

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Tetrachlorethen

MAK-Begründung, Nachtrag

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

¹ 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

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

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

Keywords: Tetrachlorethen; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Kanzerogenität; Entwicklungsneurotoxizität; Entwicklungstoxizität; Hautresorption; Neurotoxizität; Leber; Niere

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. Tetrachlorethen. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2017 Mai;2(2):878-985]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/mb12718d0063_w

Neuveröffentlichung (Online): 07 Aug 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb12718d0063>

Addendum abgeschlossen: 12 Apr 2016

Erstveröffentlichung (Online): 31 Mai 2017

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

Dieses Werk ist lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](#).

Das Werk enthält Elemente, die von der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz ausgeschlossen sind. Abbildung 1 und 2 wurden übernommen aus IARC (International Agency for Research on Cancer) (2014) Trichloroethylene, tetrachloroethylene, and some other chlorinated agents. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Band 106, Lyon: IARC, S. 219–351. Ins Deutsche übersetzt von der DFG. Die IARC/WHO übernimmt keine Verantwortung für den Inhalt oder die Richtigkeit dieser Übersetzung. Im Falle von Unstimmigkeiten zwischen der englischen Originalfassung und der deutschen Übersetzung ist ausschließlich die englische Originalfassung maßgeblich und authentisch.



Tetrachloroethylene / 1,1,2,2-tetrachloroethene [Tetrachlorethen]

MAK Value Documentation in German language

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

DOI: 10.1002/3527600418.mb12718d0063

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated tetrachloroethylene [127-18-4] to derive a maximum concentration at the workplace (MAK value), considering all toxicity endpoints. Available study reports and publications are described in detail.

Results from human studies do not point to a genotoxic potential of tetrachloroethylene. In vitro and in vivo studies in mammalian cells do not show a distinct genotoxic potential. From epidemiologic and animal studies there is concern that tetrachloroethylene could be carcinogenic for humans; therefore, tetrachloroethylene has been classified in Carcinogen Category 3B. However, since carcinogenic effects are judged to be not predominantly caused by genotoxic mechanisms, a MAK value can be derived.

Neurotoxicity is considered the most sensitive endpoint for tetrachloroethylene. In volunteers, repeated daily 4-hour inhalation exposure caused small but significant effects on visual evoked potentials. The NOAEC was 10 ml/m³, but as only weak effects were observed at the LOAEC of 50 ml/m³, 20 ml/m³ is regarded as the NAEC. As a doubling of uptake is expected under workplace conditions, a MAK value of 10 ml/m³ has been set. As the critical effect is systemic, tetrachloroethylene is assigned to Peak Limitation Category II. The default excursion factor of 2 is set as the half-life in the central nervous system is unknown.

There is limited evidence suggesting that women working in a dry-cleaner have an increased risk of spontaneous abortion. But the limited validity of the studies is not sufficient to prove a causal relationship. In developmental toxicity studies, NOAECs for developmental toxicity of 65 and 217 ml/m³ in rats, 500 ml/m³ in rabbits, and a LOAEC of 217 ml/m³ in mice were obtained. The NOAEC for behavioural toxicity in the offspring of treated rats was 100 ml/m³. The differences between these NOAECs as well as the LOAEC and the MAK value are considered so large that damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is observed. Therefore, tetrachloroethylene is classified in Pregnancy Risk Group C.

Sensitization is not expected due to results of animal studies and experience in humans. Skin contact is expected to contribute significantly to the systemic toxicity of tetrachloroethylene. Therefore, designation with an "H" is confirmed.

Keywords

Tetrachlorethen; 1,1,2,2-Tetrachloroethene; Ethylentetrachlorid; Per; Perchlorethylen; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Kanzerogenität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

Author Information

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

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

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

Tetrachlorethen

[127-18-4]

Nachtrag 2017

MAK-Wert (2016)

10 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 69 mg/m³

Spitzenbegrenzung (2016)

Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2

Hautresorption (1974)

H

Sensibilisierende Wirkung

–

Krebserzeugende Wirkung (1988)

Kategorie 3 B

Fruchtschädigende Wirkung (2016)

Gruppe C

Keimzellmutagene Wirkung

–

BAT-Wert

–

EKA (2001)

**Tetrachlorethen
(Luft)**

**Tetrachlorethen
(Vollblut)**

10 ml/m³

0,2 mg/l

20 ml/m³

0,4 mg/l

30 ml/m³

0,6 mg/l

50 ml/m³

1,0 mg/l

Synonyma

Perchlorethylen
Tetrachlorethylen

Chemische Bezeichnung

1,1,2,2-Tetrachlorethen

CAS-Nr.

127-18-4

Formel

$\text{Cl}_2\text{C}=\text{CCl}_2$

C_2Cl_4

Molmasse

165,83 g/mol

Schmelzpunkt

–22,3°C (SRC 2014)

Siedepunkt

121,3°C (SRC 2014)

Dichte bei 20°C	1,623 g/cm ³ (IARC 2014)
Dampfdruck bei 25°C	24,7 hPa (SRC 2014)
log K _{OW}	3,4 (SRC 2014)
Löslichkeit	206 mg/l bei 25°C (SRC 2014)
1 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 6,881 mg/m³	1 mg/m³ $\triangleq$ 0,145 ml/m³ (ppm)

Zu Tetrachlorethen liegen eine Begründung aus dem Jahr 1974 sowie Nachträge aus den Jahren 1983, 1988 und 1997 vor.

Dieser Nachtrag basiert im Wesentlichen auf den Übersichtsarbeiten von NEG (2003), SCOEL (2009), US EPA (2012), ATSDR (2014) und IARC (2014).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Tetrachlorethen wird inhalativ, über die Haut und aus dem Magen-Darm-Trakt gut resorbiert und von Mensch und Tier überwiegend unverändert abgeatmet. Ein geringer Teil wird metabolisiert, hauptsächlich oxidativ und in sehr geringem Maße reduktiv.

Die Metaboliten der oxidativen Bioaktivierung werden für die Hepatokanzerogenität bei der Maus verantwortlich gemacht, während die Umwandlungsprodukte der Glutathionkonjugation die nephrotoxischen und nephrokanzerogenen Effekte bei der Ratte bewirken. Wie alle halogenierten Kohlenwasserstoffe induziert Tetrachlorethen eine zentralnervöse Depression. Bei chronischer Exposition am Arbeitsplatz ergeben neuropsychologische Tests signifikante Unterschiede zwischen hoch und niedrig Exponierten, die eine LOAEC von 40 ml/m³ nahelegen. Nach wiederholter akuter Exposition gegen Tetrachlorethen werden bei 50 ml/m³ messbare Effekte bei der Messung ereigniskorrelierter Potenziale im Elektroenzephalogramm beobachtet.

Tetrachlorethen wirkt hautreizend.

Die Ergebnisse der Untersuchungen zur Genotoxizität *in vitro* und *in vivo* zeigen, dass Tetrachlorethen kein ausgeprägtes genotoxisches Potenzial besitzt. Bei hohen Dosierungen treten *in vivo* DNA-Einzelstrangbrüche in Leber und Nieren bzw. Mikronuklei in der Leber auf.

In den epidemiologischen Studien werden positive Assoziationen für Harnblasenkrebs beobachtet. Tetrachlorethen induziert hepatozelluläre Adenome und Karzinome sowie Hämangiosarkome der Milz und der Leber bei Mäusen, außerdem mononukleäre Leukämien und Nierentumoren bei Ratten.

Die Hinweise auf eine Assoziation zwischen Beschäftigung von Frauen in Reinigungen und erhöhtem Risiko für spontane Aborte reichen aufgrund der eingeschränkten Belastbarkeit der Studien nicht aus, um einen kausalen Zusammenhang zu belegen. Die Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität nach Inhalation zeigen, dass bei der Ratte ab 249 ml/m³ erste Effekte von minimaler toxikologischer Relevanz auf das Fetengewicht auftreten. In einer weiteren Studie werden bei 652 ml/m³ reduziertes Fetengewicht und Zunahme der Zahl an Ossifikationsverzögerungen und Missbildungen festgestellt. Bei der Maus treten nach Inhalation reduziertes

Körpergewicht und Ossifikationsverzögerungen bei 300 ml/m³ und eine erhöhte Anzahl an Fehlbildungen der inneren Organe bei 217 ml/m³ auf. Bei Kaninchen werden Postimplantationsverluste bei 652 ml/m³ festgestellt. In Studien zur Entwicklungsneurotoxizität an Ratten tritt eine Abnahme der Leistung in Verhaltenstests (Ascent- und Rotarod-Test) bei 900 ml/m³ auf.

Es liegen keine eindeutig positiven Befunde zur haut- und keine Befunde zur atemwegssensibilisierenden Wirkung beim Menschen vor. Ein valider Local Lymph Node Assay an der Maus liefert ein nur schwach positives Ergebnis, das vor allem vor dem Hintergrund der irritativen Wirkung des Tetrachlorethens eher als negativ zu werten ist.

2 Wirkungsmechanismus

Lebertoxizität

Trichloressigsäure, der Hauptmetabolit von Tetrachlorethen, verursacht hepatozelluläre Adenome und Karzinome bei Mäusen, nicht dagegen bei Ratten (Nachtrag „Trichloressigsäure“ 2016). Die Lebertumoren bei den Mäusen nach Exposition gegen Tetrachlorethen lassen sich daher möglicherweise auf die Bildung von Trichloressigsäure im oxidativen Metabolismus von Tetrachlorethen zurückführen (Odum et al. 1988; Sweeney et al. 2009), wobei diese Annahme umstritten ist, da noch weitere Metaboliten und mehrere Mechanismen beteiligt sein könnten (US EPA 2012).

Unter identischen Expositionsbedingungen sind die Konzentrationen kovalenter Protein-Addukte aus dem oxidativen Metabolismus im Blut von Menschen viel geringer als im Blut von Ratten (siehe Abschnitt 3.2, Pähler et al. 1999 a, b). Somit kann angenommen werden, dass der Mensch für die Lebertoxizität von Tetrachlorethen weniger empfindlich ist als die Ratte. Bei Mäusen ist im Vergleich zu Ratten wegen einer mehrfach höheren Kapazität zur oxidativen Metabolisierung von Tetrachlorethen (Nachtrag 1997) von einer höheren Empfindlichkeit für die Lebertoxizität auszugehen.

Nierentoxizität

Ein diskutierter Mechanismus für die nephrotoxische und -kanzerogene Wirkung ist die Bildung von Dichlorthioketen in der Niere als reaktiver Metabolit des Glutathion-abhängigen Metabolismus. Der metabolische Flux über Glutathion-Konjugation und β -Lyase-Spaltung scheint beim Menschen jedoch viel geringer zu sein als bei der Ratte. Hierfür spricht, dass im Vergleich zu Ratten die Kapazität der menschlichen Leber für die Bildung von Trichlorvinylglutathion viel geringer ist (siehe Abschnitt 3.2, Dekant et al. 1998), die Ausscheidung von N-Acetyltrichlorvinylcystein bei Menschen unter identischen Expositionsbedingungen eine Größenordnung niedriger ist (siehe Abschnitt 3.2, Völkel et al. 1998) und die β -Lyase-Aktivität in der menschlichen Niere ebenfalls etwa eine Größenordnung darunter liegt (Green et al. 1990). Zudem waren unter identischen Expositionsbedingungen kovalente Protein-Addukte aus dem Glutathion-abhängigen β -Lyase-Weg im Blut von Menschen im Gegensatz zu Ratten nicht nachweisbar (siehe Abschnitt 3.2, Pähler et al. 1999 a, b). Somit kann

angenommen werden, dass der Mensch für die Nierentoxizität und mögliche Nierenkanzerogenität von Tetrachlorethen deutlich weniger empfindlich ist als die Ratte.

Darüber hinaus ist mit Rattenlebermikrosomen die Bildung von Sulfoxiden aus N-Acetyltrichlorvinylcystein und Trichlorvinylcystein nachgewiesen worden, die als α,β -ungesättigte Verbindungen zytotoxische Wirkungen in Nierenzellen von Ratten verursachen können und stärker wirksam sind als ihre Ausgangsverbindungen (Elfarra und Krause 2007; Werner et al. 1996).

Keimzellmutagenität

Ein Dominant-Letal-Test an Ratten ist negativ. Die Bildung reaktiver Metaboliten, ähnlich dem β -Lyase-abhängigen Aktivierungsweg in der Niere, könnte jedoch auch in den Keimzellen zum Tragen kommen.

In Geweben von Säugetieren sind mittlerweile mindestens 11 Enzyme identifiziert worden, die eine β -Lyase-Aktivität besitzen. Die wichtigsten Enzyme sind Glutamintransaminase K (GTK) und die mitochondriale Aspartataminotransferase. Diese Enzyme sind in Geweben von Säugetieren weit verbreitet. So wird bei Ratten die GTK in fast allen untersuchten Geweben nachgewiesen (Cooper et al. 2010; Cooper und Pinto 2006).

Die spezifische GTK-Aktivität wird bei Ratten außer in den Nieren und in der Leber auch in den Hoden und in sieben weiteren Geweben nachgewiesen. Die anhand der Umsetzung von DCVC (Dichlorvinylcystein, ein Metabolit von Trichlorethen) gemessene β -Lyase-Aktivität liegt in An- oder Abwesenheit einer aktivierenden α -Ketosäure in den Nieren bei 3,05 bzw. 1,32, in der Leber bei 0,84 bzw. 0,22 und in den Hoden bei 0,40 bzw. 0,07 nmol/min/mg Protein (Jones et al. 1988). Die β -Lyase-Aktivität liegt somit in den Nieren um das 8- bzw. 19-Fache höher als in den Hoden.

Aus einer Untersuchung mit Trichlorethen an Ratten schließen die Autoren, dass es nur wenige Hinweise auf die Existenz einer β -Lyase-Aktivität in den Nebenhoden und den Ductuli efferentes, dem Verbindungsgang von Hoden und Nebenhoden, gibt (DuTeaux et al. 2003).

Lösungsmittelwirkung/ZNS-Effekte

Tetrachlorethen ist ein leichtflüchtiger, chlorierter Kohlenwasserstoff, der als Lösungsmittel eingesetzt wird. Die sedative Wirkung dieser Stoffe, vor allem bei akuten Expositionen, wird wahrscheinlich durch Effekte auf liganden- und spannungsgesteuerte Ionenkanäle im ZNS hervorgerufen (Bushnell et al. 2010). Dieser Endpunkt ist für Tetrachlorethen detailliert untersucht (Bale et al. 2005). In diesen In-vitro-Experimenten ergeben sich IC_{50} -Werte von ca. 0,02 mM (humane nAChR und nAChR der Ratte) für die Inhibierung verschiedener nikotinischer Acetylcholinrezeptoren von Mensch und Ratte. Acetylcholinerge Neurotransmission spielt eine wesentliche Rolle bei kognitiven Prozessen, die mit visueller Aufmerksamkeit assoziiert sind (Klinkenberg et al. 2011), so dass dieser neurotoxische Mechanismus für die verhaltenstoxischen Effekte von Tetrachlorethen mitverantwortlich sein könnte.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

3.1.1 Aufnahme

Tetrachlorethen wird nach inhalativer, oraler oder dermalen Exposition gut resorbiert (Nachtrag 1997).

Bei Inhalation wird ein Gleichgewichtszustand erst nach mehreren Stunden erreicht. Die systemische Aufnahme ist dabei proportional zur Atemrate, der Dauer der Exposition und der Expositionskonzentration. Beim Menschen wurden die Spitzenkonzentrationen von Tetrachlorethen im venösen Blut gegen Ende einer sechsständigen Exposition gegen 1 ml/m^3 bestimmt. Die bei Freiwilligen gemessene alveoläre Retention lag im Mittel bei 65% (IARC 2014; US EPA 2012).

Der Blut-Luft-Verteilungskoeffizient von Tetrachlorethen wird beim Menschen mit 10 bis 20 angegeben (US EPA 2012).

Auch in tierexperimentellen Studien konnte eine gute Resorption nach inhalativer Exposition gezeigt werden (IARC 2014; US EPA 2012). Die in vitro bestimmten Blut-Luft-Verteilungskoeffizienten von Tetrachlorethen liegen für Nager im Bereich von 13 bis 21 (IARC 2014).

Quantitative Abschätzungen der oralen Resorption beim Menschen liegen nicht vor. Aus einem Vergiftungsfall bei einem sechsjährigen Jungen wird eine Konzentration von $21,5 \text{ µg/ml}$ Blut nach oraler Aufnahme berichtet. Nach oraler Aufnahme wird Tetrachlorethen bei Ratten, Mäusen und Hunden nahezu vollständig resorbiert (IARC 2014; US EPA 2012).

Die dermale Resorption von Tetrachlorethen aus der Gasphase beträgt beim Menschen nur etwa 1% im Vergleich zur inhalativen Aufnahme (IARC 2014). Tierstudien bestätigen die im Vergleich zur inhalativen Aufnahme geringe dermale Resorption aus der Gasphase (US EPA 2012).

Die dermale Resorption von Tetrachlorethen aus kontaminiertem Bodenmaterial wurde bei Ratten und Menschen untersucht. Aus der Bestimmung von Tetrachlorethen in der Ausatemluft und unter Anwendung einer PBPK-Modellierung wurden für Ratten Permeabilitätskoeffizienten von etwa $0,1 \text{ cm/h}$ ermittelt. Für den Menschen sind geringere Werte von durchschnittlich $0,0009 \text{ cm/h}$ bestimmt worden. Das Eintauchen einer Hand in eine Masse, die $30 \text{ g Tetrachlorethen/kg}$ enthielt, führte bei den drei Probanden innerhalb von zwei Stunden zu einer Gesamtaufnahme von $20,2 \pm 7,77 \text{ mg}$ (Poet et al. 2002). Weitere tierexperimentelle Studien bestätigen eine Resorption von Tetrachlorethen durch die Haut (Bogen et al. 1992; Jakobson et al. 1982; Morgan et al. 1991; Tsuruta 1975).

Das 30-minütige Eintauchen eines Daumens (ca. 20 cm^2) in Tetrachlorethen führte zu einer Konzentration von $0,31 \text{ ml/m}^3$ in der Ausatemluft. Dies entspricht der inhalativen Aufnahme bei Exposition gegen die zwei- bis fünffache Konzentration in der Luft im gleichen Zeitraum (Stewart und Dodd 1964). Verglichen mit der unter Standardbedingungen angenommenen Fläche von 2000 cm^2 würde eine um das 100-Fache höhere Konzentration in der Ausatemluft resultieren, also 31 ml/m^3 . Die korrespondierende Luftkonzentration für eine rein inhalative Aufnahme wäre dann 60 bis 150 ml/m^3 .

Die Penetration von flüssigem Tetrachlorethen durch die Haut ergab in einem In-vitro-Modell mit menschlicher Haut und mit Haut von haarlosen Meerschweinchen ähnliche Ergebnisse (Permeabilitätskoeffizient 0,14 bzw. 0,19 cm/h) (Frasch und Barbero 2009). In einer weiteren In-vitro-Studie an menschlicher Haut wurde ein Permeabilitätskoeffizient von 0,018 cm/h festgestellt (Nakai et al. 1999). Weiterhin wurde in einer In-vitro-Studie an Rattenhaut die dermale Penetrationsrate von Tetrachlorethen mit 0,554 nmol/cm² und Minute (5,5 µg/cm² und Stunde) angegeben (Tsuruta et al. 1977).

3.1.2 Verteilung

Tetrachlorethen reichert sich im Fettgewebe an (SCOEL 2009).

Aus Gewebeuntersuchungen nach tödlichen Vergiftungsfällen beim Menschen ist bekannt, dass Tetrachlorethen einer breiten systemischen Verteilung in das Blut und in alle untersuchten Organe wie Lunge, Leber, Herz, Nieren und Gehirn unterliegt (IARC 2014). Auch in Tierstudien wurde eine breite Verteilung von Tetrachlorethen in alle Organe beobachtet. Bei Ratten ergaben sich die höchsten Konzentrationen im Fettgewebe, in der Leber und im Gehirn (60-, 5- bzw. 4-fach höher als im Blut). Tetrachlorethen kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden und die Plazenta erreichen (IARC 2014).

In Probandenstudien mit wiederholter täglicher inhalativer Exposition wurde eine Akkumulation von Tetrachlorethen im Körper und eine Zunahme der Konzentrationen im Blut über mehrere Tage hinweg beobachtet (IARC 2014).

3.1.3 Ausscheidung

Für Tetrachlorethen ist unabhängig vom Aufnahmepfad die Exhalation der unveränderten Substanz mit ca. 95% der aufgenommenen Menge hauptsächlicher Eliminationsweg (SCOEL 2009). Nach Beendigung der Exposition läuft die pulmonale Ausscheidung aus den unterschiedlichen Geweben beim Menschen in mehreren Phasen mit initialen Halbwertszeiten im Bereich von 5 bis 20 Minuten, mehreren intermediären Phasen und terminalen Halbwertszeiten von 50 bis 65 Stunden ab. Etwa 1 bis 3% des aufgenommenen Tetrachlorethens wird in Form von Trichlormetaboliten (vor allem Trichloressigsäure) mit dem Urin ausgeschieden. Der Anteil an Metaboliten aus der Konjugation mit Glutathion ist deutlich geringer. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass weitere Produkte der Metabolisierung wie Kohlenmonoxid, Kohlendioxid, Oxalsäure oder weitere Produkte der Glutathion-Konjugation wie Sulfoxide oder reaktive Thiole bei den Messungen in den Studien nicht erfasst wurden. Neueste Abschätzungen auf der Basis von PBPK-Modellen führen zu der Annahme, dass beim Menschen nach inhalativer Exposition gegen Tetrachlorethen 90 bis 99% und nach oraler Aufnahme 81 bis 99% durch Exhalation ausgeschieden werden (IARC 2014).

Bei Ratten und Mäusen liegen die Halbwertszeiten im Bereich von Stunden, eine praktisch vollständige pulmonale Ausscheidung wird innerhalb von 24 Stunden erreicht. Dies deutet auf eine deutlich schnellere Elimination beim Nager im Vergleich zum Menschen hin. Der Anteil von unverändertem Tetrachlorethen in der

Ausatemluft ist spezies- und konzentrationsabhängig. Mit steigenden Expositionskonzentrationen steigt der Anteil der unveränderten Substanz an, was auf eine Sättigung der Metabolisierung von Tetrachlorethen hinweist. Aus den PBPK-Modellen lässt sich für Expositionen unterhalb der Sättigung abhängig vom Aufnahmeweg ein Anteil von unverändert abgeatmetem Tetrachlorethen von 90 bis 95% bei Ratten und von 40 bis 80% bei Mäusen vorhersagen (IARC 2014).

3.2 Metabolismus

Während der überwiegende Anteil von etwa 95% unverändert abgeatmet wird, unterliegt der übrige Anteil überwiegend einer oxidativen (Cytochrom-P450 (CYP)-abhängigen) und zu geringeren Anteilen auch einer Glutathion-abhängigen reduktiven Metabolisierung (siehe Abbildung 1 und 2). Dabei ist bei Mäusen im Vergleich zu Ratten und Menschen der oxidative Metabolismus stärker ausgeprägt, während der reduktive Metabolismus bei Ratten im Vergleich zu Mäusen und Menschen eine größere Rolle spielt. Aus In-vitro-Untersuchungen liegen Befunde vor, die darauf hindeuten, dass der reduktive Metabolismus beim Menschen eine geringere Rolle spielt als bei Ratten und Mäusen (Nachtrag 1997; SCOEL 2009).

Bereits im Nachtrag 1997 wurde eine Studie dargestellt, bei der die Angestellten einer chemischen Reinigung, die ausschließlich mit Tetrachlorethen arbeiteten, durchschnittlichen Konzentrationen in der Luft von $50 \pm 4 \text{ ml/m}^3$ ausgesetzt waren. Zwei Arbeiter waren täglich acht Stunden, zwei weitere täglich vier Stunden lang exponiert. Im Urin aller Arbeiter wurde Trichlorethanol und N-Acetyltrichlorvinylcystein nachgewiesen. Trichloressigsäure wurde nur nach achtstündiger Exposition im Urin gefunden. Verglichen mit der Summe von Trichloressigsäure und Trichlorethanol war die Ausscheidung von N-Acetyltrichlorvinylcystein 3000- bis 6000-mal niedriger (Birner et al. 1996). Der Nachweis von Trichlorethanol im Urin konnte in einer späteren Studie nicht bestätigt werden und wurde mit einer möglichen Koexposition gegen Trichlorethen erklärt (Völkel et al. 1998).

In einer In-vitro-Studie wurde die CYP3A-abhängige Sulfoxidierung von N-Acetyltrichlorvinylcystein in Lebermikrosomen unbehandelter männlicher Ratten nachgewiesen. Mit Nieren- und Lebermikrosomen unbehandelter weiblicher Tiere wurde die Sulfoxidierung nicht beobachtet. Nach vorheriger Induktion der CYP3A-Enzyme durch Gabe von Phenobarbital oder Dexamethason wurde auch mit Lebermikrosomen weiblicher Tiere eine Sulfoxidierung gemessen und mit denen männlicher Tiere eine gesteigerte Sulfoxidierung beobachtet (Werner et al. 1996).

In weiteren Arbeiten wurde die Sulfoxidierung von Trichlorvinylcystein in Lebermikrosomen von Kaninchen und Leber- und Nierenmikrosomen von Ratten durch Flavin-abhängige Monooxygenase 3 (FMO3) oder CYP-Enzyme beschrieben (Elfarrar und Krause 2007; Ripp et al. 1997).

Speziesunterschiede Mensch-Ratte

In einer Studie wurde der Metabolismus von Tetrachlorethen bei Wistar-Ratten (3 ♂, 3 ♀) und Menschen (3 ♂, 3 ♀) nach sechsständiger inhalativer Ganzkörper-Exposition gegen 10, 20 oder 40 ml/m^3 untersucht. Eine weitere Gruppe von Ratten

wurde zudem gegen 400 ml/m³ exponiert. Bei den Probanden wurde Trichloressigsäure als Hauptmetabolit im in mehreren Intervallen über 78 Stunden gesammelten Urin bestimmt. Die kumulative Ausscheidung der im oxidativen Metabolismus entstehenden Trichloressigsäure war um das 100-Fache höher als die von N-Acetyltrichlorvinylcystein, welches im Glutathion-abhängigen Metabolismusweg gebildet wird. Mit zunehmender Expositions-konzentration nahm die Konzentration beider Metaboliten im Urin linear zu, Hinweise auf eine Sättigung der Metabolismuswege wurden nicht erhalten. Die Konzentration der Dichloressigsäure, welche wahrscheinlich ebenfalls im Glutathion-abhängigen Metabolismusweg gebildet wird, lag bei allen Urinproben unterhalb der Nachweisgrenze von etwa 50 ng/ml. Geschlechtsabhängige Unterschiede wurden bei den Probanden nicht beobachtet. Bei den Ratten war Trichloressigsäure ebenfalls der Hauptmetabolit im Urin. Zudem konnte Dichloressigsäure bei den Tieren beiderlei Geschlechts im Urin nachgewiesen werden. Die kumulative Ausscheidung der Dichloressigsäure war eine Größenordnung (Faktor 10) geringer als die der Trichloressigsäure. Die Ausscheidung von N-Acetyltrichlorvinylcystein im Urin entsprach im Konzentrationsbereich von bis zu 40 ml/m³ etwa 1% der Menge an Trichloressigsäure. Die Konzentration von Trichloressigsäure im Blut war bei Ratten zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Exposition deutlich höher als beim Menschen. Auch bei den Ratten nahm die Konzentration der Metaboliten im Urin linear mit steigender Expositions-konzentration von bis zu 40 ml/m³ zu. Bei den männlichen Tieren wurde bei 400 ml/m³ ein mehr als linearer Anstieg der kumulativen Ausscheidung von N-Acetyltrichlorvinylcystein beobachtet. Bei den weiblichen Tieren trat bei dieser Konzentration eine Sättigung des oxidativen Metabolismus auf und es wurden Hinweise auf eine Sättigung des Glutathion-abhängigen Weges gefunden. Die männlichen Tiere schieden bei der höchsten Konzentration insgesamt dreimal mehr N-Acetyltrichlorvinylcystein mit dem Urin aus als die weiblichen (Völkel et al. 1998). Die Autoren schlossen aus den Daten, dass Tetrachlorethen bei Ratten im Vergleich zum Menschen einer intensiveren Glutathion-abhängigen Metabolisierung und einer stärkeren Umsetzung des Intermediats Trichlorvinylcystein durch β -Lyase-Spaltung unterliegt.

In einer weiteren Arbeit wurde in Blutproben von Menschen und Ratten sowie in Leber und Nieren von Ratten die dosisabhängige Bildung von Proteinaddukten nach sechsstündiger inhalativer Exposition gegen 10, 20 oder 40 ml Tetrachlorethen/m³ (Ratten zudem gegen 400 ml/m³) untersucht. Der oxidative Metabolismus von Tetrachlorethen führt über Trichloracetylchlorid zur Bildung von N^ε-(Trichloracetyl)-L-Lysin in Proteinen, während der Glutathion-abhängige β -Lyase-Weg über das reaktive Dichlorthioketen zur Bildung von N^ε-(Dichloracetyl)-L-Lysin in Proteinen führt. Bei den Ratten wurde eine dosisabhängige Bildung von Proteinaddukten im Blut und in subzellulären Fraktionen von Leber und Nieren festgestellt. Die höchsten Konzentrationen von N^ε-(Dichloracetyl)-L-Lysin in Proteinen fanden sich in Nieren-Mitochondrien, gefolgt von Nieren-Zytosol. Nur geringe Konzentrationen konnten in den Proteinen der Leber nachgewiesen werden. Die Konzentrationen von N^ε-(Dichloracetyl)-L-Lysin in Proteinen im Blut waren 5- bis 10-fach geringer als in den Nieren-Mitochondrien. Nach Exposition gegen 400 ml/m³ war die Konzentration von N^ε-(Dichloracetyl)-L-Lysin in mitochondrialen Proteinen der Niere von männlichen Ratten höher als bei weiblichen Tieren. Die höchsten Konzentra-

tionen von N^ε-(Trichloracetyl)-L-Lysin in Proteinen wurden in mikrosomalen und zytosolischen Proteinen der Leber exponierter Ratten nachgewiesen. In menschlichen Blutproben waren unmittelbar und 24 Stunden nach der Exposition N^ε-(Trichloracetyl)-L-Lysin-haltige Proteine in geringen Konzentrationen nachweisbar. N^ε-(Dichloracetyl)-L-Lysin-haltige Proteine konnten im Blut der Probanden nicht nachgewiesen werden (Pähler et al. 1999 a, b). Die Autoren folgerten aus ihren Befunden, dass unter identischen Expositionsbedingungen die Konzentrationen kovalenter Protein-Addukte im Blut von Menschen viel geringer sind als im Blut von Ratten. Somit kann angenommen werden, dass der Mensch für die Nierentoxizität und mögliche Nierenkanzerogenität von Tetrachlorethen weniger empfindlich ist als die Ratte.

In einer In-vitro-Studie wurde die Glutathion-Konjugation von Tetrachlorethen in subzellulären Fraktionen von Leber und Nieren von Ratten, Mäusen und Menschen verglichen. In Leber- und Nierenmikrosomen von Ratten, Mäusen und Menschen konnte keine Bildung von Trichlorvinylglutathion festgestellt werden. In Leberzytosol von männlichen Ratten war die Bildungsrate von Trichlorvinylglutathion ($84,5 \pm 12$ pmol/mg pro min) etwa viermal größer als bei den weiblichen Tieren ($19,5 \pm 8$ pmol/mg pro min) und etwa dreimal größer als bei männlichen und weiblichen Mäusen ($27,9 \pm 6$ bzw. $26,0 \pm 4$ pmol/mg pro min). Im Nierenzytosol der Mäuse, nicht jedoch der Ratten, konnte eine geringe Bildungsrate von Trichlorvinylglutathion gemessen werden (12 ± 6 pmol/mg pro min). In den menschlichen Leberfraktionen konnte keine Bildung von Trichlorvinylglutathion nachgewiesen werden, obwohl im Leberzytosol Glutathion-S-Transferase-Aktivität in der gleichen Größenordnung wie bei Ratten und Mäusen vorhanden war. Die Bildungsrate von Trichlorvinylglutathion war somit in menschlichen Leberproben im Vergleich zu Leberzytosol von männlichen Ratten mindestens um das 20-Fache und im Vergleich zu weiblichen Tieren um das 5-Fache geringer (Dekant et al. 1998).

In einer bereits im Nachtrag 1997 berichteten In-vitro-Studie konnte gezeigt werden, dass die Aktivität der β -Lyase im Nierenzytosol für die Spaltung von Trichlorvinylcystein bei Menschen (und Mäusen) nur etwa 5% des entsprechenden Wertes bei Ratten erreichte (Green et al. 1990).

Zusammenfassend kann geschlossen werden, dass beim Menschen wahrscheinlich nur eine geringe β -Lyase-Aktivität in den Nieren vorliegt und der Glutathion-abhängige β -Lyase-Weg bei Menschen (und vermutlich bei Mäusen) wahrscheinlich mindestens 40-mal weniger aktiv ist als bei Ratten (SCOEL 2009).

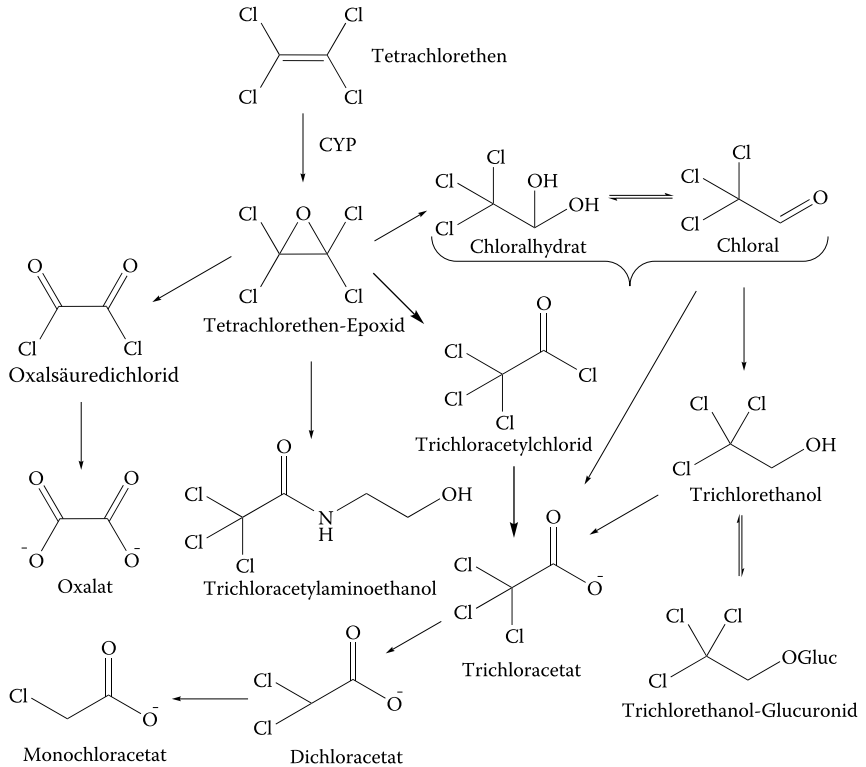


Abb. 1 oxidativer Metabolismus von Tetrachlorethen (nach IARC 2014)

4 Erfahrungen beim Menschen

Erfahrungen beim Menschen sind bereits in der Begründung 1974 und in den Nachträgen 1983 und 1997 dargestellt worden. Neben Fallberichten und epidemiologischen Studien liegen auch Probandenstudien mit Tetrachlorethen vor. Im Folgenden werden nur die für die Bewertung wesentlichen Studien wiedergegeben.

Kriterien zur Studienbewertung

Bei der Bewertung der Qualität der Studien sowie der verwendeten Endpunkte müssen die „klassischen“ neurophysiologischen (z.B. VEPs; Altmann et al. 1990) und -psychologischen Verfahren (WAIS-R; Echeverria et al. 1995) und die berichteten Tetrachlorethen-assoziierten Effekte stärker gewichtet werden als Effekte auf das Farbsehen und die Kontrastsensitivität (Cavalleri et al. 1994; Gobba et al. 1998). Das visuelle System besitzt zwar eine besondere Sensitivität für neurotoxische Ef-

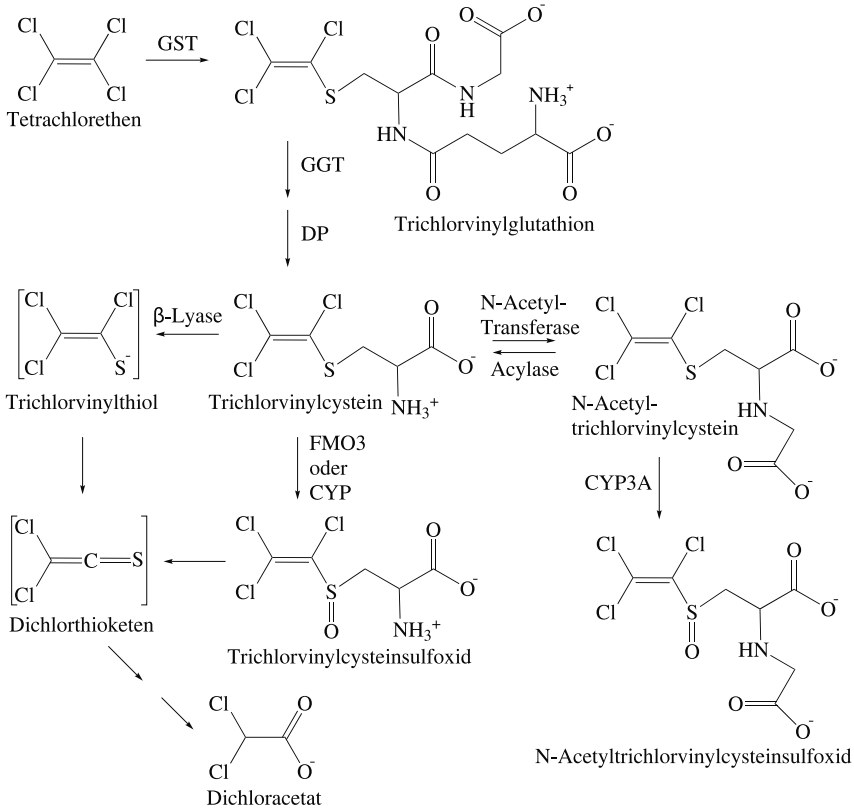


Abb. 2 Glutathion-abhängiger Metabolismus von Tetrachlorethen (nach IARC 2014)

fekte durch Tetrachlorethen, die auch in tierexperimentellen Studien belegt werden konnten (Boyes et al. 2009), jedoch werden diese Effekte von der Kommission nur dann als advers bewertet, wenn sie beispielsweise zu Verhaltenseffekten (visuelle Gedächtnisleistungen) beitragen.

