

**Fortschreibung der vorläufigen Bewertung von
per- und polyfluorierten Chemikalien (PFC) im Trinkwasser**

Begründungen der vorgeschlagenen Werte im Einzelnen.

Inhalt

1	Perfluorbutansäure, PFBA (375-22-4)	2
2	Perfluorpentansäure, PFPeA (2706-90-3)	7
3	Perfluorhexansäure, PFHxA (307-24-4)	8
4	Perfluorheptansäure, PFHpA (375-85-9)	13
5	Perfluoroktansäure, PFOA (335-67-1)	15
6	Perfluornonansäure, PFNA (375-95-1)	35
7	Perfluordecansäure, PFDA (335-76-2)	41
8	Perfluorbutansulfonsäure, PFBS (375-73-5)	44
9	Perfluorhexansulfonsäure, PFHxS (355-46-4)	48
10	Perfluorheptansulfonsäure, PFHpS (375-92-8)	53
11	Perfluoroktansulfonat, PFOS (1763-23-1)	54
12	H4-Polyfluorooctansulfonsäure, H4PFOS (27619-97-2)	68
13	Perfluorooctansulfonamid, PFOSA (754-91-6)	69

1 Perfluorbutansäure, PFBA (375-22-4)

Die Resorption von PFBA wurde in Ratten nach einer oralen Dosis von 30 mg/kg auf > 95 % geschätzt. Ausgeschieden wurde PFBA von männlichen Mäusen 96 Stunden nach oraler Gabe von 10, 30, oder 100 mg/kg Ammoniumperfluorbutyrat (APFB mit dem Urin etwa 35 % und mit den Faeces 4-11 % und von weiblichen Mäusen mit dem Urin 65-69 % und mit den Faeces 5-7 % (Chang et al., 2008).

Die Elimination für PFBA wurde an Arbeitern der Fluorchemie untersucht, die gegenüber verschiedenen PFBA-Vorläufern exponiert waren. Für drei männliche Arbeiter wurde als arithmetisches Mittel eine Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von 68 h (etwa 2,9 Tage, 95 % CI 41–96 h) ermittelt. (In der Zusammenfassung bei Chang et al., 2008, finden sich Eliminationshalbwertszeiten für den Menschen von 72,16 h für Männer und 87,00 h für Frauen; kombiniert 74,63 h. Diese Zahlen sind im Text nicht wiederzufinden.) Aus den bei Chang et al. (2008) genannten Daten einer etwas größeren Arbeitsplatzstudie mit sieben Männern und zwei Frauen errechnet ATSDR (2009) eine mittlere $t_{1/2}$ von 72 ± 38 h (für die zwei Frauen lag sie bei 56 und 118 h) und für alle bei Chang et al. (2008) genannten 12 Probanden eine $t_{1/2}$ von im Mittel 75 ± 38 h. (In ATSDR, 2009, sind diese Humandaten von Chang et al., 2008, im Text unter Abschnitt 3.4.4.2 falsch in Tagen angegeben; in der Tabelle 3-8 ist es richtig in Stunden wieder gegeben.)

Studien mit Javaneraffen (Makaken, *Macacus cynomolgus*; n = 3 pro Geschlecht) zeigten nach einer intravenösen Kaliumperfluorbutyrat-(KPFB)-Dosis von 10 mg/kg eine Plasmaelimination für das Männchen über $40,32 \pm 2,36$ h und für das Weibchen $41,04 \pm 4,71$ h.

In Ratten war die Elimination nach einer per Schlundsonde gegebenen APFB-Dosis von 30 mg/kg $1,76 \pm 0,26$ h für die Weibchen und damit etwa 5fach schneller als in den Männchen ($9,22 \pm 0,75$ h).

In Mäusen zeigte sich ein Geschlechtsunterschied in der Elimination bei einer APFB-Dosis von 10 mg/kg mit einem Faktor 4,6 (Männchen: $13,34 \pm 4,55$ h, Weibchen: $2,87 \pm 0,30$), bei 30 mg/kg mit einem Faktor 5,3 (Männchen: $16,25 \pm 7,19$ h, Weibchen: $3,08 \pm 0,26$) und bei 100 mg/kg mit einem Faktor 1,9 (Männchen: $5,22 \pm 2,27$ h, Weibchen: $2,79 \pm 0,30$).

Oral per Schlundsonde verabreichtes APFB (30 mg/kg) zeigte in Ratten eine etwa 45 % (Männchen) bis 70 % (Weibchen) längere Eliminationzeit als intravenös (i.v.) verabreichtes APFB (Männchen oral: $9,22 \pm 0,75$ h, i.v.: $6,38 \pm 0,53$; Weibchen oral: $1,76 \pm 0,26$ h, i.v.: $1,03 \pm 0,03$ h; Chang et al., 2008).

Die Daten zu den Nagern beruhen nur auf jeweils drei Tieren pro Dosisgruppe.

Das Verhältnis Affe/Nager für die Eliminationshalbwertszeiten war etwa 14 bezogen auf weibliche Mäuse (Affe i. v.: 41,04 h vs. Maus oral: 2,87 h) und 40 für die weiblichen Ratten (ebenfalls i.v.: 1,03 h) oder etwa 6 für die männliche Ratte (Affe i.v.: 40,32 h vs. Ratte i.v.: 6,38 h). Auf der Basis des Körpergewichts wären Verhältnisse von etwa 4,5 für weibliche Mäuse und 2,5 für weibliche Ratten anzunehmen (ATSDR, 2009).

Eine PFBA-Gabe von 0,02 % Massenanteilen im Futter (nach ATSDR, 2009, 78 mg/kg-d) an männliche C57BL/6N-Mäuse über 10 Tage führte zu einer Zunahme des absoluten Lebergewichts um durchschnittlich 63 % (von $1,1 \pm 0,2$ g in der Kontrolle auf $1,8 \pm 0,4$ g), das Körpergewicht stieg in dieser Zeit unwesentlich von $23,5 \pm 0,7$ g auf $25,0 \pm 0,7$ g.

Diese Zunahme des Lebergewichts war von Änderungen der Konzentrationen der Enzyme begleitet, die am Arzneimittelmetabolismus (Epoxidhydrolase) und/oder an der Deaktivierung reaktiver Sauerstoffspezies (Superoxid-Dismutase) beteiligt sind (Permadi et al., 1992).

Ammoniumperfluorbutyrat (APFB) wurde oral per Schlundsonde an jeweils pro Geschlecht und Dosisgruppe zehn Sprague-Dawley-Ratten in Dosierungen von 6, 30 oder 150 mg/kg·d als Formulierung MTDID-8391 über 28 Tage oder in Dosierungen von 1,2, 6 oder 30 mg/kg·d MTDID-8391 über 90 Tage verabreicht. Die Formulierung bestand aus einer wässrigen Lösung von Ammoniumperfluorbutyrat mit einem nominalen Gehalt von 28,9 % APFB, gemessen 25,3 % (85-90 % der Zielkonzentration) in der 28-d-Studie und 33,2 % (für die mittlere Dosierung 6 mg/kg·d, 115 % der Zielkonzentration) in der 90-d-Studie (van Otterdijk, 2007a). Die Autoren der Studien haben jeweils auf den PFBA-Gehalt umgerechnet (van Otterdijk 2007b). Sowohl in dem Test der subakuten (für alle Dosisgruppen) als auch in dem der subchronischen Dosierung (für die Hochdosisgruppe) war eine Erholungszeit von drei Wochen nach Ende der Dosierung vorgesehen. Die Leber der Männchen erwies sich mit einer dosisabhängigen Zunahme ihres Gewichts und mikroskopischen Änderungen (hepatozelluläre Hypertrophie) als primäres Zielorgan. Diese Effekte bildeten sich in der Erholungsphase zurück. Bei 150 mg/kg·d APFB über 28 Tage und bei 30 mg/kg·d APFB über 90 Tage zeigte sich eine Erhöhung des absoluten Lebergewichts ohne Effekt auf das Körpergewicht (van Otterdijk, 2007a, b; Butenhoff et al., 2012; diese Veröffentlichungen beruhen auf denselben Laborstudien). Der NOAEL in diesen Untersuchungen betrug sowohl nach 28 wie nach 90 Tagen jeweils 6 mg/kg·d (Butenhoff et al., 2012).

Eine dosisbezogene follikuläre Schilddrüsenhyperplasie und -hypertrophie, die sich in der Nachbeobachtungszeit nicht vollständig zurück bildete, wurde ebenfalls bei den Männchen beobachtet. Bei den Weibchen zeigten sich keine Effekte. Die Auslösung einer hepatozellulären Hypertrophie durch die Aktivierung des Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptors α (PPAR α) ist bei Nagern ein bekannter Mechanismus. Um diesen Mechanismus nachzuweisen, wurden in den oben beschriebenen subakuten und subchronischen Ratten-Studien spezifische Boten-Ribonukleinsäuren (mRNA) mittels der Polymerase-Kettenreaktion quantitativ bestimmt (RT-qPCR, *reverse transcription - quantitative real-time polymerase chain reaction*, quantitative Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion). Dabei zeigte sich eine PFBA-Dosis-abhängige signifikant zunehmende Transkription von mRNA-Spezies, die auf eine Aktivierung des PPAR α , des CAR (*Constitutive androstane receptor*) und eines Schilddrüsenrezeptors hindeuten sowie auf eine dosisabhängig verminderte Expression des Ah-Rezeptor-regulierten Cytochroms P450 1A1 (Butenhoff et al., 2012).

Zur Untersuchung der Rolle des PPAR α bei der toxischen Wirkung des PFBA wurden von Foreman et al. (2009) Mäuse des PPAR α -Wildtyps (+/+), PPAR α - defiziente Mäuse (-/-) und Mäuse, die menschlichen PPAR α exprimieren, eingesetzt. Es wurden pro Gruppe jeweils zehn männlichen Mäusen täglich 35, 175 oder 350 mg/kg·d über 28 Tage per Schlundsonde verabreicht (und Bromdesoxyuridin über eine implantierte Minipumpe während der letzten sieben Tage). Es wurden erhöhte PPAR α -Genexpression, hepatozelluläre Hypertrophie, Lebergewichte und DNA-Synthese im Wildtyp und in den Mäusen, die menschlichen PPAR α exprimierten, festgestellt. Weiterhin wurde im Wildtyp dosisabhängig eine zentrale Lebernekrose gefunden. Die Autoren vermuten eine Speziesdifferenz in der Rezeptoraktivierung.

In COS-1-Zellen, in die PPAR α -Plasmide der Maus oder des Menschen transfiziert waren, aktivierten 5-100 μ M PFBA die Luciferase der Plasmide sowohl der Maus als auch des Menschen im Vergleich zu den Kontrollen konzentrationsabhängig. Der PPAR α der Maus reagierte auf PFBA empfindlicher als der Human-PPAR α (Wolf et al., 2008). Buhrke et al. (2013) bestätigten die Aktivierung von Human-PPAR α durch PFBA; die Wirkung von PFBA war geringer als die von PFHxA, PFHpA, PFNA und insbesondere PFOA.

Wurde trächtigen CD1-Mäusen APFB während der Gestationstage 1 bis 18 per Schlundsonde 35, 175 oder 350 mg/kg·d gegeben, zeigte sich in den beiden höchsten Dosisgruppen eine erhöhte Zahl an Muttertieren mit vollständiger fötaler Resorption (*full litter resorptions*, 11,1 % mit 175 mg/kg·d und 29,6 % mit 350 mg/kg·d, gegenüber 6,8 % in den Kontrollen) und ein erhöhtes Lebergewicht nach einem Tag, jedoch nicht mehr zehn Tage nach der Geburt, leicht verspätetes Augenöffnen (etwa 1,5 Tage, in allen Dosisgruppen) und ein verspäteter Eintritt in die Pubertät in der Hochdosisgruppe (Das et al., 2008).

Bei 127 ehemaligen und 50 gegenwärtigen Produktionsangestellten lagen die PFBA-Serumkonzentrationen von 73,2 % der ehemaligen und 68,0 % der gegenwärtigen Angestellten unterhalb der Bestimmungsgrenze (0,5 ng/ml). Nur 4 % der Serum-Proben enthielten PFBA-Konzentrationen von über 2 ng/ml, maximal 6,2 ng/ml bei den ehemaligen und 2,2 ng/ml bei den gegenwärtigen Angestellten (Chang et al., 2008).

Im Steroidogenese-Test führte PFBA mit einer menschlichen Nebennierenrinden-Karzinom-Zelllinie (NCI-H295R) nicht zur Bildung von 17 β -Östradiol oder Testosteron und reagierte auch nicht in Reportergergen-Tests mit humanen Östrogen-, Androgen- oder Ah-Rezeptoren (ebenso wenig wie PFPeA, PFHxA und PFHpA, aber im Unterschied zu längekettigen Perfluorcarbonsäuren; Rosenmai et al., 2014).

Begründung des TW_{LW}

Als Startpunkt einer TW_{LW}-Begründung wird der niedrigste NOAEL von 6 mg/kg·d an PFBA aus der 90-Tages-Studie für männliche Ratten von Butenhoff et al. (2012) zugrunde gelegt. Diese 6 mg/kg·d an PFBA zeigten sich auch als NOAEL für die Männchen in einer parallel gelaufenen 28-Tages-Studie. Jedoch erhöhte APFB in der 28-Tages-Studie das Auftreten follikulärer Hyperplasie/Hypertrophie der Schilddrüse in der Gruppe mit 30 mg/kg·d nur minimal (neun von zehn Tieren), mit 150 mg/kg·d minimal/leicht (in sieben von zehn Tieren), bei gleicher Dosis in einer 90-Tages-Studie aber graduell deutlicher (leicht in fünf von zehn Tieren; van Otterdijk, 2007a, b; Butenhoff et al., 2012). Diese Wirkungsverstärkung mit der Zeit gilt ähnlich auch für die hepatozelluläre Hypertrophie (mit 30 mg/kg·d nach 28 Tagen keine Vorkommen, nach 90 Tagen fünf Tiere mit minimaler und vier Tiere mit leichter Hypertrophie). Eine Zeitextrapolation erscheint somit angebracht. Hierfür wird der übliche Faktor 10 angesetzt. Weiterhin soll für die Interspeziesextrapolation für toxikokinetische Unterschiede ein Faktor 8 (unterschiedliche Eliminationshalbwertszeiten Ratte/Mensch, s. auch MDH, 2011; Wilhelm et al., 2010) und für toxikodynamische Unterschiede ein Faktor 2,5 eingerechnet werden, sowie für die Intraspeziesunterschiede ein Faktor 10 (jeweils 10^{0,5} oder 3,16 für die toxikokinetischen- und toxikodynamischen Unterschiede; WHO, 2005). Weiterhin soll für die Interspeziesextrapolation für toxikokinetische Unterschiede ein Faktor 8 (unterschiedliche Eliminationshalbwertszeiten Ratte/Mensch, s. auch MDH, 2011; Wilhelm et al., 2010) eingerechnet werden, sowie für die Intraspeziesunterschiede ein

Faktor 10 (jeweils $10^{0,5}$ oder 3,16 für die toxikokinetischen- und toxikodynamischen Unterschiede; WHO, 2005).

Für die weitere Bewertung gibt es zwei Unwägbarkeiten:

1. Kann auf einen Faktor 2,5 für toxikodynamische Unterschiede bei einer durch Peroxisomenproliferation bedingten Lebervergrößerung wegen der hierfür größeren Empfindlichkeit von Nagern gegenüber dem Menschen verzichtet werden. In der Studie von Butenhoff et al. (2012) trat in der Erholungsgruppe (150 mg/kg·d) ein Fall einer zusätzlich Koagulationsnekrosen auf, der, weil in der Erholungsgruppe der Kontrolle ebenfalls ein solcher Fall auftrat, als toxikologisch nicht relevant bewertet wurde. In der 28-Tages-Studie traten (minimale) follikulärer Hyperplasie/Hypertrophie der Schilddrüse auf. Die UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 zeigte sich nach Dosierungen mit 30 oder 150 mg/kg·d signifikant erhöht, mit der höchsten Dosis auch die UDP-Glucuronosyltransferase 1A. UDP-Glucuronosyltransferase 1A6 und UDP-Glucuronosyltransferase 2B wiederum waren mit 150 mg/kg·d statistisch signifikant vermindert. Auch für Wirkung auf die Konzentrationen von Leberenzymen könnte den Ratten aber eine höhere Empfindlichkeit zugesprochen werden.
2. Gebbink et al. (2015) verweisen auf das Trinkwasser als den Hauptaufnahmepfad für PFBA (88-99 %). Die Autoren verweisen aber auch auf die begrenzte Datenlage zu anderen Zufuhrpfaden wie über die Nahrung. Trotzdem könnte dies für eine höhere wenn auch vorsorglich nicht 90 bis 100 %ige Quotierung einer tolerablen Dosis für das Trinkwasser als den üblichen 10 % sprechen.

Abhängig von der Bewertung dieser beiden Punkte (Berücksichtigung eines Faktors 2,5 für toxikodynamische Unterschiede ja oder nein; höherer Quotierung des Trinkwasseranteils an der tolerablen Dosis ja oder nein) kann das Ergebnis für eine tolerable Dosis zwischen 3 µg/kg·d (mit der Annahme toxikodynamischer Unterschiede, EF_{gesamt} 2.000) oder einer Trinkwasser-Konzentration von etwa 10 µg/l (Trinkwasserquotierung 10 %) und 7,5 µg/kg·d (ohne Annahme toxikodynamischer Unterschiede, EF_{gesamt} 800) oder etwa 52 µg/l (Trinkwasserquotierung 20 %) liegen.

Nach der „Bestandsaufnahme: Fälle mit PFC-Belastungen im Boden und Grundwasser in Nordrhein-Westfalen“ vom Oktober 2015 (NRW, 2015) fanden sich PFBA in Maximalkonzentrationen von etwa 0,3 µg/l. In den weitaus meisten Fällen werden in Grund- und Trinkwässern PFBA-Konzentrationen im einstelligen ng/l-Bereich gemessen (Gellrich, 2014).

Angesicht dieser Konzentrationen wird im Sinne des Vorsorgegedankens der Trinkwasserverordnung (§ 6 Abs. 3) und in Relation zu den Bewertungsergebnissen der übrigen PFC (Tabelle 1) ein TW_{LW} am unteren Ende des oben genannten Bereiches, also von 10 µg/l vorgeschlagen.

Quantitative humantoxikologische Bewertungen anderer Institutionen

Die LUBW (2014) leitete „PFC-Prüfwerte für die Kontaminationspfade Boden – Mensch und Boden – Grundwasser“ ab und bezieht sich für PFBA auf einen Trinkwasser-Leitwert des Umweltbundesamtes von 7 µg/l (UBA, 2009, 2011). Dieser Wert beruht auf der Annahme einer identischen Wirkstärke wie Perfluoroktansulfonat (PFOS) aber unterschiedlichen Ausscheidungsgeschwindigkeiten. Im Einzelnen wurde dargestellt, dass PFOS von der Ratte 200mal, PFBA jedoch nur 10mal schneller ausgeschieden wird als

vom Menschen (Dieter, 2007). Da das Verhältnis der Eliminationsgeschwindigkeiten in die Extrapolation der Daten von der Ratte auf den Mensch einfließt, könne auch ein 20fach geringerer Extrapolationsfaktor eingesetzt werden. So entspricht ein TDI-analoger Wert von 0,1 µg/kg·d für PFOS einem TDI-analogen Wert von 2 µg/kg·d für PFBA. Bei 10 %iger Allokation dieses Wertes auf den Trinkwasserkonsum und 2 Liter Konsum pro Tag und 70 kg Körpergewicht ergibt sich daraus der Wert von 7 µg/l.

Das MDH (2011) leitete Standards für PFBA im Grundwasser ab. Für eine chronische Exposition ermittelte es auf der Grundlage eines Startpunktes von 6,9 mg/kg·d aus einer 90-Tage-Schlundsondenstudie mit Ratten unter Umrechnung auf eine humanäquivalente Dosis von 0,86 mg/kg·d (Divisor 8 wegen unterschiedlicher Eliminationshalbwertszeiten mit 3 Tagen für den Menschen und 9,22 h für die männliche Ratte) und Einrechnung eines Extrapolationsfaktors von 30 (Faktor 3 für toxikodynamische Interspeziesunterschiede, Faktor 10 für die Intraspeziesvariabilität) und eines Sicherheitsfaktors 10 (ungenügende Datenlage) eine insoweit akzeptable Dosis von 2,9 µg/kg·d. Mit einer Allokation von 20 % und einer Trinkwasser-Aufnahmerate von 0,043 l/kg·d wird daraus ein *Health Risk Limit* von 13,49 µg/l errechnet. Das Minnesota Department of Health weist schließlich den für Kurzzeitexposition ermittelten Wert von 7 µg/l auch für chronische Expositionen aus.

Literatur

- ATSDR (2009): Draft toxicological profile for perfluoroalkyls, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp200.pdf>
- Buhrke, T., Kibellus, A., Lampen, A. (2013): In vitro toxicological characterization of perfluorinated carboxylic acids with different carbon chain lengths. *Toxicol. Lett.* 218, 97–104
- Butenhoff, J. L., Bjork, J. A., Chang, S. C., Ehresman, D. J., Parker, G. A., Das, K., Lau, C., Lieder, P. H., van Otterdijk, F. M. und Wallace, K. B. (2012): Toxicological evaluation of ammonium perfluorobutyrate in rats: Twenty-eight-day and ninety-day oral gavage studies, *Reprod. Toxicol.* 33, 513-530
- Chang, S., Das, K., Ehresman, D. J., Ellefson, M. E., Gorman, G. S., Hart, J. A., Noker, P. E., Tan, Y.-M., Lieder, P. H., Lau, C., Olsen, G. W. und Butenhoff, J. L. (2008): Comparative pharmacokinetics of perfluorobutyrate (PFBA) in rats, mice, monkeys, and humans and relevance to human exposure via drinking water, *Toxicol. Sci.* 104(1), 40–53
- Das, K.P., Grey, B.E., Zehr, R.D., Wood, C.R., Butenhoff, J.L., Chang, S.-C., Ehresman, D.J., Tan, Y.-M. und Lau, C. (2008): Effects of perfluorobutyrate exposure during pregnancy in the mouse. *Toxicol. Sci.* 105 (1), 173–181
- Dieter, (2007): Humantoxikologische Bewertung perfluorierter Tenside (PFT) am Beispiel der Perfluorooctansäure (PFOA) und der Perfluorooctansulfonsäure (PFOS). *Umweltmed. Forsch. Prax.* 12(2), 95-104
- Foreman, J.E., Chang, S.C., Ehresman, D.J., Butenhoff, J.L., Anderson, C.R., Palkar, P.S., Kang, B.H., Gonzalez, F.J. und Peters, J.M. (2009): Differential hepatic effects of perfluorobutyrate mediated by mouse and human PPAR-α. *Toxicol. Sci.* 110, 204-211
- Gebbink, W.A., Berger, U. und Ian T. Cousins, I.T. (2015): Estimating human exposure to PFOS isomers and PFCA homologues: The relative importance of direct and indirect (precursor) exposure. *Environment International* 74, 160–169
- Gellrich, V. (2013): Sorption und Verbreitung per- und polyfluorierter Chemikalien (PFAS) in Wasser und Boden, Dissertation an der Justus-Liebig-Universität Gießen, Fachbereich 08 Biologie und Chemie, http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2014/10753/pdf/GellrichVanessa_2014_02_06.pdf
- LUBW (2014): PFC-Prüfwerte für die Kontaminationspfade Boden-Mensch und Boden-Grundwasser. Gutachten im Auftrag des Ministeriums für Umwelt, Klima und Energiewirtschaft (UM) Baden-Württemberg. Bearbeitung: K.T. v.d. Trenck, Landesanstalt für Umwelt, Messungen und Naturschutz Baden-Württemberg (LUBW). Karlsruhe, unveröffentlicht. Stand: 5.8.2014
- MDH (2011): Health Risk Limits for Groundwater, Perfluorobutyrate. Minnesota Department of Health. <http://www.health.state.mn.us/divs/eh/risk/guidance/gw/pfba.pdf>
- NRW (2015): Bestandsaufnahme: Fälle mit PFC-Belastungen im Boden und Grundwasser in Nordrhein-Westfalen, Stand: Oktober 2015, https://www.lanuv.nrw.de/fileadmin/lanuv/gefahrstoffe/20151105_Bericht_PFC_Bestandsaufnahme_2015_web.pdf

2 Perfluorpentansäure, PFPeA (2706-90-3)

Permadi, H., Lundgren, B., Andersson, K., DePierre, J.W. (1992): Effects of perfluoro fatty acids on xenobiotic metabolizing enzymes, enzymes which detoxify reactive forms of oxygen and lipid peroxidation in mouse liver. *Biochem. Pharmacol.* 44 (6), 1183-1191

Rosenmai, A.K., Trier, X., Taxvig, C., van Vugt-Lussenburg, B.M.A., Vinggaard, A.M. (2014): Fluorinated compounds and technical mixtures for use in food contact materials have estrogenic activity in an in vitro screening. Manuskript in Vorbereitung. Veröffentlicht in: Compounds in food packaging materials – Toxicological profiling of knowns and unknowns. Anna Kjerstine Rosenmai. PhD Thesis. DTU Food – National Food Institute, Technical University of Denmark. ISBN 978-87-93109-29-2. DK-Søborg: Oktober 2014. http://orbit.dtu.dk/files/107073980/phd_thesis_all_included.pdf

UBA (2009): Grenzwerte, Leitwerte, Orientierungswerte, Maßnahmenwerte – Definitionen und Festlegungen mit Beispielen aus dem UBA, Autor: H.H. Dieter, Bundesgesundheitsbl. 52, 1202-1206; Hrsg.: Umweltbundesamt, Dessau-Roßlau. <http://www.umweltdaten.de/publikationen/fpdf-l/3812.pdf>

UBA (2011): Grenzwerte, Leitwerte, Orientierungswerte, Maßnahmenwerte – Definitionen und Festlegung mit Beispielen aus dem UBA. Autor: H. H. Dieter. Umweltbundesamt. aktualisiert 16.12.11; aus: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 52, 1202-1206. Hrsg.: Umweltbundesamt, Dessau-Roßlau. http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/377/dokumente/grenzwerte_leitwerte.pdf

van Otterdijk, F.M. (2007a): Repeated dose 28-day oral toxicity study with MTDID-8391 by daily gavage in the rat, followed by a 21-day recovery period. NOTOX Project 470677, 3M Study No. 06-226. <http://www.health.state.mn.us/divs/eh/hazardous/28daymaintext.pdf>

van Otterdijk, F.M. (2007b): Repeated dose 90-day oral toxicity study with MTDID 8391 by daily gavage in the rat followed by a 3-week recovery period. NOTOX Project 484492, 3M Study No. 06-398. <http://www.health.state.mn.us/divs/eh/hazardous/90daypfbareport.pdf>

WHO (2005): Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: guidance document for use of data in dose/concentration-response assessment. World Health Organization. IPCS harmonization project document no. 2. http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241546786_eng.pdf?ua=1

Wilhelm, M., Bergmann, S., Dieter, H.H. (2010): Occurrence of perfluorinated compounds (PFCs) in drinking water of North Rhine-Westphalia, Germany and new approach to assess drinking water contamination by shorter-chained C4-C7 PFCs. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 213 (3), 224-232

Wolf, C.J., Takacs, M.L., Schmid, J.E., Lau, C., Abbott, B.D. (2008): Activation of Mouse and Human Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha by Perfluoroalkyl Acids of Different Functional Groups and Chain Lengths., *Toxicol. Sci.* 106 (1), 162–171

2 Perfluorpentansäure, PFPeA (2706-90-3)

Eine Übersicht zur Datenlage zu PFPeA findet sich bei Bull et al. (2014); es wurden keine Informationen zur Toxikokinetik, zur Toxikologie an Labortieren oder zur Toxikologie beim Menschen gefunden.

In COS-1-Zellen, in die PPAR α -Plasmide der Maus oder des Menschen transfiziert waren, aktivierten 0,5-100 μ M PFPeA die Luciferase der Plasmide sowohl der Maus als auch des Menschen im Vergleich zu den Kontrollen konzentrationsabhängig. Die PPAR α der Maus reagierten auf PFPeA nur wenig empfindlicher als die Human-PPAR α (Wolf et al., 2012).

