

Lindane¹⁾ / γ -1,2,3,4,5,6-Hexachlorocyclohexane

[Lindan]

MAK value documentation in German language

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

DOI: 10.1002/3527600418.mb5889d0067

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the maximum concentration at the workplace (MAK value) of lindane [58-89-9] and its classification in category 4 for carcinogenic substances considering all toxicological endpoints. In several studies an increased risk of non-Hodgkin lymphoma for lindane users in agriculture is described. After controlling for other pesticides, the risk decreased. Exposure or biomonitoring data are not available from these studies. From the viewpoint of the Commission, the studies are not sufficient to classify lindane as a human carcinogen. Because of its tumour-promoting effects on the liver of the rat and the liver carcinogenicity in the mouse, lindane is still classified in category 4 for carcinogenic substances.

The critical toxic effects of lindane are immunotoxic and immunomodulating effects. After inhalation exposure, NOAECs of 0.6 mg/m³ (rat) and 1 mg/m³ (mouse) can be derived for histological changes of the spleen, thymus and bone marrow and NOAELs of 0.45 mg/kg body weight for rats and 2 mg/kg body weight for mice for immunological effects. Excluding skin contact, exposure to the MAK value of 0.1 mg/m³ for the inhalable fraction results in a daily intake of 0.014 mg/kg body weight (100 % absorption, 70 kg body weight and 10 m³ respiratory volume) for humans. In this low concentration range, an inhibition of immunological responses is not likely and the MAK value is confirmed.

Damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is not exceeded; therefore, the assignment to Pregnancy Risk Group C is confirmed as well.

Skin contact may contribute significantly to systemic toxicity and the "H" notation is confirmed. Sensitization is not expected from the available data.

Keywords

Lindan; gamma-1,2,3,4,5,6-Hexachlorocyclohexan; gamma-HCH; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Kanzerogenität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

Author Information

¹ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* Email: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

1) The substance can occur simultaneously as vapour and aerosol.

Lindan¹⁾

[58-89-9]

Nachtrag 2019

| | |
|---|---|
| MAK-Wert (1998) | 0,1 mg/m³ E \triangleq 0,0083 ml/m³ |
| Spitzenbegrenzung (2002) | Kategorie II, Überschreitungsfaktor 8 |
| Hautresorption (1966) | H |
| Sensibilisierende Wirkung | – |
| Krebserzeugende Wirkung (1998) | Kategorie 4 |
| Fruchtschädigende Wirkung (1998) | Gruppe C |
| Keimzellmutagene Wirkung | – |
| BAT-Wert (2000) | 25 µg/l Serum |

1 ml/m³ (ppm) \triangleq 12,1 mg/m³ **1 mg/m³ \triangleq 0,083 ml/m³ (ppm)**

Seit der letzten Begründung aus dem Jahr 1998 (Begründung 1998) und dem Nachtrag zur Spitzenbegrenzung und zur Genotoxizität aus dem Jahr 2002 (Nachtrag 2002) wurden neue Daten zu mehreren Endpunkten veröffentlicht, die eine Überprüfung der Einstufung und des MAK-Wertes erfordern.

Die insektizide Wirkung von Hexachlorcyclohexan (HCH) wurde im Jahr 1935 entdeckt, und seit dem Jahr 1942 wird γ -Hexachlorcyclohexan (Lindan) als Insektizid eingesetzt. Weltweit wurde es auch zur Behandlung von Hautparasiten, insbesondere von Krätzmilben und Läusen, und als Zusatz in Holzschutzmitteln eingesetzt. Höhepunkt der Produktion und Anwendung war Ende der 1960er Jahre, danach nahm die Produktion ab. Nach Verordnung EG Nr. 850/2004 ist die Verwendung von Lindan in Europa seit Anfang 2008 verboten. In den USA wurde Lindan seit dem Jahr 1976 nicht mehr hergestellt (ATSDR 2005), aber in großen Mengen importiert. Im August 2006 nahm die US EPA alle Registrierungen für die Verwendung von Lindan in der Landwirtschaft zurück (US EPA 2006). Es findet jedoch weiterhin Anwendung in der Bekämpfung von Krätzmilben und Läusen in den USA, wahrscheinlich auch in Indien und im Iran.

1) Der Stoff kann gleichzeitig als Dampf und Aerosol vorliegen.

1432 MAK Value Documentations

Bei der Synthese von Hexachlorcyclohexan aus Benzol und Chlor entsteht ein Isomerengemisch (technisches HCH), das sich aus 65 bis 70 % α -HCH, 7 bis 20 % β -HCH, 14 bis 15 % γ -HCH, 6 bis 10 % δ -HCH und 1 bis 2 % ϵ -HCH zusammensetzt. Von diesen ist nur das γ -Isomer für die insektizide Wirkung verantwortlich. Als Lindan bezeichnet man das Produkt, das zu mindestens 99 % aus γ -HCH besteht (Umweltbundesamt 2018). Es werden nur diejenigen Untersuchungen beschrieben, die mit Lindan (γ -Hexachlorcyclohexan) durchgeführt wurden.

Wirkungsmechanismus

Neurotoxizität

Die akute Intoxikation mit Lindan führt zu zentralnervösen Erscheinungen. Im Elektroenzephalogramm (EEG) lassen sich Veränderungen bis zum „grand mal“-Krampfyp ablesen, wobei es wahrscheinlich an den lipidhaltigen Membranen zu Permeabilitätsstörungen kommt. Ferner wurde gezeigt, dass Lindan die Aufnahme von Chloridionen in die inhibitorischen Synapsen des Gehirns hemmt. Dies scheint die Hauptursache der krampfinduzierenden Effekte von Lindan zu sein. Die Strukturähnlichkeit zu Picrotoxin führt zur Koppelung an die Picrotoxinbindungsstelle am äußeren Bereich des Chloridkanals, wodurch die Wirkung des Neurotransmitters γ -Aminobuttersäure (GABA) als Mediator des Chlorideintritts blockiert wird. Diese inhibitorischen GABA-Effekte ließen sich auch an Ratten in vivo nach einmaliger intraperitonealer Applikation dosisabhängig im Bereich von 5 bis 40 mg/kg KG nachweisen. Weiterhin erhöht Lindan die Erregbarkeit präsynaptischer cholinerg Neuronen an zentralen und peripheren Synapsen. An Nerv-Muskel-Präparaten wird bei Lindankonzentrationen von 5×10^{-5} bzw. 10^{-4} mol/l ein erheblicher Anstieg der Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin ausgelöst. Die ebenfalls vorhandene Hemmung von Na^+ -, K^+ -, Ca^{2+} -, Mg^{2+} - sowie Mg^{2+} -ATPasen durch Lindan kann die Calciumhomöostase zusätzlich beeinflussen, so dass dieser Wirkungsverbund die exzitatorische Aktivität im Zentralnervensystem bedingt (Begründung 1998).

Änderung von Cholinesterase-Aktivitäten

Nach akuter Gabe von 40 mg Lindan/kg KG i.p. war die Aktivität der Butyrylcholinesterase im Lobus olfactorius und im übrigen Großhirn bei Albinomäusen signifikant reduziert (Bano und Bhatt 2010).

Je 16 männlichen Wistar-Ratten wurden 0 oder 8 mg Lindan/kg KG in DMSO gelöst i.p. verabreicht, eine Lösemittelkontrollgruppe wurde mitgeführt. Jeweils acht Tiere wurden nach 0,5 und 8 Stunden getötet. In der mitochondrialen Fraktion der Großhirnrinde wurde nach 0,5 und nach 4 Stunden im Thalamus und im Nucleus caudatus eine signifikante Zunahme der Acetylcholinesterase-Aktivität gemessen (Vučević et al. 2009).

Immuntoxische Wirkung

In mehreren Übersichtsarbeiten werden verschiedene Wirkmechanismen für eine immuntoxische Wirkung von Pestiziden diskutiert. Beschrieben werden zunehmender oxidativer Stress, Dysfunktion der Mitochondrien, Zunahme der Apoptose, Stress des endoplasmatischen Retikulums, Inhibierung von Esterasen, erhöhte Autophagie und eine Störung des Ubiquitin-Proteasom-Systems (Mokarizadeh et al. 2015; Mrema et al. 2013). Das verstärkte Auftreten von Non-Hodgkin-Lymphomen bei Land- und Forstwirten könnte über diese Wirkmechanismen erklärt werden. Einige dieser möglichen Wirkmechanismen sind auch für Lindan nachgewiesen.

Oxidativer Stress/Schädigung der Mitochondrien/Apoptose

Die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies bei der Metabolisierung vieler Pestizide kann zur Zytotoxizität durch Schäden an Proteinen oder der DNA führen. Störungen der Signaltransduktion und der oxidativen Homöostase können die Folge sein. Unter experimentellen Bedingungen führt Lindan zur Bildung toxischer Sauerstoffradikale. Hinweise auf oxidativen Stress liegen sowohl aus In-vivo- als auch aus In-vitro-Untersuchungen (Begründung 1998) vor.

Saccharomyces cerevisiae wurde gegen 1,3 mM Lindan zwei Stunden lang exponiert. Die Expression verschiedener Gene wie ATX1, ARN1, HSP26, die mit oxidativem Stress und Detoxifizierung in Verbindung gebracht werden, war um mehr als das Zweifache erhöht (Parveen et al. 2003).

An der Ratten-PC12-Zelllinie (Phäochromozytom-Zellen) wurden Zytotoxizität, Apoptose und DNA-Fragmentierung nach Inkubation (6 bis 72 Stunden) mit Lindan in Konzentrationen von 0 bis 5000 µg/l untersucht. Bis zur höchsten Konzentration war keine erhöhte Zytotoxizität zu beobachten. Eine statistisch nicht signifikant erhöhte DNA-Fragmentierung trat nur bei einer Konzentration von 10 µg Lindan/l nach Inkubation in serumfreiem Medium auf. Ebenfalls bei niedrigen Konzentrationen wurden verschiedene Apoptosefaktoren (Bax, Bad, Cytochrom C, Caspase-3) geringgradig und nicht signifikant positiv induziert. Die Autoren fassen zusammen, dass Lindan keinen Einfluss auf die Apoptose dieser Zelllinie hat und Hinweise auf eine erhöhte DNA-Fragmentierung nur im unteren Dosisbereich vorliegen (Aoki et al. 2008).

Tierexperimentelle Untersuchungen

Männliche Wistar-Ratten erhielten einmalig über die Schlundsonde 5 mg Lindan/kg KG (in Olivenöl) verabreicht. Nach 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden wurden Apoptose-relevante Proteine wie Cytochrom c, Caspase-3 und -9, Fas und FasL in den Testes der Tiere untersucht. Nach sechs Stunden wurde ein Anstieg von zytosolischem Cytochrom c, Caspase-3 und -9 beobachtet, der sich bis zu 24 Stunden nach der Applikation verstärkte und dann abnahm, aber nicht den Kontrollwert nach 72 Stunden erreichte. Ebenfalls zeitabhängig stieg der Gehalt an Fas und FasL in Spermatozyten an. Gleichzeitig wurde nach drei Stunden eine Abnahme von NF-κB p65 mit Maximalwerten nach 12 und 24 Stunden im Zytosol, aber eine Zunahme im Zellkern beobachtet. Die Anzahl an apoptotischen Zellen nahm ebenfalls

1434 MAK Value Documentations

zeitabhängig zu (Saradha et al. 2009). Diese Studie zeigt Veränderungen bei Proteinen, die für die Apoptose relevant sind.

Jeweils 16 bis 20 männliche Wistar-Ratten wurden acht Wochen lang gegen 40 oder 80 mg Lindan/kg Futter (Reinheit 97 %; ca. 3,6 oder 7,2 mg/kg KG, Umrechnungsfaktor 0,09, nach EFSA (2012)) oder gegen 100 oder 200 mg Dichlordiphenyltrichloroethan (DDT)/kg Futter (Reinheit 95 %; ca. 9 oder 18 mg/kg KG) exponiert. Beide Stoffe zusammen wurden nicht eingesetzt. Zusätzlich wurde jeweils einer Gruppe gleichzeitig Ascorbinsäure verabreicht. Untersucht wurden Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen (TBARS) im Serum als Marker für Lipidperoxidation und die Superoxiddismutase-Aktivität der Erythrozyten. Die Ratten wurden 7 Tage vor Ende der Exposition intraperitoneal mit Schafserythrozyten immunisiert. Sowohl nach Gabe von DDT als auch nach der von Lindan waren die Konzentrationen an TBARS und die Superoxiddismutase-Aktivität dosisabhängig signifikant erhöht. Der Antikörpertiter war nach Lindan-Gabe in beiden Dosisgruppen und nach Gabe von DDT in der höheren Dosisgruppe signifikant vermindert. Die Effekte wurden durch Ascorbinsäure abgeschwächt. Die Autoren vermuten als möglichen Wirkungsmechanismus für die immuntoxische Wirkung die verstärkte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies. Als unterstützendes Argument sehen sie die negative Korrelation der TBARS-Konzentration und der Aktivitätserhöhung von Superoxiddismutase mit dem Antikörpertiter (Koner et al. 1998).

Nach akuter Gabe von 40 mg Lindan/kg KG i.p. waren im Großhirn von männlichen Albinomäusen die Katalaseaktivität und das Gesamtprotein signifikant reduziert und die Aktivität der Superoxiddismutase signifikant erhöht (Bano und Bhatt 2010).

Oxidativer Stress wurde in der Leber von männlichen Sprague-Dawley-Ratten nach einer einmaligen intraperitonealen Injektion von 50 mg Lindan/kg KG untersucht. Es konnten Hinweise auf oxidativen Stress wie eine erhöhte DNA-Bindungsaffinität von NF- κ B in der Leber, ein Rückgang von Glutathion oder eine Zunahme des Sauerstoffverbrauchs sowie der Proteinoxidation nachgewiesen werden (Videla et al. 2004).

In der Studie von Anilakumar et al. (2009) ließ sich in der Rattenleber eine Induktion der Lipidperoxidation sowie eine erhöhte Aktivität antioxidativer Enzyme wie Superoxiddismutase, Katalase oder Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase erkennen.

Daten beim Menschen und an humanen Zelllinien

Lymphozyten von männlichen gesunden Nichtrauchern wurden in vitro zwei oder vier Stunden lang gegen 0,05 bis 10 μ g Lindan/l exponiert. Untersucht wurden die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, das mitochondriale Membranpotential, die Caspase-3-Aktivierung und die Apoptose. Die erhöhte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies und die Verringerung des mitochondrialen Membranpotentials waren ab der niedrigsten Konzentration statistisch signifikant und wesentlich stärker ausgeprägt als mit 1,2,4-Trichlorbenzol und Hexachlorbenzol. Die Caspase-3-Aktivität und die Induktion von Apoptose waren ab 5 μ g/l statistisch signifikant erhöht (Michalowicz et al. 2013).

Die Inkubation der humanen Brustzelllinie MCF-7 mit Lindan in Konzentrationen von 10^{-12} bis 10^{-10} M für 24 Stunden ohne metabolische Aktivierung zeigte einen erhöhten Anteil des anti-apoptotischen Proteins Bcl-2 sowie in PC-3 Zellen des pro-apoptotischen Proteins Bax. Die MCF-7-Zellen sind p53-Wildtyp-Zellen, während

PC-3 einen p53-defizienten Zelltyp darstellt. Die Inkubation mit höheren Lindan-konzentrationen (10^{-4} M) ließ einen erhöhten Anteil von Zellen in der G1-Phase sowie einen verminderten Anteil von Zellen in der G2/M-Phase erkennen. Das Protein p21^{WAF1/CIP1}, welches an der Zellzykluskontrolle beteiligt ist, wurde in MCF-7 Zellen vermehrt exprimiert (Kalantzi et al. 2004).

Als epigenetischer Endpunkt wurde die Phosphorylierung von Histon H2AX in verschiedenen humanen Zelllinien (Hepatomzellen HepG2, Neuroblastenzellen Sh-Sy5Y, Nierenfibroblasten ACHN, Kolonepithelzellen LS-174T) untersucht. Hierbei zeigte Lindan keinen Unterschied zur Lösungsmittelkontrolle (Grailot et al. 2012).

Calcium-Homöostase

Jeweils sechs weibliche Swiss-Mäuse erhielten 24 Wochen lang 0; 0,012; 0,12 oder 1,2 mg Lindan/kg KG mit dem Futter. In Lymphozyten nahm der Calcium-Einstrom nach vier Wochen um 17 %, 31 % und 14 % im Vergleich zur Kontrolle zu. Nach 12 Wochen Expositionsdauer nahm der Calcium-Einstrom um 24 %, 25 % und 25 % und nach 24 Wochen um 34 %, 35 % und 40 % ab. Diese Veränderungen im Calcium-Einstrom korrelieren mit der initialen Immunstimulation nach 4 Wochen und der nachfolgenden Immunsuppression nach 12 und 24 Wochen. Die Lymphozytenproliferation durch Lindan wurde von dem Calcium-Kanal-Blocker Verapamil und dem Calmodulin-Inhibitor Trifluoperazin gehemmt. Die Autoren vermuten, dass Lindan den Calciumeinstrom über Calciumkanäle moduliert. Lindan inhibiert die Proliferation der Lymphozyten, indem der Phosphatidylinositol-Umsatz reduziert wird und es zu einer Desorganisation der Membran kommt. Lindan inhibiert außerdem die Ca²⁺-ATPase der Ratte, was zu einem erhöhten intrazellulären Calciumspiegel führt. Ein erhöhter intrazellulärer Calciumspiegel kann eine T-Zellaktivierung bewirken (Meera et al. 1992, 1993).

Veränderungen in der Genexpression, Translokation t(14/18)

Bei 128 Landwirten, die gegen verschiedene Pestizide exponiert waren, wurde das Blut auf Translokation t(14,18) in aktivierten B-Lymphozyten im Vergleich zu 25 nicht exponierten Kontrollpersonen aus der gleichen geographischen Region untersucht. Die Beobachtungsdauer betrug neun Jahre. Eine Zunahme des t(14,18)-positiven-Klons betrug bei den Exponierten 253 %, in der Kontrollgruppe 87 %. Die Zunahme der Translokation in der Kontrollgruppe wurde auf das Alter der Probanden zurückgeführt, während das Altern in der Gruppe der Exponierten nicht den Translokationsanstieg erklären konnte. Allerdings trugen in beiden Gruppen nur wenige Klone die Translokation, deshalb gehen die Autoren von keiner genotoxischen Ursache, sondern von einer immunogenen Wirkung der eingesetzten Pestizide bei den Exponierten aus. In der Kontrollgruppe werden Umweltfaktoren wie etwa eine Hepatitis-C-Infektion als Ursache angesehen. Des Weiteren wurden verschiedene Faktoren untersucht, die in der Entstehung follikulärer Lymphome eine Rolle spielen, und mit Befunden in den translozierten Klonen exponierter Personen bzw. der Kontrollgruppe verglichen. Ein wichtiges Ereignis in der malignen Transformation der Lymphozyten ist die t(14/18)-Translokation, die vor allem mit dem follikulären Lymphom assoziiert ist. Durch die t(14/18)-Translokation wird das Bcl2-kodierende Gen dauerhaft aktiviert und damit die Apoptose verhindert. Ein weiterer wichtiger Punkt

in der Lymphomagenese ist die Phase der somatischen Hypermutation, in der es zu Einzelstrangbrüchen der DNA kommt und in der das Enzym Activation-Induced-Cytidine-Deaminase (AID) eine Rolle spielt. Durch die dauerhafte Aktivität dieses Enzyms in Lymphomen wird die genetische Instabilität erhöht. In den Klonen aller drei Gruppen wurden diese Faktoren nachgewiesen, allerdings in unterschiedlichen Ausmaßen (Agopian et al. 2009).

