

**Tetrachlorethylen  
(CAS-NR.: 127-18-4)**

**Vorbemerkungen:**

Grundlage dieser Bewertung von Tetrachlorethen (PER) sind die MAK-Begründungen von 1986 [GREIM, 1986], von 1988 [GREIM, 1988] und von 1997 [GREIM, 1997] sowie das EG-Risk Assessment Document von 1996 [EG, 1996].

Der Epidemiologie-Teil zur Reproduktionstoxizität von PER basiert zusätzlich auf den folgenden Literatur-Recherchen:

OSH-ROM	07 / 2000;
CISDOC	07 / 2000;
HSELINE	07 / 2000;
NIOSH TIC	09 / 1998 (kein update);
MEDLINE	09 / 2000;
TOXLINE PLUS	04 / 2000.

Der Dampfdruck von Tetrachlorethen beträgt 19 hPa bei 20°C.

Die Dampfsättigungskonzentration liegt bei 129.182 mg/m<sup>3</sup> (20°C).

Umrechnungsfaktor: 1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) = 6,892 mg/m<sup>3</sup>    1 mg/m<sup>3</sup> = 0,145 ml/m<sup>3</sup> (ppm)

**Metabolismus:**

PER wird inhalativ, über die Haut und aus dem Magen-Darm-Trakt gut resorbiert und von Mensch und Tier weit überwiegend in unveränderter Form wieder ausgeatmet. Nur ein geringer Teil des resorbierten PER wird vorwiegend oxidativ und in sehr geringem Maße auch reduktiv metabolisiert. Die oxidativen Metaboliten scheinen für die lebertoxische und leber-kanzerogene Wirkung bei der Maus und die reduktiven Metaboliten für die nierentoxische und nierentumorogene Wirkung bei der Ratte verantwortlich zu sein [GREIM, 1997].

**Genotoxizität:**

Tetrachlorethen (PER) ist im Ames-Test mit und ohne Zusatz von S9-Mix nicht mutagen. Nur unter reduktiver Bioaktivierung kommt es im Ames-Test zu einer deutlich erhöhten Revertanzahl, bedingt durch die Entstehung reaktiver Metaboliten wie 1,2,2-Trichlorvinylcystein, 1,2,2-Trichlorvinyl-N-acetylcystein und 1,2,2-Trichlorvinylglutathion [GREIM, 1997].

Die Perfusion von Rattenlebern mit PER führte zur Bildung von 1,2,2-Trichlorvinylglutathion und dessen Ausscheidung in der Gallenflüssigkeit. Nach Präinkubation der steril gewonnenen Gallenflüssigkeit mit Rattennieren-Mikrosomen wirkte die Gallenflüssigkeit mutagen im Ames-Test [GREIM, 1997].

Negativ verliefen ein L5178Y Maus-Lymphom-Test, ein Chromosomenaberrations- und SCE-Test an CHO-Zellen sowie UDS-Tests an Ratten- und Mäuse-Hepatozyten. Zwei Zelltransformationstests an BALB/c 3T3-Zellen verliefen ebenfalls negativ; die Bedeutung eines positiven Zelltransformationstests an Embryozellen der Fischer-Ratte sowie eines positiven UDS-Tests an Humanfibroblasten mit einem PER-Prüfmuster unbekannter Reinheit ist unklar [EG, 1996].

Im Comet-Assay an peripheren Humanerythrozyten erwies sich PER (1-5 mM = 165 - 825 µg/ml) sowohl mit als auch ohne Zusatz von S9-Mix als inaktiv. Am gleichen Zellsystem führte PER auch zu keinen Schwesterchromatid-Austauschen; 5 mM (825 µg/ml) wirkten jedoch zytotoxisch (verminderte Zellvitalität) [GREIM, 1997].

Im Augenmosaik-Test an *Drosophila* führte PER nur zu einer marginalen Erhöhung der mitotischen Rekombinationsrate, was von den Autoren als primär zytotoxischer Effekt gewertet wurde [GREIM, 1997]. Ein SLRL-Test an *Drosophila* verlief negativ [EG, 1996].

Nach einmaliger i.p.-Gabe von 650-1300 mg PER/kg KGW wurden bei männlichen Mäusen 1 Stunde p.a. DNA-Einzelstrangbrüche in Leber und Niere, nicht jedoch in der Lunge, nachgewiesen, die Innerhalb von 24 Stunden repariert wurden [GREIM, 1997; EG, 1996].

Nach ein- oder fünfmaliger i.p.-Gabe von 17% oder 50% der LD50 kam es im Knochenmark von Mäusen zu keinen Chromosomenaberrationen [EG, 1996].

Nach ein- oder fünfmaliger Inhalation von PER (91,4 % rein) in Konzentrationen von 100 bzw. 500 ppm (690 bzw. 3450 mg/m<sup>3</sup>; 7 h/Tag) wurden marginal erhöhte Chromosomenaberrationsraten bei Ratten gefunden, deren Bedeutung unklar ist [EG, 1996].

Die Exposition von Ratten gegenüber 300 bzw. 500 ppm PER (2070 bzw. 3450 mg/m<sup>3</sup>; 6 h/Tag, 5 Tage/Woche, 52 Wochen) führte zu keinen Chromosomenaberrationen im Knochenmark [EG, 1996].

Nach zweimaliger oraler Gabe von je 1000 mg/kg KGW im 12-stündigen Abstand kam es bei männlichen Ratten zu keiner erhöhten DNA-Reparatursynthese in den Nierenzellen (Untersuchungszeitpunkt: 24 h nach letzter Applikation). Nach wiederholter Gabe von je 1000 mg/kg KGW über einen Zeitraum von 3 Wochen kam es bei männlichen Ratten zu einer verstärkten replikativen DNA-Synthese, was auf eine Zellproliferation in der Niere hinweist [EG, 1996].

Im Dominant-Letal-Test an Sprague-Dawley-Ratten wurden die Männchen (10 Tiere/Gruppe) für 7 h/Tag an 5 Tagen gegenüber PER-Konzentrationen von 0; 690 bzw. 3450 mg/m<sup>3</sup> exponiert und anschließend mit unbehandelten Weibchen verpaart. Etwa am 14. Gestationstag wurden die trächtigen Weibchen getötet und die Uteri untersucht (Zahl der untersuchten Weibchen ca. 13-19/Gruppe). Die

Trächtigkeitsraten und die Zahl der Implantationsverluste unterschieden sich nicht von den Kontrollwerten. Angaben zu toxischen Effekten der PER-Exposition sind in der Publikation nicht enthalten; daher könnte die Dosierung zu niedrig gewesen sein [EG, 1996].

Bei Personen, die beruflich gegenüber PER exponiert waren, wiesen die peripheren Lymphozyten keine erhöhten Raten an Chromosomenaberrationen oder SCEs auf [EG, 1996].

Bei einem Kollektiv von 10 Frauen, die in einem Chemischreinigungs-Betrieb beschäftigt waren, war der Anteil an dizentrischen Chromosomen in den peripheren Lymphozyten deutlich erhöht im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv (2,6/1000 bzw. 0,2/1000 Zellen) [GREIM, 1997].

#### DNA-Bindung:

Die Verabreichung von radioaktivem PER auf oralem (500 mg/kg KGW) oder inhalativem Wege (600 ppm = 4140 mg/m<sup>3</sup>, 6 h) führte bei der Maus zu keiner messbaren Bindung von PER an die Leber-DNA trotz der gleichzeitig vorliegenden maximalen makromolekularen Bindung; die Nachweisgrenze lag jedoch nur bei ca. 10-14,5 Alkylierungen/10<sup>6</sup> Nukleotiden.

Nach i.p.-Gabe von 1,4 mg <sup>14</sup>C-PER/kg KGW kam es zu einer schwachen DNA-Bindung in der Mausleber, die DNA-Bindung in Rattenleber, Maus- und Rattenniere und im Magen beider Spezies war deutlich schwächer. Gleichzeitig war die Bindung an Proteine ca. 3-40-fach und die Bindung an die RNA ca. 30-2000-fach höher. Daher ist nicht auszuschließen, dass die schwache DNA-Bindung ein Artefakt darstellt bedingt durch Verunreinigung der DNA mit RNA oder Protein oder bedingt durch einen Einbau markierten Materials über den C1-Pool [GREIM, 1997; EG, 1996].

#### Kanzerogenität:

##### Epidemiologische Daten:

Zur Frage der kanzerogenen Wirkung liegen eine Reihe von Kohortenstudien und von Fall-Kontroll-Studien an beruflich gegenüber PER exponierten Personen vor.

In den Kohortenstudien wurden u.a. eine signifikant erhöhte Sterblichkeit an Ösophaguskrebs sowie erhöhte Sterblichkeiten an Blasenkrebs, Intestinalkrebs, Lungenkrebs, Non-Hodgkin-Lymphom, Gebärmutterkrebs und Nierenkrebs festgestellt. Problem bei den Kohortenstudien ist die ungeklärte Frage der Confounder (Rauchen, Alkohol, Mischexpositionen) sowie die Tatsache, dass es sich um Mortalitätsstudien handelte. Dies führt dazu, dass nicht letale Krebserkrankungen wie der Nierenkrebs nur sehr schlecht erfassbar sind.

In einer Meta-Analyse zu den vorliegenden Fall-Kontroll-Studien konnte hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen einer Nierenkrebs-Erkrankung und einer Beschäftigung in chemischen Reinigungen ein signifikant erhöhtes Odds-Ratio von 1,47 errechnet werden. Eine klare Expositions-Wirkungs-Beziehung konnte jedoch nicht gezeigt werden [GREIM, 1997].

Im Rahmen einer neueren Populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie wurde der Zusammenhang zwischen dem PER-Gehalt im Trinkwasser (als Verunreinigung, die aus der Vinyl-Auskleidung der Wasserrohre stammt) und der Inzidenz an Tumoren von Lunge, Gehirn, Pankreas und Colon/Rectum untersucht. Es ergaben sich dabei Assoziationen zwischen der geschätzten kumulativen PER-Aufnahme der Tumorpatienten und der Tumorinzidenz in Lunge (OR 3,3 - 19,3) und Colon/Rectum (OR 1,7 - 2,0). Die Aussagekraft der Studie ist jedoch limitiert wegen der recht geringen Anzahl der untersuchten Tumorfälle (n = 326/Colon-Rectum; 252/Lunge; 37/Gehirn; 37/Pankreas) [Paulu et al., 1999].

