

**GRUNNLAG FOR FASTSETTELSE AV
ADMINISTRATIV NORM FOR
TETRAKLORETEN**

**Direktoratet for arbeidstilsynet
2000**

INNHOLDSFORTEGNELSE

1. STOFFETS IDENTITET: TETRAKLORETEN	3
2. GRENSEVERDIER	3
3. FYSIKALSKE OG KJEMISKE DATA	3
4. TOKSIKOLOGISKE DATA OG HELSEEFFEKTER	4
4.1 NÅVÆRENDE KLASSIFISERING.....	4
4.2 OPPTAK, BIOTRANSFORMASJON OG UTSKILLELSE	4
4.2.1 Opptak.....	4
4.2.2 Metabolisme	5
4.2.3 Utskillelse	5
4.3 EFFEKTER VED AKUTT EKSPONERING.....	5
4.3.1 Forsøk gjort på dyr.....	6
4.3.2 Studier gjort på mennesker.....	6
4.4 IRRITATIVE OG SENSIBILISERENDE EFFEKTER	6
4.5 NEVROTOKSISKE STUDIER.....	7
4.5.1 Studier gjort på mennesker.....	7
4.5.2 Forsøk gjort på dyr.....	9
4.6 EFFEKT PÅ LEVER OG NYRE.....	10
4.6.1 Forsøk gjort på dyr.....	10
4.6.2 Studier gjort på mennesker.....	11
4.7 GENTOKSISK EFFEKT.....	11
4.7.1 Bakterielle systemer.....	11
4.7.2 Soppsystemer.....	12
4.7.3 Pattedyrceller.....	12
4.7.4 Mennesker	13
4.8 KARSINOGENE EFFEKTER	13
4.8.1 Forsøk gjort på dyr.....	13
4.8.2 Studier gjort på mennesker.....	15
4.9 REPRODUKSJONSSKADELIG EFFEKT	16
4.9.1 Forsøk gjort på dyr.....	16
4.9.2 Studier gjort på mennesker.....	17
4.10 KONKLUSJON	18
5. BRUK, FOREKOMST, HÅNDTERING OG TEKNOLOGI	19
5.1 OPPLYSNINGER FRA KRITERIEDOKUMENTET	19
5.2 OPPLYSNINGER FRA PRODUKTREGISTERET	19
5.3 SAMMENLIGNING AV ANVENDELSESOMRÅDER IFØLGE LITTERATUREN OG REGISTRERINGER I PRODUKTREGISTERET	20
5.4 OPPLYSNINGER FRA ARBEIDSTILSYNET OM ANTALL ARBEIDSTAKERE I BRANSJEN	21
6. MÅLEDOKUMENTASJON	21
6.1 MÅLE- OG ANALYSEMETODER	21
6.2 NIVÅ AV EKSPONERING	21
7. EVENTUELLE ERSTATNINGSSTOFFER	23
8. NY ADMINISTRATIV NORM	23
9. REFERANSER	23

1. Stoffets identitet: Tetrakloreten

Synonymer, blant annet: tetrakloretylen, perkloretylen, 1,1,2,2-tetrakloreten, etylentetraklorid

Cas-nr: 127-18-4

Einecs-nr: 204-825-9

Index-nr: 602-028-00-4

Elincs-nr: -

2. Grenseverdier

Nåværende administrativ norm: 20 ppm, 130 mg/m³. Anmerkning: H, K2

Tabell 2.1 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner (eventuelle korttidsverdier, 15 minutter, er oppgitt i parentes)

Land/Organisasjon	Kilde	Grenseverdi, inkl. anmerkning	Kommentar
Danmark	At-vejledning C.0.1 Oktober 2000	10 ppm, 70 mg/m ³ HK	
Sverige	AFS 2000:3	10 ppm, 70 mg/m ³ (25 ppm, 170 mg/m ³) K	
Finland	HTP-ARVOT 1998	50 ppm, 340 mg/m ³ (75 ppm, 520 mg/m ³)	
Storbritannia	EH40/2000	50 ppm, 345 mg/m ³ (100 ppm, 689 mg/m ³)	
Nederland	De Nationale MAC- lijst 1997-1998	35 ppm, 240 mg/m ³ H	
ACGIH	2000-lista	25 ppm A3 (100 ppm)	Kreftfremkallende i dyreforsøk (A3)
MAK	1999-lista	—	Carc.kat.3, H
EU	Kommisjonsdirektiv 91/322/EØF Kommisjonsdirektiv 2000/39/EC	—	

3. Fysikalske og kjemiske data

Molekylformel: C₂Cl₄

Strukturformel: Cl₂C=CCl₂

Molekyvekt: 165,85

Damptrykk: 1,9 kPa (20 °C)

Kokepunkt: 121,2 °C

Smeltepunkt: -22,0 °C til -22,7 °C

Flammepunkt: -

Eksplosivitet: -

Tetthet av væske: 1,623 g/cm³ (20 °C)

Fordelingskoeffisient oktanol/vann (K_{ow}): 2,53 (log-verdi)

Løselighet: ≈ 149 mg/l vann (20 °C); løselig i alkohol, eter, kloroform og benzen

Omregningsfaktor: 1 ppm = 6,78 mg/m³ ; 1 mg/m³ = 0,147 ppm (25 °C)

Tetrakloreten er en fargeløs væske ved romtemperatur og luktgrensen er anslått til 1 ppm (6,78 mg/m³). Tetrakloreten har høyere tetthet enn luft (damptetthet = 5,8).

Når tetrakloreten eksponeres for lys og luft (oksygen), vil det ved normale temperaturer sakte oksideres til trikloracetylklorid og fosgen. Denne auto-oksidasjonen hemmes (opp til 140 °C) ved tilsetning av stabilisatorer (aminer eller fenoler). Ved temperaturer høyere enn 150 °C starter en dekomponering til klor, karbonmonoksid og karbondioksid i nærvær av luft. Det er hevdet at tetrakloreten produseres naturlig i verdenshavene (i marine alger) og ved vulkansk aktivitet.

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1 Nåværende klassifisering

K2; R45 (kan forårsake kreft), N; R51-53 (giftig for vannlevende organismer - kan forårsake uønskede langtidsvirkninger i vannmiljøet).

4.2 Opptak, biotransformasjon og utskillelse

4.2.1 Opptak

Tetrakloreten blir raskt absorbert ved inhalasjon og oral administrasjon både i dyremodeller (Dallas *et al.* 1994a;b;c; 1995) og mennesker (Hake *et al.* 1976; Monster *et al.* 1979). Hos mennesker var mengden tetrakloreten som ble tatt opp ved en gitt konsentrasjon direkte relatert til respiratorisk minuttvolum. Fysisk arbeid fører dermed til økt opptak.

Hudopptak er vist i både dyremodeller (Jakobson *et al.* 1982; Tsuruta *et al.* 1975;1989) og mennesker (Stewart & Dodd, 1964; Aitio *et al.* 1984; Riihimaki & Pfaffli, 1978; Nakai *et al.* 1999). Den høyeste absorpsjonshastigheten er påvist hos mus (Tsuruta *et al.* 1975) med 238 µg/t/cm². Dette var langt lavere enn hastigheten for andre løsemidler som ble testet, noe som også er vist i andre studier. Nakai og medarbeidere (1999) rapporterte nylig i et *in vitro*-forsøk en permeabilitetskonstant for tetrakloreten gjennom menneskehud på 0,018 cm/t. Dette var en tierpotens lavere enn det som i samme studie ble rapportert for kloroform og trikloreten. Lagring av huden ved -20 °C påvirket ikke denne verdien signifikant.

Studier gjort på mennesker indikerer at hudopptak bidrar lite (≈1%) til intern dose sett i forhold til det som absorberes ved inhalasjon under normale forhold. Hudopptaket kan derimot være betydelig under håndtering av våte komponenter ved avfetting av metaller eller som et resultat av søl. I renseribransjen håndteres normalt ikke vått tøy manuelt, da all rens foregår i lukkede system fra tørt til tørt. Graden av hudkontakt vil imidlertid avhenge av arbeidspraksis,

vedlikehold, hva som renses (tøy, gulvtepper, osv) og hvilke forholdsregler som tas. Opptaket er størst på hendene og forarmene.

Absorbert tetrakloreten distribueres til alle organer og vev, med størst mengde til fettvev (Dallas *et al.* 1994b;c). Dyreforsøk indikerer at tetrakloreten krysser placenta og overføres til fosteret (Ghantous *et al.* 1986). Kjemikaliet er også blitt påvist i brystmelk hos kvinner etter eksponering (Bagnell & Ennenberger, 1977; Pellizzari *et al.* 1982). Tetrakloretens evne til å forårsake narkose og bevisstløshet hos overeksponerte arbeidere (Ferrau *et al.* 1980; Metz *et al.* 1982) indikerer at tetrakloreten kan krysse blod-hjerne barrieren.

4.2.2 Metabolisme

Tetrakloreten metaboliseres i leveren, hovedsakelig av cytokrom P-450 enzymsystemet, til trikloreddiksyre og trikloretanol, som skilles ut i urinen (Ikeda & Ohtsuji, 1972). Denne oksidative metabolismen mettes ved høye konsentrasjoner, hvorefter konjugering med glutation blir mer dominerende.

Metabolismen av tetrakloreten varierer derimot mellom artene (f.eks. doserespons-trender). Hos rotte resulterer konjugering av glutation i dannelsen av en metabolitt, et cysteinkonjugat, som er et substrat for renal β -lyase. Dette konjugatet kløyves enzymatisk av renal β -lyase og danner et reaktivt tioketen-intermediat. Dette intermediet tenkes å ha et gentoksisk potensiale og kan være involvert i mekanismen bak utviklingen av nyresvulster hos rotte. Stoffskifteveien via glutation er ikke betydelig ved lav eksponering for tetrakloreten, men betydningen øker ved høye konsentrasjoner hos gnagere, og mest sannsynlig også hos mennesker, etter at stoffskifteveien mot trikloreddiksyre er mettet. Birner og medarbeidere (1996) påviste N-acetyl-S-(1,1,2-triklorvinyl)-L-cystein i urinen til eksponerte arbeidere. Dette ga videre holdepunkter for at stoffskifteveien via glutationkonjugering i lever også foregår hos mennesker, men da ved et langt lavere nivå. Videre er aktiviteten av renal β -lyase lav hos mennesker sammenlignet med hos rotter. Disse artsforskjellene i metabolismen indikerer at de toksikologiske endepunktene av glutation stoffskifteveien hos rotter ikke direkte kan sammenlignes med de for mennesker. Det er også funnet etniske forskjeller blant mennesker i metabolismen av flere løsemidler, deriblant tetrakloreten (Jang & Droz, 1997; Jang *et al.* 1997). Gruppen viste at orientaler og kaukasere viste forskjeller i flere biologiske eksponeringsindikatorer etter eksponering for tetrakloreten.

Data fra både dyr og mennesker indikerer at det er en relativt liten del av absorbert tetrakloreten som metaboliseres. Mengden som metaboliseres avtar med økende absorbert dose, noe som stemmer overens med at metabolismen kan mettes.

4.2.3 Utskillelse

Hovedparten av absorbert tetrakloreten vil skilles uforandret ut via utåndingsluften. Metabolittene av tetrakloreten skilles ut med urinen, mens en svært lav andel pustes ut som CO₂ eller elimineres i avføring. Det finnes ikke gode data på halveringstiden til tetrakloreten i mennesker, men det finnes holdepunkter for at gjentatt eksponering fører til akkumulering av tetrakloreten i fettvev.

4.3 Effekter ved akutt eksponering

Både hos mennesker og dyr synes akutt inhalasjonstoksisitet å være forbundet med CNS-effekter ved relativt høye konsentrasjoner. I dyreforsøk har det vært observert symptomer som blant annet hypoaktivitet, skjelvninger, ataksi, bevisstløshet og anestesi. En svak økning i motorisk aktivitet hos mus har vært påvist allerede ved 90 ppm (inhalatorisk, 1 time). Ugunstige effekter på blant annet leveren og hjertet er påvist etter akutt tetrakloreten-eksponering, i tillegg til systemiske effekter.

4.3.1 Forsøk gjort på dyr

Akutt dødelighet er lav for inhalasjon av tetrakloreten og det har i dyrestudier vært rapportert om LC₅₀ verdier på 4100 ppm (6 timers eksponering) for hannrotte (Bonnet *et al.* 1980) og 5000 ppm (8 timers eksponering) for hunnrotte (Pozzani *et al.* 1959). I en annen studie utført av NTP (1986) ble rotter eksponert for tetrakloreten (inhalasjon) i 4 timer. Det ble rapportert at 5/5 hanner/hunner døde ved 5200 ppm, 2/5 hanner og 3/5 hunner døde ved 4500 og 4100 ppm, 1/5 hanner og 4/5 hunner døde ved 3800 ppm, mens ingen rotter døde ved 2400 ppm.

