

Ausgabe: Januar 2012

Stand: November 2011

Tetrachlorethen (CAS-Nr.: 127-18-4)

1. AGW

138 mg/m³

20 ppm

Überschreitungsfaktor 2 (II)

Hautresorption "H"

Schwangerschaftskategorie „Y“

2. Stoffcharakterisierung

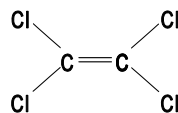
EINECS-Name: Tetrachlorethylen

IUPAC-Name: Tetrachloroethene

Synonyme: 1,1,2,2-Tetrachlorethylen; Perchlorethylen; PCE; Per

Summenformel: C₂Cl₄

Strukturformel:



Molekulargewicht: 165,83 g/Mol

CAS-Nr.: 127-18-4

Schmelzpunkt: -22 °C

Siedepunkt: 121 °C

Wasserlöslichkeit: 160 mg/l (bei 20 °C)

Verteilungskoeffizient (log P_{OW}): 2,53 – 2,88 (bei 20 °C)Geruchsschwelle: 5 ppm, 34,45 mg/m³ (NEC/DECOS, 2003)Umrechnungsfaktoren: 1 ppm = 6,89 mg/m³, 1 mg/m³
= 0,145 ppm

(IUCLID, 2000)

Einstufungen und Kennzeichnungen:

CLP-Verordnung (EG) Nr.1272/2008: Carc. 2 – H351

RL 67/548/EWG: Carc. Cat. 3 – R40

TRGS 905: M -, K 3, R_F -, R_E 3

Neuere Bewertungsmonographien zu Per liegen von der „Nordic Expert Group“ mit dem „Dutch Expert Committee on Occupational Standards“ (NEG-DECOS, 2003), von Kalberlah und Griem (1999, mit einem Addendum von Gfatter und Schneider,

2004), von der US-EPA (2008, 2010) sowie der WHO (2006, Concise International Chemical Assessment Document 68) vor. Des Weiteren gibt es eine „International Uniform Chemical Information Database“ (IUCLID, 2000) und einen von Großbritannien vorgelegten Annex XV Registrierungsbericht (UK, 2008).

Tabelle 1 zeigt einige aktuelle Konzentrationswerte für die Beurteilung von Arbeitsplätzen.

Tabelle 1: Übersicht von Konzentrationswerten für die Bewertung von Arbeitsplätzen (8h/d; 5d/w; 40 Jahre)

| Organisation | Wert | Bemerkungen |
|---------------------|-----------------------------------|---|
| EU, SCOEL (2009) | 138 mg/m ³ (20 ppm) | Neurotoxizität: Hake und Stewart (1977), Stewart et al. (1981), keine Extrapolation |
| EU, ECB (2008) | 173 mg/m ³ (25 ppm) | Diverse Endpunkte (keine Schlüsselstudie genannt) |
| NL, DECOS (2003) | 138 mg/m ³ (20 ppm) | Augenreizung (keine Schlüsselstudie benannt) |
| ACGIH® (2001) | 170 mg/m ³ (25 ppm) | Neurotoxizität: verschiedene Studien (u.a. Hake und Stewart, 1977) |

Folgende weitere Werte werden genannt (nicht vollständig):

- Großbritannien (außer Nordirland): Workplace exposure limit, WEL, Long-term (8-hour): 345 mg/m³ (50 ppm); Short-term (15 min): 689 mg/m³ (100 ppm; HSE, 2005)
- Kanada: Verweis auf die ACGIH-Empfehlung (CCOHS, 1999; s. Abschnitt 4)
- Australien: „Time-Weighted Average“, TWA: 340 mg/m³ (50 ppm), „Short-Term Exposure Limit“, STEL: 1020 mg/m³ (150 ppm, 15 min; NPI, 2001)
- USA, OSHA: „permissible exposure limit“, PEL, TWA: 100 ppm, „acceptable ceiling concentration“: 200 ppm (OSHA, 2006)
- Dänemark, Finnland und Schweden: 10 ppm, Norwegen: 6 ppm (Lyngne et al., 2011)
- Maximale Arbeitsplatz-Konzentration (MAK-Wert), bis zur Aussetzung wegen des Verdachts krebserregender Wirkung 1997: 345 mg/m³ (50 ppm; DFG, 1996).

Im Folgenden wird, neben der Besprechung relevanter Wirkungen, vornehmlich anhand der in Tabelle 1 genannten Bewertungen geprüft, ob der acht Stunden TWA des „Scientific Committee on Occupational Exposure Limits“ (SCOEL, 2009) der Europäischen Kommission vom Juni 2009 für eine Übernahme in die TRGS 900 vorgeschlagen werden kann.

3. Reizwirkung/Ätzwirkung, Sensibilisierung

Nach NEG-DECOS (2003) ist Per ein haut- und augenreizender Stoff. Umfassender Erytheme und Blasenbildung zeigten sich bei zwei Arbeitern nach 0,5- oder 5-stündigem unbewussten Kontakt mit Per-getränkter Kleidung (Morgan, 1969; Ling und Lindsay, 1971).

