

Lindan

[58-89-9]

Nachtrag 2002

MAK-Wert (1998)	0,1 mg/m³ E
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

Lindan wurde 1998 in die Kategorie 4 für krebserzeugende Arbeitsstoffe eingestuft. Nach den damals gültigen Kriterien war eine Einstufung in eine Kategorie für erbgut-verändernde Arbeitsstoffe nicht erforderlich. Da mittlerweile neue Kriterien für die Einstufung von Stoffen in Kategorien für Keimzellmutagene erarbeitet wurden (vgl. Begründung „Keimzellmutagene“ 2000 unter „Allgemeines“), beschäftigt sich der vorliegende Nachtrag mit einer Bewertung der Daten zur Genotoxizität und Mutagenität von Lindan im Hinblick auf die neu definierten Einstufungskriterien. Im Zuge der Überarbeitung der Kurzzeitwert-Kategorien erfolgt eine Überprüfung der Spitzenbegrenzung.

Genotoxizität

Basierend auf der Begründung von 1998 werden die Befunde zur Genotoxizität von Lindan in vitro und in vivo zusammenfassend dargestellt, durch seither veröffentlichte Ergebnisse ergänzt und hinsichtlich ihrer Relevanz bezüglich einer Einstufung in eine der Kategorien für Keimzellmutagene überprüft. Dabei wird vor allem auf einstu- fungsrelevante Befunde näher eingegangen.

Im vorliegenden Nachtrag sind nur Untersuchungen berücksichtigt, die mit der Rein- substanz durchgeführt wurden.

In vitro

Lindan wurde in zahlreichen In-vitro-Testsystemen bezüglich genotoxischer bzw. mutagener Wirkungen geprüft. Eine ausführliche tabellarische Übersicht über die bis 1996 durchgeführten Untersuchungen und die erhaltenen Ergebnisse findet sich bei DECOS (2001).

2 Lindan

Die Testung von Lindan in verschiedenen bakteriellen Testsystemen lieferte keine Hinweise auf eine DNA-schädigende bzw. mutagene Wirkung der Substanz. In Säugetierzellen induzierte Lindan weder SCE, DNA-Reparatursynthese, Genmutationen noch Chromosomenaberrationen (Begründung 1998; DECOS 2001). Dagegen führte es in verschiedenen Zelltypen zur Induktion von DNA-Strangbrüchen. Diese Wirkung des Lindans, die auch in verschiedenen In-vivo-Systemen nachgewiesen wurde, soll im Folgenden ausführlicher dargestellt werden.

DNA-Strangbrüche

Mittels der Technik der Alkalischen Elution wurde die Erzeugung von DNA-Einzelstrangbrüchen in primären Rattenhepatozyten durch Lindan untersucht. Nach einstündiger Behandlung der Zellen mit 0,03 oder 0,3 mM Lindan wurde eine erhöhte Geschwindigkeit der DNA-Elution beobachtet, ein Hinweis auf eine Induktion von Strangbrüchen. Der Anteil Trypanblau-negativer Zellen nahm gegenüber der unbehandelten Kontrolle bei 0,03 mM auf 86% und bei 0,3 mM auf 58% ab, ein deutlicher Hinweis auf zytotoxische Wirkungen der Behandlung (Sina et al. 1983).

Unter Inkubations- und Analysebedingungen, die den von Sina et al. (1983) beschriebenen sehr ähnlich waren, wurde nach Behandlung von Rattenhepatozyten mit 0,625–1,0 mM Lindan keine Induktion von Strangbrüchen gefunden. Eine Trypanblau-Färbung der Zellen lieferte keinen Hinweis auf eine Zytotoxizität der Behandlung (Pool-Zobel et al. 1993).

Keine Induktion von DNA-Strangbrüchen konnte auch im Comet-Assay in menschlichen peripheren Lymphozyten nachgewiesen werden, die eine Stunde mit 1 mM Lindan inkubiert worden waren (Pool-Zobel et al. 1993).

