

*The MAK Collection for Occupational Health and Safety*

## Addendum zu Lindan ( $\gamma$ -1,2,3,4,5,6-Hexachlorcyclohexan)

### Beurteilungswerte in biologischem Material

B. Brinkmann<sup>1</sup>, H. Drexler<sup>2,\*</sup>, A. Hartwig<sup>3,\*</sup>, MAK Commission<sup>4,\*</sup>

<sup>1</sup> Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

<sup>2</sup> Leitung der Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen

<sup>3</sup> Vorsitz 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

<sup>4</sup> Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

\* E-Mail: H. Drexler ([hans.drexler@fau.de](mailto:hans.drexler@fau.de)), A. Hartwig ([andrea.hartwig@kit.edu](mailto:andrea.hartwig@kit.edu)), MAK Commission ([arbeitsstoffkommission@dfg.de](mailto:arbeitsstoffkommission@dfg.de))

**Keywords:** Lindan;  $\gamma$ -HCH;  $\gamma$ -1,2,3,4,5,6-Hexachlorcyclohexan; Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert; BAT-Wert; Entwicklungstoxizität

**Citation Note:** Brinkmann B, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Addendum zu Lindan ( $\gamma$ -1,2,3,4,5,6-Hexachlorcyclohexan). Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2019 Oct;4(4):2318–2323]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. [https://doi.org/10.34865/bb5889d0024\\_w](https://doi.org/10.34865/bb5889d0024_w)

**Neuveröffentlichung (Online):** 30 Apr 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb5889d0024>

**Addendum abgeschlossen:** 23 Jan 2018

**Erstveröffentlichung (Online):** 13 Nov 2019

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission *Regelungen und Maßnahmen* etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer  
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

# Addendum zu Lindan ( $\gamma$ -1,2,3,4,5,6-Hexachlorcyclohexan)

## [Lindan, Addendum]

### BAT value documentation in German language

B. Brinkmann<sup>1</sup>, H. Drexler<sup>2,\*</sup>, A. Hartwig<sup>3,\*</sup>, MAK Commission<sup>4,\*</sup>

DOI: 10.1002/3527600418.bb5889d0024

#### Abstract

In 2018, the German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated lindane. The critical toxic effects of lindane are immunotoxic and immunomodulating effects. After inhalation exposure a NOAEC of 0.6 mg/m<sup>3</sup> (rat) and 1 mg/m<sup>3</sup> (mouse) for histological changes of the spleen, thymus and bone marrow and a NOAEL of 0.45 mg/kg body weight for rats and 2 mg/kg body weight for mice for immunological effects can be derived. Exposure to the MAK value of 0.1 mg/m<sup>3</sup> results in a daily intake of 0.014 mg/kg body weight (100% inhalation absorption, 70 kg body weight and 10 m<sup>3</sup> respiratory volume) for humans excluding skin contact. In this low concentration range, an inhibition of immunological responses is not likely. So the MAK value of 0.1 mg/m<sup>3</sup> was confirmed. No data are available to correlate the concentration of lindane in the air with its concentration in serum. There are no indications that immunotoxic effects occur at a serum concentration of 25 µg lindane/l, therefore, the BAT value of 25 µg lindane/l is confirmed. The NOAEL for developmental toxicity after oral application is 10 mg/kg body weight and day corresponds to 900 µg/L serum concentration. The distance of the NOAEL for developmental toxicity relating to serum concentration in rats is 40-fold of the BAT-value. Therefore, lindane is assigned to Pregnancy Risk Group C.

#### Keywords

Lindan;  $\gamma$ -HCH; Arbeitsstoff; biologischer Toleranzwert; BAT-Wert; biologischer Leitwert; Toxizität

#### Author Information

<sup>1</sup> Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

<sup>2</sup> Leiter der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Henkestr. 9–11, 91054 Erlangen

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

\* Email: H. Drexler (hans.drexler@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

# Addendum zu Lindan ( $\gamma$ -1,2,3,4,5,6-Hexachlorcyclohexan)

<b>BAT (2000)</b>	<b>25 <math>\mu\text{g}</math> Lindan/L Serum</b>
<b>MAK-Wert (1998)</b>	<b>0,1 mg/m<sup>3</sup>E</b>
Spitzenbegrenzung (2002)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 8
Hautresorption (1966)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (1998)	Kategorie 4
Fruchtschädigende Wirkung (1998)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–

## 11 Reevaluierung

Seit der letzten Begründung aus dem Jahr 2000 (Angerer 2001) wurden neue Daten zu mehreren toxikologischen Endpunkten veröffentlicht (Hartwig 2019), die eine Überprüfung des BAT-Wertes erfordern.