Vorübergehende leichte Augenreizung berichten Stewart et al. (1961) bei Freiwilligen, die wenige Minuten gegenüber 520–550 mg/m³ exponiert waren. Das gleiche galt innerhalb der ersten zwei Stunden für eine Exposition gegen 690 mg/m³, der Effekt klang aber vor dem Ende der sieben stündigen Exposition ab (Stewart et al., 1970).

In drei Fällen wird von einer sensibilisierenden Eigenschaft des Per's berichtet. Ein Fall der Hautsensibilisierung bei einem Arbeiter wird von Vail (1974) beschrieben, in einem Patch-Test (abgedeckt) mit Per und 1 % Per in Öl zeigte sich eine positive Reaktion. Ein zweiter Bericht beschreibt eine Per-abhängige Induktion von Asthmas bei einer 55jährigen Frau (Palacek, 1970). Und schließlich erwies sich Per bei einer Frau als hautsensibilisierend, die mit Per durchtränkte Kleidungsstücke trug; der Effekt wurde in einem Patch-Test bestätigt (NEG-DECOS, 2003).

4. Hautresorption

Per wird über die Haut aufgenommen. Die über einen in flüssiges Per eingetauchten Daumen resorbierte Menge entspricht der Aufnahme während einer gleich lang andauernden Inhalation von 10 bis 15 ppm (Stewart und Dodd, 1964). Die dermale Resorption bei einer Exposition gegen Per-Dämpfe wird im Vergleich zur Resorption über die Inhalation dagegen als relative unbedeutend angesehen (etwa 1%; Riihimaki und Pfaffli, 1978; Nakai et al., 1999).

5. Nierentoxizität

Die Untersuchung auf Nierenschäden verweisende Parameter (Proteinurie, Albuminurie, Lysozymurie und Urin- β -Glucuronidase) unter einer Exposition in Höhe von 10 ppm (68,5 mg/m³, im Harn gemessen als im Mittel 7,8 mg Trichlor-essigsäure/g Kreatinin am Ende der Schicht) zeigte bei 57 hauptsächlich weiblichen Arbeiterinnen aus 29 Chemischen Reinigungen (im Vergleich mit zwei Kontrollgruppen von 50 Frauen und 30 Männern oder 16 Frauen und 65 Männern) signifikante Erhöhungen für Lysozymurie und Urin- β -Glucuronidase, die nicht mit einer erhöhten Proteinurie assoziiert waren. Die Autoren schließen auf scheinbar schwache Schäden („The damage seems to be very weak ...“), die eher tubulär als glomerulär wären (Franchini et al., 1983). In dem Entwurf eines EU-RAR wird diesen allein stehenden Befunden angesichts des Fehlens von Effekten für die weiteren untersuchten Nierenmarker und ohne Informationen zu den Referenzbereichen keine toxikologische Bedeutung zugeschrieben (ECB, 2008).

Der Vergleich von 24 männliche und zwei weibliche Personen, die an ihrem Arbeitsplatz einer Chemischen Reinigung mit im Mittel 20,8 ppm (143,3 mg/m³, Bereich 61,3 – 258,3 mg/m³) gegen Per exponiert waren, mit nicht exponierten 31 Frauen und ebenfalls zwei Männern zeigte hinsichtlich der untersuchten biochemischen Urinparameter β_2 -Mikroglobulin, Albumin und Retinol-bindende Proteine keine Befunde (Lauwerys et al., 1983).

Eine weitere Untersuchung verglich biochemische Marker für Nierenschäden im Urin (β_2 -Mikroglobulin, Kreatinin, Glukose, Lysozym, Lactatdehydrogenase, und Gesamtprotein) von 16 Frauen aus fünf Chemischen Reinigungen, die gegen Per in Höhe von im Mittel 157 mg/m³ (zwischen neun und 799 mg/m³) exponiert waren (gemessen mit persönlichen Diffusions-Passivsammlern und Aktivkohlesammlern),

mit denen von 13 nicht exponierte Kontrollfrauen. Der einzige signifikante Effekt war eine erhöhte Lysozymaktivität, wobei sich keine Korrelation mit der Konzentration oder der Dauer der Exposition zeigte (Vyskocil et al., 1990).

Neun Arbeiter und 41 Arbeiterinnen aus Chemischen Reinigungen wurden in einer Querschnittsstudie mit 50 für Alter und Geschlecht angepasste Kontrollen hinsichtlich 23 immunchemischen Parametern für Nierenschäden (20 des Urins und drei des Blutes) verglichen (Mutti et al., 1992). Die Arbeitsplatzkonzentration (bestimmt über die Blutkonzentration und Luftproben aus der Atemzone) reichte von „Spuren“ bis 85 ppm (Blutkonzentration 9 – 900 mg/l), mit einem Mittelwert von 14,8 ppm (143 mg/l). Der Vergleich zeigte für eine Reihe der Parameter signifikante Unterschiede (für Albumin, Transferrin, renale Bürstensaum-Antigene, Gewebe-unspezifische Alkalische Phosphatase und Fibronectin im Urin sowie Anti-glomeruläre Basalmembran-Antikörper und Lamininfragmente im Serum). Wie schon in der Studie von Vyskocil et al. (1990) zeigte sich kein signifikanter Effekt zu β_2 -Mikroglobulin und es ergaben sich keine Hinweise auf eine Korrelation der Effekte zur Dauer oder Intensität der Exposition (Mutti et al., 1992).

