

Richtwerte für Tetrachlorethen in der Innenraumluft

Mitteilung des Ausschusses für Innenraumrichtwerte

Vorbemerkung

Tetrachlorethen in der Innenraumluft steht heutzutage vor allem im Zusammenhang mit einer Altlastenproblematik ehemaliger chemischer Reinigungen oder Metall verarbeitender Betriebe, die Tetrachlorethen als Lösungsmittel verwendet haben. Wohnungen in diesen Gebäuden oder Häuser auf solchen ehemaligen betrieblichen Geländen können erhöhte Konzentrationen an Tetrachlorethen in der Innenraumluft aufweisen. Zur Bewertung von Tetrachlorethen in der Innenraumluft haben einzelne Bundesländer hilfsweise den in der 2. Verordnung zur Durchführung des Bundes-Immissionsschutzgesetzes (Verordnung zur Emissionsbegrenzung von leichtflüchtigen halogenierten organischen Verbindungen, 2. BImSchV, 1990) [1] festgelegten Grenzwert von 0,1 mg Tetrachlorethen je m³ Innenraumluft (Mittelwert über einen Zeitraum von 7 Tagen) herangezogen. Dieser Grenzwert gilt rechtlich nur für betriebsfremde Räume in der Nachbarschaft von Anlagen (wie z. B. chemischen Reinigungen), die dem Aufenthalt von Menschen dienen sowie angrenzenden Betrieben in denen Lebensmittel hergestellt, behandelt, in den Verkehr gebracht, verzehrt oder gelagert werden. In der Zwischenzeit sind eine Reihe neuer Studien, sowohl Arbeitsplatzstudien als auch Studien mit Anwohnern sowie einige Übersichtsarbeiten, erschienen, so dass auf Grundlage des Basischemas [2] die Ableitung eines Richtwertes I und II möglich ist.

1. Stoffidentifizierung

Systematischer Name: Tetrachlorethen
 Synonyme: Tetrachlorethylen, 1,1,2,2-Tetrachlorethylen, Perchlorethen, Perchlorethylen, PER, PERC, PCE
 CLP-Index-Nr.: 602-028-00-4
 EG-Nummer: 204-825-9
 CAS-Nummer: 127-18-4
 Summenformel: C₂Cl₄
 Strukturformel:



1.1 Physikalische und chemische Eigenschaften

Tetrachlorethen ist eine klare, farblose, nicht brennbare Flüssigkeit mit Chloroform-ähnlichem Geruch. Es ist in Wasser kaum löslich, aber mit organischen Lösungsmitteln gut mischbar. Seine Dämpfe sind schwerer als Luft [3].

Tetrachlorethen gehört zur Gruppe der leichtflüchtigen halogenierten Kohlenwasserstoffe. Es leitet sich chemisch von Ethen ab und enthält somit eine Doppelbindung. Jedes der beiden Kohlenstoffatome ist zweifach chloriert.

Molekularmasse: 165,83 g/mol
 Schmelzpunkt: -22°C
 Siedepunkt: 121°C (1013 hPa)
 Dichte: 1,62 g/cm³ bei 20°C
 Dampfdruck: 19,4 hPa bei 20°C
 Wasserlöslichkeit: 0,15 g/l bei 25°C

Umrechnung (bei 20°C, 1013 hPa):
 1 mg/m³ = 0,145 ml/m³;
 1 ml/m³ = 6,897 mg/m³

1.2 Anwendung

Tetrachlorethen wird hauptsächlich als Lösemittel für Fette und Öle verwendet. Es wird bei der Textilreinigung (chemischen Reinigung) sowie zur Entfettung von Metallen in der Metallindustrie eingesetzt. Tetrachlorethen wird dabei in geschlossenen Anlagen verwendet und wird nach dem Reinigungsvorgang durch Destillation zurückgewonnen [3].

2. Exposition

Natürliche Quellen für Tetrachlorethen sind nicht bekannt. Ein Eintrag erfolgt ausschließlich aus anthropogenen Quellen durch Emissionen aus Industrieanlagen und chemischen Reinigungen. Die umfangreiche Verwendung der Verbindung, ihre Flüchtigkeit, Fettlöslichkeit und Stabilität hat zu einer fast ubiquitären Verbreitung geführt. Sie ist daher in allen Umweltmedien (Luft, Wasser, Boden) nachweisbar.

2.1 Innenraumluft

Im Kinderumweltsurvey des Umweltbundesamtes (2003–2006) lag der Median der Tetrachlorethen-Konzentration in der Innenraumluft von Wohnungen (*n* = 555) unter 1 µg/m³ (Bestimmungsgrenze). Insgesamt lagen 7% der gemessenen Werte oberhalb der Bestimmungsgrenze. Für das 95. Perzentil wurde eine Konzentration von 1,4 µg/m³ ermittelt [4].

Zum Vorkommen von Tetrachlorethen in der Luft von Wohnungen, Kindergärten, Schulen und Büroräumen in Deutschland liegen wenige Angaben vor. In der Datenbank mit Ergebnissen aus überwiegend anlassbezogenen Messungen der Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute e. V. (AGÖF) zum Vorkommen von flüchtigen organischen Verbindungen in der Innenraumluft ist Tetrachlorethen gelistet. Bei 2330 Messungen im Zeitraum von 2002 bis 2006, von denen nur 282 (~12%) oberhalb der Bestimmungsgrenze (BG) von $1 \mu\text{g Tetrachlorethen}/\text{m}^3$ lagen, wurde ein Median von $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (halbe BG), ein 95. Perzentil von $2,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und ein Maximalwert von $980 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ermittelt [5]. Im aktuellen Bericht zur Untersuchungstätigkeit der AGÖF (Fassung vom 28. 11. 2013) wurden die statistischen Daten für den Untersuchungszeitraum von 2006–2012 zusammengefasst. Für die 3615 Messungen lagen sowohl der Median als auch das 90. Perzentil für die Tetrachlorethen-Konzentration in der Innenraumluft unterhalb der Bestimmungsgrenze [6].

2.2 Lebensmittel und Trinkwasser

Darüber hinaus wurde Tetrachlorethen auch in kontaminiertem Trinkwasser und vereinzelt in Nahrungsmitteln nachgewiesen [3, 7]. Es ist davon auszugehen, dass die Inhalation von Tetrachlorethen die Hauptexposition für die Allgemeinbevölkerung darstellt [3].

3. Toxikokinetik

3.1 Aufnahme, Verteilung

Untersuchungen am Menschen und am Tier zeigen, dass Tetrachlorethen über alle Aufnahmepfade (inhalativ, oral, dermal) gut resorbiert wird. Der Blut-Luft-Verteilungskoeffizient für Tetrachlorethen beträgt im Menschen zwischen 9 und 13 während der Exposition ($7\text{--}480 \text{ mg}/\text{m}^3$) und 16 bis 24 nach der Exposition [8–10]. Das bedeutet, dass Tetrachlorethen bei Erreichen eines Gleichgewichtes (steady-state) etwa 10- bis 20fach höhere Konzentrationen im Blut aufweist als in den Alveolen [7]. In der Studie von Monster et al. (1979) war die inhalative Resorpti-

on in diesem Konzentrationsbereich im Menschen zu Beginn hoch (~90%) und sank dann im Laufe der Exposition ab (~50% nach 8 h Exposition) [8]. Die vorliegenden Daten aus verschiedenen Studien zeigen insgesamt, dass 64–100% des inhalierten Tetrachlorethens resorbiert werden und systemisch vorliegen [8–10]. Die Aufnahme ist proportional zur Ventilationsrate, der Expositionsdauer und der Konzentration von Tetrachlorethen in der Luft. Inhalationsstudien an Tieren bestätigen, dass Tetrachlorethen über die Lungen leicht resorbiert wird und anschließend systemisch vorliegt [7, 11, 12].

Tetrachlorethen kann ebenfalls dermal aus der Gasphase aufgenommen werden. In einer Studie wurden Freiwillige ($n=3$) gegenüber $4100 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($600 \text{ ml}/\text{m}^3$) Tetrachlorethen (gasförmig) exponiert. Nach einer Expositionsdauer von 3,5 Stunden wurde im Pfadvergleich eine dermale Aufnahme von 1% aus der Luft im Vergleich zur inhalativen Aufnahme ermittelt [13]. Tierexperimentelle Studien zeigen ebenfalls, dass die dermale Aufnahme von Tetrachlorethen aus der Gasphase geringfügig ist im Vergleich zur inhalativen Aufnahme [7].

Resorbiertes Tetrachlorethen wird über den Blutkreislauf in alle Gewebe verteilt. Aus Gewebeuntersuchungen nach tödlichen Vergiftungsunfällen konnte Tetrachlorethen im Gehirn, Leber, Lunge, Nieren und Herz nachgewiesen werden [7, 14, 15]. Aufgrund der Lipophilie wurde der höchste Gewebe-Blut-Verteilungskoeffizient *in vitro* erwartungsgemäß für Fettgewebe (125) ermittelt im Vergleich zu Niere, Leber, Muskel (5–6) [17]. Tetrachlorethen konnte in humaner Muttermilch nachgewiesen werden [17–19].

Eine wiederholte inhalative Exposition gegenüber Tetrachlorethen kann zur Akkumulation im Körper führen. In der ausgeatmeten Luft von Freiwilligen ($n=5$) nach einer täglichen Exposition gegenüber $700 \text{ mg}/\text{m}^3$ für 7 h wurden nach 5 Tagen höhere Konzentrationen an Tetrachlorethen gemessen als nach einem Tag [20]. Tetrachlorethen konnte 10 Tage nach Expositionsende immer noch in der ausgeatmeten Luft (~50 mg/m^3 , Mittelwert) nachgewiesen werden.