#### Tierexperimentelle Daten:

Es liegt eine valide Kanzerogenesestudie an Ratte und Maus mit inhalativer Verabreichung vor. Die Tiere wurden für 6 h/Tag an 5 Tagen/Woche für 2 Jahre gegenüber PER-Konzentrationen von 0; 100 bzw. 200 ppm (Maus; 690 bzw. 1380 mg/m<sup>3</sup>) bzw. von 0; 200 oder 400 ppm (Ratte; 1380 bzw. 2760 mg/m<sup>3</sup>) exponiert. Die Körpergewichtszunahme blieb unbeeinträchtigt; die Überlebensraten waren bei Mäusen beiderlei Geschlechts und bei männlichen Ratten dosisabhängig verringert. Bei den Mäusen traten vermehrt Leberadenome und Leberkarzinome auf. Die Ratten wiesen erhöhte Raten an mononukleärer Leukämie und die männlichen Ratten außerdem eine leicht erhöhte Rate an tubulären Nierentumoren auf bei gleichzeitig erhöhter Inzidenz an tubulären Nierenschädigungen (vgl. Tabelle 1).

Während für die Lebertumoren bei der Maus die Metaboliten des oxidativen Metabolismus von PER verantwortlich gemacht werden, sind für die nierentoxischen Effekte bei der männlichen Ratte wohl die Metaboliten des reduktiven Stoffwechsels entscheidend [Greim, 1988]. Beim Menschen konnten nach Exposition gegenüber PER im Urin auch Metaboliten des Glutathionabhängigen Stoffwechselweges identifiziert werden; dies zeigt, dass diese nierentoxischen Folgeprodukte des PER auch im Menschen gebildet werden, wenn auch in deutlich geringeren Mengen als in der Ratte [BIRNER et al., 1996].

Tabelle 1: Kanzerogenitätsversuche mit Tetrachlorethen-Inhalation an Mäusen und Ratten.

Aufgeführt sind nur die Tumorbefunde, die eindeutige, bzw. für die Bewertung relevante Abweichungen von der Norm brachten (nach [GREIM, 1988])

Spezies, Geschlecht	Konzentration (ml/m <sup>3</sup> )	Überlebende Gesamtzahl	Tiere/	Tumorhäufigkeiten	
				hepatozelluläre Adenome	Karzinome (z.T. metastasierend)
Maus, m	0	36/50		3/48	1/48
	100	31/50		6/50	13/50
	200	19/50		2/50	36/50
Maus, w	0	46/50		12/49	7/49
	100	25/50		8/49	25/49
	200	32/50		19/50	26/50
Ratte, m	0	23/50		18/50	
	200	21/50		30/50	
	400	24/50		29/50	
Ratte, w	0	23/50		28/50	1/49 (4%)**
	200	20/50		37/50	3/49 (10,8%)**
	400	12/50		37/50	4/50 (22,4%)**

\* teils Adenome, teils Adenokarzinome

\*\* korrigierte Inzidenz in %

## Reproduktionstoxizität/Fertilitätsminderung:

### Fertilität / Epidemiologische Daten:

In einer dänischen Fall-Kontroll-Studie wurde der Zusammenhang zwischen Infertilität und beruflicher Tätigkeit bzw. Exposition von Paaren untersucht [RACHOOTIN und OLSEN, 1983]. Frauen, die gegenüber „Trockenreinigungschemikalien“ exponiert waren, hatten ein ca. dreifach höheres Risiko einer „idiopathischen“ Infertilität im Vergleich mit Frauen aus den Kontrollpaaren (Odds Ratio 3,0 (95% CI 1,2-7,4)). Nach Adjustierung unter Berücksichtigung von Alter, Bildung, Wohnort und Zahl der geborenen Kinder betrug das OR 2,7 (95% CI 1,0-7,1). Das unadjustierte OR für Männer aus chemischen

Reinigungen für Anomalien im Spermogramm betrug 1,0 (95% CI 0,5-2,0). Das OR für eine Time-to-pregnancy (TTP) länger als ein Jahr betrug nicht adjustiert 1,6 (95%CI 0,9-2,9) für exponierte Frauen und 1,2 (95% CI 0,7-1,9) für exponierte Männer. Detaillierte Angaben zur Exposition liegen nicht vor.

Diese Studie lässt reproduktionstoxische Effekte des Tetrachlorethylens möglich erscheinen, Rückschlüsse für eine Einstufung können wegen fehlender Dosis-Wirkungs-Beziehungen und inkonsistenter Befunde aber nicht gezogen werden.

In die Studie wurden 1069 Paare, die sich 1977-1980 wegen Fertilitätsstörungen in Behandlung begaben, sowie 4305 Paare mit Geburt eines gesunden Kindes im Zeitraum 1977-1978 aus der gleichen Klinik über ein klinisches Register einbezogen. Die Response-Rate lag in beiden Gruppen bei 87%. Es wurden die Daten von 927 Fallpaaren und 3728 Kontrollpaaren, die mittels postalischem Fragebogen und Klinikunterlagen erhoben wurden, ausgewertet. Die Paare wurden u.a. nach der beruflichen Tätigkeit im Jahr vor dem Klinikbesuch und nach der am längsten ausgeübten beruflichen Tätigkeit gefragt. Der Fragebogen erfasste die Exposition gegenüber 15 chemischen und physikalischen Faktoren und drei spezifische Arbeitsprozesse. Als Exposition wurde der Kontakt mit der Chemikalie mindestens einmal pro Woche für mindestens ein Jahr definiert.

In einer kalifornischen Studie [ESKENAZI et al., 1991 b] wurden die Effekte einer Tetrachlorethylenexposition auf die Ejakulatqualität untersucht. In die Untersuchung wurden Spermogrammbefunde von 34 Chemischreinigern sowie 48 Arbeitern aus Wäschereien einbezogen, wobei im Spermogramm jeweils 17 Parameter bestimmt wurden. Die Korrelation der Befunde erfolgte mit der Tetrachlorethylenkonzentration in der Exhalationsluft und einem Expositionsindex basierend auf den Arbeitsaufgaben in den letzten drei Monaten. Sowohl bei den Chemischreinigern als auch den Wäschereiarbeitern betrug die durchschnittliche Spermatozoenkonzentration über 80 Millionen/ml, jedoch wies ein viertel in jeder Gruppe eine Oligospermie auf. Der Anteil abnormal geformter Spermatozoen war in beiden Gruppen ähnlich, jedoch waren die Spermatozoköpfe der Reiniger signifikant häufiger rund ( $t = -3,29$ ;  $p = 0,002$ ) und weniger häufig schmal als die der Wäschereiarbeiter ( $t = 2,35$ ;  $p = 0,02$ ). Der durchschnittliche Anteil motiler Spermatozoen lag in beiden Gruppen über 60%. Die Spermatozoen der Chemischreiniger bewegten sich mit größerer Amplitude der seitlichen Kopfverlagerung als die der Wäschereiarbeiter ( $t = -1,73$ ;  $p = 0,09$ ). Bei der Anwendung des Modells der multiplen Regression korrelierte Tetrachlorethylen in der Exhalationsluft statistisch signifikant positiv mit der Amplitude der seitlichen Kopfverlagerung, der Konzentration, der Gesamtzahl und Motilität der Spermatozoen und negativ mit der Wahrscheinlichkeit von abnormalen oder schmalen Spermatozoen. Bei den meisten Parametern gab es keine Abweichungen zwischen Tetrachlorethylenexponierten und den Kontrollen. Die vorkommenden Abweichungen der Befunde in beiden Gruppen waren im Allgemeinen sehr gering und oft nur von marginaler statistischer Signifikanz. Inwieweit solche Befunde zu einer Beeinträchtigung der Fertilität führen ist nach der Fachliteratur als offen zu bezeichnen.

Unter Verwendung von in Interviews erhobenen Angaben haben ESKENAZI et al. (1991 a) Reproduktionsanamnesen der weiblichen Partner von 17 in chemischen Reinigungen Beschäftigten mit denen von 32 Wäschereiangestellten verglichen. Das Studienkollektiv rekrutierte sich aus den weiblichen Partnern aus den Kohorten, die 1991 an einer Studie zum Einfluss von Perchloroethylen auf die Ejakulatqualität teilgenommen hatten [Eskenazi et al. 1991 b). Ca. 65% bzw. 90% der Frauen waren Lateinamerikanerinnen. Beide Gruppen berichteten über eine ähnliche Anzahl von Schwangerschaften, Lebendgeburten und Spontanaborten und hatten bei nahezu identischen standardisierten Fertilitätsratios eine wesentlich höhere Fertilitätsrate als es dem vergleichbaren amerikanischen Nationalstandard entsprach. Es gab einige Anzeichen einer verlängerten Time-to-pregnancy für die Gruppe der in chemischen Reinigungen beschäftigten Partner. Die geringen Effekte scheinen auf einen (nicht signifikanten) Einfluss auf die männliche Fertilität hinzuweisen. Für einstufigsrelevante Schlussfolgerungen ist der Probenumfang zu klein und sind die Befunde zu geringfügig.

SALLMEN et al. (1995) beschreiben in einer retrospektiven Time-to-pregnancy (TTP) – Studie bei als gegenüber Tetrachlorethylen hochexponiert eingestuften Frauen (n = 7) eine statistisch nicht signifikante Verminderung der Fekundabilität (Incidence Density Ratio: 0,69; 95% CI 0,31-1,52). Die Schwangerschaften lagen 8 bis 18 Jahre zurück, so dass Recall Bias nicht ausgeschlossen werden können. Die Autoren räumen darüber hinaus auch Response Bias ein.