4.3.2 Studier gjort på mennesker

Det meste av informasjonen som finnes om humane, akutte effekter etter inhalasjon av tetrakloreten er rapporter om ulykker i renseribransjen og blant vedlikeholdsarbeidere som normalt ikke bruker tetrakloreten (blant annet maskinreparasjon, tankrensing og brannslukking). Ikke-yrkesrelatert eksponering knyttes oftest til kontakt med nylig rensede klesmateriale. Det har vært rapportert om bevisstløshet, koma, narkose (Meyer, 1973; Patel *et al.* 1977; Metz *et al.* 1982) og død (Garnier *et al.* 1996; McCarthy & Jones, 1983; Levine *et al.* 1981). Effekter på lungene, som puste-vansker og ødem (Meyer, 1973; Patel *et al.* 1977), og lever, som hepatomegali og økt aktivitetsnivå av serum markørenzymer (Stewart, 1969; Hake & Stewart, 1977), er også dokumentert. En rapport beskriver et tilfelle av fettlever (6 og 13 mnd etter eksponering) som utviklet seg til skrumplever 20 måneder etter eksponering (Ferrau *et al.* 1980). Luftkonsentrasjoner av tetrakloreten ble i disse tilfellene ikke målt, men forfatterne understreket at det var liten tvil om at eksponeringen var relativt høy.

Det finnes lite tilgjengelig informasjon om effekter etter oralt opptak av tetrakloreten hos mennesker. Denne opptaksveien er ofte relatert til ulykker med barn som har svelget tetrakloreten. Det er blitt rapportert om ett dødsfall ved estimert inntak på 1,6- 4,8 g/kg tetrakloreten (Lemburg *et al.* 1979). Tidlige symptomer hos barn ved svelging inkluderer oppkast, blødning fra magetarm-kanalen, narkose og arytmier. Observerte seneffekter er bl.a. forstørret lever, moderat anemi, tegn på sjokk og CNS-forstyrrelser. Tetrakloreten ble tidligere brukt i bekjempelsen av innvollsorm (1-13 g) (Sandground, 1941), men denne behandlingsformen er i dag lite brukt. Ved behandling med tetrakloreten er det blitt rapportert om bevisstløshet, hallusinasjoner og anafylaktisk sjokk, men disse effektene kan delvis også skyldes produkter fra døde innvollsormer.

4.4 Irritative og sensibiliserende effekter

Det er utført flere studier på både mennesker og dyr som indikerer at tetrakloreten forårsaker hudirritasjon. Okklusiv applisering av 0,5 ml tetrakloreten på kaninhud i 4 timer ga erytem og moderat ødemdannelse (Van Beek, 1990). Det har i flere studier vært rapportert at eksponering for tetrakloreten på menneskehud, både i jobbsammenheng og kontrollerte forsøk, har forårsaket ulike grader av hudbetennelse/eksem, erytem, ødem og en brennende følelse på eksponeringsstedet (Redmond & Schappert, 1987; Metz *et al.* 1982; Meyer, 1973; Hake & Stewart, 1977). Disse effektene synes å være reversible ved eksponeringsstopp.

Mild og forbigående øyeirritasjon hos frivillige forsøkspersoner har vært rapportert ved eksponering for 100 ppm tetrakloreten. Irritasjonen utviklet seg innen 2 timer og avtok oftest innen 7 timer (Stewart *et al.* 1970). I en annen studie på frivillige forsøkspersoner ble det konkludert med en NOAEL på 106 ppm (1 time eksponering) for øyeirritasjon (Rowe *et al.* 1952).

I en studie på frivillige forsøkspersoner eksponert for 270 ppm i 2 timer ble det rapportert om mild neseirritasjon, mens en eksponering for 106 ppm i 1 time (Rowe *et al.* 1952) ikke ga noen effekt. I en annen studie med frivillige forsøkspersoner (Stewart *et al.* 1970) der eksponeringen var 100 ppm tetrakloreten, klagde noen av forsøkspersonene på neseirritasjon som utviklet seg innen 2 timer og som avtok i slutten av en 7 timers eksponering. To case-rapporter (Boulet, 1988; Palecek, 1970), der personene trolig ble eksponert for høye nivåer av tetrakloreten, indikerer at tetrakloreten kan frambringe astma-lignende symptomer. Disse symptomene er blitt relatert til kjemikalietts irriterende effekt på luftveiene ettersom det ikke er funnet noen holdepunkter for en immunologisk mediert mekanisme. Det har også vært rapportert om en metall-arbeider som utviklet allergisk reaksjon overfor tetrakloreten ved hudkontakt (Vail, 1974), men ellers foreligger det lite dokumentasjon for at tetrakloreten virker sensibiliserende.

4.5 Nevrotoksiske studier

4.5.1 Studier gjort på mennesker

I tillegg til det man vet om akutt eksponering, har det vært gjort flere studier på tetrakloretens nevrotoksiske effekt etter gjentatt eksponering. Det er ikke vist klare effekter i disse studiene. Usikkerhetsfaktorene er mange, som ukjente eksponeringsnivåer, objektivitet i spørreundersøkelser, størrelse på studiene og eksponering for andre kjemikalier før, samtidig eller etter eksponering for tetrakloreten.

Cavelleri og medarbeidere (1994) sammenlignet i en studie 35 renseriarbeidere (22 renserere og 13 strykere) med en referansegruppe som var matchet for kjønn, alder, alkoholforbruk og røykevaner. Gjennomsnittlig 8-timers eksponering for renserere og strykere var henholdsvis 7,3 ppm (standard avvik 8,3; 0,4-31,2 ppm) og 4,8 ppm (standard avvik 3,5; 0,5-11,3). Disse verdiene ble målt med personbårne passive prøvetakere og den gjennomsnittlige eksponeringstiden var 106 måneder. Fargesynet ble vurdert ved bruk av Lanthonys fargetest, som er en test basert på forsøkspersonens evne til å rekombinere fargede hetter etter en spesifikk fargesekvens. Kun 3 av 35 renseriarbeidere besto Lanthonys fargesyns-test mot 13 i referansegruppen og "fargeforvirrings"-indeksen (CCI) var økt signifikant. Ved en sammenligning av de to jobbkategoriene, var indeksen signifikant økt for renserere (1,19; standard avvik 0,13), men ikke for strykere (1,06, standard avvik 0,06), sammenlignet med

referansegruppen (1,09; standard avvik 0,12). Faktorer som forstyrrer fargesynet, som medisiner, noen sykdommer og dårlig syn, påvirket ikke resultatene. En videre støtte for en sammenheng mellom svekket fargesyn og tetrakloreten ble gitt ved en signifikant korrelasjon mellom konsentrasjonen av tetrakloreten i arbeidsatmosfæren og det sviktende fargesynet. Forfatterne mente at resultatene indikerte en terskelverdi for svekket fargesyn på mellom 5 og 11 ppm tetrakloreten. De pekte imidlertid på at renseriarbeidernes eksponering ikke var konstant gjennom hele arbeidsdagen. Gruppen med renserere hadde en høyere eksponering da de var de som fyllte på og tok ut av maskinene, brukte flekkfjerner (hovedsakelig av tetrakloreten) i tillegg til at de utførte endel rutinemessig vedlikeholdsarbeid. Forfatterne pekte videre på at man ikke kan utelukke at slike toppeksposeringer kan ha påvirket fargesynet. Slike variasjoner i eksponeringen var ikke sannsynlig hos strykerne som ble undersøkt.

Samme gruppe (Gobba *et al.* 1994) har senere undersøkt 33 renseriarbeidere ved 12 renserier for å se på progresjonen til tapet av fargesynet og undersøke dets reversibilitet. Eksponeringsnivået i arbeidernes pustesone ble også i denne studien målt med personbårne passive prøvetakere og fargesynet ble vurdert med Lanthony's test. Resultatene ble uttrykt som fargeforvirringsindeks (CCI), som økte med avtagende evne til å skille mellom fargene. Kun arbeidere som var tilsynelatende friske, som hadde et gjennomsnittlig alkoholinntak < 50g/dag, som røykte mindre enn 30 sigaretter daglig og som hadde et godt syn, ble inkludert i studien. To år senere ble arbeiderne igjen undersøkt og det ble tatt nye eksponeringsmålinger. Når hele gruppen ble sett sammen, ble det ikke funnet noen signifikant forskjell mellom eksponering for tetrakloreten ved den første og den andre undersøkelsen (2,40 ppm vs. 1,94 ppm). Når dataene for hver arbeider ble sammenlignet, derimot, var eksponeringen økt for 19 arbeidere (gruppe A) og redusert for de resterende 14 arbeiderne (gruppe B). I gruppe A økte eksponeringen signifikant fra 1,67 ppm (0,18-7,9) til 4,35 ppm (0,21-23,4). I gruppe B avtok eksponeringen fra 2,95 ppm (0,17-18,8) til 0,66 ppm (0,01-6,2). Årsaken til disse endringene ble undersøkt, og det ble funnet at gruppe B hadde tatt i bruk nye vaskemaskiner og/eller de hadde fått vite om resultatene fra første måling og hadde bedret arbeidsforholdene sine. Det ble ikke funnet noen forskjeller i gruppe A, men forfatterne mente at det kunne ha sammenheng med mangel på vedlikehold. Fargesynet ble signifikant forverret i gruppe A, der CCI økte fra 1,16 (standard avvik 0,15) til 1,26 (standardavvik 0,18). Det ble ikke observert synsendringer i gruppe B. De to gruppene skilte seg ikke fra hverandre m.h.p. alder, alkoholforbruk eller røykevaner. Resultatene indikerer at selv en liten økning i eksponering for tetrakloreten (2,9 ppm) over en periode på 2 år kan forårsake svekkelse av fargesynet. En like stor reduksjon i eksponering førte derimot ikke til en bedring av i fargesynet. Forfatterne mente at dette kunne ha 3 forklaringer. Reduksjonen i eksponeringen var utilstrekkelig, reduksjonen av varigheten av eksponeringen var utilstrekkelig eller at den tetrakloreten-induserte svekkelsen av fargesynet var irreversibel. Forfatterne påpekte videre at det var spekteret fra blått til gult som var mest påvirket, noe som er vanlig for løsemiddel-indusert svekkelse av fargesynet (Mergler *et al.* 1988).

2 grupper med frivillige forsøkspersoner (10 og 12 menn) ble eksponert for 10 eller 50 ppm tetrakloreten i 4 t/dag i 4 påfølgende dager i et inhalasjonskammer (Altmann *et al.* 1990). Etter 2 timers inhalasjon ble det tatt målinger av visuelt fremkalte potensialer, lydpåvirkede potensialer i hjernestammen og hos 5 personer, visuell kontrastfølsomhet. Kontrollmålinger ble tatt dagen før den første testinhalasjonen. 50 ppm ga under inhalasjonsperioden en signifikant økning i latenstiden på det visuelt fremkalte potensialet. Nervecelleaktiviteten i hjerne-stammen endret seg ikke signifikant i de to gruppene over de 5 dagene. Det begrensede antall visuelle kontrastfølsomhetstester indikerte redusert kontrastfølsomhet, hovedsakelig ved 50 ppm. Også dette studiet gir holdepunkter for endringer i det visuelle systemet ved eksponering for

tetrakloreten. Flere andre studier har indikert en positiv sammenheng mellom eksponering for tetrakloreten og en rekke nevrologiske effekter, som nedsatt hukommelse, humørforstyrrelser, hodepine, kvalme, svimmelhet etc. (Escheverria *et al.* 1995; Tuttle *et al.* 1977; Stewart *et al.* 1981).

4.5.2 Forsøk gjort på dyr

Det har også vært rapportert om nevrotoksiske effekter fra dyreforsøk. Gruppen rundt Kyrklund har utført en serie studier på rotter og ørkenrotter. I et forsøk på ørkenrotter førte kronisk eksponering for 120 ppm tetrakloreten over 1 år til redusert taurin-nivå i hippocampus og cerebellum og økt glutamin-nivå i hippocampus (Kyrklund *et al.* 1984; Briving *et al.* 1986). Rotter ble i et annet forsøk kontinuerlig eksponert for 320 ppm tetrakloreten i 30 dager. Det ble rapportert om redusert nivå av fosfolipid og kolesterol i hjernen, redusert relativ hjernevekt og økt relativ levervekt (Kyrklund *et al.* 1988). Wang og medarbeidere (1993) rapporterte om nedsatt kroppsvekt og hjernevekt hos rotte etter kontinuerlig eksponering for 300 eller 600 ppm i 4 eller 12 uker. Ved eksponering for 600 ppm i 12 uker ble det også observert nedsatt nivå av DNA og proteiner i frontal hjernebark og den forlengede marg og av gliale og en av to nevronale cellemarkørproteiner. Videre viste Honma og medarbeidere (1980) i et rotteforsøk en konsentrasjonsavhengig økning i glutamin, treonin og serin i midthjernen ved kontinuerlig eksponering for 0, 200, 400 eller 800 ppm tetrakloreten (800 ppm ga også en reduksjon av acetylkolin-nivået i striatum).