Dagegen wurde in isolierten epithelialen Zellen der Nasenschleimhaut und der Magenschleimhaut von Ratten nach einstündiger Inkubation mit 0,125–1,0 mM Lindan eine erhöhte Strangbruchhäufigkeit nachgewiesen. Die Trypanblau-Färbung der Zellen ergab keinen Hinweis auf eine nennenswerte Zytotoxizität (Pool-Zobel et al. 1993). Ähnliche Ergebnisse wurden in einer zweiten Serie von Experimenten erhalten (Pool-Zobel et al. 1994).

In menschlichen, aus Biopsiematerial gewonnenen Zellen der Nasenschleimhaut induzierte eine einstündige Behandlung mit 0,25 oder 0,5 mM Lindan ebenfalls DNA-Strangbrüche. In menschlichen Magenschleimhaut-Zellen wurden unter gleichen Bedingungen dagegen keine nachweisbaren Strangbrüche induziert (Pool-Zobel et al. 1994).

Die Wirkung von Lindan auf die Häufigkeit von DNA-Strangbrüchen in isolierten Zellen aus verschiedenen Bereichen der Schleimhaut der menschlichen Nasenmuschel wurde mit Hilfe des Comet-Assays untersucht. Dabei wurden die Zellen 1 Stunde mit Konzentrationen von 0,5, 0,75 oder 1,0 mM inkubiert. Es wurde eine konzentrationsabhängige, bei allen Konzentrationen statistisch signifikante Erhöhung ($p < 0,001$) der DNA-Migration, d. h. der Länge der DNA-„Kometen“, gefunden. Die Zellen der mittleren Nasenmuschel waren bei allen Konzentrationen empfindlicher gegenüber der Strangbruch-induzierenden Wirkung als die der unteren Nasenmuschel. Der Mittelwert der DNA-Migration der Zellen der mittleren Muschel stieg von $29,1 \pm 8,84 \mu\text{m}$ in den unbehandelten Zellen auf $86,2 \pm 16,65 \mu\text{m}$ in den mit 1 mM Lindan behandelten Zellen an. Sehr ähnliche Ergebnisse wurden mit Pentachlorphenol in den Konzentrationen

0,3–1,2 mM erhalten. Die Zytotoxizität der Behandlung mit Lindan wurde durch Trypanblau-Färbung kurz vor Abschluss der Inkubation bestimmt. Nach Angabe der Autoren konnte eine eventuelle Zytotoxizität bei dieser Substanzkonzentration ausgeschlossen werden (Tisch et al. 2001). Genauere Angaben liegen jedoch nicht vor.

In der menschlichen Leukämie-Zelllinie HL-60 verursachte Lindan nach zweistündiger Inkubation bereits bei der niedrigsten getesteten Konzentration von 50 µM eine DNA-Fragmentierung, die sich bei der Analyse der isolierten DNA durch Agarose-Gelelektrophorese als „DNA-Laddering“, ein Charakteristikum apoptotischer Zellen, darstellte. Die von typischen Apoptose-Anzeichen begleitete DNA-Fragmentierung konnte anhand von Kontrollexperimenten auf eine Erhöhung der intrazellulären Ca^{++} -Konzentration und eine Aktivierung Ca^{++} -abhängiger Endonukleasen zurückgeführt werden (Kang et al. 1998).

In der menschlichen transgenen lymphoblastoiden Zelllinie MCL-5, die verschiedene humane Cytochrom-P450-Formen exprimiert, bewirkte Lindan in Konzentrationen von 0,16–1,56 mM im Comet-Assay eine annähernd lineare Erhöhung der Schweiflänge der DNA-„Kometen“. In Gegenwart der DNA-Reparatur-Hemmstoffe N-Hydroxyharnstoff und Cytosinarabinosid war die Wirkung des Lindans ca. 1,9-fach stärker. Dieser Befund deutet darauf hin, dass zumindest ein Teil der Lindan-induzierten DNA-Schäden durch Exzisionsreparatur repariert werden kann und demnach nicht auf apoptotischen Prozessen beruht. Die eingesetzten Lindan-Konzentrationen waren nicht zytotoxisch (Martin et al. 1999).