Seit dem Jahr 1942 wird  $\gamma$ -Hexachlorcyclohexan (Lindan) als Insektizid eingesetzt. Weltweit wurde es auch zur Behandlung von Hautparasiten, insbesondere bei Patienten mit Krätzmilben und Läusen und als Zusatz in Holzschutzmitteln verwendet. Höhepunkt der Produktion und Anwendung war Ende der 1960iger 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 hat die US EPA alle Registrierungen für die Verwendung von Lindan in der Landwirtschaft zurückgenommen (US EPA 2006). Es findet jedoch weiterhin Anwendung bei der Behandlung von Krätzmilben und Läusen, u. a. in den USA, wahrscheinlich auch in anderen Ländern.

Bei der Synthese von Hexachlorcyclohexan aus Benzol und Chlor entsteht ein Isomerenmisch (technisches HCH), das sich aus 65–70 %  $\alpha$ -HCH, 7–20 %  $\beta$ -HCH, 14–15 %  $\gamma$ -HCH, 6–10 %  $\delta$ -HCH und 1–2 %  $\epsilon$ -HCH zusammensetzt. Von diesen ist nur das  $\gamma$ -Isomer für die insektizide Wirkung verantwortlich. Als Lindan bezeichnet man das Produkt, das zu mindestens 99 % aus  $\gamma$ -HCH besteht (UBA 2018). Es werden nur diejenigen Untersuchungen beschrieben, die mit Lindan ( $\gamma$ -Hexachlorcyclohexan) durchgeführt wurden.

## 2320 BAT Value Documentation

Grundlage für die Festsetzung des BAT-Wertes von 25 µg Lindan/L Serum waren Untersuchungen an beruflich Lindan-exponierten Beschäftigten. Die langjährige Belastung führte nur zu geringfügigen, innerhalb der Norm liegenden Erhöhungen von Leberparametern, die im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nicht signifikant waren. Die Blutkonzentrationen an Lindan lagen bei den Beschäftigten, die in der Produktion von Lindan tätig waren, durchschnittlich im Bereich von 37 bzw. 64 µg/L Serum (siehe Tabelle 1). Zusätzlich wurden bis zu 2- bis 5-fach höhere α- und β-Hexachlorcyclohexan-Belastungen gemessen. Es ist davon auszugehen, dass die im Tierversuch wirksamen Dosen vergleichbar sind mit denen, die beim Menschen entsprechende Wirkungen hervorrufen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass sich die Effekte der einzelnen Hexachlorcyclohexan-Isomeren additiv verhalten.

Zielorgane der toxischen Wirkungen von Lindan sind darüber hinaus das zentrale Nervensystem und das Reproduktionssystem. Nach derzeitigem Kenntnisstand muss auch die immuntoxische und immunmodulierende Wirkung bei der Bewertung berücksichtigt werden.

### 11.1 Belastung und Beanspruchung

Zur Bewertung immuntoxischer Effekte in Korrelation zur inneren Belastung liegt nur die Studie von Seth et al. (2005) vor. Zwischen 1997 und 2001 wurden 20 Patienten nach einer Lindanintoxikation stationär mit dem Acetylcholinesterase-Inhibitor Atropin behandelt. Die Patienten wurden 7 bis 21 Tage 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 Blut-

**Tab. 1** Serumkonzentrationen von Lindan sowie α-HCH und β-HCH bei Beschäftigten nach Exposition gegen Lindan und Hexachlorcyclohexan-Isomeren

Literatur	Exponierte	Lindan		Effekt
		[µg/L Serum]	α-HCH, β-HCH [µg/L Serum]	
Baumann et al. 1980	57 Arbeiter, Lindanproduktion	MW: 36,9 ± 39,9 Median: 23 (15–188)	MW: 69,6 ± 51,5, 190,3 ± 153,4	Leberenzyme im Vergleich zum Kontrollkollektiv nicht statistisch signifikant erhöht (γ-GT, ASAT, ALAT, LDH), γ-GT in beiden Kollektiven leicht erhöht
Brassow et al. 1981	21 Arbeiter aus diesem Kollektiv, nur gegen Lindan exponiert	MW: 64,3 ± 53,5 Median: 42		
Drummond et al. 1988	Waldarbeiter	bis zu 36		Kein Hinweis auf Hepatotoxizität (alk. Phosphatase, γ-GT, ASAT, ALAT)