I en inhalasjonsstudie ble rotter kontinuerlig eksponert for 300 eller 600 ppm tetrakloreten i 4 eller 12 uker (Wang *et al.* 1993). Det ble rapportert at eksponering for 600 ppm i 4 til 12 uker resulterte i redusert vektøkning av hjernen. Eksponering for 600 ppm i 12 uker reduserte vekten av totalt protein og DNA i fremre hjernebark og hjernestamme, men ikke i hippokampus. Det ble i studien benyttet markørproteiner for både gliaceller og nevroner, og det ble vist at konsentrasjonen av cytoskjelett-proteiner for disse cellene var redusert i fremre hjernebark. Det totale innhold av gliaproteiner var redusert i alle de 3 hjerneområdene som ble undersøkt (fremre hjernebark, hjernestamme og hippokampus). Forfatterne konkluderte med at resultatene indikerte at eksponering for tetrakloreten reduserer antall hjerneceller (muligens gliaceller) og påvirker metabolismen av cytoskjelettets elementer i både gliaceller og nevroner. Gruppen har tidligere vist lignende effekt hos ørkenrotter etter eksponering for diklormetan (Rosengren *et al.* 1986; Karlsson *et al.* 1987).

Mattsson og medarbeidere (1992) har utført en inhalasjonsstudie som gikk over 13 uker. Forsøket ble gjennomført etter moderne regulerte standarder, der grupper av 14 hunnrotter og 14 hannrotter av typen F344 rotter ble eksponert for 0, 50, 200 eller 800 ppm (0, 300, 1400 eller 5400 mg/m³) tetrakloreten i 6 timer/dag i 5 dager/uke i 13 uker. Det ble ikke rapportert om noen behandlingsrelaterte effekter m.h.p. bevegelse, adferd, gripeevne eller elektrofysiologiske parametre. NOAEL ble satt som 800 ppm.

Frantik og medarbeidere (1994) eksponerte rotter (4 timer) og mus (2 timer) for 48 vanlige løsemidler, bl.a. tetrakloreten, for å se på den akutte nevrotoksisiteten til disse. Hemming av nervecellenes evne til å lede og opprettholde den elektriske utladningen, nerveimpulsen, ble benyttet som et kriterie for denne effekten. Forsøksdyrene ble eksponert for 3 konsentrasjoner som var valgt utfra en konsentrasjons-respons kurve som ble laget på grunnlag av innledende forsøk (mellom 25 og 75% av maksimal effekt). De fleste forsøksdyrene ble eksponert for

forskjellige løsemidler 3 eller 4 ganger, med minst 3 ukers intervall. Forsøksdyrene ble utsatt for en fysiologisk test, hvor fremkallt elektrisk aktivitet i hjernen ble målt. Testen besto i å gi dyret et kort elektrisk impuls gjennom øreelektroder, og måle tiden det tok før forsøksdyret reagerte. Den mest sensitive og reproducerbare målingen var varigheten av det toniske strekket av baklabbe hos rotte og latenstiden til tonisk strekk hos mus. Det ble funnet at en gjennomsnittlig eksponering på 489 ppm tetrakloreten hos rotte og 905 ppm tetrakloreten hos mus resulterte i en 30% hemming av nerveimpulsene, altså den fremkallte elektriske aktiviteten i hjernen, øyeblikkelig etter eksponering.

4.6 Effekt på lever og nyre

4.6.1 Forsøk gjort på dyr

Resultater fra dyreforsøk tyder på at også lever og nyre er målorgan for tetrakloretenes toksiske effekt. Peroksisomproliferasjon og centrilobulær nekrose er ofte forbundet med levertoksisitet. Mye tyder på at mus er mer følsomme for leverskader enn rotter ved eksponering for tetrakloreten, og at hanner er mer følsomme enn hunner. Variasjonen mellom artene kan skyldes at den oksidative metabolismen har høyere kapasitet i mus enn i rotter.

Odum og medarbeidere (1988) eksponerte 5 hunner og 5 hanner av F344-rotter og B6C3F₁-mus for 0 og 400 ppm tetrakloreten i 6 timer/dag i 14, 21 eller 28 dager. En annen gruppe ble eksponert for 200 ppm i 28 dager. I rotteforsøket ble det ikke funnet noe signifikant klinisk uvanlig, men det ble funnet en liten, men signifikant, økning i palmitoyl CoA oksidasjon i fravær av endring i katalaseaktiviteten både i lever og i nyre. Ved histopatologiske undersøkelser ble det hos begge kjønn ved 400 ppm funnet hepatisk centrilobulær hypertrofi med tap av glykogen. Dette ble også sett hos hannrotter ved 200 ppm. Hos mus ble det rapportert om en liten, men signifikant, økning i levervekt og en ca. 4 ganger økning i hepatisk palmitoylCoA-oksidasjon. Det ble kun funnet en liten økning i leverens katalase-aktivitet hos hannmus. I den histologiske undersøkelsen ble det funnet hepatiske centrilobulære eosinofiler og fettvakuolisering ved 400 ppm. Insidensen økte fra 14 til 28 dager. Elektronmikroskopering avdekket omfattende lipidakkumulering og proliferasjon av peroksisomer i centrilobulære hepatocytter ved både 200 og 400 ppm.

Kjellstrand og medarbeidere (1984) fant en signifikant økning i levervekt og histopatologiske effekter, som cellehypertrofi med cytoplasmisk vakuolisering, hos mus etter eksponering for tetrakloreten. Soni og medarbeidere (1990) eksponerte rotter for 0, 50, 200 eller 600 ppm tetrakloreten. Det ble rapportert om et økt innhold av hepatisk og renalt mikrosomalt protein ved alle konsentrasjoner, bortsett fra i nyre ved 600 ppm. Induksjon av cytokrom b₅-aktiviteten ble sett i alle grupper. Hepatisk cytokrom P₄₅₀ viste en induksjon ved 200 ppm, men en hemming ved 600 ppm. Aktiviteten av renal cytokrom P₄₅₀ økte ved alle tetrakloreten konsentrasjoner (50, 200, og 600 ppm) og den erytrocytiske aktiviteten av δ -aminolevulinate dehydrase var signifikant lavere ved 200 og 600 ppm enn i kontrolldyrene. Studien viser at kronisk inhalasjon av høye nivå av tetrakloreten kan, i alle fall hos rotter, påvirke MFO (mixed-function oxidase) og metabolismen av heme.

Dyreforsøk indikerer at bare høye konsentrasjoner av tetrakloreten forårsaker renale effekter (Green *et al.* 1990; Bergamaschi *et al.* 1992).

4.6.2 Studier gjort på mennesker

Resultater fra tverrsnittsstudier, hvor det har vært undersøkt nefrotoksiske effekter på mennesker etter arbeidsrelatert eksponering er mindre klare. 4 studier har rapportert om både tubulære og glomerulære endringer (Franchini *et al.* 1983; Vyskocil *et al.* 1990; Mutti *et al.* 1992; Price *et al.* 1994; Verplanke *et al.* 1999), mens andre studier ikke ser noen endringer i parametre for renal effekt (Lauwreys *et al.* 1983; Solet & Robins, 1991).

Verplanke og medarbeidere (1999) så nylig på hvilken effekt eksponering for tetrakloreten hadde på 82 eksponerte arbeidere ved 4 renserier i Nederland. Gjennomsnittlig konsentrasjon av inhalert tetrakloreten var 8,4 mg/m³. Effekt på nyretubuli ble vurdert vha. parametrene N-acetyl- β -D-glucosaminidase, β -galaktosidase, alanin aminopeptidase og retinol-bindende protein i urin. Albumin var parameteren for tidlige effekter på glomeruli, mens totalt protein i urinen ble bestemt for en generell vurdering av effekten på både glomeruli og tubuli. Kun nivået av retinol-bindende protein var økt i gruppen med arbeidere som var eksponert for tetrakloreten sammenlignet med gruppen som ikke var eksponert. Denne effekten var ikke relatert til kjønn. Forfatterne var derimot vage i sin konklusjon og understreket at det ikke ble funnet effekt på de andre parametrene for renal effekt.

4.7 Gentoksisk effekt

4.7.1 Bakterielle systemer

En rekke forsøk er blitt utført for å undersøke tetrakloretenes evne til å forårsake punktmutasjoner i ulike stammer av *Salmonella typhimurium*. Det har vært benyttet standard plate inkorporasjons-metoder og metoder modifisert for flyktige substanser. Konsentrasjoner av tetrakloreten opp til 2 mg/plate er blitt testet. Resultatene har generelt vært negative i alle stammene som har vært testet (Kringstad *et al.* 1981; Milman *et al.* 1988; Warner *et al.* 1988; Vamvakas *et al.* 1989).

Mange av tetrakloretenes metabolitter (trikloracetylklorid, trikloreddiksyre, trikloetanol, oksalsyre) har gitt negative resultater i Ames test med og uten metabolsk aktivering (se ECETOC, 1990). Tetrakloreten oksid (en antatt epoksid metabolitt) har derimot gitt positive resultater i bakterien *S. Typhimurium* TA 1535 i forsøk både med og uten aktivering (Kline *et al.* 1982). Gentoksisiteten til flere metabolitter som er dannet etter konjugering av tetrakloreten med glutation, har også vært undersøkt vha. Ames test. Tilsetning av mikrosomer fra rotnenyre ga en stor konsentrasjons-avhengig økning i revertanter. Denne økningen ble redusert ved tilsetning av hemmere av g-glutamyltransferase og β -lyase. (Vamvakas *et al.* 1989). Disse resultatene samsvarer med det som ble rapportert av Dekant og medarbeidere (1986), hvor S-1,2,2-triklorvinylcystein, dannet under den renale prosesseringen av tetrakloretenes glutation-konjugat, ga positivt utslag på en Ames test på stammene TA 98 og TA 100 uten metabolsk aktivering. Også merkaptursyre, dannet fra S-1,2,2-triklorvinylcystein, som normalt ses på som et detoksifisert endeprodukt, hadde en klar gentoksisk effekt selv i fravær av aktivering i stammen TA 100 (Vamvakas *et al.* 1989). Denne gentoksiske effekten ble ytterligere forsterket ved tilsetning av cytosol fra rotnenyre.

4.7.2 Soppsystemer

Tre tester for punktmutasjoner i *Saccharomyces cerevisiae* (stamme D) og én vertsmediert musetest er blitt utført med tetrakloreten. Et sammendrag av disse testene er vist i tabellen nedenfor. Sett sammen gir disse studiene holdepunkt for å si at tetrakloreten ikke er gentoksisk i soppssystemer, men man kan ikke på grunnlag av foreliggende data trekke en konklusjon.

Studie/endepunkt	Utfall	Kommentar	Referanse
Punktmutasjon i <i>S. Cerevisiae</i> . Uten metabolsk aktivering	÷	Kun én konsentrasjon. Ikke testet for positiv kontroll	Callen <i>et al.</i> 1980
Punktmutasjon i <i>S. Cerevisiae</i> . Med og uten metabolsk aktivering	÷	Flere konsentrasjoner benyttet. Positiv kontroll ga tilfredstillende respons i nærvær av S9-fraksjon	Bronzetti <i>et al.</i> 1983
Punktmutasjon i <i>S. Cerevisiae</i> . Stasjonær fase-celler: -med metabolsk aktivering (muselever S9) -uten metabolsk aktivering Logaritmisk fase-celler med endogen cyt P-450 aktivitet	+ ÷ +	Kun to konsentrasjoner benyttet, begge kraftig cytotoxiske.	Koch <i>et al.</i> 1988
Verts-mediert, mus. Oral dosering: -11 g/kg, en dosering -26 g/kg, 12 doser over 16 dager Intravenøs injeksjon av gjærceller ved siste dosering.	÷ ÷	Analyse av gjærceller tatt ut fra lever, nyre og lunger på mus. Ikke benyttet positiv kontroll.	Bronzetti <i>et al.</i> 1983

4.7.3 Pattedyrceller

En oppsummering av tester som har vært gjort for å undersøke tetrakloreten's gentoksiske effekt på pattedyrceller *in vitro* er vist i tabellen nedenfor. Tester utført med hensyn på kromosomale avvik og søsterkromatidutbytting har vist negative resultater, men testprotokollene har ikke vært strenge nok til at det kan trekkes noen konklusjon.