Polymorphismus fremdstoffmetabolisierender Enzyme

In einer Fall-Kontrollstudie wurde bei 169 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Non-Hodgkin-Lymphomen und dem Polymorphismus von sechs fremdstoffmetabolisierenden Enzymen (CYP1A1, GSTT1, GSTM1, PON1, NAT1, NAT2) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Non-Hodgkin-Lymphom-Erkrankung untersucht. In der Non-Hodgkin-Lymphom-Gruppe war die Inzidenz der GSTT1-Null- und PON1 (Paraoxonase A/A, A/B, BB)-Genotypen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht (34 % gegen 14 % und 24 % gegen 11 %). Für den GSTT1-Null- und PON1-BB-Genotyp ergaben sich deutlich signifikant erhöhte adjustierte Odds-Ratios (OR) von 4,27 (95%-KI: 2,4–7,61) bzw. 2,9 (95%-KI: 1,49–5,72) bei den Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten (Kerridge et al. 2002).

Enzyminduktion fremdstoffmetabolisierender Enzyme

Je 10 männliche Wistar-Ratten erhielten vier Tage lang oral über Schlundsonde 0; 2,5; 5; 10 oder 15 mg Lindan/kg KG und Tag. Zwei weitere Expositionsgruppen bekamen 15 oder 21 Tage lang 2,5 mg Lindan/kg KG. Im Gehirn und in den Lymphozyten wurden 24 Stunden nach der letzten Gabe die Gesamt-RNA und die Mikrosomen untersucht. In den Mikrosomen wurden die Aktivitäten von 7-Ethoxyresorufin-O-Deethylase, 7-Pentoxyresorufin-O-Dealkylase und N-Nitrosodimethylamin-Demethylase bestimmt und die Proteingehalte an CYP1A1/1A2, CYP2B1/B2 und CYP2E1 gemessen. Eine weitere Gruppe erhielt zur Aktivitätsbestimmung von MAP-Kinase und c-jun 15 mg Lindan/kg KG 120 Minuten lang und zusätzlich wurden alle 15 Minuten Zwischentötungen vorgenommen. Lindan induzierte sowohl dosis- als auch zeitabhängig die Aktivitäten von Ethoxyresorufin-O-Deethylase, 7-Pentoxyresorufin-O-Dealkylase und N-Nitrosodimethylamin-Demethylase, sowie den Protein- und RNA-Gehalt an CYP1A1, 1A2, 2B1/B2 und 2E1 im Gehirn und in den Lymphozyten. Ab einer Dosis von 10 mg/kg KG waren die Ergebnisse statistisch signifikant erhöht. Im Gehirn war die Induktion ca. doppelt so hoch wie in den Lymphozyten. Nur innerhalb der ersten 75 bzw. 90 Minuten erfolgte eine Zunahme der ERK1-MAP-Kinase- und c-jun-Aktivität, aber keine Zunahme der Aktivität von ERK2-MAP-Kinase sowohl im Gehirn als auch in den Lymphozyten. Keine Änderung wurde bei der Phosphorylierung von p38 beobachtet (Khan et al. 2013).

Humane Zelllinien (JEG-3-Zellen, transfizierte humane embryonale Nieren-293-Zellen) wurden 10 Minuten bis 18 Stunden mit 0, 25, 50 oder 75 μ M Lindan inkubiert. Es trat keine Zytotoxizität auf. Nach 10- bzw. 30-minütiger Inkubation nahm die Aromatase-Aktivität konzentrationsabhängig zu, nach 30 Minuten bzw. einer Stunde bis 18 Stunden erfolgte eine konzentrations- und zeitabhängige Inhibierung. Mit dieser Studie wurde eine Modulation der Aromatase-Aktivität *in vitro* gezeigt, was zu einer Störung der Östrogen-Biosynthese führen könnte (Nativelle-Serpentini et al. 2003).

Mit Lindan assoziierte genetische Veränderungen

Bei Arbeitern in der Agrarwirtschaft (Feldfrucht- und Gemüsezüchter, Ackerbauer) wird eine Assoziation zum diffusen-großzelligen B-Zell-Lymphom und für Ackerbauer zur chronisch-lymphatischen Leukämie oder zum kleinzelligen-lymphozytären Lymphom (siehe auch Abschnitt Kanzerogenität beim Menschen) (t Mannetje et al. 2016) beschrieben. Beide Lymphom-Formen tragen spezifische genetische Veränderungen (Blombery et al. 2015), von denen verschiedene ebenfalls in Lindan-exponierten Jurkat-T-Zellen (6-stündige Exposition gegen 130 μM Lindan) nachgewiesen wurden. So führte die Exposition in Jurkat-Zellen u. a. zur Überexpression von Bcl6, das wie Bcl2 während der Lymphomagenese transloziert wird. Das überexprimierte PELI1 ist an der Aktivierung des NF- κ B-Signalweges beteiligt. Die überexprimierte Proteinphosphatase DUS10 reguliert über die Dephosphorylierung von p38 die MAP-Kinasen-Aktivität. Es wurde gezeigt, dass eine Inhibierung dieser Phosphorylierung die Bcl-2-Expression reduziert (Shao et al. 2013). Diese Untersuchungen weisen auf genetische Veränderungen infolge einer Lindanexposition hin, allerdings kann deren Bedeutung in der Pathogenese der Lymphomentwicklung derzeit nicht abgeschätzt werden.

Toxikokinetik und Metabolismus

In der Begründung von 1998 wurde eine inhalative Resorption von 50 % berichtet. Diese Angabe ist jedoch im Originalzitat selbst nicht belegt, und in einer umfangreichen Darstellung der Daten zu Lindan (ATSDR 2005) wird keine quantitative Resorption für Lindan angegeben. Die orale Resorption von Lindan aus technischem Hexachlorcyclohexan beträgt bei Ratten 99,4 % (ATSDR 2005). Die dermale Resorption hängt vom Lösungsmittel ab (Begründung 1998).

Seither publizierte Studien mit epikutaner Applikation beim Menschen sind im Folgenden dargestellt. Vier Freiwilligen wurde 1 ml eines kommerziell erhältlichen Holzschutzmittels, das 3 mg Lindan pro ml White Spirit enthält, auf 75 cm^2 des Unterarms aufgetragen, die Applikationsstelle nach sechs Stunden gewaschen und das Stratum corneum durch Klebeband entfernt. Aus der Differenz der applizierten Menge zur abgewaschenen und im Stratum corneum enthaltenen Menge wurde eine Resorption von 60 % nach 6 Stunden bestimmt. Die Spitzenkonzentration von Lindan im Plasma betrug $0,47 \pm 0,14 \mu\text{g/l}$. Die Eliminationshalbwertszeit lag bei 25 bis 58 Stunden. Als Metaboliten wurden weniger als 1 % der applizierten Dosis als 2,4,6-, 2,3,5- und 2,4,5-Trichlorphenol-Glucuronide im 72-Stunden-Urin bestimmt (Dick et al. 1997). Daraus ergibt sich eine Resorptionsgeschwindigkeit von 4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde. Unter Standardbedingungen (eine Stunde, 2000 cm^2 Hautoberfläche) würden demnach 8 mg aufgenommen werden. Mit den Daten von Dick et al. (1997) wurde ein PBPK-Modell aufgestellt und eine initiale Permeabilitätskonstante von $1,52 \times 10^{-3} \text{ cm/Stunde}$ sowie eine finale Permeabilitätskonstante von $1,33 \times 10^{-4} \text{ cm/Stunde}$ abgeleitet (Sawyer et al. 2016). Ein ähnlicher Versuch mit Aceton als Lösungsmittel ergab eine dermale Resorption von 10 % bei einer aufgetragenen Menge von 120 mg Lindan. Die Applikation in Aceton ist jedoch keine Arbeitsplatz-typische Exposition (Dick et al. 1997)

Erfahrungen beim Menschen

Fallstudien

Eine 37 Jahre alte Frau verwendete dreimal im Abstand von zehn und drei Tagen eine Lindan-haltige Lotion zur Behandlung von Krätze. Nach der dritten Anwendung am Oberkörper, am Gesicht und unter den Armen wurde am darauf folgenden Tag die Lotion nicht abgewaschen. Nach 18 Stunden zeigten sich die ersten zentralnervösen Symptome, wie Gesichtszucken, unkontrollierte Zuckungen sowie Schwierigkeiten beim Sprechen und Denken. Es entwickelten sich Parästhesien an Händen und Füßen sowie myoklonische Krämpfe. Zusätzlich trat starke Übelkeit auf. Nach Behandlung mit Muskelrelaxantien waren nach acht Tagen Inkontinenz, akute Rhabdomyolyse sowie zentralnervöse Hyperaktivität mit auditiven und visuellen Halluzinationen zu beobachten. Nach über einem Jahr unter Behandlung mit hohen Dosen Valium galt die Patientin wieder als gesund, und eine Medikation mit Valium war nicht mehr erforderlich. Dieser Fall ist einer der schwersten beschriebenen Intoxikationen mit Lindan (Hall und Hall 1999).

Es wurden 20 Patienten nach einer Lindanintoxikation im Zeitraum von 1997 bis 2001 im Krankenhaus mit einem Acetylcholin-Inhibitor (Atropin) behandelt und 7 bis 21 Tage lang betreut. Als Kontrollgruppe dienten 20 gesunde Personen, die nicht gegen Lindan oder andere chlororganische Pestizide exponiert waren. Innerhalb von 24 Stunden und 10 Tagen wurden Blutproben genommen und auf IgG, IgM, IgA, IgE und Cytokine (IL2, IL4, TnF- α und IFN- γ) untersucht. Die Lindan-Konzentrationen im Blut betrugten 0,25 bis 1,3 mg/l. Bei den Kontrollpersonen wurde kein Lindan im Blut nachgewiesen. Routinemäßig durchgeführte hämatologische und biochemische Parameter zeigten bei den Patienten keinen auffälligen Befund. Die Acetylcholinesterase-Aktivität war bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen statistisch nicht signifikant reduziert. Die Serum-Immunglobulin-Konzentrationen waren bei den Patienten in der gleichen Größenordnung wie bei den Kontrollpersonen. Die Cytokine IL-2, IL-4 und TNF- α waren bei den Patienten signifikant erhöht und korrelierten positiv mit der Lindankonzentration im Blut. IFN- γ war signifikant reduziert. Von Atropin ist bisher keine Wirkung auf die zellvermittelte oder humorale Immunantwort bekannt (Seth et al. 2005).

Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

Reproduktionstoxizität

Fertilität

Die Spermien von jeweils 50 fertilen und infertilen Männern wurden auf Zahl, Überlebensrate und Beweglichkeit sowie auf Y-chromosomale Mikrodeletionen (Yq-Mikrodeletionen) untersucht. Weiterhin wurden in der Samenflüssigkeit die

Konzentrationen an Hexachlorcyclohexan-Isomeren gemessen. Ein signifikanter Unterschied der Konzentration an Lindan (γ -HCH) in der Spermienflüssigkeit fertiler und infertiler Männer wurde nicht beobachtet. Die Summe aller HCH-Isomeren war bei den infertilen Männern erhöht, die von β -HCH signifikant. In der Gruppe der infertilen Männer waren die Gesamtzahl, die Anzahl pro ml, die Überlebensrate und die Beweglichkeit der Spermien im Vergleich zu den fertilen Männern signifikant reduziert. Bei den fertilen Männern traten keine Yq-Mikrodeletionen auf, bei den infertilen Männern betrug der Anteil 20 % (10/50). Die Gruppe der infertilen Männer wurde noch weiter aufgeteilt bezüglich Oligospermie, Asthenospermie, Oligoasthenospermie und Azoospermie. In der Gruppe mit Asthenospermie korrelierte die Lindankonzentration mit der erniedrigten Spermienzahl signifikant (Khan et al. 2010). Da die Konzentration von Lindan in der Spermienflüssigkeit von fertilen und infertilen Männern nicht signifikant unterschiedlich war, lassen sich die Effekte nicht auf Lindan zurückführen. Ein Einfluss der Gesamtkonzentration aller Isomere ist jedoch möglich.

Die Spermien von 60 fertilen und 150 „infertilen“ Männern (keine Schwangerschaft der Partnerin innerhalb eines Jahres) wurden in Abhängigkeit von der Lindankonzentration in der Spermienflüssigkeit untersucht. Die Probanden wurden in vier Konzentrationsgruppen eingeteilt: Kontrolle (53 Männer; $< 5,32 \mu\text{g Lindan/l}$), niedrige Belastung (53 Männer; $5,32\text{--}15,67 \mu\text{g/l}$) mittlere Belastung (52 Männer; $15,68\text{--}18,9 \mu\text{g/l}$) und hohe Belastung (52 Männer; $19\text{--}39,04 \mu\text{g/l}$). Die Spermienmotilität war ab $5,32 \mu\text{g/l}$ reduziert, aber der Effekt trat nicht konzentrationsabhängig auf. Keine Veränderungen wurden bezüglich Farbe, Geruch, Viskosität, pH-Wert und Volumen der Samenflüssigkeit beobachtet. Von 12 gesunden Männern wurden die Spermien 30 Minuten bis 96 Stunden gegen unterschiedliche Lindankonzentrationen (k. w. A.) exponiert. Nach 12 Stunden nahm die Motilität konzentrationsabhängig signifikant ab (Pant et al. 2013).

An einer epidemiologischen Studie nahmen 85 fertile Männer und 193 „infertile“ Männer teil, bei deren Partnerin es innerhalb eines Jahres zu keiner Schwangerschaft gekommen war. Die Gruppen waren bezüglich Alter, Ernährungsgewohnheiten und Raucherstatus gleich. Im Vergleich zu den fertilen Männern waren die Lindankonzentration in der Spermienflüssigkeit signifikant erhöht (fertile: $3,1 \pm 1,37 \mu\text{g/l}$, „infertile“ $18,64 \pm 6,36 \mu\text{g/l}$), ebenso reaktive Sauerstoffspezies, Lipidperoxidation und Spermien mit depolarisierten Mitochondrien. Signifikant reduziert waren die Spermienmotilität und die Spermienkonzentration bei den „infertilen“ Männern (Pant et al. 2014). Da das Ergebnis ebenso auch für p,p'-Dichlordiphenyldichloroethen (DDE) ausfiel, kann nicht entschieden werden, ob die Effekte allein auf Lindan zurückzuführen sind. Ein möglicher Einfluss auf die männliche Fertilität von chlororganischen Verbindungen ist jedoch wahrscheinlich.

In vitro

Spermien wurden für 15 Minuten gegen Lindan in Konzentrationen von 0; 0,1; 1; 5; 15 und $30 \mu\text{M}$ inkubiert und anschließend mit Progesteron oder der Lösungsmittelkontrolle 60 Minuten lang inkubiert. Lindan inhibierte ab der niedrigsten Konzentration dosisabhängig die spontane und die Progesteron-stimulierte Akrosom-Reaktion und erhöhte den Calcium-Einstrom in die Spermien (Silvestroni und Palleschi 1999).

1440 MAK Value Documentations

Spermien von gesunden Männern wurden fünf Stunden lang gegen Konzentrationen von 0; 0,03; 0,3 oder 3 µg Lindan/l inkubiert. Die Spermienbeweglichkeit und -lebensfähigkeit sowie die Calcium-abhängige Spermien-Akrosom-Reaktion blieben unbeeinflusst (Pflieger-Bruss et al. 2006).

Endometriose

In einer Kohortenstudie an insgesamt 473 berufstätigen Frauen im Alter von 18 bis 44 Jahren, davon 190 mit Endometriose, wurde eine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten von Endometriose und der Lindankonzentration im Körperfett beobachtet (Buck Louis et al. 2012). Ob ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Wirkung von Lindan und dem Auftreten von Endometriose besteht, ist unklar.

Entwicklungstoxizität

Umweltstudien, die einen Zusammenhang zwischen chlororganischen Stoffen in Blut, Nabelschnurblut oder Plazenta und Effekten auf Schwangerschaftsdauer, Geburtsgewicht, Geburtsgröße, Wachstumsverzögerungen oder Missbildungen bei Neugeborenen untersuchten, werden aufgrund der Mischexposition nicht zur Bewertung der Entwicklungstoxizität herangezogen (Fenster et al. 2006; Fernandez et al. 2007; Gerhard et al. 1998; Siddiqui et al. 2003; Tyagi et al. 2015).

Genotoxizität

Von 50 Frauen (Nichtraucherinnen), die in der Landwirtschaft in Mexiko tätig waren, wurde das Blut und das Nabelschnurblut ihrer neugeborenen Kinder auf Pestizide sowie auf die Bildung von Mikronuklei und DNA-Schäden (Comet-Assay, Monozysten) hin untersucht. Die Frauen selbst verwendeten die Pestizide nicht. Im Nabelschnurblut betrug die Konzentration an Lindan mit 995 ng/g Blutfett (Medianwert, Quartil: 695–1193 ng/g Blutfett) mehr als doppelt so viel wie im Blut der Mütter (Medianwert: 391 ng/g Blutfett, Quartil: 252–638 ng/g Blutfett). Auch bei allen anderen Pestiziden war die Konzentration im Nabelschnurblut deutlich höher als im Blut der Mütter, mit Ausnahme von DDE. Im Blut der Mütter wurde im Vergleich zum Nabelschnurblut eine signifikant erhöhte Mikronukleus-Rate gemessen. Keine Effekte wurden auf die Bildung von nukleoplasmatischen Brücken und „Chromatin bud“ (Kernknospen oder Kernknospung) beobachtet. In den Blutzellen der Nabelschnur war die DNA-Strangbruchrate im Vergleich zu den Blutzellen bei den Müttern signifikant erhöht. Die Erhöhung korrelierte nicht mit den Lindankonzentrationen (Alvarado-Hernandez et al. 2013).

In einer Längsschnittstudie an 210 Beschäftigten (28 % Raucher, 40 % Alkoholiker), die ein bis 25 Jahre in der Landwirtschaft in Indien tätig waren, wurden zwischen Dezember 2003 und Januar 2006 Blutproben auf DNA-Schäden (Comet-Assay) hin untersucht. Jeder Landwirt war seine eigene Kontrolle. Der Kontrollwert wurde 5 bis 6 Monate nach der ersten Blutprobe erhoben, in dieser Zeit war die Expositionskonzentration niedrig (k. w. A.). Zusätzlich wurden 50 altersadjustierte gesunde Männer (Nichtraucher) als Kontrollgruppe verwendet. Bei 35,7 % der exponierten Landwirte

traten DNA-Schäden auf, dagegen nur bei 8 % in der altersadjustierten Kontrollgruppe. In der Zeit mit geringer Exposition sank der Anteil mit erhöhten DNA-Schäden auf 25 % (Kaur et al. 2011). Da keine Differenzierung nach unterschiedlichen Pestiziden vorgenommen wurde und keine Angaben zur Expositionshöhe vorliegen, kann diese Studie zur Bewertung der Genotoxizität von Lindan nicht herangezogen werden.

Kanzerogenität

Fall-Kontroll-Studien

In einer populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie in den USA wurden, nach Befragung von Landwirten, Daten von 987 Fällen von Non-Hodgkin-Lymphomen und 2895 Kontrollen erhoben. Adjustiert wurde nach Alter, Wohnsitz und der Beantwortung direkt oder über einen Vertreter/Bevollmächtigten. Bei Landwirten, die angaben jemals gegen Lindan exponiert gewesen zu sein, war das Odds Ratio für Non-Hodgkin-Lymphome mit 1,5 (95%-KI: 1,1–2) statistisch signifikant erhöht (93 Fälle/151 Kontrolle), ohne Adjustierung gegen andere Pestizide. Nach Adjustierung gegen unterschiedliche Pestizide blieb das erhöhte Risiko bis auf wenige Ausnahmen bestehen. Landwirte, deren erste Verwendung von Lindan mehr als 20 Jahre zurücklag und die vier Tage und weniger exponiert waren, hatten ein Risiko von 1,4 (95%-KI: 0,5–4,3). Diejenigen, die fünf oder mehr Tage exponiert waren, hatten ein Risiko von 2,5 (95%-KI: 0,6–11,7). Die Fallzahlen sind mit 11 und 5 exponierten Fällen jedoch so klein, dass eine zuverlässige Aussage nicht möglich ist. Bei Landwirten, die mehr als 10 Tage exponiert waren, stieg das Risiko auf 3,3 (95%-KI: 0,8–13,8) an. Es gibt keine Erklärung dafür, warum das Risiko bei den direkt befragten Landwirten (78 Fälle/123 Kontrollen) niedriger war (1,3; 95%-KI: 0,9–1,8), als bei denjenigen, deren Befragung über Vertreter/Bevollmächtigte (14 Fälle/27 Kontrollen; 2,1; 95%-KI: 1,0–4,4) erfolgte. Die Autoren sehen keine starke Assoziation zwischen der Entstehung von Non-Hodgkin-Lymphomen und der Exposition gegen Lindan, aber ein Beitrag ist nicht auszuschließen. Pestizidanwender haben ein erhöhtes Risiko für eine Erkrankung am Non-Hodgkin-Lymphom, die Zuordnung zu einem bestimmten Pestizid in dieser Studie ist nicht möglich (Blair et al. 1998).