Weitere Kriterien zur Bewertung der Studien sind die Auswahl der Teilnehmer, Expositionserfassung, Berücksichtigung relevanter Confounder, das experimentelle Design sowie die statistische Auswertung (NRC 2010).

4.1 Einmalige Exposition

Nach einmaliger inhalativer Exposition gegen Tetrachlorethen stehen ZNS-Wirkungen im Vordergrund. Zu den beobachteten Symptomen zählen Schwindel, Be-

nommenheit, Schläfrigkeit, Bewusstlosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen und Ohrengeräusche (Begründung 1974; Nachtrag 1997). In den vorliegenden Fallberichten von tödlich verlaufenen akuten inhalativen Expositionen sind keine Angaben zur Tetrachlorethen-Konzentration in der Luft vorhanden. Die nach dem Tod bestimmten Konzentrationen im Blut lagen im Bereich von 44 bis 66 mg/l (ATSDR 2014).

Nach 45-minütiger bis zweistündiger Exposition gegen im Mittel 216 ml/m³ wurden bei vier Probanden Reizungen der Augen, Müdigkeit, leichter Schwindel, Kongestion der Stirnhöhlen und leichte Nasensekretion berichtet (Rowe et al. 1952).

Bei einer einstündigen Exposition von sechs Probanden gegen im Mittel 106 ml/m³ berichteten alle von kurzzeitigen, sehr leichten Reizwirkungen an den Augen, welche die Autoren auf kurzzeitige Konzentrationsspitzen in der Expositions-kammer zurückführten (Rowe et al. 1952).

In einer weiteren Probandenstudie wurden 16 Männer und eine Frau gegen 100 ml Tetrachlorethen/m³ einmalig sieben Stunden lang exponiert. Subjektive Wirkungen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Sprechschwierigkeiten und Schwindel wurden von 25 bis 40% der Probanden berichtet. Innerhalb der ersten beiden Stunden gaben 60% leichte Reizwirkungen an Augen, Nase oder Rachen an, die meist bis zum Ende der Expositionszeit nicht mehr zu spüren waren. Störungen des Gleichgewichtssinnes wurden bei 4 Probanden im Romberg-Test festgestellt (Stewart et al. 1970).

In einer anderen Probandenstudie wird berichtet, dass 1 bis 4 Minuten nach Beginn der Exposition bei Konzentrationen von 75 bis 80 ml Tetrachlorethen/m³ sehr leichte Augenreizungen als leichtes Brennen wahrgenommen wurden. Nach einigen Minuten wurde von den Probanden keine Reizwirkung mehr wahrgenommen (Stewart et al. 1961).

Fazit:

In den älteren Probandenstudien wurden weder die neurotoxischen noch die chemosensorischen Effekte durch Tetrachlorethen mit hinreichend validen, verhaltenstoxikologischen Methoden erfasst. Nur der Romberg-Test ist ein neurologisches Standardverfahren, mit dem akute, neurotoxische Effekte „objektiv“ gemessen werden können. Die Ableitung einer NOAEC aus diesen Studien ist nicht möglich. Es sollte aber für die Ableitung der Spitzenbegrenzung berücksichtigt werden, dass sensorische Reizwirkungen bei 100 ml/m³ sehr wahrscheinlich sind, da sie in den Studien wiederholt berichtet wurden. Eine quantitative Bewertung der Angaben ist allerdings nicht möglich (siehe auch Abschnitt 4.3). Die Studie von Stewart et al. 1970 liefert einen klaren Hinweis auf eine akute, verhaltenstoxische LOAEC von 100 ml/m³.

4.2 Wiederholte Exposition

Nach wiederholter inhalativer Exposition gegen Tetrachlorethen wurden neben der Neurotoxizität auch Wirkungen auf die Leber und die Nieren (siehe Tabelle 1, 2 und 3) untersucht.

Neurotoxizität

Wiederholte akute Exposition

In den Probandenstudien (Tabelle 1) werden beginnende Effekte in einzelnen Studien ab 100 ml/m^3 beschrieben (Hake und Stewart 1977; NIOSH 1981; Stewart et al. 1970). In einer Studie (Altmann et al. 1990, 1992) werden Effekte bei 50 ml/m^3 beobachtet. In zwei Studien werden NOEC von 10 bzw. 20 ml/m^3 berichtet (Altmann et al. 1990, 1992; Hake und Stewart 1977). Einschränkungen der Probandenstudien bestehen zum Teil im Fehlen von Kontrollexpositionen, geringen Gruppengrößen, kurzer Expositionsdauer und nur wenigen Expositionskonzentrationen.

Bei den experimentellen Expositionsstudien (Probandenstudien) sind vor allem die Studien von Altmann et al. (1990, 1992) relevant, obgleich diese älteren Studien häufig mit sehr kleinen Stichprobenumfängen durchgeführt wurden. Dennoch legen gerade diese Studien nahe, dass bei 50 ml/m^3 messbare Effekte auf das Nervensystem zu finden sind. Altmann et al. (1990) untersuchen VEP (visuell evozierte Potenziale) für sechs unterschiedliche Stimuli und werten die Latenzen früher ereigniskorrelierter Potenziale (EKP für sensorische Prozesse) im Elektroenzephalogramm aus. Bei 50 ml/m^3 traten diese EKP signifikant verzögert auf und für die N150 (VEP-Komponente bei 150 ms) ergab sich eine signifikante Korrelation mit der Blutkonzentration von Tetrachlorethen. Die Ergebnisse und die gesamte Studie werden als valide bewertet. Es handelt sich um eine Studie im Messwiederholungsdesign, da die Probanden an sechs aufeinanderfolgenden Tagen untersucht und vom 2. bis zum 5. Tag exponiert wurden. Daher beruhen die signifikanten Effekte der VEP-Latenzen auf statistischen Vergleichen mit dem ersten Kontrolltag. Diese, nominell relativ geringen Latenzdifferenzen sind über die vier Expositionstage in der gesamten Gruppe der 10 Probanden, die gegenüber 50 ml/m^3 Tetrachlorethen exponiert wurden, sehr stabil (siehe Fig. 2. bei Altmann et al. 1990). Da bei 50 ml/m^3 messbare neurotoxische Effekte auftreten, ist diese Konzentration als LOAEC zu betrachten. Die ebenfalls untersuchte Konzentration von 10 ml/m^3 Tetrachlorethen kann als NOAEC angesehen werden, da keine Veränderungen der neurophysiologischen Parameter zu beobachten waren.

Tab. 1 Probandenstudien mit inhalativer Exposition gegen Tetrachlorethen

Probanden	Exposition	Beobachtungen	Anmerkungen	Literatur
5 Männer, Alter: 36–64 Jahre	100 ml/m ³ (Be- reich: 62–137 ml/ m ³), 7 h/d, 5 d	100 ml/m³ : leichte frontale Kopfschmerzen während Exposition (1/5 mit geringgradiger chronischer Sinusitis), leichte Reizung von Augen und Rachen (2/5), Störung des Gleichgewichtssinnes (Romberg-Test) innerhalb der ersten 3 h (3/5); weitere klinische, Blut- und Urinuntersuchungen unauffällig	keine Kontroll- exposition	Stewart et al. 1970
6 Männer, 6 Frauen	0, 25, 100 ml/m ³ , 5,5 h/d, 11 w	bis 100 ml/m³ : Blutbild u. Urinalyse unverändert, kein Hin- weis auf veränderte Wirkung von Diazepam od. Ethanol		NIOSH 1977 a; Hake und Stewart 1977
3–4 Männer, 2–4 Frau- en pro Expositionsdauer	0, 20 (nur ♂), 100 ^a , 150 (nur ♂) ml/m ³ , 1, 3 od. 7,5 h/d, 5 d/w, je 1 w	20 ml/m³ : NOAEC; bis 100 ml/m³ (♀)/150 ml/m³ (♂) : keine Wirkung auf Urin- zusammensetzung, Leberenzymaktivität u. Lungenfunktion (nur ♂ der 7,5 h-Gruppe untersucht); keine Gleichgewichtsstö- rungen (modifizierter Romberg- und Ferse-zu-Zehe Gleichge- wichts-Test), keine sign. veränderte VER (♂ u. ♀ nur 7,5-h-Grup- pe); 100 ml/m³ (7,5 h) : verändertes EEG wie bei Benommenheit, Hinweis auf kortikale Depression; 150 ml/m³ (7,5 h) : sign. Beeinträchtigung von Koordinations- leistungen (nur ♂ untersucht)		Hake und Stewart 1977; NIOSH 1981
22 Männer, Alter: 23–35 Jahre	10, 50 ml/m ³ , 4 h/d, 4 d	10 ml/m³ (n = 12): NOAEC; 50 ml/m³ (n = 10): veränderte visuell evozierte Potenziale; akustisch evozierte Potenziale unverändert; Vigilanzleistun- gen, Auge-Hand-Koordination, einfache Reaktionszeiten sign. ungünstiger; keine Verschlechterung der Ergebnisse im Verlauf der 4 Tage; nicht sign. Trend für verschlechterte Kontrastem- pfindlichkeit		Altmann et al. 1990, 1992

^{a)} zusätzliche Gruppe (nur ♂) mit fluktuierender Exposition von 50–150 ml/m³; EEG: Elektroenzephalogramm; VER: Visual Evoked Response

Tab. 2 Studien zur Neurotoxizität von Tetrachlorethen bei exponierten Personen

Teilnehmer	Alter (Jahre), Dauer (Jahre)	Exposition	Beobachtungen	Anmerkungen	Literatur
18 Beschäftigte in chemischen Reinigungen (9 ♂, 9 ♀), 9 Kontrollpersonen (♀) aus Wäschereien	♂: 40,9±15,0; 9,8±6,9; ♀: 46,2±17,2; 6,7±6,1; Kontrolle: 37,0±10,9	18 ml/m ³ (8-h-Mittelwert, Bereich: 1–37 ml/m ³); ♂: 32 ml/m ³ (8-h-Mittelwert)	sign. Abweichungen in neurologischen Tests bei 2/11 Variablen werden auf Exposition gegen „Stoddard Solvent“ zurückgeführt		NIOSH 1977 b
112 exponierte Beschäftigte aus Eisenbahnwerkstätten, 100 Kontrollpersonen	44,6±10,0; 11,5±5,5; Kontrolle: 40,1±10,1	0,2–50 ml/m ³ (75% der Messungen), frühere Messungen 56% >100 ml/m ³ , 28% >400 ml/m ³ , Exposition im Durchschnitt an 73 h pro Monat	subjektives Beschwerdebild während Exposition: Benommenheit (44,6%), Hautausschlag (31,3%), Übelkeit (17,9%), Appetitlosigkeit (15,2%), aber keine objektiven Beweise für neurologische Effekte, Untersuchungsziel der Studie war Hepato- und Nephrotoxizität	in zahlreichen Fällen hat punktuell eine deutliche Überschreitung der damaligen Grenzwerte vorgelegen; zum Zeitpunkt der Untersuchung Exposition bei den meisten Arbeitern seit >2 Jahren deutlich verringert	Essing 1975
26 Beschäftigte in chemischen Reinigungen (24 ♂, 2 ♀), 33 Kontrollpersonen	32,9; 6,4; Kontrolle: 34,5	21 ml/m ³ (Mittelwert, Bereich: 9–38 ml/m ³)	bei 17 von 22 Symptomen erhöhte Raten (nicht signifikant); psychomotorische Tests unauffällig		Lauwerys et al. 1983 (in Nachtrag 1997)

Tab. 2 (Fortsetzung)

Teilnehmer	Alter (Jahre), Dauer (Jahre)	Exposition	Beobachtungen	Anmerkungen	Literatur
101 Beschäftigte in chemischen Reinigungen (niedrige Exposition n = 57, hohe Exposition n = 44), 84 Kontrollpersonen	niedrige Exp.: 38,2±11,2; 11,8±9,3; hohe Exp.: 38,4±9,7; 10,6±7,8; Kontrolle: 31,8±10,1	30 ml/m ³ (Mittelwert; bei 88% <50 ml/m ³), niedrige Exposition: 12 ml/m ³ , hohe Exposition: 53 ml/m ³	sign. verminderte Leistung bei Wahrnehmungsgeschwindigkeit, sensorische Genauigkeit, Aufmerksamkeit, Gedächtnisproduktion, Veränderungen aber im Referenzbereich; keine sign. Konzentrations-Wirkungs-Beziehung, keine sign. Unterschiede zwischen Gruppen niedriger u. hoher Exposition		Seeber et al. 1989 (in Nachtrag 1997)
139 Beschäftigte in chemischen Reinigungen	k. A.; 9,8	20–25 ml/m ³	neuropsychologische u. neurovegetative Symptome, korreliert mit Expositionsdauer, nicht -höhe		Müller et al. 1989 (in Nachtrag 1997)
56 Beschäftigte (29 ♂, 27 ♀) in chemischen Reinigungen, 69 Kontrollpersonen (32 ♂, 37 ♀)	35,1 (17–55); 3,0 (0,08–10); Kontrolle: 34,5 (19–65)	20 ml/m ³ (geometrisches Mittel aus 8-h-Mittelwerten)	subjektive Symptome für ZNS-Effekte und lokale Wirkungen an Haut und Schleimhäuten erhöht		Cai et al. 1991
60 (♀) Beschäftigte in chemischen Reinigungen, 30 Kontrollpersonen (♀)	39,7±13,6; 10,1±9,2; Kontrolle: 37,6±10,9	15 ml/m ³ (Median, Bereich: 1–67 ml/m ³)	Reaktionszeiten sign. verlängert, jedoch kein Hinweis auf dosis- oder zeitabhängige Wirkung; Prolaktin-Spiegel in Proliferationsphase des Menstruationszyklus bei Exponierten sign. erhöht, aber innerhalb des Normbereichs		Ferroni et al. 1992 (in Nachtrag 1997)

Tab. 2 (Fortsetzung)

Teilnehmer	Alter (Jahre), Dauer (Jahre)	Exposition	Beobachtungen	Anmerkungen	Literatur
64 Beschäftigte (30 ♂, 34 ♀) in chemischen Reinigungen, 120 Kontrollpersonen (48 ♂, 72 ♀)	34,2±11,3 (♂) bzw. 35,3±7,8 (♀), k. A.; 34,0±7,1 (♂) bzw. 32,6±5,9 (♀)	15,3 ml/m ³ (♂) bzw. 10,7 ml/m ³ (♀)	blau-gelbes Farbsehen unbeflusst	Untersuchungsmethode wenig sensitiv	Nakatsuka et al. 1992
22 Beschäftigte in chemischen Reinigungen, 35 Kontrollpersonen	35±10; 8,83±7,67; Kontrolle: 35±11	7,3 ml/m ³ (Bereich: 0,38–31 ml/m ³), einmalige Messung	Farbsehen („Colour Confusion Index“, CCI) schlechter (vor allem im blau-gelben Bereich)	Follow-up-Studie (Gobba et al. 1998): CCI nach 2 Jahren mit verminderter Exposition nicht verbessert	Cavalleri et al. 1994
65 Beschäftigte (35 ♂) in chemischen Reinigungen, 3 Gruppen mit niedriger (n = 24), mittlerer (n = 18), hoher (n = 23) Exposition	42, 2, 4, 14	3 Gruppen: 11, 23, 41 ml/m ³ (rechnerisch geschätzt); 0,6; 12; 42 ml/m ³ (gemessen)	sign. Leistungsminderung in 3 Tests für Gedächtnisleistungen (visuelle Reproduktion und Wiedererkennung) mit zunehmender kumulativer Exposition (nicht aktuelle Exposition), NOAEC 23 ml/m ³	keine Kontrollgruppe, k. A. zu vorheriger Lösungsmittelexposition	Echeverria et al. 1997 (in Nachtrag 1997)
14 exponierte Anwohner von chemischen Reinigungen ohne berufliche Exposition, 23 Kontrollpersonen	39,2±10,7; im Mittel 10,6	0,2 ml/m ³ Innenraumkonzentration	verlängerte Reaktionszeiten, verminderte Gedächtnisleistung u. Vigilanz; visuell evoziertere Potenziale nicht sign. verändert	Kausalbezug fraglich, wird nicht für Bewertung herangezogen; Umweltexposition nicht mit Arbeitsplatz vergleichbar, unzureichendes „Matching“ der Kontrollgruppe	Altmann et al. 1995 (in Nachtrag 1997)

Tab. 2 (Fortsetzung)

Teilnehmer	Alter (Jahre), Dauer (Jahre)	Exposition	Beobachtungen	Anmerkungen	Literatur
17 exponierte Anwohner (13 Erwachsene, 4 Kinder) von chemischen Reinigungen, 17 Kontrollpersonen	34,3±4,4; 5,8; Kontr.: 33,2±4,4	0,05–0,3 ml/m ³	Sehschärfe („Visual Acuity“) nicht sign. verändert; „Color Confusion Index“ erhöht, aber nicht signifikant; „Visual Contrast Sensitivity“ sign. vermindert	Umweltexposition nicht mit Arbeitsplatz vergleichbar	Schreiber et al. 2002
9 exponierte Beschäftigte (♀) in Kindertagesstätte, Arbeitsplatz in Nachbarschaft zu chemischer Reinigung, 9 Kontrollpersonen	27,2±3,0; ca. 4; Kontr.: 27,7±2,8	0,3 ml/m ³ (Mittelwert, Bereich: 0,26–0,35 ml/m ³)	Sehschärfe („Visual Acuity“) nicht sign. verändert; „Color Confusion Index“ nicht sign. verändert; „Visual Contrast Sensitivity“ sign. vermindert	Umweltexposition nicht mit Arbeitsplatz vergleichbar	Schreiber et al. 2002
55 exponierte erwachsene Anwohner von chemischen Reinigungen, 49 Kontrollpersonen	niedrige Exp.: 44,6±5,9; 10,4±8,0; hohe Exp.: 35,0±9,5; 9,7±7,6; Kontrolle: 44,3±7,8	0,0004 ml/m ³ (n = 49, Kontrolle); 0,002 ml/m ³ (n = 43); 0,07 ml/m ³ (n = 12);	„Visual Contrast Sensitivity“ bei Erwachsenen nicht assoziiert mit der Exposition	Umweltexposition nicht mit Arbeitsplatz vergleichbar; Kritik an der Studie in Bukowski 2012	Storm et al. 2011

Tab. 3 Studien zur Wirkung von Tetrachlorethen auf Leber und Nieren bei exponierten Beschäftigten

Teilnehmer	Alter (Jahre), Dauer (Jahre)	Exposition	Beobachtungen	Literatur
112 exponierte Beschäftigte aus Eisen- bahnwerkstätten, 100 Kontrollpersonen	44,6±10,0; 11,5±5,5; Kontrolle: 40,1±10,1	0,2–50 ml/m ³ (75% der Messungen), frühere Messungen: 56% > 100 ml/m ³ , 28% > 400 ml/m ³ , Exposition im Durchschnitt an 73 h pro Monat	keine Hinweise auf veränderte Leber- od. Nierenfunktion	Essing et al. 1975
26 Beschäftigte in che- mischen Reinigungen (2 ♂, 24 ♀), 33 Kontrollpersonen	32,9 (15–53); 6,4 (0,1–25); Kontrolle: 34,5 (20–57)	21 ml/m ³ (Mittelwert, Bereich: 9–38 ml/m ³)	keine Hinweise auf veränderte Leber- od. Nierenfunktion (β2-Mikroglobulin, Albumin u. RBP im Urin sowie ALT u. GGT im Serum unauffällig)	Lauwerys et al. 1983 (in Nachtrag 1997)
57 Beschäftigte in che- mischen Reinigungen, 80 Kontrollpersonen	43,0±9,1; 13,9±9,8; Kontrolle: 37,9±14,3	ca. 10 ml/m ³ (berechnet aus TCA-Kon- zentration im Urin)	Urin: Lysozymurie 2-fach ↑, β-Glucuro- nidase-Akt. ↑ (+50%); Gesamtprotein u. Albumin unverändert; lt. Autoren: subklinische Beeinträchti- gung der Nierenfunktion	Franchini et al. 1983 (in Nachtrag 1997)
16 Beschäftigte (♀) in chemischen Reini- gungen, 13 Kontrollpersonen (♀)	42±10; 11; Kontrolle: 36±6	23 ml/m ³ (Mittelwert, Bereich: 1,3–116 ml/m ³)	Urin: Lysozym-Aktivität 4-fach ↑, keine Korrelation mit Expositionskonzentration od. -dauer; Albumin, β2-Mikroglobulin, Kreati- nin, Glucose, LDH u. Protein im Urin unauffällig	Vyskocil et al. 1990
56 Beschäftigte (29 ♂, 27 ♀) in chemischen Reinigungen, 69 Kontrollpersonen (32 ♂, 37 ♀)	35,1 (17–55); 3,0 (0,08–10); Kontrolle: 34,5 (19–65)	20 ml/m ³ (geometrisches Mittel aus 8-h-Mittelwerten)	keine Hinweise auf veränderte Leber- (AST, ALT, GGT, ALP/LAP, Bilirubin) od. Nierenfunktion (BUN, Kreatinin) od. veränderte Blutparameter (Erythrozyten, Hb, Hk, Leukozyten)	Cai et al. 1991

Tab. 3 (Fortsetzung)

Teilnehmer	Alter (Jahre), Dauer (Jahre)	Exposition	Beobachtungen	Literatur
192 Beschäftigte in chemischen Reinigungen, keine Kontrollpersonen	k. A., 12	14 ml/m ³ (Mittelwert)	keine Hinweise auf Nephrotoxizität (Protein, Albumin u. NAG-Aktivität im Urin)	Solet und Robins 1991 (in Nachtrag 1997)
141 Beschäftigte (17 ♂, 124 ♀) in chemischen Reinigungen, 130 Kontrollpersonen (24 ♂, 106 ♀)	43±8 (20–58); 12,3±4,4; 41±9 (23–56)	<50 ml/m ³ (8-h-Mittelwerte, Mittelwert 11,3 ml/m ³)	keine eindeutigen Wirkungen auf Leberenzyme (ALT, AST, ALP, LDH, 5'-NU), GGT-Aktivität ↑, aber keine Korrelation mit Expositionshöhe od. -dauer	Gennari et al. 1992
50 Beschäftigte in chemischen Reinigungen (9 ♂, 41 ♀), 50 Kontrollpersonen	41; 10; Kontrolle: 40	15 ml/m ³ (Median, Bereich 0,1–85 ml/m ³)	8 Proteine im Urin und 2 Serumproteine 1,5–4-fach ↑, 12 weitere Proteine unverändert; glomeruläre und tubuläre Nierenfunktion leicht aber sign. gestört, lt. Autoren generalisierte Membranstörungen in Niere; keine Dosis-Wirkungsbeziehung; lt. Autoren Bedeutung der Befunde unklar, entweder physiologische Adaptation od. frühes Anzeichen von Nierenerkrankung	Mutti et al. 1992 (in Nachtrag 1997)
27 Beschäftigte in chemischen Reinigungen, 26 Kontrollpersonen	46±16; 20±18; Kontrolle: 38±10	16 ml/m ³ (8-h-Mittelwert; Bereich 0,4–83 ml/m ³)	Leberparenchym sonographisch leicht verändert bei 13/27 (Kontrolle 4/26), mäßig bis stark verändert bei 5/27 (Kontrolle 6/26); ALT, AST, GGT, ALP im Serum nicht sign. verändert	Brodtkin et al. 1995 (in Nachtrag 1997)

Tab. 3 (Fortsetzung)

Teilnehmer	Alter (Jahre), Dauer (Jahre)	Exposition	Beobachtungen	Literatur
82 Beschäftigte in chemischen Reinigungen, 19 Kontrollpersonen	34±10; 3,9 (GM); Kontrolle: 32±7	1,1 ml/m ³ (8-h-Mittelwert; Bereich 0,1–32 ml/m ³)	NAG, β-Gal, Alaninaminopeptidase u. Albumin im Urin unverändert, RBP sign. 2-fach ↑; keine Korrelation mit Expositionskonzentration od. kumulativer Dosis; mittlere RBP-Konzentration im Normbereich (US EPA 2012)	Verplanke et al. 1999
40 Beschäftigte (♀) in chemischen Reinigungen, 45 Kontrollpersonen (♀)	41,3±10,3; 15,3±9,2; Kontrolle: 28,8±10,2	8,7 ml/m ³ (8-h-Mittelwert; Bereich 0,04–35,3 ml/m ³)	positive Korrelation zwischen der Konzentration von Tetrachlorethen im Urin vor Schichtbeginn und der Summe der gelösten Stoffe bzw. Gesamtprotein im Urin sowie zwischen der Konzentration von Tetrachlorethen im Urin nach Schichtende und GS-Aktivität im Urin; keine sign. Unterschiede der Mittelwerte im Urin (bezogen auf Kreatinin) von: Summe der gelösten Stoffe, Gesamtprotein, ACE, NAG, GS; AST ↑, aber ohne Korrelation zur Exposition, lässt sich wahrscheinlich auf Altersunterschied zurückführen, ALT u. GGT im Serum unauffällig	Trevisan et al. 2000

ACE: Angiotensin konvertierendes Enzym; ALT: Alaninaminotransferase; ALP: alkalische Phosphatase; AST: Aspartataminotransferase; BUN: Blut-Harnstoff-Stickstoff; β-Gal: β-Galactosidase; GGT: γ-Glutamyltransferase; GS: Glutaminsynthetase; Hb: Hämoglobin-Konzentration, Hk: Hämatokrit-Wert; LDH: Lactatdehydrogenase; NAG: N-Acetyl-Glucosaminidase; 5'-NU: 5'-Nucleotidase; RBP: Retinol-bindendes Protein

Chronische Exposition am Arbeitsplatz

Die Untersuchungen zur Neurotoxizität von Tetrachlorethen bei beruflich Exponierten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Qualitativ ist die Studie von Echeverria et al. (1995) als am besten zu bewerten, da relevante Confounder betrachtet werden und die Raumluftmessungen für Tetrachlorethen detailliert beschrieben sind. Nach der Adjustierung für die relevanten Confounder zeigen mehrere neuropsychologische Tests signifikante Unterschiede zwischen hoch und niedrig Exponierten, die eine LOAEC von 40 ml/m³ nahelegen (Expositionsdauer ca. 14 Jahre). Die mittlere Konzentrationsgruppe, die nur gegenüber ca. 20 ml/m³ exponiert war, zeigte keine deutlich veränderten Testleistungen und wird als NOAEC angesehen.

Die Studien mit Umweltexposition gegen Tetrachlorethen zeichnen sich durch sehr niedrige Expositionskonzentrationen aus. Ein Kausalzusammenhang mit Leistungsminderungen in diesen Studien ist sehr kritisch zu sehen, da in den Arbeitsplatzstudien bei höheren Expositionen keine signifikanten Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen nachweisbar waren.

Zum Einfluss auf das Farbsehen liegen widersprüchliche Ergebnisse vor (Nakatsuka et al. 1992; Cavalleri et al. 1994), die toxikologische Relevanz der Befunde ist unklar.

Leber- und Nierentoxizität

Die Studien zur Leber- und Nierentoxizität von Tetrachlorethen bei zumeist in chemischen Reinigungen Beschäftigten sind in Tabelle 3 dargestellt. Dabei wurden bei mittleren Expositionskonzentrationen von etwa 20 ml/m³ und darunter keine eindeutigen Hinweise auf adverse Wirkungen auf Leber und Nieren erhalten.

In einer der Studien zur Lebertoxizität traten sonographisch nachweisbare leichte Veränderungen des Leberparenchyms bei Tetrachlorethen-Exponierten (8-Stunden-Mittelwert 16 ml/m³) mit 48% (13/27) häufiger auf als in der Kontrollgruppe mit 15% (4/26), wobei mäßige bis starke Veränderungen in beiden Gruppen mit ca. 20% in gleicher Häufigkeit auftraten. Die Serum-Transaminasen waren im Gruppenvergleich nicht signifikant verändert (Brodkin et al. 1995). Die Bedeutung der beobachteten Veränderungen als ein Indikator für Lebertoxizität ist unklar (NRC 2010). In einer weiteren Studie trat bei Exposition gegen im Mittel 11 ml Tetrachlorethen/m³ eine erhöhte GGT-Aktivität auf, die jedoch keine Korrelation mit der Höhe oder der Dauer der Exposition zeigte. Zudem waren die weiteren untersuchten Parameter für Lebertoxizität unauffällig (Gennari et al. 1992).

In einer der Studien zur Nierentoxizität wurden bei gegen ca. 10 ml Tetrachlorethen/m³ Exponierten im Urin erhöhte Aktivitäten von Lysozym und β -Glucuronidase gemessen, während Gesamtprotein und Albumin unverändert waren. Die Autoren schließen aus den Befunden auf eine subklinische Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Franchini et al. 1983 in Nachtrag 1997). Bei Exposition gegen im Mittel 23 ml/m³ war in einer weiteren Studie die Lysozym-Aktivität im Urin erhöht, jedoch ohne Korrelation zur Höhe oder Dauer der Exposition. Alle weiteren untersuchten Marker im Urin waren unauffällig (Vyskocil et al. 1990). In einer weiteren Studie bei gegen 15 ml/m³ exponierten Beschäftigten schlossen die Autoren auf eine

leichte Störung der glomerulären und tubulären Nierenfunktion. Eine Konzentrations-Wirkungs-Beziehung wurde nicht erhalten. Die Befunde können als physiologische Adaptation oder als ein frühes Anzeichen einer Nierenerkrankung gedeutet werden (Mutti et al. 1992 in Nachtrag 1997). Bei mittlerer Exposition gegen $1,1 \text{ ml/m}^3$ war im Urin von Beschäftigten das Retinol-bindende Protein (RBP) signifikant erhöht, jedoch ohne Korrelation zur Expositionskonzentration oder der kumulativen Dosis. Zudem waren alle weiteren Marker im Urin unauffällig (Verplanke et al. 1999). Die mittlere RBP-Konzentration der Exponierten lag im Normbereich (US EPA 2012). In einer weiteren Studie waren bei mittlerer Exposition gegen $8,7 \text{ ml/m}^3$ mehrere positive Korrelationen zwischen der Tetrachlorethen-Konzentration im Urin und den Effektmarkern, jedoch keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte aufgetreten (Trevisan et al. 2000).

Fazit:

Aus den Probandenstudien mit wiederholter akuter vierstündiger Exposition resultiert eine LOAEC von 50 ml/m^3 , bei 10 ml/m^3 werden keine Effekte beobachtet. In der Gesamtbetrachtung der Humanstudien mit chronischer Exposition am Arbeitsplatz kann von einer NOAEC für die Neurotoxizität von Tetrachlorethen von 20 ml/m^3 ausgegangen werden, wobei Hinweise auf schwache, neurotoxische Symptome unterhalb dieser Konzentration in verschiedenen Humanstudien berichtet werden (siehe Tabelle 2).

Aus den Studien zur Wirkung von Tetrachlorethen auf Leber und Nieren bei exponierten Beschäftigten (Tabelle 3) ergeben sich keine eindeutig adversen Effekte bei mittleren Expositionskonzentrationen von meist etwa 10 bis 20 ml/m^3 .

4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Einige Fallberichte beschreiben Tetrachlorethen als eindeutig hautreizend beim Menschen (NEG 2003). Ausgedehnte Erytheme und Bläschenbildung wurden bei einem Arbeiter berichtet, der etwa 5 Stunden lang bewusstlos in einem Becken mit Lösungsmitteln gelegen hatte (NEG 2003). Bei einem weiteren Arbeiter, der etwa eine halbe Stunde mit Tetrachlorethen-getränkten Kleidern bewusstlos war, traten die gleichen Symptome auf. Eine deutliche Verbesserung wurde nach 5 Tagen beobachtet, jedoch waren die betroffenen Hautareale auch nach 4 Monaten noch trocken, verfärbt und gereizt (NEG 2003).

Bei Arbeitern, die mit der Entfettung von Metallteilen beschäftigt waren, wurden Atemwegsreizungen bei Konzentrationen von 1600 bis 2656 mg/m^3 (232 bis 385 ml/m^3) berichtet (SCOEL 2009).

Nach 45-minütiger bis zweistündiger Exposition gegen im Mittel 216 ml/m^3 wurden bei vier Probanden Reizungen der Augen festgestellt. Bei höheren Konzentrationen von 600 ml/m^3 (10 min) bzw. 1000 ml/m^3 (1–2 Minuten) traten auch Reizungen der Atemwege auf (Rowe et al. 1952).

Bei einer einstündigen Exposition von sechs Probanden gegen im Mittel 106 ml/m^3 berichteten alle von kurzzeitigen, sehr leichten Reizwirkungen an den Augen, wel-

che die Autoren auf kurzzeitige Konzentrationsspitzen in der Expositions-kammer zurückführten (Rowe et al. 1952).

In einer weiteren Probandenstudie wurden 16 Männer und eine Frau gegen 100 ml Tetrachlorethen/m³ einmalig sieben Stunden lang exponiert. Innerhalb der ersten beiden Stunden gaben 60% eine leichte Reizwirkung an Augen, Nase oder Rachen an, die meist bis zum Ende der Expositionszeit nicht mehr zu spüren war (Stewart et al. 1970).

In einer weiteren Probandenstudie wird berichtet, dass 1 bis 4 Minuten nach Beginn der Exposition bei Konzentrationen von 75 bis 80 ml Tetrachlorethen/m³ sehr leichte Augenreizungen als leichtes Brennen wahrgenommen wurden. Nach einigen Minuten wurde von den Probanden keine Reizwirkung mehr wahrgenommen (Stewart et al. 1961).

In einer Studie traten bei 8 bis 11 männlichen Probanden bei 90 Sekunden Exposition (Expositions-maske) gegen eine erwärmte und mit Licht bestrahlte Mischung aus 20 ml Tetrachlorethen/m³ und 1 ml NO₂/m³ keine Augenirritationen im Vergleich zur Kontrollexposition auf (Wayne und Orcutt 1960).

Arbeiter aus chemischen Reinigungen klagten bei Exposition gegen 20 ml Tetrachlorethen/m³ (geometrischer Mittelwert von 8-Stunden-Mittelwerten, Bereich: 3,8–94,4 ml/m³) häufiger über Reizungen von Nase (signifikant) und Rachen (nicht signifikant) als Personen der Kontrollgruppe (Cai et al. 1991). Zu beachten ist, dass es sich hierbei um subjektive Symptomangaben handelt, die nicht durch objektive Methoden belegt sind.

4.4 Allergene Wirkung

Es liegen keine eindeutigen klinischen Hinweise auf eine kontaktsensibilisierende Wirkung des Tetrachlorethens vor: Bei einem Metallarbeiter, der gegen ein Schmieröl und Tetrachlorethen exponiert war, trat ein akutes Kontaktekzem an den Händen auf. Ein Epikutantest mit 1% Tetrachlorethen in Olivenöl führte zu einem positiven Ergebnis. Epikutantests mit 1%- und 50%igen Zubereitungen des Schmieröls in Vaseline und ein offener Test mit unverdünntem Tetrachlorethen lieferten ein negatives Ergebnis. Angaben zum Ablesezeitpunkt fehlen jedoch. Ein Selbsttest des Autors war mit allen Substanzen negativ (Vail 1974).

In einer weiteren Publikation wird ohne nähere Angaben über positive Epikutantests mit Tetrachlorethen bei einer Beschäftigten in der Halbleiter-Fertigung berichtet. Die Autoren vermuten, dass bei dieser und bei fünf weiteren Personen Rückstände des für die Reinigung der Kleidung eingesetzten Tetrachlorethens Ursache einer vermutlich irritativen Dermatitis sein könnten (Redmond und Schappert 1987).