Studie/endepunkt	Utfall	Kommentar	Referanse
Mutasjonsfrekvens på thymidin kinase lokus i muse lymfom L5178Y celler. Inkubert med tetrakloreten i 4 timer (0,01-0,16 mg/ml med S9, 0,02-0,24 mg/ml uten S9)	÷	Tilfredstillende respons i positiv kontroll. To forsøk med triplikat testing av hver tetrakloreten konsentrasjon.	NTP, 1986
Kromosomale avvik i eggstokk celler fra hamster. Inkubert med tetrakloreten (0,017-0,68 mg/ml med S9, 0,017-0,136 mg/ml uten S9) i hhv. 2 og 8-10 timer.	÷	Forsøket anses for å ikke oppfylle moderne regulatoriske standarder.	NTP, 1986 Galloway <i>et al.</i> 1987
Reparativ DNA syntese. Humane fibroblaster (WI-38 celler). Med og uten	+ (svak)	Ikke tilfredstillende respons i positiv kontroll. 91,4 %	Beliles <i>et al.</i> 1980

metabolsk aktivering		renhet av tetrakloreten	
Reparativ DNA syntese. Rotte hepatocytter -99,80 % og 99,93 % renhet (damp) -99,99 % renhet (damp)	+ ÷	Alle konsentrasjonene, bortsett fra den laveste (99,8%), kraftig cytotoxisk	Shimada <i>et al.</i> 1985
Reparativ DNA syntese. Hepatocytter fra fenobarbital-behandlede rotter. 0.4 mg/ml tetrakloreten	÷	Subtoksisk konsentrasjon testet	Costa & Ivanetich, 1984
Kombinert reparativ og replikativ DNA syntese. Humane lymfocytter. Opp til toksiske tetrakloreten-konsentrasjoner. Med og uten fenobarbital-induserte rotte lever S9.	÷		Perocco <i>et al.</i> 1983
Neoplastisk transformasjon i BALB/c-3T3 muse-celler (2 tester). Uten metabolsk aktivering	÷		Tu <i>et al.</i> 1985 Milman <i>et al.</i> 1988
Neoplastisk transformasjon i Fischer rotte embryo celler. Uten metabolsk aktivering.	+	Ukjent renhet av tetrakloreten	Price <i>et al.</i> 1978
Morforlogisk transformasjon i syrisk hamster embryo celler. Ren tetrakloreten oksid	+		DiPaolo & Doniger, 1982

4.7.4 Mennesker

Det har ikke vært rapportert om gentoksisk effekt etter eksponering for tetrakloreten i humane studier, verken i somatiske celler eller kjønnseller (Ikeda *et al.* 1980; Seiji *et al.* 1990).

Alt i alt tyder tilgjengelige studier på at tetrakloreten, alene og av høy renhet, ikke innehar et høyt gentoksisk potensiale. Man kan derimot, på grunnlag av foreliggende data, ikke utelukke en gentoksisk mekanisme. Vi vil imidlertid ikke finne 100 % ren tetrakloreten ute på areidsplassene, da det her av økonomiske årsaker oftest benyttes teknisk tetrakloreten. Det har dessuten vært rapportert at flere av tetrakloretens metabolitter har gentoksisk effekt i flere testsystemer på bakterier.

4.8 Karsinogene effekter

4.8.1 Forsøk gjort på dyr

Tetrakloretens karsinogene potensiale i F344/N rotter og B6C3F₁ mus er undersøkt av National Toxicology Program (NTP, 1986; <http://ntp-server.niehs.nih.gov/>). I rottestudiet ble 50 dyr av hvert kjønn eksponert for 0 (kontroll), 200 og 400 ppm tetrakloreten 6 timer/dag, 5 dager/uke i 103 uker. I musestudiet ble 50 av hvert kjønn eksponert for 0 (kontroll), 100 og 200 ppm tetrakloreten 6 timer/dag, 5 dager/uke i 103 uker. Forsøksdyrene ble drept i uke 104.

Eksponeringskonsentrasjonene ble valgt på grunnlag av resultatene fra et 13 ukers inhalasjonsstudie (NTP, 1977). Dette studiet ga klare holdepunkter for økt forekomst av kreft blant hannrotter av typen F344/N, vist ved økt forekomst av mononukleær celle leukemi og en

uvanlig renal tubulicelle neoplasmi (ny vekst av vev). Studiet ga noe holdepunkt for karsinogen effekt av tetrakloreten hos hunnrotter av typen F344/N, vist ved økt forekomst av mononukleær celle leukemi. Studiet ga videre klare holdepunkter for at tetrakloreten er kreftfremkallende for B6C3F₁ mus, vist ved økt forekomst av både hepatocellulære adenomer og karsinomer hos hannmus og hepatocellulære karsinomer hos hunnmus.

En oral karsinogenese-studie har vært utført på Osborne-Mendel rotter og B6C3F₁ mus (NTP, 1977; Weisburger, 1977). I musestudiet ble hanner gitt dosene 0, 540 og 1070 mg/kg/dag tetrakloreten, 5 dager/uke i 78 uker. Tilsvarende doser gitt til hunner var 0, 390 og 770 mg/kg/dag, 5 dager/uke i 78 uker. Doseringsperioden ble etterfulgt av en 12-ukers observasjonsperiode. Det ble observert en klar, statistisk signifikant økning i antall dyr med leverkarsinomer hos begge kjønn. I det tilsvarende rottestudiet ble det ikke observert noen økning hos dyr med nyretumor, verken i hanner eller hunner. Det ble imidlertid observert andre tetrakloreten-relaterte effekter på nyre og lunge.

Anna og medarbeidere (1994) ville i en studie undersøke mekanismen bak tetrakloreten induksjon av leverkreft. 800 mg tetrakloreten/kg/dag, 5 dager i uken i 76 uker ble administrert oralt i maisolje til 160 hannmus av typen B6C3F₁. Det ble i studien også sett på trikloreten og dikloreddiksyre. Studien inkluderte også 50 dyr som kun fikk maisolje (vehicle-dyr) og 50 kontrolldyr. Antall karsinomskader i leverceller per dyr var 0,29, 0,12, og 0,09 for henholdsvis eksponerte dyr, vehicle-dyr og kontrolldyr. % av dyr som hadde minst en skade var henholdsvis 23, 12 og 8 %. De korresponderende tallene for antall adenomskader var 1,43, 0,13 og 0,90 og 80, 13 og 8 %. Foki med cellulære endringer (antatt å være preneoplastiske lesjoner) var vanlig i gruppen som var eksponert for tetrakloreten, men sjelden i kontrollgruppen. Det ble også observert liten til markert histologisk evidens for cytotoksisitet i eksponert gruppe, som ikke var åpenbar i kontrollgruppen. Det ble videre rapportert at frekvensen av *H-ras* mutasjoner var lavere i hepatocellulære tumorer fra tetrakloreten-eksponerte dyr enn fra tumorer i kontrolldyr. Derimot var frekvensen av hepatocellulære tumorer fra trikloreten-eksponerte dyr ikke signifikant forskjellig fra kontrolldyrene. Frekvensen av *K-ras* mutasjoner var høyere i levertumorer fra tetrakloreten-behandlede mus enn i tumorer fra kontrolldyrene. Det ble konkludert med at aktivering av *ras* onkogenet derfor ikke står for en høy andel av leversvulster i B6C3F₁-mus forårsaket av tetrakloreten.

Det har vært utført relativt få kreftstudier med dermal applikasjon av tetrakloreten (Van Duuren *et al.* 1979; 1983). Disse studiene har gitt negative utslag, men begrensninger i forsøksdesign og rapportering gjør det vanskelig å trekke noen slutninger.

Tetrakloreten er altså klart kreftfremkallende i dyrestudier og forårsaker nyresvulster og mononukleær leukemi i rotter og leversvulster i mus. Men tetrakloreten har, som nevnt tidligere, ikke vist seg å være gentoksisk i konvensjonelle *in vivo* og *in vitro* analyser, noe som indikerer at mekanismen bak svulstutviklingen ikke involverer en direkte gentoksisk effekt av tetrakloreten. Den foreslåtte mekanismen for utvikling av nyretumorer i rotter involverer hepatisk konjugering av tetrakloreten med glutation og β -lyase enzymaktivitet i nyrene på det glutation-deriverte konjugatet. Karsinogenet i denne biotransformasjonsveien er dikloreddiksyre. Det er blitt hevdet at denne metabolismeveien ikke forekommer i mennesker, og at nyresvulster i rotter derfor ikke er relevant for human kreftrisiko. Som nevnt tidligere har imidlertid nyere studier (Birner *et al.* 1996) vist at også mennesker biotransformerer tetrakloreten via glutationkonjugering, men mindre effektivt enn rotter.

Det er foreslått at mekanismen for utvikling av leversvulster involverer peroksisom proliferasjon. Det har videre vært hevdet at mennesker ikke er mottagelige for en slik effekt. Det er imidlertid blitt påvist en dårlig kvantitativ korrelasjon mellom peroksisom proliferasjon og tumordannelse i muselever ved inhalasjon av tetrakloreten (Dybing *et al.* 1995). Det kan derfor ikke utelukkes at andre mekanismer enn peroksisom proliferasjon er involvert i tumordannelse i muselever.

4.8.2 Studier gjort på mennesker

Det er blitt utført en rekke epidemiologiske studier på utvikling av ulike kreftformer hos mennesker eksponert for tetrakloreten over flere år. Mange av disse er gjort på arbeidere innenfor renseribransjen, men det er også gjort studier på populasjoner eksponert via drikkevannet, "kreftforekomst" studier og ulike "case-control" studier. Resultatene fra noen av disse epidemiologiske undersøkelsene, blant annet Ruder *et al.* 1994 (kreft i spiserør og cerviks), Antilla *et al.* 1995 (kreft i cerviks og non-Hodgkin lymfom), Olsen *et al.* 1989 (leukemi og kreft i hjernen og nervesystemet), Blair *et al.* 1990 (kreft i spiserør og cerviks og non-Hodgkin lymfom) og Spirtas *et al.* 1991 (non-Hodgkin lymfom), gir grunnlag for å mistenke tetrakloreten for å være et humant karsinogen.

Ruder og medarbeidere (1994) utvidet en tidligere retrospektiv kohortstudie på renseri-arbeidere gjort av Brown og Kaplan (1987) fra 1982 til og med 1990, noe som ga en total oppfølgingstid på 51 år (1940-1990). For hele kohorten ble det funnet signifikant økning i dødelighet pga. kreft i fordøyelsessystemet (standardisert mortalitetsrate (SMR) 1,31; CI 1,01-1,68), tarm unntatt rektum (SMR 1,56; CI 1,02-2,29), spiserør (SMR 2,14; CI 1,02-3,94), urinveiene (standardisert mortalitetsrate (SMR) 2,07; CI 1,10-3,54) og blære (SMR 2,54; CI 1,16-4,82). Det ble for disse krefttypene ikke funnet noen sammenheng med latenstid og varighet av eksponering. Den økte risikoen for kreftutvikling i blære og tykktarm finner man i den første delen av oppfølgingsstudien og denne har derfor mest sannsynlig ikke sammenheng med eksponering for tetrakloreten. Risikoen for kreft i spiserør og cerviks økte derimot i siste del av oppfølgingstiden hvor man har den reneste tetrakloreten-eksponeringen.

For å undersøke om eksponering for tetrakloreten, trikloreten eller 1,1,1-trikloreten øker risikoen for kreft, studerte Antilla og medarbeidere (1995) en kohort på 2050 mannlige og 1924 kvinnelige arbeidere m.h.p. en eventuell sammenheng mellom arbeidsrelatert eksponering for disse kjemikalierne og kreftforekomst. Arbeiderne ble fulgt opp fra 1967 til 1992. Gjennomsnittlig eksponering over en 8 timers dag lå vanligvis under 50 ppm. Flere krefttyper hadde en standardisert insidensratio (SIR) over 2, nærmere bestemt milt (SIR 3,08; CI 0,63-8,99), cerviks (SIR 3,20; CI 0,39-11,6) og non-Hodgkins lymfom (SIR 3,76, CI 0,77-11). Ingen av disse funnene var signifikante.

I en populasjons-basert case-kontroll studie ble det sett på sammenhengen mellom eksponering for tetrakloreten via det offentlige drikkevannet og kreft i tykktarm/endetarm (n = 326), lunge (n = 252), hjerne (n = 37) og bukspyttkjertel (n = 37) (Paulu *et al.* 1999). Mennesker ble eksponert for tetrakloreten på grunn av lekkasje fra platen i vannrørene. Relativ dose av tetrakloreten ble beregnet vha. en modell som tok hensyn til bebyggelsens lokalisasjon, antall boår, vannstrøm og røregenskaper. Justert oddsratio (OR) for lungekreft var moderat økt for innbyggere som hadde vært eksponert for mer enn 90 percentil, både med og uten latenstid [OR og 95% konfidensintervall; 3,7 (1,0-11,7), 3,3 (0,6-13,4), 6,2 (1,1-31,6) og 19,3 (2,5-141,7) for henholdsvis 0, 5, 7 og 9 års latenstid]. For kreft i endetarm var OR henholdsvis 2,6 (0,8-6,7) og

3,1 (0,7-10,9) for 11 og 13 års latenstid. Forfatterne konkluderte med at denne studien ga evidens for en sammenheng mellom tetrakloreten-forurenset drikkevann og lungekreft, muligens også for kreft i tykktarm/endetarm.

