

Hexachlorbenzol

[118-74-1]

Nachtrag 2002

MAK-Wert	–
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption (1998)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (1998)	Kategorie 4
Fruchtschädigende Wirkung (2002)	Gruppe D
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert (1984)	150 µg/l Serum

Hexachlorbenzol wurde 1998 in Kategorie 4 für krebserzeugende Substanzen eingestuft und die Einstufung an den BAT-Wert geknüpft. Zur Klärung der Frage, welcher Schwangerschaftsgruppe Hexachlorbenzol zuzuordnen ist, werden in diesem Nachtrag die hierfür relevanten Studien zusammengefasst und bewertet. Da Hexachlorbenzol einen BAT-Wert, aber keinen MAK-Wert hat, ist auch die Schwangerschaftsgruppe in Beziehung zum BAT-Wert zu sehen. Deshalb finden Studien, in denen auch die innere Belastung mit Hexachlorbenzol erfasst wurde, besondere Beachtung.

Seit der Begründung von 1998 sind etliche Untersuchungen zu Hexachlorbenzol veröffentlicht worden. Ebenso liegt eine Reevaluierung durch die IARC vor (IARC 2001).

Toxikokinetik und Metabolismus

In einer spanischen Bevölkerungsgruppe, die gegenüber Hexachlorbenzol exponiert war, wurden bei 100 Personen Hexachlorbenzol im Serum und seine Hauptmetaboliten im Urin bestimmt. Hexachlorbenzol-Konzentrationen lagen in einem Bereich zwischen 1,1 und 953 µg/l Serum. Im Urin wurde innerhalb von 24 Stunden Pentachlorphenol in Mengen zwischen 0,58 und 13,9 µg ausgeschieden. Als Hauptmetabolit im Urin wurde ein GSH-Konjugat, das nach Hydrolyse als Pentachlorbenzthiol identifiziert wurde, in Mengen zwischen 0,18 und 84,0 µg pro 24 Stunden nachgewiesen. Die Ausscheidung von Pentachlorbenzthiol im Urin ließ eine starke Assoziation zur Hexachlorbenzol-Konzentration im Serum erkennen. So wurde berechnet, dass eine Erhöhung der Hexachlorbenzol-Konzentration im Serum um 1 µg/l einer vermehrten Ausscheidung von Pentachlorbenzthiol im 24-Stunden-Urin von 2,12 µg bei Männern und von 0,67 µg bei Frauen entspricht. Hingegen war eine Assoziation zwischen der Hexachlorbenzol-Konzentration im Serum und der Pentachlorphenolmenge im 24-Stunden-Urin schwächer ausgeprägt und nur bei Männern statistisch signifikant (To-Figueras et al. 1997).

2 Hexachlorbenzol

In einer nachfolgenden Studie an 53 Personen wurden neben dem Urin auch die Faeces auf Hexachlorbenzol und seine Metaboliten untersucht. Bei allen Personen wurde Hexachlorbenzol in den Faeces nachgewiesen; die Konzentrationen lagen im Mittel bei 395,4 ng/g Faeces-Trockengewicht (Bereich 11–3025 ng/g) und waren stark mit der Hexachlorbenzol-Konzentration im Serum (124,2 µg/l) assoziiert. Bei 51% der Personen fand sich in den Faeces Pentachlorphenol (Mittelwert 12,3 ng/g, Bereich 5–70 ng/g) und bei 54% der Personen Pentachlorbenzthiol (Mittelwert 32,2 ng/g, Bereich 5–139 ng/g). Demgegenüber wurden bei allen Personen im Urin Pentachlorphenol (Mittelwert 3,8 µg/24 h, Bereich 0,6–18,0 µg/24 h) und Pentachlorbenzthiol (Mittelwert 8,8 µg/24 h, Bereich 0,5–86,9 µg/24 h) nachgewiesen. Andere Metaboliten waren nicht nachzuweisen (To-Figueras et al. 2000).

Wirkungsmechanismus

Leber

Einige Berichte bringen beim Menschen hepatische Porphyrie mit einem erhöhten Risiko für Leberkrebs in Verbindung, wobei aber die Ergebnisse nicht konsistent sind. Bei einer Massenvergiftung mit Hexachlorbenzol-haltigen Fungiziden in der Türkei (siehe Begründung 1998) zeigte sich, dass Hexachlorbenzol auch beim Menschen Porphyrie auslösen kann. Die erworbene Porphyrie war bei Frauen häufiger und stärker ausgeprägt und könnte durch Östrogene verstärkt werden (IARC 2001).

Die tierexperimentellen Daten lassen vermuten, dass die Bildung von Lebertumoren durch eine Reihe von Faktoren wie Biotransformation von Hexachlorbenzol, oxidativen Schaden, Induktion von Cytochrom-P-450-abhängigen Enzymen (Nager: CYP1A1, CYP1A2), Porphyrie, Hemmung der Uroporphyrin-Decarboxylase und Effekte auf den Eisenmetabolismus (Akkumulation von Eisen in Organellen wie Lysosomen) bedingt ist. Es gibt Hinweise, dass der Ah-Rezeptor bei einigen, aber nicht bei allen Hexachlorbenzol-bedingten Effekten auf die Leber eine Rolle spielt. Der genaue Wirkungsmechanismus ist aber nicht endgültig aufgeklärt (IARC 2001).

Niere

Hexachlorbenzol induziert eine für männliche Ratten spezifische α_2 -Globulin-Nephropathie, die eine Rolle bei der Induktion von Nierentumoren in männlichen Ratten spielen könnte. Da aber auch bei weiblichen Ratten Nierentumoren beobachtet werden, müssen auch andere Mechanismen von Bedeutung sein (IARC 2001).

Schilddrüse

Bei Dosierungen, die höher lagen als die in den Kanzerogenitätsstudien (1000 mg/kg KG), führte Hexachlorbenzol bei Ratten zu vergrößerten Schilddrüsen, verringerten Thyroxin (T4)-Konzentrationen sowie erhöhten Thyrotropin (TSH)-Konzentrationen. Die experimentellen Daten lassen vermuten, dass Hexachlorbenzol bei Ratten über den Hauptmetaboliten Pentachlorphenol sowie über Tetrachlorhydrochinon Hypothyreose induziert. Ein Faktor für die beobachtete Hypothyreose könnte eine Verdrängung der Hormone von den Trägern im Serum durch diese Metaboliten sein. Weiterhin beschleunigt Hexachlorbenzol die Elimination von T4 durch die Induktion von Glucuronosyl-

transferasen und verringert die Aktivität der Typ-1-Deiodinase. Der Mechanismus der Entstehung der Schilddrüsentumoren bei Hamstern ist wahrscheinlich durch die gleichen Faktoren bedingt wie die bei Ratten (IARC 2001).

Nebenschilddrüse

Die prä- und postnatale Verabreichung hoher Dosen an Hexachlorbenzol erhöhte bei weiblichen und männlichen Sprague-Dawley-Ratten die Inzidenz an Tumoren der Nebenschilddrüse. Die 5-wöchige Hexachlorbenzol-Exposition führt bei F344-Ratten zu einer Erhöhung von Nebenschilddrüsen-Hormonen und von 1,25-Dihydroxy-cholecalciferol, zu einer verringerten Ausscheidung von Calcium im Urin und zu einer erhöhten Aktivität von alkalischer Phosphatase im Serum. Auch kommt es zur Osteosklerose. Obwohl Hexachlorbenzol die Nebenschilddrüse stimuliert, bedarf es für die Entwicklung von Tumoren der Nebenschilddrüse weiterer Faktoren, da Hyperplasien der Nebenschilddrüsen-Hauptzellen (die Nebenschilddrüsenhormone sezernieren) nicht mit einer erhöhten Inzidenz an Adenomen der Nebenschilddrüse assoziiert sind (IARC 2001).