In einer aktuellen Untersuchung zur Tetrachlorethen-Exposition von Beschäf-

tigten bei Tätigkeiten in chemischen Reinigungen in Deutschland (2012–2013) wurde bei den Beschäftigten ($n=30$) Tetrachlorethen in der ausgeatmeten Luft 16 h nach Expositionsende nachgewiesen (Werte für die Raumluft lagen unterhalb des Arbeitsplatzgrenzwertes von $138 \text{ mg}/\text{m}^3$). Die gemessene Tetrachlorethen-Konzentration in der Ausatemluft der untersuchten Beschäftigten umfasste einen Bereich von 0,05 bis $18 \text{ mg}/\text{m}^3$. [21]

Tierexperimentelle Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Tetrachlorethen zeigten ebenfalls eine breite systemische Verteilung nach inhalativer Aufnahme, mit den höchsten Konzentrationen in Fettgewebe, Leber und Niere. Tetrachlorethen kann sowohl die Blut-Hirnschranke als auch die Plazenta überwinden [7, 22–25].

3.2 Metabolismus, Ausscheidung

Unabhängig vom Expositionspfad stellt die Exhalation von unverändertem Tetrachlorethen den Haupteliminationsweg dar. Dabei werden 80–100% der aufgenommenen Dosis eliminiert. Der Hauptmetabolit im Urin, der beim Menschen identifiziert wurde, ist Trichloressigsäure (TCA) mit ca. 1–3% der inhalierten Dosis. Die Halbwertszeiten für die Elimination aus den jeweiligen Geweben liegen im Bereich von 5–20 Minuten bis hin zu 50–65 Stunden. [8, 9, 26].

Es gibt zwei Stoffwechselwege von Tetrachlorethen im Menschen. Zum einen kann es über das Cytochrom P450-System oxidiert werden. Dabei entsteht in der Leber über ein Eisenoxid-Intermediat zunächst Trichloressigsäurechlorid und anschließend TCA, beziehungsweise über ein Epoxid Oxalsäure, Kohlenmonoxid und Kohlendioxid. Dieser Stoffwechselweg ist in höheren Konzentrationen ($>690 \text{ mg}/\text{m}^3$) sättigbar. Zum anderen kann Tetrachlorethen zu einem deutlich geringeren Anteil über Konjugation mit Glutathion metabolisiert werden. Hier entsteht über Trichlorvinylglutathion mittels γ -Glutamyl-Transpeptidase und Cystein-Glycin-Dipeptidase S-Trichlorvinyl-L-Cystein, das nach Acetylierung als Mercaptursäure-Konjugat (und N-acetyl-S-Trichlorvinyl-L-Cystein) ausgeschieden werden kann oder mittels renaler β -Lyase,

Flavin-abhängiger Monoxygenase oder CYP3A4 zu reaktiven Metaboliten (Trichlorvinylthiol, S-Trichlorvinyl-L-Cystein-sulfoxid, Trichlorvinyl-Thioketen) und Dichloressigsäure verstoffwechselt werden kann [9, 26, 27].

Speziesunterschiede

Tetrachlorenchen wird beim Menschen und bei Nagetieren über diese zwei möglichen Stoffwechselwege metabolisiert. Je nach Spezies (Mensch, Ratte, Maus) unterscheidet sich jedoch das Ausmaß bzw. die Präferenz der beiden Stoffwechselwege [26]. Mäuse metabolisieren mehr absorbiertes Tetrachlorenchen als Ratten oder Menschen. In Ratten scheint die Konjugation mit Glutathion und der damit verbundene nachfolgende Metabolismus stärker aufzutreten. In einer Studie wurden 6 Freiwillige (3 Männer, 3 Frauen, Alter 25–38 Jahre) für 6 Stunden gegenüber 69, 140 und 280 mg Tetrachlorenchen/m³ exponiert. Zum Vergleich wurden Ratten (*n* = 3 je Geschlecht) ebenfalls gegenüber diesen Konzentrationen sowie 2800 mg Tetrachlorenchen/m³ exponiert. Es wurde eine Dosis-abhängige Ausscheidung von TCA und N-acetyl-S-Trichlorvinyl-L-Cystein (NaTCVC) in Ratte und Mensch verzeichnet. Die kumulative Ausscheidung von TCA war im Menschen 100fach höher als die kumulative Ausscheidung von NaTCVC, dem zweithäufigsten Metaboliten im Urin. In der Ratte wurden bei gleichen Expositionsbedingungen höhere Konzentrationen an NaTCVC gemessen sowie zusätzlich der Metabolit Dichloressigsäure. Darüber hinaus waren die Eliminationshalbwertszeiten für TCA im Menschen 4mal länger als in der Ratte, und die TCA-Konzentration im Blutplasma war in der Ratte 3- bis 8fach höher als im Menschen bei gleicher Exposition [28]. Geringe Mengen von NaTCVC wurden auch im Urin von 4 Arbeitern, die berufsbedingt gegenüber 345 mg Tetrachlorenchen/m³ (50 ml/m³) für 4 oder 8 Stunden 5 Tage die Woche exponiert waren, gefunden. Die Konzentration für NaTCVC betrug 2,3–14,6 pmol/mg Kreatin im Vergleich zur kumulativen Exkretion von TCA und Trichlorenchen mit 13–65 nmol/mg Kreatin [29]. Die Daten deuten darauf hin, dass die Konjugation mit Glutathion und

Bundesgesundheitsbl 2017 · 60:1305–1315 DOI 10.1007/s00103-017-2637-3
© Springer-Verlag GmbH Deutschland 2017

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Richtwerte für Tetrachlorenchen in der Innenraumluft

Zusammenfassung

Der Ausschuss für Innenraumrichtwerte (AIR) setzt zum Schutz der Gesundheit der Bevölkerung Richtwerte für die Innenraumluft fest. Für eine gesundheitliche Bewertung von eingeatmetem Tetrachlorenchen liegen hinreichend aussagekräftige Humanstudien vor. Tetrachlorenchen wirkt nephrotoxisch und für die Ableitung von Richtwerten werden die erhöhten Konzentrationen für renale Parameter im Serum und Urin herangezogen, welche als leichte aber signifikant gestörte Nierenfunktion angesehen werden können, die in einer Arbeitsplatzstudie bei chronischen Expositionen von 102 mg

Tetrachlorenchen/m³ beobachtet wurden. Nach Anwendung der Extrapolationsfaktoren von 4,2 für eine mögliche kontinuierliche Exposition, von 10 für die interindividuelle Variabilität und eines zusätzlichen Faktors von 2 zum Schutz von Kindern resultiert ein Richtwert II (Gefahrenwert) von 1 mg/m³ und ein Richtwert I (Vorsorgerichtwert) von 0,1 mg Tetrachlorenchen/m³ Raumluft.

Schlüsselwörter

Tetrachlorenchen · Innenraumluft · Inhalation · Nephrotoxizität · Richtwert

Indoor air guide values for tetrachloroethene

Abstract

The German Committee of Indoor Guide Values is issuing indoor air guide values to protect public health. For health evaluation of inhaled tetrachloroethene a number of valid studies in humans is available. Tetrachloroethene is a nephrotoxic substance. The guide values are based on the increased concentrations for renal parameters in the serum and urine, which can be regarded as a slight but significantly disturbed renal function. These effects were observed in an occupational study at chronic exposures of 102 mg tetrachloroethene/m³. For the

derivation of guide values, the adjustment for the continuous exposure is considered by a factor of 4.2, the interindividual variability by a factor of 10 and the protection of children by an additional factor of 2. The resulting health hazard guide value (guide value II) is 1 mg tetrachloroethene/m³ and a health precautionary guide value (guide value I) of 0.1 mg tetrachloroethene/m³ is recommended.

Keywords

Tetrachloroethene · Indoor Air · Inhalation · Nephrotoxicity · Guide value

dem damit verbundenen nachfolgendem Metabolismus in Ratten stärker auftritt als im Menschen [3, 30]. Diese Spezies-Unterschiede im Metabolismus beeinflussen die Übertragbarkeit tierexperimenteller Befunde auf den Menschen [3, 30].

Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass der Metabolismus mittels Cytochrom P450 mit der Tetrachlorenchen-induzierten Lebertoxizität verbunden ist, und die Nierentoxizität mit dem Metabolismus über die Konjugation mit Glutathion, gefolgt von der renalen β -Lyase und anderen Enzymen, assoziiert ist [7]. Die neurotoxischen Effekte, insbesondere die auf das zentrale Nervensystem, werden wahrscheinlich vom unmetabolisierten Tetrachlorenchen hervorgerufen [7].

4. Wirkungen

Bei akuter und chronischer Exposition des Menschen werden für eingeatmetes Tetrachlorenchen die Depression des Zentralnervensystems, nephro- und hepato-toxische sowie kanzerogene Effekte als kritisch angesehen. Die folgende Darstellung konzentriert sich auf die für die Ableitung von Innenraumluftrichtwerten maßgeblichen Studien zur Inhalation von Tetrachlorenchen am Menschen. Die umfangreichen tierexperimentellen Studien zur Wirkung von Tetrachlorenchen werden an dieser Stelle nicht referiert. Ausführlichere Beschreibungen relevanter toxikologischer Studien liegen vor [3, 7, 10, 27, 31, 32].