Walker og medarbeidere (1997) undersøkte i en mortalitetsstudie 8163 dødsfall blant personer som hadde vært ansatt som vaskeri- eller renseri-arbeidere i 28 stater i USA. Det ble beregnet proporsjonale mortalitetsratioer (PMR) fra 1979 til og med 1990 som var justert for alder, kjønn og rase. Dødeligheten i de 28 statene ble benyttet som kontroll. For arbeidere som var 15-64 år, ble det for svarte menn rapportert om økt total dødelighet grunnet kreft (PMR = 130; 95% konfidensintervall (CI) = 105-159) og kreft i spiserør (PMR = 215; CI = 111-376). For hvite menn ble det i samme aldersgruppe rapportert om et overskudd av kreft i strupehodet (PMR = 318; CI = 117-693). For arbeiderne som var 65 år og eldre ble det funnet en ikke-signifikant økning av kreft i luftrør, bronkier og lunger blant svarte kvinner (PMR = 128; CI = 94-170) og for kreft i uspesifiserte kvinnelige kjønnsorganer blant hvite kvinner (PMR = 225; CI = 97-443). Forfatterne mente at dette studiet føyer seg inn i rekken av andre undersøkelser som har vist at vaskeri- og renseriarbeidere har en økt risiko for kreft, og da særlig i lunger og spiserør.

Vaughan og medarbeidere (1997) ville se på om arbeid i et renseri og potensiell eksponering for tetrakloreten var forbundet med økt kreftrisiko i munnhulen, svelg, strupehode og magesekk. Studien var en case-kontroll studie hvor personene med kreft ble sammenlignet med en referansegruppe. Personlige intervjuer ga informasjon om arbeidshistorie, røykevaner, alkoholforbruk og andre risikofaktorer. Det ble funnet en liten økning i risiko for utvikling av kreft i spiserør (OR 3,6; 95% CI 0,5-27,0), strupehode (OR 2,7; 95% CI 0,6-10,9) og tunge (OR 2,3; 95% CI 0,4-12,6). Forfatterne understreker at selv om disse resultatene lett kan forklares som tilfeldigheter, stemmer de overens med tidligere studier som har vist økt risiko for disse krefttypene. Det som gjør denne studien spesiell er at de som arbeidet i renseri hadde et mindre forbruk av alkohol og tobakk sammenlignet med den generelle befolkning. De mente derfor at tidligere studier som ikke har kontrollert for alkohol og tobakkforbruk kan ha underestimert den relative risikoen for slik kreft.

Det finnes også flere studier som ikke har kunnet vise en økt risiko for kreft etter eksponering for tetrakloreten, som rapportert i Lynge og medarbeidere (1995) og i oversiktsartikkelen til McLaughlin og medarbeidere (1987).

4.9 Reproduksjonsskadelig effekt

4.9.1 Forsøk gjort på dyr

Effekter på fertilitet og generell reproduksjonskapasitet i rotter har vært grundig undersøkt i en to-generasjons studie (Tinston, 1995). F₀-, F₁-og F₂-generasjonene ble alle eksponert (over hele kroppen) for 0, 100, 300 eller 1000 ppm tetrakloreten (99,9% renhet) i noe ulike eksponeringsmønstre. Ved 1000 ppm ble det rapportert om en signifikant reduksjon i antall levendefødte F₁-unger (206/222, 91 %) og kull der alle ungene ble født levende (12/21) sammenlignet med kontrollgruppen (224/226, 99 %; 21/23). Kullets totalvekt var også redusert. Det ble antatt at disse endringene ikke var mediert gjennom hannrottene. Ved 1000 ppm ble det også rapportert at overlevelse blant rotteunger var redusert blant F₁-avkommet under dieperioden og vekten på rotteungene ble dermed redusert. Kroppsvekten var også redusert ved 300 ppm, men i mindre

grad. Ugunstige effekter knyttet til reproduksjon ble altså observert i form av nedsatt kullstørrelse, overlevelseshetsfrekvens og redusert kroppsvekt ved både 300 og 1000 ppm. Kliniske tegn på toksisitet i en eller begge foreldre-generasjonene (F_0 og F_1) inkluderte piloereksjon (gåsehud), økt pustefrekvens og nedsatt testikkelvekt ved 300 ppm og redusert aktivitet, irregulær pustefrekvens, økt spyttutskillelse og forstørret lever- og nyrevekt ved 1000 ppm. Det ble identifisert en NOAEL-verdi på 100 ppm, både for foreldre og avkom.

I en atferdsstudie på rotter (Nelson *et al.* 1980) ble drektige mødre eksponert for 0 eller 900 ppm tetrakloreten, 7 timer/dag, på dagene 7-13 eller 14-20 under svangerskapet. Eksponering for 900 ppm ga avvikende resultater i noen av avkommets adferdsparametre. Dette var mest fremtredende i avkommet som ble eksponert på dag 7-13 i svangerskapet. Denne gruppen hadde også en lavere økning i kroppsvekten.

I en studie gjort av Schwetz og medarbeidere (1975) ble drektige mus og rotter eksponert for 0 eller 300 ppm tetrakloreten, 7 timer/dag, på dagene 6-15 under drektighetsperioden. Eksponering for 300 ppm ga en liten, men signifikant, reduksjon (4-5 %) i maternell kroppsvekt hos rotter, men ikke hos mus, under og/eller etter eksponering. Matinntaket og absolutt levervekt var ikke påvirket. I musestudiet ble det observert en signifikant reduksjon i fødselsvekt, forsinket ossifikasjon av skalleben og brystben og økt insidens av hudødemer. I rottestudiet ble det påvist en økt frekvens av resorpsjon i livmoren. Basert på resultatene fra disse studiene, ble det identifisert en LOAEL på 300 ppm for teratogene effekter på mus.

Tetrakloretenes teratogene effekter har vært undersøkt i flere inhalasjonsstudier på mus, rotter og kaniner. I hvert av studiene har det kun vært benyttet en konsentrasjon. I muse- og kaninstudier er det ikke observert strukturelle misdannelser hos avkom av foreldre eksponert for konsentrasjoner opp til 500 ppm (Beliles *et al.* 1980; Hardin *et al.* 1981). Eksponering av rotter for 1000 ppm tetrakloreten under svangerskapet forårsaket marginale reduksjoner i fødselsvekt, forsinket ossifikasjon av benvev og økning i bløtvevs-anomalier hos ungene. I dette studiet ble det ikke observert maternell toksisitet (Tepe *et al.* 1980).

4.9.2 Studier gjort på mennesker

De aller fleste epidemiologiske studiene på tetrakloretenes reproduksjonstoksiske effekter er utført blant arbeidere innenfor renseribransjen. Eksponeringsnivået i hvert enkelt studie kan være noe usikkert, og studiepersonene er ofte delt inn i "høyeksponerings-grupper" og "laveksponerings-grupper". Usikkerhetsfaktorene er mange, som ukjente eksponeringsnivåer, objektivitet i spørreundersøkelser, størrelsen på studiene og eksponering for andre kjemikalier før, samtidig eller etter eksponering for tetrakloreten.

Fertilitet er et endepunkt som ennå ikke er blitt godt nok undersøkt hos mennesker, men resultatene fra enkelte studier på renseriarbeidere indikerer økt forekomst av sterilitet og menstruelle forstyrrelser hos kvinner (Sallmén *et al.* 1995; Zielhus *et al.* 1989; Rachootin & Olsen, 1983) og nedsatt sædkvalitet hos menn (Eskenazi *et al.* 1991a; b; Sallmén *et al.* 1998). Disse effektene er derimot ofte av marginal, statistisk signifikans og det er derfor ikke mulig å trekke noen endelig konklusjon for dette endepunktet. Det har også vært utført flere studier på sammenhengen mellom yrkeseksponering for tetrakloreten og spontanabort hos gravide kvinner (Doyle *et al.* 1997). Resultatene fra disse studiene viser at gravide kvinner som arbeider i renserier, med eksponering for tetrakloreten, har høyere frekvens av spontanaborter enn

relevante kontrollgrupper. Det er imidlertid usikkerhet i studiene og behov for ytterligere undersøkelser har derfor blitt påpekt.

I et av disse studiene så Doyle og medarbeidere (1997) på sammenhengen mellom spontanaborter og arbeid innen renseribransjen hvor tetrakloreten ble benyttet. Dette var en retrospektiv studie av reproduksjonsutfall hos 7305 kvinner i alderen 16-45 år som var eller hadde vært ansatt ved et vaskeri eller renseri. Da antall vaskeriarbeidere i kohorten var lav sammenlignet med renseriarbeidere (13 vaskerier vs. 69 renserier) ble det også tatt inn personer fra 3 andre selskaper. Eksponeringsdata og reproduksjonsutfall ble kartlagt vha. spørreskjema sendt via posten. En graviditet ble inkludert i studien om den endte i en fødsel, ble bekreftet av en lege eller om det hadde vært nødvendig med behandling på sykehus. For å vurdere eksponeringen ble kohorten spurt om de arbeidet i vaskeri eller renseri. Om de arbeidet i renseri, ble de videre spurt om de var operatører som er gruppen med høyest eksponering. Av spørreskjemaene som kom frem til adressaten, ble 54,4 % besvart. Andelen av graviditeter som endte i abort varierte med eksponeringen, der ueksponerte, vaskeriarbeidere og renseriarbeidere henholdsvis rapporterte om 10,9 %, 13,4 % og 14 %. Den høyeste risikoen ble funnet blant operatører innen renseribransjen, der andel spontanaborter var 17,9% i perioden 1980-1995. Justert oddsratio for operatører vs. ikke-operatører var 1,93 (95 % CI 1,01-2,66). Dette studiet indikerer at risikoen for spontanaborter kan være økt ved høyere nivå av tetrakloreteneksponering.

4.10 Konklusjon

Det er flere mulige helseeffekter ved tetrakloreten som bør trekkes frem ved utarbeiding av ny administrativ norm for stoffet: nevrotoksiske effekt, kreftfremkallende effekt, reproduksjonsskadelig effekt og effekt på lever og nyre.

De studiene som er referert, både epidemiologiske studier og dyreforsøk, gir sterke holdepunkter for at tetrakloreten er nevrotoksisk. Gobba og medarbeidere (1994) rapporterte om nevrotoksiske effekter allerede ved 4,3 ppm tetrakloreten, hvor det ble rapportert om signifikant reduksjon av fargesynet. Dette studiet støttes opp av en annen studie, fra samme forskningsgruppe og med samme endepunkt, der også Cavelleri og medarbeidere (1994) observerte en sammenheng mellom eksponering for tetrakloreten og svekket fargesyn. Problemet med de to nevnte studiene er imidlertid at forfatterne selv ikke utelukker at toppeksponeringer ved vedlikehold og flekkfjerning kan ha forårsaket de rapporterte effektene. De utelukker heller ikke en underestimering av eksponeringen for tetrakloreten.

De to nevnte studiene gir, sammen med studien til Altmann *et al.* (1990) holdepunkter for endringer i det visuelle systemet ved eksponering for tetrakloreten. I Altmann *et al.* ble det rapportert om signifikant økt latenstid på visuelt fremkalte potensialer og redusert kontrastsensitivitet ved 50 ppm. Endringene i det visuelle systemet indikerer skade på nervene i synskorteks, heller enn skader i retina. Da tetrakloreten er meget fettløselig og lett tas opp i hjernen, skulle man kunne forvente skader også i andre deler av CNS. Det er også godt kjent at tetrakloreten kan gi akutte nevrotoksiske effekter, som bevisstløshet, koma, tap av hukommelse og konsentrasjon, tretthet osv. Det har vært vanskelig å vise klare effekter i tidligere epidemiologiske studier, da mange av disse effektene har en subjektiv karakter.

Både dyreforsøk (NTP, 1986; Anna *et al.* 1994) og epidemiologiske studier (Antilla *et al.* 1995; Paulu *et al.* 1999; Ruder *et al.* 1994; Vaughan *et al.* 1997; Walker *et al.* 1997) indikerer at tetrakloreten er kreftfremkallende. Det har særlig vært vist en høyere risiko for utvikling av kreft i nyre og lever hos forsøksdyr og i spiserør, cerviks, lunger og non-Hodgkin lymfom hos mennesker. FIKS mener at tetrakloreten tilfredstiller kriteriene for gruppe I og anbefaler at tetrakloreten anses som middelpotent (K2). Epidemiologiske studier gjort på tetrakloreten er også blitt evaluert av en internasjonal ekspertgruppe (IARC, 1995). Denne rapporten fastslår at "det er holdepunkter for en overensstemmende positiv sammenheng mellom eksponering for tetrakloreten og risiko for kreft i spiserør, livmorhals og non-Hodgkin lymfom. Denne sammenhengen synes lite trolig å skyldes tilfeldigheter, selv om forveksling ikke kan utelukkes og det totale antall personer i kohort-studiene sammenlagt er relativt få". I vurderingen står det at "det er begrensede holdepunkter for tetrakloretens kreftfremkallende egenskaper i mennesker. Der er tilstrekkelig med holdepunkter fra forsøksdyr for tetrakloretens karsinogenitet". Det ble konkludert med at tetrakloreten er et mulig karsinogen for mennesker (gruppe 2A).