Aufgrund der Zunahme der Inzidenzrate an Non-Hodgkin-Lymphomen in den letzten 25 Jahren in Kanada wurde eine populationsbasierte Fall-Kontrollstudie an Pestizidanwendern durchgeführt, die mehr als 10 Stunden im Jahr gegen Pestizide, Gemische oder Einzelstoffe, exponiert waren. Eine vollständige Befragung wurde bei 179 Fällen von Non-Hodgkin-Lymphomen und 456 Kontrollen erhoben, von denen jeweils 15 bzw. 23 gegen Lindan exponiert waren. Die Auswertung erfolgte dann aber an 517 Fällen und 1506 Kontrollen, die Gründe dafür werden in der Publikation nicht erläutert. Das Odds-Ratio errechnete sich, auch nach Adjustierung gegen Masern, Mumps, Krebs, Krebsvorgeschichte in der Familie und Alter, auf 2,06 (95%-KI: 1,01–4,22) und war damit statistisch signifikant erhöht. Eine Fehlklassifizierung bezüglich der Exposition und ein „recall bias“ (Erinnerungsbias) kann nicht ausgeschlossen werden (McDuffie et al. 2001). Warum die Auswertung nicht nur mit den Fällen und

Kontrollen der vollständigen Befragung durchgeführt wurde, wird von den Autoren nicht angegeben und schränkt damit die Aussagekraft der Studie ein.

In einer Fall-Kontroll-Studie an insgesamt 266 Schafzüchtern auf Island wurde der Zusammenhang zwischen der Exposition gegen Hexachlorcyclohexan-Isomere und dem Risiko an Non-Hodgkin-Lymphomen zu erkranken im Zeitraum von 1962 bis 2003 (45 Fälle an Non-Hodgkin-Lymphomen, 221 Kontrollen) untersucht. Seit dem Jahr 1947 wurde eine Mischung aus Hexachlorcyclohexan-Isomeren (Gammatox®, technisches HCH) für die Bekämpfung von Ektoparasiten (Milben) bei Schafen eingesetzt. Seit Mitte der 1970er Jahre bestand die Lösung ausschließlich aus Lindan. Adjustiert wurde nach dem Alter der Schafzüchter. Zum „Tauchen“ der Schafe wurden keine anderen Insektizide oder Herbizide verwendet, so ist davon auszugehen, dass die Schafzüchter nur gegen Hexachlorcyclohexan-Isomere exponiert waren. Als Surrogat für die Lindan-Exposition wurde die Anzahl der „getauchten“ Schafe verwendet. Als Kontrollgruppe wurden Schafzüchter verwendet, die weniger als 100 Schafe „tauchten“. In Abhängigkeit von der Anzahl der Schafe und adjustiert nach dem Alter der Schafzüchter wurden OR von 3,83 (95%-KI: 1,58–9,31) bei 100 bis 199 Schafen und OR von 3,44 (95%-KI: 1,31–9,04) bei über 200 Schafen bestimmt. Die Autoren diskutieren die kleinen Fallzahlen und andere mögliche Confounder, wie genetische Faktoren, Immundefizienz, Lebensumstände und andere berufliche Expositionen, nach denen nicht adjustiert wurde. Sie gehen jedoch davon aus, dass das dreifach erhöhte Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome bei diesen Schafhaltern mit Hexachlorcyclohexan-Isomeren in Verbindung gebracht werden kann (Rafnsson 2006). Da erst seit Mitte der 1970er Jahre die Lösung aus reinem Lindan bestand, ist für die Zeit davor von einer Exposition gegen eine Mischung aus den verschiedenen Isomeren auszugehen. Da auch keine Kontrollgruppe ohne Exposition untersucht wurde, kann die Studie nur Hinweise für ein erhöhtes Non-Hodgkin-Lymphom-Risiko liefern.

EPILYMPH-Fall-Kontrollstudie: Im Zeitraum von 1998 bis 2003 traten bei insgesamt 4810 Pestizidanwendern aus sechs europäischen Ländern (Spanien, Frankreich, Deutschland, Italien, Irland, Tschechien) 2348 Fälle von Lymphomen auf. Daten zur Expositionshöhe, Expositionsdauer, Art und Verwendung unterschiedlicher Pestizide erfolgte über Interviews. Dabei wurden weiterhin Daten zu soziodemographischen Faktoren, Lebensstil, Gesundheitszustand und Arbeitsplätzen, an denen ein Jahr und länger gearbeitet wurde, erhoben. Auf Basis dieser Angaben wurden vier Expositionsgruppen definiert: nicht, niedrig (< 50 Tage/Jahr), mittel (51–100 Tage/Jahr) und hoch (> 101 Tage/Jahr) exponiert. Die kumulative Exposition wurde für jede Pestizidgruppe bestimmt. In der Gruppe der chlororganischen Verbindungen, die auch Lindan beinhaltete, traten keine erhöhten Risiken für Lymphome insgesamt (Fälle 33, Kontrolle 37, OR: 0,9; 95%-KI: 0,6–1,5) und für B-Zell-Lymphome (Fälle 27, Kontrolle 37, OR: 0,9; 95%-KI: 0,5–1,4) auf; für chronisch lymphatische Leukämie war das Risiko statistisch nicht signifikant erhöht (Fälle 10, Kontrolle 37, OR: 1,2; 95%-KI: 0,6–2,5). Eine Zunahme der Risiken mit der kumulativen Exposition ließ sich nicht nachweisen (Cocco et al. 2013). Diese Studie liefert somit keine Hinweise auf ein erhöhtes Lymphom-Risiko nach Exposition gegen chlororganische Pestizide.

Metaanalyse: Weiterhin wird im Folgenden eine der größten Metaanalysen von 10 internationalen Studien beschrieben, die den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von vier verschiedenen Subtypen von Non-Hodgkin-Lymphomen in verschiedenen Berufsgruppen untersucht. Angaben, gegen welche einzelnen Chemikalien die Beschäftigten exponiert waren, wurden nicht gemacht. Insgesamt wurden 10 046 Fälle und 12 025 Kontrollen vom „InterLymph Consortium“ analysiert. Die Diagnose von diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL, 3061 Fälle), follikulärem Lymphom (FL, 2140 Fälle), chronisch-lymphatischer Leukämie/kleinzellig lymphozytärem Lymphom (CLL/SLL, 1014 Fälle) und peripherem T-Zell-Lymphom (PTCL, 632 Fälle) erfolgte in den Jahren von 1988 bis 2004. Es wurden drei Expositionsgruppen nach Expositionsdauer < 1 Jahr, 1 bis 10 Jahre und > 10 Jahre gebildet. Adjustiert wurde nach Alter, Geschlecht, Untersuchungszentrum und Rauchverhalten, wobei Rauchen nicht als Confounder angesehen wird. Beschrieben wurden die Ergebnisse für Beschäftigte, die länger als 10 Jahre im jeweiligen Beruf tätig waren. Für Landwirte, die im Getreide- und Gemüseanbau jemals tätig waren, wurden OR für alle Non-Hodgkin-Lymphome von 1,26 (95%-KI: 1,05–1,51) und für alle Landwirte ein OR von 1,19 (95%-KI: 1,03–1,37) angegeben. Positive Assoziationen wurden zwischen dem Auftreten von DLBCL bei Landwirten im Pflanzenanbau und bei Waldarbeitern beobachtet. Auch für Landwirte im Pflanzenanbau wurden positive Assoziationen für CLL/SLL und PTCL gesehen, nicht jedoch für follikuläre Lymphome. Dagegen wurden für Landwirte in der Viehwirtschaft keine positiven Assoziationen beobachtet (t Mannetje et al. 2016).

Kohortenstudien

Agricultural Health Study: In einer Kohortenstudie mit 54 306 Pestizidanwendern in North Carolina und Iowa wurde das Risiko an Non-Hodgkin-Lymphomen zu erkranken im Zeitraum von 1993–1997 untersucht. Die Expositionserfassung erfolgte in Form eines Fragebogens. In der ersten Befragung wurde für 50 Pestizide abgefragt, ob jemals oder nie eine Exposition vorlag, die Dauer der Anwendung und die Häufigkeit. An der zweiten Befragung (Exposition gegen 25 Pestizide) nahmen noch 25 291 Anwender teil. Die Nachbeobachtung erfolgte bis ins Jahr 2005.

Bezüglich der Auswertung zu Lindan liegen zwei Publikationen vor: Purdue et al. (2007) und Alavanja et al. (2014), die im Folgenden beschrieben werden.

Insgesamt wurden 523 Fälle von Non-Hodgkin-Lymphomen diagnostiziert. In der Gruppe der jemals gegen Lindan Exponierten traten 85 Fälle auf, in der Gruppe der Personen, die nicht gegen Lindan exponiert waren, 396 Fälle. Das relative Risiko betrug 1 (95%-KI: 0,8–1,2) und war damit nicht erhöht. Erfolgte die Auswertung nach Häufigkeit der Anwendung in Tagen (Lebenszeit), so ergab sich in der Gruppe mit mehr als 56 Tagen (bis zu 457 Tagen) ein statistisch signifikant erhöhtes relatives Risiko von 2,5 (95%-KI: 1,4–4,4). Bei Berücksichtigung der Häufigkeit der Anwendung in Tagen (Lebenszeit) und der Intensität der Anwendung ergab sich ein relatives Risiko von 1,8 (95%-KI: 1,0–3,2). In beiden Gruppen ist die Fallzahl mit 14 Fällen als sehr gering zu bewerten. Erfolgte eine Adjustierung nach DDT, waren die Risiken noch erhöht, aber statistisch nicht mehr signifikant. Die berechneten Risiken für unterschiedliche Lymphomtypen sind in Tabelle 1 dargestellt.

1444 MAK Value Documentations

Die Autoren gehen von einer Assoziation zwischen der Exposition gegen Lindan und der Entstehung von Non-Hodgkin-Lymphomen aus, die weiterer Abklärung bedarf (Alavanja et al. 2014).

Nach Auswertung der Daten geben Purdue et al. (2007) nach Exposition gegen Lindan in der Gruppe ein bis 22 Tage Lebenszeitexposition ein erhöhtes Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome von 1,9 (95-%-KI: 0,8–4,7) und in der Gruppe über 22 Tage von 2,1 (95-%-KI: 0,8–5,5) an. Adjustiert wurde nach Alter, US-Staat, Geschlecht, Bildungsstand, Rauchen, Alkoholkonsum, Krebsvorgeschichte in der Familie und Expositionstage gegen andere Pestizide. Erfolgte die Auswertung noch unter Berücksichtigung der Intensität der Lindananwendung (Angabe der Teilnehmer oder Angaben aus der Literatur), so errechneten sich relative Risiken von 1,6 (95-%-KI: 0,6–4,1) bzw. 2,6 (95-%-KI: 1,1–6,4).

Metaanalyse: Um den Zusammenhang zwischen einer Exposition gegen chlororganische Pestizide und einem erhöhten Risiko, an Non-Hodgkin-Lymphomen zu erkranken, zu untersuchen, wurde eine Metaanalyse mit insgesamt 37 epidemiologischen Studien durchgeführt. Kriterien für die Auswahl der Studien waren Exposition gegen DDT, DDE, Hexachlorbenzol, Hexachlorcyclohexan und Chlordan, Nachweis der Exposition über Messung in Körperflüssigkeiten oder Organen, Untersuchungsendpunkt Non-Hodgkin-Lymphome, Angabe der OR oder RR mit Konfidenzintervall oder detaillierte Angaben, um diese zu bestimmen. Auf Basis aller 13 Studien errechnet sich ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko von 1,4 (95-%-KI: 1,27–1,56) für Non-Hodgkin-Lymphome. Aufgrund der Metaanalyse ergab sich für die einzelnen Stoffe DDE (OR 1,38; 95-%-KI: 1,14–1,66), Hexachlorcyclohexan (OR 1,42; 95-%-KI: 1,08–1,87), Hexachlorbenzol (OR 1,54; 95-%-KI: 1,20–1,99) und Chlordan (OR 1,93; 95-%-KI: 1,51–2,48) ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome. Nach Exposition gegen DDT war das Risiko, an Non-Hodgkin-Lymphomen zu erkranken, statistisch nicht signifikant erhöht (OR 1,02; 95-%-KI: 0,81–1,28) (Luo et al. 2016).

Unter Verwendung der Ergebnisse aus den Studien von Blair et al. (1998), McDuffie et al. (2001), Purdue et al. (2007) und Rafnsson (2006) wurde eine weitere Metaanalyse durchgeführt. Es ergab sich für gegen Lindan Exponierte ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome von 1,6 (95-%-KI: 1,2–2,2) (Schinasi und Leon 2014).

Tab. 1 Angabe der relativen Risiken für unterschiedliche Lymphomtypen (Alavanja et al. 2014)

| Lymphomtypen | jemals/nie exponiert | relatives Risiko (95-%-KI) |
|--|----------------------|----------------------------|
| Summe aus: kleinzellig lymphozytären Lymphom/chronisch-lymphatischer Leukämie/Mantelzellymphom | 27/113 | 1,2 (0,60–1,5) |
| großzelliges B-Zellymphom | 12/ 95 | 0,6 (0,30–1,1) |
| follikuläres B-Zellymphom | 16/ 41 | 1,7 (0,96–3,2) |
| multiples Myelom | 13/ 73 | 1,1 (0,50–2,0) |

Zusammenhang zwischen dem Umgang mit Nutztieren (Geflügel, Schwein, Rind, Schaf) und der Erkrankung an Non-Hodgkin-Lymphomen

Es wird davon ausgegangen, dass sich in Entwicklungsländern und tropischen Ländern 30 % aller Krebserkrankungen auf Infektionen zurückführen lassen, im Gegensatz zu 10 % in den Industrieländern (Efird et al. 2014).

In einer weiteren Auswertung der Agricultural Health Study (siehe oben) erfolgte eine Untersuchung zwischen der Größe des Tierbestandes, insbesondere Geflügel, und dem Krebsrisiko für Landwirte. Diese wurden nach ihrem Tierbestand und nach Beschäftigungen in der Viehzucht, bei tierärztlichen Untersuchungen, Schlachtungen, beim Futtermahlen, beim Melken und bei der Geflügel- oder Schweineverwertung eingeteilt. Weitere Risikofaktoren wie Rauchen, Ernährung, Krebsvorgeschichte, Vorerkrankungen und demographische Informationen wurden abgefragt und berücksichtigt. Nichtraucher waren 57 % der Tierhalter/Tierzüchter. Für Geflügelzüchter ergab sich ein erhöhtes Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome (23 Fälle, RR 1,6; 95-%-KI: 1,0–2,4), ebenso für Schweinezüchter (RR 1,6; 95-%-KI: 0,6–4,3). Beschäftigte hatten ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome von 2,1 (95-%-KI: 1,2–3,7) in der Geflügelverwertung („poultry confinement area“) und von 3,6 (95-%-KI: 1,2–10,3) in der Schweineverwertung („swine confinement area“). Eine Zunahme des Risikos mit der Anzahl der Tiere wurde nicht beobachtet. Mit anderen Krebserkrankungen wurde keine Assoziation gefunden (Beane Freeman et al. 2012). Die Autoren weisen auf weitere Studien (Svec et al. 2005; Cano und Pollan 2001; Fritschi et al. 2002; Tranah et al. 2008) hin, die einen Zusammenhang zwischen dem beruflichen Umgang mit Tieren und dem Auftreten von erhöhten Risiken für Non-Hodgkin-Lymphome beschreiben (Beane Freeman et al. 2012).

Fazit: In mehreren Studien wurde für Lindan-Anwender ein erhöhtes Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome beschrieben. Mit zunehmender Dauer und Intensität der Anwendung nahm das Risiko zu. In keiner der Studien erfolgte eine Expositionserfassung oder ein Biomonitoring. Wenn nach anderen Pestiziden, insbesondere chlororganischen Pestiziden adjustiert wurde, nahmen die Risiken ab. Die Autoren diskutieren einen möglichen Beitrag von Lindan zur Entstehung von Non-Hodgkin-Lymphomen, der weitere Forschung erfordert. Eine immunmodulierende Wirkung von Lindan ist im Tierversuch nachgewiesen, so dass eine Assoziation aufgrund des Wirkungsmechanismus plausibel wäre. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass nach Auswertung der Agricultural Health Study nach Viehbestand auch Beschäftigte in der Geflügelzucht und Geflügelverwertung ein signifikant erhöhtes Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome hatten. Somit stellt der Tierbestand einen bedeutenden Confounder dar. Aufgrund der fehlenden Expositionserfassung und möglicher Confounder, wie andere chlororganische Pestizide und Tierbestand, reichen die Daten nicht aus, um eine kanzerogene Wirkung von Lindan für den Menschen zu belegen.

Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Für die Reevaluierung des bisherigen MAK-Wertes von $0,1 \text{ mg/m}^3$ werden nochmals die Ergebnisse der Drei-Monate-Inhalationsstudien an Ratten und Mäusen und die Fütterungsstudien zur immuntoxischen Wirkung ausführlich dargestellt (siehe auch Begründung 1998).

Inhalative Aufnahme

In einem drei Monate dauernden Inhalationsversuch mit sechswöchiger Nachbeobachtungszeit an je 12 männlichen und weiblichen Wistar-Ratten pro Gruppe wurden die Tiere täglich sechs Stunden lang gegen Konzentrationen von 0; 0,02; 0,12; 0,6 oder $4,5 \text{ mg Lindan/m}^3$ Ganzkörper-exponiert. Lediglich bei $4,5 \text{ mg/m}^3$ wurden vorübergehend leichte klinische Effekte (beeinträchtigter Allgemeinzustand, Diarrhoe, gesträubtes Fell) und deutlich erhöhte hepatische Cytochrom-P450-Werte ermittelt, die sich innerhalb der vierwöchigen Nachbeobachtungszeit normalisierten. Die zahlreichen funktionellen, labordiagnostischen und morphologischen Untersuchungen erbrachten keinen Substanzeeinfluss. Die Konzentrationen von Lindan in Serum, Leber, Gehirn und Fett nahmen mit steigender Konzentration linear zu, wobei die höchsten Konzentrationen im Serum gemessen wurden und bei männlichen Tieren 390 µg/kg Serum , bei weiblichen Tieren 270 µg/kg Serum betragen. Der NOEL dieses Versuches liegt bei $0,6 \text{ mg/m}^3$ (CIEL 1983).