In vivo

Untersuchungen an Somazellen

Kovalente Bindung an die DNA

Nach oraler Applikation von radioaktivem Lindan an NMRI-Mäuse wurde in der Leber der Tiere eine sehr geringe kovalente Bindung („Covalent binding index“, „CBI“, von 0,02–0,1) ermittelt (Begründung 1998; Sagelsdorff et al. 1983).

DNA-Strangbrüche

Die Wirkung von Lindan auf die Häufigkeit von DNA-Strangbrüchen in der Schleimhaut der Nase, des Magens und des Kolons sowie in peripheren Lymphozyten männlicher Sprague-Dawley-Ratten wurde untersucht. Zur Bestimmung der Wirkung auf die Nase wurden die Tiere inhalativ gegen Lindan in den Konzentrationen 0,3 oder 3 mg/m³ in Form einer Mischung aus Dampf und Aerosol ausschließlich über die Nase exponiert. Die aufgenommene Menge wurde, unter Zugrundelegung einer angenommenen 100%igen Resorption, zu ca. 10 bzw. 100 µg/kg KG berechnet. Die Wirkung auf die Schleimhaut des Magens und des Dickdarms sowie auf die Lymphozyten wurde nach Applikation von 60 mg Lindan/kg KG per Schlundsonde (nach Angabe der Autoren ca. 80% der LD₅₀) untersucht. Eine Stunde nach der Applikation wurden Schleimhautzellen der Nase und des Magens isoliert, 16 und 24 Stunden nach der Applikation Zellen der Kolon-Schleimhaut. Die Strangbruchhäufigkeit wurde mittels des Comet-Assays bestimmt. In den Zellen der Nasenschleimhaut konnte eine signifikante Induk-

4 Lindan

tion von Strangbrüchen nachgewiesen werden, ebenso nach beiden Behandlungszeiten in der Darmschleimhaut, nicht dagegen in der Magenschleimhaut oder in den Lymphozyten. Die Vitalität der Zellen wurde durch die Behandlung nicht oder nur minimal vermindert. Allerdings wurden nach der oralen Applikation eine stark reduzierte Futtermittelaufnahme und eine Verminderung der Körpergewichtszunahme innerhalb der maximal 24-stündigen Behandlungszeit festgestellt. Die Autoren diskutieren, dass das Hungern der Tiere für die Entstehung der DNA-Schäden im Kolon verantwortlich sein könnte (Pool-Zobel et al. 1993).

In einem DNA-Strangbruchtest an Hepatozyten von je 3 Sprague-Dawley-Ratten pro Gruppe, denen 30 bzw. 60 mg Lindan/kg KG per Schlundsonde verabreicht worden waren und die eine Stunde nach der Applikation getötet wurden, wurde mittels der Alkalischen Elution die Strangbruchhäufigkeit bestimmt. Pro Tier wurden 3 bis 6 Proben analysiert. Der prozentuale Anteil der auf den Filtern zurückgehaltenen DNA, ein Maß für die Intaktheit der DNA, nahm von $61,2 \pm 10\%$ für die Kontrolle auf $43,5 \pm 9\%$ für 30 mg/kg KG bzw. auf $45,3 \pm 9\%$ für 60 mg/kg KG ab. Das Ergebnis wurde, da der laborinterne Grenzwert von 20% für die Differenz zwischen den Werten der Kontrollgruppe und der behandelten Gruppe nicht erreicht wurde, nicht als Hinweis auf eine Induktion von Strangbrüchen durch Lindan gewertet. Die mittlere, durch Trypanblaufärbung bestimmte Vitalität der Zellen lag bei 82% für die Kontrollen, 67% für 30 mg/kg KG und 64% für 60 mg/kg KG (Pool-Zobel et al. 1993).