Erfahrungen beim Menschen

Belastung

Allgemeinbevölkerung

Hexachlorbenzol ist eine lipophile Substanz, die in der allgemeinen Bevölkerung insbesondere im Körperfett und in der Muttermilch nachzuweisen ist, wobei regionale Unterschiede zu beobachten sind. Meist werden in europäischen Ländern etwas höhere Konzentrationen gemessen als in anderen Teilen der Erde. Mehrere Untersuchungen deuten auf eine positive Korrelation zwischen der Hexachlorbenzol-Konzentration im Fett und dem Alter hin (WHO 1997).

Körperfett: Im allgemeinen liegen die Konzentrationen im Körperfett unter 1000 ng Hexachlorbenzol/g (Feuchtgewicht) (WHO 1997).

Blut/Serum: In der Bevölkerung der USA wurden Hexachlorbenzol-Konzentrationen im Serum von 0,189 µg/l bestimmt. In der Bevölkerung von Deutschland lagen zwischen 1983 und 1989 mediane Hexachlorbenzol-Konzentrationen bei 3,1 bis 5,4 µg/l Serum (WHO 1997).

In einer spanischen Hexachlorbenzol-belasteten Bevölkerungsgruppe wurden bei Schwangeren kurz vor der Entbindung Hexachlorbenzol-Konzentrationen im Blut von 3,98 µg/l (Bereich 0,5–20,78 µg/l) gemessen. Bei Schwangeren aus benachbarten Dörfern lagen die Konzentrationen bei 2,5 µg/l (Bereich 0,36–7,46 µg/l). Im Nabelschnurblut betrugen die Hexachlorbenzol-Konzentrationen bei belasteten Frauen 1,4 µg/l (Bereich 0,3–5,77 µg/l), von Frauen aus den benachbarten Dörfern 0,85 µg/l (Bereich 0,13–2,45 µg/l) (Sala et al. 2001).

Bei 80 Neugeborenen in Deutschland wurden mediane Hexachlorbenzol-Konzentrationen im Serum von 0,61 µg/l (Bereich <0,1–4,38 µg/l) bestimmt. Die Konzentration korrelierte mit dem Alter der Mütter (Lackmann et al. 1999). Bei Neugeborenen von rauchenden Müttern waren die medianen Serum-Konzentrationen an polychlorierten

4 Hexachlorbenzol

Biphenylen und an Hexachlorbenzol (0,87 µg/l; n=12) statistisch signifikant höher als bei Neugeborenen von passiv-rauchenden Müttern (0,55 µg/l; n=33) oder von nicht-rauchenden Müttern (0,46 µg/l; n=35) (Lackmann et al. 2000).

In einer anderen Untersuchung in Deutschland wurden Hexachlorbenzol-Konzentrationen im Vollblut von Schulkindern gemessen. Die medianen Hexachlorbenzol-Konzentrationen lagen bei 7-jährigen Kindern bei 0,19 µg/l und bei 10-jährigen Kindern bei 0,14 µg/l. Es zeigten sich folgende Korrelationen: mit steigendem „body mass index“ der Kinder abnehmende Hexachlorbenzol-Belastungen, mit steigender Stilldauer sowie steigendem Alter der Mutter zunehmende Hexachlorbenzol-Belastungen. Auch waren die Hexachlorbenzol-Belastungen bei zweit- bzw. drittgeborenen Kindern niedriger als bei den erstgeborenen (Karmaus et al. 2001).

Muttermilch: In den 80er Jahren wurden in Muttermilch folgende Hexachlorbenzol-Konzentrationen bestimmt: in Viet Nam <0,17 µg/l, in den USA 0,7 bis 0,8 µg/l und in Deutschland 12,6 µg/l (WHO 1997). In einer Untersuchung aus Polen schwankten die mittleren Hexachlorbenzol-Konzentrationen zwischen 3 und 25 µg/l (Czaja et al. 1999). In einer Übersichtsarbeit werden Hexachlorbenzol-Konzentrationen in der Muttermilch von 0,02 µg/g Lipid (Neuseeland) bis zu 1,74 µg/g Lipid (Spanien) berichtet (Pohl und Tylenda 2000). Bei einem angenommenen Fettgehalt der Muttermilch von 4,2% entspricht dies 0,84 µg/l (Neuseeland) und 73 µg/l (Spanien).

Uterusgewebe: In Uterusgewebeproben von Frauen vor der Menopause aus Deutschland wurden mediane Hexachlorbenzol-Konzentrationen im Endometrium (n=20) von 1,4 ng/g (Feuchtgewicht) und im Körperfett (n=21) von 95 ng/g (Feuchtgewicht) gemessen (Schaefer et al. 2000).

Arbeiter

Im Blut von Arbeitern in den USA, die chlorierte Lösungsmittel herstellten, wurden 1974 Hexachlorbenzol-Konzentrationen von 14 bis 233 µg/l gemessen. In einer anderen Untersuchung an Arbeitern in der Produktion chlorierter Lösungsmittel wurden 1974 bzw. 1975 Hexachlorbenzol-Konzentrationen im Serum von 311 bzw. 312 µg/l und im Vollblut 1976 bzw. 1977 von 160 bzw. 170 µg/l bestimmt. Die Hexachlorbenzol-Konzentrationen waren positiv mit der Anzahl an Jahren der Beschäftigung in der Fabrik korreliert, nicht aber mit Konzentrationen von Hexachlorbenzol in der Luft oder mit Arbeitsplatzkategorien (WHO 1997). Im Serum brasilianischer Arbeiter sind 1997 Hexachlorbenzol-Konzentrationen von 36 µg/l berichtet worden. 1994 lag die mittlere Hexachlorbenzol-Konzentration im Serum von Arbeitern einer spanischen Fabrik bei 120 µg/l (IARC 2001).

Bei Pestizid-exponierten Winzern in Deutschland wurden erhöhte mediane Hexachlorbenzol-Konzentrationen von 7 µg/l (Maximum 30 µg/l) im Blut nachgewiesen, bei Kontrollpersonen 3 µg/l (Maximum 17 µg/l). Bei 53 Arbeitern einer Müllverbrennungsanlage wurden im Plasma Hexachlorbenzol-Konzentrationen von 5,0 µg/l gemessen, bei 64 Kontrollpersonen 4,69 µg/l (WHO 1997).

Wiederholte Exposition

252 Personen (162 Männer, 90 Frauen), die während einer Endemie in der Türkei von 1955 bis 1959 über die Muttermilch Hexachlorbenzol erhielten und überlebten, wurden 20 bis 30 Jahre später untersucht. Bei diesen Personen zeigten sich verschiedene Anomalien wie Narbenbildung, Hyperpigmentierung, Hypertrichose, brüchige Haut, Arthritis, kleine Hände, geringe Körpergröße, Schwäche, Parästhesien, Myotonie und vergrößerte Schilddrüsen. Bei 17 Personen wurden erhöhte Porphyrinspiegel gemessen. Analysen der Milch von Müttern, die früher Porphyrie aufwiesen, ergaben mediane Hexachlorbenzol-Konzentrationen von 0,51 ppm (ca. 21,4 µg/l) verglichen mit 0,07 ppm (ca. 2,94 µg/l) bei Müttern der Kontrollgruppe (Gocmen et al. 1989).