6. Fertilitätsminderung, Fruchtschädigung, Mutagenität, Kanzerogenität

Per ist nicht als fertilitätsmindernd (R_{F-}) oder erbgutverändernd (M-), aber in die Verdachtskategorien Entwicklungsschädigend (R_E 3) und Krebserzeugend (C 3) eingestuft. Hinsichtlich der detaillierten Begründungen wird auf die des AGS (2002) verwiesen.

Die R_E 3-Einstufung basiert im Wesentlichen auf der Fall-Kontroll-Studie von Kyyronen et al. (1989), mit der bei „hohen Konzentrationen“ (chemisches Reinigen mindestens eine Stunde pro Tag oder Umgang mit Per mindestens einmal pro Woche) ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte (Odds Ratio 3,4 mit einem 95 % KI von 1,0 – 11,2; $p > 0,05$) gefunden wurde. In Tierversuchen traten Entwicklungsstörungen (verringerte Wurfgröße, Überlebensrate und Körpergewichtszunahme) ab 300 ppm (2.070 mg/m³) mit gleichzeitig leichter maternaler Toxizität auf (AGS, 2002).

Die C 3-Einstufung erfolgte anhand der Ergebnisse einer Metaanalyse von Fall-Kontrollstudien (Odds Ratio 1,47 für Nierenkrebserkrankungen) ohne klare Expositions-Wirkungsbeziehung. In Versuchstierstudien zeigten sich in der Ratte erhöht mononukleäre Leukämie (200 oder 400 ppm) und erhöht tubuläre Nierentumoren mit gleichzeitig erhöhten tubulären Nierenschäden in der männlichen Ratte sowie vermehrt Leberadenome und –karzinome bei der Maus (100 oder 200 ppm; AGS, 2002).

Die US-EPA (2008) errechnet zur Kanzerogenität mit linearer Extrapolation ein „unit risk“ von $2 \cdot 10^{-6}$ bis $2 \cdot 10^{-5}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ für die Allgemeinbevölkerung. Nach Qualitätsprüfungen früherer Krebsrisikoquantifizierungen mit linearer Extrapolation erwiesen sich diese jedoch als unzureichend qualifiziert; ein überwiegend gentoxischer Mechanismus der Kanzerogenese erscheint aus in vivo- und in vitro-Daten zur Gentoxizität fraglich (Kalberlah und Griem, 1999). Angesichts dieser Überlegungen ergibt sich mit einer linearen Extrapolation möglicherweise eine Risikoüberschätzung. Die US-EPA selbst verweist ebenfalls auf entsprechende Unsicherheiten in ihrer Abschätzung und SCOEL (2009) bewertet Per entsprechend als „non-genotoxic carcinogen with threshold“.

Dieses Urteil basiert darauf, dass die meisten Gentoxizitätstests klar negative Ergebnisse zeigen (siehe bei NEG-DECOS, 2003). Positive Ergebnisse werden für die folgenden Tests berichtet: zwei Tests mit Bakterien (elf negativ), ein Test auf unplanmäßiger DNA-Synthese mit Leberzellen (zwei negative), ein Test auf Spermienkopf-Anomalien (zwei negativ), ein Test für DNA-Einzelstrangbrüche jeweils in Leber und Nieren. Dabei sind nach NEG-DECOS (2003) die meisten positiven Tests schlecht berichtet oder wurden mit verunreinigtem Per durchgeführt (teilweise wurde Epichlorhydrin oder Epoxybutan als Stabilisator verwendet, beide Substanzen waren in mehreren biologischen Systemen klar gentoxisch; US-EPA, 2008); die gefundenen Effekten waren zudem häufig zweifelhaft. Die Bedeutung von Verunreinigungen wird besonders betont, reines Per wurde neben technischem oder sonst verunreinigtem Per geprüft, positive Effekten gab es nur für die Letzteren. NEG-DECOS (2003) wie SCOEL (2009) schließen im Hinblick auf die Zahl und Arten negativer Tests, dass Per in Säugern keine gentoxischen Eigenschaften besitzt.

Nach NEG-DECOS (2003) könnten die Induktion der unplanmäßigen DNA-Synthese in Leberzellen und die DNA-Einzelstrangbrüche in der Leber eine lokale Gentoxizität widerspiegeln, die durch das postulierte Produkt des oxidativen Metabolismus, das Ethylenoxid (Oxiran), verursacht sein könnte. In ähnlicher Weise könnten auch die DNA-Einzelstrangbrüche in der Niere durch die lokale Bildung gentoxischer Produkte des Konjugationspfades verursacht sein.