Gruppen zu je 45 männlichen und weiblichen CD-1-Mäusen wurden 13 Wochen lang an fünf Tagen pro Woche, täglich sechs Stunden lang gegen 0; 0,25; 1 oder 5 bzw. 10 mg Lindan/m^3 Ganzkörper-exponiert. Da in der ersten Versuchswoche zwei männliche und 12 weibliche Mäuse aus der 10 mg/m^3 -Gruppe starben, wurde diese Konzentration ab der zweiten Versuchswoche auf 5 mg/m^3 reduziert, wobei weitere drei weibliche und drei männliche Mäuse starben. In der mit 1 mg/m^3 exponierten Gruppe starben zwischen der 3. und 20. Woche eine weibliche und eine männliche Maus, wobei die Todesursache ungeklärt ist. Veränderungen klinisch-chemischer oder hämatologischer Parameter wurden nicht beobachtet. Auch zeigten sich keine histopathologischen Veränderungen. Ein zusätzlich durchgeführtes Myelogramm ergab bis zur Expositionskonzentration von 1 mg/m^3 ebenfalls keine Veränderungen (siehe Tabelle 2). Lindan-Konzentrationen im Serum wurden bei den weiblichen Tieren in der 14. Versuchswoche mit 41, 85 bzw. 290 µg Lindan/l bestimmt, wobei diese etwa doppelt so hoch waren wie die bei den männlichen Tieren. Aufgrund der ungeklärten Ursache der Todesfälle bei 1 mg/m^3 wurde die NOAEC mit $0,3 \text{ mg/m}^3$ angegeben (CIEL 1988). Cytochrom-P450-Messungen liegen nicht vor.

Tab. 2 Auswertung des Myelogramms nach inhalativer Exposition von CD-1-Mäusen gegen Lindan (CIEL 1983, 1988)

| Konzentration, Dauer | Befunde |
|--|--|
| 0; 0,3; 1; 10 (nur in 1. Wo); 5 mg/m ³ , 14 Wo, Lindan (technischer Grad: 99,6 % Reinheit) | <p>0,3 mg/m³: NOAEC</p> <p>ab 1 mg/m³: Mortalität erhöht, ♀: im Serum Harnstoff-Stickstoffgehalt ↑ (9 %, 33 %, 44 %)</p> <p>5 mg/m³:</p> <p>7. Wo: ♂: Sternum megarubricytes ↑, Gesamt-Erythrozyten ↑, Gesamt-Eosinophile ↑, Progranulozyten ↓</p> <p>♀: eosinophile Myelozyten und Metamyelozyten ↓</p> <p>14. Wo: ♂ + ♀: Lymphozytenzahl ↓, Lymphozytenzahl ↑ (Femur), Rubiblasten, polychromatophile Zellen ↑</p> <p>→ keine Zeitabhängigkeit, Inkonsistenzen in der statistischen Signifikanz innerhalb eines Geschlechts und zwischen den Geschlechtern → nicht substanzbedingt</p> <p>20. Wo: ♀: Kalium im Urin ↑</p> |

Orale Aufnahme

Immuntoxische Wirkung

Ratte

Bei männlichen und weiblichen **Charles-Forster-Ratten**, denen 0; 6,25 oder 25 mg Lindan/kg KG und Tag 35 Tage lang oral verabreicht und am 7. und 14. Tag *Salmonella-typhi*- und *Salmonella-paratyphi*-A- und -B-Antigene intramuskulär injiziert wurden, war der Titer spezifischer Antikörper verringert (Dewan et al. 1980).

Jungen **Wistar-Ratten** wurden bis zu 22 Wochen lang 0, 5, 20 oder 30 mg Lindan/kg Futter (ca. 0,45; 1,8 oder 2,7 mg/kg KG und Tag, Umrechnungsfaktor 0,09 nach EFSA (2012)) verabreicht und 20 Tage vor der Untersuchung subkutan 0,2 ml Tetanustoxoid in komplettem Freund's Adjuvans injiziert. Das Körpergewicht, das Milz- und Thymusgewicht, der Futterverbrauch und die Überlebensrate waren unbeeinflusst. Bei 5 mg Lindan/kg Futter waren die Konzentrationen an Toxoid-spezifischen Antikörpern leicht, jedoch nicht signifikant vermindert. Ab 20 mg Lindan/kg Futter waren die Titer an Toxoid-spezifischen Antikörpern und Gesamt-IgM und -IgG signifikant vermindert und die Migration von Leukozyten und peritonealen Makrophagen gehemmt (siehe Tabelle 3) (Saha und Banerjee 1993). Die Autoren führen aus, dass die immunmodulierenden Effekte mehr mit der Zeit als mit der verabreichten Dosis korrelieren.

Jeweils 16 bis 20 männliche **Wistar-Ratten** wurden acht Wochen lang gegen 40 oder 80 mg Lindan/kg Futter (Reinheit 97 %; ca. 3,6 oder 7,2 mg/kg KG und Tag, Umrechnungsfaktor 0,09, nach EFSA (2012)) oder gegen 100 oder 200 mg DDT/kg Futter (Reinheit 95 %; ca. 9 oder 18 mg/kg KG und Tag, Umrechnungsfaktor 0,09 nach EFSA (2012)) exponiert. Die beiden Stoffe wurden nicht zusammen eingesetzt. Zusätzlich erhielt jeweils eine Gruppe Ascorbinsäure. Die Ratten wurden intraperitoneal mit Schafserthrozyten sieben Tage vor Ende der Exposition immunisiert. Der Antikör-

Tab. 3 Immuntoxische Wirkung bei der Wistar-Ratte nach oraler Gabe von Lindan mit dem Futter (Saha und Banerjee 1993)

| Dosis [mg/kg KG und Tag] | 8 Wo | 12 Wo | 18 Wo | 22 Wo |
|--------------------------|--|--|--|---|
| 0,45, NOAEL | kein Effekt auf Antikörper, Thymus- u. Milzgewicht | spezifische Antikörper ↓ (n. sig.) | spezifische Antikörper ↓ (n. sig.) | spezifische Antikörper ↓ (n. sig.) |
| ab 1,8 | spezifische Antikörper ↓ (n. sig.) | spezifische Antikörper, sig. ↓ Migration von Leukozyten, peritonealen Makrophagen sig. ↓ | spezifische Antikörper, sig. ↓ keine Verstärkung mit der Zeit Migration von Leukozyten, peritonealen Makrophagen sig. ↓, zeitabhängige Verstärkung | spezifische Antikörper, sig. ↓ ¹⁾ , leichte Verstärkung mit der Zeit ¹⁾ Migration von Leukozyten, peritonealen Makrophagen sig. ↓, zeitabhängige Verstärkung nur bei Leukozyten Zunahme an IgG sig. ↓ ¹⁾ |
| 2,7 | spezifische Antikörper ↓ (n. sig.) Migration von peritonealen Makrophagen sig. ↓ ¹⁾ , Migration von Leukozyten sig. ↓ ¹⁾ , keine zeitabhängige Verstärkung | spezifische Antikörper sig. ↓ ¹⁾ Migration von peritonealen Makrophagen sig. ↓ ¹⁾ , zeitabhängige Verstärkung | spezifische Antikörper sig. ↓ ¹⁾ Migration von peritonealen Makrophagen sig. ↓ ¹⁾ , keine zeitabhängige Verstärkung | spezifische Antikörper sig. ↓ ¹⁾ , keine Verstärkung mit der Zeit Migration von Leukozyten sig. ↓ ¹⁾ , zeitabhängige Verstärkung |
| | Migration von Leukozyten sig. ↓ ¹⁾ , keine zeitabhängige Verstärkung | Migration von Leukozyten sig. ↓ ¹⁾ , keine zeitabhängige Verstärkung | Migration von Leukozyten sig. ↓ ¹⁾ , keine zeitabhängige Verstärkung | Migration von Leukozyten sig. ↓ ¹⁾ , zeitabhängige Verstärkung Zunahme an Gesamt-IgM und -IgG signifikant ↓ ¹⁾ |

sig.: signifikant; n. sig.: nicht signifikant

¹⁾ < 0,05

pertiter war nach Lindan-Gabe in beiden Dosisgruppen und nach Gabe von DDT in der höheren Dosisgruppe signifikant vermindert. Alle Effekte wurden durch Ascorbinsäure abgeschwächt. Die Autoren sehen als möglichen Wirkungsmechanismus für die immuntoxische Wirkung die verstärkte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies. Als unterstützendes Argument sehen sie die negative Korrelation zwischen der verstärkten Bildung von TBARS (Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen) und der Aktivitätserhöhung von Superoxiddismutase mit dem Antikörpertiter (Koner et al. 1998).

Maus

Je sechs weiblichen **Swiss-Mäusen** wurde maximal 24 Wochen lang über das Futter Lindan in Dosierungen von 0; 0,012; 0,12 und 1,2 mg/kg KG und Tag verabreicht. Sowohl die zellvermittelte Immunantwort („delayed type hypersensitivity reaction“: Induktion und Auslösebehandlung mit Schafserythrozyten; Lymphozytenproliferation nach Concavalin-A-Gabe) als auch die humorale Immunantwort (T-Zell-abhängige IgM-Antikörperbildung nach Injektion von Schafserythrozyten sowie T-Zellunabhängige IgM-Antikörperbildung nach Injektion von Schafserythrozyten, die mit Lipopolysacchariden ummantelt waren) zeigten dosisabhängig einen biphasischen Verlauf, der sich in einer anfänglichen Stimulierung mit anschließender Suppression äußerte. Die beobachteten biphasischen Verläufe der Immunantwort stehen in Übereinstimmung mit den histopathologischen Befunden in den lymphoiden Organen. So folgte einem anfänglichen Anstieg der Lymphfollikelaktivität im Laufe des Versuches in Thymus, Milz und Lymphknoten eine Zellverarmung bis hin zur Zelldepletion. Ein Einfluss auf die phagozytische Aktivität peritonealer Makrophagen oder auf die Lymphozytenreaktion nach Mitomycin-C-Gabe *in vitro* zeigte sich nicht (siehe Tabelle 4) (Meera et al. 1992). Eine Zuordnung der histopathologischen Effekte zu den jeweiligen Dosierungen erfolgte nicht, weiterhin werden keine Angaben zur Anzahl der betroffenen Tiere gemacht. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Effekte zeit- und dosisabhängig auftraten.

Männliche **Hissar-Mäuse** wurden bis zu 12 Wochen lang gegen 0, 10, 30 oder 50 mg Lindan/kg Futter (ca. 2, 6, 10 mg/kg KG und Tag, Umrechnungsfaktor 0,2 nach EFSA (2012)) exponiert. Die primäre humorale Antikörperantwort auf Schafserythrozyten war bei 50 mg Lindan/kg Futter beeinträchtigt. Ab 30 mg/kg Futter war die sekundäre Antikörperantwort verringert. Keine Effekte auf die Antikörperantwort zeigten sich bei 10 mg Lindan/kg Futter (ca. 2 mg/kg KG und Tag) (siehe Tabelle 5). Die Überlebensrate, der Futtermittelverbrauch, das Körpergewicht, sowie das Milz- und Thymusgewicht waren unverändert. Das Lebergewicht war ab der 6. Woche in der hohen und nach 12 Wochen in der mittleren Dosisgruppe signifikant erhöht (Banerjee et al. 1996).

Jeweils acht männliche und weibliche **CD-1-Mäuse** erhielten 39 Wochen lang Lindan, Reinheit 99,78 %, mit dem Futter in Dosierungen von 0, 10, 40 oder 160 mg/kg Futter (ca. 1,5; 6, 24 mg/kg KG und Tag, Umrechnungsfaktor 0,15 nach EFSA (2012)). Einer Positivkontrollgruppe wurde eine einmalige intraperitoneale Dosis von 50 mg Cyclophosphamid zwei Tage vor der Blutentnahme verabreicht. Die Lymphozytenpopulation wurde mittels Antikörper gegen CD3, CD4 und CD8 für T-Lymphozyten, CD19 für B-Lymphozyten und DX5 für natürliche Killerzellen (NK-Zellen) bestimmt. Die Zahl an Lymphozyten war aufgrund der CD19-positiven B-Lymphozyten (125 % des Kontrollwertes) bei den männlichen Mäusen höher als bei den weiblichen (76 %).

Tab. 4 Immuntoxische Wirkung an der Swiss-Maus nach oraler Gabe von Lindan mit dem Futter (Meera et al. 1992)

| Dosis [mg/kg KG und Tag] | 4 Wo | 8 Wo | 12 Wo | 24 Wo |
|---|--|--|---|---|
| keine Zuordnung zu einer Dosierung | Aktivierung der Lymphknoten , Zellverarmung bis hin zur Zelldepletion in Thymus, Milz und Lymphknoten | nicht untersucht | Lymphknoten: wie in Kontrolle, Thymus: kortikale Lymphozyten ↓, Medulla: einige nekrotische Zellen Milz: Lymphfollikel ↓ | Lymphknoten: Abgrenzung zwischen Kortex und Parakortex aufgehoben Thymus: Abgrenzung Kortex-Medulla aufgehoben Milz: Zelldepletion in roter und weißer Pulpa |
| ab 0,012 dosis-abhängig, LOAEL | DTH: Stimulation der Immunantwort ↑ (maximal 40 %) LP: ↑, IgM-Plaque-Bildung ↑ | DTH: Stimulation der Immunantwort ↓, LP: maximale Proliferation, IgM-Plaque-Bildung ↑ | DTH: Stimulation der Immunantwort ↓, LP: Kontrollwert IgM-Plaque-Bildung: ↓ | DTH: Stimulation der Immunantwort ↓, LP: ↓, IgM-Plaque-Bildung ↓ |

DTH: delayed type hypersensitivity reaction (Reaktion auf Schafserythrozyten), LP: Lymphozytenproliferation nach Con-A-Gabe, IgM: Immunglobulin M

Tab. 5 Immuntoxische Effekte an der Hissar-Maus nach oraler Gabe von Lindan mit dem Futter (Banerjee et al. 1996)

| Dosis [mg/kg KG] | 8 Wo | 12 Wo |
|---------------------|--|-------------------------------|
| NOAEL | | |
| 6 | Plaque-bildende Zellen ↓ | sekundäre Antikörperantwort ↓ |
| 10 | kein Effekt auf primäre Antikörper; Thymus- u. Milzgewicht, sekundäre Antikörperantwort ↓ (nach 3 u. 6 Wo), Plaque-bildende Zellen ↓ | primäre Antikörperantwort ↓ |

In der höchsten Dosisgruppe stieg bei den weiblichen Tieren die Zahl der NK-Zellen um 55 % signifikant ($p < 0,05$) an. Die weiteren Parameter blieben unverändert (JMPR 2002 a).

Je 20 adulten **BALB/c-Mäusen** wurden einen Monat lang 0 oder 150 mg Lindan/kg Futter (ca. 30 mg/kg KG und Tag, Umrechnungsfaktor 0,2 nach EFSA (2012)) verabreicht. Bei der anschließenden Immunisierung mit einer einmaligen intraperitonealen Injektion von 0,5 ml einer 2%igen Suspension an Schafserthrozyten wurde zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in der IgM-Produktion festgestellt. Die Behandlung mit Lindan und die viermalige intragastrale Verabreichung von 4×10^9 Schafserthrozyten führte nicht zu Veränderungen der Titer an IgA, IgG1, IgG2a oder IgG3. Der Titer an IgG2b war jedoch signifikant erhöht. Nach 10-wöchiger Verabreichung von 150 mg Lindan/kg Futter und einer anschließenden oralen Verabreichung von 1000 *Giardia-muris*-Zysten war 28 Tage später die *Giardia*-Infektion länger andauernd und stärker ausgeprägt als bei den nicht gegen Lindan exponierten Tieren. Im Dünndarm war die Bildung von *Giardia*-Trophozoiten zu erkennen, und es wurden vermehrt spezifische Antikörper gebildet (Andre et al. 1983).

Kaninchen

Je sechs männlichen **Kaninchen** (k. w. A.) pro Gruppe wurden an fünf Tagen der Woche, sechs Wochen lang 1,5; 3; 6 oder 12 mg Lindan/kg KG und Tag in Gelatinekapseln oral verabreicht. Den Kontrolltieren wurde Öl in Gelatinekapseln verabreicht. Einmal wöchentlich wurde den Tieren *Salmonella typhimurium* T₃ i. v. injiziert. Dosisabhängig kam es bei allen behandelten Tieren zu einem verminderten Antikörpertiter (Desi et al. 1978).

Fazit: Nach inhalativer und nach oraler Exposition gegen Lindan kommt es in mehreren Studien mit verschiedenen Spezies zu Effekten auf den Thymus, die Milz und die Lymphknoten. Nach einer beginnenden Stimulierung der humoralen und zellvermittelten Immunantwort bis ca. acht Wochen während der Exposition folgt ab ca. der 12. Expositionswoche eine erhöhte Inhibierung der Immunantwort mit einer Zellverarmung bis hin zur Zelldepletion in Thymus, Milz und Lymphknoten. Eine aktivierungsinduzierte Apoptose der T- und B-Lymphozyten könnte als Wirkungsmechanismus dafür verantwortlich gemacht werden. Ab welcher Dosis dieser Effekt auftritt, hängt von der Spezies, dem Tierstamm und dem untersuchten Endpunkt ab. Nach inhalativer Exposition konnte für Effekte auf die Milz und den Thymus für die Wistar-Ratte eine NOAEC von $0,6 \text{ mg/m}^3$ und für die CD-1-Maus von 1 mg/m^3 abgeleitet werden. Nach oraler Exposition lassen sich für immuntoxische und immunmodulierende Wirkungen NOAEL für die Hissar-Maus von 2 mg/kg KG und Tag und für die Wistar-Ratte von 0,45 mg/kg KG und Tag ableiten. Es liegt zum jetzigen Zeitpunkt keine Erklärung dafür vor, warum bei der Swiss-Maus im sehr niedrigen Dosisbereich von 0,012 mg/kg KG und Tag histopathologische Effekte an Milz, Thymus und Lymphknoten auftreten und In-vitro-Untersuchungen zur zellvermittelten und humoralen Immunantwort positiv verlaufen (Meera et al. 1992). Eine Zuordnung der histopathologischen Effekte zu den jeweiligen Dosierungen erfolgt nicht, weiterhin werden keine Angaben zur Anzahl der betroffenen Tiere gemacht. Vor diesem Hintergrund sind die immunologischen Effekte von Lindan in diesem niedrigen Dosisbereich schwierig zu bewerten.

Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

Reproduktionstoxizität

Fertilität

In Tabelle 6 werden die Generationenstudien mit Lindan sowie seit der Begründung von 1998 veröffentlichte Daten zur Fertilität gezeigt. In einer 2-Generationenstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 416 an Crj:CD(SD)IGS-Ratten mit der Gabe über das Futter kam es ab der niedrigsten Dosis von 0,6 mg/kg KG und Tag bei den adulten Tieren der F0- und F1-Generation zu einer erhöhten Aktivität metabolisierender Leberenzyme sowie bei den männlichen Tieren vermehrt zu basophilen Tubuli und hyalinen Tröpfchen in der Niere. Bei 16,6 mg/kg KG und Tag traten bei den F1-Nachkommen erniedrigte Körpergewichte und bei den F2-Nachkommen ein erniedrigter Überlebensindex auf. Substanzbedingte Effekte auf das endokrine System und die Reproduktion waren nicht zu beobachten, Verhaltenstoxizitätstests blieben bis zur höchsten Dosis von 16,6 mg/kg KG und Tag ohne auffällige Befunde (Matsuura et al. 2005; Yamasaki et al. 2005). Ein NOAEL für Parentaltoxizität lässt sich nicht ableiten. Der NOAEL für perinatale Toxizität lag bei 3,4 mg/kg KG und Tag und der NOAEL für Fertilität bei 16,6 mg/kg KG und Tag, der höchsten Dosis.

In einer 3-Generationenstudie an Charles-River-CD-Ratten mit Futterapplikation war bei 28 mg/kg KG und Tag bei männlichen und weiblichen Tieren in der 3. Generation das Lebergewicht um mehr als 20 % erhöht (Palmer et al. 1978 b; Begründung 1998). Der NOAEL für perinatale Toxizität und Fertilität betrug 28 mg/kg KG und Tag, die höchste Dosis. Der NOAEL für Parentaltoxizität lag bei 14 mg/kg KG und Tag.