4.5 Reproduktionstoxizität

Im Nachtrag 1997 wurde die epidemiologische Datenlage als nicht ausreichend für die Beurteilung der Reproduktionstoxizität von Tetrachlorethen beim Menschen bewertet. Die Studien zur Reproduktionstoxizität von Tetrachlorethen beim Menschen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tab. 4 Studien zur Reproduktionstoxizität von Tetrachlorethen beim Menschen

Studienbeschreibung	Ergebnisse	Anmerkungen	Literatur
männliche Fertilität			
927 Paare mit Fertilitätsstörungen, 3728 Kontrollpaare	männliche Beschäftigte in chemischen Reinigungen: keine Anomalien im Spermogramm (OR 1,0; 95%-KI: 0,5–2,0), Dauer bis zur Empfängnis nicht verlängert (OR 1,2; 95%-KI: 0,7–1,9)	Fragebogen zur Erfassung der Tätigkeit; keine spezifische Auswertung bzgl. Tetrachlorethen	Rachootin und Olsen 1983
34 männliche Beschäftigte in chemischen Reinigungen, 48 männliche Beschäftigte in Wäschereien	Spermienkonzentration und Anteil anormaler Spermien unauffällig; Unterschiede bzgl. Spermienmorphologie und -motilität mit unklarer Bedeutung	Expositionsindex aus Tetrachlorethen-Konzentration in Ausatemluft und Fragebogen zu Arbeitsbedingungen	Eskenazi et al. 1991 b in Nachtrag 1997
17 männliche Beschäftigte in chemischen Reinigungen, 32 männliche Beschäftigte in Wäschereien	Konzeptionsrate und Häufigkeit von Spon-tanaborten bei Frauen der Beschäftigten in chemischen Reinigungen unauffällig; Zeit bis zur Konzeption bei Frauen der Beschäftigten in chemischen Reinigungen verlängert (nicht signifikant)	Teilkollektiv aus Eskenazi et al. 1991 b	Eskenazi et al. 1991 a in Nachtrag 1997
männliche Beschäftigte mit Exposition gegen verschiedene Chemikalien	Exposition gegen Lösungsmittel: spontane Aborte bei Frauen von exponierten Männern nicht erhöht (OR 0,86; 95%-KI: 0,69–1,08)	keine Expositionserfassung; keine spezifische Auswertung bzgl. Tetrachlorethen	Lindbohm et al. 1984
120 Fälle spontaner Abort, 251 Kontrollen (aus Kohorte von 6000 männlichen Arbeitern mit Lösungsmittelexposition)	keine Assoziation der spontanen Aborte (n = 4, Kontrolle n = 17) mit Exposition des Vaters gegen Tetrachlorethen (OR 0,5; 95%-KI: 0,2–1,5)	Expositionsabschätzung aus be-richteten Arbeitsbedingungen und z. T. aus biologischem Monitoring	Taskinen et al. 1989 in Nachtrag 1997

Tab. 4 (Fortsetzung)

Studienbeschreibung	Ergebnisse	Anmerkungen	Literatur
männliche Beschäftigte mit Exposition gegen organische Lösungsmittel, Exposition gegen Tetrachlorethen bei n = 17	Empfängniswahrscheinlichkeit bei Frauen der exponierten Männer vermindert, aber nicht signifikant (niedrige Exposition, n = 9, FDR 0,86; 95%-KI: 0,40–1,84; hohe Exposition, n = 8, FDR 0,68; 95%-KI: 0,30–1,53)	Expositionsabschätzung aus berichteten Arbeitsbedingungen und z. T. aus biologischem Monitoring; verschiedene Confounder berücksichtigt; methodische Limitierungen (retrospektiver Selbstbeurteilungs-Fragebogen); geringe Zahl an Exponierten; Studie basiert auf Taskinen et al. 1989	Sallmén et al. 1998
weibliche Fertilität			
68 weibliche Beschäftigte in chemischen Reinigungen, 76 weibliche Beschäftigte in Wäschereien	Störungen des Menstruationszyklus häufiger bei Beschäftigten in chemischen Reinigungen, keine Unterschiede bzgl. Zykluslänge	geringe Zahl an Exponierten; keine Expositionserfassung; Effekte durch Fragebögen erfasst; Confounder nicht ausreichend berücksichtigt	Zielhuis et al. 1989
927 Paare mit Fertilitätsstörungen, 3728 Kontrollpaare	weibliche Beschäftigte in chemischen Reinigungen: Risiko für idiopathische Infertilität erhöht (OR 2,7; 95%-KI: 1,0–7,1), Dauer bis zur Empfängnis nicht verlängert (OR 1,6; 95%-KI: 0,9–2,9)	Fragebogen zur Erfassung der Tätigkeit; keine spezifische Auswertung bzgl. Tetrachlorethen	Rachootin und Olsen 1983
197 weibliche Beschäftigte mit Exposition gegen organische Lösungsmittel; Exposition gegen Tetrachlorethen: hoch (n = 7), niedrig (n = 13), keine (n = 177)	Fruchtbarkeit (Empfängniswahrscheinlichkeit) bei gegen Tetrachlorethen Exponierten reduziert, jedoch nicht signifikant (Exposition niedrig: IDR 0,63; 95%-KI: 0,34–1,17; Exposition hoch: IDR 0,69; 95%-KI: 0,31–1,52)	Expositionsabschätzung aus berichteten Arbeitsbedingungen und z. T. aus biologischem Monitoring; geringe Zahl an Exponierten; Studie basiert auf Lindbohm et al. 1990	Sallmén et al. 1995 in Nachtrag 1997

Tab. 4 (Fortsetzung)

Studienbeschreibung	Ergebnisse	Anmerkungen	Literatur
9000 weibliche Beschäftigte in chemischer Industrie, 52 Fälle von spontanem Abort	spontane Aborte (n = 7) bei Beschäftigten in Wäschereien im Vergleich zur weiblichen Bevölkerung Finnlands erhöht (Anteil Aborte/Schwangerschaften: 16,67%, Kontrolle 7,98%)	keine Expositionserfassung, mögliche Confounder (z.B. körperliche Belastung) nicht ausreichend berücksichtigt, geringe Fallzahlen	Hemminki et al. 1980
weibliche Beschäftigte mit Exposition gegen verschiedene Chemikalien	Exposition gegen Lösungsmittel: spontane Aborte bei exponierten Frauen (730 Schwangerschaften) nicht erhöht (OR 0,79; 95%-KI: 0,58–1,07); spontane Aborte bei Beschäftigten in Wäschereien signifikant erhöht (416 Schwangerschaften, OR 1,48; 95%-KI: 1,09–2,02)	keine Expositionserfassung; keine spezifische Auswertung bzgl. Tetrachlorethen; Confounder nicht ausreichend berücksichtigt	Lindbohm et al. 1984
56 weibliche Beschäftigte in chemischen Reinigungen, 46 Hausfrauen	Inzidenz spontaner Aborte (8,9%, n = 5) höher (nicht signifikant) als bei Hausfrauen (2,2%, n = 1); keine signifikanten Unterschiede bzgl. niedrigem Geburtsgewicht, Totgeburten, angeborene Fehlbildungen	Expositionserfassung: Bestimmung Trichloressigsäure im Urin, bei Exponierten 4-fach höher als bei Hausfrauen; geringe Zahl an Exponierten und geringe Fallzahlen; Confounder nicht ausreichend berücksichtigt	Bosco et al. 1987
Querschnittstudie unter 56 067 Frauen nach Entbindung oder spontanem Abort, davon 202 in Wäschereien und chemischen Reinigungen	keine Assoziation zwischen Beschäftigung in Wäschereien und chemischen Reinigungen und spontanem Abort (n = 36), niedrigem Geburtsgewicht (n = 15), Totgeburten (n = 3) und angeborenen Fehlbildungen (n = 9)	keine Expositionserfassung (nur Art der Beschäftigung berücksichtigt), geringe Fallzahlen	McDonald et al. 1987

Tab. 4 (Fortsetzung)

Studienbeschreibung	Ergebnisse	Anmerkungen	Literatur
Kohorte von 5700 weiblichen Beschäftigten in chemischen Reinigungen und Wäschereien, 130 Fälle spontaner Aborte, 289 Kontrollen	signifikante Assoziationen zwischen hoher Exposition gegen Tetrachloethen und spontanem Abort (OR 3,4; 95%-KI: 1,0–11,2), kein Zusammenhang mit angeborenen Fehlbildungen (OR 0,8; 95%-KI: 0,2–3,5)	Expositionsabschätzung aus berichteten Arbeitsbedingungen und z. T. aus biologischem Monitoring (n = 7) im Blut; Confounder für spontanen Abort (wie Heben schwerer Lasten, hoher Alkoholkonsum und Exposition gegenüber anderen Lösungsmitteln) wurden berücksichtigt	Kyrrönen et al. 1989 in Nachtrag 1997
weibliche Beschäftigte in chemischen Reinigungen und Wäschereien, 112 Fälle spontaner Aborte, 232 Kontrollen	kein erhöhtes Risiko für spontanen Abort bei niedriger und hoher Exposition; bei sehr hoher Exposition (4 Fälle, 6 Kontrollen) Risiko nicht signifikant erhöht (OR 1,5; 95%-KI: 0,4–6,3)	Expositionsabschätzung aus berichteten Arbeitsbedingungen (Fragebögen); Confounder wurden umfassend berücksichtigt; geringe Zahl an Hochexponierten und geringe Fallzahlen	Ahlborg 1990 in Nachtrag 1997
weibliche Beschäftigte mit Exposition gegen organische Lösungsmittel, 73 Fälle, 167 Kontrollen	leicht erhöhtes Risiko (OR 2,5; 95%-KI: 0,6–10,5) für spontane Aborte bei hoher Exposition gegen Tetrachloethen (5 Fälle, 6 Kontrollen)	Expositionsabschätzung aus berichteten Arbeitsbedingungen und z. T. (5%) aus biologischem Monitoring; Confounder wurden berücksichtigt (vorheriger Abort, Parität, Rauchen, Alkoholkonsum, Exposition gegen andere Lösungsmittel); geringe Zahl an Exponierten	Lindbohm et al. 1990 in Nachtrag 1997

Tab. 4 (Fortsetzung)

Studienbeschreibung	Ergebnisse	Anmerkungen	Literatur
weibliche Beschäftigte in chemischen Reinigungen und Wäschereien, 159 Fälle spontaner Abort, 436 Kontrollen	leicht erhöhtes Risiko (OR 2,9; 95%-KI: 0,98–8,44) für spontane Aborte bei hoher Exposition gegen Tetrachlorethen, kein Zusammenhang mit angeborenen Fehlbildungen, Totgeburten oder geringem Geburtsgewicht	Expositionsabschätzung aus berichteten Arbeitsbedingungen (Fragebögen u. Befragungen); Confounder wurden nicht ausreichend berücksichtigt; geringe Zahl an Hochexponierten und geringe Fallzahlen; Studie basiert auf Daten aus Schweden, Dänemark und Finnland; 118 Fälle aus Kyyrönen et al. 1989, 31 Fälle aus Ahlborg 1990	Olsen et al. 1990 in Nachtrag 1997
Fall-Kontroll-Studie bei 626 Frauen mit spontanem Abort vor der 20. Schwangerschaftswoche, 1300 Kontrollen	signifikante Assoziation zwischen spontanem Abort und Exposition gegen Tetrachlorethen (5 Fälle, 2 Kontrollen; OR 4,7; 95%-KI: 1,1–21,1)	Expositionsabschätzung aus berichteten Arbeitsbedingungen (Telefoninterview); Confounder wurden nicht ausreichend berücksichtigt; geringe Fallzahl (n=5) und Koexposition gegen Trichlorethen (n=4)	Windham et al. 1991
683 schwangere weibliche Beschäftigte in chemischen Reinigungen, davon 408 Maschinenarbeiterinnen („Operator“)	erhöhtes Risiko für spontanen Abort bei Maschinenarbeiterinnen in chemischen Reinigungen im Vergleich zu sonstigen Beschäftigten in chemischen Reinigungen (OR 1,63; 95%-KI: 1,01–2,66); kein erhöhtes Risiko bei Beschäftigten in chemischen Reinigungen im Vergleich zu Wäschereien	Expositionsabschätzung aus berichteten Arbeitsbedingungen (Fragebögen); Confounder wurden teilweise berücksichtigt	Doyle et al. 1997

Tab. 4 (Fortsetzung)

Studienbeschreibung	Ergebnisse	Anmerkungen	Literatur
postnatale Entwicklungstoxizität			
prospektive Populations-basier- te Kohortenstudie, 88829 im Zeitraum von 1964 bis 1976 in Jerusalem geborene Menschen von der Geburt bis zum Alter von 21 bis 33 Jahre betrachtet	Schizophrenie bei 4 von 144 Nachkommen von Beschäftigten in chemischen Reinigungen (RR 3,4; 95%-KI: 1,3–9,2, p = 0,01)	wichtige Confounder wurden be- rücksichtigt, aber geringe Fallzahl und keine Expositionsabschätzung	Perrin et al. 2007
FDR: Fecundability Density Ratio; KI: Konfidenzintervall; IDR: Incidence Density Ratio; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko			

Bei diesen Studien bestehen mögliche Confounder, wie Exposition gegen andere Lösungsmittel (z. B. Trichlorethen), Rauchen, Alkoholkonsum, Krankheiten, Medikamente, Parität (Zahl der Geburten), vorheriger Abort, Reproduktionsverhalten, Alter und körperlicher Belastung. Es handelt sich zumeist nur um kleine Studien mit unklaren Kontrollpopulationen und häufig fehlender Erfassung relevanter Confounder. Die Studienergebnisse sind heterogen.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass Hinweise auf einen Zusammenhang der Tätigkeit von Frauen in Reinigungen und einem erhöhten Risiko für spontanen Abort vorliegen. Die Datenlage für einen spezifischen Zusammenhang mit der Exposition gegen Tetrachlorethen ist aber begrenzt. Ebenfalls nur sehr begrenzte Hinweise liegen für einen Zusammenhang von Tetrachlorethen-Exposition und Störungen des Menstruationszyklus vor. Es gibt keine Hinweise auf eine Assoziation der Tetrachlorethen-Exposition mit angeborenen Fehlbildungen oder der väterlichen Exposition mit einem erhöhten Risiko für spontanen Abort. Es gibt keine eindeutigen Hinweise für einen Effekt auf die männliche Fertilität, wobei die vorliegenden Daten die Möglichkeit einer geringen Wirkung nicht ausschließen (SCOEL 2009). In vielen dieser Studien war die Exposition nur durch die Angabe des Tätigkeitsbereichs definiert, ohne Messungen von Tetrachlorethen am Arbeitsplatz. Einer Übersichtsarbeit zur Exposition gegen Tetrachlorethen am Arbeitsplatz zufolge lagen in den 1970er und 1980er Jahren in chemischen Reinigungen je nach Tätigkeitsbereich die mittleren Expositionen oft im Bereich von 50 ml/m^3 , zum Teil auch über 100 ml/m^3 (Gold et al. 2008). Zudem kann in einigen Studien eine Koexposition gegen andere Lösungsmittel nicht ausgeschlossen werden. Somit sind verbindliche Schlussfolgerungen zum Einfluss von Tetrachlorethen auf die Endpunkte „Fertilität“ und „Entwicklungstoxizität“ beim Menschen aus den vorhandenen Studien nicht möglich.

Es liegen mehrere epidemiologische Studien vor, die Zusammenhänge zwischen einer Exposition gegen Tetrachlorethen mit dem Trinkwasser und reproduktionstoxischen Wirkungen untersuchen (siehe ATSDR 2014 und US EPA 2012). Diese Studien werden für die Bewertung der Reproduktionstoxizität von Tetrachlorethen am Arbeitsplatz nicht herangezogen und daher hier nicht näher dargestellt.

Fazit:

Es gibt einige Hinweise auf eine Assoziation zwischen der Beschäftigung von Frauen in Reinigungen und dem erhöhten Risiko für spontane Aborte, die aber aufgrund der eingeschränkten Belastbarkeit der Studien bzgl. Expositionserfassung, möglicher Koexpositionen, geringer Anzahl an Exponierten etc. nicht ausreichen, um einen kausalen Zusammenhang zu belegen.

4.6 Genotoxizität

Untersuchungen zur genotoxischen Wirkung von Tetrachlorethen an exponierten Arbeitern wurden in den Nachträgen 1988 und 1997 beschrieben.

In einer Studie mit 18 Tetrachlorethen-exponierten Frauen (chemische Reinigung, 8-Stunden-Mittelwerte von $2,4$ und $3,8 \text{ ml/m}^3$) und 20 Kontrollpersonen (Wäscherei; 8-Stunden-Mittelwerte $<0,02 \text{ ml/m}^3$) ergaben sich signifikant verminderte Ge-

halte von 8-Hydroxydesoxyguanosin in Leukozyten der exponierten Arbeiterinnen. Die Exposition gegen Tetrachlorethen wurde nicht eindeutig als Ursache für diesen Effekt identifiziert. Weitere Biomarker für oxidativen Stress waren zwischen den Gruppen nicht signifikant verschieden (Toraason et al. 2003).

Bei Tetrachlorethen-exponierten Rauchern (durchschnittliche Konzentration 10 ml/m^3) wurden signifikant erhöhte SCE-Häufigkeiten im Vergleich zu nicht rauchenden Kontrollpersonen festgestellt. Die Exposition gegen Tetrachlorethen alleine oder das Rauchen führten nicht zu erhöhten SCE-Häufigkeiten (Seiji et al. 1990 in Nachtrag 1997).

Bei Arbeitern aus der Entfettung von Metallteilen bei mittleren Expositionskonzentrationen von 92 ml/m^3 wurden keine erhöhten Chromosomenaberrationen und Schwesterchromatidaustausche (SCE) in Lymphozyten festgestellt (IARC 2014; Ikeda et al. 1980 in Nachtrag 1988).

In einer Studie an Beschäftigten aus chemischen Reinigungen (k. A. zur Expositionskonzentration) wurden keine Unterschiede zwischen Exponierten und Kontrollpersonen bzgl. Chromosomenaberrationen und SCE festgestellt (Böttger und Elstermeier 1989 in Nachtrag 1997).

In einer weiteren Arbeit wurde im Vergleich zu Kontrollpersonen eine deutlich erhöhte Rate an dizentrischen Chromosomen in peripheren Lymphozyten von exponierten Arbeiterinnen bei Expositionskonzentrationen von 20 bis $50 \text{ ml Tetrachlorethen/m}^3$ ermittelt (Fender 1993 in Nachtrag 1997). Allerdings wird von einer gleichzeitigen Exposition gegen Trichlorethen berichtet (IARC 2014).

In einer Querschnittsstudie wurden bei 18 Tetrachlorethen-exponierten Frauen (chemische Reinigung, 8-Stunden-Mittelwert $3,8 \text{ ml/m}^3$) und 18 Kontrollpersonen (Wäscherei, 8-Stunden-Mittelwerte $<0,02 \text{ ml/m}^3$) in peripheren Blutzellen Chromosomenaberrationen mit der Painting-Technik analysiert und nach einer standardisierten Methode (Tucker et al. 1995) klassifiziert in: chromosomale Translokationen, Insertionen, Austausche, bezeichnet als Farbübergänge, dizentrische und azentrische Fragmente. Bei den exponierten Frauen wurde eine signifikante Korrelation der Tetrachlorethengehalte im Blut und der Häufigkeit azentrischer Fragmente beobachtet. Allerdings war die Gesamthäufigkeit der Chromosomenveränderungen im Vergleich zum Kontrollwert nicht signifikant erhöht. Die Autoren schließen, dass in dieser eher schwach belasteten Studienpopulation kein ausgeprägter Effekt der Tetrachlorethen-Exposition auf die Chromosomen zu erkennen ist (Tucker et al. 2011). Die Auswertung erfolgte an 6 gefärbten Chromosomenpaaren und wurde nicht pro Zelle (Metaphase) sondern als Genomäquivalent durchgeführt.

Fazit:

Die neu vorliegenden Studien bestätigen den Verdacht auf eine genotoxische Wirkung aus früheren Untersuchungen nicht, bei denen Mischexposition vorlag.

4.7 Kanzerogenität

Epidemiologische Studien zur kanzerogenen Wirkung von Tetrachlorethen wurden in den Nachträgen 1988 und 1997 beschrieben. Eine aktuelle Zusammenstellung der

epidemiologischen Daten findet sich bei IARC (2014). Dabei wurden nur Studien herangezogen, die spezifisch eine Exposition gegen Tetrachlorethen oder eine Beschäftigung in chemischen Reinigungen berücksichtigte. Die Ergebnisse dieser Studien werden im Folgenden dargestellt.

4.7.1 Fall-Kontroll-Studien

Die im Nachtrag 1997 beschriebenen Fall-Kontroll-Studien (Asal et al. 1988; Delahunt et al. 1995; Harrington et al. 1989; Mandel et al. 1995; McCredie und Stewart 1993; Mellemgaard et al. 1994; Schlehofer et al. 1995; Sharpe et al. 1989) konnten für Nierenzellkarzinome keine ausreichend konsistenten Ergebnisse zeigen. Bezüglich Leberkrebs (Bond et al. 1990) und Astrozytome (Heinemann et al. 1994) wurden keine signifikanten Assoziationen beobachtet (siehe Nachtrag 1997).

Die seither veröffentlichten und auch bei IARC (2014) dargestellten relevanten Fall-Kontroll-Studien befassen sich mit Krebserkrankungen der Harnblase, der oberen Atemwege, dem lymphatischen und hämatopoetischen System, der Nieren, der Brust, der Lunge, der Leber und des Gehirns (siehe Tabelle 5).

Harnblase

In neun Studien wurde der Zusammenhang von Harnblasenkrebs mit der Exposition gegen Tetrachlorethen bzw. der Beschäftigung in chemischen Reinigungen untersucht. In den meisten Studien war das Odds Ratio nicht signifikant erhöht; die Anzahl exponierter Fälle war eher gering (Aschengrau et al. 1993; Burns und Swanson 1991; Christensen et al. 2013; Colt et al. 2011; Gaertner et al. 2004; Schoenberg et al. 1984; Steineck et al. 1990; Swanson und Burns 1995). In einer Studie wurde für Urothelkarzinome bei der Gruppe der am höchsten exponierten Männer ein statistisch signifikant erhöhtes Odds Ratio beschrieben (siehe Tabelle 5) (Pesch et al. 2000 a).

Obere Atemwege

In zwei Fall-Kontroll-Studien wurde der Zusammenhang von Krebserkrankungen der oberen Atemwege mit der Exposition gegen Tetrachlorethen bzw. der Beschäftigung in chemischen Reinigungen untersucht. Es wurden Odds Ratios >1 berichtet, die jedoch nicht statistisch signifikant waren, und Dosis-Wirkungs- bzw. Expositionszeit-Wirkungs-Beziehungen für Larynxkrebs beobachtet, allerdings waren die Fallzahlen gering (Vaughan et al. 1997). In der zweiten Studie war keiner der betrachteten Ösophaguskrebs-Fälle gegen Tetrachlorethen exponiert gewesen (Christensen et al. 2013).

Lymphatisches und hämatopoetisches System

In fünf Studien wurde der Zusammenhang von Krebserkrankungen des lymphatischen und hämatopoetischen Systems mit der Exposition gegen Tetrachlorethen untersucht (Christensen et al. 2013; Gold et al. 2011; Kato et al. 2005; Miligi et al. 2006; Seidler et al. 2007). Für multiple Myelome wurde in einer Studie in der höchsten Expositions-kategorie ein signifikant erhöhtes Odds Ratio von 2,5 (95%-KI: 1,1–5,4) und ein signifikanter Trend mit steigender kumulativer Exposition ermittelt (Gold et al. 2011).

Tab. 5 Fall-Kontrollstudien zum Krebsrisiko bei beruflicher Exposition gegen Tetrachlorethen (nach IARC 2014)

Studien- population, Land, Zeitraum	Anzahl Fälle/ Kontrollen	Exposition	relatives Risiko (95%-KI)	Einflussgrößen, Anmerkungen	Literatur
Harnblase					
Deutsch- land, 5 Regionen, 1991–1995	704/2650 (Populations- kontrollen)	Interview, JEM und JTEM für Tetrachlor- ethen	JEM, Männer, mittlere Exposition: 162 exponierte Fälle, 1,1 (0,9–1,3); JEM, Frauen, mittlere Exposition: 21 exponierte Fälle, 1,8 (1,0–3,0); JEM, Männer, hohe Exposition: 172 exponierte Fälle, 1,2 (1,0–1,5); JEM, Frauen, hohe Exposition: 15 exponierte Fälle, 1,0 (0,6–1,9); JEM, Männer, erhebliche Exposition: 71 exponierte Fälle, 1,4 (1,0–1,9); JEM, Frauen, erhebliche Exposition: 3 exponierte Fälle, 0,7 (0,2–2,5); JTEM, Männer, mittlere Exposition: 37 exponierte Fälle, 1,0 (0,7–1,5); JTEM, Männer, hohe Exposition: 47 exponierte Fälle, 1,2 (0,8–1,7); JTEM, Männer, erhebliche Expo- sition: 22 exponierte Fälle, 1,8 (1,1–3,1)	Alter, Rauchen Studienzent- rum; keine JTEM-Daten für Frauen	Pesch et al. 2000 a
lymphatisches und hämatopoetisches System					
Seattle- Puget Sound/De- troit, USA, 2000–2002	181 mit mul- tiplen Mye- lomen/481 Kontrollen	Interview, JEM für Tetrachlor- ethen	JEM: 29 exponierte Fälle, 1,4 (0,9–2,4); höchste Kategorie kumulativer Exposition: 14 exponierte Fälle, 2,5 (1,1–5,4)	Alter, Ethnie, Studienort, Geschlecht, Bildungsjahre	Gold et al. 2011

Tab. 5 (Fortsetzung)

Studien- population, Land, Zeitraum	Anzahl Fälle/ Kontrollen	Exposition	relatives Risiko (95%-KI)	Einflussgrößen, Anmerkungen	Literatur
Niere					
Deutsch- land, 1991–1995	935/4298 (Populations- kontrolle)	Interview, JEM und JTEM	deutsche JEM, Männer, nicht Expo- nierte und <30. Perzentil: exponierte Fälle: k. A., 1,0 (ref); mittlere Exposition, >30.–60. Perzentil: 154 exponierte Fälle, 1,4 (1,1–1,7); hohe Exposition, >60.–90. Perzentil: 119 exponierte Fälle, 1,1 (0,9–1,4); erhebliche Exposition, >90. Perzentil: 50 exponierte Fälle, 1,4 (1,0–2,0); deutsche JEM, Frauen, nicht Expo- nierte und <30. Perzentil: exponierte Fälle: k. A., 1,0 (ref); mittlere Exposition, >30.–60. Perzentil: 12 exponierte Fälle, 0,7 (0,4–1,3); hohe Exposition, >60.–90. Perzentil: 19 exponierte Fälle, 1,1 (0,7–1,9); erhebliche Exposition, >90. Perzentil: 4 exponierte Fälle, 0,7 (0,3–2,2); JTEM, Männer, nicht Exponierte und <30. Perzentil: exponierte Fälle: k. A., 1,0 (ref); mittlere Exposition, >30. Perzentil: 44 exponierte Fälle, 1,2 (0,9–1,7); hohe Exposition, >60.–90. Perzentil: 39 exponierte Fälle, 1,1 (0,7–1,5); erhebliche Exposition, >90. Perzentil: 15 exponierte Fälle, 1,3 (0,7–2,3);	Alter, Studi- enzentrum, Rauchen, Antwortquoten: 88% (Fälle), 71% (Kontrollen)	Pesch et al. 2000 b

Tab. 5 (Fortsetzung)

Studien- population, Land, Zeitraum	Anzahl Fälle/ Kontrollen	Exposition	relatives Risiko (95%-KI)	Einflussgrößen, Anmerkungen	Literatur
			JTEM, Frauen, nicht Exponierte und <30. Perzentil: exponierte Fälle: k. A., 1,0 (ref); mittlere Exposition, >30.–60. Perzentil: 8 exponierte Fälle, 2,2 (0,9–5,2); hohe Exposition, >60.–90. Perzentil: 6 exponierte Fälle, 1,5 (0,6–3,8); erhebliche Exposition, >90. Per- zentil: 3 exponierte Fälle, 2,0 (0,5–7,8)		
Lunge					
Missouri, USA, 1986– 1991	429/1021 (Populations- kontrolle)	Interview	Arbeiter in chemischen Reinigungen (alle Fälle): 30 exponierte Fälle, 1,8 (1,1–3,0); Arbeiter in chemischen Reinigungen (lebenslange Nichtraucher): 23 exponierte Fälle, 2,1 (1,2–3,7)	Alter, Ge- schichte vorheriger Lungen- erkrankungen, Raucherstatus, Antwortquoten: 69% (Fälle), 73% (Kontrollen)	Brown- son et al. 1993
Montreal, Kanada, 1980–1986 (Studie 1), 1995–2001 (Studie 2)	2016/2001 (Studie 1: 851/533; Studie 2: 430 Frauen, 735 Männer/570 Frauen, 898 Männer), (Populations- kontrolle)	persönliches Interview	jegliche Tetrachlorethen-Exposition: 23 exponierte Fälle, 2,5 (1,2–5,6); erhebliche Tetrachlorethen-Expo- sition: 10 exponierte Fälle, 2,4 (0,8–7,7)	Alter, Rauch- gewohnheiten, Bildungsab- schluss, sozio- ökonomischer Status, Ethnie, Exposition ge- gen 8 bekannte Kanzerogene, Antwortquoten: 79/86% (Fälle), 70/70% (Kontrollen)	Vizcaya et al. 2013

JEM: Job-Expositions-Matrix; JTEM: Job-Task-Expositions-Matrix

Niere

In sieben Fall-Kontroll-Studien wurde der Zusammenhang von Krebserkrankungen der Nieren mit der Exposition gegen Tetrachlorethen untersucht. Davon wurden drei Studien bereits im Nachtrag 1997 betrachtet (Asal et al. 1988; Delahunt et al. 1995; Mandel et al. 1995), die Ergebnisse wurden als nicht ausreichend konsistent bewertet.

In den neu hinzugekommenen Untersuchungen (Christensen et al. 2013; Dosemeci et al. 1999; Karami et al. 2012; Pesch et al. 2000 b) wurde nur in einer Studie ein statistisch signifikant erhöhtes Odds Ratio bei Männern, nicht jedoch bei Frauen, berichtet (Pesch et al. 2000 b). Es ergab sich aber kein Trend mit zunehmender Expositionshöhe. Wurde die Exposition mittels der aussagekräftigeren Job-Task-Expositions-Matrix klassifiziert, war – bei allerdings deutlich reduzierter Fallzahl – für keine der Expositionsgruppen das Odds Ratio signifikant erhöht.

Brust

In einer Studie wurden die Daten einer Trinkwasserkontamination mit Tetrachlorethen in Massachusetts (USA) reevaluiert. Ein signifikant erhöhtes Odds Ratio wurde nur bezogen auf eine geschätzte Exposition von größer als das 75. Perzentil erhalten (OR 1,6; 95%-KI: 1,1–2,4). Beim 90. Perzentil sowie bei einer anderen Modellierung der Exposition ergab sich kein signifikant erhöhtes Odds Ratio (Gallagher et al. 2011).

Lunge

In zwei Fall-Kontroll-Studien wurde der Zusammenhang von Krebserkrankungen der Lunge mit der beruflichen Exposition gegen Tetrachlorethen bzw. der Beschäftigung in chemischen Reinigungen untersucht. In beiden Studien wurden statistisch signifikant erhöhte Odds Ratios ermittelt (Brownson et al. 1993; Vizcaya et al. 2013).

Bei Personen, deren Exposition gegen Tetrachlorethen mit dem Trinkwasser über dem 90. Perzentil lag, waren die adjustierten Odds Ratios für Lungenkrebs z. T. deutlich erhöht und abhängig von der Berücksichtigung einer Latenzzeit (Odds Ratio 3,7 (95%-KI: 1,0–11,7), 3,3 (0,6–13,4), 6,2 (1,1–31,6), 19,3 (2,5–141,7) für 0, 5, 7 und 9 Jahre Latenzzeit) (Paulu et al. 1999).

Leber

In drei Fall-Kontroll-Studien wurde der Zusammenhang von Krebserkrankungen der Leber mit der beruflichen Exposition gegen Tetrachlorethen bzw. der Beschäftigung in chemischen Reinigungen untersucht. Die Anzahl der exponierten Fälle war gering, in keiner Studie wurde ein statistisch signifikant erhöhtes Odds Ratio berichtet (Bond et al. 1990 in Nachtrag 1997; Christensen et al. 2013; Suarez et al. 1989).

Gehirn

In drei Fall-Kontroll-Studien wurde der Zusammenhang von Krebserkrankungen des Gehirns mit der beruflichen Exposition gegen Tetrachlorethen untersucht. In keiner Studie wurde ein statistisch signifikant erhöhtes Odds Ratio berichtet (Heine-

mann et al. 1994 in Nachtrag 1997; Neta et al. 2012; Ruder et al. 2013), auch nicht bei Exposition gegen Tetrachlorethen mit dem Trinkwasser (Paulu et al. 1999).

Prostata

In einer Fall-Kontroll-Studie wurde der Zusammenhang von Krebserkrankungen der Prostata mit der beruflichen Exposition gegen Tetrachlorethen untersucht. Eine erhebliche Exposition gegen Tetrachlorethen war mit einem signifikant erhöhten Risiko für Prostatakrebs assoziiert (Odds Ratio 6,0; 95%-KI: 1,2–30; 9 exponierte Fälle) (Christensen et al. 2013).

4.7.2 Kohortenstudien

Aus den im Nachtrag 1988 beschriebenen Studien (Blair 1980; Blair und Mason 1980; Blair et al. 1979; Brown und Kaplan 1987; Kaplan 1980) konnte kein kanzerogenes Risiko für den Menschen abgeleitet werden (siehe Nachtrag 1988).

Die im Nachtrag 1997 beschriebenen Kohortenstudien (Anttila et al. 1995; Blair et al. 1990; Duh und Asal 1984; Ruder et al. 1994; Spirtas et al. 1991) zeigten insgesamt keine konsistenten Ergebnisse bezüglich Ösophagus-, Harnblasen- und Nierenkrebs. Dabei lag in den Studien nur selten eine alleinige Exposition gegen Tetrachlorethen vor (siehe Nachtrag 1997).

Die seither veröffentlichten und auch bei IARC (2014) dargestellten relevanten Kohortenstudien sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Bei Beschäftigten der Luftfahrtindustrie, die 1960 oder später gegen Chromat, Tetrachlorethen, Trichlorethen und verschiedene andere Lösungsmittel exponiert waren, wurde in einer retrospektiven Mortalitätsstudie der Zeitraum bis 1996 verfolgt. Eine Teilkohorte von 2631 Personen war regelmäßig gegen Tetrachlorethen, aber auch gegen weitere Stoffe, exponiert. Bei diesen Beschäftigten waren für die untersuchten Krebsarten und für Krebsmortalität insgesamt die SMR nicht signifikant verändert (Boice et al. 1999).

In einer Follow-up-Studie wurde die Mortalität von 5369 Beschäftigten von chemischen Reinigungen in den USA im Zeitraum von 1979 bis 1993 betrachtet, die ab 1948 Mitglied einer Gewerkschaft waren. Die Krebsmortalität insgesamt war leicht erhöht (SMR 1,2; 95%-KI 1,1–1,3; n = 590). Eine signifikant erhöhte Krebsmortalität wurde bezüglich Ösophagus, Lunge und Zervix beobachtet (siehe Tabelle 6). Die Mortalität an Harnblasenkrebs war leicht erhöht, jedoch nicht signifikant (SMR 1,3; 95%-KI 0,7–2,4; n = 12) (Blair et al. 2003). Es liegen nur wenige Hinweise auf einen Expositions-Wirkungs-Zusammenhang vor. Die erhöhte Mortalität durch Ösophaguskrebs lässt sich möglicherweise auf das Rauchen zurückführen (IARC 2014).

Eine Kohorte von 46768 Beschäftigten von Wäschereien und chemischen Reinigungen aus Dänemark, Finnland, Norwegen und Schweden (Zeitraum 1970 bis 2001) wurde für eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie herangezogen. Bei 695 „dry cleanern“ in chemischen Reinigungen wurde ein signifikant erhöhtes Risiko für Harnblasenkrebs beobachtet (RR 1,4; 95%-KI 1,1–1,9; n = 93), das nicht mit der Dauer der Beschäftigung assoziiert war. Für andere Tumorlokalisationen, darunter Ösophagus, wurde kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko festgestellt (Lynge et al. 2006).

In einer Follow-up-Studie mit 14455 Beschäftigten in der Flugzeug-Wartung in den USA (Zeitraum 1973 bis 2000) wurde eine Untergruppe von 851 jemals gegen Tetrachlorethen exponierten Personen gebildet. Der Studienschwerpunkt lag auf der Exposition gegen Trichlorethen. Bei den Tetrachlorethen-Exponierten wurde ein signifikant erhöhtes Hazard Ratio bei Krebserkrankungen des lymphatischen und hämatopoetischen Systems (bei Männern) und bei multiplen Myelomen (bei Frauen) ermittelt (Radican et al. 2008). Allerdings waren die zugrundeliegenden Fallzahlen gering.

Die Follow-up-Studie einer Kohorte von 1704 Beschäftigten von chemischen Reinigungen in den USA mit Exposition gegen Tetrachlorethen für die Dauer von mind. einem Jahr ergab eine signifikant erhöhte Krebsmortalität (SMR 1,22; 95%-KI 1,09–1,36; n = 322). Signifikant erhöhte SMR wurden für folgende Tumorlokalisationen gefunden (siehe Tabelle 6): Ösophagus, Zunge sowie Trachea, Bronchien und Lunge. Unter Berücksichtigung der Dauer der Beschäftigung von ≥ 5 Jahren und einer Latenzzeit von ≥ 20 Jahren ergaben sich erhöhte SMR für Ösophagus- und Harnblasenkrebs. In einer Subkohorte von 618 Personen, die nur in Reinigungen arbeiteten, die Tetrachlorethen als vorwiegendes Lösungsmittel verwendeten, war die SMR für Zungenkrebs signifikant erhöht. Bei anderen Organen waren die erhöhten SMR nicht statistisch signifikant (Calvert et al. 2011).