Die Arbeit von Birner et al. (1996) belegt den Metabolismus über eine Konjugation mit Glucuronsäure für den Menschen: Die untersuchten Probanden waren einer durchschnittlichen Per-Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz von 50 ± 4 ppm acht Stunden pro Tag (ein Mann und eine Frau) oder vier Stunden pro Tag (zwei weitere Frauen) ausgesetzt und schieden auch N-Acetyl-S-(1,2,2-trichlorvinyl)cystein mit dem Urin aus (gemessen nach dem ersten und fünften Wochenarbeitstag). Dabei korrelierten tägliche Expositionszeit und Menge des ausgeschiedenen Metaboliten: Die Menge an N-Acetyl-S-(1,2,2-trichlorvinyl)cystein pro mg Kreatinin war bei den acht Stunden pro Tag exponierten Angestellten durchschnittlich mehr als doppelt so hoch als bei den vier Stunden pro Tag Beschäftigten. Bezüglich der Untersuchungszeitpunkte ein und fünf Tage zeigten sich bei den wenigen individuellen Daten allerdings keine signifikanten Unterschiede.

Die US-EPA (2010) betont aber die Spezies-Unterschiede im Metabolismus des Per. Der Mensch metabolisiert Per in geringerem Maße (Birner et al., 1996; Volkel et al., 1998) als die Ratte, in der sich eine Nierenkanzerogenität zeigte. Auch schieden Ratten und Mäuse nach Schlundsondengabe von Per Trichlorethanol mit dem Urin aus (Dekant et al. 1986). Dies zeigte sich zwar auch bei der Untersuchung von drei weiblichen und einem männlichen exponierten Angestellten einer ausschließlich mit Per arbeitenden chemischen Reinigung (Birner et al., 1996), der Befund konnte in späteren Untersuchungen (Volkel et al., 1998; Chiu et al., 2007) an Freiwilligen aber nicht bestätigt werden (US-EPA, 2010).

Der Wirkmechanismus der Leberkanzerogenese (*mode of tumor induction*) in der B6C3F₁-Maus durch Per ist noch nicht eindeutig bestimmt, unterscheidet sich aber von dem durch Trichlorethen (Tri) und Dichloressigsäure (DCA, *dichloroacetic acid*). Die Untersuchungen von Anna et al. (1994) zu den molekularen Grundlagen der Leber-Kanzerogenese von Per, Tri und DCA in der B6C3F₁-Maus zeigte für den prozentuale Anteil der durch Tri (51 %) und DCA (62 %) induzierten Tumoren mit Mutationen im Codon 61 des H-ras-Gens keine signifikanten Unterschiede zu den

historischen (70 %) oder mitgeführten Kontrollen (69 %), während er für Per-induzierte Tumoren mit 24 % signifikant niedriger lag. Die Autoren schließen daraus, dass die ras-Aktivierung eine Rolle bei der Induktion muriner hepatozellulärer Neoplasien spielt, das Fehlen dieser Aktivierung in einigen Neoplasien ließe aber auch vermuten, dass noch andere Mechanismen hier von Bedeutung sein können.

Vor dem Hintergrund der Fragen nach der Form der Expositions-Risiko-Beziehungen, der Bedeutung der phänotypischen Besonderheiten der Per-induzierten Lebertumoren in der B6C3F₁-Maus, den Metabolismusunterschieden zwischen Versuchstier und Mensch (s. auch DFG, 1997) und dem Mangel quantitativer epidemiologischer Daten kann ein eventuelles kanzerogene Risikos am Arbeitsplatz nicht ausreichend sicher quantifiziert werden. Die oben genannte Einstufung der krebserregenden Eigenschaft des Per in die Verdachtskategorie 3 (AGS, 2002) verlangt dies zur Ableitung eines gesundheitsbasierten Grenzwertes auch nicht zwingend (siehe z.B. § 10 der GefStoffV 2010).

7. Begründung des "8 hour time-weighted average (TWA) exposure limit" (SCOEL, 2009)

Das SCOEL leitet einen 8-Stunden TWA in Höhe von 138 mg/m³ (20 ppm) mit der Notation „skin“ ab, ein STEL (15 min) setzt es auf 275 mg/m³ (40 ppm).

Es stützt sich dabei auf die Bewertung der „joint DECOS/Nordic Expert Group“ (NEG-DECOS, 2003). Darin wird zusammenfassend festgestellt, dass aufgrund der zurzeit verfügbaren toxikologischen Informationen neurotoxische Effekte die empfindlichsten Wirkungen des Per beim Menschen nach inhalativer Exposition sind (Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Sprech- und Koordinationsschwierigkeiten).