Im Steroidogenese-Test führte PFPeA mit einer menschlichen Nebennierenrinden-Karzinom-Zelllinie (NCI-H295R) nicht zur Bildung von 17 β -Östradiol oder Testosteron und reagierte auch nicht in Reporter-Gen-Tests mit humanen Östrogen-, Androgen- oder Ah-Rezeptoren (ebenso wenig wie PFBA, PFHxA und PFHpA, aber im Unterschied zu länger-kettigen Perfluorcarbonsäuren; Rosenmai et al., 2014).

Für eine Begründung eines TW_{LOW} liegen keine geeigneten humantoxikologischen Daten vor.

Begründung eines GOW

Wegen fehlender Daten kann für PFPeA kein TW_{LW} abgeleitet werden. Auch für einen GOW (Grummt et al., 2013; UBA, 2003) liegen keine datengestützten Anhaltspunkte vor. Im Vergleich zur Toxizität anderer eher kurzkettiger PFC wird hier in Übernahme des Vorschlages des UBA (2011) und von Wilhelm et al. (2010) ein auch Vorsorgeaspekte beinhaltender GOW von 3,0 µg/l vorgeschlagen.

Quantitative humantoxikologische Bewertungen anderer Institutionen

Das UBA (2011) nennt zu PFPeA nach einer Interpolation seiner Leitwerte für andere PFC einen GOW von 3,0 µg/l.

Literatur

Bull, S., Burnett, K., Vassaux, K., Ashdown, L., Brown, T., Rushton, L. (2014): Extensive literature search and provision of summaries of studies related to the oral toxicity of perfluoroalkylated substances (PFASs), their pre-cursors and potential replacements in experimental animals and humans. European Food Safety Authority (EFSA) supporting publication 2014: EN-572, <http://www.efsa.europa.eu/de/supporting/doc/572e.pdf>

Grummt, T., Kuckelkorn, J., Bahlmann, A. et al. (2013): Tox-Box: securing drops of life - an enhanced health-related approach for risk assessment of drinking water in Germany Tox-Box: Die Tropfen des Lebens bewahren - Gesundheitsbasierte Risikobewertung für Trinkwasser in Deutschland. Environmental Sciences Europe 25, 27 - 34

Rosenmai, A.K., Trier, X., Taxvig, C., van Vugt-Lussenburg, B.M.A., Vinggaard, A.M. (2014): Fluorinated compounds and technical mixtures for use in food contact materials have estrogenic activity in an in vitro screening. Manuskript in Vorbereitung. Veröffentlicht in: Compounds in food packaging materials – Toxicological profiling of knowns and unknowns. Anna Kjerstine Rosenmai. PhD Thesis. DTU Food – National Food Institute, Technical University of Denmark. ISBN 978-87-93109-29-2. DK-Søborg: Oktober 2014. http://orbit.dtu.dk/files/107073980/phd_thesis_all_included.pdf

UBA (2003): Bewertung der Anwesenheit teil- oder nicht bewertbarer Stoffe im Trinkwasser aus gesundheitlicher Sicht. Umweltbundesamt. Bundesgesundheitsbl. – Gesundheitsforsch. – Gesundheitsschutz 46, 249–251

UBA (2011): Grenzwerte, Leitwerte, Orientierungswerte, Maßnahmenwerte – Definitionen und Festlegung mit Beispielen aus dem UBA, Autor: H. H. Dieter. Am 16.12.11 aktualisierte Fassung des Textes aus: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 52, 1202-1206. Hrsg.: Umweltbundesamt, Dessau-Roßlau. http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/377/dokumente/grenzwerte_leitwerte.pdf

Wilhelm, M., Bergmann, S., Dieter, H. H. (2010): Occurrence of perfluorinated compounds (PFCs) in drinking water of North Rhine-Westphalia, Germany and new approach to assess drinking water contamination by shorter-chained C4–C7 PFCs, International Journal of Hygiene and Environmental Health 213, 224–232

Wolf, C.J., Schmid, J.E., Lau, C., Abbott, B.D. (2012): Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR α) by perfluoroalkyl acids (PFAAs): Further investigation of C4–C12 compounds. Reprod. Toxicol. 33(4), 546-551

3 Perfluorhexansäure, PFHxA (307-24-4)

Ein Überblick über die humantoxikologischen Daten zu PFHxA findet sich bei Bull et al. (2014).

Nach Untersuchungen von Chengelis et al. (2009a) hatte PFHxA in Javaneraffen (*Macacus cynomolgus*, Makaken; n = 3 pro Geschlecht) eine mittlere Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von 5,2 h (Standardabweichung SD 2,5 h) bei den Männchen und 2,4 h (SD 1,7 h) bei den Weibchen. In Ratten wurde eine $t_{1/2}$ bei 50 mg/kg·d von 2 h und 1,9 h, bei 150 mg/kg·d von 2,1 h und 2,2 h und bei 300 mg/kg·d von 2,9 und 3,0 für jeweils Männchen

und Weibchen gefunden; über alle Dosen und für beide Geschlechter gemittelt nennen die Autoren eine Halbwertszeit von 2,35 Stunden (Chengelis et al., 2009a). Russell et al. (2013) benennen als $t_{1/2}$ für PFHxA für die Maus wie für die Ratte 1 – 2 h, für Javaneraffen 1–2 d. Für den Menschen wird von Russell et al. (2013) aus den PFHxA-Abklingkurven von sieben Skiwachs-Technikern nach einer Skisaison als geometrisches Mittel 32 d abgeleitet (Bereich 14–49 d). Die Datenbasis dafür stammt von Nilsson et al. (2010a, b, 2013).

Die In-vitro-Untersuchung der Induktion oxidativer DNA-Schäden und des Potentials zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (*reactive oxygen species*, ROS) in den menschlichen Hepatomzellen Hep G2 von bis zu 2000 µM PFHxA zeigte im Vergleich zu den Kontrollen keine Effekte (Eriksen et al., 2010). Natrium-Perfluorhexanoat (Na-PFHx) erwies sich in In-vitro-Studien mit und ohne metabolischem Aktivierungssystem mit den *Salmonella typhimurium*-Stämmen TA98, TA100, TA1535 und TA1537 und dem *Escherichia coli*-Stamm WP2uvrA (333, 667, 1000, 3333 und 5000 µg/Platte) als nicht mutagen und bewirkte in peripheren Humanlymphozyten (5 bis 3860 µg/ml) keine Chromosomenaberrationen (Loveless et al., 2009).

In COS-1-Zellen, in die PPARα-Plasmide der Maus oder des Menschen transfiziert waren, aktivierten 5-100 µM PFHxA die Luciferase der Plasmide sowohl der Maus als auch des Menschen im Vergleich zu den Kontrollen konzentrationsabhängig. Die PPARα der Maus reagierten auf PFHxA nur wenig empfindlicher als die Human-PPARα (Wolf et al., 2008). Mit PPARα-Plasmiden der Maus wurde die Konzentrationsabhängigkeit bis 1024 µM gezeigt; binäre Mischungen von PFHxA und PFOA wirkten bei niedrigen Konzentrationen additiv (Wolf et al., 2014). Buhrke et al. (2013) bestätigten die Aktivierung von Human-PPARα durch PFHxA; die Wirkung von PFHxA wurde nur von PFHpA und PFOA übertroffen.

Kudo et al. (2000) untersuchten die Stärke der Induktion einer Peroxisomen-β-Oxidation durch verschiedene PFC in vivo. Von den untersuchten C6- bis C9-PFC zeigte PFHxA die geringsten Wirkungen, d.h. β-Oxidation und Lebervergrößerung nahmen mit der Kettenlänge zu (Kudo et al., 2006).

Im Steroidogenese-Test mit einer menschlichen Nebennierenrinden-Karzinom-Zelllinie (NCI-H295R) führte PFHxA nicht zur Bildung von 17β-Östradiol oder Testosteron und reagierte auch nicht in Reporter-Gen-Tests mit humanen Östrogen-, Androgen- oder Ah-Rezeptoren (ebenso wenig wie PFBA, PFPeA und PFHpA, aber im Unterschied zu länger-kettigen Perfluorcarbonsäuren; Rosenmai et al., 2014).

In einer 90-Tages-Studie wurde jeweils zehn Crl:CD(SD)-Ratten PFHxA per Schlundsonde in Dosen von 10, 50 oder 200 mg/kg·d verabreicht (Chengelis et al., 2009b). Verminderte Körpergewichtszunahmen wurden in allen Dosisgruppen registriert, aber nicht auf die Testsubstanz zurückgeführt. Änderungen wurden mit niedrigeren Parametern zu den roten Blutzellen, höhere Retikulozytenzahlen und vermindertem Globulingehalt mit 200 mg/kg·d gesehen. In den Männchen der beiden oberen Dosisgruppen fanden sich höhere Leberenzymwerte, in der höchsten Dosisgruppe vermindertes Gesamtprotein, ein erhöhtes Albumin/Globulin-Verhältnis sowie verminderte Cholesterin- und Calciumkonzentrationen im Serum. In dieser Gruppe fand sich auch eine minimale centrilobuläre Hypertrophie der Leberzellen und, korreliert mit höherem Lebergewicht und leicht vermehrten Peroxisomen, am Ende der Dosierungsperiode eine leicht (1,37-fach) erhöhte

Aktivität der β -Oxidation. Bezogen auf die Leberhistopathologie und die Lebergewichtsänderungen sahen die Autoren in dieser Studie den NOAEL bei 50 mg/kg·d für die Männchen und bei 200 mg/kg·d für die Weibchen.

In einer 90-Tage-/Reproduktions-Studie wurde Sprague-Dawley-Ratten täglich über eine Schlundsonde 20, 100, oder 500 mg/kg Na-PFHx gegeben. Die Kontroll- und die Hochdosisgruppe enthielten 55 Tiere, die beiden Niedrigdosisgruppen jeweils 45 Tiere pro Geschlecht. Untergruppen von jeweils fünf Tieren pro Dosis und Geschlecht (einschließlich der Kontrollgruppe) wurden danach noch über eine ein- und bis dreimonatige Erholungszeit beobachtet. Ab 100 mg/kg·d wurden Nasenläsionen gefunden, woraus ein NOAEL von 20 mg/kg·d resultiert. Hinsichtlich der neurologischen Verhaltensparameter wurden keine Effekte beobachtet. Auch induzierte Na-PFHx in moderater Weise hepatische peroxisomale β -Oxidation, wobei hierfür ein NOEL für die männliche Ratte von 20 mg/kg·d und für die weibliche Ratte von 100 mg/kg·d angegeben wurde. In den männlichen Tieren der 500-mg/kg·d-Gruppe wurde dies auch noch nach einer 1-monatigen Erholungsphase beobachtet (Loveless et al., 2009).

Für die Reproduktionsstudie von Loveless et al. (2009) mit Na-PFHx wurden Ratten ab etwa 70 Tagen vor der Kohabitation bis über die Trächtigkeit und Laktationszeit für insgesamt ungefähr 4 Monate dosiert. Es wurden keine Effekte auf reproduktionstoxische Parameter beobachtet. Für die Parentalgeneration ergab sich aufgrund reduzierten Körpergewichts bei höheren Dosen ein NOAEL von 20 mg/kg·d. Der NOAEL für die Reproduktionstoxizität, die auf ein reduziertes Körpergewicht in der ersten Filialgeneration beschränkt war, lag bei 100 mg/kg·d. In der Entwicklungstoxizitätsstudie erfolgte die Dosierung über die Trächtigkeitstage 6 – 20 (Loveless et al., 2009). Aufgrund von Körpergewichtseffekten bei 500 mg/kg·d lagen der maternale und der fötale NOAEL bei 100 mg/kg·d.

Eine chronische Schlundsondenstudie über 104 Wochen wurde mit PFHxA zu toxikologischen und karzinogenen Effekten durchgeführt (Klaunig et al., 2015). Dafür wurde männlichen Sprague-Dawley-Ratten täglich 2,5, 15 oder 100 mg/kg·d und weiblichen Ratten 5, 30 und 200 mg/kg·d PFHxA verabreicht. Jede Dosisgruppe, einschließlich der Kontrollgruppen, enthielt 60 Tiere, die Gruppen mit den jeweils höchsten Dosierungen enthielten 70 Tiere. Es fanden sich keine Effekte auf Körpergewicht, Futteraufnahme, funktionelle Parameter (einschließlich verschiedener Hormone) oder die motorische Aktivität. Die Überlebensrate war in den Männchen nicht von derjenigen der Kontrollgruppe verschieden, bei den Weibchen wurde eine dosisabhängige Abnahme gesehen, die aber eher mechanischen oder Rückflussverletzungen durch die oder nach der Schlundsondierung zugeschrieben wurde als einer Wirkung des PFHxA. Änderungen von Urinparametern in den beiden Hochdosisgruppen waren nach Aussage der Autoren wahrscheinlich substanzbedingt, möglicherweise durch die reduzierte Fähigkeit den Urin zu konzentrieren (Weibchen, 200 mg/kg·d) bzw. infolge eines niedrigeren Urin-pH (Männchen, 100 mg/kg·d). PFHxA-abhängige Änderungen in der Nieren-Histologie wurden in den 200-mg/kg·d-Gruppen der Weibchen registriert (im Wesentlichen Papillarnekrosen, Tubulusdegeneration in leichterer Form). In dieser Gruppe wurden auch geringe hämatologische Veränderungen (verminderte Erythrozyten und erhöhte Retikulozyten) gesehen (Untersuchungen nach 25, 51 oder 104 Wochen). Die meisten leichteren Effekte zeigten keine Dosis- oder Zeitkorrelation. Es gab keine Hinweise auf eine behandlungsbedingte tumorigene Wirkung durch PFHxA.

In Bezug auf die nierenhistologischen Effekte bei den Weibchen erscheint die Dosis von 30 mg/kg·d aus der Studie von Klaunig et al. (2015) als NOAEL. In zwei Anmeldungen polyfluorierter Polymere im Rahmen der Chemikalienanmeldung in Australien wird u.a. zu PFHxA eine 2-Jahres-Toxizitäts-/Kanzerogenitätsstudie von 2010 besprochen, möglicherweise diejenige, die Klaunig et al. 2015 veröffentlicht haben. Dabei wird für die Ratte von einem NOAEL bei Männchen von 15 mg/kg·d und bei Weibchen von 30 mg/kg·d berichtet (NICNAS, 2014, 2015). Auch eine Arbeit der ENVIRON International Corporation (EIC, 2014) berichtet von einer 24-Monats-Studie mit der gleichen Dosierung wie die von Klaunig et al. (2015). Dort wird ebenfalls ausgeführt, dass die Autoren einen NOAEL von 15 mg/kg·d für die Männchen und von 30 mg/(kg·d) für die Weibchen nennen. Weiter wird der NOAEL für die Weibchen auf nierenhistologische Effekte bei 200 mg/kg·d und der für die Männchen auf niedrigere Urin-pH-Werte bei 100 mg/kg·d bezogen. Nach den Daten von Klaunig et al. (2015) sinken die Urin-pH-Werte in der 52. Studienwoche mit steigender Dosis und erreichen bei 100 mg/kg·d statistische Signifikanz (Kontrolle: pH $6,8 \pm 0,35$, 100 mg/kg·d; pH $6,5 \pm 0,39$). Die Werte aus der 26. Woche sinken nicht eindeutig mit der steigenden Dosis, erreichen aber auch bei der höchsten Dosis statistische Signifikanz, wobei diese ausgeprägter war als nach 52 Wochen (26 Wochen: $p < 0,01$; 52 Wochen: $p < 0,05$). Klaunig et al. (2015) berichten keinen NOAEL.

Die Reproduktionstoxizität von Ammoniumperfluorhexanoat (APFHx) in Mäusen wurde von Iwai und Hoberman (2014) in zwei Dosierungsschemata untersucht. Appliziert wurden per Schlundsonde für eine Phase I jeweils 20 Weibchen 100, 350 oder 500 mg/kg·d und für eine Phase II ebenfalls jeweils 20 Weibchen 7, 35 oder 175 mg/kg·d, immer vom 6. bis zum 18. Tag der Trächtigkeit. 350 und 500 mg/kg·d bewirkten Mortalität, verstärkten Speichelfluss und im Vergleich zu den Kontrollen Änderungen der Körpergewichtszunahme. Bei allen Dosen waren die Körpergewichte der Nachkommen reduziert, dauerhaft nur bei den beiden höchsten Dosen. Zusätzlich wurden bei 350 und 500 mg/kg·d Totgeburten, Verringerung der Lebensfähigkeit-Indizes (*viability*) und Entwicklungsverzögerung beobachtet. 175 mg/kg·d bewirkten Totgeburten sowie Mortalität und reduzierte Körpergewichte in den Nachkommen. Der NOAEL bezüglich maternaler und Reproduktionstoxizität lag bei 100 mg/kg·d Ammoniumperfluorhexanoat (95 mg/kg·d PFHxA).

Begründung des TW_{LW}

Auf der Grundlage des von NICNAS (2014, 2015) und EIC (2014) vorgeschlagenen NOAELs von 15 mg/kg·d, wahrscheinlich aus der 2-Jahres-Studie (männliche Ratten), lässt sich mit einer Interspeziesextrapolation (für die Toxikokinetik entsprechend der Eliminationshalbwertszeiten Mensch/Ratte: 768 h (32 d) / 2,35 h $\approx$ Faktor 327, und für die Toxikodynamik Faktor 2,5) sowie der Intraspeziesextrapolation (jeweils $10^{0,5}$ oder 3,16 für die toxikokinetischen und toxikodynamischen Unterschiede; WHO, 2005) eine humanäquivalente Dosis von 1,84 µg/kg·d ermitteln. Daraus ergibt sich mit den üblichen Eckdaten (70 kg Körpergewicht, 2 Liter Trinkwasserverbrauch pro Tag, 10 % Allokation der tolerablen Körperdosis nur für das Trinkwasser) eine TW_{LW} von (6,42 oder abgerundet) 6 µg/l.

Russell et al. (2013) konstatieren, dass es aufgrund der von ihnen ermittelten direkten Proportionalität der Rate der PFHxA-Ausscheidung mit Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) und der bedeutend günstigeren PFHxA-Clearance-Rate angebracht sein könnte, den Default-

Extrapolationsfaktor vier für die Interspeziesunterschiede in der Kinetik zu reduzieren. Dies kann nur in Relation zu anderen PFCs verstanden werden („bedeutend günstigeren“ als?), und nur, wenn dort der Defaultfaktor vier eingesetzt wurde. Bei einer über alle Dosen und für beide Geschlechter gemittelten $t_{1/2}$ für die Ratte als die Ausgangsspezies von 2,35 h (Chengelis et al., 2009a) und einer mittleren $t_{1/2}$ für den Menschen als „Zielspezies“ von 32 Tagen (Russell et al., 2013) ergibt sich hierzu eine Speziesdifferenz von etwa 327. Dieser Faktor ist folglich in die Ableitung einzusetzen.

Quantitative humantoxikologische Bewertungen anderer Institutionen

Es sind keine Bewertungen anderer Institutionen bekannt.

Literatur

Buhrke, T., Kibellus, A., Lampen, A. (2013): In vitro toxicological characterization of perfluorinated carboxylic acids with different carbon chain lengths. *Toxicol. Lett.* 218, 97–104

Bull, S., Burnett, K., Vassaux, K., Ashdown, L., Brown, T., Rushton, L. (2014): Extensive literature search and provision of summaries of studies related to the oral toxicity of perfluoroalkylated substances (PFASs), their pre-cursors and potential replacements in experimental animals and humans, EFSA supporting publication 2014: EN-572, <http://www.efsa.europa.eu/de/supporting/doc/572e.pdf>

Chengelis, C.P., Kirkpatrick, J.B., Myers, N.R., Shinohara, M., Stetson, P.L., Sved, D.W. (2009a): Comparison of the toxicokinetic behavior of perfluorohexanoic acid (PFHxA) and nonafluorobutane-1-sulfonic acid (PFBS) in cynomolgus monkeys and rats. *Reprod. Toxicol.* 27, 400-406

Chengelis, C.P., Kirkpatrick, J.B., Radovsky, A., Shinohara, M. (2009b): A 90-day repeated dose oral (gavage) toxicity study of perfluorohexanoic acid (PFHxA) in rats (with functional observational battery and motor activity determinations). *Reprod. Toxicol.* 27, 342–351

EIC (2014): Assessment of POP Criteria for Specific Short-Chain Perfluorinated Alkyl Substances, ENVIRON International Corporation, Project Number: 0134304A, <http://www.fluorocouncil.com/PDFs/Assessment-of-POP-Criteria-for-Specific-Short-Chain-Perfluorinated-Alkyl-Substances.pdf>

Eriksen, K.T., Raaschou-Nielsen, O., Sørensen, M., Roursgaard, M., Loft, S., Møller, P. (2010): Genotoxic potential of the perfluorinated chemicals PFOA, PFOS, PFBS, PFNA and PFHxA in human HepG2 cells. *Mutat. Res. – Gen. Tox. En.* 700 (1–2), 39–43

Iwai, H., Hoberman, A. M. (2014): Oral (Gavage) Combined Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of Ammonium Salt of Perfluorinated Hexanoic Acid in Mice. *Int. J. Toxicol.* 33, 219-237

Klaunig, J.E., Shinohara, M., Iwai, H., Chengelis, C.P., Kirkpatrick, J.B., Wang, Z., Bruner, R.H. (2015): Evaluation of the Chronic Toxicity and Carcinogenicity of Perfluorohexanoic Acid (PFHxA) in Sprague-Dawley Rats. *Toxicologic Pathology* 43, 209-220

Kudo, N., Bandai, N., Suzuki, E., Katakura, M., Kawashima, Y. (2000): Induction by perfluorinated fatty acids with different carbon chain length of peroxisomal beta-oxidation in the liver of rats. *Chem. Biol. Interact.* 124, 119-32.

Kudo, N., Suzuki-Nakajima, E., Mitsumoto, A., Kawashima, Y. (2006): Responses of the liver to perfluorinated fatty acids with different carbon chain length in male and female mice: in relation to induction of hepatomegaly, peroxisomal beta-oxidation and microsomal 1-acylglycerophosphocholine acyltransferase. *Biol. Pharm. Bull.* 29, 1952-1957

Loveless, S.E., Slezak, B., Serex, T., Lewis, J., Mukerji, P., O'Connor, J.C., Donner, E.M., Frame, S.R., Korzeniowski, S.H., Buck, R.C. (2009): Toxicological evaluation of sodium perfluorohexanoate. *Toxicology*, 264, 32-44.

NICNAS (2014): Public Report: Polyfluorinated Polymer in Capstone® FS-81 and Capstone® TR. National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme File No. LTD/1406

NICNAS (2015): Public Report: Efka SL 3239. National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme File No. LTD/1572.

Nilsson, H., Karrman, A., Westberg, H., Rotander, A., Lindstrom, G. (2010a): A time trend study of significantly elevated perfluorocarboxylate levels in humans after using fluorinated ski wax. *Environ. Sci. Technol.* 44, 2150–2156

Nilsson, H., Rotander, A., Van Bavel, B., Lindström, G., Westberg, H. (2010b): Inhalation exposure to fluorotelomer alcohols yield perfluorocarboxylates in human blood? *Environ. Sci. Technol.* 44, 7717–7722

4 Perfluorheptansäure, PFHpA (375-85-9)

Nilsson, H., Kärnman, A., Rotander, A., van Bavel, B., Lindström, G., Westberg, H. (2013): Biotransformation of fluorotelomer compound to perfluorocarboxylates in humans. *Environ. Int.* 51, 8–12

Rosenmai, A.K., Trier, X., Taxvig, C., van Vugt-Lussenburg, B.M.A., Vinggaard, A.M. (2014): Fluorinated compounds and technical mixtures for use in food contact materials have estrogenic activity in an in vitro screening. Manuskript in Vorbereitung. Veröffentlicht in: Compounds in food packaging materials – Toxicological profiling of knowns and unknowns. Anna Kjerstine Rosenmai. PhD Thesis. DTU Food – National Food Institute, Technical University of Denmark. ISBN 978-87-93109-29-2. DK-Søborg: Oktober 2014. http://orbit.dtu.dk/files/107073980/phd_thesis_all_included.pdf

Russell, M.H., Nilsson, H., Buck, R.C. (2013): Elimination kinetics of perfluorohexanoic acid in humans and comparison with mouse, rat and monkey. *Chemosphere* 93, 2419–2425

WHO (2005): Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: guidance document for use of data in dose/concentration-response assessment. World Health Organization IPCS harmonization project document No. 2, http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241546786_eng.pdf?ua=1

Wolf, C.J., Takacs, M.L., Schmid, J.E., Lau, C., Abbott, B.D. (2008): Activation of Mouse and Human Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha by Perfluoroalkyl Acids of Different Functional Groups and Chain Lengths. *Toxicol. Sci.* 106 (1), 162–171

Wolf, C.J., Rider, C.V., Lau, C., Abbott, B.D. (2014): Evaluating the additivity of perfluoroalkyl acids in binary combinations on peroxisome proliferator-activated receptor- α activation. *Toxicology* 316, 43–54

4 Perfluorheptansäure, PFHpA (375-85-9)

Ein Überblick über die humantoxikologischen Daten zu PFHpA findet sich bei ATSDR (2009) und Bull et al. (2014).

Die Halbwertszeit nach einmaliger Injektion von 48,64 mmol/kg Körpergewicht wurde in Wistar-Ratten mit $0,10 \pm 0,05$ Tagen für die Männchen (nach ATSDR, 2009, $2,4 \pm 1,2$ h) und mit $0,05 \pm 0,01$ Tagen für die Weibchen (nach ATSDR, 2009, $1,2 \pm 0,2$ h) gemessen; der Unterschied zwischen den Geschlechtern war statistisch signifikant (Ohmori et al., 2003).

Für den Menschen wird von Russell et al. (2015) aus den PFHpA-Abklingkurven von fünf Skiwachs-Technikern nach einer Skisaison als geometrisches Mittel 70 d abgeleitet (Bereich 31 – 123 d). Die Datenbasis dafür stammt von Nilsson et al. (2010a, 2010b, 2013). Zhang et al. (2013) ermittelten für ein Kollektiv von 31 Männern und älteren Frauen aus der Bevölkerung Chinas eine Eliminationshalbwertszeit (arithmetisches Mittel) von 1,2 Jahren (Standardabweichung 0,2 Jahre). Jüngere Frauen hatten eine ähnliche Eliminationshalbwertszeit (arithmetisches Mittel 1,5 Jahre, Standardabweichung 0,8 Jahre; n = 12).

Im Steroidogenese-Test mit einer menschlichen Nebennierenrinden-Karzinom-Zelllinie (NCI-H295R) führte PFHpA nicht zur Bildung von 17β -Östradiol oder Testosteron und reagierte auch nicht in Reportergergen-Tests mit humanen Östrogen-, Androgen- oder Ah-Rezeptoren (ebenso wenig wie PFBA, PFPeA und PFHpA, aber im Unterschied zu länger-kettigen Perfluorcarbonsäuren; Rosenmai et al., 2014).

In COS-1-Zellen, in die PPAR α -Plasmide der Maus oder des Menschen transfiziert waren, aktivierten $0,5$ – 30 μ M PFHpA die Luciferase der Plasmide sowohl der Maus als auch des Menschen im Vergleich zu den Kontrollen konzentrationsabhängig. Die PPAR α der Maus reagierten auf PFHpA nur wenig empfindlicher als die Human-PPAR α (Wolf et al., 2012). Buhrke et al. (2013) bestätigten die Aktivierung von Human-PPAR α durch PFHpA; die Wirkung von PFHpA wurde hier nur von PFOA übertroffen.

Kudo et al. (2000) untersuchten die Stärke der Induktion einer mit der PPAR α -Aktivität in engem Zusammenhang (Post, 2014) stehenden Peroxisomen- β -Oxidation durch verschiedene PFC in vivo. Von den untersuchten C6- bis C9-PFC zeigte PFHpA die drittstärksten Wirkungen (d.h. β -Oxidation und Lebervergrößerung nahmen mit der Kettenlänge zu, Kudo et al., 2006).

Für eine TW_{LW}-Begründung relevante Daten liegen nicht vor.

Begründung des GOW

Wegen fehlender Daten kann ein TW_{LW} nicht humantoxikologisch abgeleitet werden. Auch für die Bestimmung eines GOW (Grummt et al., 2013; UBA, 2003) gibt es kaum Anhaltspunkte. Angesichts des Wirkpotentials anderer PFC, z. B. zur Gentoxizität, und der geringen Eliminationshalbwertszeit in Nagern wird hier ein GOW von 0,3 $\mu\text{g/l}$ vorgeschlagen.