Reproduktionstoxizität

Fertilität

Von 18 Patienten mit Hodenhochstand (Kinder im Median $4,2 \pm 3,5$ Jahre alt) und 30 Kontrollpatienten (Kinder im Median $3,5 \pm 4,0$ Jahre alt) wurden Konzentrationen von Organochlor-Verbindungen im Fettgewebe bestimmt. Lediglich bei Heptachlorepoxyd- und Hexachlorbenzol-Konzentrationen waren statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Kontrollpatienten (20,08 ng/g Fett; Bereich 4,63–156,48 ng/g Fett) und den Patienten mit Hodenhochstand (61,15 ng/g Fett; Bereich 15,5–240,9 ng/g Fett) zu erkennen (Hosie et al. 2000). Inwieweit die Belastung mit Hexachlorbenzol Ursache für Hodenhochstand bei Kindern ist, sollte durch weitere geeignete Studien untersucht werden. Aufgrund der Mischexposition und des kleinen Studienumfangs ist die vorliegende Studie alleine nicht ausreichend einen ursächlichen Zusammenhang zu begründen.

Bei 110 Männern an der Ostsee mit zum Teil hohem Fischkonsum wurden Konzentrationen von Organohalogeniden in Plasma (p,p-DDT, p,p-DDE, Hexachlorbenzol, Pentachlorphenol, polychlorierte Biphenyle, 2,2',4,4'-Tetrabromdiphenylether) und Hormonspiegel gemessen. Die Hexachlorbenzol-Konzentrationen im Plasma lagen im Mittel bei 84 ng/g Lipid, ließen aber keine Korrelation zu den gemessenen Parametern erkennen [Follikelstimulierendes Hormon (FSH), luteinisierendes Hormon (LH), Prolaktin, Plasma TSH, gesamtes oder freies Triiodthyronin (T3), gesamtes oder freies T4, freies Testosteron] (Hagmar et al. 2001).

Bei 89 Patientinnen in Deutschland mit mehrfachen Fehlgeburten wurden Konzentrationen an chlorierten Kohlenwasserstoffen (Pentachlorphenol, gesamte polychlorierte Biphenyle, Dichlordiphenyltrichlorethan, β - und γ -Hexachlorcyclohexan, Hexachlorbenzol) im Blut bestimmt. Die Hexachlorbenzol-Konzentration lag im Mittel bei 0,68 µg/l (Bereich 0,11–7,5 µg/l). Im Falle von Hexachlorbenzol wurden bei Frauen mit späten Fehlgeburten (n=29) mit zunehmenden Konzentrationen an Hexachlorbenzol erhöhte FSH-Konzentrationen und ein erhöhtes Verhältnis an T-Helfer-Zellen zu T-Suppressor-Zellen (CD4/CD8) aufgrund einer verringerten Anzahl an T-Suppressor-Zellen ermittelt. Bei Frauen mit frühen Fehlgeburten (n=60) wurden mit zunehmenden Hexachlorbenzol-Konzentrationen verringerte Neopterin-Konzentrationen festgestellt. Die Autoren schließen einen Einfluss von chlorierten Koh-

6 Hexachlorbenzol

lenwasserstoffen auf den Schwangerschaftsverlauf nicht aus (Gerhard et al. 1998). Jedoch wurden andere Faktoren (z.B. sozialer Status, Rauchen, Alkoholkonsum) nicht berücksichtigt und die gemessenen Konzentrationen an Hexachlorbenzol liegen im Bereich der Hintergrundbelastung. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Hexachlorbenzol und einer Beeinträchtigung des Schwangerschaftsverlaufes ist daher nicht begründbar.

In den Jahren 1955 bis 1959 kam es nach Verwendung von Hexachlorbenzol-behandeltem Saatgut für die Mehl- und Brotzubereitung in der Türkei zur Vergiftung von über 3000 Personen. Die tägliche Aufnahme an Hexachlorbenzol wurde auf 50 bis 200 mg (ca. 0,7–4 mg/kg KG) geschätzt. Etwa 10 % der erkrankten Personen verstarben (siehe Begründung 1998). Etwa 40 Jahre nach dieser Endemie wurden 3 Gruppen mit jeweils 42 Personen gebildet: Gruppe 1 bestand aus Personen mit nachgewiesener Porphyria cutanea tarda, Gruppe 2 aus Kontrollpersonen der Region und Gruppe 3 aus Kontrollpersonen aus anderen Regionen der Türkei. In Gruppe 1 und 2 waren höhere Hexachlorbenzol-Konzentrationen im Serum (7 bzw. 2 Proben 1 µg/l; maximal 1,2 µg/l) nachzuweisen als in Gruppe 3. In Gruppe 3 war die Substanz allerdings in mehr Proben nachweisbar. Eine Korrelation zwischen Hexachlorbenzol-Konzentrationen im Serum und FSH, Östradiol und Inhibin zeigte sich nicht. Mittels einer logistischen Regression zeigte sich aber zwischen der Hexachlorbenzol-Konzentration im Serum und den spontanen Aborten ein Zusammenhang. Die Autoren sehen diesen Befund als weiter klärungsbedürftig an (Jarrell et al. 1998). Da die untersuchte Bevölkerungsgruppe zur Zeit der Endemie sehr hohen Hexachlorbenzol-Belastungen ausgesetzt war, ist nicht auszuschließen, dass die erhöhte Rate spontaner Aborte auf die frühere Belastung zurückzuführen sind. Die aktuellen gemessenen Hexachlorbenzol-Konzentrationen liegen im Bereich der Hintergrundbelastung.

Entwicklungstoxizität

Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität sind sowohl bei BUA (1994) als auch in der Begründung von 1998 dargestellt. Darüber hinaus sind seit der letzten Begründung einige neue Studien veröffentlicht worden.

Gestillte Säuglinge und Kleinkinder, deren Mütter von 1955 bis 1959 mit Hexachlorbenzol versetztes Saatgetreide verzehrt hatten, wiesen, verglichen mit Erwachsenen, stärkere Vergiftungserscheinungen mit Erythemen („pink sore“), Schwäche, Tremor und Konvulsionen auf. Die Kindersterblichkeit lag zum Teil bei 95 % (BUA 1994; siehe MAK-Begründung 1998). Die Belastungen mit Hexachlorbenzol wurden zu diesem Zeitpunkt nicht bestimmt.

In einer spanischen Bevölkerungsgruppe („Flix“) mit medianer Hexachlorbenzol-Konzentration im Serum von 36,7 µg/l (95-Perzentil 110 µg/l) waren die „odds ratios“ für spontane Aborte und geringere Geburtsgewichte nicht erhöht. Das „odds ratio“ für kongenitale Missbildungen war mit 1,7 (95% Konfidenzintervall 0,1 – 13,5) statistisch nicht signifikant erhöht (Sala et al. 1999). Genauere Angaben über die kongenitalen Missbildungen werden nicht gemacht. Da bei der Endemie mit Hexachlorbenzol versetztem Saatgetreide (s.o.) nicht über vermehrte Missbildungen berichtet wurde, ist das in der vorliegenden Studie erhöhte „odds ratio“ für kongenitale Missbildungen kritisch zu beurteilen und durch weitere Untersuchungen abzuklären.

Eine positive Assoziation wurde zwischen der Hexachlorbenzol-Konzentration in der Muttermilch ($>146 \mu\text{g/kg}$ Fett; ca. $>6,1 \mu\text{g/l}$) und dem relativen Risiko für das Auftreten und die Häufigkeit an Mittelohrentzündung im ersten Lebensjahr kanadischer Inuits berichtet. Immunologische Parameter zeigten jedoch keine klinisch relevanten Änderungen (Dewailly et al. 2000), weshalb die Befunde bzgl. der Korrelation zur Hexachlorbenzol-Exposition als fraglich anzusehen sind.