Die Follow-up-Studie einer Kohorte von 9440 Beschäftigten von chemischen Reinigungen und Wäschereien in Schweden betrachtete die Krebsinzidenzen im Zeitraum von 1985 bis 2006. Eine Untergruppe von 6356 Personen arbeitete in Betrieben, die ausschließlich Tetrachlorethen verwendeten. Bezüglich Ösophagus, Larynx, Zervix, Leber, Niere oder Harnblase wurden keine signifikant erhöhten Krebshäufigkeiten beobachtet. Statistisch signifikant erhöhte Krebshäufigkeiten traten bei Männern bezüglich Non-Hodgkin-Lymphome in der Untergruppe der Tetrachlorethen-Exponierten auf (Seldén und Ahlborg 2011).

Im Rahmen der NOCCA (Nordic Occupational Cancer)-Studie wurden innerhalb der Kohorte, die sich aus 30- bis 64-jährigen Zensusteilnehmern 1960, 1970, 1980/81 und 1990 in Finnland, Island, Norwegen und Schweden zusammensetzt, Fall-Kontroll-Analysen für Leber- und Nierenkrebs, Non-Hodgkin-Lymphom und multiples Myelom im Hinblick auf eine Tetrachlorethen-Exposition durchgeführt. Es wurden Hinweise für eine Assoziation mit dem Auftreten von Leberkrebs bei Männern und Frauen und von Non-Hodgkin-Lymphomen bei Männern gefunden. Weiterhin wurde ein geringes zusätzliches Risiko für das Auftreten von multiplen Myelomen bei Männern und Frauen mit hoher Exposition gegen Tetrachlorethen beobachtet. Hinweise für eine Assoziation mit dem Auftreten von Nierenkrebs wurden nicht gefunden (Vlaanderen et al. 2013). Die Autoren räumen selbst ein, dass niedrige Expositionsprävalenz und beschränkte Expositionsabschätzung Limitationen ihrer Studie darstellen.

Tab. 6 Kohortenstudien zum Krebsrisiko bei beruflicher Exposition gegen Tetrachlorethen (nach IARC 2014)

Studienpopulation, Land, Zeitraum	Anzahl Personen	Exposition	Effekte	Literatur
Beschäftigte der Luftfahrtindustrie, Kalifornien, USA, 1960–1996	2631	regelmäßige Exposition gegen Tetrachlorethen; JEM ohne quantitative Abschätzung der Expositionshöhe	Ösophagus: n = 6, SMR 1,47 (0,54–3,21); Zervix: n = 0; 0,47 erwartete Fälle; Niere: n = 2, SMR 0,69 (0,08–2,47); Harnblase und Harnwege: n = 2, SMR 0,70 (0,09–2,53); NHL: n = 8, SMR 1,70 (0,73–3,34); Hodgkin-Lymphome: n = 0; 0,63 erwartete Fälle; Bronchien, Trachea und Lunge: n = 46, SMR 1,08 (0,79–1,44)	Boice et al. 1999
Beschäftigte von chemischen Reinigungen, Missouri, USA, 1948 (1979?)–1993	5369	Expositionsabschätzung in 3 Kategorien: keine/geringe, mittlere, hohe Exposition	Niere: geringe/keine Exposition: n = 1, SMR 0,3 (<0,1–1,6); mittlere/hohe Exposition: n = 7, SMR 1,5 (0,6–3,1); insgesamt: n = 8, SMR 1,0 (0,4–2,0); Harnblase: geringe/keine Exposition: n = 5, SMR 1,4 (0,4–3,2); mittlere/hohe Exposition: n = 7, SMR 1,5 (0,6–3,1); insgesamt: n = 12, SMR 1,3 (0,7–2,4); Leber: insgesamt: n = 10, SMR 0,8 (0,4–1,5); Brust: geringe/keine Exposition: n = 30, SMR 0,8 (0,6–1,2); mittlere/hohe Exposition: n = 29, SMR 1,2 (0,8–1,7); insgesamt: n = 68, SMR 1,0 (0,8–1,3); Lymphatisches und hämatopoetisches System: geringe/keine Exposition: n = 18, SMR 1,0 (0,6–1,5); mittlere/hohe Exposition: n = 17, SMR 0,9 (0,5–1,4); insgesamt: n = 39, SMR 1,0 (0,7–1,3);	Blair et al. 2003

Tab. 6 (Fortsetzung)

Studienpopulation, Land, Zeitraum	Anzahl Personen	Exposition	Effekte	Literatur
Beschäftigte von chemischen Reinigungen, Dänemark, Finnland, Norwegen, Schweden, 1970–2001	46768 (Beschäftigte in Wäschereien und chemischen Reinigungen); eingebettete Fall-Kontroll-Studie mit 2420 nicht exponierten, 695 dry-cleanern, 183 sonstigen Beschäftigten	Expositionskategorien: Gruppe A: Arbeiter („dry cleaner“) in chemischen Reinigungen und andere Beschäftigte in Reinigungen mit <10 Beschäftigten Gruppe B: andere Beschäftigte in chemischen Reinigungen, Gruppe C: nicht exponierte Beschäftigte aus Wäschereien	NHL: insgesamt: n = 12, SMR 0,9 (0,5–1,6); Hodgkin-Lymphome: insgesamt: n = 5, SMR 2,0 (0,6–4,6); Ösophagus: geringe/keine Exposition: n = 7, SMR 2,1 (0,9–4,4); mittlere/hohe Exposition: n = 16, SMR 2,2 (1,2–3,5); insgesamt: n = 26, SMR 2,2 (1,5–3,3); Zervix: geringe/keine Exposition: n = 12, SMR 1,5 (0,8–2,7); mittlere/hohe Exposition: n = 11, SMR 1,4 (0,7–1,7); insgesamt: n = 27, SMR 1,6 (1,0–2,3); Lunge: insgesamt: n = 125, SMR 1,4 (1,1–1,6)	Lyngé et al. 2006

Tab. 6 (Fortsetzung)

Studienpopulation, Land, Zeitraum	Anzahl Personen	Exposition	Effekte	Literatur
Beschäftigte in der Flugzeug-Wartung, Hill Air Force Base, Utah, USA, 1973–2000	14 455 (851 jemals gegen Tetrachloethen Exponierte)	Exposition gegen Tetrachloethen	Lymphatisches und hämatopoetisches System (Männer): n = 14, HR 1,92 (1,00–3,69); NHL (Männer): n = 5, HR 2,32 (0,75–7,15); NHL (Frauen): n = 2, HR 2,35 (0,52–10,71); multiple Myelome (Männer): n = 3, HR 1,71 (0,42–6,91); multiple Myelome (Frauen): n = 2, HR 7,84 (1,43–43,06); nicht-maligne Atemwegserkrankungen (Männer): n = 46, HR 1,83 (1,28–2,60)	Radican et al. 2008
Beschäftigte in chemischen Reinigungen, Kalifornien, Illinois, Michigan, New York, USA, 1940–2004	1704 (618 Exposition nur gegen Tetrachloethen)	Expositionskategorien: Exposition gegen Tetrachloethen für mind. ein Jahr vor 1960 (gesamte Kohorte), Exposition ausschließlich gegen Tetrachloethen, weitere Unterteilung nach Dauer der Beschäftigung und Latenzzeit	Niere: gesamte Kohorte: n = 5, SMR 1,1 (0,4–2,7); nur Tetrachloethen: n = 2, SMR 1,4 (0,2–4,9); Harnblase: gesamte Kohorte: n = 10, SMR 1,8 (0,9–3,3); Beschäftigung ≥ 5 Jahre, ≥ 20 Jahre seit erster Tätigkeit: n = 9, SMR 4,1 (2,1–7,1); nur Tetrachloethen: n = 0; Leber: gesamte Kohorte: n = 1, SMR 0,1 (0,0–0,7); nur Tetrachloethen: n = 0; Brust: gesamte Kohorte: n = 28, SMR 1,1 (0,7–1,5); nur Tetrachloethen: n = 10, SMR 1,1 (0,5–1,9); Lymphatisches und hämatopoetisches System: gesamte Kohorte: n = 19, SMR 0,9 (0,5–1,4); nur Tetrachloethen: n = 11, SMR 1,5 (0,8–2,7);	Calvert et al. 2011

Tab. 6 (Fortsetzung)

Studienpopulation, Land, Zeitraum	Anzahl Per- sonen	Exposition	Effekte	Literatur
			NHL: gesamte Kohorte: n = 11, SMR 1,6 (0,8–2,8); nur Tetrachlorethen: n = 6, SMR 2,5 (0,9–5,4); Ösophagus: gesamte Kohorte: n = 16, SMR 2,4 (1,4–4,0); Beschäftigung ≥ 5 Jahre, ≥ 20 Jahre seit erster Tätigkeit: n = 11, SMR 4,8 (2,7–7,9); nur Tetrachlorethen: n = 6, SMR 2,7 (0,98–5,8); Zunge: gesamte Kohorte: n = 5, SMR 4,5 (1,5–10,5); nur Tetrachlorethen: n = 3, SMR 8,0 (1,7–23,5); Zervix: gesamte Kohorte: n = 13, SMR 1,8 (0,98–3,1); nur Tetrachlorethen: n = 5, SMR 2,1 (0,7–4,9); Trachea, Bronchien, Lunge: gesamte Kohorte: n = 77, SMR 1,3 (1,0–1,6); nur Tetrachlorethen: n = 26, SMR 1,3 (0,8–1,8)	

Tab. 6 (Fortsetzung)

Studienpopulation, Land, Zeitraum	Anzahl Personen	Exposition	Effekte	Literatur
Beschäftigte von chemischen Reinigungen und Wäschereien, Schweden, 1985–2006	9440 (6356 in Tetrachloren-Gruppe)	Expositionskategorien: Tetrachloren-Gruppe (Beschäftigte von chemischen Reinigungen und Wäschereien mit chemischer Reinigung, die ausschließlich Tetrachloren verwendeten), Wäsche-Gruppe (Beschäftigte von Wäschereien ohne Tetrachloren-Exposition), Kombinations-Gruppe (Exposition gegen verschiedene in Reinigungen eingesetzte Stoffe), weitere Unterteilung nach Dauer der Beschäftigung	Leber, Gallenblase: Tetrachloren-Gruppe (Männer): n = 8, SIR 2,14 (0,92–4,21); Brust: Tetrachloren-Gruppe (Frauen): n = 140, SIR 0,85 (0,72–1,00); Hodgkin-Lymphome: Tetrachloren-Gruppe (Männer): n = 3, SIR 3,22 (0,66–9,40); NHL: Tetrachloren-Gruppe (Männer): n = 15, SIR 2,02 (1,13–3,34); Tetrachloren-Gruppe (Frauen): n = 18, SIR 1,14 (0,68–1,81); Ösophagus: Tetrachloren-Gruppe (Frauen): n = 3, SIR 1,25 (0,26–3,65); Zervix: Tetrachloren-Gruppe (Frauen): n = 16, SIR 1,19 (0,64–1,93); Lunge: Tetrachloren-Gruppe (Männer): n = 23, SIR 1,30 (0,82–1,94); Tetrachloren-Gruppe (Frauen): n = 35, SIR 1,09 (0,76–1,51)	Seldén und Ahlborg 2011
berufliche Exposition gegen Tetrachloren, Finnland, Island, Norwegen, Schweden, 1961–2005	15 Mio. (Nordische Occupational Cancer Study)	quantitative Expositionsabschätzung anhand von JEMs; Einteilung in Tertile der kumulativen Exposition od. nur Betrachtung hoher Expositionsgruppe od. Verwendung der kumulativen Exposition als kontinuierliche Variable	Leber: Gruppe mit hoher Exposition: Männer und Frauen: n = 38, HR 1,26 (0,88–1,80); Männer: n = 11, HR 1,31 (0,67–2,56); Frauen: n = 27, HR 1,24 (0,81–1,89); NHL: Gruppe mit hoher Exposition: Männer und Frauen: n = 113, HR 1,23 (1,00–1,52); Männer: n = 30, HR 1,74 (1,15–2,64); multiple Myelome: Gruppe mit hoher Exposition: Männer: n = 12, HR 1,22 (0,65–2,30); Frauen: n = 44, HR 1,28 (0,92–1,78)	Vlaanderen et al. 2013

HR: hazard ratio; JEM: job exposure matrix; NHL: non-Hodgkin Lymphome; RR: rate ratio; SIR: standardized incidence ratio; SMR: standardized mortality ratio

4.7.3 Metaanalysen

Nierenkrebs

In den im Nachtrag 1997 dargestellten Studien konnte eine Expositions-Wirkungs-Beziehung für Nierenkrebs nicht gezeigt werden. Neuere Studien liegen nicht vor.

Harnblasenkrebs

In einer Metaanalyse wurde bei Beschäftigten in Wäschereien (Kategorie „laundrer“) für Harnblasenkrebs ein SRR (Summary Relative Risk) von 1,27 (95%-Konfidenzintervall: 0,95–1,71) berichtet. Eine Tetrachlorethen-Exposition wird in der Studie nicht explizit erwähnt (Reulen et al. 2008).

In einer weiteren Metaanalyse wurde zwischen Tetrachlorethen-exponierten Beschäftigten und Beschäftigten in chemischen Reinigungen unterschieden. Das meta-relative Risiko (mRR) für Harnblasenkrebs bei den Tetrachlorethen-exponierten Beschäftigten war 1,08 (95%-Konfidenzintervall: 0,82–1,42; 3 Studien; 463 exponierte Fälle). Bei den Beschäftigten in chemischen Reinigungen ergab sich ein mRR von 1,47 (95%-KI: 1,16–1,85; 7 Studien; 139 exponierte Fälle) bzw. aus Studien mit Adjustierung für Rauchen ein mRR von 1,50 (95%-KI: 0,80–2,84; 4 Fall-Kontroll-Studien) (Vlaanderen et al. 2014).

Fazit:

Die Datenlage aus den epidemiologischen Studien ist nicht ausreichend für eine Einstufung von Tetrachlorethen in Kanzerogenitäts-Kategorie 1. Positive Assoziationen werden für Harnblasenkrebs beobachtet, wobei belastbare mechanistische Hypothesen fehlen. Die Daten zum Nierenkrebsrisiko geben noch weniger Anhalt für einen Verdacht. Es bleibt insgesamt ein gewisses Verdachtsmoment bestehen, aber die Expositionserfassung in den Studien ist nicht ausreichend, und klare Dosis-Wirkungs-Beziehungen sind nicht zu erkennen.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Eine Vielzahl von Studien ist bereits in der Begründung 1974 aufgeführt.

Bei Ratten werden LC_{50} -Werte nach sechs- oder achtstündiger inhalativer Exposition von 4100 bzw. 5027 ml/m³ berichtet (NEG 2003). Die Vier-Stunden- LC_{50} -Werte bei Ratten und Mäusen werden mit 4000 bzw. 5200 ml/m³ angegeben (ACGIH 2001). Nach akuter inhalativer Exposition werden neurotoxische Symptome wie Hyperaktivität, Hypoaktivität, Hypotonie, Verlust von Reflexen, Benommenheit, Zittern, Ataxie und nahe der letalen Dosis beeinträchtigte Atmung beobachtet (NEG 2003). Weitere Effekte sind Lebertoxizität, Störungen des Immunsystems sowie bei hohen Konzentrationen Niereneffekte bei Mäusen und Herz-Arrhythmien bei Kaninchen (NEG 2003).

Bei Hunden führte die zehnminütige Exposition gegen 68 900 mg/m³ (10 000 ml/m³) zur Reizwirkung an den oberen Atemwegen, nicht jedoch die Exposition gegen 34 450 mg/m³ (5000 ml/m³) (SCOEL 2009).

5.1.2 Orale Aufnahme

Die LD₅₀-Werte nach akuter oraler Aufnahme von Tetrachlorethen bei männlichen und weiblichen Ratten werden mit 3835 bzw. 3005 mg/kg KG angegeben (NEG 2003). Bei Mäusen werden akute orale LD₅₀-Werte von 4700 bis 5000 mg/kg KG sowie nach Verabreichung von unverdünntem Tetrachlorethen von 7814 mg/kg KG berichtet (NEG 2003).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Bei Kaninchen wird nach 24-stündiger okklusiver dermalen Exposition gegen 1300, 2500, 5000, 10 000 oder 20 000 mg Tetrachlorethen/kg KG die LD₅₀ mit größer als 10 000 mg/kg KG angegeben. Bei allen Dosierungen wurden Nekrosen an der Applikationsstelle beobachtet (Dow Europe GmbH 2014).

5.1.4 Intraperitoneale und subkutane Aufnahme

Nach einmaliger intraperitonealer Aufnahme wird eine LD₅₀ bei Mäusen von 4600 bis 5671 mg/kg KG und bei Hunden von 3163 mg/kg KG berichtet (NEG 2003).

Bei Mäusen wird eine LD₅₀ von 5000 mg/kg KG nach subkutaner Verabreichung angegeben (NEG 2003).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Die Studien zur Toxizität von Tetrachlorethen nach wiederholter inhalativer Exposition sind in Tabelle 7 dargestellt.

Leber und Nieren sind die wichtigsten Zielorgane von Tetrachlorethen nach inhalativer Exposition, bei hohen Konzentrationen werden auch Effekte am zentralen Nervensystem beobachtet. In den 13-Wochen- und den 2-Jahre-Studien traten bei Ratten bei 50 ml/m³ nur erhöhtes Lebergewicht (6,5 bzw. 11%) auf, in der Langzeitstudie war das Überleben konzentrationsabhängig leicht vermindert (k.w.A.). Bei den Mäusen wurden in den 13-Wochen-Studien NOAEC von 100 bis 115 ml/m³ festgestellt, in einer 2-Jahre-Studie waren ab 10 ml/m³ das Überleben konzentrationsabhängig leicht vermindert (k.w.A.) und ab 50 ml/m³ Leberenzyme im Serum signifikant erhöht (JMHLW 1992 b, c, d).

Tab. 7 Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter inhalativer Verabreichung von Tetrachlorethen

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, F344, 3 ♂	1, 5 od. 10 Tage, 0, 1000 ml/m ³ , 6 h/Tag, Ganzkörperexposition	1000 ml/m³: Nieren: hyaline Ablagerungen im Tubulusepithel ↑ (nach 10 Tagen)	Green et al. 1990
Ratte, Sprague Dawley, ♂	4 Tage, 0, 200 ml/m ³ , 6 h/Tag	200 ml/m³: Verhaltensänderungen	ATSDR 2014
Ratte, F344, ♂	4 Tage, 0, 800 ml/m ³ , 6 h/Tag	800 ml/m³: Veränderungen bei FEP, SEP u. EEG	Mattsson et al. 1998
Ratte, F344/N, 5 ♂, 5 ♀	14 Tage, 0, 100, 200, 425, 875, 1750 ml/m ³ , 6 h/Tag, 5 Tage/Wo, Ganzkörperexposition	bis 875 ml/m³: NOAEC; 1750 ml/m³: Mortalität (2/5 ♂, 3/5 ♀), Dyspnoe, Hypoaktivität, Ataxie; ♂: KG ↓; Dosisfindungsstudie	NTP 1986
Ratte, F344/DuCrj, 10 ♂, 10 ♀	2 Wochen, 0, 200, 400, 800, 1600, 3200 ml/m ³ , 6 h/Tag, 5 Tage/Wo, Ganzkörperexposition	ab 1600 ml/m³: KG-Zunahme ↓, Futteraufnahme ↓, Piloarrektion; 3200 ml/m³: Tränenfluss, irreguläre Atmung, Mortalität (5/10 ♂, 7/10 ♀); Dosisfindungsstudie	JMHLW 1992 a, c
Ratte, Wistar, 22 ♀	18 Tage, 0, 400 ml/m ³ , 7 h/Tag, 14 Ganzkörperexpositionen	400 ml/m³: NOAEC	Rowe et al. 1952

Tab. 7 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Wistar, 5 ♂, 5 ♀	18 Tage, 0, 2500 ml/m ³ , 7 h/Tag, bis zu 13 Ganzkörperexpositionen	2500 ml/m³: Mortalität (4/5 ♂, 4/5 ♀), schwere ZNS-Depression, Bewusstlosigkeit, Leber: trübe Schwellung mit diffus verteilten kleinen Fettvakuolen	Rowe et al. 1952
Ratte, Wistar, 8 ♀	25 Tage, 0, 1600 ml/m ³ , 7 h/Tag, 18 Ganzkörperexpositionen	1600 ml/m³: deutliche Verhaltenseffekte, KG ↓, Leber u. Nieren vergrößert, keine histopathologischen Befunde	Rowe et al. 1952
Ratte, F344, 5 ♂, 5 ♀	14, 21 od. 28 Tage, 0, 400 ml/m ³ , 6 h/Tag, Ganzkörperexposition	400 ml/m³: Leber: kaum Hinweise auf Peroxisomenproliferation (Cyanid-insensitive Palmitoyl-CoA-Oxidation, Elektronenmikroskopie), zentrilobuläre Hypertrophie	Odum et al. 1988
Ratte, F344, 5 ♂, 5 ♀	28 Tage, 0, 200 ml/m ³ , 6 h/Tag, Ganzkörperexposition	200 ml/m³: Leber: kaum Hinweise auf Peroxisomenproliferation (Cyanid-insensitive Palmitoyl-CoA-Oxidation, Elektronenmikroskopie); ♂: Leber: zentrilobuläre Hypertrophie	Odum et al. 1988
Ratte, F344, 5 ♂, 5 ♀	28 Tage, 0, 400 ml/m ³ , 6 h/Tag, Ganzkörperexposition	400 ml/m³: NOAEC	Green et al. 1990
Ratte, k. w. A.	30 Tage, 0, 200, 400, 800 ml/m ³ , 24 h/Tag	ab 200 ml/m³: Gehirn: Glutamin, Threonin u. Serin ↑, GABA ↓, Acetylcholin im Striatum ↓	NEG 2003

Tab. 7 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, k. w. A.	30 Tage, 0, 320 ml/m ³ , 24 h/Tag	320 ml/m³: Gehirn: Cholesterin u. Phospholipide leicht ↓, Veränderungen der Fettsäurezusammensetzung	NEG 2003
Ratte, Sprague Dawley, 16 ♀	4 Wochen, 0, 100, 300, 1000 ml/m ³ , 6 h/Tag, 5 Tage/Wo, Ganzkörperexposition	100 ml/m³: NOAEC; ab 300 ml/m³: Leber: rel. Gew. ↑, geringe Hypertrophie zentrilobulärer Hepatozyten; 1000 ml/m³: KG transient ↓; keine Hinweise auf Immuntoxizität (Antikörperbildung gegen Schafserythrozyten; Phagozytose-Aktivität von Alveolar-Makrophagen)	Boverhof et al. 2013
Ratte, Sprague Dawley, 8 ♂	4 od. 12 Wochen, 0, 300, 600 ml/m ³ , 24 h/Tag	600 ml/m³: Gehirn: Gew.-Zunahme ↓, DNA, Gesamtprotein u. Gew. von frontaler Großhirnrinde u. Hirnstamm ↓; frontale Großhirnrinde: Proteine Zytoplast in Gliazellen u. Neuronen ↓; Gliaproteine ↓ (in Hippocampus, Hirnstamm u. frontaler Großhirnrinde)	Wang et al. 1993
Ratte, Sprague Dawley, 8 ♂	90 Tage, 0, 320 ml/m ³ , 24 h/Tag, mit u. ohne 30 Tage Erholungszeit	320 ml/m³: Leber: rel. Gew. ↑; Gehirn: leichte Veränderungen der Fettsäurezusammensetzung von Phospholipiden, zumeist reversibel, persistente leichte Veränderungen im Cholesteringehalt	Kyrklund et al. 1990
Ratte, F344/N, 10 ♂, 10 ♀	13 Wochen, 0, 100, 200, 400, 800, 1600 ml/m ³ , 6 h/Tag, 5 Tage/Wo, Ganzkörperexposition	0 ml/m³: Leber: Kongestion (1/10 ♂, 0/9 ♀); 200 ml/m³: Leber: Kongestion (2/10 ♂, 1/10 ♀); 400 ml/m³: Leber: Kongestion (3/10 ♂, 5/10 ♀); 800 ml/m³: Leber: Kongestion (5/10 ♂, 5/10 ♀); 1600 ml/m³: Mortalität (4/10 ♂, 7/10 ♀), KG ↓ (♂: 20%, ♀: 11%), Lungenge: Kongestion (7/10 ♂, 7/10 ♀), Leber: Kongestion (7/10 ♂, 8/9 ♀)	NTP 1986

Tab. 7 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, F344/DuCrj, 10 ♂, 10 ♀	13 Wochen, 0, 50, 115, 265, 609, 1400 ml/ m ³ , 6 h/Tag, 5 Tage/Wo, Ganzkörperexposition	ab 50 ml/m³: ♀: rel. Lebergew. ↑ (6,5–15,4%); ab 609 ml/m³: rel. Lebergew. ↑; ♂: Cholesterin ↑; rel. Nierengew. ↑; 1400 ml/m³: abs. u. rel. Nierengew. ↑; ♂: KG-Zunahme ↓, Urin: pH-Wert u. Protein ↑, rel. Nebennieren- u. Hodengew. ↑	JMHLW 1992 b, c
Ratte, F344/N, 12 ♂, 12 ♀	13 Wochen, 0, 50, 200, 800 ml/m ³ , 6 h/Tag, 5 Tage/Wo, Ganzkörperexposition	200 ml/m³: NOAEC; 800 ml/m³: erhöhte FEP-Amplitude; keine auffälligen klinischen od. neuropathologischen Befunde	Mattsson et al. 1998
Ratte, Wistar, 15 ♂, 15 ♀	183 Tage, 0, 400 ml/m ³ , 7 h/Tag, 130 Ganzkörperexpositionen	400 ml/m³: NOAEC	Rowe et al. 1952
Ratte, k. w.A.	7 Monate, 0, 70, 230, 470 ml/m ³ , 8 h/Tag, 5 Tage/Wo	70 ml/m³: NOAEC; 230 ml/m³: Leber: Glykogen ↓; 470 ml/m³: Niere: leichte Nephropathie; Studie von 1937	ATSDR 2014
Ratte, Sprague Dawley, 94 ♂, 91–94 ♀, Kontrolle: 189 ♂, 189 ♀	12 Monate, 0, 300, 600 ml/m ³ , 6 h/Tag, 5 Tage/Wo, Ganzkörperexposition, Nachbeobachtung bis Lebensende (max. 31 Monate)	300 ml/m³: NOAEC; 600 ml/m³: ♂: Mortalität ↑ (5.–24. Monat) vermutlich wegen frühem Beginn der chronischen Nephropathie; Leber: rel. Gew. ↑; keine behandlungsbedingten histopathologischen Veränderungen	Rampy et al. 1978

Tab. 7 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, F344/N, 50 ♂, 50 ♀	104 Wochen, 0, 200, 400 ml/m ³ , 6 h/Tag, 5 Tage/Wo, Ganzkörperexposition	200 ml/m³: Niere: Karyomegalie ↑ (♂: 37/49, Kontrolle 1/49; ♀: 8/49, Kontrolle 0/50), Hyperplasie Tubuluszellen (♂: 3/49, Kontrolle 0/49; ♀: 0/49, Kontrolle 0/50); mononukleäre Leukämie ↑; ♂: Nasenhöhle: Plattenepithelmetaplasie (♂: 5/50, Kontrolle 0/50); Nebennierenmark: Hyperplasie ↑; 400 ml/m³: Niere: Karyomegalie ↑ (♂: 47/50, Kontrolle 1/49; ♀: 20/50, Kontrolle 0/50), Hyperplasie Tubuluszellen (♂: 5/50, Kontrolle 0/49; ♀: 1/50, Kontrolle 0/50); mononukleäre Leukämie ↑; ♂: Überleben ↓ (ab 102. Woche); Vormagen: Geschwüre (♂: 5/49, Kontrolle: 0/48); Nasenhöhle: Thrombose (♂: 19/50, Kontrolle 9/50), Plattenepithelmetaplasie (♂: 5/50, Kontrolle 0/50); Nebennierenmark: Hyperplasie ↑; ♀: Nebennierenrinde: Hyperplasie (♀: 11/47, Kontrolle 4/50); siehe auch Abschnitt 5.7.2	NTP 1986

Tab. 7 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, F344/DuCrj, 50 ♂, 50 ♀	104 Wochen, 0, 50, 200, 600 ml/m ³ , 6 h/Tag, 5 Tage/Wo, Ganzkörperexposition	ab 50 ml/m³: Überleben konzentrationsabh. ↓ (k. A. zur Signifikanz); 50 ml/m³: ♀: abs. Lebergew. ↑ (11%); ab 200 ml/m³: ♂: Niere: abs. u. rel. Gew. ↑, Milz: extramedulläre Hämopoese ↓; ♀: rel. Herz-, Lungen-, Nieren- u. Lebergew. ↑, Serum: ALT ↑, Harnstoff-Stickstoff ↑; 200 ml/m³: Niere: Karyomegalie Tubulusepithelzellen (♂: 23/50, Kontrolle 0/50; ♀: 1/50, Kontrolle 0/50); ♀: KG-Zunahme ↓, rel. Nebennierengew. ↑; 600 ml/m³: KG-Zunahme ↓, Serum: ALT ↑, Niere: Karyomegalie Tubulusepithelzellen (♂: 48/50, Kontrolle 0/50; ♀: 16/50, Kontrolle 0/50), atypische Dilatation im proximalen Tubulus (♂: 24/50, Kontrolle 0/50; ♀: 6/50, Kontrolle 0/50); Leber: rel. Gew. ↑; ♂: Leber: Spongiosis Hepatis ↑; ♀: abs. Lebergew. ↑ (11%), MCH ↑, Serum: Triglyceride ↓, Kalium ↑; siehe auch Abschnitt 5.7.2	JMHLW 1992 d, e, 1993 a
Maus, ddY, 16 ♂, Kontrolle: 8 ♂	5 Tage, 0, 300 ml/m ³ , 6 h/Tag, Ganzkörperexposition, Untersuchung 1–7 Tage nach Exposition	300 ml/m³: Nase: olfaktorisches Epithel: Degenerationen u. Dilatation Bowman'sche Drüsen (1.–7. Tag nach Exposition), Atrophie olfaktorischer Nerven (4.–7. Tag nach Exposition); Effekte im respiratorischen Epithel weniger stark ausgeprägt	Aoki et al. 1994
Maus, ddY, 20 ♂, Kontrolle: 10 ♂	5 Tage, 0, 300 ml/m ³ , 6 h/Tag, Ganzkörperexposition, Untersuchung 2 Wo–3 Mo nach Exposition	300 ml/m³: Nase: olfaktorisches Epithel: z. T. Ersatz durch Flimmerepithel, Atrophie olfaktorischer Nerven u. Bowman'scher Drüsen (bis 3 Mo nach Exposition); Effekte im respiratorischen Epithel weniger persistent	Suzaki et al. 1997

Tab. 7 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Maus, B6C3F ₁ , 5 ♂, 5 ♀	14 Tage, 0, 100, 200, 425, 875, 1750 ml/m ³ , 6 h/Tag, 5 Tage/Wo, Ganzkörperexposition	bis 425 ml/m³: NOAEC; 875 ml/m³: Leber: fettige Vakuolisierung der Hepatozyten (4/5 ♂); 1750 ml/m³: Dyspnoe; Hypoaktivität, Hyperaktivität, Anästhesie, Ataxie; KG ↓ (♂: 6%, ♀: 7%); Leber: fettige Vakuolisierung der Hepato- zyten (5/5 ♂, 5/5 ♀); Dosisfindungsstudie	NTP 1986
Maus, Crj:BDFl, 10 ♂, 10 ♀	2 Wochen, 0, 200, 400, 800, 1600, 3200 ml/m ³ , 6 h/Tag, 5 Tage/Wo, Ganzkörperexposition	ab 400 ml/m³: blasse Leber; ab 800 ml/m³: Nieren: Nekrose und Regeneration im proximalen Tubulus; AST u. ALT ↑; ab 1600 ml/m³: Leberschwellung; 3200 ml/m³: Mortalität (9/10 ♂, 7/10 ♀); KG-Zunahme ↓; Dosisfindungsstudie	JMHLW 1992 a, c
Maus, B6C3F ₁ , 5 ♂, 5 ♀	14, 21 od. 28 Tage, 0, 400 ml/m ³ , 6 h/Tag, Ganzkörperexposition	400 ml/m³: Leber: rel. Gew. ↑; zentrilobuläre Eosinophilie u. fettige Vakuolisierung, Cyanid-insensitive Palmitoyl-CoA-Oxidation ↑, Peroxisomenproliferation (Elektronenmikroskopie)	Odum et al. 1988
Maus, B6C3F ₁ , 5 ♂, 5 ♀	28 Tage, 0, 200 ml/m ³ , 6 h/Tag, Ganzkörperexposition	200 ml/m³: Leber: rel. Gew. ↑, zentrilobuläre Lipid-Akkumulation, Cyanid-insensitive Palmitoyl-CoA-Oxidation ↑, Peroxisomenprolife- ration (Elektronenmikroskopie)	Odum et al. 1988
Maus, B6C3F ₁ , 5 ♂, 5 ♀	28 Tage, 0, 400 ml/m ³ , 6 h/Tag, Ganzkörperexpo- sition	400 ml/m³: NOAEC	Green et al. 1990
Maus, k. w. A.	30 Tage, 0, 9, 75 ml/m ³ , 24 h/Tag	9 ml/m³: Leber: Gew. ↑, Hypertrophie u. Vakuolisierung; 75 ml/m³: Leber: Gew. ↑ (100%), Hypertrophie u. Vakuolisierung	NEG 2003

Tab. 7 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Maus, k. w. A.	bis zu 8 Wochen, 0, 200 ml/m ³ , 4 h/Tag, 6 Tage/Wo	200 ml/m³: Leber: Schädigung zunehmend mit erhöhter Anzahl an Expositionen; nach 8 Wochen: massive, zentrale Einlagerung von Fett in ca. 80% der Leber	NEG 2003
Maus, B6C3F ₁ , 10 ♂, 10 ♀	13 Wochen, 0, 100, 200, 400, 800, 1600 ml/m ³ , 6 h/Tag, 5 Tage/Wo, Ganzkörperexposition	100 ml/m³: NOAEC; 200 ml/m³: Niere: Karyomegalie (6/10 ♂, 8/10 ♀); Leber: mitotische Veränderung (3/10); 400 ml/m³: Niere: Karyomegalie (10/10 ♂, 10/10 ♀); Leber: Leukozyten-Infiltration, zentrilobuläre Nekrose, Gallenstauung (8/10 ♂, 5/10 ♀); Leber: mitotische Veränderung (5/10); 800 ml/m³: Niere: Karyomegalie (10/10 ♂, 10/10 ♀); Leber: Leukozyten-Infiltration, zentrilobuläre Nekrose, Gallenstauung (10/10 ♂, 10/10 ♀); Leber: mitotische Veränderung (5/10); 1600 ml/m³: Mortalität (2/10 ♂, 4/10 ♀), Niere: Karyomegalie (7/7 ♂, 6/7 ♀); Leber: Leukozyten-Infiltration, zentrilobuläre Nekrose, Gallenstauung (10/10 ♂, 8/9 ♀); Leber: mitotische Veränderung (1/10)	NTP 1986
Maus, Crj:BDf ₁ , 10 ♂, 10 ♀	13 Wochen, 0, 50, 115, 265, 609, 1400 ml/m ³ , 6 h/Tag, 5 Tage/Wo, Ganzkörperexposition	115 ml/m³: NOAEC; ab 265 ml/m³: rel. Lebergew. ↑, Leberschwellung (50–100% d. Tiere); ♂: abs. Lebergew. ↑, ALP ↑; ab 609 ml/m³: ALT ↑, rel. Lungengew. ↑, Niere: vergrößerte Zellkerne proximaler Tubulus (90–100% d. Tiere); ♂: KG-Zunahme ↓, Hb u. Hct ↓, Nierengew. ↓, rel. Nebennieren- u. Milzgew. ↑; 1400 ml/m³: CPK ↑; Niere: Regeneration proximaler Tubulus (5/10 ♂, 6/10 ♀); ♂: pH-Wert ↓; ♀: KG-Zunahme ↓, abs. Lebergew. ↑	JMHLW 1992 b, c