Quantitative humantoxikologische Bewertungen anderer Institutionen

Die LUBW (2014) stellt zur Frage einer GFS folgende Analogiebetrachtung an: Ähnlich wie im Fall des PFBA ist auch für andere Perfluoralkan-Carbonsäuren ein wesentlicher Unterschied die Ausscheidungsgeschwindigkeit aus dem menschlichen Körper, die von der Anzahl der perfluorierten Kohlenstoffatome abhängt. Die LUBW lehnt sich im Weiteren an die Betrachtung von Lud et al. (2010) an, die für die Carbonsäuren mit drei bis sieben perfluorierte C-Atome folgende Abstufung der Ausscheidungsgeschwindigkeiten für möglich halten: PFBA $\leq$ PFPA $\leq$ PFHxA $\ll$ PFHpA = PFOA. Weiterhin wird analog zum Vorgehen bei PFBA auch für PFHpA eine der PFOA (und PFOS) vergleichbare Wirkstärke angenommen und aufgrund der gleichen, extrem langsamen Ausscheidungsgeschwindigkeit der Trinkwasserwert für PFOA auf PFHpA übertragen. Damit ergäbe sich ein identischer Wert von 0,3 $\mu\text{g/l}$.

Das UBA (2011) empfiehlt nach einer Interpolation seiner Leitwerte für bewertbare PFC entsprechend der Kettenlänge für PFHpA einen GOW von 0,3 $\mu\text{g/l}$ (Wilhelm et al., 2010).

Literatur

- ATSDR (2009): Draft toxicological profile for perfluoroalkyls, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp200.pdf>
- Buhrke, T., Kibellus, A., Lampen, A. (2013): In vitro toxicological characterization of perfluorinated carboxylic acids with different carbon chain lengths. *Toxicol. Lett.* 218, 97–104
- Bull, S., Burnett, K., Vassaux, K., Ashdown, L., Brown, T., Rushton, L. (2014): Extensive literature search and provision of summaries of studies related to the oral toxicity of perfluoroalkylated substances (PFASs), their pre-cursors and potential replacements in experimental animals and humans, EFSA supporting publication 2014: EN-572, <http://www.efsa.europa.eu/de/supporting/doc/572e.pdf>
- Grummt, T., Kuckelkorn, J., Bahlmann, A. et al. (2013): Tox-Box: securing drops of life - an enhanced health-related approach for risk assessment of drinking water in Germany Tox-Box: Die Tropfen des Lebens bewahren - Gesundheitsbasierte Risikobewertung für Trinkwasser in Deutschland. *Environmental Sciences Europe* 25, 27-34
- Kudo, N., Bandai, N., Suzuki, E., Katakura, M., Kawashima, Y. (2000): Induction by perfluorinated fatty acids with different carbon chain length of peroxisomal beta-oxidation in the liver of rats. *Chem. Biol. Interact.* 124, 119-32
- Kudo, N., Suzuki-Nakajima, E., Mitsumoto, A., Kawashima, Y. (2006): Responses of the liver to perfluorinated fatty acids with different carbon chain length in male and female mice: in relation to induction of hepatomegaly, peroxisomal beta-oxidation and microsomal 1-acylglycerophosphocholine acyltransferase. *Biol. Pharm. Bull.* 29, 1952-1957

5 Perfluoroktansäure, PFOA (335-67-1)

LUBW (2014): PFC-Prüfwerte für die Kontaminationspfade Boden-Mensch und Boden-Grundwasser. Gutachten im Auftrag des Ministeriums für Umwelt, Klima und Energiewirtschaft (UM) Baden-Württemberg. Bearbeitung: K.T. v.d. Trenck, Landesanstalt für Umwelt, Messungen und Naturschutz Baden-Württemberg. Karlsruhe, unveröffentlicht. Stand: 5.8.2014

Lud, D., Thelen, H. P., Dieter, H.H. (2010): Bewertung von Wasserbelastungen durch „kurzkettige“ Perfluortenside anhand neuer Bewertungskriterien. Altlastenspektrum 19(1), 5-9

Nilsson, H., Karrman, A., Westberg, H., Rotander, A., Lindstrom, G. (2010a). A time trend study of significantly elevated perfluorocarboxylate levels in humans after using fluorinated ski wax. Environ. Sci. Technol. 44, 2150–2156

Nilsson, H., Rotander, A., Van Bavel, B., Lindström, G., Westberg, H. (2010b): Inhalation exposure to fluorotelomer alcohols yield perfluorocarboxylates in human blood? Environ. Sci. Technol. 44, 7717–7722

Nilsson, H., Kärrman, A., Rotander, A., van Bavel, B., Lindström, G., Westberg, H. (2013): Biotransformation of fluorotelomer compound to perfluorocarboxylates in humans. Environ. Int. 51, 8–12

Ohmori, K., Kudo, N., Katayama, K., Kawashima, Y. (2003): Comparison of the toxicokinetics between perfluorocarboxylic acids with different carbon chain length. Toxicology 184, 135-140

Post, G.B. (2014): Draft Technical Support Document: Interim Specific Ground Water Criterion for Perfluorononanoic Acid (PFNA, C9) (CAS #: 375-95-1; Chemical Structure: CF3(CF2)7COOH), Office of Science New Jersey Department of Environmental Protection. <http://nj.gov/dep/dsr/pfna/draft-final-pfna-support-document.pdf>

Rosenmai, A.K., Trier, X., Taxvig, C., van Vugt-Lussenburg, B.M.A., Vinggaard, A.M. (2014): Fluorinated compounds and technical mixtures for use in food contact materials have estrogenic activity in an in vitro screening. Manuskript in Vorbereitung. Veröffentlicht in: Compounds in food packaging materials – Toxicological profiling of knowns and unknowns. Anna Kjerstine Rosenmai. PhD Thesis. DTU Food – National Food Institute, Technical University of Denmark. ISBN 978-87-93109-29-2. DK-Søborg: Oktober 2014. http://orbit.dtu.dk/files/107073980/phd_thesis_all_included.pdf

Russell, M.H., Himmelstein, M.W., Buck, R.C. (2015): Inhalation and oral toxicokinetics of 6:2 FTOH and its metabolites in mammals. Chemosphere 120, 328-335

UBA (2003): Bewertung der Anwesenheit teil- oder nicht bewertbarer Stoffe im Trinkwasser aus gesundheitlicher Sicht. Umweltbundesamt. Bundesgesundheitsbl. - Gesundheitsforsch. – Gesundheitsschutz 46, 249–251

UBA, (2011): Grenzwerte, Leitwerte, Orientierungswerte, Maßnahmenwerte - Aktuelle Definitionen und Höchstwerte. Umweltbundesamt. http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/377/dokumente/grenzwerte_leitwerte.pdf

Wilhelm, M., Bergmann, S., Dieter, H.H. (2010): Occurrence of perfluorinated compounds (PFCs) in drinking water of North Rhine-Westphalia, Germany and new approach to assess drinking water contamination by shorter-chained C4-C7 PFCs. Int. J. Hyg. Environ. Health 213 (3), 224-232

Wolf, C.J., Schmid, J.E., Lau, C., Abbott, B.D. (2012): Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPARα) by perfluoroalkyl acids (PFAAs): Further investigation of C4-C12 compounds. Reprod. Toxicol. 33(4), 546-551

Zhang, Y., Beesoon, S., Zhu, L., Martin, J.W. (2013): Biomonitoring of perfluoroalkyl acids in human urine and estimates of biological half-life. Environ. Sci. Technol. 47, 10619-10627

5 Perfluoroktansäure, PFOA (335-67-1)

Die IARC bewertet PFOA als möglicherweise krebserregend für den Menschen (Gruppe 2B, IARC, 2016). Die PFOA induziert Leber-, Hoden- und Bauchspeicheldrüsenkrebs im Tierversuch (ATSDR, 2015; Borg und Håkansson, 2012; ECHA, 2015; EPA OPPT, 2005), sie erhöht etwa ebenso potent wie PFOS die β -Oxidation von Fettsäuren, die Katalase-Aktivität, die Omega- und Omega-minus-1-Hydroxylierung von Laurylsäure, die zytosolische Epoxid-Hydrolase und die DT-Diaphorase in Leber-Peroxisomen (Sohlenius et al., 1993). Dies führt zu der durch PFOA induzierten Peroxisomen-Proliferation. Da sich PFOA grundsätzlich wegen ihres α -ständigen Fluoratoms nicht durch β -Oxidation abbauen lässt, entsteht ein Zuviel an Peroxisomen und hochreaktivem Sauerstoff. Nach einer

Reihe weiterer morphologischer und biochemischer Veränderungen sind letztlich Lebervergrößerung und Tumoren die Folge (Dieter, 2007).

Die der Kanzerogenese zugrundeliegenden biochemischen Mechanismen (Peroxisomen-Proliferation, aber auch Störung von Sexualhormonspiegeln) sind sehr wahrscheinlich nicht für die Bewertung als Humankanzerogen relevant. Die im Tierversuch mit PFOA aufgetretenen Tumorarten wurden selbst in hoch belasteten Humankollektiven bis ca. 2006 nicht beobachtet (Dieter, 2007). Diese Lücke wurde erst durch die Arbeiten des sog. *C8 Science Panel* (2014) geschlossen, das von 2005 bis 2013 im Tal des Ohio-Flusses (West Virginia, USA) epidemiologische Studien zur Klärung der gesundheitlichen Relevanz der dortigen PFOA-Emissionen durchführte. Im Rahmen dieser Studien wurden die über Fragebogen erhobenen Patientendaten und PFOA-Blutgehalte von 69.030 Probanden ausgewertet. 74 % von diesen nahmen an Folgestudien in den Jahren 2009-2011 teil. Durch unterschiedliche Studiendesigns und eine multiple Auswertungsstrategie kam das Forscherteam schließlich zu dem Schluss, dass zwischen der Inzidenz von Hoden- und Nierenkrebs und der Höhe der PFOA-Exposition ein wahrscheinlicher Zusammenhang besteht. Außerdem war die Blutkonzentration an PFOA mit dem Auftreten hoher Cholesterin-Werte, mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, einer Erkrankung der Schilddrüse und mit einer Präeklampsie, d.h. einer hypertensiven Schwangerschaftsintoxikation korreliert. Bisher wird davon ausgegangen, dass die Kanzerogenese auf einen Wirkmechanismus zurückgeht, für den eine Wirkschwelle angenommen werden kann (Dieter, 2007).

Für PFOA sind Lebereffekte, immunologische Effekte und Wirkungen auf die Embryonalentwicklung die empfindlichsten Endpunkte und Ratten und Mäuse die empfindlichsten Arten. Zur Auslösung der Lebereffekte und teilweise auch der entwicklungstoxischen Effekte führt der bei Nagern bekannte Mechanismus die Peroxisomenproliferation über die Aktivierung des Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptors alpha (PPAR α). Zahlreiche molekulare Angriffspunkte und Mechanismen können die Produktion von Immunglobulin M (IgM) gegen Antigene unterdrücken. Allerdings ist PPAR α die primäre Isoform des Rezeptors in Lymphozyten, insbesondere B-Zellen, und PFOA und PFOS sind bekannte PPAR α -Agonisten. Neuere Studien ergaben, dass PPAR α -Agonisten (inklusive die Hemmstoffe WY14,643 und PFOA) tiefgreifende Effekte auf die Immunantwort von Mäusen ausüben, insbesondere die Produktion von IL-6¹, TNF- α ² und Interferon- γ ³ hemmen, das Milzgewicht und die Anzahl milzstämmiger weißer Blutzellen sowie die Produktion von Antikörpern nach Antigen-Provokation herabsetzen. Auch hemmt PPAR α die Expression von Entzündungsgenen wie Cyclooxygenase-2 und Endothelin-1. Mit Hilfe von PPAR α -Null-Mäusen wurde gezeigt, dass der WY14,643-induzierte Anstieg des TNF- α im Plasma und die PFOA-induzierte Unterdrückung der Con-A-induzierten Lymphozytenproliferation von PPAR α abhängen. Insofern spielt der PPAR α definitiv auch eine Rolle bei der Immunsuppression (Peden-Adams et al., 2008).

Der Mensch reagiert weniger empfindlich auf PPAR α -Agonisten als Ratte und Maus. Die Ableitung von Beurteilungskriterien von Nager-Daten könnte daher zu vorsichtigeren Werten führen. Affen, die ebenfalls weniger empfindlich auf PPAR α -Agonisten reagieren, sind als passendes Modell für den Menschen bevorzugt heranzuziehen (ATSDR

¹ IL-6 (Interleukin-6): Eiweißstoff, der die Entzündungsreaktion des Körpers reguliert.

² TNF- α (Tumornekrosefaktor- α) ist in das lokale und systemische Entzündungsgeschehen involviert.

³ Interferon- γ ist an Entzündungsprozessen beteiligt und hat antivirale, immunstimulierende und Anti-Tumor-Eigenschaften.

2015). Eine subchronische 26-Wochen-Studie mit PFOA an Javaneraffen (Butenhoff et al., 2002) stimmt in der Symptomatik mit den Ergebnissen an Ratten und Mäusen überein. In den Nager-Studien wurden jedoch auch entwicklungs- und immuntoxikologische Endpunkte untersucht, dies fehlt in der Affenstudie. Da die entwicklungstoxikologischen Endpunkte bei Nagern aber nicht empfindlicher reagierten als die der Leber und die pathologische Relevanz der immuntoxikologischen Effekte unklar ist, ist ein auf der Lebertoxizität basierendes Beurteilungskriterium für PFOA mit hoher Wahrscheinlichkeit protektiv (ATSDR, 2015).

Grundlagen für die Begründung eines TW_{LW}

Tierversuchsstudien

Aufgrund der 26-Wochen-Studie mit Affen (Butenhoff et al., 2002):

In der Studie von Butenhoff et al. (2002) wurde männlichen Javaneraffen über 26 Wochen täglich per Kapsel 0, 3, 10 oder 30 mg/kg·d Ammoniumperfluoroktanoat (APFO) verabreicht und nach 5 Wochen die PFOA-Konzentration im Serum bestimmt. Als einzige Organgewichtsveränderung wurde ein dosisabhängiger Anstieg des absoluten Lebergewichts in allen Dosisgruppen beobachtet. Die PFOA-Serumkonzentrationen wurden mit den Dosierungen in Beziehung gesetzt und über die unterschiedlichen Eliminationshalbwertszeiten bei Affe und Mensch die passenden Humanäquivalentdosen dazu berechnet (ATSDR, 2015). Mit Hilfe der *Benchmark Dose Software* (BMDs) der US-EPA wurden Modelle an die Lebergewichts- und Serumkonzentrations-Daten angepasst und eine untere Vertrauensgrenze (BMDL) von 10 % relativer Abweichung von der Benchmark Dosis berechnet. Als Ausgangspunkt für ein Beurteilungskriterium ergab sich eine BMDL₁₀-Humanäquivalentdosis von 1,54 µg/kg·d.

Aus dieser Äquivalentdosis kann nach Division durch einen Gesamtfaktor von 60 ein Beurteilungskriterium von 25,7 ng/kg·d für lebenslang anhaltende Belastungen abgeleitet werden. Dieser Gesamtfaktor ergibt sich aus einem gegenüber dem Faktor 10 bei einer 90-Tages-Studie auf 3 reduzierten Faktor für die Extrapolation von der 26-wöchigen Studiendauer auf die gesamte Lebenszeit, einem Faktor 10 für die interindividuelle Variabilität beim Menschen und einem Faktor 2 für toxikodynamische Speziesunterschiede mit dosimetrischer Anpassung. Hier wurde ein Faktor 2 gewählt, weil Affen relativ menschenähnlich reagieren sollten und weil die HED mit 1,54 µg/kg·d schon der niedrigste Wert aus einer Spanne möglicher Äquivalentdosen ist, die bis 4,68 µg/kg·d reicht. [Die ATSDR (2015) rechnet darüber hinaus einen in Deutschland unüblichen Sicherheitsfaktor 3 für Unsicherheiten in der Datenbasis wegen fehlender entwicklungstoxikologischer und immuntoxikologischer Daten beim Affen ein.] Mit einer Zuteilungsquote von 10 % für die Aufnahme über das Trinkwasser, einem Trinkwasserkonsum von 2 Litern pro Tag und einem Körpergewicht von 70 kg resultiert aus der beim Affen beobachteten Hepatomegalie ein lebenslang duldbarer, humantoxikologisch begründeter Leitwert von (89,8 oder aufgerundet) 100 ng/l Trinkwasser ($0,0257 \text{ µg/kg·d} \cdot 0,1 \cdot 70 \text{ kg} / 2 \text{ l/d} = 0,08995 \text{ µg/l}$).

Aufgrund der Studie zur Entwicklungstoxizität mit CD-1-Mäusen (Macon et al., 2011):

Macon et al. (2011) untersuchten entwicklungstoxikologische Wirkungen von niedrigen PFOA-Dosierungen. Dazu erhielten trächtige CD-1-Mäuse über die Schlundsonde entweder 0, 0,3, 1 oder 3 mg/kg·d über die volle Trächtigkeitsdauer oder 0, 0,01, 0,1 oder 1 mg/kg·d während der 2. Schwangerschaftshälfte. PFOA erhöhte signifikant das relative Lebergewicht der Nachkommen (in der 1. Teilstudie bei allen Dosierungen über der Kontrolle, in der 2. Teilstudie ab 1 mg/kg·d). In beiden Teilstudien zeigten die weiblichen Nachkommen aller behandelten Mütter ein signifikant gehemmtes Wachstum des Milchdrüsenepithels. Analysen der PFOA-Gehalte zeigten erhöhten Konzentrationen in Serum und Leber der Nachkommen bis zu 6 Wochen nach der Geburt. Im Gehirn dagegen waren die Gehalte niedrig und nach 4 Wochen nicht mehr nachweisbar. Diese Daten zeigen, dass bei CD-1-Mäusen die PFOA-Wirkungen auf die Milchdrüsenentwicklung bei niedrigeren Konzentrationen einsetzen als die Effekte auf die Leber und bei Substanzgabe über die gesamte Trächtigkeitsdauer noch 12 Wochen lang anhalten. Wegen der empfindlichen Reaktion der Milchdrüsenentwicklung konnte kein NOAEL ermittelt werden; der LOAEL lag bei 0,01 mg/kg·d. Die Serum-Konzentration der weiblichen Nachkommen der 2. Teilstudie nahm kontinuierlich ab, lag nach 21 Tagen aber mit 16,5 ng/ml noch signifikant über der Kontrolle mit 4,1 ng/ml (vermutlich aus einer ubiquitären Belastung stammend). Wegen diesem geringen Abstand wird ein Faktor 5 zur Extrapolation auf einen NOAEL von 2 µg/kg·d als angemessen erachtet. Ein EF für die Versuchsdauer ist nicht angebracht, da für die entwicklungstoxische Wirkung das Zeitfenster entscheidend ist und nicht die Dauer der Einwirkung. Dem toxikokinetischen Unterschied zwischen Maus und Mensch wird von der HBM-Kommission mit einem vermutlich allometrisch ermittelten Faktor 7 Rechnung getragen (HBM, 2015a).

Yang et al. (2009) fanden bei Balb/C- und C57B1/6-Mäusen PFOA-Effekte auf die Milchdrüsen-Entwicklung bei einer Dosierung von ≥ 5 mg/kg·d aber nicht bei ≤ 1 mg/kg·d.

Nach Macon et al. (2011) reagierte in CD-1-Mäusen die Entwicklung der Milchdrüse (LOAEL = 0,01 mg/kg·d) empfindlicher auf PFOA als die Leber (LOAEL = 0,3 mg/kg·d). Diese erhöhte Empfindlichkeit könnte aber auch auf unterschiedliche Zeitfenster der Dosierung zurückzuführen sein. Ein Angriffspunkt der PFOA ist der PPAR α -Rezeptor, auf den wahrscheinlich die Lebertoxizität und die allgemeinen entwicklungstoxischen Wirkungen der PFOA zurückgehen (Abbott et al., 2007; Rosen et al., 2009; Wolf et al., 2008). Dieser Rezeptor reagiert bei Nagern sehr viel empfindlicher auf PFOA als beim Menschen. Zhao et al. (2010) zeigten an PPAR α -*knockout*-Mäusen eine normale Laktation nach Exposition gegen PFOA. Das deutet darauf hin, dass auch die Entwicklung der Milchdrüse über den PPAR α reguliert sein und damit beim Menschen weniger empfindlich reagieren könnte als bei CD-1-Mäusen. Jedenfalls ist bei der bekanntermaßen erhöhten Empfindlichkeit von Nagern kein toxikodynamisch begründeter Faktor zur Extrapolation auf den Menschen erforderlich. Die interindividuelle Variabilität beim Menschen wird mit einem Faktor 10 berücksichtigt. So ergibt sich ein TDI-analoger Wert von 28,57 ng/kg·d. Mit einer Zuteilungsquote von 10 % für die Aufnahme über das Trinkwasser, einem Trinkwasserkonsum von 2 Litern pro Tag und einem Körpergewicht von 70 kg resultiert daraus ein lebenslang duldbarer, humantoxikologisch begründeter Leitwert von 99,995 ng/l Trinkwasser ($\triangleq 0,1$ µg/l).

Die Verwendung der Daten zur Entwicklung der Milchdrüse von Mäusen für die Wertebegründung wird kritisiert, weil verschiedene Mäusestämme unterschiedlich reagieren (siehe die aus Chang, 2016, stammende Tabelle 5.1). Die acht bisher verfügbaren Untersuchungen berichten Stimulation, Hemmung oder keine Änderung der Milchdrüsenentwicklung unter Einfluss von PFOA. In einer Studie wurden sogar gegenläufige Effekte bei verschiedenen Dosierungen gesehen (Yang et al., 2009).

Tabelle 5.1: Studien zur Entwicklung der Milchdrüse bei Mäusen unter Einfluss von PFOA (Chang, 2016)

Study	Mouse Strain	Mammary Gland Development Outcome (per Study Authors)
White et al. 2007	CD-1	Stunted
White et al. 2009	CD-1	Delayed
Yang et al. 2009	C57BL6	Stimulatory (5 mg/kg), Inhibitory (10 mg/kg)
	Balb/c	Inhibitory
Zhao et al. 2010	C57BL/6	Stimulated
Macon et al. 2011	CD-1	Delayed
White et al. 2011	CD-1	Delayed
Albrecht et al. 2013	Sv/129 W	No effect
	PPAR α KO	No effect
	hPPAR α	No effect
Tucker et al. 2014	CD-1	Delayed
	C57BL/6	Delayed

In der Summe tragen diese Studien zur Ungewissheit bezüglich dieses Endpunktes bei und stellen seine Relevanz in Frage. Für die gegenwärtige Bewertung der PFOA ist daraus zu schlussfolgern, dass die Studie von Macon et al. (2011), wenn sie denn für den Menschen relevant ist, eine vergleichsweise empfindliche Reaktion darstellt. Der auf den toxikologischen Endpunkt Milchdrüsenentwicklung abgeleitete Wert von 0,1 µg/l scheint damit ausreichend sicher.

Gegenüber der Affenstudie mit einer Differenz LOAEL (3 mg/kg·d) zu TDI (25,7 ng/kg·d) von fast 117.000 ergab sich aus dem Mäuseversuch aufgrund eines wesentlich niedrigeren LOAELs von 0,01 mg/kg·d eine deutlich geringerer Differenz von 350. Deshalb ist trotz vorstehender Einschränkung auf letzteren ein größeres Gewicht zu legen. Dass beide schließlich zum gleichen Ergebnis kommen, erhöht dessen Aussagekraft.

Humanepidemiologische Studien

Die Kommission Humanbiomonitoring (HBM, 2015a) nennt für gesundheitlich noch verträgliche Blutplasmawerte einen Bereich von 1 bis 10 ng/ml und setzt letztlich einen HBM-I-Wert von 2 ng/ml (= µg/l).

Wird dieser HBM-I-Wert als NOAEL-äquivalente Konzentration für den Menschen verstanden [C(t) = 2,0 ng/ml Plasma = 2,0 µg/l Plasma = 0,002 mg/l Plasma] ergibt sich aus Gleichung 5 des PBPK-Modells der Kommission Humanbiomonitoring die Verknüpfung von täglicher Dosis bei gleichmäßiger oraler Zufuhr (TDI) und Serumkonzentration im Gleichgewicht

$$\text{Gl. 5: } C(t) = \text{TDI} \cdot \frac{\text{KG}}{F} \cdot R(t)$$

F = Faktor D/C_{ss} = 0,00835 L/d für PFOA
(0,0528 L/d für PFOS)

D = Dosis (analog TDI)

C_{ss} = Gleichgewichtskonzentration

$$R(t) = 1 - e^{\frac{-(\ln 2) \cdot t}{t_{50}}} = 0,527 = \text{Zeitkorrektur}$$

$t_{50} = 3,7 \text{ Jahre für PFOA (Arnsberg-Kollektiv, geschätzt)}$
 $t = 4 \text{ Jahre (angenommene Expositionsdauer)}$
 $KG = \text{Körpergewicht (70 kg)}$

und für Rückrechnung,

$$\text{Gl. 6, mit } 2 \text{ ng/ml: } D \cdot KG = C(t) \cdot \frac{F}{R(t)}$$

$$TDI = C(t) \cdot \frac{F}{R(t) \cdot KG}$$

$$TDI_{\text{PFOA}} = \frac{0,002 \frac{\text{mg}}{\text{l}} \cdot 0,00835 \frac{\text{l}}{\text{d}}}{0,527 \cdot 70 \text{ kg}} = 0,000\,000\,453 \text{ mg/kg} \cdot \text{d} \approx 0,5 \text{ ng/kg} \cdot \text{d}$$

Aufgrund dieser epidemiologischen Daten ergibt sich eine Konzentration von $0,5 \text{ ng/kg} \cdot \text{d} \cdot 0,1 \cdot 70 \text{ kg} \cdot 1 \text{ d} / 2 \text{ l} = 1,57 \text{ ng/l} \approx 2 \text{ ng/l}$ im Trinkwasser.

Ein Rückrechnung ausgehend vom HBM-I-Wert von 2,0 ng/ml Serum wird im Hinblick auf Störungen des Fettstoffwechsels, der Fertilität und der Immunität sowie auf Entwicklungstoxizität durch die in Tabelle 5.2 genannten Untersuchungen gestützt.