ASAT = Aspartat-Aminotransferase, ALAT = Alanin-Aminotransferase, γ-GT = γ-Glutamyltransferase, LDH = Laktatdehydrogenase

proben genommen und auf IgG, IgM, IgA, IgE und Cytokine (IL-2, IL-4, TnF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$ ) untersucht. Die Lindan-Konzentrationen im Blut betrug 0,25–1,3 mg/L. Bei den Kontrollpersonen wurde kein Lindan im Blut nachgewiesen. Routinemäßig durchgeführte hämatologische und biochemische Parameter waren bei den Patienten ohne auffälligen Befund. Die Acetylcholinesterase-Aktivität war bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen nicht statistisch signifikant reduziert. Die Serum-Immunglobulin-Konzentrationen waren bei den Patienten in der gleichen Größenordnung wie bei den Kontrollpersonen. Die Cytokine IL2, IL4 und TNF- $\alpha$  waren bei den Patienten signifikant erhöht und korrelierten positiv mit der Lindan-konzentration im Blut. IFN- $\gamma$  war signifikant reduziert. Von Atropin ist bisher keine Wirkung auf die zellvermittelte oder humorale Immunantwort bekannt (Seth et al. 2005). Angaben zur äußeren Belastung liegen nicht vor.

## **11.2 Hintergrundbelastung**

In Deutschland nimmt die Hintergrundbelastung kontinuierlich ab. Im Jahr 1998 wies die nicht spezifisch belastete Bevölkerung eine Hintergrundbelastung von weniger als 0,1  $\mu\text{g}$  Lindan/L Blutplasma bzw. Serum auf. Diese Daten wurden an insgesamt 130 Kindern und Jugendlichen erhoben, die in städtischen Regionen lebten und keinen Kontakt mit Lindan hatten (Heudorf et al. 2003). Kinder aus Malaria-Gebieten in Mexiko wiesen Lindan-Blutkonzentrationen von 0,35 bis 6,15  $\mu\text{g/g}$  Blutfett auf (Trejo-Acevedo et al. 2012).

## **11.3 Evaluierung des BAT-Wertes**

Es liegen keine neuen Studien zur inneren Belastung und möglichen Effekten vor.

Der MAK-Wert von 0,1  $\text{mg}/\text{m}^3$  wurde unter Berücksichtigung aktueller immunotoxischer Befunde beibehalten (Hartwig 2019). Da keine Untersuchungen vorliegen, die auf eine immunmodulierende Wirkung bei einer Serumkonzentration von 25  $\mu\text{g}$  Lindan/L hinweisen, wird der BAT-Wert von 25  $\mu\text{g}$  Lindan/L Serum ebenfalls beibehalten.

## **Bewertung der Schwangerschaftsgruppe**

Für die Ratte und das Kaninchen ließ sich ein NOAEL für pränatale Entwicklungstoxizität von jeweils 10  $\text{mg}/\text{kg}$  KG und Tag und für die Ratte ein NOAEL für perinatale Toxizität von 3,4  $\text{mg}/\text{kg}$  KG und Tag ableiten. Die Zuordnung der Schwangerschaftsgruppe C bei einem MAK-Wert von 0,1  $\text{mg}$  Lindan/ $\text{m}^3$  basiert auf den ausreichend großen Abständen der in Luftkonzentrationen umgerechneten NOAEL für Entwicklungstoxizität bei Ratten und Kaninchen zum MAK-Wert von 175 bzw. 290 sowie des NOAEL für perinatale Toxizität bei Ratten zum MAK-Wert von 83. Daher wurde die Zuordnung von Lindan zur Schwangerschaftsgruppe C bestätigt (Hartwig 2019).