An der Studie nahmen 235 (66%) der Angeschriebenen (Fälle und Kontrollen aus der Abortstudie von LINDBOHM et al., 1990) teil. Nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien konnten die Daten von 197 Frauen in die Auswertung einbezogen werden. Die Studienpopulation rekrutierte sich aus Frauen, deren Lösungsmittelexposition im Zeitraum von 1965-1983 mittels biologischem Monitoring überwacht worden war, in Verbindung mit Geburten- und Krankenhausregistern der Jahre 1973-1983 sowie des Fehlbildungsregisters. Mittels postalischem Fragebogen wurden die Frauen nach Time-to-pregnancy und anderen Faktoren gefragt wie Planung der Schwangerschaft, Koitusfrequenz, Kontrazeption, Rauchen, Alkohol- und Kaffeekonsum sowie Rauchen und relevante Erkrankungen des Partners. Daten zu Reproduktionsanamnese und Gesundheitsstatus wurden der früheren Studie entnommen. Auf Basis der Eigenauskunft sowie verfügbarer Daten des Biomonitoring wurde von 2 Experten eine Klassifizierung der Frauen nach wahrscheinlichen Expositionen vorgenommen, zunächst in nicht, potentiell und exponiert, später ging die potentiell exponierte Gruppe in die nicht exponierte ein. Die quantitative Expositionsabschätzung erfolgte auf der Basis der Häufigkeit des Umganges mit den Lösungsmitteln und der Information über typische Expositionshöhen bei den jeweiligen Tätigkeiten:

hoch: täglicher Umgang oder 1-4 Tage/Woche bei hoher (gemessener) Exposition

gering: Umgang 1-4 Tage/Woche bei geringer (gemessener) Exposition

keine Umgang seltener als einmal pro Woche.

SALLMEN et al. (1998) stellten in einer retrospektiven Time-to-pregnancy-Studie bei Tetrachlorethylenbelastung der Männer eine statistisch nicht signifikante Reduzierung der Fruchtbarkeit fest. Die Fekundabilitätsrate betrug bei niedriger

Exposition 0,86 (95% CI 0,4-1,84; n = 9), bei hoher/intermittierender Exposition 0,68 (95% CI 0,3-1,53; n=8) adjustiert nach kurzem, langem oder unregelmäßigem Menstruationszyklus der Partnerin, Alter bei Menarche, Koitusfrequenz, Alter der Partnerin sowie deren Exposition gegenüber organischen Lösungsmitteln. Die Zusammenhänge sind schwach und statistisch nicht signifikant. Da bei 31% der Männer die Expositionsabschätzung nur auf deren Angaben beruht, sind Fehlklassifikationen nicht auszuschließen. Response Bias können nach Angaben der Autoren ebenfalls nicht ausgeräumt werden. Die Richtung der potentiellen Response und Recall Bias kann nicht eingeschätzt werden. Selektion Bias sind möglich, da sterile Paare nicht in die Untersuchung einbezogen wurden. Der Publikation von TASKINEN et al. (1989), der dieselbe Kohorte zu Grunde lag, ist zu entnehmen, dass außerdem von einer erheblichen Mischexposition auszugehen ist.

282 Paare konnten unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien in die Studie einbezogen werden. Die Informationen über Familienstand und Ehefrauen der männlichen Studienpopulation wurden über ein Bevölkerungsregister erhalten. Mittels Personenidentifikationsnummern der Frauen waren die notwendigen Daten aus Geburten-, Krankenhaus- und Fehlbildungsregister verfügbar. Diese Informationen wurden der Studie von TASKINEN et al. (1989) entnommen. Den Frauen wurde mittels Fragebogen Fragen nach Time to Pregnancy und relevanten Faktoren gestellt wie nach Planung der Schwangerschaft, Koitusfrequenz, Kontrazeption, Lebensstilfaktoren, Rauchen und Erkrankungen des Partners. Die Reproduktionsanamnese wurde in der früheren Studie erfasst und ergänzende Fragen gestellt zur Gesundheitsanamnese und zum Menstruationszyklus. Die vorliegenden Erkenntnisse zu den Arbeits- und Expositionsbedingungen zu Beginn der Schwangerschaft in den früheren Studien wurde ergänzt durch Befragung der Partner zu den Arbeitsbedingungen in den 12 Monaten vor Empfängnis.

Die Expositionsabschätzung erfolgte auf der Basis der Tätigkeitsbeschreibung, Angaben zum Gebrauch von Lösungsmitteln, der Häufigkeit des Umgangs mit dem Lösungsmittel, unterstützt durch Daten aus dem biologischen Monitoring:

hoch/häufig: täglicher Umgang oder das Biomonitoring ergab eindeutige Exposition (oberhalb des Referenzwertes für die Allgemeinbevölkerung)

mittel: Umgang 1-4 Tage/Woche und das Biomonitoring ergab mittlere bis niedrige Exposition

gering: seltener Umgang.

ZIELHUIS (1989) beschreibt bei in chemischen Reinigungen beschäftigten Frauen (n=68) im Vergleich mit Frauen aus Wäschereien (n=76) erhöhte Risiken für:

	<b>OR</b>	<b>90% CI</b>
Menorrhagie	3,0	1,6-5,6
Dysmenorrhoe	1,9	1,1-3,5
praemenstruelles Syndrom	3,6	1,5-8,6
außergewöhnliche Zykluslänge	2,3	1,2-4,4



Als Confounder wurden u.a. Alter, Zahl der Kinder, Gesundheitsanamnese, Rauchen, Alkoholkonsum, Medikamente, sportliche Aktivitäten, Lebensbedingungen sowie Arbeitsbedingungen ausser Tetrachlorethylen-Exposition berücksichtigt. Die Aussagefähigkeit dieser Studie ist insbesondere durch fehlende Expositionsdaten limitiert.

Es wurden 592 Frauen, die in chemischen Reinigungen oder Wäschereien arbeiteten mittels postalischem Fragebogen angeschrieben. 471 (80%) der Frauen antworteten. Unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien (u.a. Schwangerschaft, chronische Erkrankungen, gynäkologische Operationen, Einnahme hormonaler Kontrazeptiva) konnten nur Daten von 68 Exponierten und 76 Kontrollpersonen in die Analyse einbezogen werden.

### **Fertilität / Tierexperimentelle Daten:**

Im Rahmen einer 2-Generationen-Studie wurden Wistar-Ratten beiderlei Geschlechts gegenüber PER-Konzentrationen von 0; 100; 300 bzw. 1000 ppm (690; 2070 bzw. 6900 mg/m<sup>3</sup>) für 6 h/Tag an 5 Tagen/Woche für 11 Wochen vor der Verpaarung und anschließend täglich während der 21-tägigen Paarung exponiert. Die Männchen wurden bis zur Tötung und die Weibchen bis zum 20. Gestationstag weiterexponiert. Die Exposition der Weibchen wurde dann bis zum 6. Tag p.p. unterbrochen und dann für 7 Tage/Woche ca. bis zum 29. Lebenstag der F1-Tiere fortgesetzt. Dann wurden die F1-Tiere für die nächste Paarungsperiode ausgesucht und nach obigem Schema behandelt. Insgesamt wurden 3 verschiedene F2-Würfe produziert: F2A (Behandlung wie bei Produktion des F1-Wurfes, jedoch in 1000 ppm-Gruppe keine Exposition der Weibchen während der Laktation); F2B (Paarung nach vorheriger mindestens 2-wöchiger täglicher Exposition (6 h/Tag) gegenüber 0; 300 bzw. 1000 ppm; Exposition der trächtigen Tiere bis zum Tag 20 der Trächtigkeit; keine Exposition während der Laktation); F2C (Paarung von Männchen der Kontrolle bzw. der 1000 ppm-Gruppe mit Kontroll-Weibchen).

Als Vergiftungssymptome wurden in der 300 ppm-Gruppe gesträubtes Fell und erhöhte Atemfrequenz und in der 1000 ppm-Gruppe ausserdem Speichelfluss und verminderte Spontanaktivität festgestellt; bei den laktierenden Weibchen der F0-Generation führte die hohe PER-Konzentration zu einer Sedierung und in der Folge zu einer Vernachlässigung der Jungtiere. Dies hatte wiederum ein signifikant erniedrigtes Körpergewicht der F1-Tiere zur Folge.

Das Leber- und Nierengewicht war bei den Männchen der F0- und der F1-Elterngeneration bei 1000 ppm erhöht und bei den männlichen F1-Elterntieren war ab 300 ppm das absolute Hodengewicht signifikant erniedrigt. Histopathologische Veränderungen wurden nur in der Niere bei den Männchen der 1000 ppm-Gruppen gefunden.

Die Fertilität der F0- und der F1-Tiere, der Paarungsverlauf sowie die Länge der Trächtigkeit blieben unbeeinträchtigt. In den 1000 ppm-Gruppen war jedoch der Anteil der lebendgeborenen Jungtiere signifikant erniedrigt im Vergleich zu den Kontrollen:

Wurf	Anteil	Lebendgeborene/Kontrolle	Anteil Lebendgeborene/1000 ppm
F1	224/226	(99 %)	206/222 (91 %)
F2A	264/274	(96 %)	165/191 (86 %)
F2B	220/233	(94 %)	125/158 (80 %)
F2C	218/220	(99 %)	201/209 (96 %)

Außerdem war die Zahl der Würfe mit nur lebendgeborenen F1-Jungtieren bei 1000 ppm signifikant erniedrigt im Vergleich zur Kontrolle (12/21 (57 %) versus 21/23 (91 %)). Das Körpergewicht der F1- sowie der F2A- und F2B-Jungtiere der 1000 ppm-Gruppe war bei der Geburt um ca. 10 % und am Ende der Laktationsperiode ca. 20 % niedriger als bei den Kontrollen. Am Tag 6 post partum (bei Wiederaufnahme der Exposition) wiesen die F1-Jungtiere der 1000 ppm-Gruppe neben der erhöhten Sterblichkeit (50 % versus 10 % bei den Kontrollen) und dem gestörten Körperwachstum auch Anzeichen einer Sedierung auf. In der 300 ppm-Gruppe waren die F1- und F2A-Jungtiergewichte ebenfalls verringert, jedoch in geringerem Ausmaß als in der 1000 ppm-Gruppe. Bei den F2-Würfen waren die Wurfgröße signifikant erniedrigt und der Anteil an Verlusten eines kompletten Wurfes erhöht. Bei den F1- und F2-Jungtieren wurden keine toxikologisch relevanten behandlungsbedingten Veränderungen bei der makroskopischen und mikroskopischen Befundung der Tiere oder bei den relativen Organgewichten festgestellt [TINSTON, 1995; GREIM, 1997; EG, 1996].