In zwei unveröffentlichten, nicht im Original vorhandenen Studien, einer Dosisfindungsstudie und anschließender 2-Generationenstudie an Ratten, ergab sich ein NOAEL für Fertilität von 13,1 bzw. 29,6 mg/kg KG und Tag, den jeweils höchsten Dosierungen. Der NOAEL für perinatale Toxizität lag bei 1,5 bzw. 1,7 mg/kg KG und die NOAEL für Parentaltoxizität bei 7,4 bzw. 13,1 mg/kg KG und Tag (ATSDR 2005; JMPR 2002 a). In einer weiteren unveröffentlichten, nicht im Original vorliegenden Studie an Mäusen mit der Dosierung vor der Verpaarung lässt sich ein NOAEL für perinatale Toxizität und Fertilität von 3 mg/kg KG und Tag und ein NOAEL für Parentaltoxizität von 1 mg/kg KG und Tag ableiten (JMPR 2002 a). Die Daten stehen im Einklang mit denen der anderen Studien.

Die chronische Exposition gegen Lindan kann bei Säugetieren endokrine Effekte verursachen. Die Behandlung mit 1 bis 40 mg/kg KG und Tag führte zu Veränderungen der Hodenmorphologie, reduzierter Spermatogenese und Plasma-Androgenkonzentration, inhibierter testikulärer Steroidgenese sowie zu erniedrigten Reproduktionsaktivitäten bei den männlichen Tieren (k. w. A.; Pagès et al. 2002). Bei adulten Wistar-Ratten führte die einmalige Gabe von 5 mg/kg KG zu Veränderungen der Aktivität von Enzymen, die an der Steroidgenese beteiligt sind (Saradha et al. 2008). Bei dieser Dosis kam es auch zu einer Zunahme von apoptotischen Zellen in den Testes (Saradha et al. 2009). Bei Mäusen hatte die dreitägige orale Gabe von

Tab. 6 Generationenstudien mit Lindan zur Fertilität

| Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe | Exposition | Befunde | Literatur |
|---|--|---|--|
| Ratte, Crj:CD(SD)IGS, k. A., laut Prüfrichtlinie mindestens 20 ♂ u. ♀ | 2-Generationsstudie, OECD-Prüfrichtlinie 416, 10 Wochen vor Verpaarung bis 3 Wochen nach Entwöhnung, (F0 ♀: vor Verpaarung: 0; 0,6; 3,8; 19,0 mg/kg KG u. Tag; Gestation: 0; 0,6; 3,4; 16,6 mg/kg KG u. Tag; Laktation: 0; 1,5; 8,9; 45,2 mg/kg KG u. Tag; F1 ♀ vor Verpaarung: 0; 0,8; 4,9; 25,2 mg/kg KG u. Tag; Gestation: 0; 0,6; 3,6; 18,0 mg/kg KG u. Tag; Laktation: 0; 1,5; 8,7; 41,7 mg/kg KG u. Tag), Reinheit: 99,5 % | kein NOAEL Parentaltoxizität; ab 0,6 mg/kg KG: ♂ u. ♀ F0, F1 Adulte: Leber: Aktivität metabolisierende Leberenzyme ↑; ♂ F0, F1 Adulte: Niere: basophile Tubuli, hyaline Tröpfchen, 3,4 mg/kg KG: NOAEL perinatale Toxizität; ab 3,4 mg/kg KG: F0, F1 Adulte: Leber: zentrallobuläre Hypertrophie; ♂ F1 Adulte: Schilddrüse: Hypertrophie des Follikel epithels; 16,6 mg/kg KG: F0, F1 Adulte: KG-Zunahme u. Futteraufnahme ↓; ♀ Mortalität (Lungenstauungen, Ödeme); ♀ F0 Adulte: Schilddrüse: Hypertrophie des Follikel epithels; ♂ u. ♀ F1 Nachkommen: KG ↓ (PND 0, 4), verzögerter Geschlechtsreife; trächtige F1: perinatale Konvulsionen u. Reizbarkeit; F2 Nachkommen: Überlebensindex ↓ (PND 0–4 u. später, hauptsächlich Grund: Probleme beim Säugen bei Muttertieren); 16,6 mg/kg KG: NOAEL Fertilität; NOAEL Verhaltenstoxizität; keine substanzbedingten Effekte auf: endokrines System u. Reproduktion, AGD, Brustwarzenentwicklung, Östruszyklus, Spermatogenese, Open- Field-Test (Emotionalität), Rotarod-Test (motorische Koordination), Pole- Climbing-Test (Lernen u. Gedächtnis) | Matsuura et al. 2005; Yamasaki et al. 2005 |
| Ratte, Charles River CD, je 10 ♂ u. ♀ | 3-Generationsstudie, 60 Tage vor Verpaarung bis 3 Wochen nach Entwöhnung, 0; 25; 50; 100 mg/kg Futter (0; 7; 14, 28 mg/kg KG u. Tag), Reinheit: k. A., mindestens 99 %, Untersuchung: Geburt, PND 21 | 14 mg/kg KG: NOAEL Parentaltoxizität; 28 mg/kg KG: NOAEL Fertilität, perinatale Toxizität; 28 mg/kg KG: Nachkommen der 3. Generation: Lebergew. ↑ (PND 21, adjustiert auf KG durch Covariananalyse, ♂: 7; 14; 28 mg/kg KG: +7 %, +10 %, +24 %***; ♀: 7; 14; 28 mg/kg KG: +13 %, +13 %, +25 %***), keine Fertilitätsstörungen, kein Einfluss auf Würfgrößen, Jungtiergewicht, Laktation, Missbildungsrate, Entwicklung | Palmer et al. 1978 b; Begründung 1998 |

Tab. 6 (Fortsetzung)

| Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe | Exposition | Befunde | Literatur |
|--|---|---|----------------------------|
| Ratte, Charles River CD, je 6 ♂ u. ♀ | Dosisfindungsstudie, 15 Tage vor Verpaarung bis PND 4, 0, 20, 100, 200, 400 mg/kg Futter (0; 1,5; 7,4; 14,8; 29,6 mg/kg KG u. Tag), Reinheit: 99,67 % | 1,5 mg/kg KG: NOAEL perinatale Toxizität; 7,4 mg/kg KG: NOAEL Parentaltoxizität; ab 14,8 mg/kg KG: F1: KG ↓ (PND 1–4; 10–23 %); ab 14,8 mg/kg KG: F0: KG-Zunahme u. Futteraufnahme ↓, Anzahl Implantationen ↓; 29,6 mg/kg KG: NOAEL für Fertilität; ♀ F0: Mortalität; Anzahl lebender Nachkommen ↓, Verhältnis ♀/♂-Nachkommen ↑; keine substanzbedingten Effekte auf: Östrus, Verpaarung, Fertilität, Konzeptionsrate, Gestationsdauer; unveröffentlichte Studie, Original nicht vorhanden | JMPR 2002 a |
| Ratte, Charles River CD, je 30 ♂ u. ♀ | 2-Generationenstudie, 10 Wochen vor Verpaarung bis 3 Wochen nach Entwöhnung, 0, 1, 20, 150 mg/kg Futter (0; 0,09; 1,7; 13,1 mg/kg KG u. Tag), Reinheit: 99,5 % | 1,7 mg/kg KG: NOAEL perinatale Toxizität, Parentaltoxizität; 13,1 mg/kg KG: NOAEL für Fertilität; ♀ F0: KG-Zunahme während Gestation ↓, ♂ u. ♀ F0 u. F1: periazinäre hepatozelluläre Hypertrophie, ♂ F0: blasse Nieren, ♂ F1: Hydronephrone, F1- u. F2-Nachkommen: KG ↓, Überlebensindex ↓, F2-Nachkommen: verzögerte Entwicklung (Zahndurchbruch, Haarwachstum); keine substanzbedingten Effekte auf: Gestationsdauer, Postimplantationsindex, Paarungsverhalten, Fertilitätsindex, Anzahl lebender Nachkommen, ♀ Tiere aller Generationen: keine makroskopischen od. histopathologischen Veränderungen; unveröffentlichte Studie, Original nicht vorhanden | ATSDR 2005; JMPR 2002 a |
| Maus, CD-1, 12 ♀ | 15 Tage vor Verpaarung bis PND 21, 0, 1, 3 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Vehikel: k. A., Reinheit: 99,78 % | 1 mg/kg KG: NOAEL Parentaltoxizität; 3 mg/kg KG: NOAEL perinatale Toxizität, Fertilität; 3 mg/kg KG: 2 Tiere in extremis getötet; keine Effekte auf Reproduktionsparameter, Würfgröße, Überlebensfähigkeit der Nachkommen, KG, klinische Zeichen; unveröffentlichte Studie, Original nicht vorhanden | JMPR 2002 a |

PND: Postnataltag, AGD: anogenitaler Abstand, *, p < 0,05, ***, p < 0,001

25 mg/kg KG und Tag vor oder sofort nach der Verpaarung morphologische Veränderungen der Zwei-Zell-Embryonen und Morulae zur Folge. Bei 15 mg/kg KG und Tag traten die Effekte nicht auf (Scascitelli und Pacchierotti 2003).

Entwicklungstoxizität

Ratte

Bei CFY-Ratten war in einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie mit der Gabe von Lindan per Schlundsonde vom 6. bis zum 15. Gestationstag bei 20 mg/kg KG und Tag ein erhöhter durchschnittlicher Prozentsatz an Würfen mit 14. Rippen zu verzeichnen, bei gleichzeitiger Maternaltoxizität (Palmer et al. 1978 a; Begründung 1998). Dies wurde in anderen Studien nicht beobachtet. Es leitet sich ein NOAEL für Entwicklungstoxizität von 10 mg/kg KG und Tag ab.

Eine Studie an Wistar-Ratten mit der Gabe per Schlundsonde vom 6. bis zum 15. Gestationstag einer 50%igen Formulierung von Lindan oder Hexachlorbenzol blieb bis 25 mg/kg KG und Tag ohne entwicklungstoxische Effekte (Khera et al. 1979; Begründung 1998) und widerspricht damit nicht der vorher beschriebenen Studie (Palmer et al. 1978 a; Begründung 1998).

Bei Wistar-Ratten zeigte sich bei den Nachkommen ab 0,125 mg/kg KG und Tag bei der Erfassung der lokomotorischen Aktivität, dass die zurückgelegte Strecke zunahm. Weitere Parameter dieses Endpunktes waren unverändert (Johri et al. 2007). Die Messergebnisse der motorischen Aktivität weisen eine große Variabilität auf (Makris et al. 2009), daher sind eine geeignete Validierung und Positivkontrollen nötig (Graham et al. 2012). Beide Punkte sind in der Publikation von Johri et al. (2007) unklar. Es wird zudem empfohlen, bei Ratten die Untersuchung der lokomotorischen Aktivität am 13., 17. und 21. Postnataltag vorzunehmen, um die Ontogenie der Gewöhnung, die Entwicklung der Koordination der motorischen Aktivität und die An- bzw. Abwesenheit des charakteristischen Ablaufs der frühen Entwicklung zu prüfen. Eine zusätzliche Untersuchung am 60. Postnataltag dient dazu, mögliche latente Veränderungen der motorischen Aktivität sowie der Persistenz von zuvor festgestellten Veränderungen nachzuweisen (Graham et al. 2012). In der Studie von Johri et al. (2007) werden die Messungen der motorischen Aktivität im Alter von 3, 6 und 9 Wochen, d. h. am 21., 42. und 63. Postnataltag vorgenommen. Die Untersuchung der frühen Entwicklung der motorischen Aktivität fehlt. Die Einteilung der Tiergruppen in jeweils unterschiedliche Kontrollgruppen pro Dosis ist fraglich. So ist unklar, ob es immer dieselbe Kontrollgruppe gewesen ist, denn hierbei würde es bei mehrmaligen Tests zu einer Gewöhnung kommen. Die Ergebnisse der motorischen Aktivität weisen keine Dosisabhängigkeit und keine Konsistenz auf. Zudem fehlt die Expositionsmessung. Aufgrund der grundlegenden methodischen Probleme wird die Studie nicht zur Bewertung herangezogen.

Eine unveröffentlichte Studie an Han-Wistar-Ratten, die nicht im Original vorliegt, wird von ATSDR (2005) und JMPR (2002 b) widersprüchlich berichtet und daher ebenfalls nicht zur Bewertung herangezogen.

Eine Studie an Sprague-Dawley-Ratten mit subkutaner Gabe von Lindan (CIEL 1976 a in Begründung 1998) widerspricht nicht den anderen Studien an Ratten.

1456 MAK Value Documentations

Eine Studie an Ratten mit i.p. Gabe vom 12. bis zum 17. Gestationstag (Brannen et al. 1998) wird wegen des direkten Effekts der i.p. Gabe auf die Feten nicht zur Bewertung herangezogen.

Studien mit nur einmaliger Applikation (z. B. Hassoun und Stohs 1996 in Begründung 1998) werden auch nicht berücksichtigt.

Kaninchen

Bei Neuseeländer-Kaninchen nahm in einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie mit der Gabe von Lindan vom 6. bis zum 18. Gestationstag bei der höchsten Dosis von 20 mg/kg KG und Tag die Häufigkeit der 13. Rippen signifikant zu. Weitere entwicklungstoxische Wirkungen traten nicht auf (Palmer et al. 1978 a; Begründung 1998). Der NOAEL für Entwicklungstoxizität liegt bei 10 mg/kg KG und Tag.

Bei den männlichen Nachkommen von Grimaud-Hybrid-Kaninchen, die oral vom 8. Gestationstag an bis zum Laktationsende 1 mg Lindan/kg KG und Tag erhalten hatten, kam es zu ultrastrukturellen Veränderungen der Spermatozoen (Fausto et al. 2001). Das alleinige Vorkommen von strukturellen Veränderungen der Spermien, zumal es sich nicht um einen Standardparameter zur Bewertung der entwicklungstoxischen Wirkung handelt, reicht ohne Nachweis von weiteren entwicklungstoxischen Parametern nicht als Beleg einer entwicklungstoxischen Wirkung aus.

Eine Studie an Kaninchen mit subkutaner Gabe von Lindan (CIEL 1976 b in Begründung 1998) steht nicht im Widerspruch zu der Studie von Palmer et al. 1978 a; (Begründung 1998).

Maus

Die Studie an NMRI-Mäusen mit Schlundsonden-Gabe von Lindan vom 11. bis zum 13. bzw. vom 6. bis zum 15. Gestationstag liegt nur als Zusammenfassung vor (CIEL 1972 in Begründung 1998). Daher werden keine NOAEL abgeleitet.

In zwei Studien an CD-1-Mäusen mit pränataler Gabe vom 9. bis zum 16. Gestationstag kam es ab 15 mg/kg KG und Tag bei den männlichen Nachkommen zu reversiblen Effekten auf Testes und Spermien (Di Consiglio et al. 2009; Traina et al. 2003). Bei zwei Studien wurde nur eine Dosis getestet (Di Consiglio et al. 2009; Maranghi et al. 2007), so dass die Dosis-Wirkungsbeziehung nicht bewertbar ist.

In einer weiteren Studie an CD-1-Mäusen mit Schlundsonden-Gabe vom 8,5. bis zum 11,5. Gestationstag wurde ab 15 mg Lindan/kg KG und Tag eine erniedrigte Anzahl primordialer Keimzellen pro Embryo beobachtet, welche die Autoren als präapoptotischen Effekt deuten (La Sala et al. 2009).

Die Untersuchung an NMRI-Mäusen mit subkutaner Gabe von Lindan, bei der 6 mg/kg KG und Tag vom 6. bis zum 15. Gestationstag verabreicht wurden (WHO 1991 in Begründung 1998), widerspricht nicht den anderen Studien an Mäusen.

Hund

Bei Beagle-Hunden, die vom 1. oder 5. Gestationstag bis zum Gestationsende oral 7,5 oder 15 mg Lindan/kg KG und Tag erhalten hatten, traten dosisunabhängig vermehrt Totgeburten auf. Teratogenität wurde nicht beobachtet (Begründung 1998).

In der Tabelle 7 sind die Studien mit pränataler Exposition gegen Lindan aufgeführt.

Tab. 7 Studien mit pränataler Exposition gegen Lindan

| Spezies | Exposition | Befunde | Literatur |
|-----------------|---|---|------------------------------------|
| Ratte | | | |
| CFY, 20 ♀ | GD 6–15 , ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 414, für das Jahr der Durchführung ausreichend valide, 0, 5, 10, 20 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Vehikel: 0,5 % wässrige Carboxymethylcellulose, Reinheit: k. A., Untersuchung: GD 20 | 10 mg/kg KG: NOAEL Entwicklungstoxizität, ab 10 mg/kg KG: Muttertiere: KG-Zunahme ↓; 20 mg/kg KG: Muttertiere: 2 gestorben, Feten; Inzidenz 14. Rippe ↑ (dosisabhängig, Gesamtanzahl 0, 5, 10, 20 mg/kg KG: 17, 29, 49, 54; durchschnittlicher Wurfprozentsatz: 12,7 %; 21,0 %; 31,7 %; 40,6 %; nur Wurfprozentsatz bei höchster Dosis statistisch signifikant erhöht); nicht in anderen Studien reproduziert | Begründung 1998 |
| Wistar, 20 ♀ | GD 6–15 , 0; 0,0625; 0,125; 0,25 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Vehikel: k. A., Reinheit: Formulierung mit 50 % Lindan oder Hexachlorbenzol, restliche Stoffe der Formulierung unbekannt, Untersuchung: GD 22 | 25 mg/kg KG: NOAEL Entwicklungstoxizität, 25 mg/kg KG: Muttertiere: KG leicht ↓ | Begründung 1998 |
| Wistar, 32 ♀ | GD 5–21 , 0; 0,0625; 0,125; 0,25 mg/kg KG u. Tag, oral, Vehikel: Maiskeimöl, Reinheit: technischer Grad, Untersuchung: lokomotorische Untersuchung der Nachkommen im Alter von 3, 6, 9 Wochen (je 8 Tiere) | ab 0,0625 mg/kg KG: Nachkommen: Leber, Gehirn: mRNA u. Proteinexpression ↑ (CYP1A1, 1A2, 2B1, 2B2); ab 0,125 mg/kg KG: Nachkommen: Veränderungen lokomotorischer Aktivität (zurückgelegte Strecke ↑: nach 3 Wochen, bei 0,25 mg/kg KG nach 3, 6, 9 Wochen); 0,25 mg/kg KG: Nachkommen: Veränderungen lokomotorischer Aktivität (Ruhezeit ↓ nach 3, 6 Wochen), früherer u. verstärkter Eintritt von Konvulsionen bei einmaliger Gabe sub-convulsiver Dosen von 30 mg Lindan/kg KG; wegen grundlegender methodischer Mängel nicht zur Bewertung heran- gezogen | Johri et al. 2007, 2008 a, b |