4.1 Neurotoxizität

4.1.1 Akute und subakute Exposition

Rowe et al. (1952) [33] berichteten nach Kurzzeitexpositionen (45 min – 2 h) von 4 Probanden gegenüber einer mittleren Tetrachlorethen-Konzentration von 1490 mg/m^3 von Reizungen der Augen, Müdigkeit, leichten Schwindel, verstopften Stirnhöhlen und leichten Nasensekretionen. Es wurden in einer weiteren Studie ebenfalls subjektive Wirkungen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Sprechschwierigkeiten und Schwindel von 25–40% der Probanden ($n=17$) berichtet, die einmalig 7 Stunden gegenüber 689 mg/m^3 Tetrachlorethen exponiert wurden [20].

Die Lösungsmittel-Wirkungen von Tetrachlorethen auf das zentrale Nervensystem können aus dem Einbau dieser lipophilen Verbindung in Hirnmembranen resultieren, die die neuronale Leitungsgeschwindigkeit verändern können [10] oder durch Effekte auf spannungsgesteuerte Kanäle [34] oder neuronale Rezeptoren [35]. Eine *in-vitro*-Studie an *Xenopus*-Oozyten, in denen neuronale nikotinische Acetylcholinrezeptoren von Mensch bzw. Ratte exprimiert und die mit $0,065 \text{ mM}$ Tetrachlorethen exponiert waren, zeigte eine deutliche Hemmung (40–62%) dieser Rezeptoren [36].

In einer 5-Wochen-Studie wurden zwei bis vier Probanden fünf Tage die Woche für 1, 3 oder 7,5 Stunden pro Tag gegenüber rund 0, 140, 690 oder 1000 mg/m^3 Tetrachlorethen exponiert. Subjektiv berichtete Wirkungen waren nicht mit der Exposition assoziiert. EEG-Befunde deuteten auf veränderte kortikale Muster bzw. eine kortikale Depression infolge einer 7,5-stündigen Tetrachlorethen-Konzentration von 690 mg/m^3 hin. Eine signifikante Beeinträchtigung von Koordinationsleistungen wurde bei Expositionen gegenüber 690 und 1000 mg/m^3 Tetrachlorethen ermittelt (nur bei Männern untersucht) [37].

In einer Inhalationsstudie mit Freiwilligen ($n=22$) wurden für eine Tetrachlorethen-Exposition von 345 mg/m^3 ($n=10$) signifikante Effekte für die visuell evozierten Potentiale im Vergleich zu einer Tetrachlorethen-Exposition von 69 mg/m^3 ($n=12$) beobachtet. Die Probanden

wurden für 4 Stunden pro Tag an 4 aufeinander folgenden Tagen (Tag 2 bis 5) exponiert. Es gab keine nicht-exponierte Kontrollgruppe, sondern die Studie wurde im Messwiederholungsdesign durchgeführt, bei dem die Probanden an sechs aufeinander folgenden Tagen untersucht wurden. Daher basieren die statistischen Effekte auf den Vergleichen mit dem ersten Untersuchungstag [38]. Die Latenzdifferenzen für die visuell evozierten Potentiale sind nominell relativ gering, dass heißt es kam nur zu einer geringen Verzögerung ereigniskorrelierter Potentiale für sensorische Prozesse im Elektroenzephalogramm, aber diese waren über die vier Expositionstage sehr stabil [32].

4.1.2 Chronische Exposition

In der Arbeitsplatzstudie von Echeverria et al. (1995) [39] wurden 65 Beschäftigte von chemischen Reinigungen untersucht. Die Probanden wurden in Bezug auf die mittlere Tetrachlorethen-Konzentration in drei Expositions-kategorien (niedrig: 76 mg/m^3 , $n=24$; mittel: 160 mg/m^3 , $n=18$; hoch: 280 mg/m^3 , $n=23$) unterteilt. In einer Multivarianzanalyse zeigten sich Störungen visueller Funktionen (z. B. Wiedererkennung, Reproduktion) für die höher exponierte Gruppe im Vergleich zur niedrig-exponierten Gruppe. Es gab keine nicht exponierte Kontrollgruppe.

In einer Arbeitsplatzstudie zeigten sich im Vergleich der Beschäftigten von chemischen Reinigungen („Reiniger“, $n=23$, Tetrachlorethen-Exposition 49 mg/m^3 , 8 h [zeitlich gewichtete durchschnittliche Konzentration]) und Wäschereien („Bügelrinnen“, $n=12$, Tetrachlorethen-Exposition 34 mg/m^3 , 8 h) signifikante Unterschiede für das Farbsehen vor allem im blau-gelben Bereich [40]. Die Studie wurde als Einfach-Blindstudie durchgeführt, die Tester hatten daher keine Information zur Exposition der Probanden. Störfaktoren (Geschlecht, Alter, Alkohol- und Tabakkonsum) wurden berücksichtigt. Die toxikologische Relevanz dieser Befunde ist unklar. In einer Nachfolgeuntersuchung 2 Jahre später konnte trotz verminderter Exposition keine Verbesserung für das Farbsehen verzeichnet werden [41].

Seeber (1989) [42] fand in einer Arbeitsplatzstudie mit 101 Beschäftigten von chemischen Reinigungen (niedrige

Exposition: 83 mg/m^3 , $n=57$; hohe Exposition: 370 mg/m^3 , $n=44$) signifikant verschlechterte Werte für neurophysiologische Parameter (z. B. Aufmerksamkeit, Gedächtnisreproduktion) im Vergleich zu Kontrollpersonen ($n=84$). Jedoch konnten keine Dosis-Wirkungs-Beziehungen ermittelt werden, denn es wurden zum Teil stärkere Effekte bei der niedrigeren Exposition verzeichnet. In einer weiteren Arbeitsplatzstudie mit 60 Beschäftigten aus chemischen Reinigungen mit einer zeitlich gewichteten mittleren Tetrachlorethen Exposition von 100 mg/m^3 ($7\text{--}460 \text{ mg/m}^3$, 4 h) zeigten sich signifikante Verschlechterungen hinsichtlich Reaktionszeit und Aufmerksamkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe ($n=30$). Es konnte keine Korrelation zwischen der Expositions-dauer oder Expositions-höhe und den Testergebnissen verzeichnet werden [43].

In einer Anwohnerstudie (Deutschland) wurden die neurotoxischen Effekte für eine chronische Tetrachlorethen-Exposition auf Personen ($n=14$) untersucht, die in der Nähe von chemischen Reinigungen mit einer mittleren Dauer von 10,6 Jahren (mindestens 1 Jahr) wohnten. Die mittlere Blutkonzentration für Tetrachlorethen lag bei $17,8 \text{ µg/l}$ und die mittlere Innenraumluftkonzentration, die bei den Anwohnern gemessen wurde, betrug $1,36 \text{ mg/m}^3$. Die Testbefunde zeigten signifikante Abweichungen von der Kontrollgruppe ($n=23$, siehe Kapitel 5) bei den neurologischen Verhaltenstests für Aufmerksamkeit, einfache Reaktionszeit und visuelle Erinnerung. Die visuell evozierten Potentiale zeigten keine signifikanten Unterschiede. Die Studie wurde nicht als Blindstudie durchgeführt [44].

4.2 Nephrotoxizität

In einer Arbeitsplatzstudie mit 57 Arbeitern aus 29 chemischen Reinigungen und einer aus dem biologischen Monitoring abgeschätzten Tetrachlorethen-Exposition von 70 mg/m^3 wurde eine signifikant erhöhte Lysozymurie (2fach) und β -Glucuronidase-Aktivität im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gefunden ($n=80$). Die Autoren deuten dies als subklinische Beeinträchtigung der Nierenfunktion [45].

In einer europäischen Querschnittsstudie wurden die renalen Effekte bei 50 Arbeitern (41 Frauen, 9 Männer, mittleres Alter 41 Jahre) aus chemischen Reinigungen untersucht. Diese waren im Mittel 10 Jahre gegenüber Tetrachlorethen exponiert. Gemessene Luftkonzentrationen variierten von „Spuren“ bis 590 mg/m^3 und betragen im Mittel 102 mg/m^3 (15 ml/m^3). Die Blutkonzentrationen an Tetrachlorethen betragen im Mittel $143 \text{ } \mu\text{g/l}$ ($9\text{--}900 \text{ } \mu\text{g/l}$). Als Kontrollgruppe ($n=50$) wurden bezüglich Alter und Geschlecht angepasste Blutspender herangezogen. Im Serum fanden sich signifikant erhöhte Konzentrationen an Laminfragmenten sowie antiglomeruläre Basalmembran-Antikörper für die Arbeiter aus den chemischen Reinigungen. Statistisch signifikante Anstiege wurden auch für 8 von 20 Proteinen im Urin verzeichnet (Albumin, Transferrin, Bürstensaum-Antigene BBA, BB50, HF5, Fibronectin und Alkalische Phosphatase) nach Tetrachlorethen-Exposition. Die Autoren deuteten diese als eine leichte, aber signifikant gestörte Nierenfunktion, die als physiologische Adaptation oder als ein frühes Anzeichen einer Nierenerkrankung angesehen werden kann [46].