In den Lebern weiblicher Sprague-Dawley-Ratten wurde die Wirkung von Lindan auf die Induktion von DNA-Strangbrüchen und die Lipidperoxidation untersucht. Den Tieren, jeweils 4 pro Dosisgruppe und Zeitpunkt, wurden per Schlundsonde 30 mg Lindan/kg KG (nach Angabe der Autoren ca. 50% der LD_{50}) verabreicht. Nach 0, 6, 12 und 24 Stunden wurde in der Zellkernfraktion der homogenisierten Lebern mittels der Alkalischen Elution die Häufigkeit von Strangbrüchen bestimmt. Parallel dazu wurde in der mitochondrialen und der mikrosomalen Fraktion mittels des Thiobarbitursäure-Verfahrens die Lipidperoxidation gemessen. In der Leber der Lindan-behandelten Tiere war die Strangbruchhäufigkeit nach 6 und 12 Stunden signifikant erhöht, die maximale Wirkung wurde nach 6 Stunden beobachtet. Die Lipidperoxidation war zu allen Zeitpunkten signifikant gesteigert. Sie war in den Mikrosomen stärker ausgeprägt als in den Mitochondrien und nach 12 Stunden in beiden Zellfraktionen maximal. 1,1,1-Trichlor-2,2-bis(4-chlorphenyl)-ethan (DDT), Chlordan und Endrin führten zu ähnlichen Effekten wie Lindan. Die Autoren führen die Induktion der Strangbrüche und der Lipidperoxidation durch diese polyhalogenierten Kohlenwasserstoffe auf die Bildung von Sauerstoffradikalen bzw. anderer freier Radikale zurück (Hassoun et al. 1993). Die Toxizität der Behandlung für die Zellen wurde nicht bestimmt.

Im Rahmen von Untersuchungen zur fetotoxischen Wirkung polyhalogener zyklischer Kohlenwasserstoffe untersuchte die gleiche Arbeitsgruppe die Induktion von oxidativem Stress und von DNA-Strangbrüchen im fetalen Gewebe und in der Plazenta Lindan-behandelter Mäuse. Je 4 trächtigen C57BL/6J- bzw. DBA/2J-Mäusen pro Gruppe wurden am 12. Tag der Gestation 30 mg Lindan/kg KG oral verabreicht. 48 Stunden später wurden im Gewebe der Feten und in der Plazenta die Produktion von Superoxidradikalen, die Lipidperoxidation und, mittels der Alkalischen Elution, die Häufigkeit von DNA-Strangbrüchen bestimmt. Bei einigen der Feten wurden diese Endpunkte am 18. Tag der Gestation in der Leber untersucht. Lindan bewirkte in allen untersuchten Geweben der behandelten Tiere statistisch signifikante Erhöhungen der

O₂⁻-Produktion auf das 1,6- bis 2,3fache, der Lipidperoxidation auf das 1,3- bis 2,1fache und der DNA-Strangbrüche auf das 1,4- bis 5,0fache (Erhöhung der Elutionskonstante; Hassoun und Stohs 1996). Die Zytotoxizität der Behandlung in den untersuchten Geweben wurde nicht bestimmt.

Chromosomenaberrationen und Mikronuklei

In drei Mikronukleustests wurden NMRI-Mäusen, Sprague-Dawley-Ratten und Chinesischen Hamstern, mindestens 6 Tiere pro Dosisgruppe und Zeitpunkt, einmalig wässrige Lösungen von Lindan (k. w. A. zu deren Konsistenz) per Schlundsonde appliziert. Die getesteten Dosisbereiche lagen bei 35–70 mg/kg KG für die Mäuse, 15–60 mg/kg KG für die Ratten und 60–120 mg/kg KG für die Hamster. Nach Angabe der Autoren entsprachen die gewählten höchsten Dosen bei den Mäusen und Ratten ca. 80% und bei den Hamstern ca. 30% der LD₅₀. Das Knochenmark wurde nach 24, 30, 36 oder 48 Stunden bei Mäusen und Chinesischen Hamstern bzw. nach 24 oder 48 Stunden bei den Ratten präpariert. Es wurden keine Hinweise auf eine Induktion von Mikronuklei durch Lindan erhalten. Bei den Hamstern wurde nach Behandlung mit 120 mg/kg KG (Behandlungszeiten 24 oder 30 Stunden) auch keine Erhöhung der Häufigkeit von SCE im Knochenmark gefunden (Pool-Zobel et al. 1993).

