1,0)	1 (1,0)	4 (1,0)	27** (1,0)

## männliche Ratten

	0 mg/m <sup>3</sup>	0,11 mg/m <sup>3</sup>	0,56 mg/m <sup>3</sup>	2,28 mg/m <sup>3</sup>
Nase	48	50	49	50
- Pigmentierung	1 (1.0)	46** (1.1)	48** (1.5)	48** (1.8)
Trachea	50	50	48	50
- suppurative Entzündung - Pigmentierung	0 0	1 (2.0) 0	0 0	0 5* (1.0)
Lunge	50	50	49	50
- bronchiole Pigmentierung	0	0	0	49** (1,4)
- peribronchiole Pigmentierung	0	0	2 (1,0)	16** (1,5)

## weibliche Mäuse

	0 mg/m <sup>3</sup>	0,11 mg/m <sup>3</sup>	0,56 mg/m <sup>3</sup>	2,28 mg/m <sup>3</sup>
Nase	49	50	50	48
- suppurative Entzündung - Pigmentierung der Mucosa	4 (1,3) 0	0 40** (1.1)	3 (1,7) 48** (2.6)	40** (2,4) 41** (1.9)
Trachea	50	50	50	50
- Pigmentierung der Mucosa	0	6** (1.2)	43** (1.7)	42** (2.0)
Lunge	48	50	50	49
- Pigmentierung der Mucosa	0	0	27** (1.3)	44** (1.9)

## männliche Mäuse

	0 mg/m <sup>3</sup>	0,11 mg/m <sup>3</sup>	0,56 mg/m <sup>3</sup>	2,28 mg/m <sup>3</sup>
Nase	50	50	50	50
- suppurative Entzündung - Pigmentierung der Mucosa	0 0	0 45** (1.7)	1 (2,0) 50** (2.6)	36** (2,3) 44** (2.3)
Trachea	50	50	50	50
- Pigmentierung der Mucosa	0	29** (1.4)	48** (2.0)	48** (2.1)
Lunge	49	50	50	50
- Pigmentierung der Mucosa	0	2 (1.0)	42** (1.5)	45** (2.1)

a: Zahl der Tiere mit mikroskopischer Organuntersuchung

b: Zahl der Tiere mit Schäden

c: durchschnittlicher Schweregrad: 1 = minimal, 2 = leicht, 3 = mäßig, 4 = deutlich

\*: p < 0.05, logistischer Regressionstest,

\*\* : p < 0.01, logistischer Regressionstest

Tabelle 3: Bisherige nationale und internationale Regelungen:

Land - Organisation	Grenzwert ppm	Grenzwert mg/m <sup>3</sup>	TWA	Bemerkung
Deutschland - AGS TRGS 900 (2004) - MAK (2003)	- -	- -	-	II b-Stoff
Niederlande - Ministry of Social Affairs and Employment	0,01	0,1	8 h	administrativer OEL
- Health Council of the Netherlands	0,0009	0,01	8 h	
Dänemark	0,01	0,1	8 h	
USA - ACGIH	0,01	0,1	8 h	TLV REL
- NIOSH	0,01	0,1	10 h	

## Literatur

- [1] Anon (1998) Kriterien für die Ableitung von gesundheitsbasierten Luftgrenzwerten bei limitierter Datenlage Bundesarbeitsblatt 10/98, 74-76
- [2] ATSDR (1999) Toxicological Profile for Hexachlorcyclopentadiene, U.S. Department of Health and Human Services
- [3] BUA (1988) Hexachlorcyclopentadien, BUA-Stoffbericht 25, VCH, ISBN 3-527-27870-2
- [4] HCN (2003) Health Council of the Netherlands: Committee on Updating of Occupational Exposure Limits Hexachlorcyclopentadiene; Health-based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2003; 2000/15OSH/081
- [5] MAK (2001) Hexachlorcyclopentadien, MAK-Begründung
- [6] Murray et al. (1980) Teratogenic potential of hexachlorcyclopentadiene in mice and rabbits, Toxicol Appl Pharmacol, 53, 4997-500
- [7] NTP (1994) Toxicology and carcinogenesis studies of hexachlorcyclopentadiene, No. 437
- [8] Rand et al. (1982a) Effects of inhalation exposure to hexachlorcyclopentadiene on rats and monkeys, J Toxicol Environ Health, 9, 743-760
- [9] Rand et al. (1982b) The Clara cell: an electron microscopy examination of the terminal bronchioles of rats and monkeys following inhalation of hexachlorcyclopentadiene, 10, 59-72
- [10] Wang und MacMahon (1979) Mortality of workers employed in the manufacture of chlordane and heptachlor, J Occup Med, 21, 745-748
- [11] WHO (1991) Hexachlorcyclopentadiene, Environmental Health Criteria 120, ISBN 92-4-157120-9