Trevisan et al. (2000) [47] fanden in einer Arbeitsplatzstudie mit 40 Arbeiterinnen von chemischen Reinigungen eine signifikant höhere Glutamin-Synthetase-Aktivität (ein Marker für die Schädigung des Pars recta des proximalen Tubulus der Niere) und Tetrachlorethen-Konzentration im Urin im Vergleich zur Kontrollgruppe (45 Büglerinnen). Die durchschnittliche Tetrachlorethen-Exposition in den Betrieben betrug $59,7 \text{ mg/m}^3$.

In einer US-amerikanischen Studie mit 192 Beschäftigten aus chemischen Reinigungen wurden keine Effekte auf gemessene Urinmarker (Gesamt-Protein, Albumin und N-Acetyl-Glucosaminidase-Aktivität im Urin) für renale Effekte gefunden. Die geschätzte mittlere Tetrachlorethen-Konzentration betrug 100 mg/m^3 , die Expositionszeit 11,6 Jahre. Es gab keine Kontrollgruppe [48]. Vyskocil et al. (1990) [49] fanden in einer Untersuchung mit 16 Arbeiterinnen aus chemischen Reinigungen nur einen signifikanten Anstieg der Lysozym-Aktivität, aber keine Korrelation

mit der Expositionshöhe oder Expositionsdauer. Es wurden ebenfalls keine Effekte auf andere Urinmarker (Albumin, β -2-Mikroglobulin, Lactatdehydrogenase, Gesamt-Protein, Glukose) gefunden. Nach Einschätzung der Autoren unterschied sich die Prävalenz von abnormalen Werten biochemischer Parameter in der exponierten Gruppe nicht von der in der Kontrollgruppe. Die Exposition gegenüber Tetrachlorethen variierte zwischen $9\text{--}799 \text{ mg/m}^3$ und betrug im Mittel 157 mg/m^3 . In einer Arbeitsplatzstudie aus den Niederlanden mit 82 Beschäftigten von chemischen Reinigungen (19 Kontrollpersonen) und einer geschätzten mittleren Tetrachlorethen Exposition von $7,9 \text{ mg/m}^3$ ($1\text{--}221 \text{ mg/m}^3$, 8 h) war das renale Retinol-bindende Protein innerhalb des Normbereiches [32] signifikant erhöht. Die anderen untersuchten Parameter (N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase, β -Galactosidase, Alanin-Amino-peptidase, Gesamt-Protein, Albumin) für renale Effekte waren unverändert, es gab keine Korrelation mit der Expositionshöhe [50].

4.3 Hepatotoxizität

In einer Arbeitsplatzstudie mit 27 Beschäftigten von chemischen Reinigungen (26 Kontrollpersonen) und einer geschätzten mittleren Tetrachlorethen Exposition von 110 mg/m^3 ($2,8\text{--}570 \text{ mg/m}^3$, 8 h) fanden sich bei sonographischen Untersuchungen veränderte Leberparenchym-Befunde unterschiedlicher Ausprägungen (leicht 13/27, mäßig bis stark 5/27) im Vergleich zur Kontrolle (leicht 4/26, mäßig bis stark 6/26). Serumparameter für Leberfunktionsstörungen (Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, γ -Glutamyltransferase, alkalische Phosphatase, Gesamt-Bilirubin) waren nicht signifikant verändert [51]. In weiteren Arbeitsplatzstudien konnten ebenfalls keine statistisch signifikanten Effekte für den Großteil der untersuchten Parameter (Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, γ -Glutamyltransferase, alkalische Phosphatase, Lactat-Dehydrogenase) für eine veränderte Leberfunktion nachgewiesen werden [52, 53].

4.4 Hämato- und Immunotoxizität

Der Einfluss einer Tetrachlorethen-Exposition auf immunologische und hämatologische Parameter wurde in einer Arbeitsplatzstudie mit 40 männlichen Arbeitern in chemischen Reinigungen in Ägypten untersucht. Die mittlere Tetrachlorethen-Exposition betrug bis zu 960 mg/m^3 (140 ml/m^3) und die mittlere Expositionsdauer 7 Jahre. In der Gruppe der Arbeiter fand sich eine signifikant verringerte Erythrozyten-Anzahl und Hämoglobin-Konzentration sowie erhöhte Leukozyten-Anzahl (gesamt) und Lymphozyten-Anzahl im Vergleich zur Kontrolle (angepasst bezgl. Alter und Tabakkonsum). Darüber hinaus waren verschiedene immunologische Parameter (Subpopulation für T-Lymphozyten und natürliche Killerzellen, IgE, Interleukin-4) erhöht, die auf eine Verstärkung der Th2-Antwort schließen lassen könnten [54].

In einer kleinen Querschnittsstudie mit 21 Arbeitern in einem chemischen Reinigungsbetrieb und 16 Kontrollen (gleicher Betrieb) wurden mehrere immunologische Parameter untersucht und mit Labor-Referenzwerten von Blutspendern ($n=41$) und gesunden Probanden aus der Region verglichen. Die Tetrachlorethen-Konzentration in der Ausatemluft der Arbeiter variierte zwischen 9 und 344 mg/m^3 am Ende der 8 Stunden Arbeitsschicht. Im Vergleich zur Kontrolle (gleicher Betrieb) hatten die exponierten Arbeiter erhöhte Serumspiegel für das C3- und C4-Protein sowie erhöhte IgA-Konzentrationen im Speichel. Im Vergleich mit den Blutspendern hatten die exponierten Arbeiter erhöhte C3-Serumspiegel, und die Anzahl der T-Lymphozyten war verringert. Allerdings zeigten sich im Vergleich der Kontrollen (gleicher Betrieb) mit Labor-Referenzwerten von Blutspendern ebenfalls einige abnormale immunologische Parameter (z. B. IgG, C4-Protein, α -2-Makroglobulin) [55].

Fall-Kontroll-Studien, die das Risiko für Autoimmunerkrankungen im Zusammenhang mit einer Tetrachlorethen-Konzentration untersuchten, konnten keine signifikante Assoziation ermitteln [27].

4.5 Mutagenität

In der Mehrzahl der *in-vitro* Untersuchungen in Bakterien, Hefen und Säugerzellen zeigten sich keine genotoxischen Eigenschaften von Tetrachlorethen. Einige positive Befunde in Bakterien könnten von einer Verunreinigung des Tetrachlorethen herrühren. Mehrere kleine Querschnittsstudien haben genotoxische und zytogenetische Effekte (z. B. Schwesterchromatidenaustausch, Chromosomenaberrationen) und Marker für oxidativen Stress (8-Hydroxydesoxyguanosin) im Zusammenhang mit einer beruflichen Exposition gegenüber Tetrachlorethen untersucht und auch hier ist die Mehrzahl der Befunde negativ [27]. In der Gesamtschau der Daten ist kein genotoxisches Potential für Tetrachlorethen erkennbar. Für einige Metabolite des Glutathion-Stoffwechsels (Trichlorvinylglutathion, N-acetyl-S-Trichlorvinyl-L-Cystein) sind genotoxische Eigenschaften dokumentiert [27]. Dieser Stoffwechselweg spielt bei Ratten jedoch eine deutlich größere Rolle als beim Menschen.

4.6 Kanzerogenität

Aus einzelnen Untersuchungen am Arbeitsplatz ergeben sich teilweise Hinweise für ein kanzerogenes Potential beim Menschen aufgrund der Exposition gegenüber Tetrachlorethen. Dazu zählt ein mögliches gehäuftes Auftreten von Harnblasenkrebs im Zusammenhang mit langjährigen hohen Tetrachlorethen-Belastungen am Arbeitsplatz [56, 57]. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind jedoch nicht konsistent, und mögliche kanzerogene Effekte treten erst bei sehr hohen Tetrachlorethen-Konzentrationen auf [3, 27, 32].

In weiteren Arbeitsplatz-Studien wurde das Krebsrisiko für weitere Zielorgane im Zusammenhang mit einer Beschäftigung in chemischen Reinigungen bzw. einer Tetrachlorethen-Exposition untersucht [3, 27, 32]. Dazu gehörten zum Beispiel Speiseröhre, Niere, Leber oder Gebärmutter. Ein Zusammenhang zwischen Tetrachlorethen-Exposition und der Entstehung von Krebs an diesen und weiteren Zielorganen konnte nicht eindeutig und konsistent belegt werden [3, 27, 32].

4.7 Reproduktionstoxizität

Fruchtbarkeitsstörungen

In einigen Arbeitsplatzstudien wurden erhöhte Raten für spontanen Abort bei Arbeiterinnen in chemischen Reinigungen ermittelt [10, 58–64]. In anderen konnte dieser Zusammenhang nicht aufgezeigt werden [65–67]. Bei Frauen ($n=17$) von Beschäftigten in chemischen Reinigungen wurden etwas verlängerte Zeitspannen bis zum Eintreten einer Schwangerschaft ermittelt. Die Datenlage für einen spezifischen Zusammenhang mit der Exposition gegenüber Tetrachlorethen ist aber aufgrund einer eingeschränkten Belastbarkeit der Studien bzgl. Expositionserfassung, möglicher Koexpositionen und geringer Anzahl an Exponierten begrenzt [32]. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass eine berufliche Tetrachlorethen-Exposition die Fruchtbarkeit von Männern beeinflussen kann. Die Spermioграмme der beruflich exponierten Männer ($n=34$), waren zwar innerhalb des Normalbereiches (nach Standard klinischen Parametern), wiesen aber dennoch leichte Unterschiede für die Morphologie der Spermien auf (z. B. höhere Anzahl von Spermien mit rundem Kopf) [68, 69]. Es gibt keine Hinweise auf eine Assoziation zwischen väterlicher Tetrachlorethen-Exposition und spontanen Aborten [32].