Rowe et al. (1952) berichten dazu folgende Aufstellung von groben qualitativen Beobachtungen aus Probandenstudien (siehe auch Tabelle 12 in NEG-DECOS, 2003):

| Expositionsszenario | Symptome |
|--|---|
| 4 Personen 930-1 185 ppm (6.408-8.165 mg/m ³) 1-2 min | Deutliche Irritation der Augen und der oberen Atemwege. Erheblichen Schwindelanfall bei einer Person nach zwei Minuten Exposition. Schnelle und vollständige Erholung nach der Exposition. |
| 2 Männer 513-690 ppm (3.535-4.745 mg/m ³) 10 min | Irritationen von Augen und Nasen, Schwindel, Beengtheit und Taubheit über den Mund, einen gewissen Verlust von Hemmungen. Gute motorische Koordination verlangte Anstrengungen. Vollständige Erholung innerhalb einer Stunde nach Expositionsende. |
| 4 Männer 206-356 ppm (1.419-2.453 mg/m ³) bis zu 2 h | Benommenheit, brennendes Gefühl in den Augen, Stauungen in den Stirnhöhlen, dicke Zunge, Verantwortungslosigkeit, Brechreiz, verschlechterte motorische Koordination, motorische Koordination erfordert Anstrengungen. Vollständige Erholung innerhalb einer Stunde, ausgenommen bei einer Person, deren Unwohlsein mehreren Stunden anhielt. |
| 4 Personen 206-235 ppm | Augenirritationen und Stauungen in den Nasenhöhlen mit Absonderungen über 20-30 Minuten, Schwindel (Rausch), |

| | |
|---|--|
| (1.419-1.619 mg/m ³) 45-120 min | Schläfrigkeit. |
| 6 Personen 83-130 ppm (572-896 mg/m ³) 1 h | Keine adversen Effekte berichtet ausgenommen Augenirritationen bei Maximalkonzentrationen während der Dosierung mit flüssigem Per. |

Die Zusammenschau der Daten aus Probanden-Studie zeigt, dass derartige Effekte im Menschen bei einer Konzentrationen von 690 mg/m³ (100 ppm, LOAEL) erwartet werden müssen. Bei diesen Konzentrationen wurden auch bereits Augenreizungen beobachtet (Stewart et al., 1961).

Ein NOAEL wird der Studie von Hake und Stewart (1977) entnommen. In dieser Studie wurden zwei bis vier weibliche oder männliche Probanden über fünf Tage (1, 3 oder 7,5 Stunden/Tag) mit 0, 20, 100 oder 150 ppm exponiert (0, 138, 689 und 1.034 mg/m³). Untersucht wurden subjektive Effekte, die durch die Probanden selbst berichtet wurden, sowie neurologische, Verhaltens-, und physiologische Effekte. Das EEG deutete auf veränderte kortikale Muster der Depression. Keine Effekte fanden sich hinsichtlich der visuell evozierten Reaktionen, des Gleichgewichts, der Abfrage der Sachkenntnisse der Mathematik (nur Männer geprüft), der Zeitunterscheidung, der Kontrolle und der Reaktionszeit. Die Koordinationswerte aus dem Flanagan-Test waren in der 100 und in der 150 ppm Gruppe signifikant vermindert. Verschiedene subjektive Symptome wurden berichtet, die aber auch bei noch andauernder Exposition vollständig verschwanden. Effekte auf physiologische Parameter (einschließlich der Lungenfunktion; weitere Parameter nicht spezifiziert) wurden nicht gefunden (Hake und Stewart, 1977). Diese Studie zeigt für neurologische Endpunkte einen NOAEL von 20 ppm (138 mg/m³).

NEG-DECOS (2003) merkt allerdings auch an, dass aus der Studie von Altmann et al. (1990) auf einen NOAEL von 68,9 mg/m³ (10 ppm) geschlossen werden kann (latent erhöhte visuell evozierte Potentiale bei 345 mg/m³ oder 50 ppm über vier Stunden pro Tag und vier Tage). Die Expertengruppe stellt zudem fest, dass die Gruppengröße in den Probanden-Studien eher gering ist, so dass Schlussfolgerungen aus ihnen eine reduzierte Verlässlichkeit zukommt (NEG-DECOS, 2003).

8. Bewertungen des ECB / der ECHA, der ACGIH® und des DECOS

Das ECB (2008) stützt sich bei seiner weiteren Risikocharakterisierung für den Arbeitsplatz auf einen NOAEC von 173 mg/m³ (25 ppm). Als Begründung wird angegeben, dass es für andauernde Expositionen des Menschen bis zu diesem Niveau keine Belege für Effekte gibt.

Das Dokument "Transitional Measures Regarding Existing Substances of REACH" entsprechend Verordnung (EC) 1907/2006 (UK, 2008) berichtet aus Humanstudie einen als relevant eingestuften NOAEC zur Augen- und Atemtraktirritation von 106 ppm (eine Stunde), sowie zur wiederholten inhalativen Exposition von 25 ppm (8-hour TWA; keine klare Evidenz bei Expositionen bis zu 25 ppm) und aus Versuchstierstudien einen LOAEC von 100 ppm (Lungenkongestion und Nierenschäden). Als DNEL für Langzeitinhalationen am Arbeitsplatz wird auf die

SCOEL-Empfehlung verwiesen und ein Wert von 20 ppm (8-Stunden TWA, 138 mg/m³) angegeben (UK, 2008).