Auch in einem weiteren Mikronukleustest an je 5 männlichen ddY-Mäusen pro Gruppe wurde 24 Stunden nach oraler einmaliger Applikation von 20–80 mg/kg KG oder zweimaliger Applikation von jeweils 10–40 mg/kg KG im Abstand von 24 Stunden keine erhöhte Häufigkeit von Mikronuklei im Knochenmark beobachtet (Morita et al. 1997).

Untersuchungen an Keimzellen

Dominante Letalmutationen

Männlichen Mäusen (ICR/Ha Swiss, 7–10 Tiere pro Dosis) wurden intraperitoneal einmalige Lindan-Dosen von 15, 75, 200 oder 1000 mg/kg KG bzw. an 5 aufeinanderfolgenden Tagen orale Dosen von jeweils 15 mg/kg KG appliziert. Die Reinheit des verwendeten Lindans wurde nicht definiert. In der mit 75 mg/kg KG behandelten Gruppe starben 4 von 9 Tieren, in der oral behandelten Gruppe 2 von 10. Die überlebenden männlichen Tiere wurden anschließend 8 Wochen lang wöchentlich mit jeweils 3 weiblichen Tieren verpaart. Die weiblichen Tiere wurden jeweils 13 Tage nach der Mitte der Verpaarungswoche getötet. Nur für die mit den mehrfach oral behandelten männlichen Tieren verpaarten weiblichen Tiere wurden Ergebnisse präsentiert. Die Zahl der frühen Postimplantationsverluste pro trächtigem Tier lag bei 1,00 für die Tiere der 5. Verpaarungswoche, für die der siebten bei 1,07. Der Anteil der trächtigen Tiere der 7. Verpaarungswoche mit frühen Postimplantationsverlusten betrug 57% (Epstein et al. 1972). Diese Ergebnisse wurden von den Autoren ohne weitere Kommentierung in einer Tabelle mit der Überschrift „Agents producing early fetal deaths and/or preimplantation losses beyond control limits but with differences not significant by analysis of variance“ aufgeführt. Angaben über die Kontrollwerte fehlen. Jedoch liegen die Ergebnisse von 1,00–1,07 toten Implantaten pro weiblichem Tier und der Wert von 57% der Tiere mit toten Implantaten im allgemeinen Kontrollwertbereich für verschiedene Mäusstämme. Die Studie zeigt daher keine Induktion von dominanten Letalmutationen.

6 Lindan

Drei weitere Dominant-Letal-Tests an Wistar-Ratten bzw. Chbb-Ratten und an Mäusen (DECOS 2001; WHO 1991) können aufgrund von Mängeln in der Versuchsdurchführung und inadäquater Darstellung der erhaltenen Ergebnisse bzw. wegen einer fehlenden öffentlichen Verfügbarkeit nicht für eine Analyse möglicher keimzellmutagener Wirkungen von Lindan herangezogen werden.