Tabelle 5.2: Aus humanepidemiologischen Studien abgeleitete Wirkungsschwelle (PoD) für PFOA

Literatur	Befund	PoD [ng/ml]	Belastung [ng/kg·d]	PFOS-PoD [ng/ml]	Mehrfachbelastung
Fettstoffwechsel					
Geiger et al. (2014a+b)	Zunahme von Ges.-Cholesterin, LDL-Cholesterin (Dyslipidämie); stat. sign. Quantildifferenzen; Mittel=4,2 ng/ml; 815 Kinder	> 4,7		> 21,8 PFOS _{Mittel} = 17,7	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Nelson et al. (2010)	Zunahme von Gesamtcholesterin + nonHDL; PFOA _{Range} : 0,1 – 37,3 ng/ml; PFOA _{Median} : 3,9 ng/ml	kein PoD		PFOS _{Median} = 19,9	Mehrfachbelastung PFOA + PFNA + PFHxS + PFOS; PFOA/PFOS: r=0,65
Fitz-Simon et al. (2013a+b)	PFOA über TW, PFOS allg. Kontamination; reversible Gesamtcholesterin↑ bei PFOA _{geoM} -Absenkung: 74,8 → 30,8 ng/ml	kein PoD		PFOS _{geoM} : 18,5 → 8,2	Mehrfachbelastung PFOA + PFOS + PFAS; hoch bedeutsam für HBM-Ableitung!
Frisbee et al. (2010)	Gesamtcholesterin↑, LDL-Cholesterin↑; 12 476 Kinder PFOA über TW PFOA _{Median} = 32,6 ng/ml	6 (Obergrenze niedr. Quantil ohne Effekt)		15 Obergr. niedr. Quantil ohne Effekt PFOS _{Median} = 20	Mehrfachbelastung PFOA + PFOS + PFAS;
Steenland et al. (2009)	Gesamtcholesterin↑, LDL-Cholesterin↑; 46 294 Erw.; PFAS über TW PFOA _{Quartile} : 13,1/26,5/66,9-17557 1. – 2. Quartil-Grenze OR=1,21	< 13 (HBM, 2015c)	3	< 13 Anstieg stärker als PFOA (HBM, 2015c) PFOS _{Quartile} : 13,2/19,5/28-760	Doppelbelastung PFOA + PFOS PFOA/PFOS-Korrelation r = 0,32
Steenland et al. (2009); HBM (2015a)	Gesamtcholesterin↑, LDL-Cholesterin↑; 46 294 Erw. Anstieg für PFOA weniger ausgeprägt als für PFOS	30 (HBM, 2015a) PFOA _{Mittel} = 80	7	PFOS _{Mittel} = 22	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Frisbee et al. (2009); Steenland et al. (2009)	PFOA-Produktion, 60 030 Pers. Hypercholesterinämie PFOA _{Median} = 32,6 ng/ml PFOA _{Mittel} = 70,9 ng/ml	kein PoD <142 = 1. Quintil;		PFOS _{Median} = 20	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Eriksen et al. (2013)	Zunahme von Ges.-Cholesterin 753 Erw., 50-65 Jahre; PFOA _{Mittel} =7,1 ng/ml Referenz ₉₅ = 10 ng/ml	3 (Stärker als PFOS, HBM, 2015c)		17 PFOS _{Mittel} =36,1 (Referenz ₉₅ = 20-25)	Doppelbelastung PFOA + PFOS

5 Perfluoroktansäure, PFOA (335-67-1)

Literatur	Befund	PoD [ng/ml]	Belastung [ng/kg·d]	PFOS-PoD [ng/ml]	Mehrfachbelastung
Starling et al. (2014)	Zunahme des Gesamtcholesterins, systematischer Trend bei PFOA _{Median} = 2,3	kein PoD		PFOS _{Median} = 13	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Fisher et al. (2013)	Zunahme des Gesamtcholesterins Kontrast 1./4. Quartil	3,6		(12,92) kein PoD ableitbar	Mehrfachbelastung mit PFOA + PFHxS + PFOS
Zeng et al. (2015)	Zunahme des Gesamtcholesterins	< 2		15 - 20	Mehrfachbelastung PFOA + PFOS + 6 weitere PFAS
Entwicklungstoxizität					
Stein et al. (2009)	Präeklampsie 5262 Schwangerschaften	geoM = 21,2 (<BG – 894) n = 1845		geoM = 13,6 (<BG – 83,4); PräE (OR = 1,3 bei >50%il; 1,6 bei > 90%il) + GebGew↓ (OR = 1,5 bei >50%il; 1,8 bei > 90%il)	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Fei et al. (2007)	Geburtsgewicht↓ PFOA _{Mittel} = 5,6 ng/ml	3,91		PFOS _{Mittel} = 35,3	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Washino et al. (2009)	Geburtsgewicht↓ PFOA _{geoM} = 1,2 ng/ml (<NG – 5,3)	keine Assoziation		PFOS _{geoM} = 4,9 (1,3 – 16,2) stat sign Assoziation	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Stein et al. (2009)	Geburtsgewicht↓ PFOA _{geoM} = 21,2 ng/ml (<NG – 894)	keine Assoziation		PFOS _{geoM} = 13,6 (<NG – 83,4); > Median: GebGew↓ PräEklampsie stat. sign.	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Nolan et al. (2009)	1555 Geburten: kein GebGew↓ keine Gest-Dauer↑, keine Frühgeburten PFOA TW _{Mittel} = 6,78 µg/L (1,7 – 17,7 µg/L)	Blut-PFOA _{Median} = 400 = 80 x US-av'ge keine Assoziation			Doppelbelastung wahrscheinlich, aber nicht erwähnt
Darrow et al. (2013)	1630 Geburten: GebGew, Gest-Dauer, PIH PIH-OR/In-Einh OR _{PFOA} = 1,27 OR _{PFOS} = 1,47	PFOA _{geoM} = 16,2 (0,6 – 460) PIH-OR/In-Einh OR _{PFOA} = 1,27		PFOS _{geoM} = 13,2 (<NG – 93); PIH-OR/In-Einh OR _{PFOS} = 1,47+ GebGew↓	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Olsen et al. (2009)	GebGew, PI + andere Laut tierexp. BMDL wären adverse Effekte f. d. Menschen erst weit über den gemessenen Konz. in Human-Studien zu erwarten. → Confounding durch individuelle Physiologie der Probanden oder unterschiedliche mütterliche Plasmaexpansion während d. Schwangerschaft?				Mischexposition gegenüber mehreren PFAS + anderen Stoffen?
Johnson et al. (2014)	Geburtshilf. Messgrößen↓ / 1 ng PFOA/ml; 9 Studien: -18,9 g GebGew 5 Stud: - 0,1 cm Körp.-länge	kein PoD			Mischexposition gegenüber mehreren PFAS
Bach et al. (2015)	14 Studien von Aug 2004 – Dez 2013: GebGew↓	Assoziation nicht ausreichend belegt		Assoziation nicht ausreichend belegt	Mischexposition gegenüber mehreren PFAS
Verner et al. (2015)	GebGew↓/ng/ml↑ PFAS-Wirkung überschätzt durch Confounder: glomeruläre Filtrationsrate	-7,1 statt -14,7 g		-2 statt -5 g	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Fertilität (von besonderer Bedeutung!)					
Vélez et al. (2014)	TTP PFOA _{Median} = 1,7 ng/ml; PFOA _{Max} = 16 ng/ml; PFOA 3x, PFOS 14x niedriger als früher	PoD < 5 PFOA x 1,8 → +30 % TTP		kein PoD PFOS _{Median} = 4,7 PFOS _{Max} = 36	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Fei et al. (2009)	verzögerte Fertilität (TTP) PFOA _{Median} = 5,3 ng/ml Referenz ₉₅ = 10 ng/ml	PoD = 4 – 5 Referenzquartil-Obergrenze		PoD = 26 Referenzquartil-Obergrenze	Doppelbelastung PFOA + PFOS → GFS = 100 ng/L

Literatur	Befund	PoD [ng/ml]	Belas- tung [ng/ kg·d]	PFOS-PoD [ng/ml]	Mehrfachbelas- tung
	Dänische Geburtskohorte, 1240 Frauen			PFOS _{Median} =33,7 Referenz _{Frauen} =20	
Whitworth et al. (2012)	verzögerte Fertilität (TTP) Q ₂₅ /Median/Q ₇₅ 1,66/2,25/3,03	2,5		17 Q ₂₅ /Median/Q ₇₅ 10,3/13,1/16,6	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Vagi et al. (2014)	Polycystisches Ovarsyndrom (PCOS) PCOS-PFOA _{Mittel} = 4,1 Ohne PCOS-PFOA _{Mittel} =2,3	3. Terzil = 4,1 - 13,4 PCOS-OR 3./1. Terzil = 6,9		3. Terzil = 8,6 – 27,9 PCOS-PFOS _{Mittel} = 8,2 Ohne PCOS-PFOS _{Mit- tel} =4,9 OR 3./1. Terzil = 5,8	Mehrfachbelastung PFOA + PFOS + PBDE + PCB + OCP + Phthalate + BPA
Lyngsø et al. (2014)	PFOA-Einfluss auf Zyklus-Länge PFOS-Einfluss auf Zyklus-Längenvari- abilität Perzentile: 10/50/90 Eingeschränkte Übertragbarkeit	2 Polen 1,5/ 2,7 /4,3 Grönland 1/ 1,8 /3 Ukraine 0,5/ 1 /1,7		Kein PoD Grönland 12/ 20,2 /36,6 Polen 5,2/ 8 /12,1 Ukraine 2,9/ 5 /8	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Immunität					
Fei et al. (2010)	generelle Infektionsresistenz, kein expositionsabhängiger Trend nicht zur Bewertung heranziehen!	PFOA _{Mittel} = 5,6 (BG – 41,5)		PFOS _{Mittel} = 35,3 (6,4 – 106,7)	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Grandjean et al. (2012, 2013)	Diphtherie- u. Tetanus-AK↓ bei 5- - 7jährigen 2 x PFAS-Körperlast → 42% – 59% AK-Minderung widerspricht Fei et al. (2010): kein Trend; widerspricht Peters & Gonza- lez (2010): keine gewichtenden TEQ	Mütter-PFOA (25/geoM/75): 2,56/3,2/4,01 Kinder-PFOA 3,33/4,1/4,96 PFAS-BMDL ₀₅ : 0,3 ; kein Effekt unter beob. Werten → 1,5		Mütter-PFOS (25/geoM/75): 23,2/27,3/33,1 Kin- der-PFOS 13,5/16,7/21,1 PFAS-BMDL ₀₅ : 1,3 ; kein Effekt unter beob. Werten → 7	Mehrfachbelastung PFOA + PFOS + PFHxS + PFNA + PFDA + PCB + MeHg
Looker et al. (2014)	Deutlich verringerter Impfschutz nach Grippe-Impfung; nicht informa- tiv für HBM-I-Wert-Ableitung	< 14 ≤13,7/31,5/90/2140		kein Einfluss ≤5,8/9,2/14,5/42,3	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Dong et al. (2013)	Abnahme der Immunität, Asthma (IgE, eosinophile Granulozyten, eo- sinophiles kationisches Protein)	0,4 - 0,5		19,6	Doppelbelastung PFOA/PFOS: r = 0,64
Humblet et al., 2014	Abnahme der Immunität, 1877 Ju- gendliche, Median mit/ohne Asthma = 4,3/4 ng/ml	kein PoD		Median mit/ohne Asthma = 17/16,8 ng/ml (nicht sign.)	Doppelbelastung PFOA/PFOS: r = 0,68

PIH = *pregnancy-induced hypertension* - schwangerschaftsinduzierter Bluthochdruck (ohne Proteinurie); Präeklampsie: mit Proteinurie

OR = *Odds ratio* (Wahrscheinlichkeitsverhältnis); PI (Ponderalindex) = Masse/(Länge³) ≙ Masse/fiktives Volumen

TTP = *time to pregnancy* = Zeitspanne bis zu einer gewünschten Schwangerschaft

Grandjean et al. (2012) fanden verminderten Impfschutz durch Hemmung der Antikörperbildung bei Diphtherie- und Tetanus-Impfungen bei 5- bis 7-jährigen Kindern. Durch Mischexposition (PFOA + PFNA + PFDA + PFHxS + PFOS) lag eine Mehrfachbelastung vor und die Serumkonzentration wurde zu einem Indikator der Exposition zusammengefasst. Auf dieser Grundlage wurde in HBM (2015c) dann für PFOA ein denkbarer Bewertungsstartpunkt von 0,3 ng/ml abgeleitet. Gegen diese Vorgehensweise spricht die Kritik von Zobel et al. (2012) und Peters und Gonzalez (2011), dass die PFC-Konzentration nicht durch toxikologische Äquivalenzfaktoren beschrieben werden könne und dass die Ergebnisse nicht mit den Ergebnissen einer ähnlichen Studie von Fei et al. (2010; zitiert in HBM, 2015c) übereinstimmen würden. In der Studie von Fei et al. (2010) wird die Zielgröße "infektiöse Erkrankungen" allerdings so umfassend und heterogen verstanden, dass sie kaum als spezifischer Indikator für eine Beeinträchtigung des Immunsystems herangezogen werden kann. Dennoch erscheint fraglich, dass die Wirkung auf den Impfschutz nur einer der Komponenten zuzuschreiben ist und die anderen PFC keinen Ein-

fluss auf die Antikörperbildung haben sollten. Außerdem unterlag das ausgewertete Kollektiv einer Co-Exposition mit PCB und Methylquecksilber, deren Einfluss nicht bewertet werden kann. Daher werden diese Daten nicht zur Berechnung eines TW_{LW} herangezogen.

Keine der epidemiologischen Studien konnte den Effekt einer einzelnen Substanz untersuchen, da PFC in der Umwelt in den meisten Fällen und im Blutserum menschlicher Individuen grundsätzlich als Mischungen mehrerer Einzelsubstanzen auftreten. Insbesondere das Vorkommen von PFOS und PFOA ist als ubiquitär zu bezeichnen (UBA, 2016). Die ATSDR (2015) gibt für die allgemeine Bevölkerung der USA die in Tabelle 5.3 genannten mittleren Konzentrationen an PFOA, PFOS und PFHxS im Blutserum an. Die Konzentrationen weiterer PFC (PFBA, PFHpA, PFNA, PFDeA, PFUnA, PFDoA, PFBS, PFOSA, Me-PFOSA-AcOH, Et-PFOSA-AcOH) im Blutserum der US-amerikanischen Bevölkerung liegen generell unter 1 ng/ml.

Tabelle 5.3: PFAS-Konzentrationen im Serum der allgemeinen Bevölkerung der USA aus verschiedenen Studien (ATSDR, 2015, S. 10) und mittlerer PoD für PFOA und PFOS (Tab. 5.2)

Stoff	Konzentration [ng/ml]	geom. Mittel USA	Mittlerer PoD aus n Studien	
			PoD	n
PFOA	2,1 – 9,6	3,9 (Macon et al., 2011)	< 6,6	15
PFOS	14,7 – 55,8	18,4 (Chang, 2009)	< 18,1	11
PFHxS	1,5 – 3,9			
weitere PFC	< 1			

Für PFOA und PFOS liegen die Hintergrundkonzentrationen im Bereich der sich anbietenden Beurteilungskriterien (HBM, 2015a: PFOA-PoD = 2 ng/ml, Obergrenze = 10 ng/ml, PFOS-PoD = 5 ng/ml, Obergrenze = 15 ng/ml). Eine Wirkungsverstärkung durch die Mischexposition ist nicht auszuschließen. Im Gegenteil ist davon auszugehen, dass die Wirkung einzelner PFAS durch die gleichzeitige Anwesenheit anderer PFC verstärkt wird. Das zeigt z. B. die Studie der Faröer-Kohorte (Grandjean et al., 2012) mit einer Co-Exposition gegen PCB und Methylquecksilber, die einen 10fach niedrigeren PoD ergibt als alle anderen Studien (PFOA: BMD_5 = 0,3 ng/ml Serum; PFOS: BMD_5 = 1,3 ng/ml Serum).

In drei von HBM (2015c, dort Tabelle 1) zitierten Studien zur Entwicklungstoxikologie war kein Effekt der PFOA zu sehen (Tab. 5.2): Washino et al. (2009), Stein et al. (2009) und Nolan et al. (2009).

- Washino et al. (2009) konnten in einer prospektiven Kohortenstudie mit 428 Mutter-Kind-Paaren keine statistisch signifikante Assoziation zwischen Geburtsgewicht und PFOA-Konzentration im Serum nachweisen (geoMittel von 1,2 ng/ml und Streubreite von < NG bis 5,3 ng/ml). Dagegen bestand eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der deutlich höheren mütterlichen PFOS-Konzentration im Serum (geoMittel von 4,6 ng/ml; Streuung 1,3 bis 16,2 ng/ml) und dem Geburtsgewicht.
- Stein et al. (2009) untersuchten im Rahmen des *C8-Health-Project* retrospektiv, ob sich Assoziationen zwischen der PFOA-/PFOS-Konzentration im Serum von Frauen und Endpunkten von Schwangerschaften der letzten fünf Jahre (Frühgeburtslichkeit, Geburtsgewicht < 2500 g, Präeklampsie oder Fehlbildungen) nachweisen lassen. Die

Untergruppe für PFOA-Messungen bezieht sich auf Teilnehmerinnen, die von der Schwangerschaft bis zur Messung durchgehend in einem Gebiet mit PFOA-kontaminiertem Trinkwasser gewohnt haben. Die PFOA-Konzentration im Serum beträgt im geoMittel 21,2 ng/ml (Streuung < NG bis 894 ng/ml, n = 1845), die PFOS-Serumkonzentration beträgt im geoMittel 13,6 ng/ml (Streuung < NG bis 83,3 ng/ml, n = 5262). Nur im Zusammenhang mit PFOS beschreiben die Autoren erhöhte Risiken für Präeklampsie ($OR^4 = 1,3$ für die Gruppe oberhalb des Medians im Vergleich zur Gruppe unterhalb des Medians; 95%-Vertrauensbereich, Konfidenzintervall KI, 1,1 bis 1,7). Erhöhte PFOS-Konzentrationen sind auch mit dem Risiko für erniedrigtes Geburtsgewicht assoziiert. Im Vergleich zur Referenzgruppe innerhalb des 50. Perzentils der PFOS-Konzentration beträgt die OR für die Geburt eines Kindes mit weniger als 2500 g Geburtsgewicht für Konzentrationen oberhalb des Medians 1,5 (95%-KI = 1,1 bis 1,9), für Konzentrationen innerhalb des 75. – 90. Perzentils 1,6 (95%-KI = 1,1 bis 2,3) und oberhalb des 90. Perzentils 1,8 (95%-KI = 1,2 bis 2,8).

- Nolan et al. (2009) untersuchten in einer Querschnittsstudie 1555 Geburten im nord-amerikanischen *Washington County*, Ohio, im Hinblick auf Assoziationen zwischen PFOA-Belastung und Geburtsgewicht und Gestationsdauer (zit. in Savitz et al., 2012). Als Surrogat für die PFOA-Exposition wird die PFOA-Konzentration im Trinkwasser verwendet. Die Trinkwasserversorgung fand durch vier Wasserwerke statt:

Die mittleren PFOA-Messwerte im Trinkwasser betrugen

- für LHWA 6,8 µg/l (Streuung 1,7 bis 17,1 µg/l),
- für Belpre 0,21 µg/l (Streuung 0,1 bis 0,24 µg/l),
- für Marietta 0,0065 µg/l (Streuung 0 bis 0,017 µg/l) und
- für Warren 0,007 µg/l (Streuung 0 bis 0,021 µg/l).

Die Belastung der Bevölkerung wurde in drei Kategorien eingeteilt:

- hoch (Versorgung nur durch LHWA),
- mittel (Versorgung teilweise durch LHWA) und
- niedrig (Versorgung nicht durch LHWA).

Vorherige Studien hatten ergeben, dass die Anwohner des exklusiv von LHWA versorgten Gebietes im Median 80fach erhöhte PFOA-Konzentrationen im Blut (> 300 ng/ml) verglichen mit dem US-Durchschnitt aufwiesen. Nolan et al. (2009) konnten keine Verringerung des Geburtsgewichtes oder der mittleren Gestationsdauer für das hochbelastete Kollektiv im Vergleich zu den mittel oder niedrig belasteten Kollektiven oder der US-Allgemeinbevölkerung feststellen. Auch zeigte sich für dieses Kollektiv keine erhöhte Inzidenz von Frühgeburtlichkeit oder niedrigem Geburtsgewicht (< 2500 g). Die PFOS-Konzentration im Blut der Probanden wird nicht erwähnt. Es ist davon auszugehen, dass sie sich in allen Untersuchungskollektiven im Bereich der in den USA üblichen Höhe bewegte (14,7 – 55,8 ng/ml; ATSDR, 2015). Weder diese PFOS-Konzentration noch die PFOA-Konzentration von > 300 ng/ml (Nolan et al., 2009) im hoch belasteten Kollektiv wirkten sich auf die untersuchten Parameter der Embryonal-Entwicklung aus.

Die Mehrfachbelastung in humanepidemiologischen Studien und das Fehlen einer Assoziation von PFOA-Konzentrationen im Serum zwischen 1,2 und > 300 ng/ml mit Parametern der Embryonal-Entwicklung in einzelnen Studien (Washino et al., 2009; Stein et al.,

⁴ OR: *odds ratio* (engl.: Wahrscheinlichkeitsverhältnis)

2009; Nolan et al.; 2009) spricht gegen eine alleinige Verwendung der in den Humanstudien ermittelten Serum-Konzentrationen als PoD für PFOA. Andere Autoren (Bach et al., 2015; Olsen et al., 2009; Verner et al., 2015) erachten die Assoziation zwischen Exposition gegen PFOA und den beobachteten Wirkungen nicht als ausreichend oder kritisieren, dass die glomeruläre Filtrationsrate, die die Ausscheidung von PFAS beeinflusst, ebenfalls mit dem Geburtsgewicht verknüpft ist (reverse Kausalität).

Eine interessante Zielsetzung der Studie von Whitworth et al. (2012) war die Untersuchung des Einflusses von PFOA und PFOS auf die Fruchtbarkeit von Frauen, die noch kein Kind geboren hatten (Nulliparae), da wegen PFC-Transfer an Fötus und Muttermilch die Körperlast an PFC durch Schwangerschaft und Laktation abnimmt. Während bei Frauen mit früheren Geburten das Wahrscheinlichkeitsverhältnis (OR) für das höchste PFOA-Quartil (> 3 ng/ml Serum) 2,2 und für das höchste PFOS-Quartil (> 17 ng/ml Serum) 2,1 betrug, lagen die entsprechenden OR für Nulliparae bei 0,5 (PFOA) bzw. bei 0,7 (PFOS). Whitworth et al. (2012) argumentieren, dass die Daten der Nulliparae im Hinblick auf toxische Effekte der PFC informativer sein könnten. Folgt man dieser Argumentation, dann lässt sich aus dieser Studie kein PoD für die Bewertung von PFOA und PFOS ableiten. Und auch die Daten aus den Studien von Fei et al. (2009) und Vélez et al. (2014) sind damit hinsichtlich ihrer Verwendbarkeit als PoD infrage gestellt.

Wie hoch der PoD bei einer strikten Mono-Exposition gegen eine Einzel-PFAS ausfallen würde, ist aus den vorhandenen Studien daher kaum abzuschätzen.

Am besten ist vielleicht die Studie von Looker et al. (2014) mit einer sehr hohen PFOA-Exposition und normaler PFOS-Exposition geeignet. Diese Autoren untersuchten im Rahmen des *C8-Health-Project* retrospektiv, ob sich Assoziationen zwischen der PFOA-/PFOS-Konzentration im Serum von erwachsenen Personen und Endpunkten der humoralen Immunität nachweisen lassen. Vor und nach einer Grippeimpfung wurden Serumproben genommen, auf PFOA und PFOS analysiert und mittels Hämagglutinations-Inhibitionstest sowie auf Antikörper gegen Grippeviren getestet. Die Medianwerte von 411 Personen lagen bei 31,5 ng/ml an PFOA und 9,2 ng/ml an PFOS. Die Ergebnisse zeigten, dass PFOA mit einem reduzierten Anstieg von Antikörpern gegen das A/H3N2-Grippevirus assoziiert war. Eindeutig war die Hemmung oberhalb der 3. Quartils ab 90 ng/ml Serum-PFOA mit einem Regressionskoeffizienten von -0,22 (95 % KI: -0,43 bis -0,01). Die entsprechende PFOS-Konzentration lag bei 14,5 ng/ml und die PFOS-Konzentrationen waren nicht mit den untersuchten Endpunkten korreliert.

Nach Gl. 6 ergibt sich mit den 90 ng/ml für eine eindeutige Hemmung der Antikörper gegen das A/H3N2-Grippevirus:

$$\text{TDI}_{\text{PFOA}} = (0,090 \text{ mg/l} \cdot 0,00835 \text{ l/d}) / (0,527 \cdot 70 \text{ kg}) = 0,000\,02037 \text{ mg/kg}\cdot\text{d} \approx 20 \text{ ng/kg}\cdot\text{d}$$

und als Trinkwasser-Konzentration: $20,37 \text{ ng/kg}\cdot\text{d} \cdot 0,1 \cdot 70 \text{ kg} \cdot 1 \text{ d} / 2 \text{ l} = 71,3 \text{ ng/l} \approx 100 \text{ ng/l}$.

Als weitere wichtige Grundlage für einen PoD bleiben die tierexperimentellen Studien, die ebenfalls zu einer humantoxikologisch begründeten Wert von etwa 100 ng/l hinweisen (siehe oben). Diese Konzentration entspricht einem TDI-analogen Wert von rund 30 ng/kg·d (29 ng/kg·d nach Macon et al (2011) und 26 ng/kg·d nach Butenhoff et al., 2002) und einem Plasmaspiegel von 126 ng/ml.

Nach ATSDR (2015, S. 22, hier im Folgenden sinngemäß übersetzt) existieren aber auch generell zu PFC keine Studien mit einer kontrollierten Exposition menschlicher Probanden. Zwar wurde der Gesundheitszustand von exponierten Mitarbeitern oder von Anwohnern einer PFOA-Produktionsstätte mit hohen Gehalten im Trinkwasser und von Kollektiven aus der allgemeinen Bevölkerung, die vermutlich gegen Hintergrundkonzentrationen von PFOA exponiert waren, untersucht, es fehlten in der Regel aber Umweltmonitoringdaten, stattdessen verwendeten die meisten dieser Studien PFC-Serumgehalte als Expositionsmarker. Eine große Zahl biologischer Effekte wurde mit PFC-Serumgehalten in Beziehung gesetzt; es fehlt jedoch an Konsistenz der Befunde über die verschiedenen Studien und Studienarten. Einige der expositionsassoziierten gesundheitlichen Wirkungen beim Menschen scheinen mit einer PFC-Exposition erklärbar zu sein: Anstieg der Lipidgehalte im Serum, Anstieg der Harnsäure als Ursache für Bluthochdruck, ein geringer Abfall im Geburtsgewicht und möglicherweise Veränderungen bei Biomarkern für einen Leberschaden. (Wegen ihrer geringen Größe sind die Veränderungen beim Geburtsgewicht und bei den Leberenzymen im Serum wahrscheinlich nicht als advers zu werten.)

Statistisch mit Serum-Cholesteringehalten assoziiert waren Serumgehalte von PFOA (Costa 2004; Costa et al. 2009; Eriksen et al. 2013; Frisbee et al. 2010; Olsen et al. 2003a; Sakr et al. 2007a, 2007b; Steenland et al. 2009b) und von PFOS (Château-Degat et al. 2010; Eriksen et al. 2013; Frisbee et al. 2010; Nelson et al. 2010; Olsen et al. 1999, 2003a; Steenland et al. 2009b) in Studien mit Arbeitern, Anwohnern mit hohen PFOA-Gehalten im Trinkwasser und in der Allgemeinbevölkerung. Außerdem wurde ein Risiko erhöhter Cholesterinwerte und erhöhte PFOA-Gehalte im Serum von Erwachsenen (Steenland et al. 2009b) und von Kindern und Heranwachsenden beobachtet (Frisbee et al. 2010), die in einem Gebiet mit erhöhtem PFOA im Trinkwasser lebten. Das Risiko erhöhter Cholesterinwerte wurde in Erwachsenen mit Serum-Gehalten an PFOA von 13,2 – 26,5 ng/ml und darüber und PFOS-Gehalten von 13,3 – 19,5 ng/ml und darüber beobachtet (Steenland et al. 2009b). Diese Daten sind allerdings schwer zu interpretieren, da die Korrelation zwischen PFOA und PFOS von der Höhe der Serumkonzentrationen abhängt. Bei gemeinsamer Betrachtung von PFOA und PFOS mit Serum-Cholesterin im gleichen Modell trat eine Dämpfung von 20 – 30 % auf (Steenland et al. 2009b).

Die Assoziation zwischen Serum-PFC und Serum-Harnsäure ist nicht so gut untersucht wie im Fall der Serumlipide. Aber die fünf Studien, die diesen Endpunkt betrachten, berichten alle statistisch signifikante Befunde. So zwischen der Harnsäure und der PFOA im Serum in Arbeitern (Costa et al. 2009; Sakr et al. 2007b), zwischen der Harnsäure und beiden, PFOA und PFOS in hoch exponierten Anwohnern (Steenland et al. 2010b) sowie in der allgemeinen Bevölkerung (Geiger et al. 2013; Shankar et al. 2011b). Die Studie mit den hoch exponierten Anwohnern (Steenland et al. 2010b) fand auch einen signifikanten Anstieg des Hyperuricämie-Risikos (> 6 mg/dl für Frauen und > 6,8 mg/dl für Männer) in Individuen mit PFOA-Serumgehalten von 11,5 - 20,6 ng/ml und darüber oder PFOS-Serumgehalten von 17,5 - 23,2 ng/ml und darüber. In der Allgemeinbevölkerung wurde ein erhöhtes Hyperuricämie-Risiko bei Serum-PFOA-Gehalten von 3,5 - 5,1 ng/ml und darüber oder bei PFOS-Gehalten von 11,2 - 17,8 ng/ml und darüber beobachtet (Shankar et al. 2011b). Dabei erklärten die PFOA- oder PFOS-Gehalte nur weniger als 1 % der Varianz der Harnsäure-Konzentration im Blut (Steenland et al. 2010b).