Die inhalative Exposition von weiblichen Sprague-Dawley-Ratten oder Neuseeland-Kaninchen gegenüber 500 ppm PER (3450 mg/m<sup>3</sup>, 7 h/Tag, 5 Tage/Woche, 3 Wochen vor der Paarung und anschließend über die gesamte Gestationszeit) blieb ohne Einfluss auf die weibliche Fertilität [HARDIN et al., 1981].

Die inhalative Exposition von weiblichen Long Evans Ratten gegenüber 1000 ppm PER (6900 mg/m<sup>3</sup>, 6 h/Tag, 5 Tage/Woche, 23 Tage vor der Paarung) hatte ebenfalls keine Beeinträchtigung der Fertilität zur Folge [EG, 1996; TEPE et al., 1980].

Auch die Exposition von weiblichen Albino-Ratten gegenüber PER-Konzentrationen von 0; 70; 230 bzw. 470 ppm (483; 1587 bzw. 3243 mg/m<sup>3</sup>, 8 h/Tag, 5 Tage/Woche, 7 Monate) führte hinsichtlich der Parameter Zahl der Würfe/Tier und Anzahl Jungtiere/Wurf zu keiner Abnahme der weiblichen Fertilität [CARPENTER, 1937].

### **Entwicklungsschädigung / Epidemiologische Daten:**

Mütterliche Exposition:

HEMMINKI et al., (1980) glichen die Angaben von Mitgliedern der finnischen Gewerkschaft der Chemiarbeiter (9000 Frauen) mit dem klinischen Entlassungsregister, welches Informationen über alle wegen eines Spontanabortes stationär behandelten Patienten enthält, für den Zeitraum 1973-1976 ab. Darunter waren sieben Frauen, die in Wäschereien arbeiteten. Bezogen sowohl auf die

Gesamtzahl der Geburten als auch der Schwangerschaften war die Rate der Spontanaborte bei Arbeiterinnen in Wäschereien im Vergleich mit allen finnischen Frauen signifikant erhöht (16,67% vs. 7,98%,  $p < 0,05$  bzw. 8,54% vs. 5,52%,  $p < 0,01$ ). Confounder wurden nicht berücksichtigt und Angaben zur Exposition fehlen. Eine einstufigsrelevante Interpretation kann nicht erfolgen.

In einer folgenden Studie [LINDBOHM et al., 1984] wurden Spontanaborte nach beruflicher Exposition der Frauen und ihrer Männer analysiert. Die Entlassungsdaten der finnischen Kliniken bezüglich Spontanaborten für den Zeitraum 1973-1976 wurden mit Informationen über den Beruf gekoppelt. Die Daten wurden aus einem nationalen Register von 1975 gewonnen. 416 Schwangerschaften wurden bei Frauen in Wäschereien identifiziert. Das relative Risiko für Spontanaborte betrug bei Wäschereiarbeiterinnen 1,48 (95% CI 1,09-2,02;  $p < 0,05$ ) im Vergleich mit im Service arbeitenden Frauen. In keiner der beiden finnischen Studien wurde die Exposition eingeschätzt. Im Rahmen einer großen kanadischen Studie [McDONALD et al., 1986, 1987] wurden 1982 bis 1984 über 56000 Frauen aus 11 geburtshilflichen Kliniken zu Schwangerschaftsverläufen und Geburten sowie beruflichen Faktoren und relevanten Confoundern befragt. Während von den Frauen nach Entbindung 90% am Interview teilnahmen, waren es bei den wegen eines Spontanaborts behandelten nur 75%. Die Analyse der Daten ergab für in Wäschereien und chemischen Reinigungen Arbeitende zusammen kein erhöhtes Risiko für Spontanaborte. Die Berechnungen beziehen sich auf 100 gegenwärtige Schwangerschaften mit 8 Aborten (RR 1,18) und 123 vorhergehende Schwangerschaften mit 31 Aborten (RR 1,02). Die logistische Regression berücksichtigte außerberufliche Confounder. Die Kritik an der Studie umfasst Selektion Bias, das Fehlen detaillierter Angaben zur Exposition, sowie das generelle Problem, dass frühe Aborte, die keine stationäre Behandlung erforderlich machen in Krankenhausregistern nicht erfasst werden.

In einer italienischen Kohortenstudie [BOSCO et al., 1987] wurden 67 Frauen aus 53 chemischen Reinigungen mittels standardisiertem Fragebogen zu Exposition (Arbeitsaufgaben), Gesundheitszustand, Reproduktionsanamnese und Sozialstatus interviewt. Die Exposition wurde über die Bestimmung von Tetrachloressigsäure im Urin ermittelt. Als Kontrollgruppe dienten Hausfrauen aus der umgebenden Wohnbevölkerung ( $n=46$ ). Insgesamt waren negative Schwangerschaftsausgänge (niedriges Geburtsgewicht (unter 2500 g), Totgeburten, Fehlbildungen und Spontanaborte) nicht häufiger als in anderen Populationsgruppen Italiens. Der prozentuale Anteil an Spontanaborten bei den 56 Geburten der in den chemischen Reinigungen Beschäftigten war jedoch mit 5 zu 1 viermal so hoch wie bei der gematchten Kontrollgruppe. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant. Die Aussagefähigkeit der Studie ist auf Grund des geringen Probandenumfanges und Nichtbeachtung von Confoundern, speziell Rauchen und Alkoholkonsum, stark begrenzt. Außerdem gilt die Bestimmung von Tetrachloressigsäure im Urin aus heutiger Sicht als nicht besonders geeignet, die Tetrachlorethylenexposition darzustellen.

In einer finnischen Fall-Kontroll-Studie [KYYRÖNEN et al. 1989] wurde der Einfluss einer Tetrachlorethylen-Exposition während des ersten Trimesters der Schwangerschaft auf den Schwangerschaftsausgang hinsichtlich der Endpunkte Spontanaborte und Fehlbildungen untersucht. Im Ergebnis wurde ein signifikanter

Zusammenhang zwischen Exposition und Spontanaborten gefunden. Das adjustierte Odds Ratio betrug bei "hoher" Exposition für Spontanaborte 3,4 (95% CI: 1,0 - 11,2,  $p < 0,05$ ). Als Confounder wurden häufiges schweres Heben, häufiger Alkoholkonsum und häufige Verwendung anderer Lösungsmittel berücksichtigt. Für Fehlbildungen (24 Fälle) bei Tetrachlorethylen-Exposition ergab sich mit einem Odds Ratio von 0,8 (95% CI: 0,2 - 3,5) keine positive Assoziation. Das Ergebnis beruht auf einer kleinen Zahl von als hochexponiert eingestuften Beschäftigten (9 Fälle, 6 Kontrollen). Response und Reporting Bias sowie Fehlklassifikationen bei der Exposition lassen sich in dieser Studie nicht ausschließen.

Fälle und Kontrollen rekrutierten sich aus 5700 in Wäschereien und chemischen Reinigungen beschäftigten Frauen im Zeitraum von 1973 bis 1983 mit record-linkage Identifikation über Krankenhaus- und Fehlbildungsregister. Nach randomisierter Wahl jeweils einer Schwangerschaft für jede in Frage kommende Beschäftigte sowie Ermittlung der Exposition im ersten Trimester und Confoundern (schweres Heben, Exposition gegenüber anderen Lösungsmitteln, Rauchen, Alkoholkonsum, Temperatur am Arbeitsplatz, fieberhafte Erkrankungen, Nulliparität) mittels postalischem Fragebogen bestand die endgültige Studienpopulation aus 130 Fällen und 289 altersgematchten Kontrollen für Spontanaborte sowie 24 Fällen und 93 altersgematchte Kontrollen für Fehlbildungen. Es wurden zwei Expositionskategorien gebildet:

- hoch: Die Arbeitsaufgaben beinhalteten chemisches Reinigen für durchschnittlich wenigstens eine Stunde pro Tag oder Umgang mit Tetrachlorethylen wenigstens einmal pro Woche
- niedrig: Die Arbeitsaufgaben schlossen Mangeln oder Fleckenentfernen in einer Chemischen Reinigung ein oder Umgang mit Tetrachlorethylen seltener als einmal/Woche.

Zur Unterstützung der Expositionsabschätzung wurden Biomonitoringdaten (Tetrachlorethylen im Blut) von 7 Personen der Studienpopulation herangezogen. Allgemein lag das durch Biomonitoring bei 750 Beschäftigten ermittelte Expositions-niveau in chemischen Reinigungen in Finnland in den Jahren 1977-83 mit 4% über dem damaligen finnischen Grenzwert von 2,5  $\mu\text{mol}$  Tetrachlorethylen/l Blut, mit 22% über 1,0  $\mu\text{mol/l}$  und insgesamt zu 91% über der Grenze zur Nichtexposition. Tetrachlorethylen-Messungen in der Luft im Bereich der Atemzone variierten von 3 bis 29 ppm bei der Bedienung der Maschinen mit gelegentlichen Spitzenkonzentrationen von 100 ppm für wenige Minuten und von 3 bis 19 ppm in der Raumluft allgemein.