Tab. 7 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Maus, B6C3F ₁ , 50 ♂, 50 ♀	104 Wochen, 0, 100, 200 ml/m ³ , 6 h/Tag, 5 Tage/Wo, Ganzkörperexposition	100 ml/m³: Niere: Zylinder (♂: 9/49, Kontrolle 3/49; ♀: 4/49, Kontrolle 4/48), Karyomegalie (♂: 17/49, Kontrolle 4/49; ♀: 16/49, Kontrolle 0/48), Nephrose (♂: 24/49, Kontrolle 22/49; ♀: 14/49, Kontrolle 5/48); ♂: Überleben ↓; Leber: Degeneration (♂: 8/49, Kontrolle 2/49), Nekrose (♂: 6/49, Kontrolle 1/49), nukleäre Einschlüsse (♂: 5/49, Kontrolle 2/49); 200 ml/m³: Überleben ↓; Niere: Zylinder (♂: 15/50, Kontrolle 3/49; ♀: 15/50, Kontrolle 4/48), Karyomegalie (♂: 46/50, Kontrolle 4/49; ♀: 38/50, Kontrolle 0/48), Nephrose (♂: 28/50, Kontrolle 22/49; ♀: 25/50, Kontrolle 5/48); Leber: Degeneration (♂: 14/50, Kontrolle 2/49; ♀: 13/50, Kontrolle 1/49), Nekrose (♂: 15/50, Kontrolle 1/49; ♀: 9/50, Kontrolle 3/48), nukleäre Einschlüsse (♂: 9/50, Kontrolle 2/49); siehe auch Abschnitt 5.7.2	NTP 1986
Maus, Crj:BDF ₁ , 50 ♂, 50 ♀	104 Wochen, 0, 10, 50, 250 ml/m ³ , 6 h/Tag, 5 Tage/Wo, Ganzkörperexposition	ab 10 ml/m³: Überleben konzentrationsabh. ↓ (k. A. zur Signifikanz); ab 50 ml/m³: ♂: Serum: AST u. ALT ↑; 50 ml/m³: Leber: Degeneration (♂: 4/50, Kontrolle 1/50; ♀: 2/50, Kontrolle 0/50); Niere: Karyomegalie Tubulusepithelzellen (♂: 6/50, Kontrolle 0/50; ♀: 1/50, Kontrolle 0/50); ♂: Leber: Angiektasie (12/50, Kontrolle 1/50); 250 ml/m³: KG-Zunahme ↓; Futteraufnahme ↓; Erythrozytenzahl u. Hct ↑; Serum: Gesamtbilirubin ↑, AST, ALT, LDH u. ALP ↑, Chlorid ↓; rel. Gew. von Herz, Lunge, Nieren u. Gehirn ↑; Leber: Angiektasie (♂: 33/50; ♀: 25/50, Kontrolle 6/50), Degeneration (♂: 37/50; ♀: 30/50), hepatocelluläre Adenome u. Karzinome ↑; Niere: Karyomegalie Tubulusepithelzellen (♂: 38/50; ♀: 49/50); Milz: extra-	JMHLW 1992 d, e, 1993 b

Tab. 7 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
		medulläre Hämatopoese ↑; ♂: MCV, MCH, MCHC u. Thrombozyten ↓; Serum: Gesamtprotein, Cholesterin u. Calcium ↑, Glucose, Triglyceride u. Harnstoffstickstoff ↓; abs. u. rel. Nieren-, Milz- u. Lebergew. ↑; rel. Nebennieren- u. Hodengew. ↑; Leber: fokale Nekrose (13/50; Kontrolle 3/50); ♀: Hämoglobin ↑; Serum: Kalium ↓; Nieren: atypische Dilatation im proximalen Tubulus (6/50, Kontrolle 0/50); siehe auch Abschnitt 5.7.2	
Kaninchen, 2 ♂	39 Tage, 0, 2500 ml/m ³ , 7 h/Tag, 28 Ganzkörperexpositionen	2500 ml/m³: schwere ZNS-Depression; Leber: Degeneration des Parenchyms	Rowe et al. 1952
Kaninchen, 15 (k. w. A.)	45 Tage, 0, 2790 ml/m ³ , 4 h/Tag, 5 Tage/Wo	2790 ml/m³: Serum: AST, ALT u. GDH ↑; Leber: Schädigung zytomatischer u. mitochondrialer Strukturen im Parenchym	NEG 2003
Kaninchen, 2 ♂, 2 ♀	222 Tage, 0, 400 ml/m ³ , 7 h/Tag, 159 Ganzkörperexpositionen	400 ml/m³: NOAEC	Rowe et al. 1952
Meerschweinchen, 7 ♂	10 Tage, 0, 1600 ml/m ³ , 7 h/Tag, 8 Ganzkörperexpositionen	1600 ml/m³: KG ↓; Leber: Gew. ↑, mäßige fettige Degeneration, Hoden: leichte degenerative Veränderungen im Keimepithel	Rowe et al. 1952
Meerschweinchen, 7 ♀	17 Tage, 0, 100 ml/m ³ , 7 h/Tag, 13 Ganzkörperexpositionen	100 ml/m³: NOAEC	Rowe et al. 1952

Tab. 7 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Meerschweinchen, 15 ♂, 5 ♀	18 Tage, 0, 200 ml/m ³ , 7 h/Tag, 14 Ganzkörperexpositionen	200 ml/m³: KG-Zunahme ↓; Leber: Gew. ↑, geringe fettige Degeneration	Rowe et al. 1952
Meerschweinchen, 15 ♂	18 Tage, 0, 400 ml/m ³ , 7 h/Tag, 14 Ganzkörperexpositionen	400 ml/m³: KG-Zunahme ↓; Leber: Gew. ↑, leichte bis mäßige fettige Degeneration; Nieren: Gew. ↑	Rowe et al. 1952
Meerschweinchen, 4 ♂, 4 ♀	24 Tage, 0, 2500 ml/m ³ , 7 h/Tag, 18 Ganzkörperexpositionen	2500 ml/m³: schwere ZNS-Depression; KG ↓; Leber: Gew. ↑, fettige Degeneration; Nieren: Gew. ↑, trübe Schwellung des Tubulusepithels	Rowe et al. 1952
Meerschweinchen, k. w. A.	30 Tage, 0, 160 ml/m ³ , 24 h/Tag	160 ml/m³: Gehirn: Veränderungen der Fettsäurezusammensetzung, Empfindlichkeit der Tiere während Trächtigkeit nicht erhöht	NEG 2003
Meerschweinchen, 7 ♂, 4 ♀	185 Tage, 0, 100 ml/m ³ , 7 h/Tag, 132 Ganzkörperexpositionen	100 ml/m³: Leber: wenige kleine Fettvakuolen (2/5 ♂, 4/4 ♀); ♀: Leber: rel. Gew. ↑ (18%)	Rowe et al. 1952
Meerschweinchen, 8 ♂, 8 ♀	220 Tage, 0, 200 ml/m ³ , 7 h/Tag, 158 Ganzkörperexpositionen	200 ml/m³: KG-Zunahme ↓; Leber: rel. Gew. ↑, fettige Degeneration, Fett u. verestertes Cholesterin ↑	Rowe et al. 1952

Tab. 7 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Meerschweinchen , 8 ♂, 8 ♀	236 Tage , 0, 400 ml/m ³ , 7 h/Tag, 169 Ganzkörperexpositionen	400 ml/m³ : KG-Zunahme ↓; Leber: Gew. ↑, fettige Degeneration mit leichter Zirrhose, Fett u. verestertes Cholesterin ↑	Rowe et al. 1952
Gerbil , k. w. A.	30 Tage , 0, 320 ml/m ³ , 24 h/Tag	320 ml/m³ : Gehirn: Veränderungen der Fettsäurezusammensetzung	NEG 2003
Gerbil , k. w. A.	3 Monate , 0, 320 ml/m ³ , 24 h/Tag	320 ml/m³ : Gehirn: Gew. leicht ↓, leichte Veränderungen der Fettsäurezusammensetzung von Phospholipiden	NEG 2003
Gerbil , k. w. A.	3 Monate , 0, 60, 320 ml/m ³ , 24 h/Tag; 4 Monate Erholungszeit	ab 60 ml/m³ : Großhirnrinde: DNA-Konzentration leicht ↓, Hinweis auf Verlust von Neuronen u. Gliazellen im frontalen Cortex; 320 ml/m³ : Gehirn: Astroglaprotein S100 leicht ↑ (in Hippocampus, okzipitale Großhirnrinde u. Kleinhirn)	NEG 2003
Gerbil , k. w. A.	12 Monate , 0, 120 ml/m ³ , 24 h/Tag	120 ml/m³ : Gehirn: leichte Veränderungen der Fettsäurezusammensetzung von Phospholipiden	NEG 2003
Rhesusaffe , 2 ♂	250 Tage , 0, 400 ml/m ³ , 7 h/Tag, 179 Ganzkörperexpositionen	400 ml/m³ : NOAEC	Rowe et al. 1952

ALP: alkalische Phosphatase; AST: Aspartataminotransferase; ALT: Alaninaminotransferase; EEG: Elektroenzephalogramm; FEP: Flash Evoked Potentials; GDH: Glutamatdehydrogenase; Hb: Hämoglobin; Hct: Hämatokrit; LDH: Laktatdehydrogenase; MCH: mittleres korpuskulares Hämoglobin; MCV: mittleres Erythrozyteneinzelvolumen; MCHC: mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration; SEP: Somatosensory Evoked Potentials

5.2.2 Orale Aufnahme

Die Studien zur Toxizität von Tetrachlorethen nach wiederholter oraler Verabreichung sind in Tabelle 8 dargestellt. Auch nach oraler Verabreichung von Tetrachlorethen stehen bei Ratten und Mäusen Leber und Nieren als Zielorgane im Vordergrund.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Bei der Überprüfung der Hautreizung nach Draize an Kaninchen wurde der durchschnittliche Grad der durch Tetrachlorethen (99,95%ig) verursachten Hautreizung mit 4 von maximal 4 Punkten für Erythem (schweres Erythem und leichte Schorfbildung) und mit durchschnittlich 1,7 von maximal 4 möglichen Punkten für Ödembildung (leichtes Ödem) ermittelt. Die Befunde waren nach 16 Tagen zwar rückläufig, jedoch nicht ganz abgeklungen. Nach insgesamt 5 Wochen waren keine Effekte mehr zu beobachten (van Beek 1990 in Nachtrag 1997). Tetrachlorethen wirkte demzufolge hautreizend (Nachtrag 1997).

In einem Draize-Test an weiblichen Neuseeländer-Kaninchen erwies sich Tetrachlorethen („sehr rein“, 0,5 ml, okklusiv, 24 h) als stark hautreizend, der primäre dermale Irritationsindex lag bei 6,1 von 8 (Duprat et al. 1976; ECHA 2014).

In einer weiteren Studie wurden bei Gruppen von 4 Kaninchen nach 24-stündiger okklusiver Applikation von unverdünntem Tetrachlorethen mäßige Nekrose bei Dosierungen von 1300 und 2500 mg/kg KG sowie starke Nekrose bei höheren Dosierungen (k. w. A.) berichtet (ECHA 2014).

Bei Meerschweinchen wurden hingegen nach 16-stündiger Behandlung mit Tetrachlorethen (1 ml in Glasringen auf dem Rücken der Tiere) keine makroskopischen Veränderungen der Haut beobachtet. Bei der mikroskopischen Untersuchung wurden degenerative Veränderungen der Epidermis, „junctional separation“ und zelluläre Infiltration der Dermis festgestellt (ECHA 2014; NEG 2003).

5.3.2 Auge

Das direkte Aufsprühen von Tetrachlorethen in das Kaninchenauge verursachte Lidkrampf, eine körnige und optisch abweichende Erscheinung des Corneaeithels sowie stellenweise Ablösung des Epithels. Die Effekte waren innerhalb von zwei Tagen komplett reversibel (NEG 2003).

In einer Studie zur Reizwirkung am Auge bei weiblichen Neuseeländer-Kaninchen erwies sich Tetrachlorethen (0,1 ml, „sehr rein“) mit einem primären Irritationsindex von 4 von 110 als leicht augenreizend. Die Tiere wiesen Rötung der Bindehaut mit Sekretabsonderung, Schädigung und Keratose der Epithelien auf (Duprat et al. 1976; Dow Europe GmbH 2014).

Tab. 8 Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter oraler Verabreichung von Tetrachloethen

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Wistar, ♂	5 Tage, 0, 500, 1000, 2000 mg/kg KG u. Tag, täglich, Schlundsonde	1000 mg/kg KG: Leber: rel. Gew. ↑, Induktion CYP2B u. Phase-II-Enzyme; 2000 mg/kg KG: KG ↓ (16%); Milz: Atrophie, Thymus: Atrophie	ATSDR 2014
Ratte, F344, 4 ♂	7 Tage, 0, 1000 mg/kg KG u. Tag, täglich, Schlundsonde	1000 mg/kg KG: Niere: hyaline Tröpfchen im Tubulusepithel ↑	Potter et al. 1996
Ratte, F344, ♂	10 Tage, 0, 1000 mg/kg KG u. Tag, täglich, Schlundsonde	1000 mg/kg KG: Leber: rel. Gew. ↑; keine Hinweise auf Peroxi- somenproliferation in Leber u. Niere (Cyanid-insensitive Palmi- toyl-CoA-Oxidase nicht erhöht)	ATSDR 2014; NEG 2003
Ratte, F344, ♂, ♀	10 Tage, 0, 1000 mg/kg KG u. Tag, täglich, Schlundsonde	1000 mg/kg KG: ♂: Nieren: hyaline Ablagerungen u. α2u-Globu- lin im Tubulusepithel ↑, Zellreplikation ↑	ATSDR 2014; NEG 2003
Ratte, F344, ♂	11 Tage, 0, 100, 250, 500, 1000 mg/kg KG u. Tag, täglich, Schlundsonde	1000 mg/kg KG: KG-Zunahme ↓ (22%); Leber: verändertes Färbe- verhalten der zentrilobulären Hepatozyten	ATSDR 2014; NEG 2003
Ratte, F344, ♀	14 Tage, 0, 500, 1500 mg/kg KG u. Tag, 7 Tage/Wo., Schlundsonde	1500 mg/kg KG: Leber: rel. Gew. ↑, hepatozelluläre Hypertrophie; Serum: ALT ↑	ATSDR 2014

Tab. 8 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Wistar, ♀	14 Tage, 0, 1000 mg/kg KG u. Tag, 7 Tage/Wo, Schlundsonde	1000 mg/kg KG: Leber: minimale periportale Lymphozyteninfiltration, Entzündung, hepatozelluläre Nekrose; Serum: AST, ALT, ALP ↑	ATSDR 2014
Ratte, Wistar, ♂	2 od. 4 Wochen, 0; 0,01; 1 mg/l Trinkwasser (ca. 0; 0,0012; 0,12 mg/kg KG u. Tag ⁿ¹)	ab 0,0012 mg/kg KG: erhöhte dermale Lymphozyteninfiltration und perivaskuläre Mastzell-Akkumulation; mesenterische Lymphknoten: rel. Gew. ↑, Vergrößerung mit sichtbaren Keimzentren; Relevanz der Befunde unklar	ATSDR 2014
Ratte, F344, ♂, ♀	4 Wochen, 0, 500 mg/kg KG u. Tag, 7 Tage/Wo, Schlundsonde (in Maiskeimöl)	500 mg/kg KG: Nieren: Akkumulation von Proteintropfen (S2-Segment des proximalen Tubulus), bei ♀ schwächer ausgeprägt; Urin: Proteinausscheidung ↑ (Albumin: ♂: bis zu 15-fach über Kontrolle, ♀: leicht ↑; α2u-Globulin: ♂: transient ↑, ♀: bis zu 4-fach über Kontrolle; RBP: ♂: bis zu 2-fach über Kontrolle, ♀: leicht ↑; NAG: ♂: transient ↑, ♀: leicht ↑)	NEG 2003
Ratte, Wistar, 5 ♀	32 Tage, 0, 600, 2400 mg/kg KG u. Tag, 7 Tage/Wo, Schlundsonde	2400 mg/kg KG: Mortalität (1/5); schwere, aber transiente ZNS-Depression; Leber: rel. Gew. ↑; Nieren: rel. Gew. ↑; multifokale tubuläre Vakuolisierung u. Karyomegalie; Serum: AST u. ALT ↑; Urinanalyse: Volumen ↑, Protein ↑, GGT, ALP, LDH u. NAG ↑	Jonker et al. 1996
Ratte, F344, 10 ♂	42 Tage, 0, 1500 mg/kg KG u. Tag, 7 Tage/Wo, Schlundsonde (in Maiskeimöl)	1500 mg/kg KG: Nieren: rel. Gew. ↑, hyaline Ablagerungen im Tubulusepithel ↑; tubuläre Zylinder, fokale tubuläre Regeneration; Urin: Volumen ↑, Glucose ↑, ALP ↑, NAG ↑	Green et al. 1990

Tab. 8 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Osborne-Mendel, 5 ♂, 5 ♀	6 Wochen, 0, 316, 562, 1000, 1780, 3160 mg/kg KG u. Tag, 5 Tage/Wo, Schlundsonde, 2 Wo Nachbeobachtung	bis 1000 mg/kg KG: keine Mortalität, keine verzögerte KG-Entwicklung; ab 1780 mg/kg KG: Mortalität; Dosisfindungsstudie	NCI 1977
Ratte, Sprague Dawley, ♂	8 Wochen, 0, 5, 50 mg/kg KG u. Tag, 5 Tage/Wo, Schlundsonde	ab 5 mg/kg KG: beeinträchtigte Nozizeption (Latenzzeit ↑), Schwelle für Krampfauslösung („seizure initiation“) ↑; 50 mg/kg KG: motorische Aktivität ↓	ATSDR 2014
Ratte, Sprague Dawley, ♂, ♀	90 Tage, 0, 14, 400, 1400 mg/kg KG u. Tag, Trinkwasser	14 mg/kg KG: NOAEL; 400 mg/kg KG: ♂: Nieren: rel. Gew. ↑; ♀: KG-Zunahme ↓ (18%); 1400 mg/kg KG: KG-Zunahme ↓ (24%); Leber: rel. Gew. ↑; Nieren: rel. Gew. ↑	ATSDR 2014; NEG 2003
Ratte, Osborne-Mendel, 50 ♂, 50 ♀; Kontrolle mit Gavage: 20 ♂, 20 ♀; Kontrolle ohne Gavage: 20 ♂, 20 ♀	78 Wochen, 0, 471/474, 941/949 mg/kg KG u. Tag, 5 Tage/Wo, Schlundsonde (in Mais- keimöl), 32 Wo Nachbeobachtung	471 mg/kg KG: Niere: Nephropathie ↑; Mortalität dosisabh. ↑; 941 mg/kg KG: Niere: Nephropathie ↑; 50% Mortalität: ♂: 44. Woche, ♀: 66. Woche; Pneumonie bei fast allen Tieren (auch Kontrollen)	NCI 1977
Ratte, 40 ♂, 40 ♀; Kontrolle: 50 ♂, 50 ♀	104 Wochen, 0, 500 mg/kg KG u. Tag, 4–5 Tage/Wo, in Olivenöl, Schlundsonde	500 mg/kg KG: Tumorzinzidenz nicht erhöht; ♂: Niere: Zytomegalie od. Karyomegalie der Tubuluszellen (bei 32% d. Tiere)	NEG 2003

Tab. 8 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Maus, B6C3F ₁ , ♂	10 Tage, 0, 1000 mg/kg KG u. Tag, täglich, Schlundsonde	1000 mg/kg KG: Leber: rel. Gew. ↑; Peroxisomenproliferation in Leber u. Niere (Cyanid-insensitive Palmitoyl-CoA-Oxidase ↑)	ATSDR 2014; NEG 2003
Maus, B6C3F ₁ , ♂	11 Tage, 0, 100, 250, 500, 1000 mg/kg KG u. Tag, täglich, Schlundsonde	ab 100 mg/kg KG: Leber: hepatozelluläre Schwellung, DNA-Gehalt ↓, DNA-Synthese ↑	ATSDR 2014; NEG 2003
Maus, Swiss-Webster, ♂, ♀	15 Tage, 0, 3000 mg/kg KG u. Tag, 7 Tage/Wo., Schlundsonde	3000 mg/kg KG: Leber: rel. Gew. ↑, fokale Nekrose, glykolytische und glukoneogenetische Enzymaktivitäten verändert; Niere: rel. Gew. ↑, hyperzelluläre Glomeruli; Blut: Leukozyten ↑, Hb, Hct, Erythrozyten u. Thrombozyten ↓	ATSDR 2014
Maus, ICR, k. A.	2 od. 4 Wochen, 0; 0,0025; 0,26 mg/kg KG u. Tag, Trinkwasser	<0,1 mg/kg KG: Verstärkung der passiven anaphylaktischen Reaktion der Haut, nur nach 4 Wo, keine Effekte nach 2 Wo	ATSDR 2014
Maus, Swiss-Webster, 4 ♂ pro Zeitpunkt	1, 7, 14 od. 30 Tage, 0, 150, 500, 1000 mg/kg KG u. Tag, 7 Tage/Wo., Schlundsonde	ab 150 mg/kg KG KG: Plasma: ALT ↑ (ab 1. –14. Tag); Leber: replikative DNA-Synthese ↑ (nach 7 Tagen); ab 500 mg/kg KG KG: Leber: zentrilobuläre fettige Degeneration, Einzelzellnekrosen, ab 30. Tag verminderte Schädigung, beginnende Gewebe-Reparatur, replikative DNA-Synthese ↑ (nach 14 Tagen); 1000 mg/kg KG KG: Mortalität (2/20); keine Hinweise auf Nephrotoxizität (Histologie, Harnstoff-Stickstoff im Blut)	Philip et al. 2007

Tab. 8 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Maus, Swiss-Cox, ♂, k. w. A.	6 Wochen, 0, 20, 100, 200, 500, 1000, 1500, 2000 mg/kg KG u. Tag, 5 Tage/Wo, Schlundsonde	20 mg/kg KG: NOAEL; ab 100 mg/kg KG: Leber: rel. Gew. ↑, Triglyceride ↑; ab 200 mg/kg KG: Leber: Degeneration u. Nekrose	ATSDR 2014; NEG 2003
Maus, B6C3F1, 5 ♂, 5 ♀	6 Wochen, 0, 562, 1000, 1780, 3160, 5620 mg/kg KG u. Tag, 5 Tage/Wo, Schlundsonde, 2 Wo Nachbeobachtung	562 mg/kg KG: ♂: KG-Zunahme unverändert; ♀: KG-Zunahme ↓ (30%); 1000 mg/kg KG: ♂: KG-Zunahme ↓ (22%); ♀: KG-Zunahme ↓ (15%);	NCI 1977
Maus, k. w. A.	7 Wochen, 0; 0,05; 0,1 mg/kg KG u. Tag, Trinkwasser	Dosisfindungsstudie ab 0,05 mg/kg KG: KG ↓; Milz: rel. Gew. ↑, Hämosiderin in Ma- krophagen der roten Pulpa ↑, Erythrozytenzahl in roter Pulpa ↑; Nieren: rel. Gew. ↑; Serum: LDH-Aktivität ↑	NEG 2003
Maus, B6C3F1, 50 ♂, 50 ♀; Kontrolle mit Gavage: 20 ♂, 20 ♀; Kontrolle ohne Gavage: 20 ♂, 20 ♀	78 Wochen, ♂ ♀: 0, 536/386, 1072/772 mg/kg KG u. Tag, 5 Tage/Wo, Schlundsonde (in Mais- keimöl), 12 Wo Nachbeobachtung	ab 536/386 mg/kg KG: Niere: Nephropathie; Leber: hepatozellu- läre Karzinome (siehe auch Abschnitt 5.7.2)	NCI 1977

^{a)} Umrechnungsfaktor 0,12 nach EFSA (2012); ALP: alkalische Phosphatase; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; BrdU: Bromdesoxyuridin; GGT: γ-Glutamyltransferase; Hb: Hämoglobin; Hct: Hämatokrit; LDH: Laktatdehydrogenase; NAG: N-Acetylglucosaminidase; PCNA: Proliferating Cell Nuclear Antigen; RBP: Retinol-bindendes Protein

5.4 Allergene Wirkung

In einem Local Lymph Node Assay nach OECD-Prüfrichtlinie 429 an weiblichen CBA/J-Mäusen wurde Tetrachlorethen in 5%- und 25%iger Konzentration in Aceton/Olivenöl (4:1) sowie unverdünnt (25 µl/Ohr) getestet. Die ermittelten Stimulationsindizes betrugen für die drei Konzentrationen 0,9; 1,4 bzw. 4,3. Als Konzentration, die zur Verdreifachung der Lymphozytenproliferation führte, wurde ein Wert von 66,4% ermittelt. Die Testsubstanz enthielt 0,4% eines nicht näher definierten Stabilisators, der selbst ein gering ausgeprägtes Sensibilisierungspotenzial aufweist (k.w.A.) (Dow Europe GmbH 2014; ECHA 2014). Da zudem auch die irritative Eigenschaft des Tetrachlorethens für das schwach positive Resultat verantwortlich sein könnte, ist dieses Resultat, auch vor dem Hintergrund struktureller Überlegungen, kein hinreichendes Argument für ein kontaktallergenes Potenzial des Tetrachlorethens.

Das negative Ergebnis eines modifizierten Split Adjuvant Tests mit 9 Tieren (Rao et al. 1981) kann wegen methodischer Mängel und fehlender Angaben zu den verwendeten Konzentrationen und dem Vehikel ebenfalls nicht für die Bewertung des sensibilisierenden Potenzials von Tetrachlorethen herangezogen werden.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

In einer Multigenerationen-Studie wurden männlichen und weiblichen Alpk:APf SD-Ratten 6 Stunden pro Tag 0, 100, 300 oder 1000 ml Tetrachlorethen/m³ inhalativ verabreicht. Eine Verminderung der Körpergewichte trat bei den Elterntieren konzentrationsabhängig ab 300 ml/m³ auf. Bei 1000 ml/m³ kamen Leber- und Nierenschäden sowie eine Verminderung der Zahl lebend geborener und überlebender Nachkommen hinzu. Diese erhöhte Sterblichkeit trat bei Verpaarung exponierter männlicher Tiere mit Kontrolltieren nicht auf und wurde somit vermutlich über die Muttertiere vermittelt. Das Gewicht der Jungtiere war ab 300 ml/m³ vermindert. In der zweiten Generation waren die Hodengewichte ab 300 ml/m³ vermindert, jedoch ohne histopathologisch nachweisbare Schäden. Die Fertilität war nicht beeinträchtigt. Somit traten reproduktionstoxische Effekte nur bei parental-toxischen Dosen auf (Halogenated Solvents Industry Alliance 1995 in Nachtrag 1997).

Tetrachlorethen verursachte bei Ratten keine Spermienschwänke-Anomalien, während bei Mäusen mit Tetrachlorethen in geringer Reinheit (91,4%) ein positives Ergebnis auftrat (NIOSH 1980). Die Sprague-Dawley-Ratten und CD-1-Mäuse wurden an 7 Stunden pro Tag, 5 Tage lang gegen 0, 100 oder 500 ml/m³ exponiert. Die Untersuchungen fanden eine, vier oder zehn Wochen nach der letzten Exposition statt. Nach vier Wochen lagen die Anteile anormaler Spermien bei 6,0; 10,3 bzw. 19,7% (NIOSH 1980).

In einer Studie aus dem Jahr 1937 wurden bei Ratten nach 7-monatiger Exposition gegen bis zu 470 ml Tetrachlorethen/m³ keine adversen Wirkungen auf die untersuchten Reproduktionsparameter (Anzahl trächtiger Tiere, Anzahl der Würfe, Wurfgröße) festgestellt. Die Einschränkungen der Studie sind zwischenzeitliche

Erkrankungen der Tiere, unzureichende Kontrollen, die Vorgehensweise entspricht nicht den heutigen Standards, der verwendete Rattenstamm ist nicht definiert (ATSDR 2014).

Die In-vitro-Befruchtungsfähigkeit von Eizellen weiblicher Ratten, die zuvor 2 Wochen lang mit Tetrachlorethen behandelt worden waren, war nach inhalativer Exposition (1700 ml/m^3 , $2 \times 1 \text{ Stunde/Tag}$) leicht vermindert. Nach Trinkwassergabe von Tetrachlorethen (0,9% in Wasser mit 3,5% Tween 20, 60 oder 80) war der Anteil der Tiere mit Ovulation signifikant verringert, jedoch konnte kein Einfluss auf die Fertilität der Eizellen festgestellt werden (Berger und Horner 2003).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Die damals vorliegenden Daten zur Entwicklungstoxizität von Tetrachlorethen wurden im Sammelkapitel MAK-Werte und Schwangerschaft 1987 zusammengefasst. Die Studien sind in Tabelle 9 dargestellt.

Pränatale Entwicklungstoxizität

Sprague-Dawley-Ratten wurden vom 6. bis zum 15. Tag der Trächtigkeit täglich 7 Stunden lang gegen $300 \text{ ml Tetrachlorethen/m}^3$ exponiert. Die mittleren Körpergewichte der Muttertiere waren leicht vermindert. Außer einer leicht erhöhten Inzidenz von Resorptionen wurden keine anderen Zeichen fetaler Toxizität oder Missbildungen gefunden (Schwetz et al. 1975).

Gruppen von Sprague-Dawley-Ratten und Neuseeländer-Kaninchen wurden 7 Stunden pro Tag, an 5 Tagen pro Woche gegen 0 oder $500 \text{ ml Tetrachlorethen/m}^3$ exponiert. Die Exposition während der Trächtigkeit erfolgte bei den Ratten vom 0. bis zum 18. oder vom 6. bis zum 18. Gestationstag und bei den Kaninchen vom 0. bis zum 21. oder vom 7. bis zum 21. Gestationstag. Die Hälfte der Tiere pro Gruppe erhielt eine dreiwöchige Exposition vor der Verpaarung. Bei den Muttertieren beider Spezies traten keine signifikanten behandlungsbedingten Effekte auf. Bei den Feten wurden weder bei den Ratten noch bei den Kaninchen entwicklungstoxische oder teratogene Wirkungen beobachtet (NIOSH 1980).

Gruppen von je 30 weiblichen Long-Evans-Ratten wurden an 6 Stunden pro Tag gegen 0 oder $1000 \text{ ml Tetrachlorethen/m}^3$ exponiert. Bei Gruppe A umfasste die Exposition zwei Wochen vor der Verpaarung bis zum 20. Gestationstag, bei Gruppe B nur die zwei Wochen vor der Verpaarung, bei Gruppe C nur den 0. bis 20. Gestationstag, und die Kontrollgruppe wurde zwei Wochen vor der Verpaarung bis zum 20. Gestationstag gegen gefilterte Luft exponiert. Die Hälfte der Tiere wurde am 21. Gestationstag getötet und zur Untersuchung der Teratogenität herangezogen. Die Ergebnisse der Tiere mit postnataler Exposition sind bei Manson et al. (1981) dargestellt (siehe unten). Bei den Gruppen A und C wurden eine Zunahme des relativen Lebergewichts der Muttertiere und eine Abnahme der Fetengewichte beobachtet. Eine Zunahme skelettaler Variationen trat bei den Feten der Gruppe A und erhöhte Inzidenzen von Nierendysplasie in Gruppe C auf (Tepe et al. 1980).

Tab. 9 Studien zur Entwicklungstoxizität von Tetrachlorethen

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
pränatale Entwicklungstoxizität			
Ratte, Sprague Dawley, 17 ♀, Kontrolle 30 ♀	GD 6–15, 0, 300 ml/m ³ , 7 h/Tag, Untersuchung: GD 21	300 ml/m³: <u>Muttertiere:</u> KG ↓ (4–5%); <u>Feten:</u> Resorptionen ↑ (9%, Kontrolle 4%)	Schwetz et al. 1975
Ratte, Sprague Dawley, 30 ♀	GD 0–18 od. 6–18, mit u. ohne 3-wöchige Vorexposition; 0, 500 ml/m ³ , 7 h/Tag, 5 Tage/Woche, Untersuchung: GD 20	500 ml/m³: <u>Muttertiere:</u> keine signifikanten behandlungsbedingten Effekte; <u>Feten:</u> keine fetotoxischen od. teratogenen Effekte	NIOSH 1980
Ratte, Long Evans, 15 ♀	2 Wochen vor Verpaarung bis GD 20 (Gruppe A), od. nur 2 Wochen vor Verpaarung (Gruppe B), od. nur GD 0–20 (Gruppe C); 0, 1000 ml/m ³ , 6 h/Tag, 5 Tage/ Woche, GD 1–20: 6 h/Tag, 7 Tage/ Woche, Untersuchung: GD 21	1000 ml/m³: <u>Muttertiere:</u> rel. Lebergew. ↑ (Gruppen A u. C); <u>Feten:</u> KG ↓ (Gruppen A u. C), skelettale Variationen ↑ (Gruppe A), Dysplasie der Niere ↑ (Gruppe C)	Tepe et al. 1980

Tab. 9 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, CFY, 20–22 ♀	GD 1–20, 0, 217, 652, 1232 ml/m ³ , 8 h/Tag, Untersuchung: GD 21	217 ml/m³: NOAEC für Entwicklungstoxizität: Muttertiere: KG-Zunahme nicht signifikant ↓ (13%), Präimplantationsverluste nicht signifikant ↑ (49%); Feten: Postimplantationsverluste nicht signifikant ↑ (38%), Inzidenzen von verzögerter KG-Entwicklung (3,4-fach), skelettale Entwicklungsverzögerung (48%) u. Fehlbildungen (2,3-fach) ↑ (alle nicht signifikant); 652 ml/m³: Muttertiere: KG-Zunahme signifikant ↓ (37%), rel. Lebergew. ↑ (10%); Präimplantationsverluste signifikant ↑ (133%); Feten: Postimplantationsverluste nicht signifikant ↑ (80%), Fetengew. signifikant ↓, skelettale Verzögerungen u. überzählige Rippen signifikant ↑, Gesamtzahl an Fehlbildungen signifikant ↑ (6,4%, Kontrolle 2,0%); 1232 ml/m³: Muttertiere: KG-Zunahme signifikant ↓ (40%), rel. Lebergew. ↑ (6%); Präimplantationsverluste signifikant ↑ (117%); Feten: Postimplantationsverluste nicht signifikant ↑ (80%), Fetengew. signifikant ↓, skelettale Verzögerungen u. überzählige Rippen signifikant ↑, Gesamtzahl an Fehlbildungen signifikant ↑ (15,7%, Kontrolle 2,0%);	Szarmáry et al. 1997

Tab. 9 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, 22 ♀	GD 6–19, 0, 65, 249, 600 ml/m ³ , 6 h/Tag, 7 Tage/Woche, Untersuchung: GD 20	65 ml/m³: NOAEC für Entwicklungstoxizität; <u>Muttertiere:</u> keine Effekte; 249 ml/m³: NOAEC für Maternaltoxizität <u>Muttertiere:</u> Plazentagew. signifikant ↓ (12,3%, innerhalb historischer Kontrolle); <u>Feten:</u> mittleres Fetengew. signifikant ↓ (4,3%, innerhalb historischer Kontrolle); 600 ml/m³: <u>Muttertiere:</u> KG-Zunahme signifikant ↓ (nur GD 6–9), Uterusgewichte signifikant ↓ (9,4%), Plazentagew. signifikant ↓ (15,8%, außerhalb hist. Kontrolle); <u>Feten:</u> mittleres Fetengew. signifikant ↓ (9,4%, außerhalb hist. Kontrolle), unvollständige Ossifikation der Brustwirbel ↑ (nicht signifikant, aber außerhalb historischer Kontrolle)	Carney et al. 2006
Kaninchen, Neuseeländer, 25–30 ♀	GD 0–21 od. 7–21, mit u. ohne 3-wöchige Vorexposition; 0, 500 ml/m ³ , 7 h/Tag, 5 Tage/Woche, Untersuchung: GD 30	500 ml/m³: <u>Muttertiere:</u> keine Effekte; <u>Feten:</u> keine fetotoxischen od. teratogenen Effekte	NIOSH 1980
Kaninchen, Neuseeländer, 16 ♀, Kontrolle 10 ♀	GD 7–20, 0, 652 ml/m ³ , 8 h/Tag, Untersuchung: GD 30	652 ml/m³: <u>Muttertiere:</u> KG-Zunahme ↓, rel. Lebergew. signifikant ↑; Abort bei 2/16; <u>Feten:</u> vollständige Resorption bei 4 Würfen, Postimplantationsverluste signifikant ↑	Szarmáry et al. 1997
Maus, Swiss Webster, 17 ♀	GD 6–15, 0, 300 ml/m ³ , 7 h/Tag, Untersuchung: GD 18	300 ml/m³: <u>Muttertiere:</u> rel. Lebergew. ↑; <u>Feten:</u> Fetengew. ↓, verzögerte Ossifikation von Schädelknochen u. Brustbeinsegmenten ↑	Schwartz et al. 1975

Tab. 9 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Maus, C57Bl, 10 ♀, Kontrolle 77 ♀	GD 7–15, 0, 217 ml/m ³ , 8 h/Tag, Untersuchung: GD 19	217 ml/m³: Muttertiere: rel. Lebergew. signifikant ↑; Feten: Fehlbildungen innerer Organe signifikant ↑ (14,3%, Kontrolle: 0,8%)	Szakmáry et al. 1997
Meerschweinchen, k. w. A., 4 ♀	GD 33–65, 0, 160 ml/m ³ kontinuierlich, Untersuchung: GD 65	160 ml/m³: Muttertiere: keine Effekte; Feten: geringfügig veränderte Fettsäureverteilung im Gehirn, Lipidzusammensetzung im Gehirn unverändert	Kyrklund und Haglid 1991
prä- und postnatale Entwicklungstoxizität			
Ratte, Sprague Dawley, 3–10 ♀	GD 7–13 od. 14–20, 0, 900, 1800, 3600 ml/m ³ , 7 h/Tag, Untersuchung: GD 21 od. PND 35 Pilotstudie	900 ml/m³: Feten: Skelett unauffällig; Nachkommen: (GD 14–20): KG ↓ (ca. 20% in 3.–5. Woche); ab 1800 ml/m³: Muttertiere: Narkose; 1800 ml/m³: Muttertiere: nur wenige Überlebende (k. w. A.); Feten: Resorptionen ↑, keine Missbildungen	Nelson et al. 1980
Ratte, Sprague Dawley, 13–21 ♀	GD 7–13 od. 14–20, 0, 100 (nur GD 14–20), 900 ml/m ³ , 7 h/Tag, Untersuchung: bis PND 46	100 ml/m³: NOAEC Entwicklungstoxizität (GD 14–20) u. Maternaltoxizität; 900 ml/m³: Muttertiere: KG-Zunahme u. Futteraufnahme ↓ (nur GD 7–13); Nachkommen: GD 7–13: Leistung in manchen Verhaltenstests ↓ (Ascent- u. Rotarod-Test), Acetylcholin u. Dopamin im Gehirn ↓ (nur PND 21); GD 14–20: Leistung in manchen Verhaltenstests ↓ (Ascent-Test, nur GD 14), in anderen Tests ↑ (Rotarod-Test), exploratorische Aktivität ↑; Acetylcholin im Gehirn ↓ (nur PND 21)	Nelson et al. 1980

Tab. 9 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Long Evans, 11–15 ♀	2 Wochen vor Verpaarung bis GD 20 (Gruppe A), od. nur 2 Wochen vor Verpaarung (Gruppe B), od. nur GD 0–20 (Gruppe C); 0, 1000 ml/m ³ , 6 h/Tag, 5 Tage/Woche, GD 1–20: 6 h/Tag, 7 Tage/Woche, Untersuchung: bis 18 Monate	1000 ml/m³: Muttertiere: k. A.; Nachkommen: keine Effekte auf Überleben, Wachstum, Verhalten (Open-Field-Test: PND 10 u. 20, Aktivität im Laufrad: PND 40–100, Visual Discrimination Test: PND 130–170), Pathologie (nach 6 od. 18 Monaten)	Manson et al. 1981
Ratte, Alpk:APfSD; F0: 24 ♂, 24 ♀	11 Wochen vor Verpaarung, GD 0–20 u. PND 6–29, 0, 100, 300, 1000 ml/m ³ , 6 h/Tag, vor Verpaarung 5 Tage/Woche, danach täglich, ♂ F0 u. F1 19 bzw. 35 Wochen exponiert	100 ml/m³: Muttertiere: keine Effekte; Nachkommen: keine Effekte; 300 ml/m³: Muttertiere: KG ↓, Lebergew. ↑; Nachkommen: KG ↓ (nicht signifikant), Hodengew. ↓ (F2); 1000 ml/m³: Elterntiere: F0 u. F1: KG ↓; Nieren- u. Lebergew. ↑; Nieren: histologische Veränderungen (♂: F0 u. F1; ♀: F0); Nachkommen: KG ↓ (10%), Anzahl Lebendgeborene u. Überlebende ↓ (Hyperthermie, Sedation)	Halogenated Solvents Indus- try Alliance 1995 in Nachtrag 1997
Ratte, F344, 17–21 ♀	GD 6–19, 0, 900, 1200 mg/kg KG u. Tag, in Maiskeimöl, Schlundsonde, Untersuchung: bis PND 6	900 mg/kg KG: Muttertiere: Ataxie, KG-Zunahme ↓ (GD 6–8 u. GD 6–20); Nachkommen: Anzahl Lebende pro Wurf signifikant ↓ (PND 1: 5,2±1,5; Kontrolle: 7,7±0,7; PND 6: 4,9±1,2; Kontrolle: 7,7±0,7), KG ↓ (PND 1 u. 6), postnatale Mortalität ↑, Mikro-/Anophthalmie ↑; 1200 mg/kg KG: Muttertiere: KG-Zunahme ↓ (GD 6–8); Nachkommen: keine lebend geborenen Nachkommen (PND 1), Totalresorptionen, Feten pro Wurf um 100% ↓	Narotsky und Kavlock 1995

Tab. 9 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, CFY, 15 ♀	GD 1–20, 0, 217, 652 ml/m ³ , 8 h/Tag, Untersuchung: bis PND 100	217 ml/m³: Nachkommen: Explorationsverhalten u. Muskelkraft vorübergehend leicht ↓ (reversibel bis PND 51, unklar bei welcher Expositionskonzentration), motorische Aktivität (Laufrad) unverändert ^{a)} ; 652 ml/m³: Nachkommen: Überlebensindex ↓ (k. w. A.), ♀: motorische Aktivität signifikant ↑ (PND 100); bis 652 ml/m³: keine Effekte auf die postnatale Entwicklung, Functional Observation Battery, Hodenabstieg und Vaginalöffnung, keine Auffälligkeiten bei pathologischer Untersuchung (PND 100)	Szabó et al. 1997
postnatale Entwicklungstoxizität			
Maus, NMRI, 4 ♂	PND 10–16, 0, 5, 320 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Untersuchung PND 17 u. 60	ab 5 mg/kg KG: PND 17: keine signifikanten Effekte; PND 60: Gesamtkörperaktivität u. Bewegungsaktivität signifikant ↑; 320 mg/kg KG: PND 60: Aufzichten signifikant ↓	Frederiksson et al. 1993

^{a)} Aussage steht im Gegensatz zum im Diskussionsteil der Publikation angegebenen Ergebnis (Abnahme der Motoraktivität); GD: Gestationstag; PND: Postnataltag

CFY-Ratten wurden vom 1. bis zum 20. Gestationstag an 8 Stunden pro Tag gegen 0, 217, 652 oder 1232 ml Tetrachlorethen/m³ exponiert. Die Tiere wurden am 21. Gestationstag getötet und die Feten untersucht. Bei 217 ml/m³ traten keine signifikanten Effekte bei den Muttertieren und den Feten auf. Ab der mittleren Konzentration war die Körpergewichtszunahme bei den Muttertieren signifikant vermindert, und es traten signifikant erhöhte Präimplantationsverluste auf. Bei den Feten wurden ab 652 ml/m³ signifikant verminderte Körpergewichte, erhöhte Postimplantationsverluste und signifikant erhöhte Inzidenzen von verzögerter skelettaler Verknöcherung, von überzähligen Rippen und bei der Gesamtzahl an Fehlbildungen beobachtet (Szakmáry et al. 1997). Die NOAEC für Maternal- und Entwicklungstoxizität liegt in dieser Studie bei 217 ml/m³.