Die zwei mit den Serum-PFC-Gehalten assoziierten Endpunkte hohe Cholesterin-Werte und Hyperuricämie wären als erstes als Basis für die Ableitung von gesundheitlich tolerablen Werten heranzuziehen. Wegen der gut etablierten Korrelation zwischen Serum-Cholesterin und Herzkreislauferkrankungen würde diese Argumentation vor allem für erhöhte Cholesterin-Werte sehr gut gestützt. Andererseits ergaben einige Studien mit am Arbeitsplatz Exponierten (Olsen und Zobel 2007; Olsen et al 2000), hoch exponierten Anwohnern (Emmett et al 2006a; Wang et al 2012) und der Allgemeinbevölkerung (Fisher et al 2013) keine statistisch signifikante Assoziation, obwohl in elf Studien signifikante Korrelationen zwischen Serum-PFC-Werten und Serum-Cholesterin-Werten auftraten. Studien mit gemessener Expositions-Konzentration oder -Dosis fehlen in der Datenbasis; dagegen berichten die meisten Studien Serum-PFC-Gehalte als Biomarker der Exposition. Dabei fand die Exposition wahrscheinlich über mehrere Pfade statt. Arbeiter wurden vorrangig inhalativ exponiert, während gleichzeitig der orale Pfad zur Gesamtbelastung an PFC beitrug. Anwohner in der Nähe einer PFOA-Produktionsstätte wurden hauptsächlich über das Trinkwasser aber eben auch über den Luftpfad mit PFC exponiert. Dabei fand eine Studie mit Anwohnern von Industrieanlagen, auf denen mit PFOA umgegangen wurde (Emmett et al. 2006a), kaum einen Unterschied zwischen Anwohnern mit vermutlich minimaler Exposition gegenüber luftgetragener PFOA (mittlerer Serumgehalt von 418 ng/ml) und solchen mit höherer Exposition gegenüber luftgetragener PFOA (mittlerer Serumgehalt ebenfalls 418 ng/ml). Dabei waren die meisten, wenn nicht alle der Personen, gegenüber mehreren PFC exponiert. Studien mit hochexponierten Anwohnern und der Allgemeinbevölkerung berichten häufig eine signifikante Assoziation sowohl für PFOA als auch für PFOS, und mögliche Wechselwirkungen der verschiedenen PFC mit den relevanten gesundheitlichen Wirkungen sind nicht bekannt (ATSDR, 2015). Erschwerend kommt hinzu, dass die Mechanismen der toxischen Wirkungen und diese auch aus Tierversuchen nicht bekannt sind. Zwar sind Serum-Gehalte an Cholesterin und anderen Lipiden auch in Ratten und Mäusen betroffen; die Exposition gegen PFC in Nagern führt allerdings zur Absenkung von Serum-Lipid-Gehalten (Ende des Zitats).

ATSDR (2015) schließen wegen der von ihr wie vorstehend dargestellten Unsicherheiten die Verwendung der bekannten epidemiologischen Studien als Basis für die quantitative Bewertung von PFOA (und PFOS) aus.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen schon früh Budtz-Jørgensen, Keiding und Grandjean (2001): *„Ein Schwellenwert für die dosisabhängige Toxizität ist entscheidend für die Standardsetzung; seine Ableitung aus empirischen [epidemiologischen] Studien könnte aber unmöglich sein.“* Auch die kürzlich erschienene PFOA-Bewertung der amerikanischen Umweltschutzbehörde (US-EPA, 2016) wertet die humanepidemiologischen Studien lediglich als qualitative Kriterien für eine Gefährdungs-Identifizierung und Stützung der tierexperimentellen Befunde, weil die Serum-Gehalte, bei denen die untersuchten Effekte zuerst auftraten, nicht bestimmt werden könnten, und weil nicht bekannt ist, ob bei Auftreten der Effekte ein Fließgleichgewicht erreicht war. Verschärft werden die Probleme durch mögliche Vorläufersubstanzen der PFOA, die auch schon eine Wirkung ausüben können. Weitere Störfaktoren seien eine Reihe von PFAS und anderen Kontaminanten im Blut der untersuchten Probanden.

Das quantitative Verhältnis des niedrigeren PFOA-Wertes zu dem höheren PFOS-Wert im Blutserum nach E-HBM (2016; PFOA : PFOS = 2 ng/ml : 5 ng/ml) wird durch die Daten

aus Tierversuchen nicht bestätigt, aus ihnen ist keine so deutlich stärkere Wirksamkeit der PFOA gegenüber PFOS ableitbar.

Die in Tabelle 5.3 aufgeführten Daten für PFOA im Serum der allgemeinen Bevölkerung der USA, die anscheinend niedriger liegen als für PFOS spiegeln möglicherweise eher das global ubiquitäre Belastungsniveau wider. Die ubiquitäre Belastung mit PFC als eine Stoffgruppe der sogenannten *persistent organic pollutants* (POPs) geht auch aus den in Baden-Württemberg an abgestorbenen Wanderfalkeneiern durchgeführten Untersuchungen hervor (Schwarz et al., 2016; v. d. Trenck, 2014; v. d. Trenck, 2012). Dies zeigt auch eine Arbeit von Lindh et al. (2012) über PFC-Serumkonzentrationen in Grönland, Polen (ungefähr vergleichbar mit Deutschland) und der Ukraine. Diese Arbeit ermittelte Median- (und Mittel-)werte [in ng/ml] für PFOA von 4,5 (4,8), 4,8 (5,3) und 1,3 (1,8) sowie für PFOS von: 44,7 (51,9), 18,5 (18,6) und 7,6 (8,1).

Die Ableitung einer tolerablen Dosis anhand entsprechender Daten aus den humanepidemiologischen Studien (HBM, 2015a) kommt dann zu einem ähnlichen Verhältnis zwischen PFOA und PFOS. Eine solche Skepsis gegenüber dieser Bewertungsbasis wird in gewisser Weise von Corsini et al. (2012) bestätigt: diese Autoren haben eine Reihe von PFC bezüglich ihrer immunsuppressiven Wirkung in Humanzellen in vitro getestet und kommen zu dem Ergebnis: „... PFOA ist die am wenigsten wirksame der untersuchten PFC gefolgt von PFBS, PFDA, PFOS, PFOSA und Fluortelomer.“

Vorschlag eines TW_{LW}

Die Ergebnisse der verschiedenen Ableitungswege sind in Tabelle 5.4 zusammengefasst.

Die tierexperimentellen Studien führen zu einem humantoxikologisch begründeten Wert von 100 ng/l. Dieser Wert entspricht einem TDI-analogen Wert von rund 30 ng/kg·d (29 ng/kg·d nach Macon et al., 2011, oder 26 ng/kg·d nach Butenhoff et al., 2002) und einem Plasmaspiegel von 126 ng/ml.

Nur wenig darunter liegt ein entsprechender Wert aus der epidemiologischen Studie von Looker et al. (2014). Dagegen liegen die Bewertungsergebnisse der HBM-Kommission (HBM, 2015a, E-HBM, 2016) deutlich niedriger. Vor dem Hintergrund der oben diskutierten Problematik der Mehrstoffbelastung bei epidemiologischen Studien und der fraglichen so deutlich unterschiedlichen Wirksamkeit von PFOA und PFOS erscheint eine tolerable Trinkwasserkonzentration von 100 ng/l für PFOA plausibel.

Es wird für PFOA daher ein TW_{LW} von 100 ng/l vorgeschlagen.

In Abweichung von der Bewertung der HBM-Kommission wird damit für PFOA und PFOS der gleiche Wert ausgewiesen. Dies entspricht auch dem Vorgehen der US-EPA (2016), die sowohl für PFOA wie für PFOS einen leicht tiefer liegenden Wert von jeweils 70 ng/l nennen (auf der Grundlage einer auf unterschiedliche Ableitungswege basierenden Referenzdosis von jeweils 20 ng/kg·d, US-EPA, 2016a, b).

Tabelle 5.4: Bewertungsergebnisse für PFOA aus verschiedenen Studien und Resultierende

Studie	Serum-Konz. [µg/l] oder Umrechnung auf eine Serum-Konz. im Fließgleichgewicht (C _{ss})			TDI (D _{ss}) [µg/(kg·d)]	TW-Konz. (C _{TW}) [µg/L]
	nach HBM, 2015d	nach ATSDR, 2015	nach Post et al., 2012		
26-W-Affen (Butenhoff et al., 2002)	C _{ss} = 114 (mit D _{ss} = TDI) Kontrolle ≈ 203¹⁾	C _{ss} = 260 (mit D _{ss} = TDI) Kontrolle ≈ 203¹⁾	C _{Serum} = 9,0 (mit C _{TW} = 89,8) Kontrolle ≈ 203¹⁾	BMDL ₁₀ / EF = 1,54 / 60 = 0,025 7	0,090
Trächtige Mäuse (2. Phase – 8.-17. d) (Macon et al., 2011)	C _{ss} = 126 (mit D _{ss} = TDI) 284,5²⁾	C _{ss} = 289 (mit D _{ss} = TDI) 284,5²⁾	C _{Serum} = 10 (mit C _{TW} = 100) 284,5²⁾	LOAEL / EF = 10 / 350 = 0,028 57	0,1
Humanepidemiologie, deutlich verringerter Impfschutz nach Grippeimpfung (Looker et al., 2014)	C _{ss} = 90			D _{ss} = 0,020 37 (mit C _{ss} = 90)	0,071
		C _{ss} = 90		D _{ss} = 8,9 (mit C _{ss} = 90)	0,031
			C _{Serum} (= C _{ss}) = 90		0,9 (mit C _{ss} = 90)
Humanepidemiologie, Obergrenze (HBM, 2015a)	C _{ss} = 10			D _{ss} = 0,002 3 (mit C _{ss} = 10)	0,008
Humanepidemiologie (E-HBM, 2016)	C _{ss} = 2			D _{ss} = 0,000 45 (mit C _{ss} = 2)	0,002
Schätzwert für PFOA unter Berücksichtigung der Mischexposition bei epidemiologischen Studien	126 (mit D _{ss} = TDI)			0,028 6	0,1
Berechnungsgrundlagen					
Quelle	HBM, 2015d		ATSDR, 2015; USEPA, 2016a mit t _{1/2} = 840 d		Post et al., 2012
Serum-C _{ss} -Formel; Gleichgewichts- (<i>Steady-State</i> -) Konzentration (C _{ss}) im Serum	$C_{ss} = \frac{D_{ss} \cdot R \cdot 70 \text{ kg}}{F} = D_{ss} \cdot 4418 \frac{\text{kg} \cdot \text{d}}{\text{l}}$		$C_{ss} = \frac{D_{ss} \cdot AF}{k_e \cdot V_d} = D_{ss} \cdot 10101 \frac{\text{kg} \cdot \text{d}}{\text{l}}$		Überschlägig C _{Serum} = 100 · C _{TW} (Wenn C _{TW} = 0,1 µg/L, dann C _{Serum} = 10 µg/L)
Dosierung D _{ss} (resultierende täglichen Aufnahmemenge)	$D_{ss} = \frac{C_{ss} \cdot F}{R \cdot 70 \text{ kg}} = C_{ss} \cdot 0,000\,226\,3 \frac{\text{l}}{\text{kg} \cdot \text{d}}$		$D_{ss} = \frac{C_{ss} \cdot k_e \cdot V_d}{AF} = C_{ss} \cdot 0,000\,099 \frac{\text{l}}{\text{kg} \cdot \text{d}}$		
Parameter	F (D _{ss} /C _{ss}) = 0,00835 l/d R (Zeitkorrektur) = 0,527		k _e = 0,693/1400 d = 0,000 495 d ⁻¹ V _d = 0,2 l/kg AF (Absorptionsfaktor) = 1		

¹⁾: Kontrolle im Mittel: 203 ng/ml; Streubreite: <BG – 230 ng/ml (Butenhoff et al., 2002)²⁾: 284,5 ng/ml = PFOA-Serum-Konz. des LOAEL, gemessen am Tag nach der Geburt der weiblichen Mäuse (Suppl. Table 7 in Macon et al., 2011)

Es ist aber zu beachten, dass ein Human-Biomonitoring die tatsächliche Expositionssituation gegenüber der Betrachtung eines einzelnen Stoffes realitätsnäher berücksichtigt. Es ist daher das vorzuziehende Bewertungsinstrument. Ist die Möglichkeit eines Human-Biomonitorings gegeben, gilt selbstverständlich der HBM I-Wert als Vergleichsmaßstab.

Soweit nur Trinkwasserwerte vorliegen, ist bei gleichzeitigem Auftreten mehrerer PFC die Additionsregel nach TRGS 402 anzuwenden (BAuA, 2010; EU, 2012; LAWA, 2010). Aus der damit unterstellten additiven Wirkung der regulierten PFC folgt eine bedeutend strengere Bewertung als wenn jeder Einzelstoff nur für sich bewertet würde. Dies gilt insbesondere, wenn für Fehlbefunde ($< BG$) die halbe BG eingesetzt wird. Auch dies entspricht aber dem Vorgehen der US-EPA, die für den Fall des gemeinsamen Vorkommens von PFOA und PFOS einen Wert von ebenfalls 70 ng/l nennen (EPA, 2016b, Ergebnis-äquivalent mit der Additionsformel für PFOA und PFOS). Es wird an dieser Stelle auch darauf hingewiesen, dass mit dieser Additionsregel die Aufrundung der Ausgangswerte (PoD) aus der epidemiologischen Studie von Looker et al. (2014) ein Stück weit wieder ausgeglichen würde.

Quantitative humantoxikologische Bewertungen anderer Institutionen

Das Umweltbundesamt (UBA, 2011) leitete nach Betrachtung der bekannten Dosis-Wirkungs-Beziehungen für die Summe aus PFOA und PFOS drei nahe beieinander liegende TDI-analoge Werte ab: Aufgrund einer Studie an Ratten mit einem Gesamt-Extrapolationsfaktor, EF, 300: 0,08 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{d}$, aufgrund einer Studie an Affen mit einem EF von 900: 0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{d}$ und aufgrund des MAK-Wertes (der maximal zulässigen Konzentration am Arbeitsplatz) mit einem EF von 10: 0,06 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{d}$ und empfiehlt, in der Praxis von einem gerundeten Wert von 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{d}$ auszugehen (Dieter, 2007; BfR, 2006; TWK, 2006). Mit den üblichen Konventionen resultiert daraus ein lebenslang duldbarer, humantoxikologisch begründeter Wert von 0,3 $\mu\text{g}/\text{l}$ Trinkwasser.

Als Mindestqualitätsziel für die lebenslange gesundheitliche Vorsorge schlägt die Trinkwasserkommission parallel dazu einen Wert von 0,1 $\mu\text{g}/\text{l}$ vor. Ein Trinkwasser mit mehr als 0,5 $\mu\text{g}/\text{l}$ (Σ PFOA + PFOS) sollte nicht zur Zubereitung von Säuglingsnahrung verwendet werden (Schulte, 2006; Dieter, 2009; UBA, 2011). Zur Bewertung von Gemischen aus Carbon- und Sulfonsäuren mit drei bis acht perfluorierten Kohlenstoffatomen im Trinkwasser macht das Umweltbundesamt einen Vorschlag, der auf drei Trinkwasserleitwerten (LW) und sieben Gesundheitlichen Orientierungswerten (GOW) basiert (Wertespanne zwischen 0,3 und 7 $\mu\text{g}/\text{l}$; Lud et al., 2010).

Die LUBW (2014) stand bei der Ableitung von Prüfwerten für die Kontaminationspfade Boden-Mensch und Boden-Grundwasser vor der Entscheidung zwischen TDI-Werten, die aus den Bereichen Trinkwasser- oder Lebensmittelüberwachung stammten. Die deutsche Lebensmittelüberwachung (Chemische Untersuchungsämter) arbeitet mit den TDI-Werten der EFSA von 0,15 für PFOS und 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{d}$ für PFOA (EFSA, 2008), die allerdings die stark unterschiedlichen Ausscheidungsraten von Ratte und Mensch nicht ausreichend berücksichtigen und im Falle der PFOA von einer Dosis ausgehen, die noch

im Bereich messbarer Wirkungen liegt [$\text{BMDL}_{5-10} = 0,3 \text{ mg/kg}\cdot\text{d}$, CSR, 2009]. Deshalb wurde für die von der LUBW (2014) abgeleiteten Prüfwerte ein TDI-Wert von $0,1 \text{ }\mu\text{g/kg}\cdot\text{d}$ für PFOS und PFOA sowie für die Summe beider Stoffe zugrunde gelegt, der auf Dieter (2007) und das UBA (2011) zurückgeht und mit dem BfR (2006) und der Trinkwasserkommission (TWK, 2006) abgestimmt war. Dieser Entscheidung wurde auch vom Plenum des Symposiums „Per- und polyfluorierte Alkylsubstanzen (PFAS): Status Quo der gesundheitlichen Bewertung“ (BfR, 2014) nicht widersprochen. Auch die auf diesem Symposium von Schümann zusammengefassten Ergebnisse der epidemiologischen Forschung geben Anlass, über die TDI-Werte der EFSA neu nachzudenken. Eine Wirkungsschwelle im Menschen ist danach nicht anzunehmen. Daher schlägt dieser Autor eine aktualisierte Risikobewertung für PFOS und PFOA vor (Schümann, 2014).

Das *Office of Water* der U.S.-EPA (EPA, 2016c) ermittelte eine Referenzdosis (RfD) von $0,02 \text{ }\mu\text{g/kg}\cdot\text{d}$ aus der Studie zur Entwicklungstoxikologie mit Mäusen von Lau et al. (2006). Die RfD beruht auf der reduzierten Verknöcherung und beschleunigten Pubertät (in Männchen) und wurde unter Anrechnung eines Gesamtfaktors von 300 (Faktor 10 für die Bestimmung eines NOAELs aus einem LOAEL, Faktor 3 für die toxikodynamischen Unterschiede zwischen Maus und Mensch und Faktor 10 für die Berücksichtigung empfindlicher Menschen) auf einen humanäquivalenten LOAEL ($\text{HED}_{\text{LOAEL}}$) ermittelt. Aus dieser RfD ergäbe sich mit den üblichen Maßen eine Trinkwasserkonzentration von 70 ng/l .

Die Kanadische Gesundheitsbehörde hat für PFOA einen Vorschlag für eine maximal zulässige Trinkwasserkonzentration von $0,2 \text{ }\mu\text{g/L}$ erarbeitet, der sich derzeit in der Phase der öffentlichen Kommentierung befindet (Health Canada, 2016). Dieser Wert stützt sich auf einen aus nichtkanzerogenen Wirkungen im Tierversuch abgeleiteten TDI-Wert von $25 \text{ ng/kg}\cdot\text{d}$, der niedrig genug sei, um auch vor kanzerogenen Wirkungen der PFOA zu schützen.

Zwar haben laut der Kanadischen Gesundheitsbehörde auch epidemiologische Studien die Assoziation von PFOA-Exposition und verschiedenen nichtkanzerogenen gesundheitlichen Effekten gezeigt (wie Störungen des Immunsystems und Veränderungen beim Geburtsgewicht und bei den Lipid-Werten). Jedoch könnten diese Studien wegen verschiedener Einschränkungen nicht zur Ableitung eines TDI-Wertes herangezogen werden (Health Canada, 2016). Im Tierversuch wurden Reproduktions- und Entwicklungsstörungen, nichtkanzerogene Leber-Effekte und abnorme Serumlipid-Gehalte beobachtet. Als geeignetster Endpunkt für die Ableitung eines TDI-Wertes wird die Leberzell-Hypertrophie bei Ratten angesehen, die bei der gleichen Dosierung auftritt wie Veränderungen bei den Serum-Lipiden.

Als Ausgangspunkt dient ein NOAEL von $60 \text{ }\mu\text{g/kg}\cdot\text{d}$ für die hepatozelluläre Hypertrophie bei männlichen Ratten aus der Schlüsselstudie von Perkins et al. (2004). Auf den Menschen extrapoliert wird mit einem Dosis-spezifischen kinetischen Faktor von 96 und einem dynamischen Faktor von 2,5. Hinzu kommt ein Intraspezies-Faktor von 10 zur Berücksichtigung der Variation beim Menschen. So ergibt sich ein TDI-Wert von $0,025 \text{ }\mu\text{g/kg}\cdot\text{d}$. Mit einem Trinkwasserkonsum von $1,5 \text{ L/d}$, einem Körpergewicht von 70 kg und einer Zuteilungsquote des TDI auf das Trinkwasser von 20% ergibt sich eine tolerable Trinkwasserkonzentration von $(0,025 \cdot 70 \cdot 0,2 / 1,5 = 0,23 \text{ }\mu\text{g/l})$ rund $0,2 \text{ }\mu\text{g/l}$. Damit

unterscheidet sich die kanadische Bewertung nicht im TDI-Wert sondern nur durch die Annahmen zu Trinkwasserquote und Trinkwasserkonsum von dem hier empfohlenen TW_{LW} .

Literatur

Abbott BA, CJ Wolf, JE Schmid, KP Das, RD Zehr, L Helfant, S Nakayama, AB Lindstrom, MJ Strynar, C Lau (2007): PFOA-induced developmental toxicity in the mouse is dependent on expression of PPAR α . *Toxicol. Sci.* 98, 571-581

ATSDR (2015): Draft toxicological profile für perfluoroalkyls. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia

BAuA (2010): Technische Regeln für Gefahrstoffe – Ermitteln und Beurteilen der Gefährdungen bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen: inhalative Exposition – TRGS 402, Seite 11. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund; <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-402.html>

Biegel, LB, ME Hurtt, SR Frame, JC O'Connor, JC Cook (2001): Mechanisms of extrahepatic tumor induction by peroxisome proliferators in male CD rats. *Toxicol. Sci.* 60, 44-55

BfR (2006): Hohe Gehalte an Perfluorierten Tensiden (PFT) in Fischen sind gesundheitlich nicht unbedenklich. Stellungnahme 035/2006 des Bundesinstituts für Risikobewertung vom 27. Juli 2006; http://www.bfr.bund.de/cm/208/hohe_gehalte_an_perfluorierten_organischen_tensiden_in_fischen_sind_gesundheitlich_nicht_unbedenklich.pdf

BfR (2014): Per- und polyfluorierte Alkylsubstanzen (PFAS): Status Quo der gesundheitlichen Bewertung. BfR-Symposium 6. – 7. März 2014, Bundesinstitut für Risikobewertung, Diederdsdorfer Weg 1, Berlin-Marienfelde

Blaine, A.C.; Rich, C.D.; Sedlacko, E.M.; Hyland, K.C.; Stushnoff, C.; Dickenson, E.R.; Higgins, C.P. (2014): Perfluoroalkyl acid uptake in lettuce (*Lactuca sativa*) and strawberry (*Fragaria ananassa*) irrigated with reclaimed water. *Environ. Sci. Technol.* 48 (24), 14361-14368

Borg D und H Håkansson (2012): Environmental and health risk assessment of perfluoroalkylated and polyfluoroalkylated substances (PFASs) on Sweden. Report 6513, Naturvårdsverket - Swedish Environmental Protection Agency, Sept. 2012

Budtz-Jørgensen E, N Keiding und P Grandjean (2001): Benchmark dose calculation from epidemiological data. *Biometrics* 57(3), 698-706; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11550917>

Butenhoff J., Costa G., Elcombe C., Farrar, D., Hansen, K., Iwai, H., Jung, R., Kennedy, G., Jr., Lieder, P., Olsen, G., Thomford, P. (2002): Toxicity of ammonium perfluorooctanoate in male Cynomolgus monkeys after oral dosing for 6 months. *Toxicol. Sci.* 69 (1), 244-257

C8 Science Panel (2014): The Science Panel Website: Exposure and health studies in the Mid-Ohio Valley communities potentially affected by releases of PFOA (or C8); conducted by T. Fletcher, D. Savitz & K. Steenland. C8 Probable Link Reports: http://www.c8sciencepanel.org/prob_link.html

Chang S-C (2009): Effects of PFOS on thyroid hormone status in rats. Dissertation submitted to the faculty of the graduate school of the University of Minnesota in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy; advisor: MJ Murphy

Corsini E, Sangiovanni E, Avogadro A, Galbiati V, Viviani B, Marinovich M, Galli CL, Dell'Agli M, Germolec DR (2012): In vitro characterization of the immunotoxic potential of several perfluorinated compounds (PFCs). *Toxicol Appl Pharmacol.* 258(2), 248-255. doi: 10.1016/j.taap.2011.11.004. Epub 2011 Nov 18.

CSR (2009): Risk assessment of PFOA as part of a strategic partnership between German authorities and industry. Chemical Safety Report according to the provisions of the European REACH Regulation No. 1907/2006.

Dieter, H.H. (2007): Humantoxikologische Bewertung perfluorierter Tenside (PFT) am Beispiel der Perfluorooctansäure (PFOA) und der Perfluorooctansulfonsäure (PFOS). *Umweltmed. Forsch. Prax.* 12 (2), 95-104

Dieter, H.H. (2009): Grenzwerte, Leitwerte, Orientierungswerte, Maßnahmenwerte – Definitionen und Festlegung mit Beispielen aus dem UBA. *Bundesgesundheitsbl.* 52, 1202-1206

ECHA (2015): Background document to the opinion on the Annex XV dossier proposing restrictions on PFOA, PFOA salts and PFOA-related substances. Committee for Risk Assessment (RAC) and Committee for Socio-economic Analysis (SEAC), European Chemicals Agency, Annankatu 18, P.O. Box 400 FI-00121 Helsinki, Finland, 11-9-2015

EFSA (2008): PFOS, PFOA and their salts. Scientific opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain. The EFSA Journal 653, 1-131 sowie EFSA-Gutachten zu zwei Umweltschadstoffen (PFOS und PFOA) in Lebensmitteln. European Food Safety Authority, Pressemitteilung vom 21. 7. 2008

EFSA (2011): European Food Safety Authority (EFSA): Results of the monitoring of perfluoroalkylated substances in food in the period 2000 – 2009. Scientific report of EFSA. EFSA Journal 2011; 9 (2): 2016. 34 Seiten. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2016>

E-HBM (2016): Aktuelle HBM-I-Vorschläge für PFOA = 2 – 3 ng/ml Serum, für PFOS = 5 ng/ml Serum. Dr. M. Schümann, Grandweg 67b, D-22529 Hamburg, persönliche Mitteilung vom 27. 4. 2016

EPA OPPT (2005): Draft risk assessment of the potential human health effects associated with exposure to PFOA and its salts. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics, Risk Assessment Division. Jan. 4, 2005; <http://www.epa.gov/opptintr/pfoa/pubs/pfoarisk.pdf>

EPA (2016a): Drinking water health advisory for PFOA. EPA Document No.: 822-R-16-005, U.S. Environmental Protection Agency, Office of Water (4304T), Health and Ecological Criteria Division, Washington, DC 20460, May 2016

EPA (2016b): Drinking water health advisory for PFOS. EPA Document No.: 822-R-16-004, U.S. Environmental Protection Agency, Office of Water (4304T), Health and Ecological Criteria Division, Washington, DC 20460, May 2016

EPA (2016c): Health Effects Support Document for Perfluorooctanoic Acid (PFOA), U.S. Environmental Protection Agency, Office of Water EPA Document Number: 822-R-16-003, May 2016

EK (2012): Vorschlag für eine Richtlinie des europäischen Parlaments und des Rates zur Änderung der Richtlinien 2000/60/EG und 2008/105/EG in Bezug auf prioritäre Stoffe im Bereich der Wasserpolitik. Europäische Kommission, COM(2011) 876 final, Brüssel 31. 1. 2012; http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/de/com/2011/com2011_0876de01.pdf

EU (2012): Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures. Approved by the Scientific Committees on Health and Environmental Risks (SCHER), Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR), and Consumer Safety (SCCS). Directorate General for Health & Consumers, European Union; http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/docs/scher_o_155.pdf

EU (2013): Richtlinie 2013/39/EU des europäischen Parlaments und des Rates vom 12. August 2013 zur Änderung der Richtlinien 2000/60/EG und 2008/105/EG in Bezug auf prioritäre Stoffe im Bereich der Wasserpolitik. Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union. Amtsblatt der Europäischen Union L 226/1-17 vom 24. 8. 2013; <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:226:0001:0017:DE:PDF>

Fricke, M. und Lahl, U. (2005): Risikobewertung von Perfluorotensiden als Beitrag zur aktuellen Diskussion zum REACH-Dossier der EU-Kommission. UWSF – Z. Umweltchem. Ökotox. 17(1), 36-49

Goeritz, I., Falk, S., Stahl, T., Schäfers, C., Schlechtriem, C. (2013): Biomagnification and tissue distribution of perfluoroalkyl substances (PFASs) in market-size rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Environ. Toxicol. Chem. 32 (9), 2078-2088

HBM (2015a): Human-Biomonitoring von PFC, Entwicklung toxikologischer Beurteilungswerte für PFOA und PFOS in Humanblut - Übersichtsdarstellung kritischer Effekte und Ableitungswege. Bearbeitet von J. Hölzer, M. Joswig, H. Lilienthal, M. Schümann, M. Wilhelm; Abt. f. Hygiene, Sozial- u. Umweltmedizin, Ruhr-Universität Bochum; Entwurf im Auftrag der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes, vertraulich!