Induktion von oxidativem Stress durch Lindan in den Testes

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass Lindan in den verschiedensten Organen der Ratte oxidativen Stress induziert, u. a. auch in den Testes (Chitra et al. 2001; Samanta und Chainy 1997; Samanta et al. 1999 a, b; Sujatha et al. 2001). Beispielsweise führte die tägliche orale Verabreichung von 5 mg Lindan/kg KG und Tag über 30 Tage in den Nebenhoden und in den Spermien der Nebenhoden zu einer erhöhten Bildung von H_2O_2 , einer gesteigerten Lipidperoxidation und signifikanten Abnahmen der Aktivität der Superoxiddismutase (SOD), Katalase, Glutathionreduktase und Glutathionperoxidase. Diese biochemischen Veränderungen waren von einer signifikanten Abnahme des Gewichts der Nebenhoden sowie von einer Verringerung der Zahl und der Beweglichkeit der Spermien begleitet (Chitra et al. 2001; Sujatha et al. 2001). Ähnliche Ergebnisse mit unterschiedlichen Dosierungen (10 oder 20 mg/kg KG) über 1, 7, 15 oder 30 Tage wurden in verschiedenen anderen Untersuchungen beschrieben (Samanta und Chainy 1997; Samanta et al. 1999 a, b). Nach einmaliger Applikation von 10 bzw. 20 mg Lindan/kg KG wurde die Zunahme der Lipidperoxidation und der H_2O_2 -Bildung, die Abnahme der Aktivität der SOD und der Katalase sowie des Ascorbinsäuregehaltes in den Testes bereits zum frühesten untersuchten Zeitpunkt, 6 Stunden nach Applikation, nachgewiesen (Samanta und Chainy 1997). Es wurde bisher nicht untersucht, ob der erhöhte oxidative Stress in den Testes mit einer erhöhten DNA-Schädigung assoziiert ist.

Kurzzeitwert-Kategorie

In Tierversuchen hat sich Lindan als Substanz mit tumorpromovierender Wirkung an der Rattenleber erwiesen. Der BAT-Wert von 25 μ g Lindan/l Serum ist geeignet, Arbeiter vor neoplastischen Veränderungen der Leber zu schützen (Greim und Lehnert 2001). Die Serumhalbwertszeit beim Menschen beträgt 22 Stunden. Lindan ist nicht reizend an der Haut und schwach reizend am Kaninchenaugen (Begründung 1998).

Bewertung

Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass Lindan in Säugerzellen sowohl in vitro als auch in vivo DNA-Strangbrüche induzieren kann. In vivo wurde die Induktion von Strangbrüchen in der Schleimhaut der Nase und des Kolons sowie in der Leber nachgewiesen. Die im Nasen- und Kolonepithel beobachteten Strangbrüche sind offenbar die Folge einer lokalen Einwirkung der Substanz (Strangbrüche in der Nase nach inhalativer Exposition, im Kolon nach oraler Exposition). Die Induktion von Strang-

brüchen in der Leber nach oraler Applikation von Lindan zeigt aber, dass die Substanz auch zu systemischen genotoxischen Wirkungen führen kann.

Die Bedeutung der in verschiedenen Organen der Ratte nachgewiesenen DNA-Strangbrüche bezüglich einer möglichen keimzellmutagenen Wirkung von Lindan ist unklar, da 1. die in den Experimenten eingesetzten Lindan-Dosen sehr hoch waren (ca. 50–80% der LD₅₀), 2. der den Strangbrüchen zugrunde liegende Mechanismus mit Ausnahme desjenigen in der Leber nicht untersucht wurde, 3. die Beteiligung zytotoxischer Wirkungen bzw. die Induktion von Apoptose bei der Entstehung der Strangbrüche in vivo nicht ausgeschlossen werden kann und 4. die Relevanz der Strangbrüche für die Entstehung von Mutationen nicht geklärt ist. Die durchgeführten Untersuchungen zur Induktion von Gen- oder Chromosomenmutationen durch Lindan in somatischen Zellen erbrachten weder in vitro noch in vivo positive Befunde. Dominant-Letal-Tests lieferten keine Hinweise auf eine keimzellmutagene Wirkung. Aufgrund dieser Datenlage wird Lindan nicht in eine Kategorie für Keimzellmutagene eingestuft.

Aufgrund der langen Halbwertszeit und der schwachen Reizwirkung von Lindan ist ein Überschreitungsfaktor von 8 vertretbar.

Da bei einem Überschreitungsfaktor von 8 die Spitzenkonzentrationen im Blut aufgrund der langen Halbwertszeit nur unwesentlich erhöht sind, kann auch die bisherige Einstufung in Schwangerschaftsgruppe C beibehalten werden.