AHLBORG (1990) untersuchte in einer Fall-Kontroll-Studie die reproduktionstoxische Wirkung von Tetrachlorethylen hinsichtlich der Endpunkte Spontanaborte, perinataler Tod, Fehlbildungen und Geburtsgewicht unter 1500 g bei weiblichen Beschäftigten in Wäschereien und Chemisch-Reinigungsbetrieben in Schweden. Die Studie ergab keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko von adversen Schwangerschaftsausgang bei Tetrachlorethylenexposition von weiblichen Beschäftigten in Chemisch-Reinigungsbetrieben. Auf Grund der nur geringen Anzahl sehr hoch exponierter Frauen (4 Fälle, 6 Kontrollen), die während des 1. Trimesters mindestens 2 Stunden/Woche die Maschinen bedienen, kann eine gewisse Risikoerhöhung jedoch nicht ausgeschlossen werden. Das Odds Ratio betrug hier

OR=1,5 (95% CI: 0,4 - 6,3), jedoch ohne statistische Signifikanz. Im Hinblick auf adverse Geburten weisen die Punktschätzungen mit OR=1,4 (95% CI: 0,4 - 5,3) für niedrige und OR=1,6 (95% CI: 0,4 - 7,1) für hohe Exposition auf eine mögliche Assoziation hin, ebenfalls ohne statistische Signifikanz. Die Odds Ratios hinsichtlich adversen Schwangerschaftsausganges betragen für die gesamte Studie jeweils 1,1 unabhängig von der Expositionshöhe mit 95% CI: 0,5 und 0,6 - 2,2 für hohe bzw. niedriger Exposition, hinsichtlich der Spontanaborte 1,0 (95% CI: 0,4 - 2,2) für niedrige und 0,9 (95% CI: 0,4 - 2,1) für hohe Exposition. Sie waren nach Rauchen, Alkoholkonsum, Schwangerschaftskomplikationen sowie frühere adverse Schwangerschaften adjustiert.

Die Studie umfasste eine Grund- und hinsichtlich der darin nicht erfassten Beschäftigten eine ergänzende Studie. Die Auswahl der Studienpopulation erfolgte im ersten Fall durch Anschreiben aller im schwedischen Postverzeichnis enthaltenen Wäschereien und Chemisch-Reinigungsbetriebe bezüglich weiblicher Angestellter, die im Zeitraum von 1973-83 mindestens einen Monat dort gearbeitet hatten, und Identifizierung von Fällen und Kontrollen über record-linkage mit Geburten-, Fehlbildungs- und Krankenhausregister. Von 7299 in der angegebenen Zeit beschäftigten Frauen rekrutierten sich im Ergebnis 46 Fälle und 106 Kontrollen. In der ergänzenden Studie erfolgte die Erfassung der Beschäftigten über die Berufs-Code-Klassifizierung innerhalb nationaler Zensusdaten von 1975 bis 1980 zu n = 5176. Nach Identifikation der Schwangerschaften über die medizinischen Register und Berücksichtigung der bereits in der Grundstudie erfassten Personen bestand die zusätzliche Studienpopulation aus 67 Fällen und 126 Kontrollen. In beiden Studien wurden Exposition, Arbeitsaufgaben und Confounder (z. B. Häufigkeit schweren Hebens, Raumtemperatur, Schwangerschaftskomplikationen Rauchen und Alkoholgenuss) mittels postalischem Fragebogen erhoben. Die Exposition während des 1. Trimesters wurde wie folgt klassifiziert:

hoch: Maschinenbedienung oder Fleckentfernung mit Tetrachlorethylen mindestens 2 Stunden/Woche oder Bügeln/Mangeln chemisch gereinigter Kleidung über 20 Stunden/Woche oder Reinigung und Füllen der Maschinen mindestens dreimal

niedrig: andere Arbeitsplätze von Tetrachlorethylen verwendenden Chemischen Reinigungen

Als "nicht exponiert" galten Angestellte in Betrieben, in denen kein Tetrachlorethylen verwendet wurde.

In einer weiteren finnischen Fall-Kontroll-Studie zum Zusammenhang von beruflichem Umgang mit Lösungsmitteln (allgemein und definierten) und Spontanaborten fanden LINDBOHM et al. (1990) ein erhöhtes, jedoch statistisch nicht signifikantes Risiko für hohe Tetrachlorethylenexposition: OR= 2,5 (95% CI: 0,6 - 10,5; p=0,22). Die Berechnung erfolgte unter Berücksichtigung der Variablen: frühere Spontanaborte, Parität, Rauchen, Alkoholkonsum und Exposition gegenüber anderen Lösungsmitteln. Die gesonderte Betrachtung von Frauen in Chemisch-Reinigungsbetrieben, die mit Trockenreinigungsarbeiten beschäftigt waren, ergab ein Odds Ratio von 2,7 (95% CI: 0,7-1,2; p=0,16). Die Studie unterstützt die Hypothese einer positiven Assoziation zwischen hoher Tetrachlorethylenexposition und Spontanaborten. Die statistische Power ist auf Grund geringer Fallzahlen und der

kleinen Studienpopulation für das separat betrachtete Lösungsmittel Tetrachlorethylen sehr gering. Eine Überlappung dieser Studienpopulation mit der von LINDBOHM et al. (1984) sowie KYRÖNEN et al. (1989) untersuchten ist nicht auszuschließen.

Die Studienpopulation wurde unter Verwendung folgender Quellen identifiziert: Biomonitoring-Survey im Zeitraum von 1965 bis 1983 bei Frauen, die gegenüber Lösungsmittel exponiert waren (n = 3245), Fehlbildungs-, Geburten- und Krankenhausregister. Mittels postalischem Fragebogen wurden Angaben zu beruflicher Exposition während des 1. Trimesters, Art des Lösungsmittels, Arbeitsaufgaben, Rauchgewohnheiten, Alkoholgenuß Erkrankungen während der Schwangerschaft und schwerem Heben erhalten. Es wurden zunächst drei Expositions-kategorien gebildet:

nicht exponiert: kein Umgang mit Lösungsmitteln;

potentiell exponiert: möglicher Umgang, aber keine definierte Exposition, keine Messung;

exponiert: Es liegen Expositionsmessungen und Angaben zur Art des Lösungsmittels vor.

In der endgültigen Analyse wurde die Gruppe der potentiellen Exposition der nicht exponierten zugeordnet. Hinsichtlich der Expositionshöhe wurden drei Niveaus festgelegt:

hoch: Umgang täglich oder 1-4 Tage/Woche bei hoher Exposition (Daten zum Biomonitoring oder verfügbare Arbeitsplatzmessungen)

niedrig: Umgang 1-4 Tage /Woche bei niedriger Exposition (wie oben)

keine: alle anderen

Zusätzliche Bewertung durch Expert-Judgment.

Die endgültige Studienpopulation bestand aus 73 Fällen und 167 Kontrollen (gematcht nach Alter und Konzeptionszeitraum), davon für Tetrachlorethylen aus 8 Fällen und 15 Kontrollen. 5 Fälle und 6 Kontrollen konnten der hoch exponierten Gruppe zugeordnet werden. Die Aufteilung nach Tätigkeitsgruppen ergab eine Subpopulation für Beschäftigte in Chemischen Reinigungen und Wäschereien von 5 Fällen und 6 Kontrollen, für Frauen, die darunter mit Trockenreinigungsarbeiten beschäftigt waren, 4 Fälle und 5 Kontrollen. Die Tetrachlorethylenkonzentration im Blut von Beschäftigten der Chemischen Reinigungen war mit 2,1 µmol/l (6 Proben) höher als bei anderen Tetrachlorethylenexponierten mit 0,43 µmol/l (7 Proben).

KYRÖNEN et al. (1989) und AHLBORG et al. (1990) haben ihre Studien im Rahmen eines „Common Nordic study protocol“ zum Zusammenhang zwischen den reproduktiven Endpunkten: Spontanabort, Fehlbildung, perinataler Tod und Geburtsgewicht unter 1500 g und der Exposition gegenüber Tetrachlorethylen durchgeführt, das außerdem eine entsprechende norwegische und dänische Studie beinhaltete. Die Untersuchungen sollten nach einheitlichem Studienprotokoll verlaufen, was jedoch auf Grund nationaler Unterschiede nicht in allen Punkten exakt eingehalten werden konnte. Grundsätzlich handelte es sich um Fall-Kontroll-Studien innerhalb einer Kohorte von weiblichen Beschäftigten in Chemisch-Reinigungsbetrieben und Wäschereien (in Dänemark ohne Wäschereien) mit record-

linkage zu nationalen Geburts-, Fehlbildungs- und Krankenhausregistern. OLSEN et al. (1990) haben diese Studien zusammenfassend bewertet. Es ergab sich nur für Finnland eine statistisch signifikante Erhöhung für Spontanaborte bei hoher Tetrachlorethylenexposition mit OR = 4,53 (95% CI: 1,11 - 18,5) (vgl. [KYYRÖNEN et al., 1989]). Das Odds Ratio über alle betrachteten Endpunkte, einschließlich Spontanaborte, in Finnland, Schweden und Dänemark ergab in Kombination eine signifikante Risikoerhöhung bei hoher Exposition mit OR = 2,95 (95% CI: 1,14 - 7,65), für Spontanaborte separat wurde eine nicht signifikante Odds Ratio von 2,88 (95% CI: 0,98 - 8,44) bei hoher Exposition errechnet. Die Daten waren hinsichtlich Parität, Rauchen und Alkoholkonsum adjustiert, die dänischen nur für Parität und Rauchgewohnheiten. In der norwegischen Studie waren keine Spontanaborte erfasst worden, die Odds Ratios für die anderen Endpunkte erreichten in keinem Fall statistische Signifikanz.

Die Beschreibungen der finnischen und schwedischen Studie erfolgte vorstehend. Die Informationen zur dänischen und norwegischen Studie wurden der Zusammenfassung von OLSEN et al. (1990) entnommen. Die dänische Studie wurde in Dänisch publiziert.