Entwicklungsstörungen

Es gibt keine Hinweise auf eine Assoziation einer Tetrachlorethen-Exposition mit einer erhöhten Anzahl von Totgeburten, angeborenen Fehlbildungen oder reduziertem Geburtsgewicht [7].

4.8 Geruchswahrnehmung

Die Geruchswahrnehmungsschwelle von Tetrachlorethen in der Luft beträgt 8 mg/m^3 [3, 70].

5. Bewertung

Daten zur gesundheitlichen Wirkung einer inhalativen Exposition gegenüber Tetrachlorethen beim Menschen liegen hauptsächlich aus Arbeitsplatzstudien mit Beschäftigten aus chemischen Reinigungen, aber auch aus Studien mit Freiwilligen und Anwohnern vor. Grundsätzlich

weisen alle diese Studien gewisse Schwächen auf, vor allem in Bezug auf die Kontrolle der Tetrachlorethen-Exposition. Die meisten Studien lieferten keine Informationen über die Dosis-Wirkungs-Beziehungen. In einigen Studien waren die beobachteten Effekte mit der Beschäftigung in einer chemischen Reinigung assoziiert und damit mit üblicherweise gemessenen Tetrachlorethen-Expositionen von etwa 100 mg/m^3 bei Trockenreinigungsvorgängen. Darüber hinaus ist es in Studien mit beruflicher Exposition oft nicht möglich, akute Effekte von chronischen Effekten zu unterscheiden. Dennoch zeigen die Studien als Ganzes kritische Effekte beim Menschen für eine berufsbedingte Exposition gegenüber Tetrachlorethen. Die wichtigsten toxikologischen Endpunkte sind Neurotoxizität und Nephrotoxizität.

Mehrere Arbeitsplatzstudien untersuchten die Auswirkungen auf die Nierenfunktion in Bezug auf eine Tetrachlorethen-Exposition [45–50]. Es gibt einige Hinweise, dass Tetrachlorethen leichte, aber signifikante Nierenfunktionsstörungen hervorrufen kann, die als physiologische Adaption oder als ein frühes Anzeichen einer Nierenerkrankung angesehen werden können. Es ist jedoch schwierig, die niedrigste Effekt-Konzentration zu bestimmen. Die belastbarste der verfügbaren Studien untersuchte eine Vielzahl von Serum- und Harnmarkern für die Nierenfunktion bei 50 Beschäftigten in chemischen Reinigungen, die für durchschnittlich 10 Jahre gegenüber einer mittleren Tetrachlorethen-Konzentration von 102 mg/m^3 exponiert waren. Mittlere Werte von nahezu allen Harnmarkern waren in der exponierten Gruppe höher, und einige dieser Unterschiede waren statistisch signifikant. Obwohl keine Korrelation zwischen renalen Veränderungen und Dauer oder Intensität der Exposition sichtbar war, könnten die Veränderungen eine frühe Phase der fortschreitenden Nierenerkrankung darstellen [3, 30, 46].

Mehrere Studien untersuchten die neurotoxischen Effekte einer Tetrachlorethen-Exposition [39–44] und es fanden sich Störungen für das Farbsehen (Blau-Gelb) und für visuelle Funktionen (z. B. visuelle Erinnerung). Gemäß WHO (2006, 2010) [3, 30] ist die belastbarste Studie, die Arbeitsplatzstudie von Seeber (1989) [42],

in der signifikant verschlechterte Werte für neurophysiologische Parameter (z. B. Aufmerksamkeit, Gedächtnisreproduktion) im Vergleich zu Kontrollpersonen für 2 unterschiedliche Tetrachlorethen-Expositionen (niedrige Exposition: 83 mg/m³; hohe Exposition: 370 mg/m³) beobachtet wurden. Es konnte jedoch keine Dosis-Wirkungs-Beziehungen ermittelt werden, da bei der niedrigeren Exposition zum Teil stärkere Effekte verzeichnet wurden. Aufgrund dieser fehlenden Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde die Studie von der US-amerikanischen Umweltbehörde nicht berücksichtigt [7]. Effekte auf das Farbsehen (Blau-Gelb-Störung) wurden in der Arbeitsplatzstudie von Cavalleri et al. (1994) [40] bei vergleichsweise geringen Tetrachlorethen-Expositionen beobachtet. Allerdings sind dieser Zusammenhang und seine toxikologische Relevanz schwer zu interpretieren. Neurotoxische Effekte wurden auch in einer Anwohnerstudie mit sehr niedrigen Tetrachlorethen-Konzentrationen in der Innenraumluft berichtet [44], aber das Studienkonzept ist insbesondere im Hinblick auf die Auswahl der Kontrollen als kritisch anzusehen [30]. Die Daten zur Neurotoxizität aus Arbeitsplatzstudien erlauben darüber hinaus keine Unterscheidung zwischen akuten Effekten und Wirkungen von wiederholten Expositionen [30].

Es gibt nur wenige Hinweise auf eine krebserzeugende Wirkung einer Tetrachlorethen-Exposition beim Menschen. Für einen möglichen Zusammenhang mit Harnblasenkrebs liegen keine mechanistischen Studien vor, die solch einen Mechanismus belegen würden [27]. Die verfügbaren Studien haben in der Regel keine guten Informationen zur Expositionshöhe, da sie häufig nur mit der Beschäftigung in chemischen Reinigungen assoziiert sind, und Daten bezüglich der Exposition gegenüber anderen Lösungsmitteln fehlen. Für Tetrachlorethen ist in der Mehrheit der Untersuchungen kein genotoxisches Potential erkennbar, jedoch sind für einige Metaboliten des Glutathion-Stoffwechsels genotoxische Eigenschaften dokumentiert. In tierexperimentellen Untersuchungen (Ratte, Maus) zeigen sich klare kanzerogene Effekte für eine inhalative Tetrachlorethen-Exposition mit erhöhten Inzidenzen für Lebertumore in Mäusen

und Nierentumoren in der Ratte. Für die Entstehung dieser Tumore wurden nicht-genotoxische Mechanismen postuliert, die im Zusammenhang mit dem spezies-spezifischen Tetrachlorethen-Metabolismus stehen. Die WHO (2010) [3] schlussfolgert daher, dass die Kanzerogenität nicht als kritischer Endpunkt angesehen wird, da Tetrachlorethen nicht genotoxisch ist, und es Unsicherheiten bezüglich der Ergebnisse aus epidemiologischen Studien und der Relevanz der Kanzerogenität im Tierversuch für den Menschen gibt.

Aus Sicht der DFG (2017) [32] ergeben sich aus den vorliegenden epidemiologischen Studien allenfalls gewisse Verdachtsmomente für eine kanzerogene Wirkung von Tetrachlorethen beim Menschen. Auch nach Einschätzung der IARC (2014) [27] zeigt die Datenlage nur begrenzte Hinweise (limited evidence) für eine Kanzerogenität beim Menschen. Hierzu zählt in erster Linie ein mögliches gehäuftes Auftreten von Harnblasenkrebs im Zusammenhang zu langjährigen hohen Tetrachlorethen-Belastungen am Arbeitsplatz [56, 57]. Nach Einschätzung der DFG (2017) [32] fehlen jedoch belastbare mechanistische Hypothesen für einen Zusammenhang zwischen Tetrachlorethen-Belastungen am Arbeitsplatz und der in diesen Studien festgestellten Entstehung von Harnblasenkrebs bei den exponierten Arbeitern. Zudem wird die Expositionserfassung in den Studien teilweise als nicht ausreichend angesehen. Eine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung ist nicht zu erkennen [32].

Es gibt einige Hinweise, dass eine Tetrachlorethen-Exposition mit einem veränderten Blutbild und einem Effekt auf Immunparameter, die eine Aktivierung des Immunsystems anzeigen, einhergeht [54, 55]. Diese Befunde sind jedoch inkonsistent und die Studiengröße war für die Mehrheit der Studien zu gering. Darüber hinaus konnte kein Mechanismus für die immunotoxische Wirkung identifiziert werden [27].

In einigen Arbeitsplatzstudien wurden zwar erhöhte Raten für spontanen Abort bei Arbeiterinnen in chemischen Reinigungen ermittelt [58–64], aber die Datenlage zur Tetrachlorethen induzierten Reproduktionstoxizität ist insgesamt sehr begrenzt [32].

5.1 Bestehende Regelungen

Im europäischen Gefahrstoffrecht (EG Nr. 1272/2008 Annex VI) ist Tetrachlorethen gemäß den CLP-Kriterien als Kanzerogen der Kategorie 2 eingestuft, jedoch nicht als mutagen [71].

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG (MAK-Kommission) hat Tetrachlorethen hinsichtlich des Risikos einer Fruchtschädigung in Gruppe C (*eine fruchtschädigende Wirkung braucht bei Einhaltung des MAK- und BAT-Wertes nicht befürchtet zu werden*) eingestuft und hinsichtlich einer krebserzeugenden Wirkung in Kategorie 3 B (*„aus in-vitro- oder aus Tierversuchen liegen Anhaltspunkte für eine krebserzeugende Wirkung vor, die jedoch zur Einordnung in eine andere Kategorie nicht ausreichen“*) [32]. Die vorliegenden Humandaten weisen nicht auf ein genotoxisches Potential hin, daher erfolgte keine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene [32]. Als empfindlichster Endpunkt wurden die neurotoxischen Effekte in einer Probandenstudie mit wiederholter 4-stündiger Exposition [72] angesehen und es wurde daher eine maximale Arbeitsplatz-Konzentration von 69 mg Tetrachlorethen/m³ (10 ml/m³) empfohlen.