Sprague-Dawley-Ratten wurden vom 6. bis zum 19. Tag der Trächtigkeit für 6 Stunden pro Tag, an 7 Tagen pro Woche gegen 0, 65, 249 oder 600 ml Tetrachlorethen/m³ exponiert. Die Muttertiere wurden am 20. Gestationstag getötet und die Feten untersucht. In der unteren Konzentrationsgruppe traten weder bei den Muttertieren noch bei den Feten signifikante Effekte auf. Bei 249 ml/m³ waren bei den Muttertieren die Plazentagewichte signifikant vermindert, jedoch lagen die Werte innerhalb der historischen Kontrolle. Die mittleren Fetengewichte waren bei dieser Konzentration signifikant vermindert, lagen aber innerhalb der historischen Kontrolle, und es wurden keine Effekte auf das Uterusgewicht während der Trächtigkeit beobachtet. Bei der hohen Konzentration waren bei den Muttertieren eine vorübergehend verminderte Körpergewichtszunahme sowie signifikant vermindertes Plazenta- und Uterusgewicht zu verzeichnen, welches mit dem signifikant verminderten mittleren Fetengewicht korrelierte. Bei den Feten wurden weiterhin erhöhte Inzidenzen von unvollständiger Ossifikation der Brustwirbel beobachtet, die außerhalb des Bereichs der historischen Kontrolle lagen (Carney et al. 2006). Die NOAEC für Maternaltoxizität liegt bei 249 ml/m³, die NOAEC für Entwicklungstoxizität bei 65 ml/m³, wobei die Effekte auf das Fetengewicht bei der LOAEC von 249 ml/m³ von minimaler toxikologischer Bedeutung sind.

Neuseeländer-Kaninchen wurden vom 7. bis zum 20. Tag der Trächtigkeit an 8 Stunden pro Tag gegen 0 oder 652 ml Tetrachlorethen/m³ exponiert. Die Tiere wurden am 30. Gestationstag getötet und die Feten untersucht. Bei den Muttertieren war die Körpergewichtszunahme vermindert und es traten bei 2 von 16 Tieren Aborte auf. Die Postimplantationsverluste waren signifikant erhöht, es wurden vollständige Resorptionen bei vier Würfen berichtet (Szakmáry et al. 1997). Die LOAEC für Entwicklungstoxizität liegt in dieser Studie bei 652 ml/m³.

C57Bl-Mäuse wurden vom 7. bis zum 15. Tag der Trächtigkeit an 8 Stunden pro Tag gegen 0 oder 217 ml Tetrachlorethen/m³ exponiert. Die Tiere wurden am 19. Gestationstag getötet und die Feten untersucht. Bei den Feten war die Anzahl an Fehlbildungen innerer Organe signifikant erhöht (Szakmáry et al. 1997). Die LOAEC für Entwicklungstoxizität liegt in dieser Studie bei 217 ml/m³.

Swiss-Webster-Mäuse wurden vom 6. bis zum 15. Tag der Trächtigkeit täglich 7 Stunden lang gegen 300 ml Tetrachlorethen/m³ exponiert. Eine geringe Maternaltoxizität in Form von erhöhten relativen Lebergewichten wurde beobachtet. Es wurden keine Missbildungen, aber eine leicht verzögerte Ossifikation der Schädelknochen und der Rippen festgestellt, was damit erklärt werden kann, dass das

durchschnittliche Gewicht der Feten von exponierten Muttertieren etwas geringer war als das Gewicht der entsprechenden Kontrollfeten (Schwetz et al. 1975).

Trächtige Meerschweinchen wurden vom 33. bis zum 65. Gestationstag kontinuierlich gegen 160 ml Tetrachlorethen/m³ exponiert. Am ersten und an den letzten vier Expositionstagen wurde die Konzentration auf 80 ml/m³ reduziert. In den Gehirnen der Feten wurden die Lipidzusammensetzung und die Fettsäureverteilung im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe untersucht. Es ergab sich eine geringfügig veränderte Fettsäureverteilung, aber keine signifikanten Veränderungen der Lipidzusammensetzung im Gehirn (Kyrklund und Haglid 1991).

Prä- und postnatale Entwicklungstoxizität

In einer kombinierten Studie, in der neben der Entwicklungstoxizität auch Entwicklungsneurotoxizität untersucht wurde, wurden Sprague-Dawley-Ratten täglich 7 Stunden lang vom 7. bis zum 13. oder vom 14. bis zum 20. Tag der Trächtigkeit einer Konzentration von 900 ml Tetrachlorethen/m³ ausgesetzt. Diese Konzentration wirkte maternaltoxisch, Futteraufnahme und Körpergewichtszunahme waren vermindert. Es wurden keine pränatalen entwicklungstoxischen Effekte bei den Feten festgestellt. Die Jungtiere wurden in den ersten Lebenswochen einer Reihe verhaltenstoxikologischer Untersuchungen unterzogen, bei denen sie z. T. schlechter, z. T. aber auch besser abschnitten als die Kontrolltiere. Bei der Untersuchung von Jungtieren, deren Muttertiere vom 14. bis zum 20. Tag ihrer Trächtigkeit gegen eine Konzentration von 100 ml/m³ exponiert worden waren, wurden keine signifikanten Unterschiede im Verhalten und in den Leistungen der Jungtiere der exponierten und der Kontroll-Muttertiere gefunden (Nelson et al. 1980).

Die Nachkommen von weiblichen Long-Evans-Ratten, die 6 Stunden pro Tag gegen 0 oder 1000 ml Tetrachlorethen/m³ exponiert worden waren (Tepe et al. 1980, siehe oben), wurden bis zum Alter von 18 Monaten verschiedenen Untersuchungen und Verhaltenstests unterzogen. Es ergaben sich keine Effekte auf Überleben, Wachstum, Verhalten (Open-Field-Test am 10. und 20. Postnataltag), Aktivität im Laufrad (40. bis 100. Postnataltag), Visual Discrimination Test (130. bis 170. Postnataltag) und bei der pathologischen Untersuchung nach 6 oder 18 Monaten (Manson et al. 1981).

In einer Multigenerationen-Studie wurden männliche und weibliche Alpk:APf SD-Ratten an 6 Stunden pro Tag gegen 0, 100, 300 oder 1000 ml Tetrachlorethen/m³ inhalativ exponiert (siehe Abschnitt 5.5.1). Ab 300 ml/m³ traten bei den Nachkommen verminderte Körpergewichte auf und in der F2-Generation verminderte Hodengewichte ohne histopathologisches Korrelat. Bei 1000 ml/m³ waren zudem die Anzahl der Lebendgeborenen und das Überleben der Nachkommen vermindert (Halogenated Solvents Industry Alliance 1995 in Nachtrag 1997).

Die Behandlung trächtiger F344-Ratten vom 6. bis zum 19. Gestationstag mit 0, 900 oder 1200 mg Tetrachlorethen/kg KG und Tag mit der Schlundsonde verursachte signifikant erhöhte Resorptionen. Bei 1200 mg/kg KG und Tag wurden am 22. Tag der Trächtigkeit keine lebenden Nachkommen geboren, und die Anzahl lebender Nachkommen pro Wurf war bei 900 mg/kg KG und Tag signifikant vermindert. Die Untersuchung der Implantationsstellen ergab, dass die Embryonen zu frühen Zeitpunkten der Behandlung starben. Weiterhin wurden bei 900 mg/kg KG und Tag

verminderte Körpergewichte, erhöhte postnatale Mortalität sowie eine Zunahme von Mikrophthalmie und Anophthalmie berichtet (Narotsky und Kavlock 1995).

Zur Untersuchung der Wirkung pränataler Exposition auf die postnatale Entwicklung wurden von CFY-Ratten, die vom 1. bis zum 20. Tag der Trächtigkeit an 8 Stunden pro Tag gegen 0, 217 oder 652 ml Tetrachlorethen/m³ exponiert worden waren, je acht Nachkommen aus 15 Würfen pro Gruppe bis zum 100. Lebenstag beobachtet. Vor dem Absetzen am 21. Lebenstag wurden Körpergewicht (1., 7., 14., 21. Postnaltag), Entwicklung der Ohren, Zahndurchbruch, Augenöffnen und Entwicklung des Nervensystems (forward movement, surface righting reflex, grasping ability, swimming ontogeny, rotating activity, auditory startle reflex, development of stereoscopic vision) untersucht. Nach dem Absetzen wurden Explorationsverhalten (Open Field Test), motorische Aktivität (Laufрад) und Entwicklung der Muskelkraft (inclined play) geprüft sowie eine pathologische Untersuchung am 100. Lebenstag durchgeführt. Die Autoren berichten bei 652 ml/m³ einen verminderten Überlebensindex (k. w. A.). Explorationsverhalten und Muskelkraft waren vorübergehend leicht vermindert (unklar, bei welcher Expositionskonzentration). Die motorische Aktivität der weiblichen Tiere in der hohen Konzentrationsgruppe war am 100. Lebenstag signifikant erhöht. Alle weiteren Untersuchungsergebnisse waren unauffällig (Szakmáry et al. 1997). In der Publikation fehlt eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse.

Postnatale Entwicklungstoxizität

In einer Studie zur postnatalen Entwicklungstoxizität erhielten Gruppen junger männlicher NMRI-Mäuse vom 10. bis zum 16. Lebenstag 0, 5 oder 320 mg Tetrachlorethen/kg KG und Tag mit der Schlundsonde. Es traten keine Anzeichen von Toxizität auf. Am 17. und am 60. Lebenstag wurde die Aktivität der Tiere (Bewegungsaktivität, Aufrichten, Gesamtaktivität) gemessen. Am 17. Lebenstag wurden in keiner Gruppe signifikante Veränderungen der Aktivität beobachtet. Am 60. Lebenstag wurde bei beiden Dosierungen eine signifikant erhöhte Bewegungs- und Gesamtaktivität und in der hohen Dosisgruppe ein signifikant vermindertes Aufrichten festgestellt (Frederiksson et al. 1993).

In vitro

Im „Whole Embryo Culture Test“ wurden Embryonen von Sprague-Dawley-Ratten am 10. Gestationstag entnommen und 46 Stunden lang mit 2,5 bis 15 mM Tetrachlorethen inkubiert. Ab 3,5 mM traten konzentrationsabhängige Effekte bezüglich Wachstum und Entwicklung auf. Die Embryoletalität betrug bei 7,5 und 15 mM 10 bzw. 83,5%. Die Anwesenheit von Rattenlebermikrosomen verminderte die embryotoxischen Effekte (Saillenfait et al. 1995).

Fazit:

In den Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität nach Inhalation treten bei der Ratte ab 249 ml/m³ erste Effekte von minimaler toxikologischer Relevanz auf das Fetengewicht auf (Carney et al. 2006), und bei 652 ml/m³ werden ein reduziertes Fetengewicht und die Zunahme der Anzahl an Ossifikationsverzögerungen und Missbildungen festgestellt (Szakmáry et al. 1997). Die NOAEC für Entwicklungstoxizität

bei der Ratte betragen 65 ml/m³ (Carney et al. 2006) bzw. 217 ml/m³ (Szakmáry et al. 1997).

Bei der Maus werden nach Inhalation reduziertes Körpergewicht und Ossifikationsverzögerungen bei 300 ml/m³ (Schwetz et al. 1975) und eine erhöhte Inzidenz von Fehlbildungen innerer Organe bei 217 ml/m³ beobachtet (Szakmáry et al. 1997). Eine NOAEC für Entwicklungstoxizität ist nicht ableitbar. Bei Kaninchen werden Postimplantationsverluste bei 652 ml/m³ (Szakmáry et al. 1997), in einer weiteren Studie bei 500 ml/m³ jedoch keine entwicklungstoxischen Effekte festgestellt (NIOSH 1980). Daher liegt die NOAEC für Entwicklungstoxizität bei Kaninchen bei 500 ml/m³.

Es liegen drei Studien an Ratten zur Entwicklungsneurotoxizität vor. Es tritt eine Abnahme der Leistung in Verhaltenstests (Ascent- und Rotarod-Test) bei 900 ml/m³ auf. Die NOAEC für Entwicklungsneurotoxizität beträgt 100 ml/m³ (Nelson et al. 1980).

5.6 Genotoxizität

Wichtig bei der Beurteilung von Untersuchungen zur Genotoxizität von Tetrachlorethen sind Angaben zur Reinheit der Testsubstanz. Es ist bekannt, dass Verunreinigungen und genotoxische Stabilisatoren zu positiven Ergebnissen führen können (Nachtrag 1988; SCOEL 2009).

5.6.1 In vitro

Bakterien und Hefen

Es existieren viele zumeist negative Untersuchungen zur Genotoxizität von Tetrachlorethen an Bakterien und Hefen, die in aktuellen Übersichtsarbeiten zusammengefasst sind (IARC 2014; US EPA 2012).

Einzelne positive Befunde an Bakterien und Hefen wurden mit Tetrachlorethen erhalten, dessen Reinheit nicht spezifiziert war oder welches genotoxische Stabilisatoren enthielt (Nachtrag 1988).

Ohne Zusatz von S9-Mix oder unter Bedingungen, welche nur den oxidativen Metabolismus ermöglichen, war Tetrachlorethen nicht mutagen in *E. coli* oder *S. typhimurium*. Wurde die reduktive Bioaktivierung von Tetrachlorethen ermöglicht, konnte dagegen eine potente, β -Lyase-abhängige mutagene Wirkung beobachtet werden (Nachtrag 1997).

Neuere bakterielle Mutagenitätstests bestätigen diese Ergebnisse (US EPA 2012).

Säugerzellen

Die In-vitro-Studien zur Genotoxizität an Säugerzellen sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tetrachlorethen ergab in menschlichen Leukozyten im Comet-Assay mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung keinen Hinweis auf DNA-Schädigungen (Hartmann und Speit 1995).

In Untersuchungen an CHO-Zellen und menschlichen Leukozyten wurden mit Tetrachlorethen keine erhöhten Häufigkeiten von Schwesterchromatidaustauschen

beobachtet (Anderson et al. 1990; Galloway et al. 1987; Hartmann und Speit 1995; NTP 1986).

Eine erhöhte DNA-Synthese wurde in menschlichen Lymphozyten nur in der höchsten untersuchten Konzentration und nur ohne metabolische Aktivierung berichtet. Die Reinheit des Tetrachlorethens wird mit 99% angegeben (Perocco et al. 1983).

In den vorliegenden UDS-Tests an Hepatozyten von Ratten und Mäusen sowie an menschlichen Fibroblasten erwies sich Tetrachlorethen als negativ (Costa und Ivanetich 1984; Milman et al. 1988; NIOSH 1980; Shimada et al. 1985).

Tetrachlorethen war im Chromosomenaberrationstest an CHL- und CHO-Zellen mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung negativ (Anderson et al. 1990; Galloway et al. 1987; NTP 1986; Sofuni et al. 1985).

Im Mikronukleustest an CHL-Zellen ergab Tetrachlorethen in Abwesenheit von metabolischer Aktivierung ein negatives Ergebnis (Matsushima et al. 1999), während in CHO-Zellen ein positives Resultat erhalten wurde (Wang et al. 2001). Ein weiterer positiver Mikronukleustest liegt aus Untersuchungen mit humanen Lymphoblastoid-Zelllinien vor, die eine verstärkte metabolische Aktivität besitzen (Doherty et al. 1996). Bei dieser Studie fehlen Angaben zur Reinheit des eingesetzten Tetrachlorethens.

Im TK-Genmutationstest an L5178Y-Zellen ergab Tetrachlorethen mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung ein negatives Ergebnis (McGregor et al. 1988; Myhr et al. 1990; NTP 1986), während das zusammenfassende Ergebnis mehrerer Versuchsserien mit metabolischer Aktivierung als „zweifelhaft“ angegeben wurde (Myhr et al. 1990) und keine Angaben zur Reinheit der Testsubstanz vorliegen.

5.6.2 In vivo

Die vorliegenden In-vivo-Tests sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

In Tests auf geschlechtsgebunden-rezessive Letalität an *Drosophila* (SLRL-Test) konnte bei inhalativer Exposition gegen Tetrachlorethen (bis 500 ml/m³, 7 Stunden) oder nach Verabreichung (Futter oder Injektion) von Tetrachlorethen an männliche Tiere keine genotoxische Wirkung festgestellt werden (NIOSH 1980; NTP 1986; Valencia et al. 1985).

In einer nur als Abstract vorliegenden Studie wird von einem positiven Host-Mediated-Assay mit Tetrachlorethen bei Mäusen berichtet (Cerna und Kypenova 1977), wobei keine Dosisabhängigkeit beobachtet wurde und keine Angaben zur Reinheit der Testsubstanz vorliegen.

Ein Host-Mediated-Assay mit *S. typhimurium* in Mäusen verlief positiv, jedoch war die Reinheit der Testsubstanz mit 91,43% eher gering, und ein positives Ergebnis wurde bei den weiblichen Tieren nur bei der hohen Konzentration von 500 ml/m³, bei den männlichen hingegen nur bei der niedrigen Konzentration von 100 ml/m³ erhalten. Zudem ergab die mitgeführte Positivkontrolle 2-Aminoanthracen nicht das erwartete Ergebnis (NIOSH 1980).

Ein weiterer Host-Mediated-Assay mit *S. cerevisiae* in Mäusen verlief negativ (Bronzetti et al. 1983), jedoch war die Versuchsdurchführung ungewöhnlich und eine Positivkontrolle fehlte (NEG 2003).

Tab. 10 Genotoxizität von Tetrachlorethen in vitro

Endpunkt	Testsystem	Konzentration, Reinheit	wirksame Konz.	Zytotox.	Ergebnis	Literatur
Gap Junction interzelluläre Kommunikation	Rattenhepatozyten	0; 0,01; 0,1; 1 mM	0,1 mM, Hemmung interzellulärer Kommunikation		-m. A. +m. A.	Benane et al. 1996
Einzelzellgelelektrophorese (Comet-Assay)	Humanleukozyten	1–5 mM, Reinheit: k. A.	–	Viabilität 59% bei 5 mM	–	Hartmann und Speit 1995
SCE	CHO-Zellen	16,4–164 µg/ml (–m. A.), 5,45–125 µg/ml (+m. A.), Reinheit: technisch	–	k. A.	–	Anderson et al. 1990; Galloway et al. 1987
	CHO-Zellen	16,4–164 µg/ml (–m. A.), 80,36–124,60 µg/ml (+m. A.), Reinheit: unklar (99,9% od. technisch)	–	k. A.	–	Galloway et al. 1987; NTP 1986
	Humanleukozyten	50 µM–20 mM, Reinheit: k. A.	–	–m. A.: 20 mM toxisch	–	Hartmann und Speit 1995
DNA-Synthese	Humanlymphozyten	0,1–10 mM, Reinheit: 99%	10 mM	–m. A.: 10 mM 30% Viabilität, +m. A.: 10 mM 100% Viabilität	+	Perocco et al. 1983
DNA-Reparatur-Synthese (UDS)	primäre Rattenhepatozyten	0,1–2,5%, Reinheit: 99,99%	–	ab 1,0%	–	Shimada et al. 1985
	primäre Hepatozyten von Ratte u. Maus	k. A., Reinheit: k. A.	–	k. A.	–	Milman et al. 1988

Tab. 10 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration, Reinheit	wirksame Konz.	Zytotox.	Ergebnis	Literatur
					-m. A. +m. A.	
	Rattenhepa-tozyten	2,5 mM, Reinheit: k. A.	-	k. A.	-	n. u. Costa und Ivanetich 1984
	Humanfibroblasten (WI-38)	0,1–5,0 µl/ml, Reinheit: 91,43%	-	ab 5 µl/ml	-	NIOSH 1980
CA	CHL-Zellen	0,06–0,5 mg/ml (-m. A.), 0,13–0,5 mg/ml (+m. A.)	-	-m. A.: 0,5 mg/ml, +m. A.: >0,5 mg/ml	-	Sofuni et al. 1985
	CHO-Zellen	17–136,3 µg/ml (-m. A.), 17–68,1 µg/ml (+m. A.), Reinheit: unklar (99,9% od. technisch)	-	k. A.	-	Anderson et al. 1990; Galloway et al. 1987; NTP 1986
MN	CHL-Zellen	31–250 µg/ml, Reinheit: k. A.	-	k. A.	-	n. u. Matsushima et al. 1999
	CHO-Zellen	5–20 µl (24 h), Reinheit: 99%	ab 5 µl (ca. 1,85 µg/ml Medium)	Zellwachstum: 5 µl 65%, 10 µl 35%, 20 µl 20%	+	n. u. Wang et al. 2001
	humane Lymphoblastoid-Zelllinien (AHH-1, h2E1, MCL-5)	0,01–5 mM, Reinheit: k. A.	1 mM (h2E1, MCL-5), 5 mM (AHH-1)	k. A.	+	n. u. Doherty et al. 1996

Tab. 10 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration, Reinheit	wirksame Konz.	Zytotox.	Ergebnis	Literatur
Genmutation, TK	L5178Y- Zellen	12,5–150 nl/ml (–m. A.), 6,25–100 nl/ml (+m. A.), Reinheit: 99,9%	–	–m. A.: ab 75 nl/ ml (RTG < 50%) +m. A.: ab 100 nl/ ml (RTG < 50%)	–	Myhr et al. 1990; NTP 1986
		L5178Y- Zellen	12,5–225 µg/ml (–m. A.), 25–225 µg/ml (+m. A.), Reinheit: k. A.	ab 200 µg/ml	–	McGregor et al. 1988; Myhr et al. 1990
	L5178Y- Zellen	3,13–200 µg/ml (–m. A.), 3,13–300 µg/ml (+m. A.), Reinheit: k. A.	–	–m. A.: ab 75–200 nl/ml +m. A.: ab 100 nl/ml	– +/-	Myhr et al. 1990

CA: Chromosomenaberration, MN: Mikronuklei, SCE: Schwesterchromatidaustausch

Nach intraperitonealer Verabreichung von Tetrachlorethen an männliche Mäuse wurden DNA-Einzelstrangbrüche in Leber und Nieren, jedoch nicht in der Lunge, induziert. Nach 24 Stunden war dieser Effekt reversibel (Wallis 1986). Die wiederholte Verabreichung von 1000 mg Tetrachlorethen/kg KG mit der Schlundsonde an Ratten führte nicht zur Induktion von DNA-Strangbrüchen in den Nieren (Potter et al. 1996).

Nach oraler Verabreichung von 1000 oder 2000 mg Tetrachlorethen/kg KG an männliche CD-1-Mäuse wurden Leber- und Nierenzellen mittels alkalischer Einzelzellgelelektrophorese (Comet-Assay) untersucht. An den Nieren wurden keine DNA-Schäden detektiert, während bei den Leberzellen eine leichte, statistisch signifikante Zunahme der „tail intensity“ beobachtet werden konnte (Cederberg et al. 2010). Die statistische und biologische Relevanz dieses Befundes ist umstritten (Lillford et al. 2010), zudem weist ein veröffentlichter Kommentar zu dieser Studie auf mögliche methodische Fehlerquellen hin (Struwe et al. 2011).

Nach einmaliger intraperitonealer Verabreichung von Tetrachlorethen konnten bei männlichen Ratten keine erhöhten Gehalte an 8-OHdG in der DNA von Leber und Nieren bzw. im Urin nachgewiesen werden (Toraason et al. 1999).

Nach inhalativer oder oraler Verabreichung von radioaktiv markiertem Tetrachlorethen an Mäuse konnte keine Bindung von Radioaktivität an die DNA der Leber festgestellt werden (Schumann et al. 1980). Allerdings war die Sensitivität des Nachweissystems relativ gering (WHO 2006).

Nach intraperitonealer Applikation von ^{14}C -Tetrachlorethen (1,4 mg/kg KG) an männliche Wistar-Ratten und männliche BALB/c-Mäuse konnte eine kovalente Bindung von Radioaktivität an DNA, RNA und Proteine nachgewiesen werden. Die höchsten Bindungsraten an DNA wurden in der Mausleber und die an RNA in der Rattenniere gemessen. Die ermittelten kovalenten Bindungsindices (nach Lutz) lagen im Bereich von schwachen Initiatoren (10–100 pmol/mg). Die Studie kann aber für die Bewertung nicht herangezogen werden, da der Einbau von radioaktiv markiertem Kohlenstoff über den C1-Pool nicht untersucht wurde (Mazzullo et al. 1987 in Nachtrag 1997).

Ein nur als Abstract vorliegender UDS-Test in der Rattenniere ergab nach oraler Verabreichung von 1000 mg Tetrachlorethen/kg KG ein negatives Ergebnis (Goldsworthy et al. 1988).

Die wiederholte inhalative Exposition gegen Tetrachlorethen (bis zu 600 ml/m³) führte nicht zur Induktion von Chromosomenaberrationen im Knochenmark von Ratten (Rampy et al. 1978). Die wiederholte (7 Stunden/Tag, 5 Tage) inhalative Exposition gegen bis zu 500 ml Tetrachlorethen/m³ ergab im Chromosomenaberrationstest im Knochenmark von Ratten ein negatives Ergebnis, während nach akuter Exposition (einmalig 7 Stunden) bei den weiblichen Tieren ein negatives, bei den männlichen ein leicht positives Ergebnis erhalten wurde, jedoch war die Reinheit der Testsubstanz mit 91,4% eher gering (NIOSH 1980). Die einmalige oder wiederholte intraperitoneale Applikation von Tetrachlorethen an Mäuse verursachte keine Chromosomenaberrationen im Knochenmark. Die Dosisangaben und Details der Studie sind im vorliegenden Abstract nur unzureichend beschrieben (Cerna und Kypenova 1977).

In einem weiteren negativen Chromosomenaberrationstest an der Maus erhielten männliche Tiere intraperitoneal einmalige Dosen von bis zu 2500 mg/kg KG. Die mitgeführten Positivkontrollen ergaben das erwartete Ergebnis (NTP 1993 a).

Nach intraperitonealer Injektion von bis zu 2000 mg Tetrachlorethen/kg KG wurden bei Mäusen keine erhöhten Mikronukleushäufigkeiten im Knochenmark festgestellt. Nach gleicher Behandlung trat bei den Mäusen nach vorheriger partieller Hepatektomie eine signifikante dosisabhängige Zunahme von Mikronuklei in Hepatozyten auf. Dabei erhöhte sich die Häufigkeit von Mikronuklei von $0,39 \pm 0,07$ in der Kontrolle nur leicht auf $0,62 \pm 0,15$ und $0,68 \pm 0,10$ bei 1000 bzw. 2000 mg/kg KG. Die mitgeführten Positivkontrollen zeigten das erwartete Ergebnis (Murakami und Horikawa 1995).

Bei NTP ist ein weiterer negativer Mikronukleustest an der männlichen B6C3F1-Maus beschrieben. Die mitgeführten Positivkontrollen ergaben das erwartete Ergebnis (NTP 1993 b).

Ein Dominant-Letal-Test an männlichen Ratten war nach fünftägiger Exposition gegen 100 bis 500 ml/m³ ($689\text{--}3445\text{ mg/m}^3$, 7 Stunden/Tag) negativ. Die Reinheit des Tetrachlorethens war mit 91,43% eher gering. Die Positivkontrolle (Triethylenmelamin) ergab die erwarteten Befunde (NIOSH 1980).

Fazit:

Die Ergebnisse der Untersuchungen in vitro und in vivo zeigen, dass Tetrachlorethen kein ausgeprägtes genotoxisches Potenzial besitzt. Bei hohen Dosierungen treten in vivo DNA-Einzelstrangbrüche in Leber und Nieren bzw. Mikronuklei in der Leber auf.

5.7 Kanzerogenität

5.7.1 Kurzzeitstudien

In zwei Zelltransformationsstudien mit BALB/c-3T3-Zellen wurden mit Tetrachlorethen negative Ergebnisse erzielt (NEG 2003). In einem weiteren Zelltransformationstest mit Rattenembryozellen (F1706p108), die mit dem Rauscher-Leukämievirus infiziert waren, wurde ein positives Ergebnis erhalten (NEG 2003).

In einer bereits im Nachtrag 1988 erwähnten Studie erhielten Gruppen von 20 männlichen A/St-Mäusen (sensitiv für die Entwicklung von Lungentumoren) dreimal pro Woche intraperitoneale Injektionen von 0, 80, 200 oder 400 mg Tetrachlorethen/kg KG. Nach bis zu 24 Injektionen wurden die Tiere 24 Wochen nach Beginn der Behandlung getötet und auf Lungentumoren untersucht. Tetrachlorethen verursachte im Vergleich zur Kontrolle keine erhöhte Anzahl von Adenomen pro Maus (IARC 2014). Dieses Ergebnis wurde in einer weiteren Studie an männlichen und weiblichen A/St-Mäusen bestätigt (Maronpot et al. 1986).

Initiations-Promotions-Studien

Bei männlichen Osborne-Mendel-Ratten wurden nach Initiation oder Promotion mit Tetrachlorethen (Reinheit 97–99%) in der Leber γ -Glutamyltranspeptidase

(GGT)-positive Foci bestimmt. Im Initiationsversuch erhielten 10 Tiere eine partielle Hepatektomie und 24 Stunden später mit der Schlundsonde 1000 mg Tetrachlorethen/kg KG. Anschließend wurde den Ratten 7 Wochen lang 0,05% Phenobarbital mit dem Futter, dann 7 Tage lang unbehandeltes Futter verabreicht. Die Tiere wurden schließlich getötet und untersucht. Kontrolltiere erhielten einmalig nur Maiskeimöl oder Diethylnitrosamin (DEN) (30 mg/kg KG) und anschließend unbehandeltes Futter oder 7 Wochen lang Phenobarbital. Tetrachlorethen verursachte keine signifikante Veränderung der Anzahl GGT-positiver Foci im Vergleich zu den Kontrollen. Im Promotionsversuch erhielten 10 Ratten 24 Stunden nach einer partiellen Hepatektomie einmalig intraperitoneal DEN (30 mg/kg KG) oder Wasser, nach 6 Tagen dann täglich, an 5 Tagen pro Woche, 7 Wochen lang 1000 mg Tetrachlorethen/kg KG mit der Schlundsonde. Den Kontrolltieren wurde Maiskeimöl appliziert. Nach weiteren 7 Tagen mit unbehandeltem Futter wurden die Tiere getötet und untersucht. Tetrachlorethen verursachte nach Initiation mit DEN im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant erhöhte Anzahl von GGT-positiven Foci in der Leber. Auch ohne Initiation mit DEN war nach 7-wöchiger Gabe von Tetrachlorethen im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Initiation eine signifikant erhöhte Anzahl von GGT-positiven Foci in der Leber zu beobachten (Story et al. 1986; Milman et al. 1988).

In einer weiteren Studie an männlichen Sprague-Dawley-Ratten konnte bei den Tieren nach einer partiellen Hepatektomie, Initiation mit DEN und anschließender Verabreichung von 1100 mg Tetrachlorethen/kg KG mit der Schlundsonde an fünf Tagen pro Woche, sieben Wochen lang, keine tumormpromovierende Wirkung an der Leber nachgewiesen werden (Lundberg et al. 1987).

Gruppen von 30 weiblichen Swiss-Mäusen bekamen einmalig 163 mg Tetrachlorethen in 0,2 ml Aceton auf die Rückenhaut verabreicht. Nach 14 Tagen folgte dreimal pro Woche die Auftragung von je 5 µg Phorbolester (Phorbol-12-myristat-13-acetat) in 0,2 ml Aceton als Tumorpromotor über einen Zeitraum von mindestens 61 Wochen. Eine Kontrollgruppe von 90 Tieren erhielt ausschließlich den Phorbolester. Tetrachlorethen verursachte keine erhöhten Inzidenzen von Papillomen (IARC 2014).

5.7.2 Langzeitstudien

Im Nachtrag 1988 ist beschrieben, dass die zum damaligen Zeitpunkt vorliegenden Langzeitstudien auf Grund von verkürzter Überlebenszeit (NCI 1977) oder kurzer Expositionsauer (Rampy et al. 1978) eine abschließende Bewertung des kanzerogenen Potenzials von Tetrachlorethen nicht ermöglichten.