Kanzerogenität

In neun Studien wurde das Risiko für Brustkrebs im Verhältnis zu einer lebenslangen kumulierenden Hexachlorbenzol-Belastung untersucht (IARC 2001).

Fünf kleine Fall-Kontroll-Studien, die jeweils weniger als 50 Fälle an Brustkrebs beinhalteten, zeigten keine Assoziation zur aktuellen Hexachlorbenzol-Konzentration im Fettgewebe der Brust (Dewailly et al. 1994; Falck et al. 1992; Güttles et al. 1998; IARC 2001; Liljegren et al. 1998; Mussalo-Rauhamaana et al. 1990). Lediglich in einer kleinen Gruppe ($n=23$) von Frauen nach der Menopause mit Hexachlorbenzol-Konzentrationen von $>40 \text{ ng/g}$ Lipid war das „odds ratio“ für Brustkrebs mit 1,9 statistisch nicht signifikant erhöht. Für Frauen mit Östrogen-Rezeptor-positivem Brustkrebs war das „odds ratio“ von 7,1 statistisch signifikant erhöht (IARC 2001; Liljegren et al. 1998). Die IARC weist auf die kleine Fallzahl hin (IARC 2001).

Darüber hinaus liegen vier große Fall-Kontroll-Studien vor. In drei dieser Studien, in denen die Hexachlorbenzol-Belastung bei den Studienpersonen zeitnah zur Tumordiagnose gemessen wurde, fand sich für Frauen mit erhöhten Belastungen an Hexachlorbenzol kein erhöhtes Risiko für Brustkrebs (Aronson et al. 2000; Moysich et al. 1998; Zheng et al. 1999). In der vierten Fall-Kontroll-Studie (Dorgan et al. 1999) wurden zur Bestimmung der Hexachlorbenzol-Belastung Serumproben aus Blutbanken herangezogen, die vor der Brustkrebs-Diagnose erhalten wurden. Das Brustkrebsrisiko war für Frauen, deren Hexachlorbenzol-Belastung in den oberen drei Quartilen lag, zweifach erhöht gegenüber den Frauen mit Belastungen im unteren Quartil. Jedoch gab es keine Hinweise auf eine Dosis-Wirkungsbeziehung und die Assoziation war begrenzt auf Frauen, deren Blut kurz vor der Tumordiagnose gesammelt wurde (IARC 2001).

Je eine Fall-Kontroll-Studie liegt zu Endometriumkrebs (Weiderpass et al. 2000), Pankreaskrebs (Hoppin et al. 2000) und Leukämie (Nordström et al. 2000) vor. In Bezug zur Hexachlorbenzol-Belastung ergaben sich aus diesen Studien keine bemerkenswerten Resultate (IARC 2001).

Die IARC bewertet die Datenlage zur kanzerogenen Wirkung beim Menschen als „inadequate evidence“ (IARC 2001).

Sonstige Wirkungen

Immunologische Effekte

In den Jahren zwischen 1992 und 1998 wurden von 146 Patienten Konzentrationen von Organochlorverbindungen und immunologischen Parametern im Blut bestimmt. 60 Patienten hatten Hexachlorbenzol-Konzentrationen über der Hintergrundbelastung im

8 Hexachlorbenzol

Median von 1,11 µg/l (95-Quantil 2,97 µg/l). Außer einer negativen Korrelation zu Interferon- γ zeigte sich keine Korrelation zwischen der Hexachlorbenzol-Belastung und immunologischen Parametern (CD4, CD8, CD16, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, TGF- β 2, sIL-1RA, IgA, IgM, GGT) (Daniel et al. 2001).

Tierexperimentelle Untersuchungen

Reproduktionstoxizität

In der Begründung von 1998 sind relevante Studien zur Reproduktionstoxizität von Hexachlorbenzol dargestellt. Im vorliegenden Nachtrag werden insbesondere solche Studien berücksichtigt, bei denen auch die Hexachlorbenzol-Belastungen gemessen wurden.

Fertilität

In einer 4-Generationenstudie an Sprague-Dawley-Ratten war der Fertilitätsindex ab Dosierungen von 80 mg Hexachlorbenzol/kg Futter (12000 µg Hexachlorbenzol/l Plasma; geschätzt ca. 8 mg Hexachlorbenzol/kg KG) verringert (Grant et al. 1977). Die 30-tägige Verabreichung von 1000 mg Hexachlorbenzol/kg KG mit der Schlund-sonde an weibliche Wistar-Ratten führte zu Veränderungen des Östrus, veränderten Konzentrationen an Hormonen (FSH und Östradiol erhöht; Prolaktin erniedrigt) sowie verringerter Konzentration an (nuklearen) Östrogen-Rezeptoren im Uterus (Alvarez et al. 2000). Die Hexachlorbenzol-Belastungen der Tiere wurden nicht bestimmt, müssen aber deutlich über denen der 4-Generationenstudie gelegen haben.

Entwicklungstoxizität

Mäuse

Bei trächtigen C57BL-Mäusen, denen an den Gestationstagen 6 bis 16 (Courtney et al. 1979) bzw. 6 bis 17 (Courtney et al. 1984) 10 oder 50 mg Hexachlorbenzol/kg KG und Tag (entsprechend 1940 und 7010 µg Hexachlorbenzol/l Plasma) verabreicht wurde, wurden vermehrt Resorptionen festgestellt. Maternale Toxizität wurde noch nicht beobachtet (Courtney et al. 1979, 1984). Die Verabreichung von 100 mg Hexachlorbenzol/kg KG und Tag an den Gestationstagen 7 bis 16 ergab bei den Muttertieren erhöhte Lebergewichte und bei den Feten neben der erhöhten Mortalität auch verringerte Körpergewichte und in einem Wurf Gaumenspalten und Nierenanomalien (Courtney et al. 1976). Keine Effekte auf die Muttertiere oder die Feten zeigten sich bei Verabreichung von 1 mg Hexachlorbenzol/kg KG und Tag an den Gestationstagen 6 bis 17 (Courtney et al. 1984). Für diese Dosierung lässt sich aus den Daten von Courtney et al. (1979) eine Belastung von etwa 200 µg Hexachlorbenzol/l Plasma abschätzen (NOAEL bzgl. pränataltoxischer Effekte).

Bei 45 Tage alten BALB/c-Mäusen, deren Müttern an den Gestationstagen 1 bis 18 entweder 0,5 oder 5 mg Hexachlorbenzol/kg KG und Tag verabreicht wurde, wurde eine verringerte Immunreaktion vom verzögerten Typ beobachtet. Die Autoren schließen

daraus, dass Hexachlorbenzol die Entwicklung oder Reifung des Immunsystems beeinträchtigt (Barnett et al. 1987). Da bei dieser Studie aber keine Messungen der Hexachlorbenzol-Belastung der Muttertiere vorliegen und auch aus anderen Studien eine Abschätzung nicht möglich ist, können die Befunde nicht für die Ableitung eines NOAELs herangezogen werden. Jedoch sollte diesen Hinweisen weiter nachgegangen werden, da Hexachlorbenzol bei adulten Tieren einen Einfluss auf das Immunsystem ausüben kann (Michielsen et al. 1999).