Die "American Conference of Governmental Industrial Hygienists" (ACGIH[®], 2001) begründet den von ihr empfohlenen „Threshold Limit Value – Time-Weighted Average“ (TLV-TWA) von 170 mg/m³ (25 ppm) mit dem darin enthaltenen Sicherheitsabstand zu geringfügigen Beschwerden und Klagen (z.B. Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, Unkoordiniertheit), die bei andauernder Exposition gegenüber 100 – 200 ppm auftreten können. Sie empfiehlt zur Minimierung des Risiko narkotischer Wirkungen ein „Threshold Limit Value – Short-Term Exposure Limit“ (TLV-STEL) von 685 mg/m³ (100 ppm).

Das „Dutch Expert Committee on Occupational Standards“ (DECOS, 2003) stützt seine Bewertung ebenfalls auf die Arbeit von NEC-DECOS (2003) und leitet ein „health based recommended occupational exposure limit“ (HBR-OEL) in Höhe von 138 mg/m³ (20 ppm) ab. Es begründet dies mit einem LOAEL von 690 mg/m³ für Augenreizungen, einer relativ großen Sicherheit mit dem Faktor fünf für die Extrapolation auf den NAEL und unter Berücksichtigung, dass neurologische Effekte unterhalb 690 mg/m³ nicht überzeugend zu belegen sind. DECOS empfiehlt ein STEL in Höhe von 250 mg/m³ (36 ppm, 15 min; DECOS, 2004). Ausschlaggebend dafür waren die Studien von Stewart et al. (1961) und Rowe et al. (1952), die einen (Kurzzeit-) NOAEL zu Effekten im Zentralen Nervensystem bei etwa 700 mg/m³ zeigten. Wegen der relativ geringen Zahl untersuchter Probanden (bei Stewart et al. sechs und bei Rowe et al. zwei bis sechs Probanden) und des begrenzten Studiendesigns rechnet DECOS hier für die intraindividuelle Variation einen Faktor von drei ein.

9. Bewertung

Per verursacht beim Menschen Augenreizungen ab Konzentrationen von ungefähr 690 mg/m³ (100 ppm). Eine Adaptation an Effekte, die möglicherweise bereits bei niedrigeren Konzentrationen auftreten, ist denkbar. Hautreizungen werden nur nach intensivem Hautkontakt mit flüssigem Per gesehen, Berichte zu Reizwirkungen auf die Haut unter normalen beruflichen Bedingungen liegen nicht vor. NEC-DECOS (2003) schätzt die sensibilisierende Eigenschaft des Per's als niedrig ein.

Den hier besprochenen Bewertungen liegen hauptsächlich Untersuchungen am Menschen zugrunde. Häufig sind die Studiengruppen allerdings sehr klein, was sowohl hinsichtlich statistischer Aussagen als auch der ausreichenden Erfassung der Intraspeziesvariabilität problematisch sein kann. Es wird verschiedentlich auf die für eine quantitative Bewertung nur eingeschränkte Datenbasis hingewiesen (z.B. Benignus et al., 2009), die US-EPA z.B. rechnet dafür bei ihrer Ableitung einer Referenzkonzentration (RfC) für die Allgemeinbevölkerung einen zusätzlichen Sicherheitsfaktor von drei ein.

Der von SCOEL (2009) vorgeschlagene Wert liegt im unteren Bereich der internationalen Standards für die Bewertung von Arbeitsplätzen. NEC-DECOS (2003), auf die sich das SCOEL wesentlich stützt, verweist auf Daten, die zu einem um den Faktor zwei kleineren Wert führen könnten. Diese Daten werden aber hinsichtlich des sicher nachgewiesenen Auftretens der Effekte als unzureichend bezeichnet. Neben SCOEL stützt sich auch die Niederlande auf die Bewertung von NEC-DECOS (2003) und kommt schließlich auf dem gleichen Wert.

Entsprechend der obigen Ausführungen wird empfohlen den Wert des SCOEL (2009) in Höhe von 138 mg/m³ oder 20 ppm als Arbeitsplatzgrenzwert in die TRGS 900 zu übernehmen. Dies gilt gleichermaßen für das STEL des SCOEL von 275 mg/m³ (40 ppm); für die TRGS 900 ist dies als Spitzenbegrenzung 2 (II) auszuweisen.

Da Per gut über die Haut aufgenommen wird, ist es auch mit „H“ zu kennzeichnen.

Da keine neueren Daten vorliegen, erfolgt die Einstufung in die Schwangerschaftskategorie auf Basis der in der AGS-Dokumentation (AGS, 2002) zusammengefassten Studien. Aus den relevanten Studien zur Entwicklungstoxizität an Ratten und Kaninchen ergibt sich eine NOAEC von 500 ppm. In einer 2-Generationenstudie an Ratten wurde eine NOAEC von 100 ppm abgeleitet, wobei bei der nächst höheren Konzentration von 300 ppm nur eine leichte, unspezifische Körpergewichtserniedrigung der Jungtiere bei gleichzeitiger maternaler Toxizität beobachtet wurde. Die in der AGS-Dokumentation aufgeführten epidemiologischen Studien erlauben insbesondere aufgrund des Fehlens von detaillierten Angaben zur Exposition keine belastbare Interpretation der Ergebnisse.

Tetrachlorethen wird daher der Schwangerschaftskategorie Y zugeordnet.