Die im Nachtrag 1988 beschriebene Inhalationsstudie (NTP 1986) ergab eine signifikante Zunahme der Inzidenz hepatozellulärer Karzinome bei weiblichen und männlichen Mäusen. Bei F344/N-Ratten wurde nach inhalativer Exposition eine erhöhte Inzidenz von mononukleären Leukämien beobachtet. Dieser Tumor weist auch in Kontrolltieren dieses Stammes sehr hohe Spontanraten auf. Weiterhin wurde bei männlichen F344/N-Ratten eine nicht signifikant erhöhte Inzidenz von Nierenzelltumoren nach Exposition gegen 200 oder 400 ml Tetrachlorethen/m³ beobachtet. Dieser Tumor hat eine sehr niedrige Spontaninzidenz bei dem verwendeten Rattenstamm. Nephrotoxizität und histopathologische Vorstufen von Nierenzell-

tumoren (Karyomegalie und Hyperplasie) traten in den behandelten Tieren beider Geschlechter auf (siehe Tabellen 12 und 13).

In einer weiteren Studie (siehe Tabelle 12) wurden Gruppen von 50 männlichen und 50 weiblichen F344/DuCrj-Ratten gegen Tetrachlorethen (Reinheit: 99,0%) in Konzentrationen von 0, 50, 200 oder 600 ml/m³ an 6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche, 103 Wochen lang exponiert. Das Überleben der Tiere war durch die Behandlung verkürzt, eine statistische Auswertung hierzu liegt nicht vor. Bei den männlichen und weiblichen Ratten wurden mit signifikant positivem Trend erhöhte Inzidenzen von mononukleärer Leukämie beobachtet. Bei der höchsten Konzentration waren diese Inzidenzen signifikant größer als in der mitlaufenden Kontrolle und lagen über den angegebenen Inzidenzen der historischen Kontrolle. Wie in der früheren Inhalationsstudie (NTP 1986) wurden erhöhte Inzidenzen von Karyomegalie der Tubulusepithelzellen bei den männlichen und den weiblichen Tieren beobachtet. Zusätzlich traten einzelne Nierenzelladenome bei männlichen Tieren und ein seltenes Nierenzellkarzinom bei einem weiblichen Tier der hohen Dosisgruppe auf. Nur in der niedrigsten Dosisgruppe war bei den weiblichen Tieren die Anzahl der Fibroadenome der Brustdrüse signifikant erhöht (JMHLW 1993 a; US EPA 2012).

Gruppen von 50 männlichen und 50 weiblichen Crj:BDF1-Mäusen wurden gegen Tetrachlorethen (Reinheit: 99,0%) in Konzentrationen von 0, 10, 50 oder 250 ml/m³ an 6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche, 103 Wochen lang exponiert (siehe Tabelle 13). Das Überleben der Tiere war konzentrationsabhängig verkürzt, eine statistische Auswertung hierzu liegt nicht vor. Signifikant positive Trends wurden bezüglich hepatozellulärer Adenome, Karzinome und der kombinierten Auswertung beobachtet. Bei der höchsten Konzentration waren die Inzidenzen dieser Neoplasien im Vergleich zur Kontrolle signifikant erhöht. Die Inzidenzen von Degeneration der Leber waren ebenfalls bei der höchsten Konzentration bei beiden Geschlechtern signifikant erhöht. Ein positiver Trend wurde für Hämangiosarkome der Leber und der Milz bei den männlichen Tieren, Hämangiome und Hämangiosarkome (kombiniert) für alle Organe bei männlichen und weiblichen Tieren und für Adenome der Harderschen Drüse bei den männlichen Tieren festgestellt. Ebenfalls bei der höchsten Konzentration waren die Inzidenzen von Karyomegalie der Tubuluszellen bei männlichen und weiblichen Tieren signifikant erhöht (JMHLW 1993 b; US EPA 2012).

In einer bereits im Nachtrag 1988 erwähnten Studie wurden Gruppen von je 30 weiblichen Swiss-Mäusen dreimal pro Woche, mindestens 63 Wochen lang dermal gegen Dosierungen von 18 oder 54 mg Tetrachlorethen pro Tier (in 0,2 ml Aceton) exponiert. Eine Kontrollgruppe erhielt ausschließlich Aceton. Bei einem Tier der unteren Dosisgruppe wurde ein Papillom beobachtet, bei allen weiteren Tieren traten keine Papillome oder Karzinome der Haut auf. Limitierungen der Studie bestehen in der geringen Anzahl von getesteten Tieren, der kurzen Expositionsdauer, den fehlenden Angaben zur Reinheit der Testsubstanz, der begrenzten Darstellung der Ergebnisse und der fehlenden Berücksichtigung von Verlusten durch die Flüchtigkeit der Testsubstanz (IARC 2014).

Tab. 11 In-vivo-Studien zur Genotoxizität von Tetrachlorethen

Testsystem		Dosis	Resultat	Literatur
SLRL-Test	Drosophila, ♂	bis 500 ml/m ³ , 7 h, Reinheit: 91,43%	–	NIOSH 1980
	Drosophila, ♂	4000 mg/l Futter, 1000 mg/l Injektion, Reinheit: technisch	–	NTP 1986; Valencia 1985
Host mediated assay (S. typhimurium)	Maus, ICR, ♀	Reinheit: k. A.	+	Cerna und Kypenova 1977
Host mediated assay (S. typhimurium)	Maus, CD-1, ♂, ♀	100, 500 ml/m ³ , Reinheit: 91,43%	+ (100 ml/m ³ (♂), 500 ml/m ³ (♀))	NIOSH 1980
Host mediated assay (S. cerevisiae D7)	Maus, CD-1, ♂, ♀	11 000 mg/kg KG, einmalig oral (Gavage), Reinheit: 99,5%	– (Leber, Lunge, Nieren)	Bronzetti et al. 1983
		2000 mg/kg KG, 12-mal oral (Gavage), Reinheit: 99,5%	– (Leber, Lunge, Nieren)	
DNA-Einzelstrangbrüche (alkalische Entwindung), Leber, Nieren, Lunge	Maus, NMRI, 5–7 ♂	0, 660, 990, 1160, 1300 mg/kg KG, einmalig i.p., Reinheit: 99,8%	+ (Leber, Nieren); – (Lunge)	Walles 1986
DNA-Einzelstrangbrüche, Nieren	Ratte, F344, ♂	1000 mg/kg KG, 7 d, oral (Gavage), Reinheit: k. A.	–	Potter et al. 1996
DNA-Einzelstrangbrüche, Einzelzellelektrophorese (Comet-Assay, alkalisch), Leber, Nieren	Maus, CD-1, ♂	1000, 2000 mg/kg KG u. Tag, zweimal oral (Gavage), Reinheit: 99,96%	+/- (Leber); – (Nieren)	Cederberg et al. 2010
8-OHdG, Leber, Lymphozyten, Urin	Ratte, F344, ♂	100, 500, 1000 mg/kg KG, einmalig i.p., Reinheit: 99,5%	– (limitierte Aussagekraft wg. Mortalität)	Toraason et al. 1999
DNA-Bindung, Leber (gebundene Radioaktivität)	Maus, B6C3F1, ♂	600 ml/m ³ , 6 h, Reinheit: >99%	– (Leber)	Schumann et al. 1980

Tab. 11 (Fortsetzung)

Testsystem		Dosis	Resultat	Literatur
		500 mg/kg KG, einmalig oral (Gavage), Reinheit: >99%	– (Leber)	
DNA/RNA-Bindung, Leber, Nieren, Lunge, Magen	Maus, BALB/c, ♂	1,4 mg/kg KG, einmalig i.p., Reinheit: 97%	+ (DNA, RNA)	Mazzullo et al. 1987 in Nachtrag 1997
	Ratte, Wistar, ♂	1,4 mg/kg KG, einmalig i.p., Reinheit: 97%	+ (DNA, RNA)	Mazzullo et al. 1987 in Nachtrag 1997
UDS, Nieren	Ratte, F344, ♂	1000 mg/kg KG, oral (Gavage), Reinheit: k. A.	–	Goldsworthy et al. 1988
CA, Knochenmark	Ratte, 10 ♂, 10 ♀	100 od. 500 ml/m ³ , 7 h, 1 d, Untersuchung nach 6, 24, 48 h, Reinheit: 91,43%	– (♀); (+) (♂)	NIOSH 1980
CA, Knochenmark	Ratte, 10 ♂, 10 ♀	100 od. 500 ml/m ³ , 7 h/d, 5 d, Untersuchung nach 6 h, Reinheit: 91,43%	–	NIOSH 1980
CA, Knochenmark	Ratte, 3 ♂, 3 ♀	0, 300 od. 600 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/Wo, 12 Monate, Reinheit: >99%	–	Rampy et al. 1978
CA, Knochenmark	Maus, ICR, ♀	einmalig i.p., Reinheit: k. A.	–	Cerna und Kypenova 1977
CA, Knochenmark	Maus, ICR, ♀	einmal täglich, 5 d, i.p., Reinheit: k. A.	–	Cerna und Kypenova 1977
CA, Knochenmark	Maus, B6C3F1, 7–8 ♂	0, 1000, 1500, 2000, 2500 mg/kg KG, 1× i.p.	–	NTP 1993 a
MN, Retikulozyten	Maus, ddY, 5 ♂	0, 500, 1000, 2000 mg/kg KG, einmalig i.p., Reinheit: 99,8%, Untersuchung nach 0, 24, 48, 72 h	–	Murakami und Hori-kawa 1995

Tab. 11 (Fortsetzung)

Testsystem		Dosis	Resultat	Literatur
MN, Hepatozyten	Maus, ddY, 5 ♂	0, 500, 1000, 2000 mg/kg KG, einmalig i.p. (24 h nach partieller Hepatektomie), Reinheit: 99,8%, Untersuchung nach 72 h	+ (ab 1000 mg/kg KG)	Murakami und Hori-kawa 1995
MN, Hepatozyten	Maus, ddY, 5 ♂	2000 mg/kg KG, einmalig i.p. (1, 5 od. 7 Tage vor partieller Hepatektomie), Reinheit: 99,8%, Untersuchung nach 72 h	–	Murakami und Hori-kawa 1995
MN, Knochenmark	Maus, B6C3F1, 5 ♂	0, 500, 1000, 2000 mg/kg KG, 3× i.p. in 72 h	–	NTP 1993 b
DLT	Ratte, Sprague Dawley, 10 ♂	100 od. 500 ml/m ³ , 7 h/d, 5 d, Reinheit: 91,43%	–	NIOSH 1980

CA: Test auf strukturelle Chromosomenaberrationen; DLT: Dominant-Letal-Test; MN: Mikronukleus-Test; n. s.: nicht signifikant; UDS: Test auf DNA-Reparatursynthese; SLRL: Drosophila-Test auf X-chromosomale rezessive Letalmutationen

Tab. 12 Studien zur Kanzerogenität von Tetrachlorethen bei Ratten

Autor:	NTP 1986			
Stoff:	Tetrachlorethen (Reinheit: 99,9%)			
Spezies:	Ratte , F344/N, je 50 ♂,♀			
Applikation:	Inhalation			
Konzentration:	0, 200, 400 ml/m³			
Dauer:	103 Wochen, 5 Tage/Woche, 6 Stunden/Tag			
Toxizität:	siehe auch Abschnitt 5.2.1 200 ml/m³ : ♂: Nasenhöhle: Plattenepithelmetaplasie; Nebennierenmark: Hyperplasie; 400 ml/m³ : ♂: Überleben ↓ (ab 102. Woche); Vormagen: Geschwüre; Nasenhöhle: Thrombose, Plattenepithelmetaplasie; Nebennierenmark: Hyperplasie; ♀: Nebennierenrinde: Hyperplasie			
		Expositionskonzentration (ml/m³)		
		0	200	400
Überlebende	♂	23/50 (46%)	20/50 (40%)	12/50 (24%)
	♀	23/50 (46%)	21/50 (42%)	24/50 (48%)
Tumoren und Präneoplasien				
mononukleäre Leukämie	♂	28/50 (56%) ^{a), c)} 64,6% ^{b)}	37/50 (74%)* 80,1%	37/50 (74%)* 90,8%
	♀	18/50 (36%) ^{a), d)} 53,8% ^{b)}	30/50 (60%)* 71,4%	29/50 (58%)* 66,3%
Niere				
Karyomegalie	♂	1/49 (2%)	37/49 (76%)	47/50 (94%)
	♀	0/50 (0%)	8/49 (16%)	20/50 (40%)
Hyperplasie Tubuluszellen	♂	0/49 (0%)	3/49 (6%)	5/50 (10%)
	♀	0/50 (0%)	0/49 (0%)	1/50 (2%)
Adenome Tubuluszellen	♂	1/49 (2%) ^{e)}	3/49 (6%)	2/50 (4%)
	♂	0/49 (0%)	0/49 (0%)	2/50 (4%)
Adenome und Karzinome Tubuluszellen	♂	1/49 (2%) ^{a)} 4,3% ^{b)}	3/49 (6%) 10,8%	4/50 (8%) 22,4%

Tab. 12 (Fortsetzung)

Gehirn

Gliome	♂	1/50 (2%) ^{a), f)} 4,3% ^{b)}	0/50 (0%) 0,0%	4/50 (8%) 17,3%
	♀	1/50 (2%) ^{a)}	0/50 (0%)	2/50 (4%)

*p≤0,05; **p≤0,01 (Fisher Exact Test)

^{a)} Overall rate (Anzahl der Tiere mit Tumor pro Anzahl untersuchter Tiere)

^{b)} Adjusted rate (Kaplan-Meier-geschätzte Tumorzinzidenz am Studienende nach Korrektur für zwischenzeitliche Mortalität)

Historische Kontrolle Studienlabor bzw. in NTP-Studien (Inzidenz, Mittelwert±Standardabweichung):

^{c)} 117/250 (47%±15%) bzw. 583/1977 (29%±12%)

^{d)} 73/249 (29%±6%) bzw. 375/2021 (19%±7%)

^{e)} 1/249 (0,4%±0,9%) bzw. 4/1968 (0,2%±0,6%), keine Karzinome beobachtet

^{f)} 3/247 (1,2%) bzw. 16/1971 (0,8%)

Tab. 12 (Fortsetzung)

Autor:	JMHLW 1993 a; JISA 1993				
Stoff:	Tetrachlorethen (Reinheit: 99,0%)				
Spezies:	Ratte, F344/DuCrj, je 50 ♂,♀				
Applikation:	Inhalation (Ganzkörperexposition)				
Konzentration:	0, 50, 200, 600 ml/m³				
Dauer:	104 Wochen, 5 Tage/Woche, 6 Stunden/Tag				
Toxizität:	siehe auch Abschnitt 5.2.1 ab 50 ml/m³ : Überleben konzentrationsabh. ↓; 50 ml/m³ : ♀: abs. Lebergew. ↑; ab 200 ml/m³ : ♂: Niere: abs. u. rel. Gew. ↑; Milz: extramedulläre Hämatopoese ↓; ♀: rel. Herz-, Lungen-, Nieren- u. Lebergew. ↑, Serum: ALT ↑, Harnstoff-Stickstoff ↑; 200 ml/m³ : Niere: Karyomegalie Tubulusepithelzellen; ♀: KG-Zunahme ↓, rel. Nebennierengew. ↑; 600 ml/m³ : KG-Zunahme ↓, Serum: ALT ↑; Niere: Karyomegalie Tubulusepithelzellen, atypische Dilatation im proximalen Tubulus; Leber: rel. Gew. ↑; ♂: Leber: Spongiosis Hepatis ↑; ♀: abs. Lebergew. ↑, MCH ↑, Serum: Triglyceride ↓, Kalium ↑				
Expositionskonzentration (ml/m³)					
		0	50	200	600
Überlebende	♂	37/50 (74%)	34/50 (68%)	30/50 (60%)	28/50 (56%)
	♀	42/50 (84%)	34/50 (68%)	34/50 (68%)	34/50 (68%)
Tumoren					
mononukleäre Leukämie	♂	11/50 (22%) ^{b)} Trendtest: p = 0,0001	14/50 (28%)	22/50 (44%)	27/50 (54%)*
	♀	10/50 (20%) ^{c)} Trendtest: p = 0,0571 ^{a)}	17/50 (34%)	16/50 (32%)	19/50 (38%)
Niere					
Adenome	♂	1/50 (2%)	2/50 (4%)	1/50 (2%)	2/50 (4%)
	♀	1/50 (2%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)
Karzinome	♂	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)
	♀	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	1/50 (2%)
Brustdrüse					
Fibroadenome	♀	3/50 (6%)	13/50 (26%)*	1/50 (2%)	0/50 (0%)

*p≤0,05 (Fisher Exact Test); Trendtest: Peto-Test (kombinierte Analyse)

^{a)} p = 0,046 im Poly-3-Test (US EPA 2012)

Historische Kontrolle (Inhalations- und Fütterungsstudien) (Inzidenz, Bereich):

^{b)} 147/1149 (13%), 6,0–22,0%^{c)} 147/1048 (14%), 2,0–26,0%

Tab. 13 Studien zur Kanzerogenität von Tetrachlorethen bei Mäusen

Autor:	NTP 1986			
Stoff:	Tetrachlorethen (Reinheit: 99,9%)			
Spezies:	Maus , B6C3F1, je 50 ♂,♀			
Applikation:	Inhalation			
Konzentration:	0, 100, 200 ml/m³			
Dauer:	103 Wochen, 5 Tage/Woche, 6 Stunden/Tag			
Toxizität:	siehe auch Abschnitt 5.2.1 100 ml/m³ : Niere: Zylinder, Karyomegalie, Nephrose; ♂: Überleben ↓; Leber: Degeneration, Nekrose, nukleäre Einschlüsse; 200 ml/m³ : Überleben ↓; Niere: Zylinder, Karyomegalie, Nephrose; Leber: Degeneration, Nekrose, nukleäre Einschlüsse			
		Expositionskonzentration (ml/m³)		
		0	100	200
Überlebende	♂	46/50 (92%)	25/50 (50%)	32/50 (64%)
	♀	36/50 (72%)	31/50 (62%)	19/50 (38%)
Tumoren und Präneoplasien				
Leber				
Adenome	♂	12/49 (24%) ^{a)} 26,1% ^{b)}	8/49 (16%) 29,9%	19/50 (38%) 55,4%
	♀	3/48 (6%) 7,5%	6/50 (12%) 18,7%	2/50 (4%) 6,1%
Karzinome	♂	7/49 (14%) 14,9%	25/49 (51%)*** 58,3%	26/50 (52%)*** 58,3%
	♀	1/48 (2%) 2,8%	13/50 (26%)*** 35,5%	36/50 (72%)*** 91,7%
Adenome und Karzinome	♂	17/49 (35%) ^{c)} 36,1%	31/49 (63%)** 73,0%	41/50 (82%)*** 89,0%
	♀	4/48 (8%) ^{d)} 10,1%	17/50 (34%)** 46,7%	38/50 (76%)*** 92,2%

*p≤0,05; **p≤0,01; ***p≤0,001 (Fisher Exact Test)

^{a)} Overall rate (Anzahl der Tiere mit Tumor pro Anzahl untersuchter Tiere)

^{b)} Adjusted rate (Kaplan-Meier-geschätzte Tumorinzidenz am Studienende nach Korrektur für zwischenzeitliche Mortalität)

Historische Kontrolle Studienlabor bzw. in NTP-Studien (Inzidenz, Mittelwert±Standardabweichung):

^{c)} 83/249 (33%±7%) bzw. 627/2084 (30%±8%)

^{d)} 19/248 (8%±4%) bzw. 181/2080 (9%±5%)

Tab. 13 (Fortsetzung)

Autor:	JMHLW 1993 b; JISA 1993				
Stoff:	Tetrachlorethen (Reinheit: 99,0%)				
Spezies:	Maus , Crj:BDF1, je 50 ♂,♀				
Applikation:	Inhalation (Ganzkörperexposition)				
Konzentration:	0, 10, 50, 250 ml/m ³				
Dauer:	104 Wochen, 5 Tage/Woche, 6 Stunden/Tag				
Toxizität:	siehe auch Abschnitt 5.2.1 ab 10 ml/m³ : Überleben konzentrationsabh. ↓; ab 50 ml/m³ : ♂: Serum: AST u. ALT ↑; 50 ml/m³ : Leber: Degeneration; Niere: Karyomegalie Tubulusepithelzellen; ♂: Leber: Angiektasie; 250 ml/m³ : KG-Zunahme ↓; Futteraufnahme ↓; Erythrozytenzahl u. Hct ↑; Serum: Gesamtbilirubin ↑, AST, ALT, LDH u. ALP ↑, Chlorid ↓; rel. Gew. von Herz, Lunge, Nieren u. Gehirn ↑; Leber: Angiektasie, Degeneration; Niere: Karyomegalie Tubulusepithelzellen; Milz: extramedulläre Hämatopoese ↑; ♂: MCV, MCH, MCHC u. Thrombozyten ↓; Serum: Gesamtprotein, Cholesterin u. Calcium ↑, Glucose, Triglyceride u. Harnstoffstickstoff ↓; abs. u. rel. Nieren-, Milz- u. Lebergew. ↑; rel. Nebennieren- u. Hodengew. ↑; Leber: fokale Nekrose; ♀: Hämoglobin ↑; Serum: Kalium ↓; Nieren: atypische Dilatation im proximalen Tubulus				
		Expositionskonzentration (ml/m ³)			
		0	10	50	250
Überlebende	♂	31/50 (62%)	35/50 (70%)	28/50 (56%)	22/50 (44%)
	♀	32/50 (64%)	27/47 (57%)	22/49 (45%)	17/50 (34%)
Tumoren und Präneoplasien					
Leber					
Adenome	♂	7/50 (14%) ^{b)} Trend: p<0,001	13/50 (26%)	8/50 (16%)	26/50 (52%)**
	♀	3/50 (6%) ^{c)} Trend: p<0,001	3/47 (6%)	7/49 (14%)	26/49 (53%)***
Karzinome	♂	7/50 (14%) ^{d)} Trend: p<0,001	8/50 (16%)	12/50 (24%)	25/50 (50%)**
	♀	0/50 (0%) ^{e)} Trend: p<0,001	0/47 (0%)	0/49 (0%)	14/49 (29%)***
Adenome und Karzinome	♂	13/50 (26%) Trend: p<0,001	21/50 (42%)	19/50 (38%)	40/50 (80%)**
	♀	3/50 (6%) Trend: p<0,001	3/47 (6%)	7/49 (14%)	33/49 (67%)***

Tab. 13 (Fortsetzung)

alle Organe, Hämangiosarkome ^{a)}	♂	2/50 (4%) Trend: p<0,05	1/50 (2%)	6/50 (12%)	8/50 (16%)*
	♀	1/50 (2%) Trend: p<0,05	0/47 (0%)	2/49 (4%)	3/49 (6%)
Milz, Hämangiosarkome	♂	1/50 (2%) ^{f)} Trend: p = 0,034	1/50 (2%)	3/50 (6%)	5/50 (10%)
Leber, Hämangiosarkome ^{h)}	♂	1/50 (2%) Trend: p = 0,033	1/50 (2%)	5/50 (10%)	5/50 (10%)
Hardersche Drüse, Adenome	♂	2/50 (4%) ^{g)} Trend: p<0,01	2/50 (4%)	2/50 (4%)	8/50 (16%)

*p≤0,05; **p≤0,01; ***p≤0,001 (Fisher Exact Test); Trendtest: Peto-Test

^{a)} Inzidenzen sind aus den Originaldaten (JMHLW 1992 e) nicht nachvollziehbar

Historische Kontrolle (Inhalations- und Fütterungsstudien) (Inzidenz, Bereich):

^{b)} 165/947 (17,4%), 4,0–34,0%

^{c)} 50/949 (5,3%), 2,0–10,0%

^{d)} 215/947 (22,7%), 2,0–42%

^{e)} 22/949 (2,3%), 0–8,0%

^{f)} 30/946 (3,2%), 0–8,0%

^{g)} 42/947 (4,4%), 0–10,0%

^{h)} erneute Auswertung der Einzeltierdaten durch US EPA (2012) ergab für Hämangiome und Hämangiosarkome der Leber bei ♂: 4/50, 2/50, 7/50, 11/50*

Fazit:

Mononukleäre Leukämien sind bei F344-Ratten mit hoher Spontaninzidenz vorkommende Neoplasien. In einer ausführlichen Bewertung kommt die US EPA zu dem Schluss, dass die in den Kanzerogenitätsstudien mit Tetrachlorethen beobachteten signifikant erhöhten Inzidenzen als behandlungsbedingt anzusehen sind (US EPA 2012). Die Relevanz des Befundes für den Menschen bleibt jedoch unklar.

Lebertumoren treten bei B6C3F1-Mäusen ebenfalls mit hoher Spontaninzidenz auf. In der NTP-Inhalationsstudie sind hepatozelluläre Adenome und Karzinome bei männlichen und weiblichen Mäusen ab der niedrigsten untersuchten Konzentration von 100 ml/m³ signifikant erhöht und liegen über den historischen Kontrollinzidenzen. Weitere Tumoren sind nicht zu beobachten (NTP 1986).

In einer weiteren Inhalationsstudie (JMHLW 1993 b) treten bei männlichen und weiblichen BDF1-Mäusen hepatozelluläre Karzinome signifikant und über der historischen Kontrollinzidenz nur bei 250 ml/m³ (höchste Konzentration) auf. Die historischen Kontrollinzidenzen sind bei den BDF1-Mäusen ähnlich hoch wie bei B6C3F1-Mäusen.

Zudem sind in der neueren Inhalationsstudie bei Mäusen auch Hämangiosarkome der Milz und der Leber mit signifikantem Trend vermehrt gefunden worden (JMHLW 1993 b). Beim gruppenweisen Vergleich sind die erhöhten Inzidenzen jedoch nicht signifikant.

Bei den Inhalationsstudien mit Ratten sind bis 600 ml/m³ keine erhöhten Inzidenzen von Lebertumoren zu verzeichnen.

Trichloressigsäure, der Hauptmetabolit von Tetrachlorethen, verursacht hepatozelluläre Adenome und Karzinome bei Mäusen (siehe Nachtrag „Trichloressigsäure“ 2016). Die Lebertumoren bei den Mäusen nach Exposition gegen Tetrachlorethen lassen sich möglicherweise auf die Bildung von Trichloressigsäure im oxidativen Metabolismus von Tetrachlorethen zurückführen (Odum et al. 1988; Sweeney et al. 2009), wobei diese Annahme umstritten ist, da noch weitere Metaboliten und andere Mechanismen beteiligt sein könnten (US EPA 2012).

In der NTP-Inhalationsstudie wird ab 200 ml Tetrachlorethen/m³ eine nicht signifikant erhöhte Inzidenz von seltenen Nierenzelltumoren bei männlichen Ratten beobachtet (NTP 1986). In der zweiten Inhalationsstudie an Ratten (JMLHW 1993 a) ist dieser Befund auch mit höheren Konzentrationen nicht bestätigt worden. In beiden Studien tritt ab 200 ml/m³ Nierentoxizität bei männlichen und weiblichen Ratten auf. Die Nierentoxizität und mögliche Kanzerogenität wird auf die Bildung reaktiver Metaboliten des Glutathion-abhängigen β -Lyase-Wegs zurückgeführt. Die unter Abschnitt 3.2 dargestellten Studien (Pähler et al. 1999 a, b) haben gezeigt, dass nach Exposition gegen 40 ml/m³ Tetrachlorethen beim Menschen im Gegensatz zu Ratten keine Proteinaddukte aus dem Glutathion-abhängigen β -Lyase-Weg im Blut nachweisbar sind. Unter Berücksichtigung der weiteren Argumente (siehe Abschnitt 2) kann angenommen werden, dass der Mensch für die Nierentoxizität und mögliche Nierenkanzerogenität von Tetrachlorethen deutlich weniger empfindlich ist als die Ratte.

6 Bewertung

Kritische Effekte sind die neuro-, hepato- und nephrotoxische Wirkung sowie die in Tierversuchen beobachtete kanzerogene Wirkung.

Krebserzeugende Wirkung. Die Humandaten zur Genotoxizität von Tetrachlorethen weisen nicht auf ein genotoxisches Potenzial hin. Die Ergebnisse der Untersuchungen an Säugerzellen *in vitro* und *in vivo* zeigen, dass Tetrachlorethen kein ausgeprägtes genotoxisches Potenzial besitzt. Bei hohen Dosierungen treten *in vivo* DNA-Einzelstrangbrüche in Leber und Nieren bzw. Mikronuklei in der Leber, den Zielorganen von Tetrachlorethen, auf. Deswegen kann eine genotoxische Beteiligung an der Krebsentstehung in Leber und Niere nicht ausgeschlossen werden. Ein überwiegend genotoxischer Mechanismus der Kanzerogenese erscheint aus den *In-vitro*- und *In-vivo*-Daten zur Genotoxizität fraglich. In einer Initiations-Promotions-Studie (Milman et al. 1988) konnte mit Tetrachlorethen keine initiiierende Wirkung an der Leber von Ratten nachgewiesen werden.

Aus den vorliegenden epidemiologischen Studien ergeben sich gewisse Verdachtsmomente für eine kanzerogene Wirkung von Tetrachlorethen beim Menschen. Aus den Tierstudien ergibt sich ebenfalls ein Verdacht, wobei die Relevanz der Befunde an Leber und Milz der Maus sowie an der Niere der Ratte und der beim F344-Stamm erhöhten Leukämien für den Menschen unklar ist. Daher wird die Einstufung von Tetrachlorethen in Kanzerogenitäts-Kategorie 3 B beibehalten.

Keimzellmutagene Wirkung. Die Humandaten (Chromosomenaberrationen, Schwesterchromatidaustausche) weisen nicht auf ein genotoxisches Potenzial hin. Die Ergebnisse der Untersuchungen an Säugerzellen *in vitro* und *in vivo* zeigen, dass Tetrachlorethen kein ausgeprägtes genotoxisches Potenzial besitzt. Bei hohen Dosierungen treten *in vivo* DNA-Einzelstrangbrüche in Leber und Nieren bzw. Mikronuklei in der Leber, den Zielorganen von Tetrachlorethen, auf. Im Dominant-Letal-Test zeigt Tetrachlorethen kein genotoxisches Potenzial. Es erfolgt daher keine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene.

MAK-Wert. Bei Tetrachlorethen stehen nach inhalativer Exposition die Neurotoxizität sowie Wirkungen auf Leber und Nieren im Vordergrund.

Die Ergebnisse zur Hepatotoxizität aus den Tierstudien werden für die Bewertung nicht herangezogen, da der oxidative Metabolismus von Tetrachlorethen beim Menschen, insbesondere im Vergleich zur Maus, wesentlich geringer ausgeprägt ist und die Tierstudien daher nur eine geringe Relevanz für die Bewertung besitzen.

Anhand der Studien zur Wirkung von Tetrachlorethen auf Leber und Nieren bei exponierten Beschäftigten ergeben sich keine eindeutigen adversen Effekte bei mittleren Expositionskonzentrationen von meist etwa 10 bis 20 ml/m³.

Als empfindlichster Endpunkt wird die Neurotoxizität beim Menschen angesehen. In der Gesamtbetrachtung der Humanstudien mit chronischer Exposition am Arbeitsplatz kann von einer NOAEC für die Neurotoxizität von Tetrachlorethen von 20 ml/m³ ausgegangen werden. Aus den Probandenstudien mit wiederholter täglich vierstündiger Exposition zeigt die Studie von Altmann et al. (1990) bei 50 ml/m³ geringe, aber signifikante Effekte auf visuell evozierte Potenziale (VEP), und diese Konzentration wird als LOAEC angesehen. Bei 10 ml/m³ sind in der Studie keine Effekte aufgetreten. Auf Grund des fünffachen Abstandes zur LOAEC, bei der nur schwache Effekte aufgetreten sind, werden 20 ml/m³ als NAEC angesehen.

Da die Probanden nur vier Stunden unter Ruhebedingungen exponiert waren, für Tetrachlorethen aber unter Arbeitsplatzbedingungen etwa eine Verdopplung der Aufnahme zu erwarten ist (Nachtrag 1983), wird ein MAK-Wert von 10 ml/m³ festgelegt. Reizwirkungen sind bei Exposition in Höhe des MAK-Wertes nicht zu befürchten (siehe Abschnitt 4.3).

Spitzenbegrenzung. Da der MAK-Wert auf einer systemischen Wirkung beruht, wird die Spitzenbegrenzung nach Kategorie II festgelegt.

Für das Zielorgan ZNS gibt es keine Angaben zur Halbwertszeit. Deshalb wird für den Überschreitungsfaktor der Basiswert von 2 festgesetzt. Bedeutsame Reizwirkungen sind bei der Konzentration von 20 ml/m³ nicht zu befürchten, da solche in der Studie von Altmann et al. (1990) bei 50 ml/m³ nicht beschrieben sind.

Fruchtschädigende Wirkung. Beim Menschen liegen einige Hinweise auf eine Assoziation zwischen der Beschäftigung von Frauen in Reinigungen und einem erhöhten Risiko für spontane Aborte vor. Es gibt keine Hinweise für eine Assoziation der Tetrachlorethen-Exposition mit angeborenen Fehlbildungen oder der väterlichen Exposition und einem erhöhten Risiko für spontanen Abort. Bei diesen Studien bestehen mögliche Confounder, wie Exposition gegen andere Lösungsmittel (z. B. Trichlorethen), Rauchen, Alkoholkonsum, Krankheiten, Medikamente, Parität, vor-

heriger Abort, Reproduktionsverhalten, Alter und körperliche Belastung. Bei den vorliegenden Studien handelt es sich zumeist nur um kleine Studien mit unklaren Kontrollpopulationen und häufig fehlender Erfassung relevanter Confounder. Die Studienergebnisse sind heterogen. In vielen dieser Studien ist die Exposition nur durch die Angabe des Tätigkeitsbereiches definiert, Messungen von Tetrachlorethen am Arbeitsplatz liegen meist nicht vor. Die Hinweise auf eine Assoziation zwischen der Beschäftigung von Frauen in einer Reinigung und einem erhöhten Risiko für spontane Aborte reichen aufgrund der eingeschränkten Belastbarkeit der Studien nicht aus, um einen kausalen Zusammenhang zu belegen.

Beim Tier zeigen die vorliegenden Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität nach Inhalation, dass bei der Ratte ab 249 ml/m^3 erste Effekte von minimaler toxikologischer Relevanz auf das Fetengewicht auftreten (Carney et al. 2006), und in einer weiteren Studie werden bei 652 ml/m^3 ein reduziertes Fetengewicht und die Zunahme der Anzahl an Ossifikationsverzögerungen und Missbildungen festgestellt (Szakmáry et al. 1997). Die NOAEC für Entwicklungstoxizität bei der Ratte betragen 65 ml/m^3 (Carney et al. 2006) bzw. 217 ml/m^3 (Szakmáry et al. 1997), wobei die erstere auf Grund des großen Abstandes zur LOAEC von 249 ml/m^3 zu niedrig liegt und die letztere vermutlich nahe der wahren NOAEC.

Bei der Maus werden nach Inhalation reduziertes Körpergewicht und Ossifikationsverzögerungen bei 300 ml/m^3 (Schwetz et al. 1975) und eine erhöhte Inzidenz von Fehlbildungen innerer Organe bei 217 ml/m^3 beobachtet (Szakmáry et al. 1997). Eine NOAEC für Entwicklungstoxizität ist nicht ableitbar. Bei Kaninchen werden Postimplantationsverluste bei 652 ml/m^3 (Szakmáry et al. 1997), in einer weiteren Studie bei 500 ml/m^3 keine entwicklungstoxischen Effekte festgestellt (NIOSH 1980). Daher liegt die NOAEC für Entwicklungstoxizität bei Kaninchen bei 500 ml/m^3 .