Im Unterschied zu den Untersuchungen in Finnland, Schweden und Norwegen, bei denen es sich um gematchte Fall-Kontroll-Studien handelte, waren in Dänemark alle Frauen aus Chemisch-Reinigungsbetrieben mit allen Schwangerschaften einbezogen worden. Im Beobachtungszeitraum 1979 bis 1983 wurden 1164 weibliche Beschäftigte mit 185 Schwangerschaften identifiziert von denen 143 Schwangerschaften ausgewertet werden konnten. Es wurden 10 Spontanaborte, 1 Fehlbildung und ein Fall mit niedrigem Geburtsgewicht beobachtet. Für hohe Tetrachlorethylenexposition ergaben sich 1 Spontanabort (6 Kontrollen) sowie 1 Fall (6 Kontrollen) für die übrigen Endpunkte. Die Odds Ratios waren jeweils erhöht, jedoch ohne statistische Signifikanz: OR = 2,52 (95% CI: 0,26 - 24,1) bzw. 3,92 (95% CI: 0,69 bis 22,4). Die Expositionsbeurteilung erfolgte retrospektiv nach Selbstauskünften über Fragebögen. Es wurden 2 Kategorien gebildet:

- niedrig: Arbeiten in Chemischen Reinigungen außerhalb der hoch exponierten Gruppe
- hoch: Chemisch-Reinigungsarbeiten oder Fleckenenentfernung mindestens 1 Stunde/Tag

In Norwegen wurden von 4100 Frauen mit 1805 Geburten aus Chemisch-Reinigungsbetrieben und Wäschereien im Zeitraum von 1972 bis 1984 455 identifiziert, die während der Schwangerschaft dort gearbeitet hatten. Die Anzahl der Schwangerschaften mit den Endpunkten niedriges Geburtsgewicht und Fehlbildungen betragen jeweils 7. Es sind keine Daten über Spontanaborte verfügbar. Jeder Fall wurde mit 2 Kontrollen gematcht. Die Expositionsabschätzung erfolgte durch Expert-Judgment nach Angaben der Arbeitgeber. Für hohe Exposition ergaben sich 1 Fall und 4 Kontrollen. Es wurde keine Risikoerhöhung gefunden. Hohe Exposition: Chemisch-Reinigungsarbeiten mindestens 2 Stunden/Woche oder Bügeln/Mangeln über 20 Stunden/Woche oder Verantwortlichkeit für Füllen und Reinigung der Maschinen.

Innerhalb einer kalifornischen Fall-Kontroll-Studie zum Zusammenhang zwischen Spontanaborten und Lösungsmittelexposition bei Frauen haben WINDHAM et al. (1991) für den Umgang mit Tetrachlorethylen ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte von  $OR (roh) = 4,7$  (95% CI: 1,1 - 21,1) gefunden bei 5 Fällen und 2 Kontrollen. Das Odds Ratio stieg auf 6,3 ( $p=0,04$ ) wenn die Frauen ihre Exposition auf Grund von Hautkontakt oder Geruch als intensiv eingestuft hatten. Wegen der kleinen Exponiertenzahlen bei der Tetrachlorethylenexposition (5/2) ist die statistische Power der Studie für die gefundene Assoziation jedoch gering. 4 der 7 exponierten Frauen waren gleichzeitig gegenüber Trichlorethylen exponiert. Die Berücksichtigung von potentiellen Confoundern war begrenzt, die Expositionserfassung unzureichend.

Als Fälle galten Frauen ab 18 Jahre mit Spontanaborten bis zur 20. Schwangerschaftswoche. Die Identifizierung der Aborte erfolgte auf Grund medizinischer Unterlagen und Laboruntersuchungen. Kontrollen waren Frauen mit Lebendgeburten. Angaben zu beruflicher Anamnese, Exposition, insbesondere hinsichtlich der Verwendung von Lösungsmitteln am Arbeitsplatz, und potentiellen Risikofaktoren wurden mittels telefonischen Interviews erhoben. Die Studie war nicht auf spezifische Lösungsmittel ausgerichtet; die Exponiertenzahlen für individuelle Lösungsmittel war gering. Insgesamt wurden 16 Gruppen mit separaten Lösungsmitteln und lösungsmittelhaltigen Produktgruppen ausgewiesen. Dabei ergab sich eine endgültige Studienpopulation von 174 Fällen und 270 Kontrollen, für Tetrachlorethylen 5 Fälle und 2 Kontrollen. Wegen der kleinen Zahlen exponierter Frauen bei definierten Lösungsmitteln war die Confounderkontrolle begrenzt. Es war nach Alter, Rasse, vorhergehende Aborte, Bildung, Alkoholkonsum, Rauchen, durchschnittliche Wochenarbeitsstunden und Qualität der Berufsanamnese gematcht worden. Die Expositionsbewertung erfolgte nach Häufigkeit des Lösungsmittelgebrauches pro Woche:

1-10 h/Woche

>10 h/Woche

DOYLE et al. (1997) führten in Großbritannien eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie zum Schwangerschaftsausgang bei einer Kohorte von 7305 Frauen durch, die zum Zeitpunkt der Studie bzw. davor in chemischen Reinigungen und Wäschereien gearbeitet hatten. Angaben zur Tätigkeit und Daten zur reproduktiven Anamnese wurden mittels postalischem Fragebogen erhoben. Die Fälle an Spontanaborten wurden durch medizinische Berichte validiert. Als Expositionsmaß erfolgte eine Einteilung in Angestellte, die Reinigungsmaschinen bedienten bzw. nicht bedienten. Bei der Bedienung der Reinigungsmaschine wurde eine höhere Exposition angenommen. Die Rate für Spontanaborte variiert mit der Art der Tätigkeit während bzw. drei Monate vor der Konzeption. Sie war mit 10,9 % am geringsten bei Nichtexponierten, höher (13,4%) bei exponierten Beschäftigten in Wäschereien und mit 14,8% noch höher bei in chemischen Reinigungen Exponierten. Innerhalb der letzten Gruppe war die Rate mit 17,1% höher bei den Frauen, die die Maschinen bedienen, als bei Frauen die nicht mit diesen Arbeiten betraut waren (11,6%). Die nach Alter, Parität und Jahr der Geburt adjustierten Odds Ratio für Spontanaborte bei den die Maschinen bedienenden Frauen betragen 1,63 (95%CI: 1,01-2,66;  $p=0,04$ ) verglichen mit Beschäftigten, die in Chemischreinigungen andere Arbeiten ausführten. Das adjustierte Odds Ratio zeigte, dass das Risiko bei den Maschinenbedienern über 50% höher war, als bei den Nichtbedienern. Die Studie



jedoch ist hinsichtlich ihrer Aussagefähigkeit zurückhaltend zu bewerten, da Recall Bias nicht ausgeschlossen werden können und Confounder wie u.a. Rauchen, Alkoholkonsum und Medikamenteneinnahme nicht berücksichtigt wurden.

#### Väterliche Exposition:

TASKINEN et al. (1989) fanden im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie zum Einfluss der väterlichen Exposition auf Spontanaborte und angeborene Fehlbildungen in einer Kohorte, die im Zeitraum von 1965-1983 in ein biologisches Monitoring zur Erfassung der Belastung durch sechs organische Lösungsmittel, darunter Tetrachlorethylen, einbezogen worden war, bei Exposition der Männer gegenüber Tetrachlorethylen ein Spontanabortrisiko mit einem Odds Ratio von 0,5 (95%CI 0,2-1,5),

Bei der Studie ist von einer erheblichen Mischexposition auszugehen.

Die Informationen über Familienstand und Ehefrauen der männlichen Studienpopulation wurden über ein Bevölkerungsregister erhalten. Mittels Personenidentifikationsnummern der Frauen waren die notwendigen Daten aus Geburten-, Krankenhaus-, und Fehlbildungsregistern verfügbar. Als Fälle galten Frauen mit Spontanaborten oder einem Kind mit kongenitaler Fehlbildung. Den Fällen mit Spontanaborten wurden jeweils 3 Kontrollen zugeordnet, bei Fehlbildungen 5. Die Auswahl der Kontrollen erfolgte im Hinblick auf Analogie bei Alter und Konzeptionszeitpunkt. Über postalische Fragebögen wurden Angaben zu beruflicher Exposition während des 1. Trimesters der Schwangerschaft sowie Lebensstilfaktoren, fieberhafte Erkrankungen, schwerem Heben und zur Reproduktionsanamnese eingeholt. Die Fragebögen für die Männer umfassten Angaben zu Beschäftigung, Beruf und Arbeitsplatz während des Konzeptionsjahres, Beschreibung der Arbeitsaufgaben, speziell für die Zeit der Spermatogenese vor dem Konzeptionstermin, Umgang mit speziellen Lösungsmitteln, Häufigkeit des Gebrauchs, weitere Expositionen, chronischen Schäden, Rauchgewohnheiten und Alkoholkonsum.

Die Expositionsabschätzung erfolgte auf der Basis der Tätigkeitsbeschreibung, Angaben zum Gebrauch von Lösungsmitteln, der Häufigkeit des Umganges mit dem Lösungsmittel, unterstützt durch Daten aus dem biologischen Monitoring:

Hoch/häufig: Täglicher Umgang und das Biomonitoring ergab eine eindeutige berufliche Exposition (oberhalb der Referenzwerte für die Allgemeinbevölkerung)

mittel: Umgang 1-4 Tage/Woche und das Biomonitoring ergab mittlere bis niedrige Exposition

niedrig/selten: seltene Exposition.

Die endgültige Studienpopulation bestand aus 120 Fällen und 251 gematchten Kontrollen für Spontanaborte, für kongenitale Fehlbildungen aus 25 Fällen und 96 Kontrollen. Auf hohe und häufige Toluolexposition entfielen davon 28 Fälle gegenüber 29 Kontrollen.

ESKENAZI et al. (1991 a) haben die Spontanabortraten bei Partnerinnen von gegenüber Tetrachlorethylen exponierten Angestellten in Chemischen Reinigungen (n = 17) und nicht exponierten Beschäftigten von Wäschereien (n = 32) ermittelt. Alle Angaben wurden durch Befragung erhoben. Im Ergebnis ergab sich mit einer Rate von 11% bzw. 15% im maßgeblichen Zeitraum kein feststellbarer Unterschied zwischen beiden Gruppen. Das Studienkollektiv rekrutierte sich aus den weiblichen Partnern der Kohorten, die 1991 an einer Studie zum Einfluss von Perchlorethylen auf die Ejakulatqualität teilgenommen hatten [ESKENAZI et al. 1991 b]. Die Zahl der in die Studie einbezogenen Frauen ist zu gering um Ratenunterschiede festzustellen.