Der Europäische Wissenschaftliche Ausschuss für Expositionsbegrenzungen am Arbeitsplatz (EU-SCOEL) [31] bezieht sich in seinen Schlussfolgerungen auf die Ausführungen einer gemeinsamen nordeuropäischen und niederländischen Expertengruppe (NEG-DECOS) [73]. Als kritischer Endpunkt für eine Tetrachlorethen-Exposition wurden hier die neurotoxische Effekte (Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Sprech- und Konzentrationschwierigkeiten) in einer Studie mit Freiwilligen angesehen, die für 5 Tage gegenüber 0, 138, 689 und 1034 mg/m³ Tetrachlorethen exponiert wurden. Es wurde ein Arbeitsplatzgrenzwert von 138 mg Tetrachlorethen/m³ (20 ml/m³) abgeleitet. [31]

Der Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) hat 2012 basierend auf der Begründung von EU-SCOEL und NEG-DECOS einen Arbeitsplatzgrenzwert von 138 mg Tetrachlorethen/m³ (20 ml/m³) festgelegt [74]. International schwanken die Arbeits-

platzgrenzwerte für Tetrachlorethen zwischen 41 mg/m^3 (6 ml/m^3) und 345 mg/m^3 (50 ml/m^3) [74]. Eine Absenkung auf $69 \text{ mg Tetrachlorethen/m}^3$ wird derzeit diskutiert.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) [3] hat 2010 in ihren Leitlinien für die Innenraumluftqualität einen Leitwert für Tetrachlorethen in der Innenraumluft von $0,25 \text{ mg/m}^3$ abgeleitet. Als kritischer Endpunkt wurden die renalen Effekte aus der Studie von Mutti et al. (1992) [46] mit einem LOAEC von 100 mg/m^3 verwendet. Es wurden ein Zeitfaktor von 4,2 für die kontinuierliche Exposition, ein Extrapolationsfaktor von 10 für die Verwendung eines LOAECs und ein Extrapolationsfaktor von 10 für die interindividuelle Variabilität angewendet [3].

Die US-amerikanische Umweltbehörde (US-EPA) hat 2012 auf Basis der neurotoxischen Effekte in den Arbeitsplatzstudien für das gestörte Blau-Gelb-Farbsehen [40] und für die Störungen visueller Funktionen [39] eine Referenz-Konzentration (RfC) von $0,04 \text{ mg/m}^3$ für die inhalative Exposition gegenüber Tetrachlorethen abgeleitet [7]. Aus Sicht des AIR ist dieser Wirkendpunkt für eine Richtwertableitung nicht geeignet, da die mit dem herangezogenen Test (Lanthony-D15) erzielten Ergebnisse als wenig belastbar angesehen werden.

Die US-amerikanische Behörde für toxische Substanzen und zur Registrierung von Erkrankungen (ATSDR) [10] hat 2014 in einem Entwurf zur öffentlichen Kommentierung eine minimale Risiko-Konzentration (MRL) von $0,04 \text{ mg/m}^3$ ($0,006 \text{ ml/m}^3$) für die chronische Inhalation von Tetrachlorethen vorgeschlagen. Es wurde die Studie von Cavalieri et al. (1994) [40] mit einem LOAEC von 49 mg/m^3 für die signifikanten Störungen beim Farbsehen (Blau-Gelb) herangezogen und ein Zeitfaktor von 4,2 für die kontinuierliche Exposition, jeweils ein Extrapolationsfaktor von 10 für die Verwendung eines LOAECs und für die intrahumane Variabilität sowie ein Faktor von 3 für Unsicherheiten bezüglich der unzureichenden Datenlage für immunotoxische Effekte im Niedrigdosisbereich angewendet [10]. Zum Vergleich, die US-amerikanische Umweltbehörde bewertet die Befunde für die

Büglerinnen (Tetrachlorethen-Exposition von 34 mg/m^3) in der herangezogenen Studie nicht als NOAEC, da die berichteten Konzentrationen vollständig in der Konzentrationsspanne lagen, welche für den LOAEC (Tetrachlorethen-Exposition von 49 mg/m^3) herangezogen wurde [7].

5.2 Ableitung von Richtwerten für Tetrachlorethen in der Innenraumluft

Auf der Grundlage der Erkenntnisse aus Arbeitsplatzstudien hat die DFG (2017) [32] auch in ihrer aktuellen Bewertung Tetrachlorethen nach wie vor in die Kanzerogenitäts-Kategorie 3B eingestuft. Da Tetrachlorethen beim Menschen kein nennenswertes genotoxisches Potential aufweist und die Kanzerogenität nicht den sensibelsten Wirkendpunkt darstellt, ist somit nach Auffassung der DFG (2017) [32] die Ableitung von MAK- und BAT-Beurteilungswerten möglich. Auch die WHO kam 2010 [3] zur gleichen Einschätzung und hat für Tetrachlorethen einen Beurteilungswert für die Innenraumluft auf Grundlage der nicht kanzerogenen Wirkung abgeleitet.

Der Ausschuss für Innenraumrichtwerte schließt sich den Einschätzungen von WHO (2010), IARC (2014) und DFG (2017) [3, 27, 30] mit Blick auf die Bewertung des kanzerogenen Potentials von Tetrachlorethen für den Menschen an. Da keine hinreichenden Hinweise auf eine krebserzeugende Wirkung und mutagene Wirkung von Tetrachlorethen vorliegen, ist aus Sicht des Ausschusses nach dem Basisschema [2] die Ableitung von Richtwerten für Tetrachlorethen möglich.

Gemäß Basisschema [2] sind zur Ableitung von Richtwerten vorrangig Humanstudien zu verwenden. Langzeitstudien mit chronischer Exposition gegenüber Tetrachlorethen liegen hauptsächlich als Arbeitsplatzstudien vor. In der Gesamtchau der Daten zeigt sich, dass die Daten zu den nephrotoxischen und neurotoxischen Effekten im Menschen am validesten sind. Als kritische Studie zieht der Ausschuss die chronische Arbeitsplatzstudie von Mutti et al. (1992) [46] heran und folgt damit den Ausführungen der WHO (2010) [3]. In dieser Studie wurden leicht,

aber signifikant gestörte Nierenfunktionen für eine mittlere Tetrachlorethen-Exposition von 102 mg/m^3 dokumentiert.

Richtwert II

In der Studie von Mutti et al. (1992) [46] wurden renale Effekte bei einer mittleren beruflich bedingten Tetrachlorethen-Konzentration von 102 mg/m^3 (15 ml/m^3) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe beobachtet. Die Beschäftigten der chemischen Reinigung waren im Mittel 10 Jahre gegenüber Tetrachlorethen exponiert. Der Ausschuss betrachtet diese Effekte als LOAEC und folgt damit den Ausführungen der WHO (2010) [3].

Für die Ableitung des Richtwertes II werden folgende Extrapolationsfaktoren verwendet:

Es handelt sich um eine Langzeitstudie am Menschen, daher müssen keine Extrapolationsfaktoren für die Studiendauer oder für Interspezies-Unterschiede verwendet werden.

Für die Anpassung an eine kontinuierliche Exposition von 8 auf 24 h und von 5 auf 7 Tage wird ein Faktor von $24/8 \cdot 7/5 = 4,2$ herangezogen.

Die interindividuelle Variabilität der Bevölkerung wird mit einem Faktor 10 berücksichtigt.

Nach dem Basisschema [2] ist zu erörtern, ob ein zusätzlicher Faktor zum Schutz von Kindern erforderlich ist. Da Tetrachlorethen aufgrund seiner Lipophilie tief in die Atemwege eindringen kann und die bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen erhöhte Atemrate zu einer erhöhten systemischen Verfügbarkeit von Tetrachlorethen führt, hält der Ausschuss die Verwendung eines zusätzlichen Kinderfaktors von 2 für angemessen.

Damit ergibt sich als Richtwert II: $102 \text{ mg/m}^3 \cdot [4,2 \times 10 \times 2] = 1,21 \text{ mg/m}^3$. Der Ausschuss für Innenraumrichtwerte legt als Richtwert II $1 \text{ mg Tetrachlorethen/m}^3$ (gerundet) fest.

Richtwert I

Für die renalen Effekte wurde in der kritischen Studie keine NOAEC ermittelt. Zur Extrapolation einer Effekt-Konzentration ohne nachteilige gesundheitliche Auswirkungen aus der LOAEC wird ein Standardfaktor von 10 herangezogen. Ausgehend vom Richtwert II ergibt sich

Tab. 1 Derivation of indoor air guide values for tetrachloroethene: key data

Parameter	Value/Descriptor	Dimension	Comments
General Information			
CLP Index No	602-028-00-4		
EC No	204-825-9		
CAS No	127-18-4		
CLP CMR Classification	Carc. 2		EC No 1272/2008 Annex VI
Indoor Air Guide Value Status	Final		
Guide Value II	1	mg/m ³	
Guide Value I	0.1	mg/m ³	
Conversion factor 1 ml/m ³ =	6.89	mg/m ³	
Year	2017		
Database			
Keystudy	Mutti et al. 1992		Mutti et al. 1992, Lancet. 1992, 340 (8813):189–193
Species	human		occupational
Route/Type of Study	Inhalation		whole body
Study length	chronic		mean duration 10 years
Inhalative exposure duration	8 h/d, 5d/w		
Critical endpoint	renal effects		
POD	LOAEC		
POD	102	mg/m ³	
Assessment factors			
Dose – response assessment factor	n.a.		
Adjusted exposure duration factor (time scaling)	4.2		8 h/d, 5d/w to 24 h/d, 7d/w
Adjusted study length factor	1		
Route-to-route extrapolation factor	n.a.		
Adjusted absorption factor (inhalative/oral)	n.a.		
Interspecies factor	n.a.		
Intraspecies factors	10		General population, Kinetic + dynamic
Sensitive population factor	2		Children
Other adjustment factors Quality of whole database	n.a.		
Result			
Total assessment Factor (TAF)	84		
POD/TAF	1.21	mg/m ³	Rounded guide value II: 1 mg/m ³
Guide Value II/10	0.1	mg/m ³	Guide value I: 0.1 mg/m ³

als Richtwert I: 1 mg/m³: 10=0,1 mg/m³. Der Ausschuss für Innenraumrichtwerte legt als Richtwert I 0,1 mg Tetrachloroethen/m³ Innenraumluft fest.