10. Literatur

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2001: Tetrachloroethylene, 7DOC-582, in: ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices, 2004, Cincinnati OH,

AGS (2002): http://www.baua.de/nr_17206/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/905/905-tetrachlorethylen.pdf

Altmann, L., Böttger, A., Wiegand, H., 1990: Neurophysiological and psychophysical measurements reveal effects of acute low-level organic solvent exposure in humans, International Archives of Occupational and Environmental Health 62, S. 493-499

Anhang I, EU-Richtlinie 67/548/EWG:

<http://ecb.jrc.it/home.php?CONTENU=/DOCUMENTS/Classification-Labeling/ANNEX I OF DIRECTIVE 67-548-EEC/>

Anna, C. H., Maronpot, R. R., Pereira, M. A. et al. 1994: Ras proto-oncogene activation in dichloroacetic acid-, trichloroethylene- and tetrachloroethylene-induced liver tumors in B6C3F1 mice. Carcinogenesis 15:2255-2261.

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1997: Toxicological Profile for Tetrachloroethylene,

<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=265&tid=48>

Benignus, V. A. , Boyes, W. K. , Geller, A. M. and Bushnell, P. J., 2009: Long-Term Perchloroethylene Exposure: A Meta-Analysis of Neurobehavioral Deficits in Occupationally and Residentially Exposed Groups, Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A, 72, 13, S. 824-831

Birner G., Rutkowska A., Dekant W., 1996: N-Acetyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cysteine and 2,2,2-trichloroethene in humans after occupational exposure. Drug Metab Dispos 24, 41-48

CCOHS, Canadian Centre for Occupational Health and Safety, 1999: http://www.ccohs.ca/oshanswers/chemicals/chem_profiles/tetrachloroethylene/workin_g_tetra.html

Chiu, W. A., S. Micallef, A. C. Monster, and F. Y. Bois, 2007: Toxicokinetics of inhaled trichloroethylene and tetrachloroethylene in humans at 1 ppm: Empirical results and comparisons with previous studies. *Toxicol. Sci.* 95(1):23-36.

Dekant, W., M. Metzler, and D. Henschler, 1986: Identification of S-1,2,2-trichlorovinyl-N-acetylcysteine as a urinary metabolite of tetrachloroethylene: Bioactivation through glutathione conjugation as a possible explanation of its nephrocarcinogenicity. *J. Biochem. Toxicol.* 1(2):57-72.

DECOS, Dutch Expert Committee on Occupational Standards, 2003: Tetrachloroethylene (PER); Health-based recommended occupational exposure limit, The Hague: Health Council of the Netherlands, 2003, publication no. 2003/01OSH.

DECOS, Dutch Expert Committee on Occupational Standards, 2004: Tetrachloroethylene (Per) - 2; Health-based recommended occupational exposure limit for short-term exposure, The Hague: Health Council of the Netherlands, 2004, publication no. 2004/03OSH.

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, 1996: MAK- und BAT-Werte-Liste 1996, Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 32, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, 1997: Tetrachlorethen, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, 25. Lieferung, Wiley-VCH Verlag, Weinheim

ECB, European Chemicals Bureau, 2008: European Union Risk Assessment Report: Tetrachloroethylene. Draft Human Health Report, R021_0712_hh, http://ecb.jrc.ec.europa.eu/documents/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/DRAFT/R021_0712_env_hh.pdf

Franchini, I., Cavatorta, A., Falzoi, M., Lucertini, S. und Mutti, A., 1983: Early indicators of renal damage in workers exposed to organic solvents, *Int Arch Occup Environ Health*; 52: S. 1-9

Hake, C. L. und Stewart, R. D., 1977: Human exposure to tetrachloroethylene: Inhalation and skin contact, *Environ Health Perspect*; 21: S. 231-238

HSE, Health and Safety Executive, 2005: EH40/2005 Workplace exposure limits, new and revised WELs in force from October 2007 <http://books.hse.gov.uk/hse/public/saleproduct.jsf?catalogueCode=9780717629770>

IUCLID-Dataset, 2000: tetrachloroethylene, European Commission, European Chemical Bureau, in: ESIS, European chemical Substances Information System, <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/>

Kalberlah, F. und Griem, P., 1999: Tetrachlorethen, mit einem Addendum von Gfatter, S., und Schneider, K., 2004, in: Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen. Ergänzbare Handbuch toxikologischer Basisdaten und ihrer Bewertung, 1. und 9. Erg.-Lfg., Eikmann, Heinrich, Heinzow, Konietzka (Hrsg.); Erich Schmidt Verlag, Berlin

Kyyronen P, Taskinen H, Lindbohm ML, Hemminki K, Heinonen OP (1989): Spontaneous abortions and congenital malformations among women exposed to tetrachloroethylene in dry cleaning. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 43: S. 346-51

Lauwerys R, Herbrand J, Buchet JP, Bernard A, Gaussin J. 1983: Health surveillance of workers exposed to tetrachloroethylene in dry-cleaning shops. *Int Arch Occup Environ Health*, 52: S. 69-77