HBM (2015c): Human-Biomonitoring von PFC, Entwicklung toxikologischer Beurteilungswerte für PFOA und PFOS in Humanblut – Humanepidemiologische Studien – Darstellung und Bewertung. Bearbeitet von J. Hölzer, M. Joswig, H. Lilienthal, M. Schümann, M. Wilhelm; Abt. f. Hygiene, Sozial- u. Umweltmedizin, Ruhr-Universität Bochum; Entwurf im Auftrag der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes, vertraulich!

HBM (2015d): Human-Biomonitoring von PFC, Entwicklung toxikologischer Beurteilungswerte für PFOA und PFOS in Humanblut – PBPK-Modellierung. Bearbeitet von J. Hölzer, M. Joswig, H. Lilienthal, M. Schümann, M. Wilhelm; Abt. f. Hygiene, Sozial- u. Umweltmedizin, Ruhr-Universität Bochum; Entwurf im Auftrag der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes, vertraulich!

Health Canada (2016): PFOA in drinking water. Document for Public Consultation Prepared by the Federal-Provincial-Territorial Committee on Drinking Water – Consultation period ends September 2nd, 2016

IARC, International Agency for Research on Cancer (2016): Some chemicals used as solvents and in polymer manufacture, Volume 110, Lyon, France, <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol110/mono110.pdf>

Lau, C., Thibodeaux, J.R., Hanson, R.G., Narotsky, M.G., Rogers, J.M., Lindstrom, A.B. und Strynar, M. (2006): Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse. *Toxicological Sciences* 90, 510–518.

LAWA (2010): PFT-Belastung in Grundwasser und Oberflächengewässern sowie in Abwasser und Klärschlamm Deutschlands – Datenzusammenstellungen aus den Bundesländern. Erarbeitet von LAWA-AG (Federführung), LAWA-AO, BL-AK Abwasser, BLAK-UQN, LAGA zur Vorlage bei der 74. UMK, Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Wasser, Stand 19. 4. 2010

Lindh CH, L Rylander, G Toft, A Axmon, A Rignell-Hydbom, A Giwercman, HS Pedersen, K Góalczyk, JK Ludwicki, V Zvezday, R Vermeulen, V Lenters, D Heederik, JP Bonde (2012): Blood serum concentrations of perfluorinated compounds in men from Greenlandic Inuit and European populations. *Chemosphere* 88, 1269-1275

Looker C, MI Luster, AM Calafat, VJ Johnson, GR Burleson, FG Burleson and T Fletcher (2014): Influenza vaccine response in adults exposed to PFOA and PFOS, *Toxicol. Sci.* 138(1), 76-88

LUBW (2014): PFC-Prüfwerte für die Kontaminationspfade Boden-Mensch und Boden-Grundwasser. Gut-achten im Auftrag des Ministeriums für Umwelt, Klima und Energiewirtschaft (UM) Baden-Württemberg – 4. Auflage. Bearbeitung: Dr. K.T. v.d. Trenck, Referat 23 Medienübergreifende Umweltbeobachtung, Klima-wandel, Landesanstalt für Umwelt, Messungen und Naturschutz Baden-Württemberg (LUBW), Karlsruhe, Stand: 5. 8. 2014

Lud, D., Thelen, H.P., Dieter, H.H. (2010): Bewertung von Wasserbelastungen durch „kurzkettige“ Perfluortenside anhand neuer Bewertungskriterien. *Altlastenspektrum* 19 (1), 5-9

Perkins R, J Butenhoff, G Kennedy, M Palazzolo (2004): 13-Week dietary toxicity study of APFO in male rats. *Drug. Chem. Toxicol.* 27, 361-378

Macon MB, R LR Villanueva, K Tatum-Gibbs, RD Zehr, MJ Strynar, JP Stanko, SS White, L Helfant, SE Fenteon (2011): Prenatal PFOA exposure in CD-1 mice: Low dose developmental effects and internal dosimetry. *Toxicological Sciences* 122(1), 134-145

Rosen MB, C Lau, CJ Corton (2009): Does exposure to perfluoroalkyl acids present a risk to human health? *Toxicol. Sci.* 111, 1-3

Schümann M (2014): Stand der epidemiologischen Forschungen. Vortrag auf dem BfR-Symposium „Per- und polyfluorierte Alkylsubstanzen (PFAS): Status Quo der gesundheitlichen Bewertung“; 6. – 7. März 2014, Bundesinstitut für Risikobewertung, Diederdsdorfer Weg 1, Berlin-Marienfelde

Schulte, Ch. (2006): In-Thema: Perfluorierte Verbindungen. *UWSF – Z. Umweltchem. Ökotox.* 18 (3), 149-150

Schwarz, S., A. Rackstraw, P. Behnisch, A. Brouwer, H.-R. Köhler, A. Kotz, T. Kuballa, R. Malisch, F. Neugebauer, F. Schilling, D. Schmidt, K.T. v.d. Trenck (2016): Peregrine falcon egg pollutants mirror Stockholm POPs-list including methylmercury. *Toxicological & Environmental Chemistry*, online: <http://dx.doi.org/10.1080/02772248.2015.1126717>

Sohlenius, A.-K., Messing Eriksson, A., Högström, C., Kimland, M., DePierre, J.W. (1993): PFOS is a potent inducer of peroxisomal fatty acid β -oxidation and other activities known to be affected by peroxisome proliferators in mouse liver. *Pharmacology & Toxicology* 72, 90-93

Trenck, K.T. v.d. (2012): Warndienst Wanderfalke - Vogeleier spiegeln langlebige Umwelt-Gifte. LUBW, Karlsruhe; im Internet verfügbar unter: <http://www.fachdokumente.lubw.baden-wuerttemberg.de/content/101766/U52-M341-N11.pdf>

Trenck, K.T. v.d. (2014): Perfluoroverbindungen (PFC) in Eiern von Wanderfalken aus Baden-Württemberg Untersuchungsergebnisse der Eier von 2008 bis 2011. LUBW, Karlsruhe; im Internet verfügbar: <http://www.fachdokumente.lubw.baden-wuerttemberg.de/servlet/is/91063/?FIS=91063&MODE=BER&COMMAND=DisplayAll&OBJECT=91063&CUT=&BOP=ODER&ORDER=IDUMWELTBEOBACHTUNG&RESTRICTATT=IDUMWELTBEOBACHTUNG&RESTRICT=m341&OK=Suche+ID+Umweltbeobachtung>

TWK (2006): Vorläufige Bewertung von PFT im Trinkwasser am Beispiel ihrer Leitsubstanzen PFOA und PFOS. Stellungnahme der Trinkwasserkommission des Bundesministers für Gesundheit (BMG) am UBA vom 21. 6. 06, überarbeitet am 13. 7. 06

UBA (2011): Grenzwerte, Leitwerte, Orientierungswerte, Maßnahmenwerte – Aktuelle Definitionen und Höchstwerte. Autor: H.H. Dieter, am 16. 12. 2011 aktualisierte Fassung des Textes aus UBA (2009); <http://www.umweltbundesamt.de/dokument/grenzwerte-leitwerte-orientierungswerte>

UBA (2016): Investigations on the presence and behavior of precursors to perfluoroalkyl substances in the environment as a preparation of regulatory measures. Texte 08/2016, Umweltbundesamt, FKZ 3712 65 415/01, UBA-FB 002223/ENG, by T. Frömel, Ch. Gremmel, I.K. Dimzon, H. Weil, Th.P. Knepper, Hochschule Fresenius, Institute for Analytical Research, Idstein, Germany, P. de Voogt, I.K. Dimzon, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

Verner MA, Loccisano AE, Morken NH, Yoon M, Wu H, McDougall R, Maisonet M, Marcus M, Kishi R, Miyashita C, Chen MH, Hsieh WS, Andersen ME, Clewell HJ, Longnecker MO (2015): Associations of PFAS with lower birth weight: An evaluation of potential confounding by glomerular filtration rate using PBPK. *Environ Health Perspect* 123(12), 1317-1324; online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4671243/>

Wilhelm, M., Bergmann, S., Dieter, H.H. (2010): Occurrence of perfluorinated compounds (PFCs) in drinking water of North Rhine-Westphalia, Germany and new approach to assess drinking water contamination by shorter-chained C4-C7 PFCs. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 213 (3), 224-232

Wolf DC, T Moore, BD Abbott, MB Rosen, KP Das, RD Zehr, AB Lindstrom, MJ Strynar, C Lau (2008): Comparative hepatic effects of PFOA and WY 14,643 in PPAR α knockout and wild-type mice. *Toxicol. Pathol.* 36, 632-639

Yang CF, YS Tan, JR Harkema, SZ Haslam (2009): Differential effects of peripubertal exposure to PFOA in mammary gland development in C57Bl/6 and Balb/C mouse strains. *Reprod. Toxicol.* 27, 299-306

Zhao Y, YS Tan, SZ Haslam, C Yang (2010): PFOA effects on steroid hormone growth factor levels mediate stimulation of peripubertal mammary gland development in C57BL/6 mice. *Toxicol. Sci.* 115, 215-224

6 Perfluornonansäure, PFNA (375-95-1)

Übersichten zur Humantoxizität der PFNA finden sich bei ATSDR (2009), RAC (2014), Post (2014), Bull et al. (2014) und NJDWQI (2015).

Als Eliminationshalbwertszeiten berichten Tatum-Gibbs et al. (2011) und Ohmori et al. (2003) für die männliche Ratte 30,6 und 29,6 Tage, für die weibliche Ratte 1,4 und 2,4 Tage sowie Tatum-Gibbs et al. (2011) für die männliche Maus 34,3 - 68,9 Tage, für die weibliche Maus 25,8 - 68,4 Tage. Für die Eliminationshalbwertszeiten im Menschen ermittelten Zhang et al. (2013) für ein Kollektiv von 50 Männern und älteren Frauen ein arithmetisches Mittel von 4,3 Jahren (min. 0,34 Jahre, max. 20 Jahre). Jüngere Frauen hatten eine signifikant kürzere Eliminationshalbwertszeit (arithmetisches Mittel 2,5 Jahre, min. 0,38 Jahre, max. 7,7 Jahre; n = 16).

Das et al. (2015) führten eine Studie zur Entwicklungstoxizität durch und leiteten aus ihren Ergebnissen für mehrere toxikologische Endpunkte Benchmark-Dosen (BMD₅ und BMDL₅) ab. PFNA wurde dafür CD-1-Mäusen per Schlundsonde täglich an den Trächtigkeitstagen 1 - 17 in Dosen von 1, 3, 5 oder 10 mg/kg gegeben; zudem erhielt eine Kontrollgruppe entionisiertes Wasser. Muttertiere, denen 10 mg/kg·d gegeben wurden, konnten ihre Nachkommen nicht austragen und wurden nicht weiter untersucht. PFNA verursachte mit 5 mg/kg·d oder niedrigeren Dosen Hepatomegalie (Lebervergrößerung) in den trächtigen Muttertieren, wirkte aber nicht auf die Zahl von Implantationen, die fötale Lebensfähigkeit oder das fötale Gewicht. Die Nachkommen der Gruppen mit 1 und 3 mg/kg·d wurden lebend geboren und das postnatale Überleben entsprach dem der Kontrollgruppe. Von den lebend geborenen Nachkommen der Gruppe mit 5 mg/kg·d verstarben 80 % in den ersten zehn Tagen. Das et al. (2015) berichten folgende niedrigste BMDL₅ (BMD₅):

- absolutes mütterliches Lebergewicht an Trächtigkeitstag 17 erhöht: 0,27 mg/kg·d (0,43 mg/kg·d),
- relatives mütterliches Lebergewicht an Trächtigkeitstag 17 erhöht: 0,21 mg/kg·d (0,30 mg/kg·d),
- relatives fötales Lebergewicht an Trächtigkeitstag 17 erhöht: 0,22 mg/kg·d (0,36 mg/kg·d),
- erhöhtes relatives Lebergewicht der Nachkommen am Tag 1 nach der Geburt 0,19 mg/kg·d (0,24 mg/kg·d).

Nach Auffassung des EU-Committee for Risk Assessment (RAC) *“proposing harmonised classification and labelling at EU level of Perfluorononan-1-oic acid (PFNA) and its sodium and ammonium salts”* erscheinen aufgrund der hohen Strukturähnlichkeit und chemischer Analogien für PFNA die Kriterien für ein read-across-Verfahren ausgehend von PFOA erfüllt (RAC, 2014). Im Ergebnis wird empfohlen, PFNA (und seine Natrium- und Ammonium-Salze) als Carc. 2 (Kennzeichnung H351, kann vermutlich Krebs erzeugen) und Repr. 1B (H360Df, kann das Kind im Mutterleib schädigen, kann vermutlich die Fruchtbarkeit beeinträchtigen) einzustufen.

In einer Studie mit den menschlichen Brustadenokarzinomzellen MCF-7 zur Untersuchung des estrogenartigen Potentials in vitro (u. a. mit Analysen des Zellzyklus und der Genexpression von Estrogen-Antwort-Biomarker-Genen) zeigte PFNA keine Effekte (Maras et al., 2006).

Wielsøe et al. (2015) untersuchten eine Reihe von PFC in vitro auf die Auslösung von oxidativem Stress und DNA-Schäden in der menschlichen Leberzelllinie HepG2 in Konzentrationen von $2 \cdot 10^{-7}$ bis $2 \cdot 10^{-4}$ M (oxidativer Stress) oder $2 \cdot 10^{-5}$ M (DNA-Schäden). PFNA erhöhte die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), ebenso die DNA-Schäden im Comet Assay. Die DNA-Schäden (angegeben als mittleres Perzentil der Schweifintensität) erhöhten sich mit der höchsten Konzentration gegenüber der Lösemittelkontrolle um mehr als das 3-Fache.

Eriksen et al. (2010) untersuchten das gentoxische Potenzial von PFNA in vitro an menschlichen HepG2-Zellen (zusammen mit PFBS, PFHxA, PFOA und PFOS). Es sollte das Potenzial zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (mit PFNA-Konzentrationen von 0,4, 4, 40, 200, 400, 1.000 und 2.000 μ M) als Ursache von DNA-Schäden evaluiert werden (getrennt untersucht mit PFNA-Konzentrationen von 100 μ M und 400 μ M). PFNA verursachte mit beiden Konzentrationen eine moderate, aber statistisch signifikante Zunahme von DNA-Strangbrüchen (1,6-fach erhöht gegenüber der Kontrolle, 95%-Konfidenzintervall 1,09–2,12). Diese Wirkung war nicht mit der Bildung reaktiver Sauerstoffspezies verbunden. Der Befund wurde den zytotoxischen Konzentrationen zugeschrieben, wobei dieser Punkt unklar bleibt, da mit 100 μ M PFNA keine Zytotoxizität auftrat (Post, 2014).

Wolf et al. (2010) belegten an Mäusen, dass der Peroxisomen-Proliferator-aktivierte Rezeptor PPAR α ein wesentlicher Mediator bei der durch PFNA induzierten Entwicklungstoxizität ist. In COS-1-Zellen, in die PPAR α -Plasmide der Maus oder des Menschen transfiziert waren, aktivierten 0,5-100 μ M PFNA die Luciferase der Plasmide sowohl der Maus

als auch des Menschen im Vergleich zu den Kontrollen konzentrationsabhängig. Die PPAR α der Maus reagierten auf PFNA mehr als doppelt so empfindlich wie die Human-PPAR α ; PFNA zeigte von den acht bzw. 13 getesteten PFC die stärkste Wirkung (Wolf et al., 2008, 2012). Mit PPAR α -Plasmiden der Maus wurde die Konzentrationsabhängigkeit bis zu 256 μ M gezeigt; binäre Mischungen von PFNA und PFOA wirkten bei niedrigen Konzentrationen additiv (Wolf et al., 2014). Buhrke et al. (2013) bestätigten die Aktivierung von Human-PPAR α durch PFNA; die Wirkung von PFNA (und der längerkettigen PFDA und PFDoA) war geringer als von PFHxA, PFHpA und insbesondere PFOA.

Kudo et al. (2000) untersuchten die Stärke der im enger Zusammenhang (Post, 2014) mit der PPAR α -Aktivität stehenden Induktion einer Peroxisomen- β -Oxidation durch verschiedene PFC in vivo. Von den untersuchten C6- bis C9-PFC zeigte PFNA die stärksten Wirkungen (β -Oxidation und Lebervergrößerung nahmen mit der Kettenlänge zu, Kudo et al., 2006).

Im Steroidogenese-Test führte PFNA mit einer menschlichen Nebennierenrinden-Karzinom-Zelllinie (NCI-H295R) nicht zur Bildung von 17 β -Estradiol oder Testosteron und reagierte auch nicht in Reportergergen-Tests mit humanen Androgen- oder Ah-Rezeptoren. Im Estrogen-Rezeptor-Assay wurde eine verstärkte Aktivität gemessen, verbunden mit erhöhter Viabilität (Anteil lebender Zellen; Rosenmai et al., 2014).

Im Estrogen-Rezeptor-(ER-)Transactivation-Assay zeigte PFNA (ebenso wie die längerkettigen PFDA, PFUnA, and PFDoA) in estrogen-sensitiven gentransformierten Mammakarzinomzellen (sogenannten MVLN-Zellen) keine estrogene Wirkung. Im Androgen-Rezeptor-(AR-)Transactivation-Assay wirkte PFNA (wie PFHxS, PFOA, PFOS und PFDA konzentrationsabhängig als Antagonist (Kjeldsen und Bonefeld-Jørgensen, 2013).

Vom RAC (2014) werden zu PFNA Studien mit „S-111-S-WB“ beschrieben. Dabei ist S-111-S-WB (CAS-Nr. 72968-38-8, auch „Surflon S-111“) eine Mischung von perfluorierten sauren Ammoniumsalzen verschiedener Kettenlängen, die wegen ihrer Oberflächenaktivität in der Polymerherstellung verwendet wird. Die CAS-Nr. steht für Ammoniumsalze von C7- bis C13-Perfluorcarbonsäuren. Die Mischung enthält 70-80 % aus Ammonium-Perfluornonanoat (C9), 15-20 % Ammonium-Perfluorundecanoat (C11), 5 % Ammonium-Perfluortridecanoat (C13) und < 1 % Ammonium-Octanoat (van der Putte et al., 2010).

S-111-S-WB wurde per Schlundsonde an jeweils zehn Charles-River-CD(SD)-Ratten pro Dosis und Geschlecht in Dosen von 0,025, 0,125, and 0,6 mg/kg-d über 90 Tage gegeben (Mertens et al., 2010). Das New Jersey Drinking Water Quality Institute (NJDWQI, 2015) gibt zu dieser Studie als Quelle für die Zusammensetzung des Gemisches Prevedouros et al. (2006) an und nennt 74 % PFNA, 20 % PFUnA (C11), 5 % PFTriA(C13), 0,78 % PFOA (C8), 0,37 % PFDA (C10), und 0,1 % PFDoA (C12). Die Studie fand erhöhte Lebergewichte mit hepatozellulärer Hypertrophie und erhöhte hepatische β -Oxidation mit 0,125 und 0,6 mg/kg-d. Die Männchen mit 0,6 mg/kg-d entwickelten hepatozelluläre Degenerationen und Nekrosen und zeigten vermindertes Serum-Protein und erhöhtes Bilirubin und BUN (Blut-Harnstoff-Stickstoff). Bei beiden Geschlechtern zeigte die Dosierung mit 0,6

mg/kg·d vermindert Globulin und erhöht alkalische Phosphatase, bei den Männchen bereits mit 0,125 mg/kg·d. Die Autoren weisen als NOEL für die Männchen 0,025 mg/kg·d und für die Weibchen 0,125 mg/kg·d aus.

Stump et al. (2008) führten mit S-111-S-WB eine 2-Generationen-Studie mit Charles-River-CD(SD)-Ratten durch. Die Dosierung von 30 Tieren pro Geschlecht und Dosisgruppe (0, 0,025, 0,125 oder 0,6 mg/kg·d) war die gleiche wie in der Studie von Mertens et al. (2010), dies gilt nach der Darstellung des NJDWQI (2015) ebenso für die Gemischzusammensetzung. Die F₀-Generation wurde ab mindestens 70 Tagen vor der Verpaarung, während der Paarung, Trächtigkeit und Laktation bis zur Nekropsie per Schlundsonde dosiert. Die Gesamtdauer ist nicht berichtet, das NJDWQI (2015) schließt aufgrund der grafischen Darstellung auf eine Dosierungszeit von 18 Wochen. Für die F₁-Generation galt grundsätzlich das Gleiche, das NJDWQI (2015) liest wiederum aus der grafischen Darstellung, dass die Dosierung in einem Alter von etwa vier bis sechs Wochen begann und über 21 Wochen lief.

Die Expositionen zeigten keine Wirkung auf die Wurfgrößen, die Überlebensrate der Nachkommen oder ihre Körpergewichte. In der hohen Dosisgruppe wurde ein vermindertes mittleres Körpergewicht bei der männlichen F₀- und F₁-Generation beobachtet. In dieser Dosisgruppe zeigten sich auch höhere Lebergewichte, korreliert mit mikroskopischen Befunden einer hepatozellulärer Hypertrophie, bei den Männchen der F₀-Generation auch in der mittleren Dosisgruppe und für diese beiden Dosisgruppen auch in der F₁-Generation. In den beiden oberen Dosisgruppen wurden bei der F₀-Generation höhere Nierengewichte beobachtet, in der hohen Dosisgruppe verbunden mit einer Hypertrophie der Nierentubuli. Die Autoren benennen die höchste Dosis von 0,6 mg/kg·d als NOAEL für die reproduktionstoxische Wirkung und eine Dosis von weniger als 0,025 mg/kg·d aufgrund mikroskopischer Befunde in der Leber der Männchen als systemisch-toxikologischen NOAEL für die F₀- und F₁-Generation. Für fruchtschädigende Effekte benennen sie aufgrund erhöhter Lebergewichte in den F₁- und F₂-Nachkommen bei der nächst höheren Dosierung als NOAEL 0,025 mg/kg·d.

Begründung des TW_{LW}

Mit der 2-Generationenstudie von Stump et al. (2008) und der 90-Tages-Studie von Mertens et al. (2010) liegen ausreichende bewertungsrelevante toxikologische Daten für eine TW_{LW}-Begründung vor, wobei problematisch ist, dass sie nicht mit PFNA, sondern mit dem Gemisch S-111-S-WB durchgeführt wurden.

Die 2-Generationen-Studie von Stump et al. (2008) wird als qualitativ beste Grundlage angesehen. Es ergibt sich mit dem dort berichteten NOAEL „kleiner“ 0,025 µg/(kg·d) folgendes: Zur Extrapolation auf einen „sicheren“ NOAEL wird ein Faktor von 3 angesetzt, für die Interspeziesvariabilität in der Toxikokinetik ein Faktor 50 (Eliminationshalbwertszeiten Männliche Ratte ca. 30 Tage, Mensch ca. 1570 Tage ≈ 50). Ein Faktor für die Interspeziesvariabilität in der Toxikodynamik kann wegen der größeren Empfindlichkeit von Nagern bei der relevanten Wirkung (peroxisomenproliferative Lebervergrößerung mit der mittleren Dosis, gleichzeitig auftretendes höheres relatives Nierengewicht

ohne numerische und/oder statistische Signifikanz-Zunahme bei höheren Dosen) entfallen. Ein Faktor für die Intraspeziesvariabilität scheint aufgrund einer 2-Generationen-Studie, bei der bereits pränatal und während der Laktation exponiert wurde, nicht notwendig. Aufgrund der Einstufungsbegründung des RAC (2014) als vermutlich krebserzeugend (Carc. 2), unterstützt durch die Einstufung als reproduktionstoxisch (Repr. 1B) und die Befunde zur in-vitro- Gentoxizität, ist zusätzlich ein Sicherheitsfaktor von 10 einzurechnen. Es ergibt sich ein Gesamtfaktor von 1.500. Damit errechnet sich eine humanbezogene tolerable Körperdosis von 16,7 ng/kg·d. Mit den üblichen Eckdaten (70 kg Körpergewicht, 2 Liter Trinkwasserkonsum pro Tag, 10 % Allokation) ergibt sich daraus ein TW_{LW} von (58,3 oder abgerundet) 60 ng/l.

Eine Ableitung aufgrund der Studie von Mertens et al. (2010) würde einen deutlich höheren Gesamt-Extrapolations- und Sicherheitsfaktor benötigen (etwa 50.000 mit Faktoren 10 für die Zeitextrapolation, 50 für die Interspeziesvariabilität in der Toxikokinetik - Eliminationshalbwertszeiten Männliche Ratte ca. 30 Tage, Mensch ca. 1570 Tage $\approx$ 50, Faktor 1 für die Interspeziesvariabilität in der Toxikodynamik, Faktor 10 für die Intraspeziesvariabilität sowie einen Sicherheitsfaktor 10 für den Kanzerogenitätsverdacht). Dies gilt auch, würde die Reproduktionstoxizitätsstudie (Expositionszeit 16 Tage) von Das et al. (2015) und die dort berichteten $BMDL_5$ zugrunde gelegt (Gesamt-Extrapolationsfaktor > 30.000 , Faktor 30 für die Interspeziesvariabilität Toxikokinetik - Eliminationshalbwertszeiten weibliche Maus ca. 50 Tage, Mensch ca. 1570 Tage $\approx$ 30, Faktor 1 für die Toxikodynamik, Intraspeziesvariabilität 10, Faktor > 10 für die Zeitextrapolation sowie einen Sicherheitsfaktor 10 für den Kanzerogenitätsverdacht). Derartige Bewertungen aufgrund dieser Studien müssten danach als außerordentlich unsicher betrachtet werden.

Quantitative humantoxikologische Bewertungen anderer Institutionen

Das *New Jersey Department of Environmental Protection* legte zu PFNA den Entwurf eines vorläufigen („interim“) Grundwasser-Kriteriums für die chronische (lebenslange) Trinkwasser-Nutzung vor (Post, 2014). Dieses Kriterium beruht auf einer Benchmark-Modellierung für den PFNA-Blutserumspiegel, der nach einer 16-tägigen Exposition (1, 3, oder 5 mg/kg·d und Gruppe in den Trächtigkeitstagen 1 - 17) erhöhte Lebergewichte in der Maus (20 – 25 pro Gruppe) verursachte (Lau et al., 2009, Lau 2014). Die Benchmark-Kalkulation mit den Daten von Lau et al. (2009) und Lau (2014) ergab für die $BMDL_{10}$ als *Point of Departure* 5,2 µg/ml. Im Weiteren wurden Faktoren für die Extrapolation vom Versuchstier auf den Menschen (kein Faktor für die Toxikokinetik, da die Ableitung auf Daten im Blutserum beruhen, Faktor 3 für die Toxikodynamik), für die Berücksichtigung empfindlicher Bevölkerungsgruppen (Faktor 10) und für die Übertragung auf eine chronische Exposition und ein Sicherheitsfaktor wegen Lücken bei den toxikologischen Daten (zusammen Faktor 10) eingerechnet. Aufgrund toxikokinetischer Daten von Versuchstieren und Menschen wurde ein Faktor für das Verhältnis von PFNA-Aufnahme und PFNA-Blutserumgehalt von 0,085 ng/kg·d pro ng/l geschätzt. Dies entspräche einem Verhältnis von Blutserum zu Trinkwasser von 200:1 (zentrale Schätzung) für Menschen mit andauerndem Trinkwasserkonsum.

Im Ergebnis wurde 2015 vom *New Jersey Drinking Water Quality Institute* für PFNA ein *Health-based Maximum Contaminant Level* von (12,5 ng/l oder aufgerundet) 13 ng/l (0,013 µg/l) ausgewiesen (NJDWQI, 2015).