Tab. 7 (Fortsetzung)

| Spezies | Exposition | Befunde | Literatur |
|-------------------------------|--|---|----------------------------|
| Han Wistar, 24 ♀ | GD 6–PND 10 , 0, 10, 50, 120 mg/kg Futter, Gestation: 0; 0,8–0,9; 4,2–4,6; 8–10 mg/kg KG u. Tag, Laktation: 0; 1,2–1,7; 5,6–8,3; 14–19 mg/kg KG u. Tag, Reinheit: 99,78%, Untersuchung: F1 Nachkommen pro Ge- schlecht: FOB: PND 4, 11, 21, 35, 45, 60; motorische Aktivität: PND 13, 17, 22, 59; Schreckreaktion: PND 28, 60, Tests auf Lernen u. Gedächtnis: Water-Maze-Test: PND 28, 65 | 4,2 mg/kg KG; NOAEL perinatale Toxizität: 4,2 mg/kg KG; Nachkommen: motorische Aktivität ↑, ♀: Gewöhnung an motorische Aktivität ↓; 8,0 mg/kg KG; Muttertiere: KG-Zunahme u. Futteraufnahme ↓, Reakti- vität beim Umgang ↑; Nachkommen: KG u. KG-Zunahme ↓ (PND 1–11), Gewöhnung an auditorische Schreckreaktion ↓, Anzahl Totgeburten ↑, Überlebensindex ↓; unveröffentlichte Studie, Original nicht vorhanden, laut US EPA Studie für Bewertung des Verhaltens ungenügend, da keine Validierung der Verhaltenstests u. Zahl untersuchter Tiere mit 6 pro Gruppe zu gering (JMPR 2002 b); widersprüchliche Angaben bei ATSDR u. JMPR z. B. bei Anzahl untersuchter Tiere (6 bzw. 10), Untersuchungs- tag der motorischen Aktivität (PND 11, 60 bzw. 13, 17, 22, 59) Studie wird nicht zur Bewertung herangezogen | ATSDR 2005; JMPR 2002 b |
| Sprague Dawley, 20 ♀ | GD 6–15 , 0, 5, 15, 30 mg/kg subkutan, Vehikel: k. A., Reinheit: k. A., Untersuchung: k. A. | ab 15 mg/kg KG; Muttertiere: KG-Zunahme ↓, 30 mg/kg KG; Muttertiere: 2 gestorben, Anzahl lebender Feten unverändert; keine skeletalen oder viszeralen Anomalien | Begründung 1998 |
| Kaninchen | | | |
| Neusee- länder, 20–24 ♀ | GD 6–18 , ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 414, für das Jahr der Durchführung ausreichend valide, 0, 5, 10, 20 mg/kg KG, Gavage, Vehikel: 0,5 % wässrige Carboxymethyl- cellulose, Reinheit: k. A., Untersuchung: GD 29 | kein NOAEL Maternaltoxizität: ab 5 mg/kg KG; Muttertiere: Lethargie, Tachypnoe, KG-Zunahme ↓; 10 mg/kg KG; NOAEL Entwicklungstoxizität; 20 mg/kg KG; Muttertiere: Präimplantationsverluste ↑; Feten: Inzidenz 13. Rippe ↑ (durchschnittlicher Würfprozentsatz: 0, 5, 10, 20 mg/kg KG: 63 %, 42 %, 53 %, 85 %; nur Würfprozentsatz bei höchster Dosis statistisch signifikant erhöht, k. A. zur Gesamtzahl) | Begründung 1998 |

Tab. 7 (Fortsetzung)

| Spezies | Exposition | Befunde | Literatur |
|-----------------------|---|--|--------------------------|
| Grimauid Hybrid, 15 ♀ | Gestation u. Laktation (Beginn: 8 Tage nach Insemination, 2 Wochen lang täglich, dann jeden 2. Tag bis Laktationsende), 0, 1 mg/kg KG u. Tag, oral mit Spritze, Vehikel: Maiskeimöl, Reinheit: k. A., Untersuchung: PND 194, 215, 236 | 1 mg/kg KG; ♂ Nachkommen: ultrastrukturelle Veränderungen (zytoplasmatische Einschlüsse, gewickelte Spermatozoenschwänze), kein Standardparameter der entwicklungstoxischen Wirkung | Fausto et al. 2001 |
| k. A. zum Stamm, 15 ♀ | GD 6–18, 0, 5, 15, 45 mg/kg KG u. Tag, subkutan, Vehikel: k. A., Reinheit: k. A., Untersuchung: k. A. | ab 15 mg/kg KG; Muttertiere: KG-Zunahme ↓; 45 mg/kg KG; Muttertiere: starke Toxizität, daher Dosisreduktion auf 30 mg/kg KG, trotzdem 14/15 Kaninchen gestorben; keine embryotoxische oder teratogene Wirkung | Begründung 1998 |
| Maus | | | |
| NMRL, 25 ♀ | GD 11–13 od. GD 6–15, 0, 12, 30, 60 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Vehikel: k. A., Reinheit: k. A., Untersuchung: k. A. | GD 6–15: 30 mg/kg KG; Muttertiere: 1 gestorben, Missbildungsrate 4,2 % (als spontan bewertet); 60 mg/kg KG; Muttertiere: 12 gestorben, KG-Zunahme ↓, Feten: KG ↓, Fehlgeburten ↑, Anzahl Feten ↓, Missbildungsrate 0 %; GD 11–13: 60 mg/kg KG; Muttertiere: 4 gestorben; Studie nur als Zusammenfassung vorliegend | Begründung 1998 |
| CD-1, 10 ♀ | GD 9–16, 0, 25 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Vehikel: Olivenöl, Reinheit: technischer Grad, Untersuchung: PND 50, 65–69, 100 | 25 mg/kg KG; ♂ Nachkommen: Spermienkonzentration ↓ (PND 65–69, PND 100 vollständig erholt), Aktivität der Testosteron-6beta-, -2alpha-hydroxylase u. -dehydrogenase ↓ (PND 65–69, PND 100 fast erholt); keine systemische Toxizität bei Nachkommen, keine Mortalität u. kein Effekt auf KG bei Muttertieren u. Nachkommen | Di Consiglio et al. 2009 |

Tab. 7 (Fortsetzung)

| Spezies | Exposition | Befunde | Literatur |
|------------------------------------|---|---|-----------------------|
| CD-1, 12 ♀ | GD 9-16 , 0, 15 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Vehikel: Olivenöl, Reinheit: technischer Grad, Untersuchung: PND 22 | 15 mg/kg KG : <u>♀ Nachkommen</u> : abs. u. rel. Uterusgew. ↑, vorzeitige Vaginalöffnung, Durchmesser primärer Oozyten ↓; keine Effekte auf den Metabolismus der Steroidhormone; aus In-vitro-Versuchen: Effekte ER-beta-vermittelt | Miaranghi et al. 2007 |
| CD-1, 10 od. 12 ♀ | GD 9-16 , 0, 15, 25 mg/kg KG u. Tag, Positivkontrolle: 10 µg Diethylstilbestrol/kg KG u. Tag, Gavage, Vehikel: Olivenöl, Reinheit: technischer Grad, Untersuchung: PND 60, 100 | ab 15 mg/kg KG : <u>♂ Nachkommen</u> : <u>Testes</u> : Anzahl u. Größe Leydig-Zellen ↑ (PND 60), PND 100 nicht), Spermienkopfanzahl/Testes ↓ (PND 60, PND 100 nicht), <u>Nebenhoden</u> : Anzahl Spermien mit Chromatinanomalien (PND 60, PND 100 nicht) ↑; 25 mg/kg KG : <u>♂ Nachkommen</u> : <u>Testes</u> : veränderte Keimzellverteilung (PND 60, 100), Spermienkopfkonzentration/g Testes) ↓ (PND 60, 100) | Trana et al. 2003 |
| CD-1, ♀, k. A. zur Anzahl | GD 8,5-11,5 ; 0, 15, 30 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Vehikel: Olivenöl, Reinheit: technischer Grad, Untersuchung: GD 12,5 | ab 15 mg/kg KG : <u>Embryo</u> : Anzahl primordiale Keimzellen/Embryo ↓ | La Sala et al. 2009 |
| NMRI, 25 ♀ | GD 11-13 od. GD 6-15 , 0, 6 mg/kg KG u. Tag, subkutan, Vehikel: k. A., Reinheit: k. A., Untersuchung: k. A. | keine maternaltoxischen u. keine entwicklungstoxischen Effekte, keine erhöhte Missbildungshäufigkeit | Begründung 1998 |

Tab. 7 (Fortsetzung)

| Spezies | Exposition | Befunde | Literatur |
|----------------------------|---|---|--------------------|
| Hund | | | |
| Beagle, 13 bzw. 14 ♀ | GD 1 od. GD 5–Ende der Gestation, 0; 7,5; 15 mg/kg KG u. Tag, oral, Reinheit: k. A., Untersuchung: k. A. | dosisunabhängig Totgeburten ↑, Zahl lebender Jungtiere im Vgl. zur Kontrolle unverändert, keine Teratogenität | Begründung 1998 |

GD: Gestationstag; PND: Postnataltag; ER: Estrogen-Rezeptor; FOB: functional observational battery

1462 MAK Value Documentations

Fazit: Lindan führte bei Ratten nach pränataler oraler Gabe von bis zu 25 mg/kg KG und Tag (Khera et al. 1979; Begründung 1998), bei Kaninchen bei bis zu 20 mg/kg KG und Tag (Palmer et al. 1978 a; Begründung 1998) und bei Hunden bis 15 mg/kg KG und Tag (WHO 1991 in Begründung 1998) nicht zu Teratogenität. In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an CFY-Ratten trat bei 20 mg/kg KG und Tag eine erhöhte Inzidenz einer 14. Rippe bei gleichzeitiger Maternaltoxizität in Form von erniedrigter Körpergewichtszunahme auf (Palmer et al. 1978 a; Begründung 1998). Der NOAEL für Entwicklungstoxizität lag bei 10 mg/kg KG und Tag. Bei Neuseeländer-Kaninchen kam es in einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie bei 20 mg/kg KG und Tag zu einer erhöhten Inzidenz einer 13. Rippe. Ab der niedrigsten Dosis von 5 mg/kg KG und Tag wurde bei den Muttertieren Lethargie, Tachypnoe und erniedrigte Körpergewichtszunahme festgestellt (Palmer et al. 1978 a; Begründung 1998). Der NOAEL für Entwicklungstoxizität betrug ebenfalls 10 mg/kg KG und Tag. In einer 2-Generationenstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 416 mit Fütterung an Crj:CD(SD)IGS-Ratten waren bei 16,6 mg/kg KG und Tag bei den F1-Nachkommen erniedrigte Körpergewichte und bei den F2-Nachkommen ein erniedrigter Überlebensindex zu beobachten. Ab der niedrigsten Dosis von 0,6 mg/kg KG und Tag traten bei den adulten Tieren der F0- und F1-Generation eine erhöhte Aktivität metabolisierender Leberenzyme sowie bei den männlichen Tieren vermehrt basophile Tubuli und hyaline Tröpfchen in der Niere auf. Verhaltenstoxizitätstests bei den Nachkommen blieben bis zur höchsten Dosis von 16,6 mg/kg KG und Tag ohne auffällige Befunde (Matsuura et al. 2005; Yamasaki et al. 2005). Der NOAEL für perinatale Toxizität lag bei 3,4 mg/kg KG und Tag.

Genotoxizität

Für Lindan sind bereits eine Begründung aus dem Jahr 1998 sowie ein Nachtrag zur Genotoxizität aus dem Jahr 2002 verfügbar. Auf Grundlage dieser Dokumente werden die Befunde zur Genotoxizität von Lindan zusammenfassend dargestellt sowie durch seit 2001 publizierte Ergebnisse ergänzt.

In vitro

In bakteriellen Testsystemen konnte für Lindan keine DNA-schädigende bzw. mutagene Wirkung nachgewiesen werden. In Säugetierzellen konnten keine SCE, DNA-Reparatursynthese, Chromosomenaberrationen oder Genmutationen festgestellt werden (Begründung 1998; Nachtrag 2002).

Wie schon in der Begründung 1998 und im Nachtrag 2002 ausführlich beschrieben, führt Lindan in verschiedenen Zelltypen zur Induktion von DNA-Strangbrüchen. Bestätigend hierzu zeigten sich in humanen Epithelzellen der Nasenmuschel sowie der Tonsillen ein dosisabhängiger Anstieg an DNA-Fragmenten nach einer 60-minütigen Inkubation gegen Lindan (0,5; 0,75 und 1,0 mM) mittels alkalischem Comet-Assay (Tisch et al. 2001, 2002, 2005).

In einer Studie an humanen Fibroblasten wurde Lindan (> 6 mM) mit Wasserstoffperoxid (40 µM und 50 µM) kokubiert und mittels alkalischem Comet-Assay

auf DNA-Strangbrüche hin untersucht. Die Koinkubation zeigte eine signifikante Zunahme der DNA-Schäden im Vergleich zur Inkubation mit Wasserstoffperoxid allein. Eine alleinige Inkubation mit Lindan wurde nicht getestet (Lueken et al. 2004).

DNA-Schäden ließen sich ab 20 µg Lindan/ml auch in humanen isolierten peripheren Lymphozyten im alkalischen Comet-Assay erkennen (Nair et al. 2005).

Chromosomenaberrationen traten in dieser Studie ab einer Konzentration von 10 µg Lindan/ml in isolierten humanen peripheren Lymphozyten nach einer 72-stündigen Inkubationszeit auf (Nair et al. 2005). Die Untersuchung wurde allerdings ohne den Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems durchgeführt und Werte bezüglich der Zytotoxizität (mitotischer Index) der Kontrolle fehlen. Aus den Daten ist außerdem nicht ersichtlich, ob die Probanden, die zur Gewinnung der peripheren Lymphozyten herangezogen wurden, vorab gegen verschiedene andere Pestizide exponiert waren. Insgesamt ist die Studie somit als fraglich valide zu bewerten.

Keine DNA-Fragmente ließen sich dagegen in humanen, peripheren Blutzellen nach einer Inkubationszeit von 24 Stunden und einer Konzentration von 20 mg Lindan/l erkennen (Bharathi et al. 2013). Auch die Untersuchung auf DNA-Strangbrüche mittels der Technik der alkalischen Elution in primären Rattenhepatozyten mit 0,08 und 0,12 mM Lindan führte zu keiner Zunahme an DNA-Strangbrüchen (Gealy et al. 2007).

Eine Untersuchung in der humanen Brustkrebszelllinie MCF-7 mit Lindan in geringen Konzentrationen von 10^{-12} M, 2×10^{-12} M, 10^{-11} M, 2×10^{-11} M und 5×10^{-11} M für 24 Stunden ohne Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems führte zu 32, 47, 57, 54 und 48 Mikronuklei pro 1000 binukleären Zellen. Vergleichbare Effekte wurden in Zellen der humanen Prostatakrebszelllinie PC-3 induziert (Kalantzi et al. 2004).

Die 24-stündige Inkubation ohne metabolische Aktivierung von Zellen der humanen Brustkrebszelllinie MCF-7 mit Lindan in niedrigen Konzentrationen (10^{-12} M, 10^{-11} M und 10^{-10} M) lässt eine Zunahme von 67, 64 und 78 Mikronuklei in 1000 binukleären Zellen erkennen. In der DMSO-Kontrolle zeigten von 1000 binukleären Zellen 21 Mikronuklei. Weiterhin führte der Zusatz von Lindan konzentrationsabhängig zu einer Abnahme der Mitoserate um 20, 30 und 45 % (Hewitt et al. 2007).

In vivo

Die in der Begründung 1998 und im Nachtrag 2002 aufgeführten Untersuchungen zum Nachweis von Chromosomenaberrationen und Mikronuklei durch Lindan erbrachten in vivo keine positiven Befunde.

Nach 2002 publizierte Daten werden im Folgenden beschrieben.

Gruppen von je sechs männlichen Park-Mäusen erhielten intraperitoneal 0, 35 oder 70 mg Lindan/kg KG. Pro Tier wurden 24 Stunden nach der Dosierung 1000 polychromatische Zellen des Knochenmarks ausgezählt. Der dosisabhängige Anstieg an Erythrozyten mit Mikronuklei pro 1000 polychromatischen Erythrozyten betrug 24 (57,5 %) bzw. 34 (70,2 %). Der durchschnittliche Anteil an polychromatischen Erythrozyten mit Mikronuklei lag bei $0,4 \pm 0,04$ bzw. $0,57 \pm 0,08$ und zeigte damit im Vergleich zur Kontrolle mit $0,17 \pm 0,06$ eine statistisch signifikante Zunahme ($p < 0,05$). Der durchschnittliche Anteil der gesamten polychromatischen Erythro-

zyten nahm innerhalb der dosierten Gruppe ($32,85 \pm 0,7$ bzw. $27,67 \pm 0,44$) im Vergleich zur Kontrolle ($43,30 \pm 0,58$) signifikant ab ($p < 0,0001$). Dies ist ein Zeichen von Zytotoxizität, und damit ist die Erreichbarkeit des Knochenmarks nachgewiesen. Die Positivkontrolle Cyclophosphamid zeigte die erwartenden Effekte (Yaduvanshi et al. 2012). Klastogene Effekte traten nur bei zytotoxischen Dosierungen auf.

Männliche Swiss-Mäuse (8–10 Tiere pro Gruppe) erhielten oral 0 oder 80 mg Lindan/kg KG, gelöst in Olivenöl, kontinuierlich für 96 Stunden (k. w. A. bezüglich der Applikation). Pro Tier wurden 100 Chromosomen in der Metaphase des Knochenmarks auf Chromosomenaberrationen untersucht sowie 500 polychromatische Erythrozyten zur Bestimmung der Mikronuklei. Im Vergleich zur Kontrolle nahmen die Chromosomenaberrationen nicht signifikant um 27,3 % zu. Der mitotische Index sank signifikant um 12,3 % ab. Der Anteil an polychromatischen Erythrozyten mit Mikronuklei im Vergleich zur Kontrolle ließ einen nicht signifikanten Anstieg von 21,6 % erkennen (Nagda und Bhatt 2015). In der Studie sind die Angaben zur Dosierung widersprüchlich, und es fehlen genaue Angaben über die Typen der Aberrationen (z. B. Gaps, Brüche). Die präsentierten Bilder lassen auf eine ungenügende Chromosomenpräparation schließen, da sich in den Metaphasen die Chromosomen überlagern und somit nicht ausreichend gespreitet sind. Aufgrund der eingeschränkten Validität dieser Studie wird sie nicht zur Bewertung herangezogen.

Männliche Wistar-Ratten (acht Tiere pro Gruppe) wurden per intraperitonealer Injektion mit 0 oder 300 mg Lindan/kg KG behandelt und das Knochenmark der Tiere wurde 48 Stunden nach der Behandlung untersucht (k. w. A.). Die Abbildungen der Publikation lassen mit ca. 4,5 % eine erhöhte Häufigkeit von Mikronuklei im Vergleich zur Kontrolle (ca. 0,5 %) erkennen (Anilakumar et al. 2009). Die Durchführung der Untersuchung sowie die Ergebnisse sind nur rudimentär beschrieben, so dass auch diese Untersuchung nicht zur Bewertung herangezogen wird.

Fazit: Die In-vitro-Untersuchungen zeigen eine DNA-Strang-brechende Wirkung von Lindan. Die Induktion von oxidativem Stress durch Lindan ist für die Ratte ausführlich beschrieben und wird auch in neueren Untersuchungen nach intraperitonealer Injektion bestätigt (siehe auch Begründung 1998 und Nachtrag 2002).

Im Gegensatz zur bisherigen Datenlage wird inzwischen auch eine klastogene Wirkung von Lindan beschrieben. Zwei von drei In-vivo-Studien sind aufgrund methodischer Defizite bzw. rudimentärer Beschreibung als nicht valide zu bewerten. Die dritte valide durchgeführte Untersuchung zeigt die Induktion von Mikronuklei in polychromatischen Erythrozyten des Knochenmarks der Maus nach interperitonealer Gabe von 35 oder 70 mg Lindan/kg KG, allerdings bei gleichzeitiger Zytotoxizität (Yaduvanshi et al. 2012). Demgegenüber stehen valide, negative Mikronukleustests an drei Spezies (NMRI-Maus, Chinesischer-Hamster, Sprague-Dawley-Ratte), wobei in der NMRI-Maus 35, 50 und 70 mg Lindan/kg KG getestet wurden (Nachtrag 2002). Die Erreichbarkeit des Knochenmarks bei diesen Konzentrationen wird auch durch das Auftreten von Zytotoxizität in der Studie von Yaduvanshi et al. (2012) nachgewiesen. Weiterhin ist im Nachtrag 2002 ein valider Dominant-Letal-Test aufgeführt, der keine Hinweise auf eine klastogene Wirkung in den Keimzellen gibt. Insgesamt zeigt sich, dass Lindan, sehr wahrscheinlich durch die Induktion von oxidativem Stress, ein DNA-Strang-brechendes Potential besitzt, was als Indikator einer genotoxischen Wirkung angesehen werden kann. Allerdings kommt eine weiterführende mutagene

oder klastogene Wirkung nicht zum Tragen, sodass nicht von einer genotoxischen Wirkung von Lindan in vivo auszugehen ist.