Ratten

In einer 4-Generationenstudie an Sprague-Dawley-Ratten ließen 21 Tage alte Nachkommen, deren Müttern 40 mg Hexachlorbenzol/kg Futter verabreicht wurde (ca. 5000 µg/l Plasma), erhöhte Leber- und verringerte Körpergewichte erkennen. Die Verabreichung von 80 mg/kg Futter (ca. 12000 µg/l Plasma) führte zu einem verringerten Fertilitäts- und Laktationsindex und bei den Neugeborenen und den 5 Tage alten Nachkommen zu verringerten Körpergewichten. Bei 160 mg/kg Futter (ca. 28000 µg/l Plasma) war die Überlebensrate der 5 Tage alten Nachkommen verringert. Keine Effekte wurden nach Verabreichung von 10 oder 20 mg Hexachlorbenzol/kg Futter (ca. 1000 bzw. 2000 µg/l Plasma) beobachtet (Grant et al. 1977). Aus dieser Studie ist der NOAEL bzgl. prä- und postnataltoxischer Effekte bei Ratten mit 2000 µg Hexachlorbenzol/l Plasma anzusetzen.

Allerdings wurden auch bei Verabreichung niedrigerer Hexachlorbenzol-Konzentrationen im Futter Befunde erhoben. In den nachfolgend beschriebenen Untersuchungen wurden aber keine Hexachlorbenzol-Konzentrationen im Plasma oder Serum bestimmt, so dass diese Untersuchung nicht zur Evaluierung herangezogen werden können. Nach Verabreichung von 4 mg Hexachlorbenzol/kg Futter (ca. 0,4 mg/kg KG und Tag) an Wistar-Ratten ab dem Zeitpunkt der Trächtigkeit waren bei 5 Wochen alten Jungtieren die Ethoxyresorufin-O-deethylase-Aktivität in der Leber und die IgM- und IgG-Konzentrationen nach Gabe von Tetanustoxoid erhöht (Vos et al. 1983). Eine Beeinträchtigung des operanten Verhaltens wurde bei 150 Tage alten Wistar-Ratten beschrieben, deren Mütter 90 Tage vor der Verpaarung bis zum Ende der Laktation 8 mg Hexachlorbenzol/kg Futter (ca. 0,8 mg/kg KG und Tag) erhielten (Lilienthal et al. 1996). Erhöhte Lebergewichte und die Proliferation von Lymphknoten bei den Nachkommen wurden in einer Studie bei 20 mg Hexachlorbenzol/kg Futter berichtet (s.o.; Vos et al. 1983). In einer 2-Generationenstudie war die Überlebensrate bei den Nachkommen ab 40 mg/kg Futter erniedrigt (Arnold et al. 1985). Bei Nachkommen, deren Mütter ab dem 96. Tag vor der Verpaarung 60 mg Hexachlorbenzol/kg Futter erhielten, war die Überlebensrate ebenfalls verringert (Kitchin et al. 1982). Bei 5 Wochen alten Ratten, deren Mütter während der Trächtigkeit bis über die Laktation hinaus 50 oder 150 mg Hexachlorbenzol/kg Futter erhielten, war die zellvermittelte Immunantwort supprimiert und die humorale Immunantwort stark verstärkt (Vos et al. 1979). Nach Verfütterung von 0 oder 80 mg Hexachlorbenzol/kg Futter (ca. 8 mg/kg KG) an weibliche Wistar-Ratten bis zum Ende der Laktationsperiode, wiesen nur Jungtiere, die während der Laktation gegenüber Hexachlorbenzol exponiert waren, erhöhte Lebergewichte bzw. verminderte Nieren- und Gehirngewichte auf (Mendoza et al. 1978).

In einer Entwicklungstoxizitätsstudie an Ratten zeigten sich nach Exposition an den Gestationstagen 6 bis 21 ab der niedrigsten verwendeten Dosierung von 40 mg

10 Hexachlorbenzol

Hexachlorbenzol/kg KG und Tag fetotoxische Effekte wie 14. Rippen oder sternale Defekte. Sternale Defekte waren allerdings in nachfolgenden Experimenten nicht mehr zu reproduzieren. Die Inzidenz der 14. Rippen war jedoch mit der Behandlungsdauer korreliert. Maternale Toxizität (verringertes Körpergewicht, Tremor, Krämpfe) wurde ab 80 mg/kg KG beschrieben. Die Autoren sehen als mögliche Erklärung der fetotoxischen Effekte maternalen Stress durch die Schlundsondierung zusammen mit einer subklinischen Toxizität von Hexachlorbenzol (Khera 1974). Eine abschließende Beurteilung der embryotoxischen Wirkung von Hexachlorbenzol bei Ratten ist aufgrund dieser Studie nicht möglich.

Nachkommen von Sprague-Dawley-Ratten, denen viermalig 2 Wochen vor der Paarung 2,5 mg Hexachlorbenzol/kg KG (insgesamt 10 mg/kg KG) mit der Schlundsonde verabreicht wurde, wiesen in drei von sieben Verhaltenstests (negativer geotaktischer Reflex, olfaktorische Unterscheidungsfähigkeit, Entwicklung des Explorationsverhaltens) verkürzte Reaktionszeiten („Hyperaktivität“) auf. Bei Nachkommen, deren Müttern viermalig 25 mg Hexachlorbenzol/kg KG (insgesamt 100 mg/kg KG) verabreicht wurden, waren in weiteren Verhaltenstests Veränderungen zu beobachten. Hexachlorbenzol-Konzentrationen im Blut der 4 bis 10 Tage alten Nachkommen lagen bei etwa 9,5 µg/g Blut (ca. 9500 µg/l Blut); bei 14 Tage alten Nachkommen bei 5,7 µg/g Blut (ca. 5700 µg/l Blut) (Goldey und Taylor 1992).

Kaninchen

In einer Entwicklungstoxizitätsstudie an Kaninchen mit Verabreichung von Hexachlorbenzol an den Trächtigkeitstagen 1 bis 27 wurden bis zur höchsten Dosis von 10 mg Hexachlorbenzol/kg KG und Tag keine maternal toxischen Effekte (Körper- bzw. Organgewichte) oder embryotoxischen Effekte (Fetenzahl, Fetengewicht, Leber- oder Gehirngewicht) beobachtet. Bei der höchsten Dosis betrug die Hexachlorbenzol-Konzentration im Plasma 0,34 ppm (340 µg/l Plasma) (Villeneuve et al. 1974). Bei Kaninchen liegt der NOAEL für pränataltoxische Effekte somit bei über 340 µg Hexachlorbenzol/l Plasma.

Nerze, Frettchen

Bei Frettchen wurde das Verhältnis zwischen dem Transfer über die Muttermilch im Verhältnis zum plazentalen Transfer mit 31:1 berechnet (Bleavins et al. 1982).

Je 10 weibliche und 3 männliche Nerze bzw. Frettchen erhielten mit dem Futter 0, 1, 5, 25, 125 oder 625 mg Hexachlorbenzol/kg Futter über 331 Tage. Die beiden höchsten Konzentrationen waren für alle Tiere letal. 25 mg/kg Futter führten zu verminderter Wurfgrößen. Die Geburtsgewichte waren bei den Nerzen ab 1 mg Hexachlorbenzol/kg Futter und bei den Frettchen ab 5 mg/kg Futter signifikant erniedrigt. Während der Laktationsperiode stieg die Mortalität der Jungtiere dosisabhängig bei allen exponierten Jungtieren an (Bleavins et al. 1984). Junge Nerze im Alter von 16 bis 17 Wochen, deren trächtigen Muttertieren 0, 1 bzw. 5 mg Hexachlorbenzol/kg Futter verabreicht wurden, wiesen Hexachlorbenzol-Konzentrationen im Fett von 35,7 ng/g (Kontrolle), 94,6 ng/g (1 mg/kg Futter) bzw. von 626 ng/g (5 mg/kg Futter) auf (Rush et al. 1983).