Literatur

ATSDR, 2009: Draft toxicological profile for perfluoroalkyls, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp200.pdf>

Buhrke, T., Kibellus, A., Lampen, A. (2013): In vitro toxicological characterization of perfluorinated carboxylic acids with different carbon chain lengths. *Toxicol. Lett.* 218, 97–104

Bull, S., Burnett, K., Vassaux, K., Ashdown, L., Brown, T., Rushton, L. (2014): Extensive literature search and provision of summaries of studies related to the oral toxicity of perfluoroalkylated substances (PFASs), their precursors and potential replacements in experimental animals and humans, EFSA supporting publication 2014: EN-572, <http://www.efsa.europa.eu/de/supporting/doc/572e.pdf>

Das, K.P., Grey, B.E., Rosen, M.B., Wood, C.R., Tatum-Gibbs, K.R., Zehr, R.D., Strynar, M.J., Lindstrom, A.B., Lau, C. (2015): Developmental toxicity of perfluorononanoic acid in mice, *Reprod. Toxicol.* 51, 133–144

Eriksen, K.T., Raaschou-Nielsen, O., Sørensen, M., Roursgaard, M., Loft, S., Møller, P. (2010): Genotoxic potential of the perfluorinated chemicals PFOA, PFOS, PFBS, PFNA and PFHxA in human HepG2 cells, *Mutat. Res. – Gen. Tox. En.* 700, 39–43

Kjeldsen, L.S., Bonefeld-Jørgensen, E.C. (2013): Perfluorinated compounds affect the function of sex hormone receptors. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 20, 8031–8044

Kudo, N., Bandai, N., Suzuki, E., Katakura, M., Kawashima, Y. (2000): Induction by perfluorinated fatty acids with different carbon chain length of peroxisomal beta-oxidation in the liver of rats. *Chem. Biol. Interact.* 124, 119–32.

Kudo, N., Suzuki-Nakajima, E., Mitsumoto, A., Kawashima, Y. (2006): Responses of the liver to perfluorinated fatty acids with different carbon chain length in male and female mice: in relation to induction of hepatomegaly, peroxisomal beta-oxidation and microsomal 1-acylglycerophosphocholine acyltransferase. *Biol. Pharm. Bull.* 29, 1952–1957

Lau, C., Das, K.P., Tatum, K., Zehr, D., Wood, C.R., Rosen, M.B. (2009): Developmental toxicology of perfluorononanoic acid in the mouse. *The Toxicologist* 108, 417

Lau, C. (2014): Personal communication with G. Post. January 14, 2014

Maras, M., Vanparys, C., Muylle, F., Robbens, J., Berger, U., Barber, J.L., Blust, R., De Coen, W. (2006): Estrogen-like properties of fluorotelomer alcohols as revealed by MCF-7 breast cancer cell proliferation. *Environ. Health Perspect.* 114, 100–105

Mertens, J.J., Sved, D.W., Marit, G.B., Myers, N.R., Stetson, P.L., Murphy, S.R., Schmit, B., Shinohara, M., Farr, C.H. (2010): Subchronic toxicity of S-111-S-WB in Sprague Dawley rats. *Int. J. Toxicol.* 29, 358–371

NJDWQI (2015): Health-based Maximum Contaminant Levels Support Document: Perfluorononanoic Acid (PFNA). New Jersey Drinking Water Quality Institute. <http://www.nj.gov/dep/watersupply/pdf/pfna-health-effects.pdf>

Ohmori, K., Kudo, N., Katayama, K., Kawashima, Y. (2003): Comparison of the toxicokinetics between perfluorocarboxylic acids with different carbon chain length. *Toxicology* 184, 135–140

Post, G.B. (2014): Draft Technical Support Document: Interim Specific Ground Water Criterion for Perfluorononanoic Acid (PFNA, C9) (CAS #: 375-95-1; Chemical Structure: CF₃(CF₂)₇COOH), Office of Science New Jersey Department of Environmental Protection. <http://nj.gov/dep/dsr/pfna/draft-final-pfna-support-document.pdf>

Prevedouros, K., Cousins, I., Buck, R., Korzeniowski, A. (2006): Sources, Fate and Transport of Perfluorocarboxylates. *Environ. Sci. Technol.* 40(1), 32–44

RAC (2014): Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Perfluorononanoic acid [1]; (2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-heptafluorononanoic acid (PFNA) and its sodium (PFN-S) [2] and ammonium (PFN-A) [3] salts, EC number: 206-801-3, CAS number: 375-95-1, Committee for Risk Assessment, CLH-O-0000004708-66-03/F. Adopted 12 September 2014 by Committee for Risk Assessment,

Rosenmai, A.K., Trier, X., Taxvig, C., van Vugt-Lussenburg, B.M.A., Vinggaard, A.M. (2014): Fluorinated compounds and technical mixtures for use in food contact materials have estrogenic activity in an in vitro screening. *Manuskript*

in Vorbereitung. Veröffentlicht in: Compounds in food packaging materials – Toxicological profiling of knowns and unknowns. Anna Kjerstine Rosenmai. PhD Thesis. DTU Food – National Food Institute, Technical University of Denmark. ISBN 978-87-93109-29-2. DK-Søborg: Oktober 2014. http://orbit.dtu.dk/files/107073980/phd_thesis_all_included.pdf

Stump, D.G., Holson, J.F., Murphy, S.R., Farr, C.H., Schmit, B., Shinohara, M. (2008): An oral two-generation reproductive toxicity study of S-111-S-WB in rats. *Reprod. Toxicol.* 25, 7–20

Tatum-Gibbs, K., Wambaugh, J.F., Das, K.P., Zehr, R.D., Strynar, M.J., Lindstrom, A.B., Delinsky, A., Lau, C. (2011): Comparative pharmacokinetics of perfluorononanoic acid in rat and mouse. *Toxicology* 281, 48-55

van der Putte, I., Murin, M., van Velthoven, M., Affourtit, F. (2010): Analysis of the risks arising from the industrial use of Perfluorooctanoic acid (PFOA) and ammonium perfluorooctanoate (APFO) and from their use in consumer articles. Final report of RPS Advies B.V. to European Commission Enterprise and Industry Directorate-General Principal. NL-Delft, http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/chemicals/files/docs_studies/final_report_pfoa_pfos_en.pdf

Wielsøe, M., Long, M., Ghisari, G., Bonefeld-Jørgensen, E.C. (2015): Perfluoroalkylated substances (PFAS) affect oxidative stress biomarkers in vitro. *Chemosphere* 129, 239-245

Wolf, C.J., Rider, C.V., Lau, C., Abbott, B.D. (2014): Evaluating the additivity of perfluoroalkyl acids in binary combinations on peroxisome proliferator-activated receptor- α activation. *Toxicology* 316, 43-54

Wolf, C.J., Schmid, J.E., Lau, C., Abbott, B.D. (2012): Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR α) by perfluoroalkyl acids (PFAAs): Further investigation of C4–C12 compounds. *Reprod. Toxicol.* 33, 546-551

Wolf, C.J., Zehr, R.D., Schmid, J.E., Lau, C., Abbott, B.D. (2010). Developmental effects of perfluorononanoic acid in the mouse are dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- α . *PPAR Res.* 2010, doi:10.1155/2010/282896

Wolf, C.J., Takacs, M.L., Schmid, J.E., Lau, C., Abbott, B.D. (2008): Activation of Mouse and Human Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α by Perfluoroalkyl Acids of Different Functional Groups and Chain Lengths. *Toxicol. Sci.* 106 (1), 162–171

Zhang, Y., Beesoon, S., Zhu, L., Martin, J.W. (2013): Biomonitoring of perfluoroalkyl acids in human urine and estimates of biological half-life. *Environ. Sci. Technol.* 47, 10619-10627

7 Perfluordecansäure, PFDA (335-76-2)

Überblicke über die humantoxikologischen Daten zu PFDA finden sich bei ATSDR (2009), Bull et al. (2014) und SCA (2015).

Die Halbwertszeit nach einmaliger Injektion von 48,64 mmol/kg Körpergewicht wurde in Wistar-Ratten mit $39,92 \pm 8,62$ Tagen für die Männchen und mit $58,57 \pm 5,84$ Tagen für die Weibchen gemessen; der Unterschied zwischen den Geschlechtern war statistisch signifikant (Ohmori et al., 2003).

Im In-vitro-Gentoxizitätstest (mit den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA 1538, mit einer Konzentration von 5 μ mol/Platte sowie mit und ohne metabolischer Aktivierung) zeigte sich in zwei unabhängigen Untersuchungen keine statistisch signifikante Erhöhung der Revertantenzahlen (Buhrke et al., 2013).

In-vitro-Untersuchungen der Wirkung von PFDA (0,1-10 μ g/ml) auf Zytokine in menschlichen peripheren Blutlymphozyten und menschlichen Leukämiezellen (THP-1) in Gegenwart von Lipopolysacchariden oder Phytohämagglutinin zeigten eine Hemmung des Tumornekrosefaktors- α , der Interleukine-6 und -10 und des Interferons- γ . In THP-1-Zellen

hemmte PFDA auch die NF- κ B-Aktivierung (eines spezifischen Transkriptionsfaktors) und verhinderte den I- κ B-Abbau (I- κ B ist als Enzymkomplex Teil der NF- κ B-Transduktionskaskade), aktivierte aber nicht den Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptor α (PPAR α ; Corsini et al., 2012).

Kudo et al. (2000) untersuchten die Stärke der Induktion einer Peroxisomen- β -Oxidation durch verschiedene PFC in vivo an der Leber von männlichen und weiblichen Ratten. Die Wirkung von PFDA war in den Männchen nur schwach ausgeprägt, in den Weibchen dagegen stark. In kultivierten Hepatozyten männlicher und weiblicher Ratten war die Induktion der peroxisomalen β -Oxidation dagegen gleich hoch.

In COS-1-Zellen, in die PPAR α -Plasmide der Maus oder des Menschen transfiziert waren, aktivierten 0,5-100 μ M PFDA die Luciferase der Maus-Plasmide im Vergleich zu den Kontrollen konzentrationsabhängig. PFDA zeigte von 13 getesteten PFC eine Wirkung im mittleren Bereich. Als einzige Verbindung war PFDA in Human-Plasmiden inaktiv (Wolf et al., 2008, 2012). Nach Buhrke et al. (2013) werden auch Human-PPAR α durch PFDA aktiviert, wenn auch am geringsten (verglichen mit den kürzerkettigen PFBA, PFHxA, PFHpA, PFOA oder PFNA).

Wielsøe et al. (2015) untersuchten eine Reihe von PFC in vitro auf die Auslösung von oxidativem Stress und DNA-Schäden in der menschlichen Leberzelllinie HepG2 in Konzentrationen von $2 \cdot 10^{-7}$ bis $2 \cdot 10^{-4}$ M (oxidativer Stress) oder $2 \cdot 10^{-5}$ M (DNA-Schäden). PFDA erhöhte die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS); die DNA-Schäden im Comet Assay waren nur schwach (nicht signifikant) ausgeprägt.

Im Steroidogenese-Test induzierte PFDA (wie auch PFUnA und PFDoA) mit einer menschlichen Nebennierenrinden-Karzinom-Zelllinie (NCI-H295R) die Bildung von 17 β -Estradiol; Progesteron- und Testosteronspiegel wurden nicht beeinflusst. PFDA reagierte auch nicht in Reportergergen-Tests mit humanen Androgen- oder Ah-Rezeptoren (Rosenmai et al., 2014).

Im Estrogen-Rezeptor-(ER-)Transactivation-Assay zeigte PFDA (ebenso wie die länger-kettigen PFUnA, and PFDoA sowie PFNA) in estrogensensitiven gentransformierten Mammakarzinomzellen (sogenannten MVLN-Zellen) keine estrogene Wirkung. Im Androgen-Rezeptor-(AR-)Transactivation-Assay wirkte PFDA (wie PFHxS, PFOA, PFOS und PFNA) konzentrationsabhängig als Antagonist (Kjeldsen und Bonfeld-Jørgensen, 2013).

In Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität nach Schlundsondengabe von PFDA an weiblichen C57BL/6N-Mäusen (10 – 14 Tiere pro Gruppe) an den Trächtigkeitstagen 6–15 (0,03, 0,3, 1, 3, 6,4, 12,8 mg/kg·d) zeigte sich maternal am Trächtigkeitstag 18 mit 12,8 mg/kg·d ein gegenüber den Kontrollen signifikant vermindertes Körpergewicht und mit 1 mg/kg·d ein signifikant erhöhtes relatives Lebergewicht. Reproduktionstoxisch zeigten sich eine erhöhte Rate an Resorptionen pro Wurf mit 19,1 % bei 6,4 mg/kg·d und 41,7 % bei 12,8 mg/kg·d, dosisabhängig ab 1 mg/kg·d signifikant verminderte Fetus-Körpergewichte und gegenüber der Kontrolle (im Mittel $7,1 \pm 0,3$) reduzierte sich die Zahl lebender Feten bei 6,4 mg/kg·d ($5,8 \pm 0,7$, nicht signifikant) und bei 12,8 mg/kg·d ($2,6 \pm 1,0$, signifikant; Harris und Birnbaum, 1989).

Das *Proposal for Harmonised Classification and Labelling (CLH report)* der *Swedish Chemicals Agency* zu *Nonadecafluorodecanoic Acid (PFDA) and its ammonium and sodium salts* schlägt nach einem *Read-across*-Verfahren eine Einstufung (und Kennzeichnung) vor als Carc. 2 (Kennzeichnung H351, kann vermutlich Krebs erzeugen) und Repr. 1B (H360Df, kann das Kind im Mutterleib schädigen, kann vermutlich die Fruchtbarkeit beeinträchtigen; SCA, 2015).

Begründung des GOW

Es liegen keine bewertungsrelevanten Studien mit subchronischer oder längerer oraler Exposition vor. Eine Ableitung eines humantoxikologisch begründeten TW_{LW} ist daher nicht möglich.

Nach dem GOW-Konzept (Grummt et al., 2013, UBA, 2003) ergibt sich für PFDA entsprechend der Datenlage (In-vitro-Genotoxizität negativ, In-vitro-Immuntoxizität positiv) ein GOW von 0,1-0,3 µg/l. Auf der Grundlage des Einstufungsvorschlages als vermutlich Krebs erzeugend, gestützt durch den Vorschlag der Einstufung als reproduktionstoxisch in die Kategorie Repr. 1B, wird ein GOW von 0,1 µg/L empfohlen.

Quantitative humantoxikologische Bewertungen anderer Institutionen

Die ATSDR (2009) stellt fest, dass die Datenlage zu PFDA nicht ausreicht, um ein *minimal risk level* abzuleiten.

Literatur

ATSDR (2009): Draft toxicological profile for perfluoroalkyls. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp200.pdf>

Buhrke, T., Kibellus, A., Lampen, A. (2013): In vitro toxicological characterization of perfluorinated carboxylic acids with different carbon chain lengths. *Toxicol. Lett.* 218, 97-104

Bull, S., Burnett, K., Vassaux, K., Ashdown, L., Brown, T., Rushton, L. (2014): Extensive literature search and provision of summaries of studies related to the oral toxicity of perfluoroalkylated substances (PFASs), their pre-cursors and potential replacements in experimental animals and humans, EFSA supporting publication 2014: EN-572. <http://www.efsa.europa.eu/de/supporting/doc/572e.pdf>

Corsini, E., Sangiovanni, E., Avogadro, A., Galbiati, V., Viviani, B., Marinovich, M., Galli, C.L., Dell'Agli, M., Germolec, D.R. (2012): In vitro characterization of the immunotoxic potential of several perfluorinated compounds (PFCs). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 258, 248-255

Grummt, T., Kuckelkorn, J., Bahlmann, A. et al. (2013): Tox-Box: securing drops of life - an enhanced health-related approach for risk assessment of drinking water in Germany Tox-Box: Die Tropfen des Lebens bewahren - Gesundheitsbasierte Risikobewertung für Trinkwasser in Deutschland, *Environmental Sciences Europe*, 25, 27 - 34

Harris, M.W., Birnbaum, L.S. (1989): Developmental toxicity of perfluorodecanoic acid in C57BL/6N mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 12, 442-448

Kjeldsen, L.S., Bonefeld-Jørgensen, E.C. (2013): Perfluorinated compounds affect the function of sex hormone receptors. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 20, 8031-8044

Kudo, N., Bandai, N., Suzuki, E., Katakura, M., Kawashima, Y. (2000): Induction by perfluorinated fatty acids with different carbon chain length of peroxisomal beta-oxidation in the liver of rats. *Chem. Biol. Interact.* 124, 119-32

Ohmori, K., Kudo, N., Katayama, K., Kawashima, Y. (2003): Comparison of the toxicokinetics between perfluorocarboxylic acids with different carbon chain length. *Toxicology*, 184, 135-140

Rosenmai, A.K., Trier, X., Taxvig, C., van Vugt-Lussenburg, B.M.A., Vinggaard, A.M. (2014): Fluorinated compounds and technical mixtures for use in food contact materials have estrogenic activity in an in vitro screening. Manuskript in Vorbereitung. Veröffentlicht in: *Compounds in food packaging materials – Toxicological profiling of knowns and unknowns*. Anna Kjerstine Rosenmai. PhD Thesis. DTU Food – National Food Institute, Technical University of Denmark. ISBN 978-87-93109-29-2. DK-Søborg: Oktober 2014. http://orbit.dtu.dk/files/107073980/phd_thesis_all_included.pdf

SCA (2015): CLH report for Nonadecafluorodecanoic Acid (PFDA) and its ammonium and sodium salts. Swedish Chemicals Agency. <http://echa.europa.eu/documents/10162/3e08ce73-4b1a-444f-ac15-2c130616341c>

UBA (2003): Bewertung der Anwesenheit teil- oder nicht bewertbarer Stoffe im Trinkwasser aus gesundheitlicher Sicht. Umweltbundesamt. Bundesgesundheitsbl. - Gesundheitsforsch. – Gesundheitsschutz, 46, 249–251

Wielsøe, M., Long, M., Ghisari, G., Bonefeld-Jørgensen, E.C. (2015): Perfluoroalkylated substances (PFAS) affect oxidative stress biomarkers in vitro. *Chemosphere* 129, 239-245

Wolf, C.J., Schmid, J.E., Lau, C., Abbott, B.D. (2012): Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR α) by perfluoroalkyl acids (PFAAs): Further investigation of C4–C12 compounds. *Reprod. Toxicol.* 33, 546-551

Wolf, C.J., Takacs, M.L., Schmid, J.E., Lau, C., Abbott, B.D. (2008): Activation of Mouse and Human Peroxisome Proliferator Activated Receptor Alpha by Perfluoroalkyl Acids of Different Functional Groups and Chain Lengths. *Toxicol. Sci.* 106 (1), 162–171

8 Perfluorbutansulfonsäure, PFBS (375-73-5)

Die In-vitro-Untersuchung der Induktion oxidativer DNA-Schäden und des Potentials zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (*reactive oxygen species*, ROS) in den menschlichen Hepatomzellen Hep G2 von bis zu 2000 μ M PFBS zeigte im Vergleich zu den Kontrollen keine Effekte (Eriksen et al., 2010).

Eine Studie zur Pharmakokinetik von Kalium-PFBS (K-PFBS) in Ratten, Affen und dem Menschen untersuchte die Elimination nach oraler und intravenöser (i.v.) Gabe in Ratten und nach i.v.-Gabe in Javaneraffen (*Macacus cynomolgus*, Makaken; $n = 3$ pro Geschlecht) sowie die Serumhalbwertszeiten in fünf Männern und einer Frau, die am Arbeitsplatz exponiert waren. Auch wurden die PFBS-Konzentrationen im Serum und Urin gemessen, in der Ratte auch in der Leber und den Faeces. In Ratten war die mittlere Eliminationshalbwertszeit nach i.v.-Gabe von 30 mg/kg K-PFBS in den Männchen $4,51 \pm 2,22$ h und in den Weibchen $3,96 \pm 0,21$ h; nach oraler Gabe der gleichen Dosis $4,68 \pm 0,43$ h (Männchen) und $7,42 \pm 0,79$ h (Weibchen). Mit geringerer einmaliger PFBS-Dosis nimmt auch die mittlere Halbwertszeit ab (Männchen 2,1 h, Weibchen 0,64 h aufgrund einer i.v.-Gabe von 10 mg/kg, Konfidenzintervalle nicht angegeben; Chengelis et al., 2009). In den Affen lagen die entsprechenden Werte nach i.v.-Gabe von 10 mg/kg PFBS in den Männchen bei $95,2 \pm 27,1$ h und in den Weibchen bei $83,2 \pm 41,9$ h. Obwohl die Unterschiede in den Eliminationshalbwertszeiten der Ratten-Männchen und -Weibchen nicht statistisch signifikant waren, war die Ausscheidung (*Clearance*) in den weiblichen Ratten signifikant höher (469 ± 40 ml/h) als in den männlichen (119 ± 34 ml/h) und das Konzentrations-Zeit-Produkt (*area under the curve*, AUC) für männliche Ratten signifi-

kant größer ($294 \pm 77 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) als für die weiblichen ($65 \pm 5 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede wurden in den Affen nicht beobachtet. Bei den über ihren Arbeitsplatz exponierten fünf Männern und der einen Frau lag die Serumhalbwertszeit bei bis zu 180 Tagen, das geometrische Mittel bei 25,8 Tagen (95 %-Vertrauensintervall 16,6 - 40,2 Tage; Olsen et al., 2009).

An Ratten wurde mit K-PFBS eine Schlundsondenstudie über 90 Tage durchgeführt. Es wurden K-PFBS-Dosen von 60, 200, und 600 mg/kg·d verabreicht. Als toxikologische Endpunkte wurden neben klinischen Beobachtungen der Futterverbrauch und das Körpergewicht registriert sowie makro- und mikroskopische Pathologie, klinische Chemie, und Hämatologie durchgeführt. In den Gruppen mit 60 und 200 mg/kg·d wurden zusätzlich Nasenhöhlen und -muschel, Magen und Nieren histologisch untersucht. Die K-PFBS-Applikation zeigte keine Wirkung auf die Sterblichkeit, das Körpergewicht oder neurologische Parameter. Erythrozytenzahl (in der 600 mg/kg·d-Gruppe), Hämoglobin und Hämatokritwerte waren in den Männchen mit 200 oder 600 mg/kg·d signifikant reduziert (Hämoglobin in g/dl: Kontrolle: $16,4 \pm 0,96$; 60 mg/kg·d: $16,0 \pm 0,41$; 200 mg/kg·d: $15,6 \pm 0,48$, $p \leq 0,05$; 600 mg/kg·d: $15,5 \pm 0,78$, $p \leq 0,05$; Hämatokritwerte in %: Kontrolle: $44,2 \pm 2,32$; 60 mg/kg·d: $42,7 \pm 1,44$; 200 mg/kg·d: $41,9 \pm 1,50$, $p \leq 0,05$; 600 mg/kg·d: $40,9 \pm 2,24$, $p \leq 0,01$). Die weiblichen Ratten zeigten in dieser Studie bis zur höchsten Dosis von 600 mg/kg·d keine signifikanten Effekte. Für die männlichen Ratten lag der NOAEL bei 60 mg/kg·d aufgrund der hämatologischen Effekte bei der nächst höheren Dosis (200 mg/kg·d; Lieder et al., 2009a).

Ebenfalls mit K-PFBS wurde eine Zwei-Generationen-Studie mit der Ratte durchgeführt. Den Männchen und den Weibchen der Parentalgeneration (P) wurden über eine Schlundsonde 30, 100, 300 und 1000 mg/kg·d K-PFBS über zehn Wochen vor und während der Paarung sowie während der Trächtigkeit und Laktation (Weibchen) verabreicht. Die erste Filialgeneration (F₁) wurde ab der Entwöhnung vergleichbar dosiert. Die zweite Filialgeneration (F₂) wurde nicht mehr direkt exponiert und die Studie drei Wochen nach ihrer Geburt beendet. Registriert wurden das Körpergewicht und der Nahrungsmittelverbrauch, klinische Anzeichen, Östruszyklus, Spermienqualität, Schwangerschaft, Geburt, Wurfgröße und Entwicklungsparameter wurden untersucht. Eine adverse Wirkung war weder in der P- noch in der F₁-Generationen mit 100 mg/kg·d erkennbar (NOAEL). In den Dosisgruppen mit 300 und 1000 mg/kg·d ergaben sich bei den Männchen erhöhte Lebergewichte (absolut und relativ) und korrespondierend ein vermehrtes Auftreten adaptiver hepatozellulärer Hypertrophie sowie bei Männchen und Weibchen vermehrtes Auftreten minimaler bis leichter mikroskopischer Befunde in Nierenmark und Nierenpapillen. Weder in der P- noch in der F₁-Generation wurden K-PFBS-bedingte (biologisch relevante) Effekte auf die Fruchtbarkeit, Fortpflanzung oder auf die entsprechenden Parameter gesehen. Über die Zwei-Generationen-Studie gab es keine K-PFBS-bedingten Effekte auf die Überlebensrate der Nachkommen. Wurfgröße und durchschnittliches Geburtsgewicht pro Wurf waren in keiner Dosisgruppe statistisch signifikant verschieden von den Kontrollen. In der F₁-Generation war das schließliche Körpergewicht in den Männchen der Gruppe mit 1000 mg/kg·d reduziert und damit mög-

licherweise zusammenhängend war bei dieser Dosis auch die Präputial-Separation (Lösen der Vorhaut) um etwa zwei Tage verzögert. In den F₁-Weibchen wurden im Wesentlichen keine Effekte beobachtet, die F₂-Nachkommen hatten normale Körpergewichte. Nach Angaben der Autoren (Lieder et al., 2009b) war der reproduktive NOAEL in beiden Generationen > 1000 mg/kg-d.

Wurde K-PFBS männlichen Mäusen über 4 - 6 Wochen täglich 30 mg/kg-d mit dem Futter verabreicht, wurde eine Verringerung des Plasmatriglycerids (- 37 %) und des non-HDL-Cholesterins (*non-high-density lipoprotein*; - 28 %) sowie eine erhöhte Ausscheidung von (radioaktiv markiertem) Triolein (- 51 %) gefunden (Bijland et al., 2011).

In COS 1-Zellen, in die PPAR α -Plasmide der Maus oder des Menschen transferiert waren, aktivierten 1-250 μ M PFBS die Luciferase der Plasmide sowohl der Maus als auch des Menschen im Vergleich zu den Kontrollen konzentrationsabhängig. Der Human-PPAR α reagierte auf PFBS (anders als auf die untersuchten perfluorierten Carbonsäuren) empfindlicher als der PPAR α der Maus (Wolf et al., 2008, 2012).

Slotkin et al. (2008) untersuchten die In-vitro-Neurotoxizität von PFBS an neuronalen PC12-Zellen in Konzentrationen bis zu 250 μ M, einem Standard-in-vitro-Modell für die neuronale Entwicklung. Geprüft wurden die Hemmung der DNA-Synthese, Defizite in Zellzahl und Wachstum, oxidativer Stress, eine reduzierte Zellviabilität (Funktionsfähigkeit) und eine Verschiebung bei der Differenzierung der Neurotransmitter Dopamin (DA) und Acetylcholin (ACh). In undifferenzierten Zellen wurden DNA-Synthese, Zellzahl und Lipidperoxidation durch PFBS nicht signifikant verändert. In differenzierenden Zellen war dagegen die Zellzahl bei gleichbleibendem DNA-Gehalt erhöht, ebenso die Lipidperoxidation, aber ohne Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit. Die Differenzierung beider Neurotransmitter DA und ACh wurde durch PFBS gleichermaßen konzentrationsabhängig verringert (im Unterschied zu den übrigen getesteten Substanzen PFOA, PFOS oder PFOSA). Die Autoren schließen daraus, dass es keinen gemeinsamen Neurotoxizitäts-Wirkungsmechanismus der perfluorierten Substanzen gibt.

Im Gegensatz zu PFOS und PFOA hemmte K-PFBS in vitro die Aktivität von 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase und 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase in Mikrosomen von Human- und Ratten-Testes bei 250 μ M nicht (Zhao et al, 2010). Auch der Glucocorticoid-Metabolismus (eines Steroidhormons aus der Nebennierenrinde) in Human- und Ratten-Nierenmikrosomen wird durch PFBS nur wenig gestört (Zhao et al., 2011).