Både dyreforsøk (Schwetz *et al.* 1975; Tinston, 1995; Tepe *et al.* 1980) og epidemiologiske studier (Doyle *et al.* 1997; Eskenazi *et al.* 1991 a; b; Sallmen *et al.* 1998) indikerer at tetrakloreten kan ha negativ effekt på menneskets reproduksjon.

Man kan heller ikke utelukke at tetrakloreten eller tetrakloretens metabolitter er gentoksisk for mennesker. Det har vært hevdet at tetrakloreten av høy renhet ikke er gentoksisk. I denne sammenheng er det viktig å påpeke at vi som oftest ikke vil finne 100 % ren tetrakloreten ute på arbeidsplassene, da det her av økonomiske årsaker ofte benyttes tetrakloreten av teknisk kvalitet.

Tetrakloreten kan tas opp gjennom huden (Nakai *et al.* 1999).

5. Bruk, forekomst, håndtering og teknologi

5.1 Opplysninger fra kriteriedokumentet

Tetrakloreten anvendes hovedsakelig som kjemisk intermediat og som løsemiddel ved tørrrensing. Det anvendes også i ekstraksjonsprosesser og ved rengjøring av metaller innen teknisk industri. Anvendelse som løsemiddel ved kraftig vask av tekstiler, som uttørkingsmiddel, flekkfjerner, malingfjerner og varmeoverføringsmedium er rapportert.

5.2 Opplysninger fra Produktregisteret

Basert på opplysninger fra Produktregisteret (1998), er tetrakloreten registrert tilknyttet et fåtall bransjer med få produkter innen hver bransje. Stoffmengden innen produkter i de ulike bransjene varierer fra 0-1% og opp til 60-100%, men produkter med stoffmengde 60-100 står for størst mengde, over 90% av den totale tonnasje.

Vaskeri- og renserivirksomhet markerer seg med forholdsvis mange produkter i forhold til øvrige bransjer og står for nesten 20% av den totale mengden. "Produksjon av metallvarer unntatt maskiner og utstyr" omfatter derimot få produkter, men står for i underkant av 80% av total mengde. Bruk av tetrakloreten i produkter innen "produksjon av papirmasse, papir og

papirvarer", "produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter", "bygging og reparasjon av fartøyer" og "sjøtransport" er også registrert. Det er totalt registrert 20 - 25 produkter som inneholder tetrakloreten med total stoffmengde ca. 915 tonn. Tonnasjen er i de fleste tilfellene oppgitt i intervall fordi det er så få produkter innenfor hver bransje (tabell 5.2.1).

Tabell 5.2.1 Oversikt over bransjer hvor det er registrert bruk av tetrakloreten.

Bransjekode	Bransjebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		915
21	Produksjon av papirmasse, papir og papirvarer	5 - 10
24	Produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter	5 - 10
28	Produksjon av metallvarer unntatt maskiner og utstyr	720
35.11	Bygging og reparasjon av fartøyer	1 - 5
61	Sjøtransport	1 - 5
93.01	Vaskeri- og renserivirkosomhet	178

Tilhørende produkttyper for registrerte produkter viser også at hver produkttype omfatter få produkter, gjennomgående under fire produkter (tabell 5.2.2). "Rengjøringsmidler (avvasking, avrensing og rensedmidler)" skiller seg ut ved å omfatte 15-17 produkter og står for vel 90% (882 tonn) av samlet mengde. En ikke ubetydelig mengde er knyttet til "synteseråvare og "annen og ukjent funksjon".

Tabell 5.2.2 Oversikt over produkttyper som inneholder tetrakloreten. Av samme grunn som for bransjekodene er tonnasjen oppgitt i intervaller for de fleste produkttypene.

Produkttypekode	Produkttypebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		915
A3500	Annen og ukjent funksjon	10 - 30
I0500	Impregneringsmidler	1 - 5
O2500	Overflateaktive stoffer (detergenter, tensider)	1 - 5
R1000	Rengjøringsmidler (avvasking, avrensing og rensedmidler)	882
S8000	Synteseråvarer	5 - 10

5.3 Sammenligning av anvendelsesområder ifølge litteraturen og registreringer i Produktregisteret

Den funksjonen tetrakloreten har i de ulike produktene som er registrert i Produktregisteret er ikke kjent, og fremkommer ikke av den informasjonen som er mottatt fra registeret. Generell bruk av tetrakloreten som rensedmiddel gjenspeiles i registrering som "rengjøringsmidler (avvasking, avrensing og rensedmidler)" i Produktregisteret med hovedmengden av registrert stoffmengde. Anvendelse til rengjøring av metaller kommer ikke tydelig frem gjennom produkttypene, men er sannsynligvis inkludert i forannevnte gruppe. Anvendelse som kjemisk intermediat kan være dekket opp av den ikke ubetydelige mengden som er registrert som "synteseråvarer". Anvendelse i ekstraksjonsprosesser, som flekk- og malingfjerner og som varmeoverførings-medium er ikke registrert. Slik bruk er definert under ikke registrerte produkttyper.

5.4 Opplysninger fra Arbeidstilsynet om antall arbeidstakere i bransjen

Dataene nedenfor angir totalt antall arbeidstakere og totalt antall virksomheter i bransjene. Ikke alle arbeidstakerne blir eksponert for tetrakloreten, men vi har ikke grunnlag for å anslå hvor stor andel som blir eksponert i de forskjellige bransjene. For de innen 93.01 som arbeider innen renserier, er andelen som er eksponert for tetrakloreten stor.

Tabell 5.4.1 Oversikt over totalt antall arbeidstakere og totalt antall virksomheter i bransjer hvor det er registrert bruk av tetrakloreten.

Kode	Navn	Antall ansatte	Antall virksomheter	Antall ansatte per virksomhet
21	Produksjon av papirmasse, papir og papirvarer	10158	136	74,7
24	Produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter	19091	250	76,4
28	Produksjon av metallvarer, unntatt maskiner og utstyr	21561	1490	14,5
35.11	Bygging og reparasjon av fartøyer	32483	537	60,5
61	Sjøtransport	25491	982	26,0
93.01	Vaskeri- og renserivirksomhet	3011	378	8,0

6. Måledokumentasjon

6.1 Måle- og analysemetoder

Prøvetaking med kullrør, analyse med gasskromatografi, metode M 1029 og N 1005

6.2 Nivå av eksponering

En rapport utarbeidet om "Løsemiddeleksponering i norske renserier i perioden 1992 - 1996" (Thorud *et al.* 1997: HD 1081/97 FOU) som omfatter både langtids- og korttidsprøver gir middelverdien for eksponering av tetrakloreten på 7,7 ppm. Langtidsprøvene alene viste gjennomsnittsverdi på 5,7 ppm og med median på 3,3 ppm. Korttidsprøvene viste en middelverdi på 18,6 ppm med median 6,4 ppm. Arbeidstilsynets målinger i renseribransjen ble gjennomført like etter at de fleste renserier hadde skiftet ut sine rensemaskiner på grunn av forbud mot bruk av KFK 113. Renseriene hadde altså på dette tidspunkt en relativt ny maskinpark.

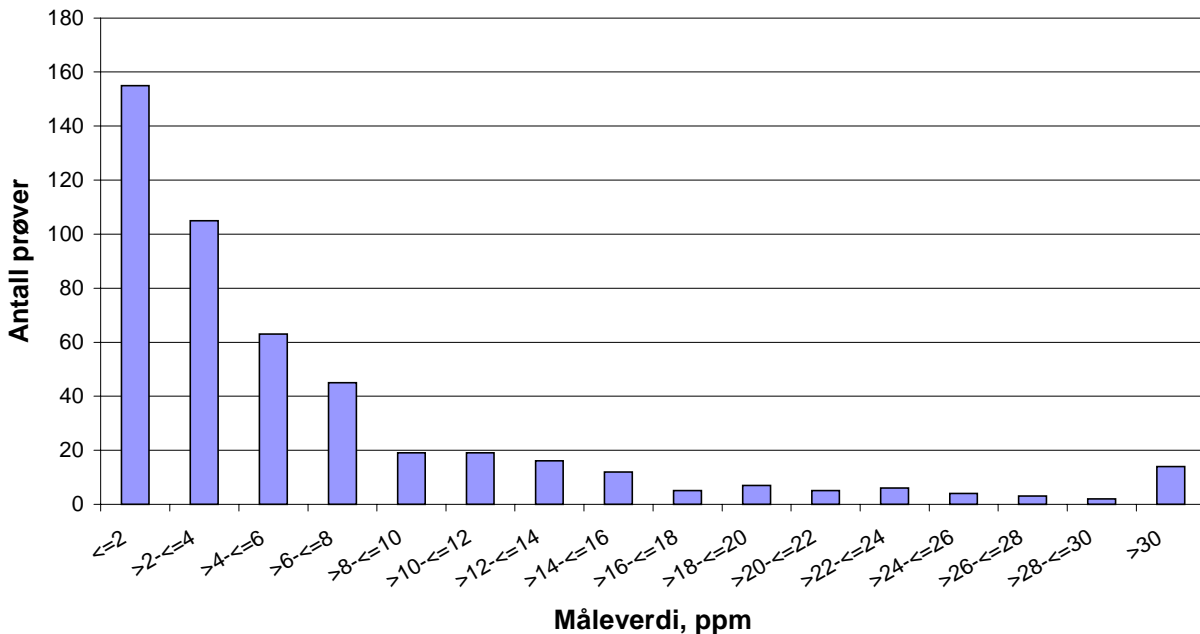
I tillegg til denne har vi også mottatt målinger fra STAMIs måledatabase EXPO og fra Arbeidstilsynets tidligere laboratorium i Kristiansand. Disse målingene inneholder muligens både målinger foretatt i renserier og ved avfetting/rengjøring av metaller.

STAMI opplyser at da oversikten over tetrakloretenmålingene ble utarbeidet, var det 974 målinger av tetrakloreten i registeret, 509 fra perioden 1990 - 1997. 497 av de 509 målingene var over deteksjonsgrensen. Stolpediagram nedenfor viser antall prøver fordelt på de ulike

måleverdiene for perioden 1990 - 1997. Om lag 155 av de 497 målingene inneholdt 2 ppm tetrakloreten eller mindre, 255 målinger 4 ppm eller mindre og 320 målinger 6 ppm eller mindre.

Vi har også mottatt målinger fra de senere år og målingene for årene 1995-1999 er vist i tabell 6.2.1.

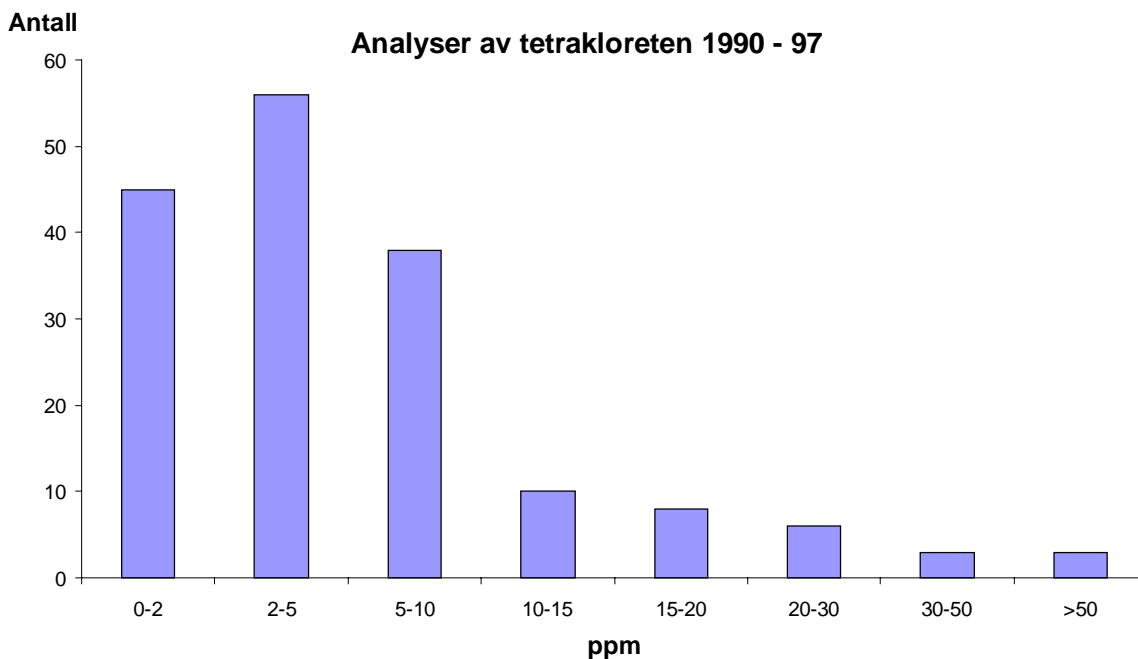
Tetrakloreten, målinger over deteksjonsgrensen, 1990-97



Tabell 6.2.1 Måleresultater (ppm) for tetrakloreten registrert i EXPO fordelt på årene 1995-1999.