Somit sind die 6- bzw. 22- (Ratte), 22- (LOAEC Maus) und 50-fachen (Kaninchen) Abstände der NOAEC für pränatale Entwicklungstoxizität zum MAK-Wert von 10 ml/m^3 ausreichend groß. Diese würden für eine Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C sprechen. Allerdings wirkt Tetrachlorethen neurotoxisch. Es liegen drei Studien an Ratten zur Entwicklungsneurotoxizität vor, die diesen Endpunkt nach Ansicht der Kommission ausreichend untersuchen. Es tritt eine Abnahme der Leistung in Verhaltenstests (Ascent- und Rotarod-Test) bei 900 ml/m^3 auf. Die NOAEC für Entwicklungsneurotoxizität beträgt 100 ml/m^3 (Nelson et al. 1980), und der 10-fache Abstand zum MAK-Wert von 10 ml/m^3 ist ebenfalls ausreichend groß. Tetrachlorethen wird daher der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Hautresorption. Eine dermale Exposition beider Hände und Unterarme würde nach einer Stunde in einer inneren Belastung resultieren, die einer äußeren Konzentration von bis zu 150 ml/m^3 entspricht (Abschnitt 3.1.1) und somit höher ist als nach achtstündiger inhalativer Exposition in Höhe des MAK-Wertes. Tetrachlorethen bleibt daher weiterhin mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen keine eindeutig positiven Befunde zur haut- und keine Befunde zur atemwegssensibilisierenden Wirkung beim Menschen vor. Ein Local Lymph Node Assay an der Maus liefert ein nur schwach positives Ergebnis, das vor allem vor dem Hintergrund der irritativen Wirkung des Tetra-

chlorethens als negativ zu werten ist. Tetrachlorethen wird daher weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

7 Literatur

- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2001) Tetrachloroethylene. In: Documentation of TLVs and BEIs, ACGIH, Cincinnati, OH, USA
- Ahlborg Jr G (1990) Pregnancy outcome among women working in laundries and dry-cleaning shops using tetrachloroethylene. *Am J Ind Med* 17: 567–575
- Altmann L, Böttger 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
- Altmann L, Wiegand H, Böttger A, Elstermeier F, Winneke G (1992) Neurobehavioural and neurophysiological outcomes of acute repeated perchloroethylene exposure. *Appl Psychol Int Rev* 41: 269–279
- Anderson BE, Zeiger E, Shelby MD, Resnick MA, Gulati DK, Ivett JL, Loveday KS (1990) Chromosome aberration and sister chromatid exchange test results with 42 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 16, Suppl 18: 55–137
- Aoki A, Suzuki H, Kawabata Y, Nomura Y (1994) Effect of perchloroethylene inhalation on nasal mucosa in mice. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 251: 361–365
- Aschengrau A, Ozonoff D, Paulu C, Coogan P, Vezina R, Heeren T, Zhang Y (1993) Cancer risk and tetrachloroethylene-contaminated drinking water in Massachusetts. *Arch Environ Health* 48: 284–292
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2014) Draft toxicological profile for tetrachloroethylene. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp18.pdf>
- 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
- Benane SG, Blackman CF, House DE (1996) Effect of perchloroethylene and its metabolites on intercellular communication in clone 9 rat liver cells. *J Toxicol Environ Health* 48: 427–437
- Berger T, Horner CM (2003) In vivo exposure of female rats to toxicants may affect oocyte quality. *Reprod Toxicol* 17: 273–281
- 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 tetrachloroethene in humans after occupational exposure. *Drug Metab Dispos* 24: 41–48
- Blair A, Petralia SA, Stewart PA (2003) Extended mortality follow-up of a cohort of dry-cleaners. *Ann Epidemiol* 13: 50–56
- Bogen KT, Colston Jr BW, Machicao LK (1992) Dermal absorption of dilute aqueous chloroform, trichloroethylene, and tetrachloroethylene in hairless guinea pigs. *Fundam Appl Toxicol* 18: 30–39
- Boice Jr JD, Marano DE, Fryzek JP, Sadler CJ, McLaughlin JK (1999) Mortality among aircraft manufacturing workers. *Occup Environ Med* 56: 581–597
- Bosco MG, Figà-Talamanca I, Salerno S (1987) Health and reproductive status of female workers in dry cleaning shops. *Int Arch Occup Environ Health* 59: 295–301

- Boverhof DR, Krieger SM, Hotchkiss JA, Stebbins KE, Thomas J, Woolhiser MR (2013) Assessment of the immunotoxic potential of trichloroethylene and perchloroethylene in rats following inhalation exposure. *J Immunotoxicol* 10: 311–320
- Boyes WK, Bercegeay M, Oshiro WM, Krantz QT, Kenyon EM, Bushnell PJ, Benignus VA (2009) Acute perchloroethylene exposure alters rat visual-evoked potentials in relation to brain concentrations. *Toxicol Sci* 108: 159–172
- Brodtkin CA, Daniell W, Checkoway H, Echeverria D, Johnson J, Wang K, Sohaey R, Green D, Redlich C, Gretch D, Rosenstock L (1995) Hepatic ultrasonic changes in workers exposed to perchloroethylene. *Occup Environ Med* 52: 679–685
- Bronzetti G, Bauer C, Corsi C, Del Carratore R, Galli A, Nieri R, Paolini M (1983) Genetic and biochemical studies on perchloroethylene 'in vitro' and 'in vivo'. *Mutat Res* 116: 323–331
- Brownson RC, Alavanja MC, Chang JC (1993) Occupational risk factors for lung cancer among nonsmoking women: a case-control study in Missouri (United States). *Cancer Causes Control* 4: 449–454
- Bukowski J (2012) Comment on: "Visual Contrast Sensitivity in Children Exposed to Tetrachloroethylene" by Storm et al. *Arch Environ Occup Health* 67: 51–52
- Burns PB, Swanson GM (1991) Risk of urinary bladder cancer among blacks and whites: the role of cigarette use and occupation. *Cancer Causes Control* 2: 371–379
- 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
- Cai SX, Huang MY, Chen Z, Liu YT, Jin C, Watanabe T, Nakatsuka H, Seiji K, Inoue O, Ikeda M (1991) Subjective symptom increase among dry-cleaning workers exposed to tetrachloroethylene vapor. *Ind Health* 29: 111–121
- Calvert GM, Ruder AM, Petersen MR (2011) Mortality and end-stage renal disease incidence among dry cleaning workers. *Occup Environ Med* 68: 709–716
- Carney EW, Thorsrud BA, Dugard PH, Zablony CL (2006) Developmental toxicity studies in Crl:CD (SD) rats following inhalation exposure to trichloroethylene and perchloroethylene. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 77: 405–412
- 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
- Cederberg H, Neriksson J, Binderup M-L (2010) DNA damage detected by the alkaline comet assay in the liver of mice after oral administration of tetrachloroethylene. *Mutagenesis* 25: 133–138
- Cerna M, Kypenova H (1977) Mutagenic activity of chloroethylenes analysed by screening system tests (Abstract). *Mutat Res* 46: 214–215
- Christensen KY, Vizcaya D, Richardson H, Lavoué J, Aronson K, Siemiatycki J (2013) Risk of selected cancers due to occupational exposure to chlorinated solvents in a case-control study in Montreal. *J Occup Environ Med* 55: 198–208
- Colt JS, Karagas MR, Schwenn M, Baris D, Johnson A, Stewart P, Verrill C, Moore LE, Lubin J, Ward MH, Samanic C, Rothman N, Cantor KP, Freeman LEB, Schned A, Cherala S, Silverman DT (2011) Occupation and bladder cancer in a population-based case-control study in Northern New England. *Occup Environ Med* 68: 239–249
- Cooper AJL, Pinto JT (2006) Cysteine S-conjugate β -lyases. *Amino Acids* 30: 1–15
- Cooper AJL, Krasnikov BF, Pinto JT, Bruschi SA (2010) Cysteine S-conjugate β -lyases. *Curr Protoc Toxicol*, doi: 10.1002/0471140856.tx0436s44

- Costa AK, Ivanetich KM (1984) Chlorinated ethylenes: their metabolism and effect on DNA repair in rat hepatocytes. *Carcinogenesis* 5: 1629–1636
- Dekant W, Birner G, Werner M, Parker J (1998) Glutathione conjugation of perchloroethene in subcellular fractions from rodent and human liver and kidney. *Chem Biol Interact* 116: 31–43
- Doherty AT, Ellard S, Parry EM, Parry JM (1996) An investigation into the activation and deactivation of chlorinated hydrocarbons to genotoxins in metabolically competent human cells. *Mutagenesis* 11: 247–274
- Dosemeci M, Cocco P, Chow WH (1999) Gender differences in risk of renal cell carcinoma and occupational exposures to chlorinated aliphatic hydrocarbons. *Am J Ind Med* 36: 54–59
- Dow Europe GmbH (2014) Tetrachloroethylene. Chemical Safety Report. Dow Europe GmbH, Horgen, Schweiz, unveröffentlicht
- 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
- Duprat P, Delsaut L, Gradiski D (1976) Pouvoir irritant des principaux solvants chlorés aliphatiques sur la peau et les muqueuses oculaires du lapin. *Eur J Toxicol* 9: 171–177
- DuTeaux SB, Hengel MJ, DeGroot DE, Jelks KA, Miller MG (2003) Evidence for trichloroethylene bioactivation and adduct formation in the rat epididymis and efferent ducts. *Biol Reprod* 69: 771–779
- ECHA (European Chemicals Agency) (2014) Information on registered substances. Dataset on tetrachloroethylene (CAS Number 127-18-4), joint submission, first publication 04.03.2011, last modification 10.09.2015, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Echeverria D, White RF, Sampaio C (1995) A behavioral evaluation of PCE exposure in patients and dry cleaners: a possible relationship between clinical and preclinical effects. *J Occup Environ Med* 37: 667–680
- EFSA (European Food Safety Authority) (2012) Scientific opinion: Guidance on selected default values to be used by the EFSA scientific Committee, scientific panels and units in the absence of actual measured data. *EFSA J* 10: 2579, <http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/2579.pdf>
- Elfarra AA, Krause RJ (2007) S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cysteine sulfoxide, a reactive metabolite of S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cysteine formed in rat liver and kidney microsomes, is a potent nephrotoxicant. *J Pharmacol Exp Ther* 321: 1095–1101
- Essing H-G (1975) Feldstudie zur Frage der Hepato- und Nephrotoxizität des Perchloräthylens nach langjähriger beruflicher Exposition. *Arbeitsmed Sozialmed Praeventivmed* 3: 1–95
- Frasch HF, Barbero AM (2009) A paired comparison between human skin and hairless guinea pig skin in vitro permeability and lag time measurements for 6 industrial chemicals. *Cutan Ocul Toxicol* 28: 107–113
- Frederiksson A, Danielsson BRG, Eriksson P (1993) Altered behaviour in adult mice orally exposed to tri- and tetrachloroethylene as neonates. *Toxicol Lett* 66: 13–19
- Gaertner RR, Trpeski L, Johnson KC, Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group (2004) A case-control study of occupational risk factors for bladder cancer in Canada. *Cancer Causes Control* 15: 1007–1019
- Gallagher LG, Vieira VM, Ozonoff D, Webster TF, Aschengrau A (2011) Risk of breast cancer following exposure to tetrachloroethylene-contaminated drinking water in Cape Cod, Massachusetts: reanalysis of a case-control study using a modified exposure assessment. *Environ Health*, doi: 10.1186/1476-069X-10-47

- Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C, Bloom AD, Nakamura F, Ahmed M, Duk S, Rimpo J, Margolin BH, Resnick MA, Anderson B, Zeiger E (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 10, Suppl 10: 1–175
- Gennari P, Naldi M, Motta R, Nucci MC, Giacomini C, Violante FS, Raffi GB. (1992) gamma-Glutamyltransferase isoenzyme pattern in workers exposed to tetrachloroethylene. *Am J Ind Med* 21: 661–671
- Gobba F, Righi E, Fantuzzi G, Predieri G, Cavazzuti L, Aggazzotti G (1998) Two-year evolution of perchloroethylene-induced color-vision loss. *Arch Environ Health* 53: 196–198
- Gold LS, De Roos AJ, Waters M, Stewart P (2008) Systematic literature review of uses and levels of occupational exposure to tetrachloroethylene. *J Occup Environ Hyg* 5: 807–839
- Gold LS, Stewart PA, Milliken K, Purdue M, Severson R, Seixas N, Blair A, Hartge P, Davis S, De Roos AJ (2011) The relationship between multiple myeloma and occupational exposure to six chlorinated solvents. *Occup Environ Med* 68: 391–399
- Goldsworthy TL, Smith-Oliver T, Loury DJ, Popp JA, Butterworth BE (1988) Assessment of chlorinated hydrocarbon-induced genotoxicity and cell replication in rat kidney cells (Abstract). *Environ Mol Mutagen* 11, Suppl 11: 39
- Green T, Odum J, Nash JA, Foster JR (1990) Perchloroethylene-induced rat kidney tumors: An investigation of the mechanisms involved and their relevance to humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 103: 77–89
- Hake CL, Stewart RD (1977) Human exposure to tetrachloroethylene: Inhalation and skin contact. *Environ Health Perspect* 21: 231–238
- Hartmann A, Speit G (1995) Genotoxic effects of chemicals in the single cell gel (SCG) test with human blood cells in relation to the induction of sister-chromatid exchanges (SCE). *Mutat Res* 346: 49–56
- Hemminki K, Franssila E, Vainio H (1980) Spontaneous abortions among female chemical workers in Finland. *Int Arch Occup Environ Health* 45: 123–126
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2014) Trichloroethylene, tetrachloroethylene, and some other chlorinated agents. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Band 106, IARC, Lyon, FR, 219–351, <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol106/mono106.pdf>
- Jakobson I, Wahlberg JE, Holmberg B, Johansson G (1982) Uptake via the blood and elimination of 10 organic solvents following epicutaneous exposure of anesthetized guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol* 63: 181–187
- JISA (Japan Industrial Safety Association) (1993) Carcinogenicity study of tetrachloroethylene by inhalation in rats and mice. Hadano, Japan, unveröffentlicht
- JMHLW (Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare) (1992 a) CAS.-No. 127-18-4, [Tetrachloroethylene_2week_Appendix] (japanisches Original). Japan Bioassay Laboratory, Study No. 0079, 0080, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Tokio, Japan, http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/Tetrachloroethylene_2week_APPENDIX.pdf
- JMHLW (1992 b) CAS.-No. 127-18-4, [Tetrachloroethylene_13week_Appendix] (japanisches Original). Japan Bioassay Laboratory, Study No. 0085, 0086, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Tokio, Japan, http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/Tetrachloroethylene_13week_APPENDIX.pdf

- JMHLW (1992 c) CAS.-No. 127-18-4, [Tetrachloroethylene_Tables] (japanisches Original). Japan Bioassay Laboratory, Study No. 0079, 0080, 0085, 0086, 0104, 0105, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Tokio, Japan,
http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/Tetrachloroethylene_TABLES.pdf
- JMHLW (1992 d) CAS.-No. 127-18-4, [Tetrachloroethylene_Appendix 3] (japanisches Original). Japan Bioassay Laboratory, Study No. 0104, 0105, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Tokio, Japan,
http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/Tetrachloroethylene_Cancer_APPENDIX_3.pdf
- JMHLW (1992 e) CAS.-No. 127-18-4, [Tetrachloroethylene_Appendix 4] (japanisches Original). Japan Bioassay Laboratory, Study No. 0104, 0105, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Tokio, Japan,
http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/Tetrachloroethylene_Cancer_APPENDIX_4.pdf
- JMHLW (1993 a) Summary of inhalation carcinogenicity study of tetrachloroethylene in F344 rats. Japan Bioassay Laboratory, Japan Industrial Safety and Health Association, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Tokio, Japan,
http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0104_TetrachloroethyleneRats.pdf
- JMHLW (1993 b) Summary of inhalation carcinogenicity study of tetrachloroethylene in B6F1 mice. Japan Bioassay Laboratory, Japan Industrial Safety and Health Association, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Tokio, Japan,
http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0105_TetrachloroethylenMice.pdf
- Jones TW, Qin C, Schaeffer VH, Stevens JL (1988) Immunohistochemical localization of glutamine transaminase K, a rat kidney cysteine conjugate β -lyase, and the relationship to the segment specificity of cysteine conjugate nephrotoxicity. *Mol Pharmacol* 34: 621–627
- Jonker D, Woutersen RA, Feron VJ (1996) Toxicity of mixtures of nephrotoxicants with similar or dissimilar mode of action. *Food Chem Toxicol* 34: 1075–1082
- Karami S, Colt JS, Schwartz K, Davis FG, Ruterbusch JJ, Munuo SS, Wacholder S, Stewart PA, Graubard BI, Rothman N, Chow W-H, Purdue MP (2012) A case-control study of occupation/industry and renal cell carcinoma risk. *BMC Cancer*, doi: 10.1186/1471-2407-12-344
- Kato I, Koenig KL, Watanabe-Meserve H, Baptiste MS, Lillquist PP, Frizzera G, Burke JS, Moseson M, Shore RE (2005) Personal and occupational exposure to organic solvents and risk of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in women (United States). *Cancer Causes Control* 16: 1215–1224
- Klinkenberg I, Sambeth A, Blokland A (2011) Acetylcholine and attention. *Behav Brain Res* 221: 430–442
- Kyrklund T, Haglid K (1991) Brain lipid composition in guinea pigs after intrauterine exposure to perchloroethylene. *Pharmacol Toxicol* 68: 146–148
- Kyrklund T, Kjellstrand P, Haglid K (1990) Long-term exposure of rats to perchloroethylene, with and without a post-exposure solvent-free recovery period: effects on brain lipids. *Toxicol Lett* 52: 279–285
- Lillford L, Beevers C, Bowen D, Kirkland D (2010) RE: DNA damage detected by the alkaline comet assay in the liver of mice after oral administration of tetrachloroethylene (Mutagenesis, 25, 133–138, 2010). *Mutagenesis* 25: 427–428
- Lindbohm M-L, Hemminki K, Kyyrönen P (1984) Parental occupational exposure and spontaneous abortions in Finland. *Am J Epidemiol* 120: 370–378

- Lundberg I, Högberg J, Kronevi T, Holmberg B (1987) Three industrial solvents investigated for tumor promoting activity in the rat liver. *Cancer Lett* 36: 29–33
- Lyngé E, Andersen A, Rylander L, Tinnerberg H, Lindbohm M-L, Pukkula E, Romundstad P, Jensen P, Clausen LB, Johansen K (2006) Cancer in persons working in dry-cleaning in the Nordic countries. *Environ Health Perspect* 114: 213–219
- Manson JM, Tepe SJ, Sowry B, Hastings L (1981) Postnatal evaluation of offspring exposed prenatally to perchloroethylene. Department of Environmental Health, University of Cincinnati, Cincinnati, OH, USA, OTS 0515964, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Maronpot RR, Shimkin MB, Witschi HP, Smith LH, Cline JM (1986) Strain A mouse pulmonary tumor test results for chemicals previously tested in the National Cancer Institute carcinogenicity tests. *J Natl Cancer Inst* 76: 1101–1112
- Matsushima T, Hayashi M, Matsuoka A, Ishidate M, Miura KE, Shimizu H, Suzuki Y, Morimoto K, Ogura H, Mure K, Koshi K, Sofuni T (1999) Validation study of the in vitro micronucleus test in a Chinese hamster lung cell line (CHL/IU). *Mutagenesis* 14: 569–580
- Mattsson JL, Albee RR, Yano BL, Bradley GJ, Spencer PJ (1998) Neurotoxicologic examination of rats exposed to 1,1,2,2-tetrachloroethylene (perchloroethylene) vapor for 13 weeks. *Neurotoxicol Teratol* 20: 83–98
- McDonald AD, McDonald JC, Armstrong B, Cherry N, Delorme C, Nolin AD, Robert D (1987) Occupation and pregnancy outcome. *Br J Ind Med* 44: 521–526
- McGregor DB, Brown A, Cattanaach P, Edwards I, McBride D, Riach C, Caspary WJ (1988) Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. *Environ Mol Mutagen* 12: 85–154
- Miligi L, Costantini AS, Benvenuti A, Kriebel D, Bolejack V, Tumino R, Ramazzotti V, Rodella S, Stagnaro E, Crosignani P, Amadori D, Mirabelli D, Sommani L, Belletti I, Troschel L, Romeo L, Miceli G, Tozzi GA, Mendico I, Vineis P (2006) Occupational exposure to solvents and the risk of lymphomas. *Epidemiology* 17: 552–561
- Milman HA, Story DL, Riccio ES, Sivak A, Tu AS, Williams GM, Tong C, Tyson CA (1988) Rat liver foci and in vitro assays to detect initiating and promoting effects of chlorinated ethanes and ethylenes. *Ann N Y Acad Sci* 534: 521–530
- Morgan DL, Cooper SW, Carlock DL, Sykora JJ, Sutton B, Mattie DR, McDougal JN (1991) Dermal absorption of neat and aqueous volatile organic chemicals in the Fischer 344 rat. *Environ Res* 55: 51–63
- Murakami K, Horikawa K (1995) The induction of micronuclei in mice hepatocytes and reticulocytes by tetrachloroethylene. *Chemosphere* 31: 3733–3739
- Myhr B, McGregor D, Bowers L, Riach C, Brown AG, Edwards I, McBride D, Martin R, Caspary WJ (1990) L5178Y mouse lymphoma cell mutation assay results with 41 compounds. *Environ Mol Mutagen* 16, Suppl 18: 138–167
- Nakai JS, Stathopoulos PB, Campbell GL, Chu I, Li-Mueller A, Aucoin R (1999) Penetration of chloroform, trichloroethylene, and tetrachloroethylene through human skin. *J Toxicol Environ Health A* 58: 157–170
- Nakatsuka H, Watanabe T, Takeuchi Y, Hisanaga N, Shibata E, Suzuki H, Huang M-Y, Chen Z, Qu Q-S, Ikeda M (1992) Absence of blue-yellow color vision loss among workers exposed to toluene or tetrachloroethylene, mostly at levels below occupational exposure limits. *Int Arch Occup Environ Health* 64: 113–117
- Narotsky MG, Kavlock RJ (1995) A multidisciplinary approach to toxicological screening: II. Developmental toxicity. *J Toxicol Environ Health* 45: 145–171

- NCI (National Cancer Institute) (1977) Bioassay of tetrachloroethylene for possible carcinogenicity. (NCI-CGTR-13; DHEW Publication No. (NIH) 77-813). US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr013.pdf
- NEG (The Nordic Expert Group) (2003) Tetrachloroethylene (PER). The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and The Dutch Expert Committee on Occupational Standards. National Institute for Working Life, Stockholm, Schweden
- Nelson BK, Taylor BJ, Setzer JV, Hornung RW (1980) Behavioral teratology of perchloroethylene in rats. *J Environ Pathol Toxicol* 3: 233–250
- Neta G, Stewart PA, Rajaraman P, Hein MJ, Waters MA, Purdue MP, Samanic C, Coble JB, Linet MS, Inskip PD (2012) Occupational exposure to chlorinated solvents and risks of glioma and meningioma in adults. *Occup Environ Med*
doi: 10.1136/oemed-2012-100742
- NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (1977 a) Effects of perchloroethylene/drug interaction on behavior and neurological function. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA, PB83174607, NTIS, Alexandria, VA, USA
- NIOSH (1977 b) A behavioral and neurological evaluation of dry cleaners exposed to perchloroethylene. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA, PB274794, NTIS, Alexandria, VA, USA
- NIOSH (1980) Teratogenic – mutagenic risk of workplace contaminants: trichloroethylene, perchloroethylene and carbon disulfide. PB82185075, NTIS, Alexandria, VA, USA
- NIOSH (1981) Tetrachloroethylene: development of a biological standard for the industrial worker by breath analysis. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA, PB82152166, NTIS, Alexandria, VA, USA
- NRC (National Research Council) (2010) Review of the Environmental Protection Agency's draft IRIS assessment of tetrachloroethylene. Committee to Review EPA's Toxicological Assessment of Tetrachloroethylene, Board on Environmental Studies and Toxicology, Division on Earth and Life Studies, National Research Council, The National Academies Press, Washington, DC, USA
- NTP (National Toxicology Program) (1986) Toxicology and carcinogenesis studies of tetrachloroethylene (perchloroethylene) (CAS no. 127-18-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). NTP Technical Report Series No. 311. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr311.pdf
- NTP (1993 a) Tetrachloroethylene, Genetic Toxicology – Rodent Cytogenetics, NTP study ID 053083_CA, <http://tools.niehs.nih.gov/cebs3/ntpViews/?studyNumber=002-02876-0017-0000-3>
- NTP (1993 b) Tetrachloroethylene, Genetic Toxicology – Micronucleus, NTP study ID 245795, <http://tools.niehs.nih.gov/cebs3/ntpViews/?studyNumber=002-02876-0003-0000-8>
- Odum J, Green T, Foster JR, Hext PM (1988) The role of trichloroacetic acid and peroxisome proliferation in the differences in carcinogenicity of perchloroethylene in the mouse and rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 92: 103–112
- Pähler A, Parker J, Dekant W (1999 a) Dose-dependent protein adduct formation in kidney, liver, and blood of rats and in human blood after perchloroethene inhalation. *Toxicol Sci* 48: 5–13
- Pähler A, Völkel W, Dekant W (1999 b) Quantitation of Nε-(dichloroacetyl)-L-lysine in proteins after perchloroethene exposure by gas chromatography–mass spectrometry using chemical ionization and negative ion detection following immunoaffinity chromatography. *J Chromatogr A* 847: 25–34

- Paulu C, Aschengrau A, Ozonoff D (1999) Tetrachloroethylene-contaminated drinking water in Massachusetts and the risk of colon-rectum, lung, and other cancers. *Environ Health Perspect* 107: 265–271
- Perocco P, Bolognesi S, Alberghini W (1983) Toxic activity of seventeen industrial solvents and halogenated compounds on human lymphocytes cultured in vitro. *Toxicol Lett* 16: 69–75
- Perrin MC, Opler MG, Harlap S, Harkavy-Friedman J, Kleinhaus K, Nahon D, Fennig S, Susser ES, Malaspina D (2007) Tetrachloroethylene exposure and risk of schizophrenia: offspring of dry cleaners in a population birth cohort, preliminary findings. *Schizophr Res* 90: 251–254
- Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlägel B, Schill W, MURC Study Group (2000 a) Occupational risk factors for urothelial carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. *Int J Epidemiol* 29: 238–247
- Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlägel B, Schill W, MURC Study Group (2000 b) Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. *Int J Epidemiol* 29: 1014–1024
- Philip BK, Mumtaz MM, Latendresse JR, Mehendale HM (2007) Impact of repeated exposure on toxicity of perchloroethylene in Swiss Webster mice. *Toxicology* 232: 1–14
- Poet TS, Weitz KK, Gies RA, Edwards JA, Thrall KD, Corley RA, Tanojo H, Hui X, Maibach HI, Wester RC (2002) PBPK modeling of the percutaneous absorption of perchloroethylene from a soil matrix in rats and humans. *Toxicol Sci* 67: 17–31
- Potter CL, Chang LW, DeAngelo AB, Daniel FB (1996) Effects of four trihalomethanes on DNA strand breaks, renal hyaline droplet formation and serum testosterone in male F-344 rats. *Cancer Lett* 106: 235–242
- Rachootin P, Olsen J (1983) The risk of infertility and delayed conception associated with exposures in the Danish workplace. *J Occup Med* 25: 394–402
- Radican L, Blair A, Stewart P, Wartenberg D (2008) Mortality of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other hydrocarbons and chemicals: extended follow-up. *J Occup Environ Med* 50: 1306–1319
- Rampy LW, Quast JE, Balmer ME, Leong BKJ, Gehring PJ (1978) Results of a long-term inhalation toxicity study on rats of a perchloroethylene (tetrachloroethylene) formulation. Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Research, Dow Chemical Company, Midland, MI, USA, OTS 0515968, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Rao KS, Betso JE, Olson KJ (1981) A collection of guinea pig sensitization test results – grouped by chemical class. *Drug Chem Toxicol* 4: 331–351
- Redmond SF, Schappert KR (1987) Occupational dermatitis associated with garments. *J Occup Med* 29: 243–244
- Reulen RC, Kellen E, Buntinx F, Brinkman M, Zeegers MP (2008) A meta-analysis on the association between bladder cancer and occupation. *Scand J Urol Nephrol* 42, Suppl 218: 64–78
- Ripp SL, Overby LH, Philpot RM, Elfarra AA (1997) Oxidation of cysteine S-conjugates by rabbit liver microsomes and cDNA-expressed flavin-containing monooxygenases: Studies with S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cysteine, S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cysteine, S-allyl-L-cysteine, and S-benzyl-L-cysteine. *Mol Pharmacol* 51: 507–515
- 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
- Ruder AM, Yiin JH, Waters MA, Carreón T, Hein MJ, Butler MA, Calvert GM, Davis-King KE, Schulte PA, Mandel JS, Morton RF, Reding DJ, Rosenman KD, Stewart PA, Brain Cancer Collaborative Study Group (2013) The Upper Midwest Health Study: gliomas and occupational exposure to chlorinated solvents. *Occup Environ Med* 70: 73–80

- Saillenfait AM, Langonné I, Sabaté JP (1995) Developmental toxicity of trichloroethylene, tetrachloroethylene and four of their metabolites in rat whole embryo culture. *Arch Toxicol* 70: 71–82
- Sallmén M, Lindbohm M-L, Anttila A, Kyyrönen P, Taskinen H, Nykyri E, Hemminki K (1998) Time to pregnancy among the wives of men exposed to organic solvents. *Occup Environ Med* 55: 24–30
- Schoenberg JB, Stemhagen A, Mogielnicki AP, Altman R, Abe T, Mason TJ (1984) Case-control study of bladder cancer in New Jersey. I. Occupational exposures in white males. *J Natl Cancer Inst* 72: 973–981
- Schreiber JS, Hudnell HK, Geller AM, House DE, Aldous KM, Force MS, Langguth K, Prohonic EJ, Parker JC (2002) Apartment residents' and day care workers' exposures to tetrachloroethylene and deficits in visual contrast sensitivity. *Environ Health Perspect* 110: 655–664
- Schumann AM, Quast JF, Watanabe PG (1980) The pharmacokinetics and macromolecular interactions of perchloroethylene in mice and rats as related to oncogenicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 55: 207–219
- Schwetz BA, Leong BKL, Gehring PJ (1975) The effect of maternally inhaled trichloroethylene, perchloroethylene, methyl chloroform, and methylene chloride on embryonal and fetal development in mice and rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 32: 84–96
- SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits) (2009) Recommendation of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for tetrachloroethylene (perchloroethylene), SCOEL/SUM/133, June 2009, <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=6409&langId=en>
- Seidler A, Möhner M, Berger J, Mester B, Deeg E, Elsner G, Nieters A, Becker N (2007) Solvent exposure and malignant lymphoma: a population-based case-control study in Germany. *J Occup Med Toxicol*, doi: 10.1186/1745-6673-2-2
- Seldén AI, Ahlborg Jr G (2011) Cancer morbidity in Swedish dry-cleaners and laundry workers: historically prospective cohort study. *Int Arch Occup Environ Health* 84: 435–443
- Shimada T, Swanson AF, Leber P, Williams GM (1985) Activities of chlorinated ethane and ethylene compounds in the Salmonella/rat microsome mutagenesis and rat hepatocyte/DNA repair assays under vapor phase exposure conditions. *Cell Biol Toxicol* 1: 159–179
- Sofuni T, Hayashi M, Matsuoka A, Sawada M, Hatanaka M, Ishidate M (1985) Mutagenicity tests on organic chemical contaminants in city water and related compounds. II. Chromosome aberration tests in cultured mammalian cells. *Eisei Shikenjo Hokoku* 103: 64–75
- SRC (Syracuse Research Corporation) (2014) Tetrachloroethene, PhysProp database, <http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>
- Steineck G, Plato N, Gerhardsson M, Norell SE, Hogstedt C (1990) Increased risk of urothelial cancer in Stockholm during 1985–87 after exposure to benzene and exhausts. *Int J Cancer* 45: 1012–1017
- Stewart RD, Dodd HC (1964) Absorption of carbon tetrachloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methylene chloride, and 1,1,1-trichloroethane through the human skin. *Am Ind Hyg Assoc J* 25: 439–446
- Stewart RD, Arbor A, Gay HH, Erley DS, Hake CL, Schaffer AW (1961) Human exposure to tetrachloroethylene vapor. *Arch Environ Health* 2: 516–522
- Stewart RD, Baretta ED, Dodd HC, Torkelson TR (1970) Experimental human exposure to tetrachloroethylene. *Arch Environ Health* 20: 224–229
- Storm JE, Mazor KA, Aldous KM, Blount BC, Brodie SE, Serle JB (2011) Visual contrast sensitivity in children exposed to tetrachloroethylene. *Arch Environ Occup Health* 66: 166–177

- Story DL, Meierhenry EF, Tyson CA, Milman HA (1986) Differences in rat-liver enzyme-altered foci produced by chlorinated aliphatics and phenobarbital. *Toxicol Ind Health* 2: 351–362
- Struwe M, Zeller A, Singer T, Gocke E (2011) Possibility of methodical bias in analysis of comet assay studies: RE: DNA damage detected by the alkaline comet assay in the liver of mice after oral administration of tetrachloroethylene. (*Mutagenesis*, 25, 133–138, 2010). *Mutagenesis* 26: 473–474
- Suarez L, Weiss NS, Martin J (1989) Primary liver cancer death and occupation in Texas. *Am J Ind Med* 15: 167–175
- Suzaki H, Aoki A, Nomura Y (1997) Regeneration of olfactory mucosa in mice after inhalation exposure to perchloroethylene. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 59: 91–96
- Swanson GM, Burns PB (1995) Cancer incidence among women in the workplace: a study of the association between occupation and industry and 11 cancer sites. *J Occup Environ Med* 37: 282–287
- Sweeney LM, Kirman CR, Gargas ML, Dugard PH (2009) Contribution of trichloroacetic acid to liver tumors observed in perchloroethylene (perc)-exposed mice. *Toxicology* 260: 77–83
- Szarmáry É, Ungváry G, Tátrai E (1997) The offspring-damaging effect of tetrachloroethylene in rats, mice and rabbits. *Cent Eur J Occup Environ Med* 3: 31–39
- Tepe SJ, Dorfmueller MA, York RG, Manson JM (1980) Teratogenic evaluation of perchloroethylene in rats. Department of Environmental Health, University of Cincinnati, Cincinnati, OH, USA, OTS 0515965, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Toraason M, Clark J, Dankovic D, Mathias P, Skaggs S, Walker C, Werren D (1999) Oxidative stress and DNA damage in Fischer rats following acute exposure to trichloroethylene or perchloroethylene. *Toxicology* 138: 43–53
- Toraason M, Butler MA, Ruder A, Forrester C, Taylor L, Ashley DL, Mathias P, Marlow KL, Cheever KL, Krieg E, Wey H (2003) Effect of perchloroethylene, smoking, and race on oxidative DNA damage in female dry cleaners. *Mutat Res* 539: 9–18
- 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
- Tsuruta H (1975) Percutaneous absorption of organic solvents. 1) Comparative study of the in vivo percutaneous absorption of chlorinated solvents in mice. *Ind Health* 13: 227–236
- Tsuruta H (1977) Percutaneous absorption of organic solvents. 2) A method for measuring the penetration rate of chlorinated solvents through excised rat skin. *Ind Health* 15: 131–139
- Tucker JD, Morgan WF, Awa AA, Bauchinger M, Blakey D, Cornforth MN, Littlefield LG, Natarajan AT, Shasserre C (1995) A proposed system for scoring structural aberrations detected by chromosome painting. *Cytogenet Cell Genet* 68: 211–221
- Tucker JD, Sorensen KJ, Ruder AM, McKernan LT, Forrester CL, Butler MA (2011) Cytogenetic analysis of an exposed-referent study: perchloroethylene-exposed dry cleaners compared to unexposed laundry workers. *Environ Health*
doi: 10.1186/1476-069X-10-16
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2012) Toxicological review of tetrachloroethylene (perchloroethylene), US Environmental Protection Agency, Washington, DC, https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0106tr.pdf
- Vail Jr JT (1974) False-negative reaction to patch testing with volatile compounds. *Arch Dermatol* 110: 130
- Valencia R, Mason JM, Woodruff RC, Zimmering S (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. III. Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mutagen* 7: 325–348

- Vaughan TL, Stewart PA, Davis S, Thomas DB (1997) Work in dry-cleaning and the incidence of cancer of the oral cavity, larynx, and oesophagus. *Occup Environ Med* 54: 692–695
- Verplanke AJ, Leummens MH, Herber RF (1999) Occupational exposure to tetrachloroethene and its effects on the kidneys. *J Occup Environ Med* 41: 11–16
- Vizcaya D, Christensen KY, Lavoué J, Siemiatycki J (2013) Risk of lung cancer associated with six types of chlorinated solvents: results from two case-control studies in Montreal, Canada. *Occup Environ Med* 70: 81–85
- Vlaanderen J, Straif K, Pukkala E, Kauppinen T, Kyyronen P, Martinsen JI, Kjaerheim K, Tryggvadottir L, Hansen J, Sparén P, Weiderpass E (2013) Occupational exposure to trichloroethylene and perchloroethylene and the risk of lymphoma, liver, and kidney cancer in four Nordic countries. *Occup Environ Med* 70: 393–401
- Vlaanderen J, Straif K, Ruder A, Blair A, Hansen J, Lynge E, Charbotel B, Loomis D, Kauppinen T, Kyyronen P, Pukkala E, Weiderpass E, Guha N (2014) Tetrachloroethylene exposure and bladder cancer risk: a meta-analysis of dry-cleaning-worker studies. *Environ Health Perspect* 122: 661–666
- Völkel W, Friedewald M, Lederer E, Pähler A, Parker J, Dekant W (1998) Biotransformation of perchloroethene: 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
- Vyskocil A, Emminger S, Tejral J, Fiala Z, Ettlerova E, Cermanova A (1990) Study on kidney function in female workers exposed to perchlorethylene. *Hum Exp Toxicol* 9: 377–380
- Wallis SAS (1986) Induction of single-strand breaks in DNA of mice by trichloroethylene and tetrachloroethylene. *Toxicol Lett* 31: 31–35
- Wang S, Karlsson J-E, Kyrklund T, Haglid K (1993) Perchloroethylene-induced reduction in glial and neuronal cell marker proteins in rat brain. *Pharmacol Toxicol* 72: 273–278
- Wang JL, Chen WL, Tsai SY, Sung PY, Huang RN (2001) An in vitro model for evaluation of vaporous toxicity of trichloroethylene and tetrachloroethylene to CHO-K1 cells. *Chem Biol Interact* 137: 139–154
- Wayne LG, Orcutt JA (1960) The relative potentials of common organic solvents as precursors of eye-irritants in urban atmospheres. *J Occup Med* 2: 383–388
- Werner M, Birner G, Dekant W (1996) Sulfoxidation of mercapturic acids derived from tri- and tetrachloroethene by cytochromes P450 3A: A bioactivation reaction in addition to deacetylation and cysteine conjugate β -lyase mediated cleavage. *Chem Res Toxicol* 9: 41–49
- WHO (World Health Organization) (2006) Tetrachloroethene. IPCS – Concise international chemical assessment document 68, WHO, Genf, Schweiz, <http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicad68.pdf>
- 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
- Zielhuis GA, Gijzen R, van der Gulden JWJ (1989) Menstrual disorders among dry-cleaning workers. *Scand J Work Environ Health* 15: 238

abgeschlossen am 12.04.2016