Kanzerogenität

Bei Mäusen wurden nach sechsmonatiger Verfütterung von Lindan in Konzentrationen von 600 mg/kg Futter (ca. 90 mg/kg KG und Tag) sowie nach zweijähriger Verfütterung ab 80 mg/kg Futter (ca. 12 mg/kg KG und Tag) Leberkarzinome beobachtet, bei Ratten dagegen entstanden keine Karzinome, jedoch neoplastische Foci. In einem Initiations-Promotions-Experiment an Ratten mit 20-wöchiger Verabreichung von Lindan im Futter wurde die tumorpromovierende Wirkung an der Leber nachgewiesen, wobei Leberfoci ab Konzentrationen von 2,5 mg/kg KG und Tag auftraten (Begründung 1998). Es liegen keine neuen Studien zur Kanzerogenität am Tier vor.

Sonstige Wirkungen

Immuntoxische Wirkung

In vitro

Thymozyten von männlichen C57BL/6-Mäusen wurden insgesamt 12 Stunden lang gegen 50 bis 150 μM Lindan exponiert. Bereits nach fünfminütiger und weiterer 10-minütiger Exposition gegen die niedrigste Konzentration kam es zu einem signifikanten Anstieg von Superoxid-Anionen und Wasserstoffperoxid. Eine Kombination von Lindan und Malathion führte zu einem vierfachen Anstieg von Superoxid-Anionen und damit zu einer überadditiven Wirkung. Eine Aktivitätsänderung der Enzyme Superoxiddismutase, Katalase, Glutathion-Peroxidase und Glutathion-Reduktase wurde nach alleiniger Applikation von Lindan nicht beobachtet. Nach kombinierter Gabe von Lindan und Malathion oder Lindan und Permethrin waren die Aktivitäten der Superoxiddismutase erhöht und die von Glutathion-Peroxidase und -Reduktase signifikant vermindert (Olgun und Misra 2006).

Milzzellen (90 % Lymphozyten) von männlichen C57BL/6-Mäusen wurden insgesamt 4, 8 und 16 Stunden gegen 100, 150 oder 300 μM Lindan exponiert. In diesem Konzentrationsbereich stieg die Zytotoxizität auf ca. 75 % an (entnommen aus Abbildung). Für weitere Untersuchungen wurde eine Konzentration von 70 μM Lindan extrapoliert. Nach Applikation von 70 μM Lindan nahm die Zytotoxizität linear mit der Expositionsdauer von 4, 8 und 16 Stunden zu. Nekrotische Prozesse, wie Zunahme des Zytoplasmas und Anschwellung des Kerns, wurden beobachtet. Eine gleichzeitige Fragmentierung des Kerns deutete auch auf Apoptose hin. Die Überlebensrate war signifikant verringert, und sowohl die frühe Apoptoserate als auch die späte Apoptose-Nekrose-Rate waren signifikant erhöht (Battaglia et al. 2010).

Bewertung

Lindan wirkt tumorpromovierend in der Leber von Ratten und führt zu Leberkarzinomen in der Maus. Eine immunmodulierende Wirkung ist bei Mäusen, Ratten und Kaninchen nachgewiesen.

MAK-Wert. Endpunkt Leber: Die Tumorpromotion in der Leber kann durch rezeptorvermittelte, hormonähnliche Wirkungen und die Hemmung der Apoptose erklärt werden. Im Falle von Lindan korreliert die Induktion Cytochrom-P450-abhängiger Monooxygenasen mit der Fläche der entstandenen enzymveränderten Herde in der Leber. Aufgrund nicht-linearer Dosis-Wirkungsbeziehungen kann für beide Vorgänge ein NOAEL abgeleitet werden. Nach derzeitiger Kenntnis werden tumorpromovierende Effekte bei Dosierungen vermieden, bei denen es zu keiner Induktion Cytochrom-P-450-abhängiger Monooxygenasen kommt. Hierbei ist die Enzyminduktion als Biomarker zu verstehen, vermutlich aber nicht kausal mit der tumorpromovierenden Wirkung verknüpft. Die Enzyminduktion ist aber kausal verknüpft mit hyperthrophen und hyperplastogenen Effekten in der Leber, von denen angenommen werden kann, dass sie zumindest Teil der tumorpromovierenden Wirkung des enzyminduzierenden Fremdstoffs sind. Bei Arbeitern wird die Induktion der Monooxygenase-Aktivitäten bei Konzentrationen von über 10 µg Lindan/l Serum beobachtet. Verlässliche Angaben zu Luftkonzentrationen, die mit dieser Serumkonzentration korrelieren oder die Ableitung eines NOAEL erlauben, liegen nicht vor. Bei Expositionskonzentrationen von 0,004 bis 0,15 mg Lindan/m³ werden im Serum von Arbeitern mittlere Konzentrationen von 36,9 µg Lindan/l bestimmt, und es liegen Hinweise auf die Induktion der Monooxygenase-Aktivitäten vor. Gesundheitsschäden sind bei diesen Arbeitern jedoch nicht zu beobachten. Aufgrund der geschilderten Expositionsbedingungen ist davon auszugehen, dass bei diesen Arbeitern intensiver Hautkontakt mit Lindan wesentlich zur inneren Exposition beigetragen hat. Eine direkte Korrelation der Serumkonzentration mit der Luftkonzentration ist daher nicht möglich. Bei Ratten wird in einer Inhalationsstudie der NOEC für die Induktion von Monooxygenasen mit 0,6 mg/m³ erhalten.

Endpunkt Immuntoxizität: Nach inhalativer und nach oraler Exposition gegen Lindan kommt es ab ca. der 12. Expositionswoche bei Ratten und Mäusen zu einer Inhibierung der Immunantwort mit einer Zellverarmung bis hin zur Zelldepletion in Thymus, Milz und Lymphknoten. Eine aktivierungsinduzierte Apoptose der T- und B-Lymphozyten könnte als Wirkungsmechanismus dafür verantwortlich gemacht werden. Ab welcher Dosis dieser Effekt auftritt, hängt von der Spezies, dem Tierstamm und dem untersuchten Endpunkt ab. Nach chronischer inhalativer Exposition kann für Effekte auf die Milz und den Thymus für die Wistar-Ratte eine NOEC von 0,6 mg/m³ und für die CD-1-Maus von 1 mg/m³ ermittelt werden. Nach oraler Exposition lassen sich für immuntoxische und immunmodulierende Wirkungen NOAEL für die Hissar-Maus von 2 mg/kg KG und Tag und für die Wistar-Ratte von 0,45 mg/kg KG und Tag ableiten. Es liegt zum jetzigen Zeitpunkt keine Erklärung dafür vor, warum bei der Swiss-Maus im sehr niedrigen Dosisbereich von 0,012 mg/kg KG und Tag histopathologische Befunde an Milz, Thymus und Lymphknoten auftreten und bei In-vitro-Untersuchungen Effekte auf die zellvermittelte und humorale

Immunantwort zu beobachten sind (Meera et al. 1992). Eine Zuordnung der histopathologischen Effekte zu den jeweiligen Dosierungen erfolgt nicht, weiterhin werden keine Angaben zur Anzahl der betroffenen Tiere gemacht. Vor diesem Hintergrund sind die Effekte in diesem niedrigen Dosisbereich schwierig zu bewerten.

Da sich nach chronischer inhalativer Exposition eine NOEC von $0,6 \text{ mg/m}^3$ (Ratte) bzw. 1 mg/m^3 (Maus) für histopathologische Effekte an Milz, Thymus und Knochenmark und NOAEL von $0,45 \text{ mg/kg KG}$ und Tag für die Ratte und 2 mg/kg KG und Tag für die Maus für eine immunmodulierende Wirkung ableiten lassen, wird der MAK-Wert von $0,1 \text{ mg/m}^3$ beibehalten. Bei Exposition in Höhe des MAK-Wertes von $0,1 \text{ mg/m}^3$ ergibt sich bei 100 % inhalativer Resorption, 70 kg Körpergewicht und 10 m^3 Atemvolumen eine Aufnahme von $0,014 \text{ mg/kg KG}$ pro Tag unter Ausschluss von Hautkontakt. In diesem niedrigen Konzentrationsbereich ist nicht von einer inhibierenden Wirkung auf die Immunantwort beim Menschen auszugehen.

Spitzenbegrenzung. Aufgrund der systemischen Wirkung bleibt Lindan in Kurzzeitwert-Kategorie II, und wegen der langen Halbwertszeit (Nachtrag 2002) wird auch der Überschreitungsfaktor von 8 beibehalten.

Fruchtschädigende Wirkung. Die Humandaten sind nicht zur Bewertung der entwicklungstoxischen Effekte von Lindan geeignet, da die Expositionserfassung fehlt oder eine Mischexposition gegeben ist.

In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an CFY-Ratten tritt bei 20 mg/kg KG und Tag eine erhöhte Inzidenz einer 14. Rippe bei gleichzeitiger Maternaltoxizität in Form von erniedrigter Körpergewichtszunahme auf (Palmer et al. 1978 a; Begründung 1998). Der NOAEL für Entwicklungstoxizität liegt bei 10 mg/kg KG und Tag. Bei Neuseeländer-Kaninchen kommt es in einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie bei 20 mg/kg KG und Tag zu einer erhöhten Inzidenz einer 13. Rippe. Ab der niedrigsten Dosis von 5 mg/kg KG und Tag wird bei den Muttertieren Lethargie, Tachypnoe und erniedrigte Körpergewichtszunahme festgestellt (Palmer et al. 1978 a; Begründung 1998). Der NOAEL für Entwicklungstoxizität beträgt ebenfalls 10 mg/kg KG und Tag. In einer 2-Generationenstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 416 mit Fütterungsgabe an Crj:CD(SD)IGS-Ratten sind bei $16,6 \text{ mg/kg KG}$ und Tag bei den F1-Nachkommen erniedrigtes Körpergewicht und bei den F2-Nachkommen ein erniedrigter Überlebensindex zu beobachten. Ab der niedrigsten Dosis von $0,6 \text{ mg/kg KG}$ und Tag treten bei den adulten Tieren der F0- und F1-Generation eine erhöhte Aktivität metabolisierender Leberenzyme sowie bei männlichen Tieren vermehrt basophile Tubuli und hyaline Tröpfchen in der Niere auf. Verhaltenstoxizitätstests bei den Nachkommen bleiben bis zur höchsten Dosis von $16,6 \text{ mg/kg KG}$ und Tag ohne auffällige Befunde (Matsuura et al. 2005). Der NOAEL für perinatale Toxizität liegt bei $3,4 \text{ mg/kg KG}$ und Tag.

Die orale Aufnahme bei Ratten und Mäusen ist vollständig (ATSDR 2005). Daher wird für Ratten und Kaninchen eine orale Aufnahme von 100 % angenommen. Die damit errechneten Konzentrationen und Abstände zum MAK-Wert von $0,1 \text{ mg/m}^3$ sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Damit sind die Abstände der berechneten NOAEC für Entwicklungstoxizität und perinatale Toxizität ausreichend groß, und die Zuordnung von Lindan zur Schwangerschaftsgruppe C wird bestätigt.

1468 MAK Value Documentations

Tab. 8 Bewertungsrelevante NOAEL von Ratte und Kaninchen, toxikokinetische Umrechnung der NOAEL in eine Luftkonzentration und die sich daraus ergebenden Abstände zum MAK-Wert von 0,1 mg/m³

| Spezies, Exposition | NOAEL: Endpunkt | Toxikokinetische Umrechnung ^{a)} (mg/kg KG) | Abstand zum MAK-Wert von 0,1 mg/m ³ |
|----------------------------|---|---|---|
| Ratte | | | |
| pränatal, Gavage | 10 mg/kg KG u. Tag: Entwicklungstoxizität | 17,5 | 175 |
| | LOAEL 20 mg/kg KG u. Tag | 35 | 350 |
| prä- u. post-natal, Futter | 3,4 mg/kg KG u. Tag: perinatale Toxizität | 8,3 ^{b)} | 83 |
| | LOAEL: 16,6 mg/kg KG u. Tag | 40,7 ^{b)} | 407 |
| Kaninchen | | | |
| pränatal, Gavage | 10 mg/kg KG u. Tag: Entwicklungstoxizität | 29 | 290 |
| | LOAEL: 20 mg/kg KG u. Tag | 58 | 580 |

^{a)} (1:4 oder 1:2,4) × 1,0 (orale Resorption Tier)/1,0 (inhalative Resorption Mensch)

^{b)} zusätzliche Umrechnung von 7 Tagen Behandlung beim Tier auf 5-tägige Exposition am Arbeitsplatz

Krebserzeugende Wirkung. Bei Mäusen werden nach sechs-monatiger Verfütterung von Lindan in Konzentrationen von 600 mg/kg Futter (ca. 90 mg/kg KG und Tag) sowie nach zwei-jähriger Verfütterung ab 80 mg/kg Futter (ca. 12 mg/kg KG und Tag) Leberkarzinome beobachtet. Bei Ratten zeigen sich nach chronischer Verfütterung von Lindan neoplastische Foci in der Leber. Es treten keine erhöhten Inzidenzen an Leberkarzinomen auf. In einem Initiations-Promotions-Experiment an Ratten mit 20-wöchiger Verabreichung von Lindan im Futter ist die tumorpromovierende Wirkung von Lindan in der Leber nachgewiesen, wobei Leberfoci ab Dosierungen von 2,5 mg/kg KG und Tag auftreten.

Die in der chronischen Fütterungsstudie an Ratten nicht signifikant erhöhten Tumorzinzenzen an Adenomen und Karzinomen der Schilddrüse lassen sich auf die Induktion von Glucuronosyltransferasen (Phase-II-Enzyme) zurückführen und weisen auf die erhöhte Empfindlichkeit von Nagern hinsichtlich der Induktion von Schilddrüsentumoren hin. In keinem anderen Organ sind erhöhte Tumorzinzenzen zu verzeichnen.

Insgesamt besitzt Lindan, sehr wahrscheinlich durch die Induktion von oxidativem Stress, ein DNA-Strang-brechendes Potential. Allerdings ist eine mutagene oder klastogene Wirkung in zahlreichen Tests nicht nachgewiesen, sodass Lindan als nicht genotoxisch angesehen wird.

In mehreren Studien wird für Lindan-Anwender ein erhöhtes Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome beschrieben. Mit zunehmender Dauer und Intensität der Anwendung nimmt das Risiko zu. Wenn nach anderen Pestiziden, insbesondere organochlorierten Pestiziden adjustiert wird, wird das Risiko geringer. In keiner der

Studien erfolgt eine Expositionserfassung oder ein Biomonitoring. Die Autoren diskutieren einen möglichen Beitrag von Lindan zur Entstehung von Non-Hodgkin-Lymphomen, der weitere Forschung erfordert. Eine immunmodulierende Wirkung von Lindan ist im Tierversuch nachgewiesen, so dass eine Assoziation aufgrund des Wirkungsmechanismus plausibel wäre. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass nach Auswertung der Agricultural Health Study nach Viehbestand auch Beschäftigte in der Geflügelzucht und Geflügelverwertung ein signifikant erhöhtes Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome hatten. Aufgrund der fehlenden Expositionserfassung und möglicher Confounder, wie andere organochlorierte Pestizide, reichen die Daten nicht aus, um eine kanzerogene Wirkung für den Menschen zu belegen. Aufgrund der kanzerogenen Befunde bei Mäusen, der tumorpromovierenden Wirkung bei Ratten und fehlender Genotoxizität verbleibt Lindan weiterhin in Kanzerogenitäts-Kategorie 4.

Keimzellmutagene Wirkung. Lindan ist im Jahr 2002 nicht in eine Kategorie für Keimzellmutagene eingestuft worden, da Untersuchungen zur Induktion von Gen- oder Chromosomenmutationen *in vitro* oder zur Induktion von Mikronuklei oder Chromosomenaberrationen in somatischen Zellen *in vitro* und *in vivo* keine positiven Befunde ergeben haben. Ein valider Dominant-Letal-Test liefert zudem keinen Hinweis auf eine keimzellmutagene Wirkung. Die seit dem Jahr 2002 publizierten Untersuchungen unterstützen diese Entscheidung. Insgesamt ist Lindan weiterhin nicht als genotoxisch anzusehen und wird daher auch weiterhin nicht in eine Kategorie für Keimzellmutagene eingestuft.

Hautresorption. Für den Menschen lässt sich aus einer *In-vivo*-Studie eine dermale Aufnahme von 8 mg bei Exposition gegen ein Holzschutzmittel mit einem Gehalt von 0,3 % Lindan unter Standardbedingungen (2000 cm² Hautoberfläche, eine Stunde Exposition) abschätzen. Bei Exposition in Höhe des MAK-Werts werden bei 10 m³ Atemvolumen und 100 % inhalativer Resorption 1 mg in 8 Stunden aufgenommen. Die Aufnahme über die Haut kann also die inhalative Aufnahme übertreffen, und die Markierung mit „H“ wird beibehalten.

Sensibilisierende Wirkung. Zur hautsensibilisierenden Wirkung von Lindan liegen weiterhin keine positiven klinischen Befunde beim Menschen und keine experimentellen Untersuchungen am Tier vor. Befunde zur sensibilisierenden Wirkung an den Atemwegen gibt es ebenfalls nicht. Lindan wird daher weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

1 Literatur

- Agopian J, Navarro JM, Gac AC, Lecluse Y, Briand M, Grenot P, Gauduchon P, Ruminy P, Lebailly P, Nadel B, Roulland S (2009) Agricultural pesticide exposure and the molecular connection to lymphomagenesis. *J Exp Med* 206: 1473–1483
- Alavanja MC, Hofmann JN, Lynch CF, Hines CJ, Barry KH, Barker J, Buckman DW, Thomas K, Sandler DP, Hoppin JA, Koutros S, Andreotti G, Lubin JH, Blair A, Beane Freeman LE (2014)

1470 MAK Value Documentations

- Non-Hodgkin lymphoma risk and insecticide, fungicide and fumigant use in the agricultural health study. *PLoS One* 9: 1–17
- Alvarado-Hernandez DL, Montero-Montoya R, Serrano-García L, Arellano-Aguilar O, Jasso-Pineda Y, Yáñez-Estrada L (2013) Assessment of exposure to organochlorine pesticides and levels of DNA damage in mother-infant pairs of an agrarian community. *Environ Mol Mutagen* 54: 99–111
- Andre F, Gillon J, Andre C, Lafont S, Jourdan G (1983) Pesticide-containing diets augment anti-sheep red blood cell nonreaginic antibody responses in mice but may prolong murine infection with *Giardia muris*. *Environ Res* 32: 145–150
- Anilakumar KR, Saritha V, Khanum F, Bawa AS (2009) Ameliorative effect of ajwain extract on hexachlorocyclohexane-induced lipid peroxidation in rat liver. *Food Chem Toxicol* 47: 279–282
- Aoki K, Egawa M, Saito T, Hosokawa T, Kurasaki M (2008) Effects of gamma-hexachlorocyclohexane on apoptosis induced by serum deprivation in PC12 cells. *J Environ Sci Health B* 43: 471–475
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2005) Toxicological profile for alpha-, beta-, gamma-, and delta-hexachlorocyclohexane. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA, <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=754&tid=138>
- Banerjee BD, Koner BC, Ray A, Pasha ST (1996) Influence of subchronic exposure to lindane on humoral immunity in mice. *Indian J Exp Biol* 34: 1109–1113
- Bano M, Bhatt K (2010) Ameliorative effect of a combination of vitamin E, vitamin C, alpha-lipoic acid and stilbene resveratrol on lindane induced toxicity in mice olfactory lobe and cerebrum. *Indian J Exp Biol* 48: 150–158
- Battaglia C, Gogal Jr RM, Zimmermann K, Misra HP (2010) Malathion, lindane, and piperonyl butoxide, individually or in combined mixtures, induce immunotoxicity via apoptosis in murine splenocytes in vitro. *Int J Toxicol* 29: 209–220
- Beane Freeman LE, Deroos AJ, Koutros S, Blair A, Ward MH, Alavanja M, Hoppin JA (2012) Poultry and livestock exposure and cancer risk among farmers in the agricultural health study. *Cancer Causes Control* 23: 663–670
- Bharathi SP, Raj HM, Jain S, Banerjee BD, Ahmed T, Arora VK (2013) Role of pesticides in the induction of tumor angiogenesis. *Anticancer Res* 33: 231–240
- Blair A, Cantor KP, Zahm SH (1998) Non-hodgkin's lymphoma and agricultural use of the insecticide lindane. *Am J Ind Med* 33: 82–87
- Blombery PA, Wall M, Seymour JF (2015) The molecular pathogenesis of B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol* 95: 280–293
- Brannen KC, Devaud LL, Liu J, Lauder JM (1998) Prenatal exposure to neurotoxicants dieldrin or lindane alters tert-butylbicyclophosphorothionate binding to GABA(A) receptors in fetal rat brainstem. *Dev Neurosci* 20: 34–41
- Buck Louis GM, Chen Z, Peterson CM, Hediger ML, Croughan MS, Sundaram R, Stanford JB, Varner MW, Fujimoto VY, Giudice LC, Trumble A, Parsons PJ, Kannan K (2012) Persistent lipophilic environmental chemicals and endometriosis: the ENDO Study. *Environ Health Perspect* 120: 811–816
- Cano MI, Pollan M (2001) Non-Hodgkin's lymphomas and occupation in Sweden. *Int Arch Occup Environ Health* 74: 443–449