Eine Zusammenfassung der wesentlichen Schritte zur Ableitung von Richtwerten für Tetrachloroethen in der Innenraumluft gibt **Tab. 1**.

Anmerkungen

Der Text dieser Empfehlung wurde von Dr. Susanne Rudzok und Dr. Martin Kraft mit Beiträgen von (in alphabetischer Reihenfolge) Dr. Małgorzata Dębiak, Herbert Grams, Thomas Lahrz, Dr. Inge Mangelsdorf, Dr. Helmut Sagunski und Dr. Katrin Schröder erarbeitet und vom Ausschuss für Innenraumrichtwerte am 15.03.2017 verabschiedet. Die Literaturrecherche wurde im Dezember 2016 abgeschlossen.

Literatur

2. BImSchV (1990) Zweite Verordnung zur Durchführung des Bundes-Immissionsschutzgesetzes (Verordnung zur Emissionsbegrenzung von leichtflüchtigen halogenierten organischen Verbindungen - 2. BImSchV) vom 10. Dezember 1990 (BGBl. I S. 2694), zuletzt geändert durch Artikel 78 der Verordnung vom 31. August 2015 (BGBl. I S. 1474)
- Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte (2012) Richtwerte für die Innenraumluft: erste Fortschreibung des Basisschemas. Bundesgesundheitsblatt 55:279–290
- WHO (World Health Organization) (2010) WHO Guidelines for indoor air quality: selected pollutants. Tetrachloroethylene. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/128169/e94535.pdf. Zugegriffen: 12. Juli 2017
- UBA (Umweltbundesamt). Schulz C, Ullrich D, Pick-Fuß H, Seiwert M, Conrad A, Brenske KR, Hünken A, Lehmann A, Kolossa-Gehring M (2010) Kinder-Umwelt-Survey (KUS) 2003/06. Innenraumluft – Flüchtige organische Verbindungen in der Innenraumluft in Haushalten mit Kindern in Deutschland. Schriftreihe Umwelt & Gesundheit 03/2010. <http://www.uba.de/uba-info-medien/4011.html>. Zugegriffen: 14. Sept. 2017
- Hofmann H, Plieninger P (2008) Bereitstellung einer Datenbank zum Vorkommen von flüchtigen organischen Verbindungen in der Raumluft. Forschungsbericht 205 61 243. Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute (AGÖF) e. V., im Auftrag des Umweltbundesamts. <http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/long/3637.pdf>. Zugegriffen: 12. Juli 2012
- Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute e. V. (2013) AGÖF-Orientierungswerte für flüchtige organische Verbindungen in der Raumluft, Fassung 28.11.2013. http://www.agoef.de/fileadmin/user_upload/dokumente/orien-

- terierungswerte/AGOEF-VOC-Orientierungswerte-2013-11-28.pdf. Zugegriffen: 2. Febr. 2017
7. US-EPA (2012) Toxicological Review of Tetrachloroethylene (Perchloroethylene) (CAS No. 127-18-4) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). Februar 2012. EPA/635/R-08/011 F. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0106tr.pdf. Zugegriffen: 12. Juli 2017
 8. Monster AC, Boersma G, Steenweg H (1979) Kinetics of tetrachloroethylene in volunteers: Influence of exposure concentration and work load. *Int Arch Occup Environ Health* 42:303–309
 9. Chiu WA, Micallef S, Monster AC, Bois FY (2007) Toxicokinetics of inhaled trichloroethylene and tetrachloroethylene in humans at 1 ppm: empirical results and comparisons with previous studies. *Toxicol Sci* 95(1):23–36
 10. ATSDR (2014) Draft Toxicological Profile for Tetrachloroethylene. U.A. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta 2014. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp18.pdf>. Zugegriffen: 12. Juli 2017
 11. Pegg DG, Zempel JA, Braun WH, Watanabe PG (1979) Disposition of tetrachloro(14 C)ethylene following oral and inhalation exposure in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 51:465–474
 12. Dallas CE, Chen XM, Muralidhara S, Varkonyi P, Tackett RL, Bruckner JV (1994) Use of tissue disposition data from rats and dogs to determine species differences in input parameters for a physiological model for perchloroethylene. *Environ Res* 67:54–67
 13. Riihimäki V, Pfäffli P (1978) Percutaneous absorption of solvent vapours in man. *Scand J Work Environ Health* 4:73–85
 14. Lukaszewski T (1979) Acute tetrachloroethylene fatality. *Clin Toxicol* 15:411–415
 15. Levine B, Fierro MF, Goza SW, Valentour JC (1981) A tetrachloroethylene fatality. *J Forensic Sci* 26:206–209
 16. Gearhart JM, Mahle DA, Greene RJ et al (1993) Variability of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model parameters and their effects on PBPK model predictions in a risk assessment for perchloroethylene (PCE). *Toxicol Lett* 68:131–144
 17. Schreiber JS (1993) Predicted infant exposure to tetrachloroethene in human breastmilk. *Risk Anal* 13:515–524
 18. Schreiber JS (1997) Transport of organic chemicals to breast milk: Tetrachloroethene case study. In: Kacew S, Lambert G (Hrsg) *Environmental toxicology and pharmacology of human development*. Taylor and Francis, Washington DC, S 95–143
 19. Schreiber JS, Hudnell HK, Geller AM et al (2002) Apartment residents' and day care workers' exposures to tetrachloroethylene (perc) and deficits in visual contrast sensitivity. *Environ Health Perspect* 110:655–664
 20. Stewart RD, Baretta ED, Dodd HC, Torkelson TR (1970) Human Exposure to Tetrachlorethen. *Arch Environ Health* 20(2):225–229
 21. Landesamt für Arbeitsschutz, Verbraucherschutz, Gesundheit (LAVG) (2016) Handlungsanleitung zur guten Arbeitspraxis, Tetrachlorethen (PER)- Exposition von Beschäftigten bei Tätigkeiten in Chemischreinigungen. https://www.baua.de/DE/Angebote/Publikationen/Kooperation/Chemischreinigungen.pdf?__blob=publicationFile&v=2. Zugegriffen: 14. Sept. 2017
 22. Savolainen H, Pfäffli P, Tengen M, Vainio H (1977) Biochemical and behavioural effects of inhalation exposure to tetrachloroethylene and dichloromethane. *J Neuropathol Exp Neurol* 36:941–949
 23. Schumann AM, Quast JF, Watanabe PG (1980) The pharmacokinetics and macromolecular interactions of perchloroethylene in rats as related to oncogenicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 55:207–219
 24. Ghantous H, Danielsson BR, Dencker L, Gorczak J, Vesterberg O (1986) Trichloroacetic acid accumulates in murine amniotic fluid after tri- and tetrachloroethylene inhalation. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 58:105–114
 25. Dallas CE, Chen XM, O'Barr K, Muralidhara S, Varkonyi P, Bruckner JV (1994) Development of a physiologically based pharmacokinetic model for perchloroethylene using tissue concentration–time data. *Toxicol Appl Pharmacol* 128:50–59
 26. Lash LH, Parker JC (2001) Hepatic and renal toxicities associated with perchloroethylene. *Pharmacol Rev* 53:177–208
 27. IARC (2014) Trichloroethylen, Tetrachloroethylen, und some other chlorinated agents. Lyon, IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 106, 219–351. Lyon, International Agency for Research on Cancer. <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol106/mono106-002.pdf>. Zugegriffen: 12. Juli 2017
 28. Völkel W, Friedewald M, Lederer E, Pahlser A, Parker J, Dekant W (1998) Biotransformation of perchloroethylene: dose dependent excretion of trichloroacetic acid, dichloroacetic acid, and N-acetyl-S-(trichlorovinyl)-L- cysteine in rats and humans after inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol* 153:20–27
 29. Birner G, Rutkowska A, Dekant W (1996) N-Acetyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cysteine and 2,2,2-trichloroethanol. Two novel metabolites of tetrachloroethylene in humans after occupational exposure. *Drug Metab Dispos* 24:41–48
 30. WHO (2006) Concise international chemical assessment document 68: Tetrachloroethene. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Programme on Chemical Safety. <http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicad68.pdf>. Zugegriffen: 12. Juli 2017
 31. EU-SCOEL (2009) Recommendation of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Tetrachloroethylene (Perchloroethylene). SCOEL/SUM/133. Juni 2009. ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=6409&langId=en. Zugegriffen: 12. Juli 2017
 32. DFG (2017) Tetrachlorethen. [MAK Value Documentation in German language]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 2(2):878–985. Nachtrag 2017. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb12718d0063/pdf>. Zugegriffen: 12. Juli 2017
 33. Rowe VK, McCollister D, Spencer HC, Adams EM, Irish DD (1952) Vapor toxicity of tetrachloroethylene for laboratory animals and human subjects. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med* 5:566–579
 34. Shafer TJ, Bushnell PJ, Benignus VA, Woodward JJ (2005) Perturbation of voltage-sensitive Ca²⁺ channel function by volatile organic solvents. *J Pharmacol Exp Ther* 315(3):1109–1118
 35. Bushnell PJ, Kavlock RJ, Crofton KM, Weiss B, Rice DC (2010) Behavioral toxicology in the 21st century: challenges and opportunities for behavioral scientists. Summary of a symposium presented at the annual meeting of the neurobehavioral teratology society, June, 2009. *Neurotoxicol Teratol* 32:313–328
 36. Bale AS, Meacham CA, Benignus VA, Bushnell PJ, Shafer TJ (2005) Volatile organic compounds inhibit human and rat neuronal nicotinic acetylcholine receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 205:77–88
 37. Hake CL, Stewart RD (1977) Human exposure to tetrachloroethylene: Inhalation and skin contact. *Environ Health Perspect* 21:231–238
 38. Altmann L, Wiegand H, Bottger A, Elstermeier F, Winneke G (1992) Neurobehavioral and neurophysiological outcomes of acute repeated perchloroethylene exposure. *Applied Psychology*. *Int Rev* 41(3):269–279
 39. Echeverria D, White RF, Sampaio C (1995) A behavioural evaluation of PCE exposure in patients and dry cleaners: a possible relationship between clinical and preclinical effects. *J Occup Environ Med* 37:667
 40. Cavalleri A, Gobba F, Paltrinieri M, Fantuzzi G, Righi E, Aggazzotti G (1994) Perchloroethylene exposure can induce colour vision loss. *Neurosci Lett* 179:162–166
 41. Gobba F, Righi E, Fantuzzi G, Predieri G, Cavazzuti L, Aggazzotti G (1998) Two-year evaluation of perchloroethylene-induced color-vision loss. *Arch Environ Health* 53:196–198
 42. Seeber A (1989) Neurobehavioral toxicity of long-term exposure to tetrachloroethylene. *Neurotoxicol Teratol* 11:579–583
 43. Ferroni C, Selis L, Mutti A, Folli D, Bergamaschi E, Franchini I (1992) Neurobehavioral and neuroendocrine effects of occupational exposure to perchloroethylene. *Neurotoxicology* 13:243–247
 44. Altmann L, Neuhann HF, Krämer U, Witten J, Jeremann E (1995) Neurobehavioral and neurophysiological outcome of chronic low-level tetrachloroethene exposure measured in neighborhoods of dry cleaning shops. *Environ Res* 69(2):83–89
 45. Franchini I, Cavatorta A, Falzoi M, Lucertini S, Mutti A (1983) Early indicators of renal damage in workers exposed to organic solvents. *Int Arch Occup Environ Health* 52:1–9
 46. Mutti A, Alinovi R, Bergamaschi E et al (1992) Nephropathies and exposure to perchloroethylene in dry-cleaners. *Lancet* 340:189–193
 47. Trevisan A, Macca I, Rui F, Carrieri M, Bartolucci GB, Manno M (2000) Kidney and liver biomarkers in female dry-cleaning workers exposed to perchloroethylene. *Biomarkers* 5:399–409
 48. Solet D, Robins TG (1991) Renal function in dry cleaning workers exposed to perchloroethylene. *Am J Ind Med* 20:601–614
 49. Vyskocil A, Emminger S, Tejral J, Fiala Z, Ettlrova E, Cermanova A (1990) Study on kidney function in female workers exposed to perchloroethylene. *Hum Exp Toxicol* 9:377–380
 50. Verplanke AJ, Leummens MH, Herber RF (1999) Occupational exposure to tetrachloroethene and its effects on the kidneys. *J Occup Environ Med* 41:11–16
 51. Brodtkin CA, Daniell W, Checkoway H et al (1995) Hepatic ultrasonic changes in workers exposed to perchloroethylene. *Occup Environ Med* 52:679–685
 52. Lauwerys R, Herbrand J, Buchet JP, Bernard A, Gaussin J (1983) Health surveillance of workers exposed to tetrachloroethylene in dry-cleaning shops. *Int Arch Occup Environ Health* 52:69–77
 53. Gennari P, Naldi M, Motta R et al (1992) Gamma-glutamyltransferase isoenzyme pattern in workers