Literatur

- Chitra KC, Sujatha R, Latchoumycandane C, Mathur PP (2001) Effect of lindane on antioxidant enzymes in epididymis and epididymal sperm of adult rats. *Asian J Androl* 3: 205–208
- DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational Standards) (2001) Lindane (γ -hexachlorocyclohexane). Health-based recommended occupational exposure limit, publication no 2001/07OSH, Health Council of the Netherlands
- Epstein SS, Arnold E, Andrea J, Bass W, Bishop Y (1972) Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 23: 288–325
- Greim H, Lehnert G (Hrsg) (2001) Addendum zu γ -1,2,3,4,5,6-Hexachlorcyclohexan. Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), 10. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Hassoun EA, Stohs SJ (1996) TCDD, endrin and lindane induced oxidative stress in fetal and placental tissues of C57BL/6J and DBA/2J mice. *Comp Biochem Physiol C* 115: 11–18
- Hassoun E, Bagchi M, Bagchi D, Stohs SJ (1993) Comparative studies on lipid peroxidation and DNA-single strand breaks induced by lindane, DDT, chlordane and endrin in rats. *Comp Biochem Physiol C* 104: 427–431
- Kang JJ, Chen IL, Yen-Yang HF (1998) Mediation of γ -hexachlorocyclohexane-induced DNA fragmentation in HL-60 cells through intracellular Ca²⁺ release pathway. *Food Chem Toxicol* 36: 513–520
- Martin FL, Cole KJ, Orme MH, Grover PL, Phillips DH, Venitt S (1999) The DNA repair inhibitors hydroxyurea and cytosine arabinoside enhance the sensitivity of the alkaline single-cell gel electrophoresis (“comet”) assay in metabolically-competent MCL-5 cells. *Mutat Res* 445: 21–43
- Morita T, Asano N, Awogi T, Sasaki YF, Sato S, Shimanda H, Sutou S, Suzuki T, Wakata A, Sofuni T, Hayashi M (1997) Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (Groups 1, 2A and 2B). The summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMSEMMS. *Mutat Res* 389: 3–122
- Pool-Zobel BL, Guigas C, Klein R, Neudecker CH, Renner HW, Schmezer P (1993) Assessment of genotoxic effects by lindane. *Food Chem Toxicol* 31: 271–283

8 Lindan

- Pool-Zobel BL, Lotzmann N, Knoll M, Kuchenmeister F, Lambertz R, Leucht U, Schröder H-G, Schmezer P (1994) Detection of genotoxic effects in human gastric and nasal mucosa cells isolated from biopsy samples. *Environ Mol Mutagen* 24: 23–45
- Sagelsdorff P, Lutz WK, Schlatter C (1983) The relevance of covalent binding to mouse liver DNA to the carcinogenic action of hexachlorocyclohexane isomers. *Carcinogenesis* 4: 1267–1273
- Samanta L, Chainy GB (1997) Comparison of hexachlorocyclohexane-induced oxidative stress in the testis of immature and adult rats. *Comp Biochem Physiol C* 118: 319–27
- Samanta L, Roy A, Chainy GB (1999 a) Changes in rat testicular antioxidant defence profile as a function of age and its impairment by hexachlorocyclohexane during critical stages of maturation. *Andrologia* 31: 83–90
- Samanta L, Sahoo A, Chainy GB (1999 b) Age-related changes in rat testicular oxidative stress parameters by hexachlorocyclohexane. *Arch Toxicol* 73: 96–107
- Sina JF, Bean CL, Dysart GR, Taylor VI, Bradley MO (1983) Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutat Res* 113: 357–391
- Sujatha R, Chitra KC, Latchoumycandane C, Mathur PP (2001) Effect of lindane on testicular antioxidant system and steroidogenic enzymes in adult rats. *Asian J Androl* 3: 135–138
- 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
- WHO (World Health Organization) (1991) Lindane. IPCS–Environmental health criteria 124, WHO, Genf

abgeschlossen am 28.02.2002