Es liegen keine Studien zur Entwicklungstoxizität mit Angaben der Serumkonzentrationen vor. Deshalb wird ein Vergleich des NOAELs von 10  $\text{mg}$  Lindan/ $\text{kg}$  KG aus den Entwicklungstoxizitätsstudien mit der Serumkonzentration aus oralen Studien

## 2322 BAT Value Documentation

im gleichen Dosisbereich herangezogen. Nach Gabe von 10 mg/kg KG über Schlundsonde 25 Tage lang an männliche Wistar-Ratten wurde eine Blutkonzentration von 1000 µg Lindan/L Blut gemessen (Joy et al. 1982). In einer 20-wöchigen Fütterungsstudie an weiblichen Wistar-Ratten wurden bei einer Dosis von 10 mg Lindan/kg KG eine Konzentration im Fettgewebe von 180 µg/g Fettgewebe angegeben (Schröter et al. 1987). Da das Fett:Blut-Verhältnis von Lindan etwa 200 ist (Greim 1998), entsprechen 10 mg/kg KG etwa 900 µg/L Blut. Die Blut-Konzentration entspricht etwa der Serumkonzentration. Unter der Annahme, dass die Serumkonzentration bei trächtigen Ratten ähnlich hoch ist, beträgt der Abstand zum NOAEL für Entwicklungstoxizität bezogen auf die Serumkonzentration bei Ratten ca. das 40-fache des BAT-Wertes. Deshalb gilt auch bei Einhaltung des BAT-Wertes die Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C.

## 12 Literatur

- Angerer J (2001) Addendum zu  $\gamma$ -1,2,3,4,5,6-Hexachlorcyclohexan (Lindan). In: Lehnert G, Greim H (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), 10. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim; <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb5889d0010.pub2> (zuletzt aufgerufen am 15.07.2019)
- 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/tp43.pdf> (zuletzt aufgerufen am 15.05.2019)
- Baumann K, Angerer J, Heinrich R, Lehnert G (1980) Occupational exposure to hexachlorocyclohexane. I. Body burden of HCH-isomers. *Int Arch Occup Environ Health* 47: 119–127
- Brassow HL, Baumann K, Lehnert G (1981) Occupational exposure to hexachlorocyclohexane. II. Health conditions of chronically exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 48: 81–87
- Drummond L, Gillanders EM, Wilson HK (1988) Plasma gamma-hexachlorocyclohexane concentrations in forestry workers exposed to lindane. *Br J Ind Med* 45: 493–497
- Greim H (Hrsg) (1998) Lindan. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 25. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Hartwig A, MAK Commission (2019) 2-Aminoethanol [MAK Value Dokumentation, 2016]. MAK Collect Occup Health Saf 4; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb5889d0067> (zuletzt aufgerufen am 28.08.2019)
- Heudorf U, Angerer J, Drexler H (2003) Current internal exposure to pesticides in children and adolescents in Germany: blood plasma levels of pentachlorophenol (PCP), lindane (gamma-HCH), and dichloro(diphenyl)ethylene (DDE), a biostable metabolite of dichloro(diphenyl)trichloroethane (DDT). *Int J Hyg Environ Health* 206: 485–491
- Joy RM, Stark LG, Albertson TE (1982) Proconvulsant effects of lindane: enhancement of amygdaloid kindling in the rat. *Neurobehav Toxicol Teratol* 4: 347–354
- Schröter C, Parzefall W, Schröter H, Schulte-Hermann R (1987) Dose-response studies on the effects of  $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\gamma$ hexachlorocyclohexane on putative preneoplastic foci, monooxygenases, and growth in rat liver. *Cancer Res* 47: 80–88
- 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

## **Addendum zu Lindan ( $\gamma$ -1,2,3,4,5,6-Hexachlorcyclohexan) 2323**

Trejo-Acevedo A, Rivero-Perez NE, Flores-Ramirez R, Orta-Garcia ST, Varela-Silva JA, Perez-Maldonado IN (2012) Assessment of the levels of persistent organic pollutants and 1-hydroxypyrene in blood and urine samples from Mexican children living in an endemic malaria area in Mexico. Bull Environ Contam Toxicol 88: 828–832

UBA (Umweltbundesamt) (2018) Hexachlorcyclohexan, Umweltprobenbank des Bundes <https://www.umweltprobenbank.de/de/documents/profiles/analytes/10054> (zuletzt aufgerufen am 15.05.2018)

US EPA (US Environmental Protection Agency) (2006) Addendum to the 2002 lindane reregistration eligibility decision (RED). US EPA, Washington, DC, USA

Autoren: B. Brinkmann, H. Drexler (Leiter der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“, Deutsche Forschungsgemeinschaft), A. Hartwig (Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft), MAK Commission (Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft)

von der Arbeitsgruppe verabschiedet: 23.01.2018