Ling, S. und Lindsay, W. A., 1971: Perchloroethylene burns. *British Medical Journal*, 3: S. 115

Lynge, E., Tinnerberg, H., Rylander, L., Romundstad, P. et al., 2011: Exposure to Tetrachloroethylene in Dry Cleaning Shops in the Nordic Countries, *Ann Occup Hyg*, 2011, 55 (4), 387-96, doi: 10.1093/annhyg/meq101, first published online February 3 2011

Maronpot, R. R., Fox, T., Malarkey, D. E. et al. 1995: Mutations in the ras proto-oncogene: clues to etiology and molecular pathogenesis of mouse liver tumors. *Toxicology* 101:125-156

Morgan, B., 1969: Dangers of perchloroethylene. *British Medical Journal*, 2: S. 513

Mutti A, Alinovi R, Bergamaschi E, et al., 1992: Nephropathies and exposure to perchloroethylene in drycleaners, *Lancet*; 340: S. 189-193

Nakai, J. S., Stathopoulos, P. B., Campbell, G. L. et al., 1999: Penetration of chloroform, trichloroethylene, and tetrachloroethylene through human skin, *J Toxicol Environ Health A* 58: S. 157–170

NEG-DECOS, The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and The Dutch Expert Committee on Occupational Standards, 2003: Tetrachloroethylene (Per), Stockholm: National Institute for Working Life.

NPI, National Pollutant Inventory, 2001: Tetrachloroethylene, Australian Government, Department of Sustainability, Environment, Water, Population and Communities, <http://www.npi.gov.au/substances/tetrachloroethylene/index.html>

OSHA, Occupational Safety & Health Administration, 2006: Occupational Safety and Health Standards, U.S. Department of Labor, http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=STANDARDS&p_id=9993

Palacek, I., 1970: So-called chemical asthma. *Arh Hig Rada Toksikol*, 21, S. 161-166.

Riihimäki, V. und Pfaffli, P., 1978: Percutaneous absorption of solvent vapors in man. *Scand J Work Environ Health* 4: S. 73–85.

Rowe, V. K., McCollister, D., Spencer, H. C. et al., 1952: Vapor toxicity of tetrachloroethylene for laboratory animals and human subjects, *AMA Arch Ind Hyg*, 5: S. 566-579.

SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, 2009: Recommendation of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Tetrachloroethylene (Perchloroethylene), SCOEL/SUM/133, <http://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=153&langId=en&intPagelId=684>

Stewart, R. D., Gay, H. H., Erley, D. S., Hake, C. L und Schaffer, A. W, 1961: Human exposure to tetrachloroethylene vapour, Arch Environ Health; 2: S. 40-46

Stewart, R. D. und Dodd, H. C., 1964: Absorption of carbon tetrachloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methylene chloride, and 1,1,1-trichloroethane through the human skin. Am Ind Hyg Assoc J, 25: S. 439-446

Stewart, R. D., Baretta, E. D., Dodd, H. C und Torkelson, T. R., 1970: Experimental human exposure to Tetrachloroethylene, Archives of Environmental Health, 20: S. 225–229

Stewart, R. D., Hake, C. L., Forster, H. V et al., 1981: Tetrachloroethylene: Development of a biologic standard for the industrial worker by breath analysis. Cincinnati, OH: National Institute for Occupational Safety and Health, Contract no. HSM 99-72-84. NIOSH-MCOW-ENVM-PCE-74-6.NTIS No. PB82-152166, zitiert nach ATSDR, 1997

UK, 2008: Tetrachloroethylene, Annex XV Restriction Report, Submitted by United Kingdom, 30th November 2008, http://echa.europa.eu/chem_data/transit_measures/annex_xv_trans_reports_en.asp

US-EPA, United States Environmental Protection Agency, 2008: Toxicological Review of Tetrachloroethylene (Perchloroethylene), In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS), External Review Draft, EPA/635/R-08/011A, Washington, DC, http://oaspub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=475838

US-EPA, United States Environmental Protection Agency, 2010: Review of the Environmental Protection Agency's, Draft IRIS Assessment of Tetrachloroethylene, Committee to Review EPA's Toxicological Assessment of Tetrachloroethylene; National Research Council, <http://www.nap.edu/catalog/12863.html>

Vail, J. T., 1974: False-negative reaction to patch testing with volatile compounds (letter), Arch Dermatol, 110, S. 130

Volkel, W., M. Friedewald, E. Lederer, A. Pahler, J. Parker, and W. Dekant. 1998: Biotransformation of perchloroethene: Dose-dependent excretion of trichloroacetic acid, dichloroacetic acid, and N-acetyl-S-(trichlorovinyl)-cysteine in rats and humans after inhalation. Toxicol. Appl. Pharmacol. 153(1):20-27.

Vyskocil A, Emminger S, Tejral J, Fiala Z, Ettlerova E, Cermanova A.,1990: Study on kidney function in female workers exposed to perchloroethylene. Hum Exp Toxicol, 9: S. 377-380

WHO, World Health Organization, 2006: Tetrachloroethylene, Concise International Chemical Assessment Document 68, http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicads_alphabetical/en/index.html