### Entwicklungsschädigung / Tierexperimentelle Daten:

Die vorliegenden Daten aus Tierversuchen sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Daten zur entwicklungsschädigenden Wirkung von Tetrachlorethen

Spezies	Dosierung	Effekte
Wistar-Ratte	690 mg/m <sup>3</sup> /6h	ohne Effekt
2-Generat.- Studie	2070mg/m <sup>3</sup> /6h 6900mg/m <sup>3</sup> /6h	Elterntiere + Jungtiere: KGW ? F1-Elterntiere: Hodengewicht ? Elterntiere + Jungtiere: KGW ?; F0+F1-Elterntiere: Leber- u. Nieren- schädigungen F1-Elterntiere: Hodengewicht ? Zahl lebendgeborener Jungtiere ? Überlebensrate der Nachkommen ?
[TINSTON, 1995]		
SD-Ratte	3450 mg/m <sup>3</sup> /7h, gd 1-19*	keine maternale Tox, Feten ohne Befund
SD-Ratte	3450 mg/m <sup>3</sup> /7h, gd 7-19*	keine maternale Tox, Feten ohne Befund
Kanin.	3450 mg/m <sup>3</sup> /7h, gd 1-22*	verringerte Futteraufnahme, Feten ohne Befund
Kanin.	3450 mg/m <sup>3</sup> /7h, gd 8-22*	verringerte Futteraufnahme, Feten ohne Befund
[HARDIN et al., et 1981]		
L.E. - Ratte	6900 mg/m <sup>3</sup> /7h,gd 1-20**	Muttertiere: Lebergewicht (?); Feten: mittleres Fetengewicht ?, verzögerte Ossifikation, Nierenmark vergrößert bei 2/40 Feten
L.E. - Ratte	6900 mg/m <sup>3</sup> /7h, gd 1-20	Muttertiere: Lebergewicht (?); Feten: mittleres Fetengewicht ?, verzögerte Ossifikation, Nierenmark vergrößert bei 7/36 Feten
[TEPE et al., 1980]		



verzögerte Ossifikation des Brustbeins und fehlende Ossifikation des Mittelfußes, jedoch keine skelettalen Missbildungen festgestellt. Als einzige viszerale Anomalie war in diesen beiden Behandlungsgruppen die Inzidenz einer Vergrößerung des Nierenmarks signifikant erhöht [TEPE et al., 1980].

Bei den Nachkommen der Hälfte der Muttertiere wurde die Persistenz der fetalen Effekte bis zum Alter von 18 Monaten weiterverfolgt [MANSON et al., 1981]. Zu diesem Zeitpunkt waren keine Unterschiede zwischen den Nachkommen der mit PER behandelten und denen der nur mit Luft behandelten Muttertiere erkennbar.

Im Rahmen einer Teratogenitätsstudie wurden Gruppen von je 17 SD-Ratten und SW-Mäusen gegenüber 2070 mg PER/m<sup>3</sup> vom 6.-15. Trächtigkeitstag exponiert (7 Std./Tag); am 18. Trächtigkeitstag wurden die Mäuse und am 21. Trächtigkeitstag die Ratten getötet und jeweils die Feten untersucht.

Bei den Ratten wiesen die Muttertiere ein leicht aber statistisch signifikant verringertes mittleres Körpergewicht auf im Vergleich zu den Kontrollen. Ausserdem war die fetale Resorptionsrate nach PER-Behandlung leicht erhöht gegenüber der Kontrolle (9 % versus 4 %).

Bei den Mäusen wiesen die Muttertiere ein leicht und statistisch signifikant erhöhtes mittleres relatives Lebergewicht im Vergleich zur Kontrolle auf. Das mittlere Fetengewicht war leicht aber statistisch signifikant erniedrigt und in 59 % der Würfe wurden krüppelwüchsige Feten ("runts") festgestellt. Bei den Würfen der PER-exponierten Muttertiere traten einige Anomalien (verzögerte Ossifikation, gespaltenes Brustbein, subkutane Ödeme) vermehrt auf [SCHWETZ et al., 1975]:

Anomalien bei Maus-Feten	Betroffene Würfe	
	PER	Kontrolle
Verzögerte Ossifikation/Schädelknochen	17/17 (100 %)	18/26 (69 %)
Verzögerte Ossifikation/Brustbein	4/17 (24 %)	1/26 (4 %)
Gespaltenes Brustbein	4/17 (24 %)	0/26 (0 %)
Subkutanes Ödem	10/17 (59 %)	7/26 (27 %).

### Fazit:

Genotoxizität:

Reines Tetrachlorethen zeigt unter in vitro-Bedingungen keine genotoxische Aktivität. Lediglich die Metaboliten des reduktiven Stoffwechselweges haben sich als deutlich genotoxisch in vitro erwiesen. Unter in vivo-Bedingungen konnten vereinzelt Hinweise auf eine mögliche genotoxische Aktivität gewonnen werden: Bildung von DNA-Einzelstrangbrüchen in Leber und Niere von männlichen Mäusen nach i.p.-Gabe (aber reparabel innerhalb von 24 Std.) und DNA-Bindung in Leber, Niere und Magen von Ratte und Maus nach i.p.-Gabe. Die Tatsache, dass der Dominant-Letal-Test an der Ratte negativ verlaufen ist, sollte mit einiger Vorsicht gewertet werden,

da möglicherweise die Dosierung zu niedrig gewählt worden ist. Die Befunde an gegenüber PER beruflich exponierten Personen sind insgesamt nicht sehr überzeugend. Aufgrund dieser Datenlage erfolgt gemäß den EG-Einstufungskriterien keine Einstufung (M: -).

#### Kanzerogenität:

Tetrachlorethen führte in einer validen inhalativen Kanzerogenesestudie zu einer erhöhten Inzidenz an Lebertumoren bei der Maus und an mononukleärer Leukämie bei der Ratte. Weiterhin war bei männlichen Ratten die Nierentumor-Inzidenz erhöht. Bezüglich der Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist folgendes festzuhalten:

- Leukämien und Lebertumoren stellen Tumoren dar, die bei den verwendeten Tierspezies bereits mit vergleichsweise hoher Spontaninzidenz auftreten;
- die Entstehung der Lebertumoren bei der Maus ist wahrscheinlich ohne Relevanz für den Menschen, da sie wohl durch eine Peroxisomenproliferation bedingt ist, die durch den PER-Metaboliten Trichloressigsäure hervorgerufen wird;
- die verwendeten Expositionskonzentrationen sind extrem hoch;
- die erhöhte Inzidenz an Nierentumoren bei der männlichen Ratte war nicht statistisch signifikant;
- die gleichzeitig aufgetretenen nierentoxischen Effekte sprechen für eine PER-bedingte Nierentumorbildung nach vorangegangener Nierenschädigung;
- wahrscheinlicher Mechanismus der nierentoxischen Wirkung ist der lokale Metabolismus reduzierter Metaboliten in situ (in der Niere;  $\beta$ -Lyase;  $\gamma$ -Glutamyltransferase);
- es zeigen sich Parallelen im Wirkmechanismus zwischen Trichlorethen und Tetrachlorethen.

Aufgrund der Verdachtsmomente aus dem Inhalationsversuch an Ratte und Maus und angesichts der Meta-Analyse zu den Fall-Kontroll-Studien an Beschäftigten in chemischen Reinigungsbetrieben, die ein signifikant erhöhtes Odds-Ratio von 1,47 für den Zusammenhang zwischen der PER-Exposition und dem Auftreten von Nierenkrebs ergab, erfolgt gemäß den EG-Einstufungskriterien eine Einstufung als krebserzeugend Kategorie 3 (C: 3).

#### Reproduktionstoxizität/Fertilität:

Die Studien von RACHOOTIN und OLSEN (1983) zu Infertilität, Ejakulatveränderungen und Time-to-pregnancy sowie von ZIELHUIS et al. (1989) zu Menstruationsstörungen erlauben keine einstufigsrelevante Interpretation der Ergebnisse, insbesondere weil detaillierte Angaben zur Exposition fehlen. SALLMEN

et al. (1995, 1998) sowie ESKENAZI et al. (1991 a) konnten bei exponierten Frauen und Männern keine statistisch signifikante Verminderung der Fekundabilität, bewertet über die Time-to-pregnancy, feststellen. ESKENAZI et al. (1991 b), die die Ejakulatqualität von Chemischreinigern und Wäschereiarbeitern verglichen hatten, konnten nur geringe Abweichungen der Befunde (mit marginaler statistischer Signifikanz) nachweisen, deren Relevanz hinsichtlich einer Beeinträchtigung der Fertilität nicht bekannt ist.

Die vorliegenden Studienergebnisse lassen entsprechend den Einstufungskriterien eine Einstufung als Stoff, der beim Menschen die Fortpflanzungsfähigkeit bekanntermaßen beeinträchtigt, nicht zu.

In Tierversuchen blieb die Fertilität durch die PER-Behandlung unbeeinflusst; allerdings kam es in einer validen 2-Generationen-Studie bei Ratten der F1-Generation nach Exposition gegenüber  $> 2070 \text{ mg/m}^3$  (300 ppm) zu statistisch signifikant erniedrigtem absoluten Hodengewicht, jedoch ohne histologisches Korrelat. Die ausserdem in dieser Studie beobachteten Effekte auf die Feten (Verringerung von Wurfgröße, Überlebensrate und Körpergewichtszunahme) sind eher als entwicklungsschädigende Wirkungen von PER anzusehen.

Insgesamt ergibt sich damit die Situation, dass weder die Humandaten noch die tierexperimentellen Daten ausreichend Verdachtsmomente für eine Einstufung von PER als fertilitätsmindernd liefern. Daher erfolgt gemäß den EG-Einstufungskriterien diesbezüglich keine Einstufung ( $R_F$ : -).

#### Reproduktionstoxizität/Entwicklungsschädigung:

Die Studien von HEMMINKI et al. (1980), LINDBOHM et al. (1984), BOSCO et al. (1987), McDONALD et al. (1986,1987) erlauben keine verlässliche Interpretation der Ergebnisse, da detaillierte Angaben zur Exposition in diesen Publikationen fehlen. In den Studien von TASKINEN et al. (1989) und WINDHAM et al. (1991) bestand Mischexposition.