- exposed to tetrachloroethylene. *Am J Ind Med* 21:661–671
54. Emara AM, El-Noor AMM, Hassan NA, Wagih AA (2010) Immunotoxicity and hematotoxicity induced by tetrachloroethylene in Egyptian dry cleaning workers. *Inhal Toxicol* 22:117–124
 55. Andrys C, Hanovcova I, Chylkova V, Tejral J, Eminger S, Prochazkova J (1997) Immunological monitoring of dry-cleaning shop workers - exposure to tetrachloroethylene. *Cent Eur J Public Health* 5:136–142
 56. Reulen RC, Kellen E, Buntinx F, Brinkman M, Zeegeers MP (2008) A meta-analysis on the association between bladder cancer and occupation. *Scand J Urol Nephrol* 42(Suppl 218):64–78
 57. Vlaanderen J, Straif K, Ruder A et al (2014) Tetrachloroethylene exposure and bladder cancer risk: a meta-analysis of dry-cleaning-worker studies. *Environ Health Perspect* 122:661–666
 58. Hemminki K, Franssila E, Vainio H (1980) Spontaneous abortions among female chemical workers in Finland. *Int Arch Occup Environ Health* 45(2):123–126
 59. Bosco MG, Figa-Talamanca I, Salerno S (1987) Health and reproductive status of female workers in dry cleaning shops. *Int Arch Occup Environ Health* 59:295–301
 60. Kyyrönen P, Taskinen H, Lindbohm ML, Hemminki K, Heinonen OP (1989) Spontaneous abortions and congenital malformations among women exposed to tetrachloroethylene in dry cleaning. *J Epidemiol Community Health* 43:346–351
 61. Ahlborg G Jr (1990) Pregnancy outcome among women working in laundries and dry cleaning shops using tetrachloroethylene. *Am J Ind Med* 17:567–575
 62. Lindbohm ML, Taskinen H, Sallmen M, Hemminki K (1990) Spontaneous abortions among women exposed to organic solvents. *Am J Ind Med* 17:449–463
 63. Windham GC, Shusterman D, Swan SH, Fenster L, Eskenazi B (1991) Exposure to organic solvents and adverse pregnancy outcome. *Am J Ind Med* 20:241–259
 64. Doyle P, Roman E, Beral V, Brookes M (1997) Spontaneous abortion in dry cleaning workers potentially exposed to perchloroethylene. *Occup Environ Med* 54:848–853
 65. McDonald AD, Armstrong B, Cherry NM et al (1986) Spontaneous abortion and occupation. *J Occup Med* 28:1232–1238
 66. McDonald AD, McDonald JC, Armstrong B, Cherry N, Delorme C, D-Nolin A, Robert D (1987) Occupation and pregnancy outcome. *Br J Ind Med* 44:521–526
 67. Olsen J, Hemminki K, Ahlborg G, Bjerkedal T, Kyyrönen P, Taskinen H, Lindbohm ML, Heinonen OP, Brandt L, Kolstad H, Halvorsen BA, Egenæs J (1990) Low birthweight, congenital malformations, and spontaneous abortions among dry-cleaning workers in Scandinavia. *Scand J Work Environ Health* 16:163–168
 68. Eskenazi B, Fenster L, Hudes M, Wyrobek AJ, Katz DF, Gerson J, Rempel DM (1991a) A study of the effect of perchloroethylene exposure on the reproductive outcomes of wives of dry-cleaning workers. *Am J Ind Med* 20:593–600
 69. Eskenazi B, Wyrobek AJ, Fenster L, Katz DF, Sadler M, Lee J, Hudes M, Rempel DM (1991b) A study of the effect of perchloroethylene exposure on semen quality in dry cleaning workers. *Am J Ind Med* 20:575–591
 70. WHO (1984) Tetrachloroethylene. Geneva, World Health Organization. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc31.htm>. Zugegriffen: 12. Juli 2017
 71. Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006. *Amtsbl EU L* 353/1 vom 31. Dez. 2008. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1272&from=DE>. Zugegriffen: 12. Juli 2017
 72. Altmann L, Bottger A, Wiegand H (1990) Neurophysiological and psychophysical measurements reveal effects of acute low-level organic solvent exposure in humans. *Int Arch Occup Environ Health* 62:493–499
 73. NEG-DECOS (2003) The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and The Dutch Expert Committee on Occupational Standards, 2003: Tetrachloroethylene (Per), Stockholm: National Institute for Working Life. http://www.inchem.org/documents/kemi/kemi/ah2003_14.pdf. Zugegriffen: 12. Juli 2017
 74. AGS (2012) Begründung zu Tetrachlorethen (Per) in TRGS 900. Ausschuss für Gefahrstoffe - AGS-Geschäftsführung. Ausgabe: Januar 2012. https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/900/900-tetrachlorethen.pdf?__blob=publicationFile&v=2. Zugegriffen: 12. Juli 2017