Schweine

Die Verfütterung von 1 oder 20 mg Hexachlorbenzol/kg Futter (ca. 0,025 oder 0,5 mg/kg KG und Tag) an je 5 Schweine, beginnend 1 Woche vor dem Decken bis zum Werfen (max. 170 bzw. 190 Tage lang), ließ bei den exponierten Muttertieren erhöhte Hexachlorbenzol-Konzentrationen im Fett von etwa 5 bzw. 80 ppm (5000 bzw. 80000 ng/g) erkennen; Bestimmungen der Hexachlorbenzol-Konzentration im Blut liegen nicht vor. Bei den Säuen der hohen Dosisgruppe wurden leichte hämatologische Effekte (erhöhte Gesamtleukozytenzahl, verminderte Lymphozytenzahl, Neutrophilie) und leicht erhöhte Lebergewichte berichtet. Bei den Ferkeln lagen die Hexachlorbenzol-Konzentrationen im Fett bei ca. 8 bzw. 100 ppm (8000 bzw. 100000 ng/g), wobei die Proben auch Bindegewebe enthielten. Die Mortalität der Ferkel während der ersten Woche der Laktation war bei beiden Dosisgruppen, die Rate an Totgeburten bei der hohen Dosisgruppe erhöht (Hansen et al. 1979). Da es sich um eine Studie zur Verteilung von Hexachlorbenzol im Gewebe handelt, also nicht um eine reproduktionstoxikologische Studie, ist die Aussage zur Reproduktionstoxizität nur begrenzt relevant.

Affen

Drei laktierende Rhesus-Affen, denen 64 mg Hexachlorbenzol/kg KG mit der Magensonde über einen Zeitraum von 60 Tagen verabreicht wurde, wiesen keine sichtbaren toxischen Effekte auf. Zwei der drei Jungtiere verstarben. Ein Jungtier zeigte ab dem 22. Versuchstag Symptome von Hypoaktivität und Lethargie, was sich zur Ataxie entwickelte, und verstarb eine Woche später. Die Autopsie ergab schwere Kongestionen in der Lunge. Das zweite Jungtier verstarb am 38. Versuchstag; die Autopsie ergab subdurale Hämatome und bilaterale hämorrhagische Pneumonie. Maximale Hexachlorbenzol-Konzentrationen im Serum der Muttertiere betrugen 16,16 ppm (16160 µg/l), im Körperfett der Muttertiere 651 ppm (651000 ng/g), in der Muttermilch 186 ppm (7812 µg/l), im Serum der Jungtiere 49,44 ppm (49440 µg/l) und im Körperfett der Jungtiere 1687,1 ppm (Bailey et al. 1980). Histologische Untersuchungen wurden nicht durchgeführt. Aufgrund der sehr hohen Belastungen ist diese Studie nicht geeignet, um Aussagen über eine mögliche Gefährdung der Nachkommen bei einer maternalen Belastung von 150 µg Hexachlorbenzol/l Serum treffen zu können.

Kanzerogenität**Kurzzeitstudien**

In einem Initiations-Promotions-Experiment wurde die tumorpromovierende Wirkung von Hexachlorbenzol an der Rattenleber bestätigt. Männlichen F344-Ratten wurde einmalig i.p. 200 mg Diethylnitrosamin/kg KG zur Initiation injiziert und zur Promotion 6 Wochen lang 0,1 oder 0,4 mmol Hexachlorbenzol/kg KG und Tag (28,5 oder 113,9 mg/kg KG und Tag) verabreicht. Drei Wochen nach der Initiation wurden die Ratten einer 2/3 Hepatektomie unterzogen. Folgende Befunde wurden erhalten: Porphyrie, vergrößerte Leber, histologische Veränderungen der Leber, erhöhte GSTP1-1-Foci-Bildung, erhöhte GSH-Konzentrationen, erhöhte Mengen an CYP2E1, CYP2B1/2, CYP1A2, c-fos, c-jun, nicht focale GSTP1-1 (Gustafson et al. 2000).

12 Hexachlorbenzol

Die hepatokanzerogene Wirkung von Hexachlorbenzol bei der Ratte wurde in einem Initiations-Promotions-Experiment durch energiearmes Futter gefördert. Die Initiation erfolgte durch eine einmalige i.p. Injektion von 200 mg Diethylnitrosamin/kg KG. Zur Promotion wurde den Tieren über 6 Wochen Kontrollfutter oder energieverringertes Futter jeweils ohne oder mit 50 mg Hexachlorbenzol/kg Futter (ca. 5 mg/kg KG und Tag) verabreicht. Drei Wochen nach der Initiation wurden die Ratten einer 2/3 Hepatektomie unterzogen. Die Körpergewichte der Tiere, an die energiearmes Futter verfüttert wurde, waren am Ende des Experiments statistisch signifikant geringer als die der Tiere mit Kontrollfutter. Die Hexachlorbenzol-Behandlung führte unabhängig von der Initiation zu zentrilobulärer Hypertrophie der Leber, die sich nach Verfütterung energiearmer Nahrung verstärkte. Bei den initiierten Tieren war nach Promotion mit Hexachlorbenzol in Kontrollfutter die Zahl und Größe GST-P⁺-Foci leicht erhöht; nach Promotion mit Hexachlorbenzol in energiearmem Futter war die Erhöhung statistisch signifikant (Kishuma et al. 2000).

Langzeitstudien

Seit der Begründung von 1998 sind keine weiteren Langzeitstudien zur kanzerogenen Wirkung von Hexachlorbenzol erschienen.

Bewertung

Die Datenlage zur kanzerogenen Wirkung von Hexachlorbenzol beim Menschen wurde von der IARC als „inadequate evidence“ bewertet (IARC 2001). Aufgrund der typischen tumorpromovierenden Eigenschaften wurde Hexachlorbenzol 1998 in die Kategorie 4 für krebserzeugende Substanzen eingestuft und die Einstufung an den BAT-Wert von 150 µg Hexachlorbenzol/l Plasma gekoppelt.

Zur Überprüfung der fruchtschädigenden Wirkung bei Einhaltung des BAT-Wertes können nur Studien herangezogen werden, in denen auch die Hexachlorbenzol-Konzentrationen im Plasma oder Serum angegeben ist bzw. abzuschätzen ist.

In einer Studie zur Entwicklungstoxizität an Kaninchen (Exposition an den Gestationstagen 1 bis 27) zeigten sich bis zur höchsten maternalen Hexachlorbenzol-Belastung von bis zu 340 µg/l Plasma (NOAEL) keine maternalen oder entwicklungstoxischen Effekte (Villeneuve et al. 1974). In Studien zur Entwicklungstoxizität an Mäusen (Exposition an den Gestationstagen 6 bis 16) wurde eine erhöhte fetale Mortalität bei maternalen Hexachlorbenzol-Belastungen im Plasma von 1940 µg/l beobachtet, nicht aber bei 10-fach niedrigerer Exposition (NOAEL geschätzt etwa 200 µg/l Plasma) (Courtney et al. 1979, 1984). In einer 4-Generationenstudie an Ratten wurden bei Hexachlorbenzol-Belastungen von bis zu ca. 2000 µg/l Plasma (NOAEL) keine adversen Effekte auf Eltern- oder Jungtiere berichtet (Grant et al. 1977). Die vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen zeigen somit, dass bei Hexachlorbenzol-Belastungen im Bereich des BAT-Wertes von 150 µg/l Serum nicht mit den bei diesen Tierarten untersuchten Effekten auf die Nachkommen zu rechnen ist. Ob es bei diesen Belastungen zu subklinischen Veränderungen immunologischer, biochemischer oder verhaltenstoxikologischer Parameter kommen kann, ist derzeit nicht zu entscheiden und sollte durch geeignete Untersuchungen abgeklärt werden.