- CIEL (Centre International d'Etudes du Lindane) (1983) 90-Day inhalation study with lindane. Fraunhofer Institut für Toxikologie und Aerosolforschung, Schmallenberg, CIEL.Doc-Nr. 435-001, CIEL, Brüssel, unveröffentlicht
- CIEL (1988) Lindane technical – fourteen week dust aerosol inhalation study in mice. Bushy Run Research Center, CIEL, Brüssel, unveröffentlicht
- Cocco P, Satta G, Dubois S, Pili C, Pilleri M, Zucca M, 't Mannetje AM, Becker N, Benavente Y, de Sanjosé A, Foretova L, Staines A, Maynadié M, Nieters A, Brennan P, Miligi L, Ennas MG, Boffetta P (2013) Lymphoma risk and occupational exposure to pesticides: results of the epilymph study. *Occup Environ Med* 70: 91–98
- Desi I, Varga L, Farkas I (1978) Studies on the immunosuppressive effect of organochlorine and organophosphoric pesticides in subacute experiments. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 22: 115–122
- Dewan A, Gupta SK, Jani JB, Kashyap SK (1980) Effects of lindane on antibody response to typhoid vaccine in weanling rats. *J Environ Sci Health B* 15: 395–402
- Dick IP, Blain PG, Williams FM (1997) The percutaneous absorption and skin distribution of lindane in man. I. In vivo studies. *Hum Exp Toxicol* 16: 645–665
- Di Consiglio E, De Angelis G, Traina ME, Urbani E, Testai E (2009) Effect of lindane on CYP-mediated steroid hormone metabolism in male mice following in utero exposure. *J Appl Toxicol* 29: 648–655, <https://doi.org/10.1002/jat.1452>
- EFSA (European Food Safety Authority) (2012) Scientific opinion: Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, scientific panels and units in the absence of actual measured data. *EFSA J* 10: 2579, <http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/2579.pdf>
- Efird JT, Davies SW, O'Neal WT, Anderson EJ (2014) Animal viruses, bacteria, and cancer: a brief commentary. *Front Public Health* 2: 1–8
- Fausto AM, Morera P, Margarit R, Taddei AR (2001) Sperm quality and reproductive traits in male offspring of female rabbits exposed to lindane (gamma-HCH) during pregnancy and lactation. *Reprod Nutr Dev* 41: 217–225
- Fenster L, Eskenazi B, Anderson M, Bradman A, Harley K, Hernandez H, Hubbard A, Barr DB (2006) Association of in utero organochlorine pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. *Environ Health Perspect* 114: 597–602
- Fernandez MF, Olmos B, Granada A, López-Espinosa MJ, Molina-Molina JM, Fernandez JM, Cruz M, Olea-Serrano E, Olea N (2007) Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ Health Perspect* 115, Suppl 1: 8–14
- Fritschi L, Johnson KC, Kliewer EV, Fry R (2002) Animal-related occupations and the risk of leukemia, myeloma, and non-Hodgkin's lymphoma in Canada. *Cancer Causes Control* 13: 563–571
- Gealy R, Wright-Bourque JL, Kravak AR, McKelvey TW, Barnum JE, Storer RD (2007) Validation of a high-throughput in vitro alkaline elution/rat hepatocyte assay for DNA damage. *Mutat Res* 629: 49–63
- Gerhard I, Daniel V, Link S, Monga B, Runnebaum B (1998) Chlorinated hydrocarbons in women with repeated miscarriages. *Environ Health Perspect* 106: 675–681
- Graham DL, Schaefer TL, Vorhees CV (2012) Neurobehavioral testing for developmental toxicity. In: Hood RD (Hrsg) Chapter 11 Developmental and reproductive toxicology: a practical approach, CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, USA, 346–387

1472 MAK Value Documentations

- Graillot V, Tomasetig F, Cravedi J-P, Audebert M (2012) Evidence of the in vitro genotoxicity of methyl-pyrazole pesticides in human cells. *Mutat Res* 748: 8–16
- Hall RC, Hall RC (1999) Long-term psychological and neurological complications of lindane poisoning. *Psychosomatics* 40: 513–517
- Hewitt R, Forero A, Luncsford PJ, Martin FL (2007) Enhanced micronucleus formation and modulation of BCL-2:BAX in MCF-7 cells after exposure to binary mixtures. *Environ Health Perspect* 115, Suppl 1: 129–136
- JMPR (Joint Meeting on Pesticide Residues) (2002 a) Pesticide residues in food – 2002 – Lindane (gamma,1,2,3,4,5,6,-hexachlorocyclohexane), JMPR, WHO, Genf, Schweiz, <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/2002pr08.htm>
- JMPR (2002 b) Pesticide residues in food – 2002 – Studies of developmental neurotoxicity and their use in establishing acute reference doses and acceptable daily intakes, JMPR, WHO, Genf, Schweiz, <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/2002pr15.htm>
- Johri A, Yadav S, Dhawan A, Parmar D (2007) Overexpression of cerebral and hepatic cytochrome P450s alters behavioral activity of rat offspring following prenatal exposure to lindane. *Toxicol Appl Pharmacol* 225: 278–292
- Johri A, Yadav S, Dhawan A, Parmar D (2008 a) Responsiveness of cerebral and hepatic cytochrome P450s in rat offspring prenatally exposed to lindane. *Toxicol Appl Pharmacol* 231: 10–16, <https://doi.org/10.1016/j.taap.2008.03.019>
- Johri A, Dhawan A, Singh RL, Parmar D (2008 b) Persistence in alterations in the ontogeny of cerebral and hepatic cytochrome P450s following prenatal exposure to low doses of lindane. *Toxicol Sci* 101: 331–340
- Kalantzi OI, Hewitt R, Ford KJ, Cooper L, Alcock RE, Thomas GO, Morris JA, McMillan TJ, Jones KC, Martin FL (2004) Low dose induction of micronuclei by lindane. *Carcinogenesis* 25: 613–622
- Kaur R, Kaur S, Lata M (2011) Evaluation of DNA damage in agricultural workers exposed to pesticides using single cell gel electrophoresis (comet) assay. *Indian J Hum Genet* 17: 179–187
- Kerridge I, Lincz L, Scorgie F, Hickey D, Granter N, Spencer A (2002) Association between xenobiotic gene polymorphisms and non-Hodgkin's lymphoma risk. *Br J Haematol* 118: 477–481
- Khan FH, Ganesan P, Kumar S (2010) Y Chromosome microdeletion and altered sperm quality in human males with high concentration of seminal hexachlorocyclohexane (HCH). *Chemosphere* 80: 972–977
- Khan AJ, Sharma A, Dinesh K, Parmar D (2013) Similarities in lindane induced alteration in cytochrome P450s and associated signaling events in peripheral blood lymphocytes and brain. *Food Chem Toxicol* 60: 318–327
- Khera KS, Whalen C, Trivett G, Angers G (1979) Teratogenicity studies on pesticidal formulations of dimethoate, diuron and lindane in rats. *Bull Environ Contam Toxicol* 22: 522–529
- Koner BC, Banerjee BD, Ray A (1998) Organochlorine pesticide-induced oxidative stress and immune suppression in rats. *Indian J Exp Biol* 36: 395–398
- La Sala G, Farini D, De Felici M (2009) Proapoptotic effects of lindane on mouse primordial germ cells. *Toxicol Sci* 108: 445–451, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp027>
- Lueken A, Juhl-Strauss U, Krieger G, Witte I (2004) Synergistic DNA damage by oxidative stress (induced by H₂O₂) and nongenotoxic environmental chemicals in human fibroblasts. *Toxicol Lett* 147: 35–43

- Luo D, Zhou T, Tao Y, Feng Y, Shen X, Mei S (2016) Exposure to organochlorine pesticides and non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep* 6: 25768, <https://doi.org/10.1038/srep25768>
- Makris SL, Raffaele K, Allen S, Bowers WJ, Hass U, Alleva E, Calamandrei G, Sheets L, Amcoff P, Delrue N, Crofton KM (2009) A retrospective performance assessment of the developmental neurotoxicity study in support of OECD test guideline 426. *Environ Health Perspect* 117: 17–25, <https://doi.org/10.1289/ehp.11447>
- † Mannetje A, De Roos JA, Boffetta P, Vermeulen R, Benke G, Fritschi L, Brennan P, Foretova L, Maynadié M, Becker N, Nieters A, Staines A, Campagna M, Chiu B, Clavel J, de Sanjose S, Hartge P, Holly EA, Bracci P, Linet MS, Monnereau A, Orsi L, Purdue MP, Rothman N, Lan Q, Kane E, Costantini AS, Miligi L, Spinelli JJ, Zheng T, Cocco P, Kricker A (2016) Occupation and risk of non-Hodgkin lymphoma and its subtypes: A pooled analysis from the InterLymph Consortium. *Environ Health Perspect* 124: 396–405
- Maranghi F, Rescia M, Macrì C, Di Consiglio E, De Angelis G, Testai E, Farini D, De Felici M, Lorenzetti S, Mantovani A (2007) Lindane may modulate the female reproductive development through the interaction with ER-beta: an in vivo-in vitro approach. *Chem Biol Interact* 169: 1–14
- Matsuura I, Saitoh T, Tani E, Wako Y, Iwata H, Toyota N, Ishizuka Y, Namiki M, Hoshino N, Tsuchitani M, Ikeda Y (2005) Evaluation of a two-generation reproduction toxicity study adding endpoints to detect endocrine disrupting activity using lindane. *J Toxicol Sci* 30 Spec No: 135–161
- McDuffie HH, Pahwa P, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Fincham S, Dosman JA, Robson D, Skinnider LE, Choi NW (2001) Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men: cross-Canada study of pesticides and health. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10: 1155–1163
- Meera P, Rao PR, Shanker B, Tripathi O (1992) Immunomodulatory effects of G-HCH (lindane) in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 14: 261–282
- Meera P, Tripathi O, Kamboj KK, Rao PR (1993) Role of calcium in biphasic immunomodulation by gamma-HCH (lindane) in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 15: 113–129
- Michałowicz J, Mokra K, Rosiak K, Sicińska P, Bukowska B (2013) Chlorobenzenes, lindane and dieldrin induce apoptotic alterations in human peripheral blood lymphocytes (in vitro study). *Environ Toxicol Pharmacol* 36: 979–988
- Mokarizadeh A, Faryabi MR, Rezvanfar MA, Abdollahi M (2015) A comprehensive review of pesticides and the immune dysregulation: mechanisms, evidence and consequences. *Toxicol Mech Methods* 25: 258–278
- Mrema EJ, Rubino FM, Brambilla G, Moretto A, Tsatsakis AM, Colosio C (2013) Persistent organochlorinated pesticides and mechanisms of their toxicity. *Toxicology* 307: 74–88
- Nagda G, Bhatt DK (2015) Protective effect of co-administration of cow's urine "Gomutra" and antioxidants against lindane induced genotoxicity in Swiss mice (*Mus Musculus*). *J Pharm Chem Biol Sci* 3: 132–142
- Nair RS, Paulmurugan R, Wilsanand V (2005) Genotoxic effects of commonly used pesticides of south India in human lymphocytes. *Pollut Res* 24: 7–12
- Nativelle-Serpentini C, Richard S, Seralini GE, Sourdain P (2003) Aromatase activity modulation by lindane and bisphenol-A in human placental JEG-3 and transfected kidney E293 cells. *Toxicol In Vitro* 17: 413–422
- Olgun S, Misra HP (2006) Pesticides induced oxidative stress in thymocytes. *Mol Cell Biochem* 290: 137–144

1474 MAK Value Documentations

- Pagès N, Sauviat MP, Bouvet S, Goudey-Perrière F (2002) Reproductive toxicity of lindane (fr). *J Soc Biol* 196: 325–338
- Palmer AK, Bottomley AM, Worden AN, Frohberg H, Bauer A (1978 a) Effect of lindane on pregnancy in the rabbit and rat. *Toxicology* 9: 239–247
- Palmer AK, Cozens DD, Spicer EJ, Worden AN (1978 b) Effects of lindane upon reproductive function in a 3-generation study in rats. *Toxicology* 10: 45–54
- Pant N, Pant AB, Chaturvedi PK, Shukla M, Mathur N, Gupta YK, Saxena DK (2013) Semen quality of environmentally exposed human population: the toxicological consequence. *Environ Sci Pollut Res Int* 20: 8274–8281
- Pant N, Shukla M, Upadhyay AD, Chaturvedi PK, Saxena DK, Gupta YK (2014) Association between environmental exposure to p,p'-DDE and lindane and semen quality. *Environ Sci Pollut Res Int* 21: 11009–11016
- Parveen M, Momose Y, Kitagawa E, Kurita S, Kodama O, Iwahashi H (2003) Bioassay of pesticide lindane using yeast-DNA microarray technology. *Chem-Bio Informatics* 3: 12–29
- Pfliederer-Bruss S, Heitkamp S, Hagemann S, Körner W, Köhn FM, Müller C, Schill WB (2006) Influence of tris(4-chlorophenyl)methanol, non-ortho PCB 77 and gamma-hexachlorocyclohexane on human sperm function in vitro. *Andrologia* 38: 39–47
- Purdue MP, Hoppin JA, Blair A, Dosemeci M, Alavanja MC (2007) Occupational exposure to organochlorine insecticides and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 120: 642–659
- Rafnsson V (2006) Risk of non-Hodgkin's lymphoma and exposure to hexachlorocyclohexane, a nested case-control study. *Eur J Cancer* 42: 2781–2785
- Saha S, Banerjee BD (1993) Effect of sub-chronic lindane exposure on humoral and cell-mediated immune responses in albino rats. *Bull Environ Contam Toxicol* 51: 795–802
- Saradha B, Vaithinathan S, Mathur PP (2008) Single exposure to low dose of lindane causes transient decrease in testicular steroidogenesis in adult male Wistar rats. *Toxicology* 244: 190–197, <https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.11.011>
- Saradha B, Vaithinathan S, Mathur PP (2009) Lindane induces testicular apoptosis in adult Wistar rats through the involvement of Fas-FasL and mitochondria-dependent pathways. *Toxicology* 255: 131–139, <https://doi.org/10.1016/j.tox.2008.10.016>
- Sawyer ME, Evans MV, Wilson CA, Beesley LJ, Leon LS, Eklund CR, Croom EL, Pegram RA (2016) Development of a human physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for dermal permeability for lindane. *Toxicol Lett* 245: 106–109
- Scascitelli M, Pacchierotti F (2003) Effects of lindane on oocyte maturation and preimplantation embryonic development in the mouse. *Reprod Toxicol* 17: 299–303
- Schinasi L, Leon ME (2014) Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 11: 4449–4527
- Seth V, Ahmad RS, Suke SG, Pasha ST, Bhattacharya A, Banerjee BD (2005) Lindane-induced immunological alterations in human poisoning cases. *Clin Biochem* 38: 678–680
- Shao J, Katika MR, Schmeits PC, Hendriksen PJ, van Loveren H, Peijnenburg AA, Volger OL (2013) Toxicogenomics-based identification of mechanisms for direct immunotoxicity. *Toxicol Sci* 135: 328–346
- Siddiqui MK, Srivastava S, Srivastava SP, Mehrotra PK, Mathur N, Tandon I (2003) Persistent chlorinated pesticides and intra-uterine foetal growth retardation: a possible association. *Int Arch Occup Environ Health* 76: 75–80

- Silvestroni L, Palleschi S (1999) Effects of organochlorine xenobiotics on human spermatozoa. *Chemosphere* 39: 1249–1252
- Svec MA, Ward MH, Dosemeci M, Checkoway H, De Roos AJ (2005) Risk of lymphatic or hematopoietic cancer mortality with occupational exposure to animals or the public. *Occup Environ Med* 62: 726–735
- Tisch M, Lohmeier A, Schmezer P, Bartsch H, Maier H (2001) Genotoxische Wirkung der Insektizide Pentachlorphenol und Lindan auf menschliche Nasenschleimhautepithelien. *Dtsch Med Wochenschr* 126: 840–844
- Tisch M, Bergenthal S, Maier H (2002) Genotoxische Wirkung von Pentachlorphenol und Lindan auf humane Tonsillenschleimhautepithelien. *HNO* 50: 920–927
- Tisch M, Faulde MK, Maier H (2005) Genotoxic effects of pentachlorophenol, lindane, transfluthrin, cyfluthrin, and natural pyrethrum on human mucosal cells of the inferior and middle nasal conchae. *Am J Rhinol* 19: 141–151
- Traina ME, Rescia M, Urbani E, Mantovani A, Macri C, Ricciardi C, Stazi AV, Fazzi P, Cordelli E, Eleuteri P, Leter G, Spanò M (2003) Long-lasting effects of lindane on mouse spermatogenesis induced by in utero exposure. *Reprod Toxicol* 17: 25–35
- Tranah GJ, Bracci PM, Holly EA (2008) Domestic and farm-animal exposures and risk of non-Hodgkin's lymphoma in a population-based study in the San Francisco Bay Area. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17: 2382–2387
- Tyagi V, Garg N, Mustafa MD, Banerjee BD, Guleria K (2015) Organochlorine pesticide levels in maternal blood and placental tissue with reference to preterm birth: a recent trend in North Indian population. *Environ Monit Assess* 187: 471
- Umweltbundesamt (2018) Hexachlorcyclohexan, Umweltprobenbank des Bundes <https://www.umweltprobenbank.de/de/documents/profiles/analytes/10054>
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2006) Addendum to the 2002 Lindane reregistration eligibility decision (RED). US EPA, Washington, DC, USA
- Videla LA, Tapia G, Varela P, Cornejo P, Guerrero J, Israel Y, Fernández V (2004) Effects of acute gamma-hexachlorocyclohexane intoxication in relation to the redox regulation of nuclear factor-kappaB, cytokine gene expression, and liver injury in the rat. *Antioxid Redox Signal* 6: 471–480
- Vucević D, Petronijević N, Radonjić N, Rasić-Marković A, Mladenović D, Radosavljević T, Hrnčić D, Djurić D, Susić V, Djuro M, Stanojlović O (2009) Acetylcholinesterase as a potential target of acute neurotoxic effects of lindane in rats. *Gen Physiol Biophys* 28: 18–24
- Yaduvanshi SK, Srivastava N, Marotta F, Jain S, Yadav H (2012) Evaluation of micronuclei induction capacity and mutagenicity of organochlorine and organophosphate pesticides. *Drug Metab Lett* 6: 187–197
- Yamasaki K, Takahashi M, Yasuda M (2005) Two-generation reproductive toxicity studies in rats with extra parameters for detecting endocrine disrupting activity: introductory overview of results for nine chemicals. *J Toxicol Sci* 30 Spec No: 1–4

abgeschlossen am 21.03.2018