KYYRÖNEN et al. (1989) ermittelten bei einer als „hoch“ eingeschätzten Tetrachlorethylenexposition im ersten Drittel der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte (OR 3,4;  $p < 0,05$ ). Das Ergebnis beruht auf einer kleinen Zahl von als hochexponiert eingestuftem Beschäftigten. Response und Reporting Bias sowie Fehlklassifikationen bei der Exposition lassen sich in dieser Studie nicht ausschließen. Die Studie von AHLBORG (1990), in der die reproduktionstoxische Wirkung von Tetrachlorethylen hinsichtlich der Endpunkte Spontanaborte, perinataler Tod, Fehlbildungen und Geburtsgewicht unter 1500 g untersucht wurde, ergab keinen Hinweis auf ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko von adversen Schwangerschaftsausgang bei Tetrachlorethylenexposition von weiblichen Beschäftigten in Chemisch-Reinigungsbetrieben. LINDBOHM et al. (1990) fanden ein erhöhtes, jedoch statistisch nicht signifikantes Risiko für Spontanaborte bei Frauen mit hoher Tetrachlorethylenexposition (OR = 2,5; 95% CI: 0,6-10,5) wie auch bei Betrachtung von Frauen in Chemisch-Reinigungsbetrieben, die mit Trockenreinigungsarbeiten beschäftigt waren (OR = 2,7; 95% CI: 0,7-1,2). Eine Überschneidung der Studienpopulation mit der von KYYRÖNEN et al. (1989) ist nicht auszuschließen.

DOYLE et al. (1997) gibt für Reinigungsmaschinen bedienende Frauen ein signifikant erhöhtes Odds Ratio für Spontanaborte an (OR = 1,63; 95% CI: 1,01-2,66) verglichen mit Beschäftigten, die in chemischen Reinigungen andere Arbeiten ausführten. Die Aussagefähigkeit der Studie ist begrenzt, da Recall Bias nicht ausgeschlossen werden können und Confounder wie u.a. Rauchen, Alkoholkonsum und Medikamenteneinnahme nicht berücksichtigt wurden.

Einige der vorliegenden Studien unterstützen die Hypothese einer positiven Assoziation zwischen hoher Tetrachlorethylenexposition und einem erhöhtem Spontanabortrisiko. Besonderes Gewicht kommt hierbei der Studie von KYRÖNEN et al. (1989) mit einem statistisch signifikanten Odds-Ratio von 3,4 zu. Insbesondere Reporting und Response Bias sowie Fehlklassifikation bei der Exposition können in dieser Studie nicht ausgeschlossen werden. Das Ergebnis beruht auf einer kleinen Zahl von als hochexponiert eingestuften Beschäftigten. Nach epidemiologischen Bewertungsmaßstäben reicht diese Studie daher nicht aus, um im Sinne eines hinreichenden Anhaltspunktes für einen kausalen Zusammenhang derzeit eine Einstufung als Stoff, der beim Menschen bekanntermaßen fruchtschädigend wirkt, zu rechtfertigen.

In Tierversuchen an Ratte und Maus traten ab 300 ppm (2070 mg/m<sup>3</sup>) neben Anzeichen einer leichten maternalen Toxizität (verringerte KGW-Zunahme/Ratte; erhöhtes Lebergewicht/ Maus) auch Störungen der fetalen Entwicklung auf: verzögerte Ossifikation, vermehrte Resorptionen sowie Verringerung von Wurfgröße, Überlebensrate und Körpergewichts-Zunahme. Missbildungen werden durch PER nicht induziert. Allerdings weisen - abgesehen von der validen 2-Generationen-Studie an der Ratte - alle anderen Studien Schwachpunkte auf (z.B. nur mit einer Expositionskonzentration durchgeführt). Damit sind nur die in der validen Studie beobachteten fetalen Effekte (Verringerung von Wurfgröße, Überlebensrate und Körpergewichtszunahme) für die Einstufungsfrage heranzuziehen. Bei diesen Effekten handelt es sich jedoch möglicherweise um unspezifische Folgen der maternalen Toxizität (verringerte KGW-Zunahme, Sedierung, Leber- u. Nierenschädigungen).

Insgesamt ergibt sich damit die Situation, dass die Humandaten zwar für eine Einstufung in Kategorie 1 nicht ausreichend sind. Es bleiben jedoch Verdachtsmomente bestehen, die zusammen mit den tierexperimentellen Hinweisen auf eine mögliche embryotoxische Wirkung gemäß den EG-Einstufungskriterien als ausreichend für eine Einstufung von PER als entwicklungsschädigend Kategorie 3 (RE: 3) anzusehen sind.

#### Literatur:

- [1] Ahlborg, G. (1990): Pregnancy outcome among women working in laundries and dry-cleaning shops using tetrachloroethylene. Am. J. Ind. Med. 17, 567-575
- [2] 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 Metabol. Dispos. 24, 41-48

- [3] Bosco, M.G., Figa-Talamanca, I., Salerno, S. (1987): Health and reproductive status of female workers in dry cleaning shops. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 59, 295-301
- [4] Carpenter, C.P. (1937): The chronic toxicity of tetrachloroethylene. *J. Industr. Hyg.* 19, 323-336
- [5] 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
- [6] Eskenazi, B., Fenster, L., Hudes, M., Wyrobek, A.J., Katz, D.F., Gerson, J., Rempel, D.M. (1991 a): A study of effect of perchloroethylene exposure on the reproductive outcomes of wives of dry-cleaning workers. *Am. J. Ind. Med.* 20, 593-600
- [7] Eskenazi, B., Wyrobek, A.J., Fenster, L., Katz, D.F., Sadler, M., Lee, J., Hudes, M., Rempel, D.M. (1991 b): A study of the effect of perchlorethylene exposure on semen quality in dry cleaning workers. *Am. J. Ind. Med.* 20, 575-591
- [8] EG (1996): EG-Risk Assessment Document Tetrachloroethylene.
- [9] Greim, H. (Hrsg.) (1986): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten; Kapitel „Schwangerschaft“: Tetrachlorethen. VCH, Weinheim
- [10] Greim, H. (Hrsg.) (1988): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten: Tetrachlorethen, Nachtrag 1988. VCH, Weinheim
- [11] Greim, H. (Hrsg.) (1997): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten: Tetrachlorethen, Nachtrag 1997. VCH, Weinheim
- [12] Hardin, B.D., Bond, G.P., Sikov, M.R., Andrew, F.D., Beliles, R.P., Niemeier, R.W. (1981): Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scand. J. Work Environ. Health* 7 (Suppl. 4), 66-75
- [13] Hemminki, K., Franssila, E., Vaino, H. (1980): Spontaneous abortion among femal chemical workers in Finland. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 45, 123-126
- [14] Kyyrönen, P., Taskinen, H., Lindbohm, M.-L., Hemminki, K., Heinonen, O. (1989): Spontaneous abortions and congenital malformations among women exposed to tetrachloroethylene in dry cleaning. *J. Epidemiol. Comm. Health* 43, 346-351
- [15] Lindbohm, M.-L., Taskinen, H., Sallmen, M., Hemminki, K. (1990): Spontaneous abortions among women exposed to organic solvents. *Am. J. Ind. Med.* 17, 449-463
- [16] Lindbohm, M.-L., Hemminki, K., Kyyrönen, P. (1984): Parental occupational exposure and spontaneous abortions in Finland. *Am. J. Epidemiol.* 3, 370-378
- [17] Manson et al. (1981): unpubliziert; zitiert in EG (1996)



- [18] McDonald, A.D., Armstrong, B., Cherry, N.M., Delorme, C., Diodati-Nolin, A., McDonald, J.C., Robert, D. (1986): Spontaneous abortion and occupation. *J. Occup. Med.* 28, 1232-1238
- [19] McDonald, A.D., McDonald, J.C., Armstrong, B., Cherry, N., Delorme, C., Nolin, A.D., Robert, D. (1987): Occupation and pregnancy outcome. *Br. J. Ind. Med.* 44, 521-526
- [20] Nelson, B.K., Taylor, B.J., Setzer, J.V., Hornung, R.W. (1980): Behavioral teratology of perchloroethylene in rats. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 3, 233-250
- [21] Olsen, J., Hemminki, K., Ahlborg, G., Bjerkedal, T., Kyrrönen, P., Taskinen, H., Lindbohm, M.-L., Heinonen, O.P., Brandt, L., Kolstad, H., Halvorsen, B.A., Egenaes, J. (1990): Low birthweight, congenital malformations, and spontaneous abortions among dry-cleaning workers in Scandinavia. *Scand. J. Work Environ. Health* 16, 163-168
- [22] Paulu, C., Aschengrau, A., Ozonoff, D. (1999): Tetrachloroethylene-contaminated drinking water in Massachusetts and the risk of colonrectum, lung and other cancers. *Environ. Health Perspect.* 107, 265-271
- [23] Rachootin, P., Olsen, J. (1983): The risk of infertility and delayed conception associated with exposure in the Danish workplace. *J. Occup. Med.* 25, 394-402
- [24] Sallmen, M., Lindbohm, M.L., Kyrrönen, P., Nykyri, E., Anttila, A., Taskinen, H., Hemminki, K. (1995): Reduced fertility among women exposed to organic solvents. *Am. J. Ind. Med.* 27, 699-713
- [25] Sallmen, M., Lindbohm, M.L., Anttila, A., Kyrrönen, 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
- [26] Schwetz, B.A., Leong, B.K.J., Gehring, P.J. (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
- [27] Taskinen, H., Anttila, A., Lindbohm, M.L., Sallmen, M., Hemminki, K. (1989): Spontaneous abortions and congenital malformations among the wives of men occupationally exposed to organic solvents. *Scand. J. Work Environ. Health* 15, 345-352
- [28] Tepe et al. (1980): unpubliziert; zitiert in EG (1996)
- [29] Tinston et al. (1995): unpubliziert; zitiert in EG (1996)
- [30] Windham, G.C., Shusterman, D., Swan, S.H., Fenster, L., Eskenazi, B. (1991): Exposure to organic solvents and adverse pregnancy outcome. *Am. J. Ind. Med.* 20, 241-259
- [31] Zielhuis, G.A., Gijsen, R., van der Gulden, J.W.J. (1989): Menstrual disorders among dry-cleaning workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 15, 238