In einer Bevölkerungsgruppe mit medianer Hexachlorbenzol-Konzentration im Serum von 36,7 µg/l (95. Perzentil 110 µg/l) waren die „odds ratios“ für spontane Aborte und geringere Geburtsgewichte nicht erhöht; das „odds ratio“ für kongenitale Missbildungen war mit 1,7 nicht statistisch signifikant erhöht (Sala et al. 1999). Jedoch wurden keine genauen Angaben zu den Missbildungen gemacht und aus anderen Erfahrungen mit hohen Hexachlorbenzol-Belastungen liegen keine Hinweise auf kongenitale Missbildungen vor. Weitere Untersuchungen mit vergleichbaren Hexachlorbenzol-Belastungen liegen nicht vor. Die Datenlage ist somit gekennzeichnet durch eine große Anzahl von tierexperimentellen Untersuchungen unterschiedlicher Zielsetzung und durch sehr unterschiedliche epidemiologische Studien, deren z.T. divergierende Ergebnisse aber insgesamt nicht ausreichend und insofern nicht geeignet sind, abschließend zu beurteilen, ob es beim BAT-Wert von 150 µg Hexachlorbenzol/l Serum beim Menschen zu Effekten auf die Nachkommen kommen kann. Hexachlorbenzol wird daher der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet. Aufgrund der tierexperimentellen Befunde mit Erfassung der Hexachlorbenzol-Belastung zeigt sich eine Tendenz in Richtung Schwangerschaftsgruppe C. Allerdings bedürfen die Hinweise auf subklinische Veränderungen immunologischer, biochemischer oder verhaltenstoxikologischer Parameter weiterer Abklärung.

Literatur

- Alvarez L, Randi A, Alvarez P, Piroli G, Chamson-Reig A, Lux-Lantos V, Kleiman de Pisarev D (2000) Reproductive effects of hexachlorobenzene in female rats. *J Appl Toxicol* 20: 81–87
- Arnold DL, Moodie CA, Charbonneau SM, Grice HC, McGuire PF, Bryce FR, Collins BT, Zawadzka ZZ, Krewski DR, Nera EA (1985) Long-term toxicity of hexachlorobenzene in the rat and the effect of dietary vitamin A. *Food Chem Toxicol* 23: 779–793
- Aronson KJ, Miller AB, Woolcott CG, Sterns EE, McCready DR, Lickey LA, Fish, EB, Hiraki GY, Holloway C, Ross T, Hanna WH, SenGupta SK, Weber JP (2000) Breast adipose tissue concentration of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9: 55–63
- Bailey J, Knauf V, Mueller W, Hobson W (1980) Transfer of hexachlorobenzene and polychlorinated biphenyls to nursing infant Rhesus monkeys: enhanced toxicity. *Environ Res* 21: 190–196
- Barnett JB, Barfield L, Walls R, Joyner R, Owens R, Soderberg LSF (1987) The effect of in utero exposure to hexachlorobenzene on the developing immune response of BALB/c mice. *Toxicol Lett* 39: 263–274
- Bleavins MR, Breslin WJ, Aulerich RJ, Ringer RK (1982) Excretion and placental and mammary transfer of hexachlorobenzene in the European ferret (*Mustella putorius furo*). *J Toxicol Environ Health* 10: 929–940
- Bleavins MR, Aulerich RJ, Ringer RK (1984) Effects of chronic dietary hexachlorobenzene exposure on the reproductive performance and survivability of mink and European ferrets. *Arch Environ Contam Toxicol* 13: 357–365
- BUA (Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe der Gesellschaft deutscher Chemiker) (1994) Hexachlorbenzol, Bericht Nr. 119, Hirzel Verlag, Stuttgart
- Courtney KD, Copeland MF, Robbins A (1976) The effects of pentachloronitrobenzene, hexachlorobenzene, and related compounds on fetal development. *Toxicol Appl Pharmacol* 35: 239–256
- Courtney KD, Andrews JE, Svendsgaard DJ (1979) Hexachlorobenzene (HCB) deposition in maternal and fetal tissues of rat and mouse. *Environ Res* 19: 1–13
- Courtney KD, Andrews JE, Grady MA, Ebron MT (1984) Postnatal effects of hexachlorobenzene (HCB) on cardiac lactic dehydrogenase (LDH) and creatinine kinase (CK) isoenzymes in CD-1 mice. *Toxicol Lett* 22: 223–228

14 Hexachlorbenzol

- Czaja K, Ludwicki JK, Góralczyk K, Strucinski P (1999) Effect of changes in excretion of persistent organochlorine compounds with human breast milk on related exposure of breast-fed infants. *Arch Environ Contam Toxicol* 36: 498–503
- Daniel V, Huber W, Bauer K, Suesal C, Conradt C, Opelz G (2001) Association of blood levels of PCB, HCHs, and HCB with numbers of lymphocyte subpopulations, in vitro lymphocyte response, plasma cytokine levels, and immunoglobulin autoantibodies. *Environ Health Perspect* 109: 173–178
- Dewailly E, Dodin S, Verreault R, Ayotte P, Sauvé L, Morin J, Brisson J (1994) High organochlorine body burden in women with oestrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 86: 232–234
- Dewailly E, Ayotte P, Bruneau S, Gingras S, Bellels-Isles M, Roy R (2000) Susceptibility to infections and immune status to Inuit infants exposed to organochlorines. *Environ Health Perspect* 108: 205–211
- Dorgan JF, Brock JW, Rothman N, Needham LL, Miller R, Stephenson HE, Schussler N, Taylor PR (1999) Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis (USA). *Cancer Causes Control* 10: 1–11
- Falck J Jr, Ricci A, Wolff MS, Godbold J, Deckers P (1992) Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. *Arch Environ Health* 47: 143–146
- Gerhard I, Daniel V, Link S, Monga B, Runnebaum B (1998) Chlorinated hydrocarbons in women with repeated miscarriages. *Environ Health Perspect* 106: 675–681
- Gocmen A, Peters HA, Cripps DJ, Bryan GT, Morris CR (1989) Hexachlorobenzene episode in Turkey. *Biomed Environ Sci* 2: 36–43
- Goldey ES, Taylor DH (1992) Developmental neurotoxicity following prenatally maternal exposure to hexachlorobenzene in rats. *Neurotoxicol Teratol* 14: 15–21
- Grant DL, Phillips WEJ, Hatinma GV (1977) Effect of hexachlorobenzene on reproduction in the rat. *Arch Environ Contam Toxicol* 5: 207–216
- Gustafson DL, Long ME, Thomas RS, Benjamin SA, Yang RSH (2000) Comparative hepatocarcinogenicity of hexachlorobenzene, pentachlorobenzene, 1,2,4,5-tetrachlorobenzene, and 1,4-dichlorobenzene: application of a medium-term liver focus bioassay and molecular and cellular indices. *Toxicol Sci* 53: 245–252
- Güttes S, Failing K, Neumann K, Kleinstein J, Georgii S, Brunn H (1998) Chlorinated pesticides and polychlorinated biphenyls in breast tissues of women with benign and malignant breast disease. *Arch Environ Contam Toxicol* 35: 140–147
- Hagmar L, Björk J, Sjödin A, Bergman Å, Erfurth EM (2001) Plasma levels of persistent organohalogenes and hormone levels in adult male humans. *Arch Environ Health* 56: 138–143
- Hansen LG, Simon J, Dorn SB, Teske RH (1979) Hexachlorobenzene distribution in tissues of swine. *Toxicol Appl Pharmacol* 51: 1–7
- Hoppin JA, Tolbert PE, Holly EA, Korrick SA, Alshul LM, Zhang RH, Bracci PM, Burse VW, Needham LL (2000) Pancreatic cancer and serum organochlorine levels. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9: 199–205
- Hosie S, Loff S, Witt K, Niessen K, Waag K-L (2000) Is there a correlation between organochlorine compounds and undescended testes? *Eur J Pediatr Surg* 10: 304–309
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2001) Hexachlorobenzene. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Band 79, Some Thyrotropic Agents, IARC, Lyon, 493–568
- Jarrell J, Gocmen A, Foster W, Brant R, Chan S, Sevcik M (1998) Evaluation of reproductive outcomes in women inadvertently exposed to hexachlorobenzene in southeastern Turkey in the 1950s. *Reprod Toxicol* 12: 469–476
- Karmaus W, DeKoning EP, Kruse H, Witten J, Osius N (2001) Early childhood determinants of organochlorine concentrations in school-aged children. *Pediatr Res* 50: 331–336
- Khera KS (1974) Teratogenicity and dominant lethal studies on hexachlorobenzene in rats. *Food Cosmet Toxicol* 12: 471–477
- Kishuma MO, Barbisan LF, Estevão D, Rodrigues MAM, Viana de Camargo JL (2000) Promotion of hepatocarcinogenesis by hexachlorobenzene in energy-restricted rats. *Cancer Lett* 152: 37–44