År	Antall prøver	Måleverdi (Aritmetisk gjennomsnitt)	Høyeste måleverdi	Laveste måleverdi
1995	237	11,3	110	0,15
1996	74	7,9	37,2	0,52
1997	39	3,0	26,6	0,06
1998	18	3,3	21,0	0,14
1999	5	3,3	3,8	2,66

Laboratoriet i Kristiansand analyserte 169 prøver som inneholdt tetrakloreten i perioden 1990 - 1997. Av disse inneholdt 45 målinger 2 ppm tetrakloreten eller mindre, mens 101 inneholdt 5 ppm eller mindre, se stolpediagrammet nedenfor.



7. Eventuelle erstatningsstoffer

Hydrokarboner er en ny metode for tørrensing av tøy. Ulempen med skifte til hydrokarbon som løsemiddel er at hele rensermaskinen må skiftes ut. Det har også ifølge renseribransjen selv, vært rapportert (fra både betjening og kunder) om allergi, kvalme, hudirritasjoner osv. i forbindelse med hydrokarbon som rensemiddel. Et annet alternativ er våtrensing (rensing med vann). Til avfetting og rengjøring av metaller finnes en lang rekke alternative metoder.

8. Ny administrativ norm

På grunnlag av høringsforslag og styrebehandling ble ny administrativ norm fastsatt til:

ppm	mg/m ³	Anmerkninger
6	40	H K2 Rep3

9. Referanser

Aitio, A., Pekari, K. & Jarvisalo, J. (1984). Skin absorption as a source of error in biological monitoring. *Scand J Work Environ Health*. 10: 317-320

Altmann, L., Böttger, A. & Wiegand, H. (1990). Neurophysiological and psychophysical measurements reveal effects of acute low-level organic solvent exposure in humans. *Int Arch Environ Health*. 62: 493-499

- Anna, C.H., Maronpot, R.R., Pereira, M.A., Foley, J.F., Malarkey, D.E., Anderson, M.W. (1994): ras Proto-oncogen activation in dichloroacetic-, trichloroethylene- and tetrachloroethylene-induced liver tumors in B6C3F1 mice. *Carcinog.* 15, 2255-2261.
- Anttila, A., Pukkala, E., Sallmen, M., et al. (1995): Cancer incidence among Finnish workers exposed to halogenated hydrocarbons. *J. Occup. Environ. Med.* 37, 797-806.
- Bagnell, P. C. & Ennenberger, H. A. (1977). Obstructive jaundice due to a chlorinated hydrocarbons in breast milk. *Can Med Assoc. J.* 117: 1047-1048
- Beliles, R. P., Brusick, D. J. & Mecler, F. J. (1980). Teratogenic-mutagenic risk of workplace contaminants trichloroethylene, perchloroethylene and carbon disulphide. Report to US DHEW, NIOSH of work carried out by Litton Bionetics Inc. Under kontrakt nr. 210-77-0047
- Bergamaschi, E., Mutti, A., Bocchi, M. C. et al. (1992). Rat model of perchloroethylene-induced renal dysfunctions. *Environ Res.* 59 (29): 427-439
- Birner, G., Rutkowska, A., Dekant, W. (1996): N-Acetyl-S(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cystein and 2,2,2-trichloroethanol. Two Novel Metabolites of Tetrachloroethene in Humans after Occupational Exposure. *Drug Metabol. Disp.* 24, 41-48.
- Blair, A., Stewart, P.A., Tolbert, P.E., et al. (1990): Cancer and other causes of death among a cohort of dry cleaners. *Br. J. Ind. Med.* 47, 162-168.
- Bonnet, P., Francin, J. M., Gradiski, D. Et al. (1980). Determination of the lethal concentration 50 of the principal chlorinated aliphatic hydrocarbons in the rat. *Arch Mal Prof.* 41: 317-321
- Boulet, L. P. (1988). Increases in airway responsiveness following acute exposure to respiratory irritants. Reactive dysfunction syndrome or occupational asthma? *Chest.* 94: 476-481
- Briving, C., Jacobson, I., Hamberger, A. et al. (1986). Chronic effects of perchloroethylene and trichloroethylene on the gerbil brain amino acids and glutathione. *Neurotoxicol.* 7: 101-108
- Bronzetti, G., Bauer, C., Corsi, C., Del Carratore, R., Galli, A., Nieri, R. & Paolini, M. (1983). Genetic and biochemical studies on perchloroethylene 'in vitro' and 'in vivo'. *Mutat Res.* 116 (3-4): 323-331
- Brown, D. P. & Kaplan, S. D. (1987). Retrospective cohort mortality study of dry cleaner workers using perchloroethylene. *J Occup Med.* 29: 535-541
- Callen, D. F., Wolf, C. R. & Philpot, R. M. (1980). Cytochrome P-450 mediated genetic activity and cytotoxicity of seven halogenated aliphatic hydrocarbons in *Saccharomyces cerevisia*. *Mutat Res.* 77: 55-63
- Cavalleri, A., Gobba, F. & Paltrinieri, M. (1974). Perchloroethylene exposure can induce colour vision loss. *Neurosci Lett.* 179: 162-166

- Costa, A. K. & Ivanetich, K. M. (1984). Chlorinated ethylenes their metabolism and effect on DNA repair in rat hepatocytes. *Carcinogenesis*. 5: 1629-1636
- Dallas, C. E., Chen, X. M., Muralidhara, S., Varkonyi, P., Tackett, R. L. & Bruckner, J. V. (1994c). Use of tissue disposition data from rats and dogs to determine species differences in input parameters for a physiological model for perchloroethylene. *Environ Res*. 67 (1): 54-67
- Dallas, C. E., Chen, X. M., Muralidhara, S., et al. (1995). Pharmacologically based pharmacokinetic model useful in prediction of the influence of species, dose and exposure route on perchloroethylene pharmacokinetics. *J Toxicol Environ Health*. 44: 301-317
- Dallas, C. E., Chen, X. M., Obarr, K., Muralidhara, S., Varkonyi, P. & Bruckner, J. V. (1994b). Development of a physiologically based pharmacokinetic model for perchloroethylene using tissue concentration-time data. *Toxicol Appl Pharmacol*. 128 (1): 50-59
- Dallas, C. E., Muralidhara, S., Chen, X. M., Ramanathan, R., Varkonyi, P., Gallo, J. M. & Bruckner, J. V. (1994a). Use of a physiologically based model to predict systemic uptake and respiratory elimination of perchloroethylene. *Toxicol Appl Pharmacol*. 128 (1): 60-8
- Dekant, W., Vamvakas, S. & Berthold, H. (1986). Bacterial beta-lyase mediated cleavage and mutagenicity of cysteine conjugates derived from the nephrocarcinogenic alkenes trichloroethylene, tetrachloroethylene, tetrachloroethylene and hexachlorobutadiene. *Chem Biol Inter*. 60: 31-45
- Di Paolo, J. A. & Doniger, J. (1982). Neoplastic transformation of Syrian hamster cells by putative epoxide metabolites of commercially utilised chloroalkanes. *J Natl Cancer Ins*. 69: 531-534
- 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
- Dybing, E., Mikalsen, S-O., Huttunen, J.K., Sanner, T. (1995): Peroxisom proliferation, gentoxicity and carcinogenicity. Lyon: International Agency for Research on Cancer, Technical Report Series No. 24, 55-85.
- Echeverria, D., White, R. F. & Sampaio, C. (1995). A behavioral evaluation of PCE exposure in patients and dry cleaners a possible relationship between clinical and preclinical effects. *J Occup Environ Med*. 37: 667-680
- ECETOC (1990). Tetrachlorethylene assessment of human carcinogenic hazard. Technical Report No. 37
- Eskenazi B; Fenster L; Hudes M; Wyrobek AJ; Katz DF; Gerson J; Rempel DM (1991a). A study of the effect of perchloroethylene exposure on the reproductive outcomes of wives of dry-cleaning workers. *Am J Ind Med*. 20 (5): 593-600
- Eskenazi B; Wyrobek AJ; Fenster L; Katz DF; Sadler M; Lee J; Hudes M; Rempel DM. (1991b). A study of the effect of perchloroethylene exposure on semen quality in dry cleaning workers. *Am J Ind Med*. 20 (5): 575-591

Ferrau, O., Crino, M., Freni, M. A. et al. (1980). Perchloroethylene-induced hepatitis developing rapidly into cirrhosis. Clinical and histological findings. *Minerva Medica*. 71: 3381-3388

FIKS. Kriteriedokument 007 for tetrakloreten fra SFTs og Arbeidstilsynets faggruppe for identifisering av kreftframkallende stoffer 1992

Franchini, I., Cavortota, A., Falzoi, M. et al. (1983). Early indicators of renal damage in workers exposed to organic solvents. *Int Arch Occup Environ Health*. 52: 1-9

Frantik, E., Hornychova, M. & Horvath, M. (1994). Relative acute neurotoxicity of solvents: Isoeffective air concentrations of 48 compounds evaluated in rats and mice. *Environ Res*. 66 (2): 173-185

Galloway, S. M., Armstrong, M. J., Reuben, C. et al. (1987). Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells evaluations of 108 chemicals. *Environ Mol Mutag*. 10 (Suppl. 10): 1-175

Ghantous, H., Danielson, B. R. G., Derncker, L. et al. (1986). Trichloroacetic acid accumulates in murine amniotic fluid after tri- and tetrachloroethylene inhalation. *Acta Pharmacol Toxicol*. 58: 105-114

Gobba, F., Righi, E., Fantuzzi, G., Predieri, G., Cavazzuti, L. & Aggazzotti, G. (1998). Two-Year Evolution of Perchloroethylene-Induced Color-Vision Loss. *Arch Environ Health*. 53 (3): 196-198

Green, T., Odum, J., Nash, J. A. & Foster, J. R. (1990). Perchloroethylene-induced rat kidney tumors an investigation of the mechanisms involved and their relevance to humans. *Toxicol Appl Pharmacol*. 103: 77-89

Hake, C. L. & Stewart, R. D. (1979). Human exposure to tetrachloroethylene. Inhalation and skin contact. *Environ Health Perspect*. 21: 231-238

Hake, C. L., Stewart, R. D., Wu, A. & Graff, S. A. (1976). Experimental human exposure to perchloroethylene. I. Absorption and excretion. *Toxicol Appl Pharmacol*. 37: 175

Hardin, B. D., Bond, G. P., Sikov, M. R. et al. (1981). Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scand J Work Environ Health*. 7 (suppl 4): 66-75

Honma, T., Hasegawa, H., Sato, M. & Sudo, A. (1980). Changes of free amino acid content in rat brain after exposure to trichloroethylene and tetrachloroethylene. *Ind Health*. 18: 1-8

IARC (1995): Monographs on the Evaluation on Carcinogenic Risks to Humans. 63: 159-221. <http://193.51.164.11/htdocs/monographs/Vol63/Tetrachloroethylene.htm>

Ikeda, M. & Ohtsuji, H. (1972). A comparative study of the excretion of Fujiwara reaction-positive substances in urine of humans and rodents given trichlor- or tetrachlor-derivatives of ethane and ethylene. *Br J Ind Med*. 29: 99-104

Jakobson, I., Wahlberg, J. E., Holmberg, B. & Johansson, G. (1982). Uptake via the blood and elimination of 10 organic solvents following epicutaneous exposure to anaesthetised guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol.* 63: 181-187

Jang, J-Y. & Droz, P. O. (1997). Ethnic differences in biological monitoring of several organic solvents. II. A simulation study with a physiologically based pharmacokinetic model. *Int Arch Occup Environ Health.* 70: 41-50

Jang, J-Y., Droz, P. O. & Berode, M. (1997). Ethnic differences in biological monitoring of several organic solvents. I. Human exposure experiment. *Int Arch Occup Environ Health.* 69: 343-349

Karlsson, J-E., Rosengren, L. E., Kjellstrand, P. & Haglid, K. G. (1987). Effects of low-dose inhalation of three chlorinated aliphatic organic solvents on deoxyribonucleic acid in gerbil brain. *Scand J Work Environ Health.* 13: 453-458

Kjellstrand, P., Holmquist, B., Kanje, M. Et al. (1984). Perchloroethylene effects on body and organ weights and plasma butyrylcholinesterase activity in mice. *Acta Pharmacol Toxicol.* 54: 414-424

Kline, S. A., McCoy, E. C., Rosenkranz, H. S. & Van Durren, B. L. (1982). Mutagenicity of chloroalkene epoxides in bacterial systems. *Mutat Res.* 101: 115-125

Koch, R., Schlegelmilch, R. & Wolf, H. U. (1988). Genetic effects of chlorinated ethylenes in the yeast *saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res.* 206: 209-216

Kringstad, K. P., Ljungquist, P. O., de Sousa, F. & Strömberg, L. M. (1981). Identification and mutagenic properties of some chlorinated aliphatic compounds in the spent liquor from Kraft pulp chlorination. *Environmental Science and technology.* 15 (5): 562-566