- Kitchin KT, Linder RE, Scotti TM, Walsh D, Curley AO, Svendsgaard D (1982) Offspring mortality and maternal lung pathology in female rats fed hexachlorobenzene. *Toxicology* 23: 33–39
- Lackmann GM, Angerer J, Salzberger U, Töllner U (1999) Influence of maternal age and duration of pregnancy on serum concentrations of polychlorinated biphenyls and hexachlorobenzene in full-term neonates. *Biol Neonat* 76: 214–219
- Lackmann GM, Angerer J, Töllner U (2000) Parental smoking and neonatal serum levels of polychlorinated biphenyls and hexachlorobenzene. *Pediatr Res* 47: 598–601
- Lilienthal H, Benthe C, Heinzow B, Winneke G (1996) Impairment of schedule-controlled behavior by pre- and postnatal exposure to hexachlorobenzene in rats. *Arch Toxicol* 70: 174–181
- Liljegren G, Hardell L, Lindström G, Dahl P, Magnuson A (1998) Case-control study on breast cancer and adipose tissue concentrations of congener specific polychlorinated biphenyls, DDE and hexachlorobenzene. *Eur J Cancer Prev* 7: 135–140
- Mendoza CE, Collins BT, Shields JB, Laver GW (1978) Effects of hexachlorobenzene or hexabromobenzene on body and organ weights of preweanling rats after a reciprocal transfer between the treated and control dams. *J Agric Food Chem* 26: 941–945
- Michielsen CCPPC, van Loveren H, Vos JG (1999) The role of the immune system in hexachlorobenzene-induced toxicity. *Environ Health Perspect* 107, Suppl 5: 783–792
- Moysich KB, Ambrosone CB, Vena JE, Shields PG, Mendola P, Kostyniak P, Greizerstein H, Graham S, Marshall JR, Schistermann EF, Freudenheim JL (1998) Environmental organochlorine exposure and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 7: 181–188
- Mussalo-Rauhamaana H, Häsänen E, Pyysalo H, Antervo K, Kauppila R, Pantzar P (1990) Occurrence of beta-hexachlorocyclohexane in breast cancer patients. *Cancer* 66: 2124–2128
- Nordström M, Hardell L, Lindström G, Wingfors H, Hardell K, Linde A (2000) Concentrations of organochlorines related to titers of Epstein-Barr virus early antigen IgG as risk factors for hairy cell leukaemia. *Environ Health Perspect* 108: 441–445
- Pohl HR, Tylanda CA (2000) Breast-feeding exposure of infants to selected pesticides: a public health viewpoint. *Toxicol Ind Health* 16: 65–77
- Rush GF, Smith JH, Maita K, Bleavins M, Aulerich RJ, Ringer RK, Hook JB (1983) Perinatal hexachlorobenzene toxicity in the mink. *Environ Res* 31: 116–124
- Sala M, Sunyer J, Otero R, Santiago-Silva M, Ozalla D, Herrero C, To-Figueras J, Kogevinas M, Anto JM, Camps C, Grimalt J (1999) Health effects of chronic high exposure to hexachlorobenzene in a general population sample. *Arch Environ Health* 54: 102–109
- Sala M, Ribas-Fitó N, Cardo E, de Muga ME, Marco E, Mazón C, Verdú A, Grimalt JO, Sunyer J (2001) Levels of hexachlorobenzene and other organochlorine compounds in cord blood: exposure across placenta. *Chemosphere* 43: 895–901
- Schaefer WR, Hermann T, Meinhold-Heerlein I, Deppert WR, Zahradnik HP (2000) Exposure of human endometrium to environmental estrogens, antiandrogens, and organochlorine compounds. *Fertil Steril* 74: 558–563
- To-Figueras J, Sala M, Otero R, Barrot C, Santiago-Silva M, Rodamilans M, Herrero C, Grimalt J, Sunyer J (1997) Metabolism of hexachlorobenzene in humans: association between serum levels and urinary metabolites in a highly exposed population. *Environ Health Perspect* 105: 78–83
- To-Figueras J, Barrot C, Sala M, Otero R, Silva M, Delores Ozalla M, Herrero C, Corbella J, Grimalt J, Sunyer J (2000) Excretion of hexachlorobenzene and metabolites in feces in a highly exposed human population. *Environ Health Perspect* 108: 595–598
- Villeneuve DC, Panopio LG, Grant DL (1974) Placental transfer of hexachlorobenzene in the rabbit. *Environ Physiol Biochem* 4: 112–115
- Vos JG, Brouwer GMJ, van Leeuwen FXR, Wagenaar S (1983) Toxicity of hexachlorobenzene in the rat following combined pre- and post-natal exposure: comparison of effects on immune system, liver and lung. In: Parke DV, Gibson GG, Hubbard R (Hrsg) *Immunotoxicology*, Academic Press London, 219–234
- Vos JG, van Logten MJ, Kreeftenberg JG, Steerenberg PA, Kruizinga W (1979) Effects of hexachlorobenzene on the immune system of rats following combined pre- and postnatal exposure. *Drug Chem Toxicol* 2: 61–76
- Weiderpass E, Adami H-O, Baron JA, Wicklund-Glynn A, Aune M, Atuma S, Persson I (2000) Organochlorines and endometrial cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9: 487–493

16 Hexachlorbenzol

WHO (1997) Hexachlorobenzene. Environmental Health Criteria 195, International Programme on Chemical Safety, WHO, Genf

Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Tessari J, Owens PH, Zahm SH, Zhang B, Dubrow R, Ward B, Carter D, Boyle P (1999) Environmental exposure to hexachlorobenzene (HCB) and risk of female breast cancer in Connecticut. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8: 407–411

abgeschlossen am 28.02.2002