Kyrklund, T., Alling, C., Kjellstrand, P. & Haglid, K. G. (1984). Chronic effects of perchloroethylene on the composition of lipid and acyl groups in cerebral cortex and hippocampus of the gerbil. *Toxicol Lett.* 22: 343-349

Kyrklund, T., Kjellstrand, P. & Haglid, K. G. (1988). Effects of exposure to Freon 11, 1,1,1-trichloroethylene or perchloroethylene on the lipid and fatty-acid composition of rat cerebral cortex. *Scand J Work Environ Health.* 14: 91-94

Lauwereys, R., Herbrand, J., Bucket, J. P. et al. (1983). Health surveillance of workers exposed to tetrachloroethylene in dry-cleaning shops. *Int Arch Occup Environ Health.* 52: 69-77

Lemburg, P., Sprock, I., Bretschneider, A., et al. (1979). A new concept of therapy in accidental intoxications with halogenated hydrocarbons. *Vet Hum Toxicol.* 21: 37-40

Levine, B., Fierro, M. F., Goza, S. W. & Valentur, J. C. (1981). A tetrachloroethylene fatality. *J Forensic Sci.* 26: 206-209

Lynge, E., Carstensen, B. & Andersen, O. (1995). Primary liver cancer and renal cell carcinoma in laundry and dry-cleaning workers in Denmark. *Scand J Work Environ Health.* 21: 293-295

Mattsson, J. L., Albee, R. R., Yano, B. L., et al. (1992). Neurotoxicologic examination of rats exposed to 1,1,2,2-tetrachloroethylene vapor for 13 weeks. The Dow Chemical Company, prosjekt rapport

McCarthy, T. B. & Jones, R. D. (1983). Industrial gassing poisoning due to trichloroethylene, perchloroethylene and 1,1,1-trichloroethylene. *Br J Ind Med.* 40: 450-455

McLaughlin, J. K. & Blot, W. J. (1987). A critical review of epidemiology studies of trichloroethylene and perchloroethylene and risk of renal-cell cancer. *Int Arch Occup Environ Health.* 70: 222-231

Mergeler, D., Belanger, S., De Grosbois, S., et al. (1988). Chromal focus of acquired chromatic discrimination loss and solvent exposure among printshop workers. *Toxicol.* 49 (341-348

Metz, V., Graben, N. & Bock, K. D. (1982). Symptoms and differential therapy of tetra (per)-chloroethylene poisoning by ingestion or inhalation. *Med Welt.*33: 892-894

Meyer, H. J. (1973). Bronchopulmonary changes induced by trichloroethylene and other halogenated hydrocarbons. *Bronches.* 23: 113-124

Milman, H. A., Story, D. L., Riccio, E. S. Sivak A; Tu AS; Williams GM; Tong C; Tyson CA. (1988). Rat liver foci and in vitro assays to detect initiating and promoting effects of chlorinated ethanes and ethylenes. *Ann N Y Acad Sci.* 534: 521-30

Monster, A. C., Boersma, G. & Steenweg, H. (1979). Kinetics of tetrachloroethylene in volunteers; influence of exposure concentration and work load. *Int Arch Occup Environ Health.* 42: 403-409

Mutti, A., Alinovi, R., Bergamaschi, E. et al. (1992). Nephropaties and exposure to perchloroethylene in dry-cleaners. *Lancet.* 8813: 340

Nakai, J. S., Stathopoulos, P. B., Campbell, G. L., Chu, I., Muller, A. & Aucoin, R. (1999). Penetration of chloroform, trichloroethylene, and tetrachloroethylene through human skin. *J Toxicol Environ Health.* 58 (3): 157-170

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

NTP (National Toxicology Program) (1977). NTP draft technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of tetrachloroethylene in F344/N rats and B6C3F₁ mice: inhalation studies. TR-13. Springfield, VA: National Institutes of health and human services. Available from: National Technical Information Services, Springfield, VA; NIH (<http://ntp-server.niehs.nih.gov/>)

NTP (National Toxicology Program) (1986). NTP draft technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of tetrachlorethylene in F344/N rats and B6C3F₁ mice: inhalation studies. TR-311 Springfield, VA: National Institutes of health and human services. Available from: National Technical Information Services, Springfield, VA; NIH (<http://ntp-server.niehs.nih.gov/>)

- Odum, J., Green, T., Foster, J. R. & Hext, P. M. (1988). The role of trichloroacetic acid and peroxisome proliferation in the differences in carcinogenicity of perchloroethylene in the mouse and rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 92: 103-112
- Olsen, G.W., Hearn, S., Cook, R.R., et al. (1989): Mortality experience of a cohort of Louisiana chemical workers. *J. Occup. Med.* 31, 32-34.
- Palecek, I. (1970). So called chemical asthma. *Arch Hig Rada.* 21: 161-166
- Patel, R., Janakiranam, N. & Towne, W. D. (1977). Pulmonary edema due to tetrachloroethylene. *Environ Health Perspect.* 21: 247-249
- Paulu, C., Aschengrau, A. & Ozonoff, D. (1999). Tetrachloroethylene-contaminated drinking water in Massachusetts and the risk of colon-rectum, lung, and other cancers.
- Pellizzari, E. D., Hartwell, T. D., Harris, B. S. H., et al. (1982). Purgeable organic compounds in mother's milk. *Bull Environ Contam Toxicol.* 28: 322-328
- Perocco, P., Bolognesi, S. & Alberghini, W. (1983). Toxic activity of seventeen industrial solvents and halogenated compounds on human lymphocytes cultured *in vitro*. *Toxicol Lett.* 16: 69-75
- Pozzani, U. C., Weil, C. S. & Carpenter, C. P. (1959). The toxicological basis of Threshold Limit Values 5. The experimental inhalation of vapour mixtures by rats, with notes upon the relationship between single dose inhalation and single oral data. *Am Ind Hyg Assoc J.* 20: 364-369
- Price, P. J., Hasset, C. M. & Mansfield, J. I. (1978). Transforming activities of trichloroethylene and proposed industrial alternatives. *In Vitro.* 4: 290-293
- Rachootin, P. & Olsen, J. (1983). The risk of infertility and delayed conception associated with exposures in the Danish workplace. *J Occup Med.* 25: 394-402
- Redmond, S. F. & Schappert, K. R. (1987). Occupational dermatitis associated with garments. *J Occup Med.* 29: 243-244
- Riihimaki, V. & Pfaffli, P. (1978). Percutaneous absorption of solvent vapours in man. *Scand J Work Environ Health.* 28: 73-85
- Rosengren, L. E., Kjellstrand, P., Aurell, A. & Haglid, K. G. (1986). Irreversible effects of dichloromethane on the brain after long term exposure: a Quantitative study of DNA and the glial cell marker proteins S-100 and GFA. *Br J Ind Med.* 43: 291-299
- Rowe, V. K., Ward, E. M. & Brown, D. P. (1952). Vapour toxicity of tetrachloroethylene for laboratory animals and human subjects. *Am Med Assoc Arch Ind Health.* 5: 566-579
- Ruder, A. M., Ward, E. M. & Brown, D. P. (1994). Cancer mortality in female and male dry-cleaning workers. *J Occup Med.* 36: 867-874

Sallmén, M., Lindbohm, M-L., Anttila, A., Kyyronen, 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

Sallmén, M., Lindbohm, M-L., Kyyronen, P. et al. (1995). Reduced fertility among women exposed to organic solvents. *Am J Ind Med.* 27: 699-713

Sandground, J. H. (1941). Coma following medication with tetrachloroethylene. *J Am Med Assoc.* 117: 440-441

Schwetz, B. A., Leong, B. K. J. & Gehring, P. J. (1975). 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

Shimada, T., Swanson, A. F., Leber, P. & Williams, G. M. (1985). Activities of chlorinated ethane and ethylene compounds in the salmonella/rat microsome conditions. *Cell Biol Toxicol.* 1: 159-179

Solet, D. & Robins, T. G. (1991). Renal function in dry cleaning workers exposed to perchloroethylene. *Am J Ind Med.* 20: 601-614

Soni, M., Nomiya, H. & Nomiya, K. (1990). Chronic inhalation effects of tetrachloroethylene on hepatic and renal microsomal electron transport components and delta-aminolevulinic acid and dehydratase in rats. *Toxicol Lett.* 54: 207-213

Spirtas, R., Stewart, P.A., Lee, J.S., et al. (1991): Retrospective cohort mortality study of workers at an aircraft maintenance facility. I Epidemiological results. *Br. J. Ind. Med.* 48, 515-530.

Stewart, R. D. (1969). Acute tetrachlorethylene intoxication. *J Am Med Assoc.* 208: 1490-1492

Stewart, R. D., Baretta, E. D., Dodd, H. C. & Torkelson, T. R. (1970). Experimental human exposure to tetrachloroethylene. *Arch Environ Health.* 2: 516-522

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

Tepe, S. J., Dorfmüller, M. A., York, R. G. & Manson, J. M. (1980). Teratogenic evaluation of perchloroethylene in rats. Report from Dept of Environmental Health, University of Cincinnati

Thorud, S., Rudfoss, M., Smoland, G. (1997): Løsemiddelkspønering i norske renserier i perioden 1992 - 1996. HD 1081/97 FOU, Statens arbeidsmiljøinstitutt

Tinston, D. J. (1995). Perchloroethylene multigeneration inhalation study in the rat, Zeneca Central Toxicology Laboratory, Report CTL/P/4097

- Tsuruta, H. (1975). Percutaneous absorption of organic solvents. 1) Comparative study of *in vivo* percutaneous absorption of chlorinated solvents in mice. *Ind Health*. 13: 227-236
- Tsuruta, H. (1989). Skin absorption of organic solvent vapours in nude mice *in vivo*. *Ind Health*. 27: 37-47
- Yu, A., Murray, T.A., Hatch, K.M. et al. (1985). *In vitro* transformation of BALB/C-3T3 cells by chlorinated ethanes and ethylenes. *Cancer Lett*. 28: 85-92
- Tuttle, T. C., Wood, G. D., Crether, C. B. et al. (1977). A behavioural and neurological evaluation of dry cleaners exposed to perchloroethylene. US DHEW / NIOSH Report No. 77-214
- Vail, J. T. (1974). False-negative reaction to patch testing with volatile compounds. *Arch Dermatol*. 110: 130
- Van Beek, L. (1990). Investigation of a possibility to reduce the use of rabbits in skin irritation tests; experiments with dichloromethane, trichloroethylene, tetrachloroethylene and 1,1,1-trichloroethane. TNO-CIVO Institutes Report No V. 89-265
- Van Duuren, B. L., Goldschmidt, B. M., Loewengart, G. et al. (1979). Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. *J Natl Cancer Ins*. 63: 1433-1439
- Van Duuren, B. L., Kline, S. A., Melchionne, S. & Seidman, I. (1983). Chemical structure and carcinogenicity relationships of some chloroalkene oxides and their parent olefins. *Cancer Res*. 43: 159-162
- Vamvakas, S., Herkenoff, M., Dekant, W. & Henschler, D. (1989). Mutagenicity of tetrachloroethylene in the Ames test. Metabolic activation by conjugation with glutathione. *J Biochem Toxicol*. 4: 21-27
- Vaughan, T. L., Stewart, P. A., Davis, S. & Thomas, D. B. (1997). Work in the dry cleaning and the incidence of cancer of the oral cavity, larynx, and oesophagus. *Occup Environ Med*. 54: 692-695
- Verplanke, A. J. W., Leummens, M. H. L. & Herber, R. F. M. (1999). Occupational Exposure to Tetrachloroethene and Its Effects on the Kidneys. *J Occup Environ Med*. 41(1): 11-16
- Vyskocil, A., Emminger, S., Tejral, J. et al. (1990). Study on kidney function in female workers exposed to perchloroethylene. *Hum Exp Toxicol*. 9: 377-380
- Walker, J. T., Burnett, C. A., Lalich, N. R., Sestito, J. P. & Halperin, W. E. (1997). Cancer mortality among laundry and dry cleaning workers. *Am J Ind Med*. 32: 614-619
- Wang, S., Karlsson, J. E., Kyrklund, T. & Haglid, K. (1993). Perchloroethylene-induced reduction in glial and neuronal cell marker proteins in rat brain. *Pharmacol Toxicol*. 72 (4-5): 273-8

Warner, J. R., Hughes, T. J. & Claxton, L. D. (1988). Mutagenicity of 16 volatile organic chemicals in a vaporisation technique with *Salmonella typhimurium* TA100. *Environ Health Perspect.* 21: 7-16

Weisburger, E. K. (1977): Carcinogenicity studies on halogenated hydrocarbons. *Environ. Health Perspect.* 21, 7-16.

Zielhuis, G. A., Gijsen, R. & van der Gulden, J. W. J. (1989). Menstrual disorders among drycleaning workers. *Scand J Work Environ Health.* 15: 238