In JEG-3-Choriokarzinomzellen humaner Plazenta hemmte PFBS dosisabhängig die CYP19-Aromatase-Aktivität (die Aromatase katalysiert in Wirbeltieren die Umsetzung oder Aromatisierung von Testosteron zu Estradiol und von Androstendion zu Estron), ein Hinweis auf eine Wirkung des PFBS auf das hormonelle Gleichgewicht zwischen Androgenen und Estrogenen. Die Autoren Gorrochategui et al. (2014) stellen fest, dass PFBS in diesen Zellen bereits bei sehr niedrigen Konzentrationen wirkte, obwohl die PFBS-Aufnahme nur gering war.

Begründung des TW_{LW}

Die Studie von Bijland et al. (2011) verweist auf eine niedrigere für einen TW_{LW} relevante Dosis als die Studie von Lieder et al. (2009a). Da jedoch dort nur eine Dosis eingesetzt wurde und die beschriebenen Effekte hinsichtlich ihrer Adversität unklar sind, kann sie nicht einer TW_{LW} -Begründung zugrunde gelegt werden.

Auf der Grundlage des NOAEL aus der Studie von Lieder et al. (2009a) in Höhe von 60 mg/kg·d lässt sich nach Einrechnung einer Zeitextrapolation (Faktor 10 für die Übertragung des NOAELs aus einer 90 Tagesstudie auf eine lebenslange Exposition), einer Inter-speziesextrapolation (für die Toxikokinetik entsprechend der Eliminationshalbwertszeiten Mensch/Ratte [Mittel von ♀ und ♂]: 620 h ($\approx 25,6$ d) / 4,25 h = Faktor 146, und für die Toxikodynamik Faktor 2,5) sowie der Intraspeziesunterschiede (Faktor 10, jeweils $10^{0,5}$ oder 3,16 für die toxikokinetischen und toxikodynamischen Unterschiede; WHO, 2005) eine humanäquivalente Dosis von 1,64 µg/kg·d errechnen. Daraus ergibt sich mit den üblichen Eckdaten (70 kg Körpergewicht, 2 Liter Trinkwasserverbrauch pro Tag, 10 % Allokation der tolerablen Körperdosis nur für das Trinkwasser) ein TW_{LW} von (5,74 oder aufgerundet) 6 µg/l.

Quantitative humantoxikologische Bewertungen anderer Institutionen

Das MDH (2011) leitete Standards für die nicht krebserregende Wirkung des PFBS im Grundwasser ab. Für eine chronische Exposition ermittelte es auf der Grundlage eines Startpunktes von 60 mg/kg·d aus der 90-Tages-Studie mit Ratten von Lieder et al. (2009a) unter Umrechnung auf eine humanäquivalente Dosis (Divisor 142 wegen unterschiedlicher Eliminationshalbwertszeiten zur Extrapolation von der männliche Ratte auf den Menschen) von 0,42 mg/kg·d und Einrechnung eines Extrapolationsfaktors von 90 (Faktor 3 für die Zeitextrapolation, Faktor 3 für toxikodynamische Inter-speziesunterschiede, Faktor 10 für die Intraspeziesvariabilität) und eines Sicherheitsfaktors 3 für die ungenügende Datenlage eine insoweit akzeptable Dosis von 1,4 µg/kg·d. Rechnerisch ergibt sich allerdings 1,56 µg/kg·d. Mit einer Allokation von 20 % und einer Trinkwasser-Aufnahmerate von 0,043 l/kg·d ergibt sich aus dieser Referenzdosis des MDA ein *Health Risk Limit* von (6,51 µg/l oder aufgerundet) 7 µg/l.

Literatur

Bijland, S., Rensen P.C.N., Pieterman, E.J., Maas, A.C.E., van der Hoorn, J. ., van Erk, M.J., Havekes, L.M., van Dijk, K.W., Chang, S.-C., Ehresman, D.J., Butenhoff, J.L., Princen, H.M.G. (2011): Perfluoroalkyl Sulfonates Cause Alkyl Chain Length-Dependent Hepatic Steatosis and Hypolipidemia Mainly by Impairing Lipoprotein Production in APOE*3-Leiden CETP Mice. *Toxicol. Sci.* 123 (1), 290 - 303

Chengelis, C.P., Kirkpatrick, J.B., Myers, N.R., Shinohara, M., Stetson, P.L., Sved, D.W. (2009): Comparison of the toxicokinetic behaviour of perfluorohexanoic acid (PFHxA) and nonafluorobutane-1-sulfonic acid (PFBS) in cynomolgus monkeys and rats. *Reprod. Toxicol.* 27, 400-406

Eriksen, K.T., Raaschou-Nielsen, O., Sørensen, M., Roursgaard, M., Loft, S., Møller, P. (2010): Genotoxic potential of the perfluorinated chemicals PFOA, PFOS, PFBS, PFNA and PFHxA in human HepG2 cells. *Mutat. Res. – Gen. Tox. En.* 700 (1–2), 39–43

- Gorrochategui, E., Pérez-Albaladejo, E., Casas, J., Lacorte, S., Porte C. (2014): Perfluorinated chemicals: differential toxicity, inhibition of aromatase activity and alteration of cellular lipids in human placental cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 277(2), 124-130
- Lieder, P.H., Chang, S.-C., York, R.G., Butenhoff J.L. (2009a): Toxicological evaluation of potassium perfluorobutanesulfonate in a 90-day oral gavage study with Sprague–Dawley rats. *Toxicology* 255, 45–52
- Lieder, P. H., York, R. G., Hakes, D. C., Chang, S.-C., Butenhoff J. L. (2009b): A two-generation oral gavage reproduction study with potassium perfluorobutanesulfonate (K+PFBS) in Sprague Dawley rats. *Toxicology* 259, 33–45
- MDH (2011): Health Risk Limits for Groundwater, Perfluorobutane sulfonate. Minnesota Department of Health; <http://www.health.state.mn.us/divs/eh/risk/guidance/gw/pfbs.pdf>
- Olsen, G. W., Chang, S.-C., Noker, P. E., Gorman, G. S., Ehresman, D. J., Lieder, P. H., Butenhoff, J. L. (2009): A comparison of the pharmacokinetics of perfluorobutanesulfonate (PFBS) in rats, monkeys, and humans. *Toxicology* 256, 65–74
- Slotkin, T., MacKillop, E., Melnick, R., Thayer, K., Seidler, F. (2008): Developmental neurotoxicity of perfluorinated chemicals modeled in vitro. *Environ. Health Perspect.* 116, 716-722
- WHO (2005): Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: guidance document for use of data in dose/concentration-response assessment. World Health Organization, IPCS harmonization project document no. 2; http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241546786_eng.pdf?ua=1
- Wolf, C.J., Takacs, M.L., Schmid, J.E., Lau, C., Abbott, B.D. (2008): Activation of Mouse and Human Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha by Perfluoroalkyl Acids of Different Functional Groups and Chain Lengths. *Toxicol. Sci.* 106 (1), 162–171
- Wolf, C.J., Schmid, J.E., Lau, C., Abbott, B.D. (2012): Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPARα) by perfluoroalkyl acids (PFAAs): Further investigation of C4–C12 compounds. *Reprod. Toxicol.* 33, 546-551
- Zhao, B., Hu, G.X., Chu, Y., Jin, X., Gong, S., Akingbemi, B.T., Zhang, Z., Zirkin, B.R., Ge, R.S. (2010): Inhibition of human and rat 3β-hydroxysteroid dehydrogenase and 17β-hydroxysteroid dehydrogenase 3 activities by perfluoroalkylated substances. *Chem. Biol. Interact.* 188, 38-43
- Zhao, B., Lian, Q., Chu, Y., Hardy, D.O., Li, X.K., Ge, R.S. (2011): The inhibition of human and rat 11β-hydroxysteroid dehydrogenase 2 by perfluoroalkylated substances. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 125, 143-147

9 Perfluorhexansulfonsäure, PFHxS (355-46-4)

Ein Überblick über die humantoxikologischen Daten zu PFHxS findet sich bei ATSDR (2009) und Bull et al. (2014).

Die Halbwertszeit war nach einer einmaligen oralen Dosis von 10 mg/kg·d in weiblichen Ratten (nur zwei Tiere) $0,83 \pm 0,53$ Tage. Nach Messungen während einer 10wöchigen Abklingzeit war die erste Halbwertszeit der biphasischen Elimination für weibliche Ratten 1,64 Tage und für männliche Ratten 1 Tag; aus der zweiten Phase resultiert für die Männchen eine Halbwertszeit von $29,1 \pm 0,6$ Tagen, für die Weibchen war eine solche Abschätzung nicht möglich. Nach einer einmaligen i.v.-Dosis von 10 mg/kg·d war die Halbwertszeit bei den weiblichen Ratten $1,83 \pm 0,26$ Tage (und in einem Männchen 6,83 Tage). In der weiblichen Maus wurde eine Halbwertszeit nach einer einmaligen Dosis von 1 mg/kg·d mit 34,85 Tagen und nach 20 mg/kg·d mit 26,81 Tagen, in der männlichen Maus nach 1 mg/kg·d mit 30,5 Tagen und nach 20 mg/kg·d mit 27,97 Tagen festgestellt.

In Javaneraffen (*Macacus cynomolgus*, Makaken; $n = 3$ pro Geschlecht) betrug die Halbwertszeit nach einer einmaligen i.v.-Dosis von 10 mg/kg·d 87 ± 27 Tage in den Weibchen und 141 ± 30 Tage in den Männchen (Sundström et al., 2012).

Für den Menschen wurde durch Untersuchungen nach Arbeitsplatzexposition ($n = 26$) eine Eliminationshalbwertszeit (geometrisches Mittel) von 7,3 Jahren (95%-CI 5,8–9,2 Jahre; in Tagen: 2.662, 95%-CI 2.112–3.355) abgeschätzt (Olsen et al., 2007). Zhang et al. (2013) ermittelten für ein Kollektiv von 64 Männern und älteren Frauen aus der Bevölkerung Chinas eine Eliminationshalbwertszeit (geometrisches Mittel) von 25 Jahren (Standardabweichung 3,9 Jahre). Jüngere Frauen hatten eine signifikant kürzere Eliminationshalbwertszeit (geometr. Mittel 7,1 Jahre, Standardabweichung 0,6 Jahre; $n = 19$).

Nach Lau et al. (2007) bewirkte PFHxS in der Leber von Ratten und Mäusen als Folge einer Peroxisomen-Proliferation eine Erhöhung der Aktivität des Enzyms CoA-Oxidase.

PFHxS aktivierte den Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptor PPAR α in COS-1-Zellen, in die PPAR α -Plasmide der Maus oder des Menschen transfiziert waren, in vergleichbarer Weise bei 76 μ M im Falle der Maus-Plasmide und bei 81 μ M im Falle der Menschen-Plasmide (Wolf et al., 2008). Mit PPAR α -Plasmiden der Maus wurde die Konzentrationsabhängigkeit bis 2048 μ M gezeigt; binäre Mischungen von PFHxS und PFOA wirkten in niedrigen Konzentrationen additiv (Wolf et al., 2014).

Wielsøe et al. (2015) untersuchten eine Reihe von PFC in vitro auf die Auslösung von oxidativem Stress und DNA-Schäden in der menschlichen Leberzelllinie HepG2 in Konzentrationen von $2 \cdot 10^{-7}$ bis $2 \cdot 10^{-4}$ M (oxidativer Stress) oder $2 \cdot 10^{-5}$ M (DNA-Schäden). PFHxS erhöhte die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) konzentrationsabhängig, ebenso die DNA-Schäden im Comet Assay. Die DNA-Schäden (angegeben als mittleres Perzentil der Schweif-Intensität) erhöhten sich mit der höchsten Konzentration gegenüber der Lösemittelkontrolle um das 4,5-Fache.

Wurde 6 mg/kg·d Kalium-PFHxS männlichen Mäusen über 4 - 6 Wochen täglich mit dem Futter verabreicht, wurden unter Anderem reduziertes Plasmatriglycerid (- 59 %) und (*non-high-density lipoprotein*) non-HDL-Cholesterin (- 68 %), (*high-density lipoprotein*) HDL-Cholesterin (- 62 %), Gesamt-Cholesterin (- 67 %), die Halbwertszeit markierten Trioleins (- 61 %) und eine erhöhte Aktivität der Lipoproteinlipase (+ 74 %) gemessen (Bjland et al., 2011).

Die Reproduktions- und Entwicklungstoxizität von PFHxS wurde von Butenhoff et al. (2009) untersucht. Dafür wurde 15 Ratten pro Geschlecht und Dosisgruppe (0,3, 1, 3, und 10 mg/kg·d per Schlundsonde Kalium-Perfluorhexansulfonat (K-PFHxS) gegeben, den Weibchen 14 Tage vor der Verpaarung während der Paarungszeit und Trächtigkeit sowie über 21 Tage der Laktation, die Männchen wurden über mindestens 42 Tage exponiert. Untersucht wurden Fortpflanzungserfolg, klinische Befunde, Körpergewicht, Futterverbrauch, Sexualzyklus, Verhaltensparameter, makro- und mikroskopische Anatomie ausgewählter Organe, Sperma, Blutparameter, klinische Pathologie sowie Konzentration von PFHxS in Serum und der Leber. Es zeigten sich keine reproduktions- oder entwicklungstoxischen Effekte und keine behandlungsbedingten Effekte in den Muttertieren oder ihren Nachkommen. In den F₀-Männchen zeigte sich für jede Dosisgruppe

ein signifikant jedoch nicht eindeutig dosisabhängig vermindertes Gesamtcholesterin im Serum (in mg/dl: Kontrolle: 57 ± 8 , 0,3 mg/kg·d: 41 ± 11 , $p \leq 0,01$; 1,0 mg/kg·d: 46 ± 12 , $p \leq 0,05$; 3,0 mg/kg·d: 43 ± 13 , $p \leq 0,01$; 10 mg/kg·d: 33 ± 7 , $p \leq 0,01$), mit Dosierungen von 0,3, 3, und 10 mg/kg·d (nicht aber mit 1 mg/kg·d) eine verminderte Prothrombinzeit (als Maß für die Blutgerinnung), mit 3 und 10 mg/kg·d vergrößertes relatives Lebergewicht und ein erhöhtes Verhältnis des Lebergewichts zum Gehirngewicht, eine centrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie, Hyperplasie der follikularen Zellen der Schilddrüse sowie ein verminderter Hämatokrit.

Im Estrogen-Rezeptor-(ER-)Transactivation-Assay zeigte PFHxS (ebenso wie PFOA und PFOS) in estrogen-sensitiven gentransformierten Mammakarzinomzellen (sogenannten MVLN-Zellen) eine schwache estrogene Wirkung (10^{-6} -fach geringer als 17β -Estradiol). Im Androgen-Rezeptor-(AR-)Transactivation-Assay wirkte PFHxS konzentrationsabhängig als Antagonist (Kjeldsen und Bonfeld-Jørgensen, 2013).

K-PFHxS hemmte bei 250 μ M nicht die Aktivität von 3β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase und 17β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase in Mikrosomen von Human- und Ratten-Testes (Zhao et al, 2010). Auch der Glucocorticoid-Metabolismus in Human- und Ratten-Nierenmikrosomen wird durch PFHxS nur mäßig gestört (Zhao et al., 2011).

Begründung des TW_{LW}

Zu PFHxS liegen keine toxikologischen Daten nach ausreichend langer (90 d) oraler Exposition vor. Eine TW_{LW}-Ableitung ist daher nur eingeschränkt möglich.

Wird ersatzweise die Studie mit etwa 42-tägiger Schlundsondenexposition von Butenhoff et al. (2009) herangezogen, muss ein NOAEL von 1 mg/kg·d zugrunde gelegt werden. Die hämatologische Wirkung (verminderte Prothrombinzeit) bei 0,3 mg/kg·d war nicht dosisabhängig, sie wird deshalb hier nicht berücksichtigt. Von 1 mg/kg·d ausgehend müsste mit einem Faktor für die Zeitextrapolation von 15 (größer als der übliche Faktor 10 für die Extrapolation einer 90-Tages-Studie), für die Interspeziesvariabilität bei der Toxikokinetik von 1.331 (Halbwertszeit Mensch 2.662 Tage zu Halbwertszeit Ratte etwa 2 Tage), bei der Toxikodynamik 2,5 (trotz der höheren PPAR α -bedingten Empfindlichkeit der Ratte bei hepatozellulärer Hypertrophie wegen der bei gleicher Dosis ebenfalls Auftretenden Hyperplasie der follikularen Zellen der Schilddrüse und des verminderten Hämatokrit) und 10 für die Interspeziesvariabilität (jeweils $10^{0,5}$ oder 3,16 für die toxikokinetischen- und toxikodynamischen Unterschiede; WHO, 2005) gearbeitet werden. Es ergäbe sich damit ein Gesamtfaktor von 499.125 und eine humanbezogene tolerable Dosis von 2 ng/kg·d. Die dazu gehörende Trinkwasserkonzentration wäre 7 ng/l. Der sehr hohe Gesamt-Extrapolationsfaktor, die Unklarheiten in der Eliminationskinetik bei der Ratte und nicht zuletzt die Datenlage zur Halbwertszeit in Ratten, die auf nur sehr wenigen Tieren beruht, unterstreichen die unsichere Datenlage.

Für eine Ableitung aufgrund der biphasischen Elimination für die männliche Ratte mit einer Halbwertszeit von 30 Tagen würde sich bei sonst gleichen Extrapolationsfaktoren (s. oben) nur der Faktor für die unterschiedliche Toxikokinetik von 1.331 auf 90 ändern

(Halbwertszeit Mensch 2.662 Tage zu Halbwertszeit Ratte etwa 30 Tage entspricht 88,7). Es ergäbe sich ein Gesamtfaktor von 33.750. Von 1 mg/kg·d ausgehend resultiert eine humanbezogene tolerable Dosis von etwa 30 ng/kg·d und eine dazugehörige Trinkwasserkonzentration von (103,7 ng/l oder) rund 100 ng/l.

Auch für die Bestimmung eines GOW (Grummt et al., 2013, UBA, 2003) gibt es kaum Anhaltspunkte. Aufgrund der Hinweise auf ein gentoxisches Wirkpotential (Wielsøe et al., 2015) und der Hinweise auf eine relativ lange Eliminationshalbwertszeit in einem Kollektiv der Allgemeinbevölkerung (Zhang et al., 2013), wird hier abweichend vom bisherigen Vorschlag des UBA (2011) und von Wilhelm et al. (2010) ein GOW von 0,1 µg/L vorgeschlagen.

Dass der GOW mit dem humantoxikologisch abgeleiteten TW_{LW} identisch ist, ist neben dem hohen Extrapolationsfaktor ein Hinweis darauf, dass die Datenlage zur Beurteilung der PFHxS kaum ausreicht. Andererseits scheint eine Risikounterschätzung aber wenig wahrscheinlich, so dass der resultierende Wert von 0,1 µg/l als TW_{LW} noch akzeptiert werden kann.

Quantitative humantoxikologische Bewertungen anderer Institutionen

Die LUBW (2014) stellt zur Frage einer Geringfügigkeitsschwelle für die Beurteilung von Grundwasserkontaminationen folgende Analogiebetrachtung an: Ähnlich wie im Fall des PFBA ist auch für andere Perfluoralkan-Carbonsäuren ein wesentlicher Unterschied die Ausscheidungsgeschwindigkeit aus dem menschlichen Körper, die von der Anzahl der perfluorierten Kohlenstoffatome abhängt. Die LUBW lehnt sich im Weiteren an die Betrachtung von Lud et al. (2010) an, die für die Carbonsäuren mit vier bis acht perfluorierten C-Atomen folgende Abstufung der Ausscheidungsgeschwindigkeiten für möglich halten: $PFBS \leq PFPS \ll PFHxS \approx PFHpS \approx PFOS$. Weiterhin wird analog zum Vorgehen bei PFBA auch für PFHxS eine der PFOS (und PFOA) vergleichbare Wirkstärke angenommen und aufgrund einer vermutlich ähnlich langsamen Ausscheidungsgeschwindigkeit der Trinkwasser-Leitwert für PFOS (0,3 µg/L) auf PFHxS übertragen.

Das MDH (2009) veröffentlichte ein *Health Risk Limits for Groundwater*-Dokument zu PFHxS, konnte es aus Mangel an Daten aber nicht quantitativ bewerten.

Literatur

ATSDR (2009): Draft toxicological profile for perfluoroalkyls, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp200.pdf>

Bijland, S., Rensen, P.C.N., Pieterman, E.J., Maas, A.C.E., van der Hoorn, J.W., van Erk, M.J., Havekes, L.M., van Dijk, K.W., Chang, S.C., Ehresman, D.J., Butenhoff, J.L., Princen, H.M.G. (2011): Perfluoroalkyl sulfonates cause alkyl chain length-dependent hepatic steatosis and hypolipidemia mainly by impairing lipoprotein production in APOE*3-leiden CETP mice. *Toxicol. Sci.* 123, 290-303

Bull, S., Burnett, K., Vassaux, K., Ashdown, L., Brown, T., Rushton, L. (2014): Extensive literature search and provision of summaries of studies related to the oral toxicity of perfluoroalkylated substances (PFASs), their pre-cursors and potential replacements in experimental animals and humans, EFSA supporting publication 2014: EN-572, <http://www.efsa.europa.eu/de/supporting/doc/572e.pdf>

- Butenhoff, J.L., Chang, S.C., Ehresman, D.J., York, R.G. (2009): Evaluation of potential reproductive and developmental toxicity of potassium perfluorohexanesulfonate in Sprague Dawley rats. *Reprod. Toxicol.* 27 (3-4), 331-341
- Grummt, T., Kuckelkorn, J., Bahlmann, A. et al. (2013): Tox-Box: securing drops of life - an enhanced health-related approach for risk assessment of drinking water in Germany Tox-Box: Die Tropfen des Lebens bewahren - Gesundheitsbasierte Risikobewertung für Trinkwasser in Deutschland. *Environmental Sciences Europe* 25, 27-34
- Kjeldsen, L.S., Bonefeld-Jørgensen, E.C. (2013): Perfluorinated compounds affect the function of sex hormone receptors. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 20, 8031-8044
- Lau, C., Anitole, K., Hodes, C., Lai, D., Pfahles-Hutchens, A., Seed, J. (2007): Perfluoroalkyl acids: a review of monitoring and toxicological findings. *Toxicol. Sci.* 99 (2), 366-394
- LUBW (2014): PFC-Prüfwerte für die Kontaminationspfade Boden – Mensch und Boden – Grundwasser. Gutachten im Auftrag des Ministeriums für Umwelt, Klima und Energiewirtschaft (UM) Baden-Württemberg. Bearbeitung: Dr. K.T. v.d. Trenck, Landesanstalt für Umwelt, Messungen und Naturschutz Baden-Württemberg. Karlsruhe, unveröffentlicht, Stand: 5.8.2014
- MDH (2009): Health Risk Limits for Groundwater, Perfluorohexane sulfonate. Minnesota Department of Health (expiration Date September 2014). <http://www.health.state.mn.us/divs/eh/risk/guidance/gw/pfhxs.pdf>
- Olsen, G.W., Burris, J.M., Ehresman, D.J., Froehlich, J.W., Seacat, A.M., Butenhoff, J.L., Zobel, L.R. (2007): Half-Life of Serum Elimination of Perfluorooctanesulfonate, Perfluorohexanesulfonate, and Perfluorooctanoate in Retired Fluorochemical Production Workers. *Environ. Health Perspect.* 115 (9), 1298-1305
- Sundström, M., Chang, S.C., Noker, P.E., Gorman, G.S., Hart, J.A., Ehresman, D.J., Bergman, T., Butenhoff, J.L. (2012): Comparative pharmacokinetics of perfluorohexanesulfonate (PFHxS) in rats, mice, and monkeys. *Reprod. Toxicol.* 33, 441-451
- Wilhelm, M., Bergmann, S., Dieter, H.H. (2010): Occurrence of perfluorinated compounds (PFCs) in drinking water of North Rhine-Westphalia, Germany and new approach to assess drinking water contamination by shorter-chained C4–C7 PFCs. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 213, 224–232
- UBA (2003): Bewertung der Anwesenheit teil- oder nicht bewertbarer Stoffe im Trinkwasser aus gesundheitlicher Sicht. Umweltbundesamt. Bundesgesundheitsbl. – Gesundheitsforsch. – Gesundheitsschutz 46, 249–251
- UBA (2011): Grenzwerte, Leitwerte, Orientierungswerte, Maßnahmenwerte - Aktuelle Definitionen und Höchstwerte. Umweltbundesamt. http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/377/dokumente/grenzwerte_leitwerte.pdf
- WHO (2005): Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: guidance document for use of data in dose/concentration-response assessment. World Health Organization IPCS harmonization project document no. 2, http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241546786_eng.pdf?ua=1
- Wielsøe, M., Long, M., Ghisari, G., Bonefeld-Jørgensen, E.C. (2015): Perfluoroalkylated substances (PFAS) affect oxidative stress biomarkers in vitro. *Chemosphere* 129, 239-245
- Wolf, C.J., Rider, C.V., Lau, C., Abbott, B.D. (2014): Evaluating the additivity of perfluoroalkyl acids in binary combinations on peroxisome proliferator-activated receptor- α activation. *Toxicology* 316, 43-54
- Wolf, C.J., Takacs, M.L., Schmid, J.E., Lau, C., Abbott, B.D. (2008): Activation of Mouse and Human Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha by Perfluoroalkyl Acids of Different Functional Groups and Chain Lengths. *Toxicol. Sci.* 106 (1), 162–171
- Zhang, Y., Beesoon, S., Zhu, L., Martin, J.W. (2013): Biomonitoring of perfluoroalkyl acids in human urine and estimates of biological half-life. *Environ. Sci. Technol.* 47, 10619-27
- Zhao, B., Hu, G.X., Chu, Y., Jin, X., Gong, S., Akingbemi, B.T., Zhang, Z., Zirk, B.R., Ge, R.S. (2010): Inhibition of human and rat 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 3 activities by perfluoroalkylated substances. *Chem. Biol. Interact.* 188, 38-43
- Zhao, B., Lian, Q., Chu, Y., Hardy, D.O., Li, X.K., Ge, R.S. (2011): The inhibition of human and rat 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 by perfluoroalkylated substances. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 125, 143-147

10 Perfluorheptansulfonsäure, PFHpS (375-92-8)

Einen Überblick über die Datenlage geben Bull et al. (2014). Es wird lediglich die Arbeit von Kim et al. (2011) genannt, nach der PFHpS im Serum schwangerer Frauen (0,09 ng/ml; n = 29 von 44 oberhalb der Bestimmungsgrenze) und im Serum aus dem Nabelschnurblut (0,06 ng/ml; n = 14 von 42 oberhalb der Bestimmungsgrenze) der Allgemeinbevölkerung Seouls gefunden wurde.

Für einen TW_{LW} bewertungsrelevante Daten liegen nicht vor.

Begründung des GOW

Ein humantoxikologisch begründeter TW_{LW} kann wegen fehlender Daten nicht abgeleitet werden.

Auch für die Bestimmung eines GOW (Grummt et al., 2013, UBA, 2003) gibt es keine Anhaltspunkte. Angesichts des Wirkpotentials, z. B. zur Gentoxizität, und der Wirkstärke anderer PFC wird hier in Übernahme des Vorschlages des UBA (2011) und von Wilhelm et al. (2010) ein GOW von 0,3 µg/l vorgeschlagen.

Quantitative humantoxikologische Bewertungen anderer Institutionen

Es sind keine Bewertungen anderer Institutionen bekannt.

Literatur

Bull, S., Burnett, K., Vassaux, K., Ashdown, L., Brown, T., Rushton, L. (2014): Extensive literature search and provision of summaries of studies related to the oral toxicity of perfluoroalkylated substances (PFASs), their precursors and potential replacements in experimental animals and humans. EFSA supporting publication 2014: EN-572. <http://www.efsa.europa.eu/de/supporting/doc/572e.pdf>

Grummt, T., Kuckelkorn, J., Bahlmann, A. et al. (2013): Tox-Box: Securing drops of life - an enhanced health-related approach for risk assessment of drinking water in Germany Tox-Box: Die Tropfen des Lebens bewahren - Gesundheitsbasierte Risikobewertung für Trinkwasser in Deutschland. Environmental Sciences Europe 25, 27–34

Kim, S., Choi, K., Ji, K., Seo, J., Kho, Y., Park, J., Kim, S., Park, S., Hwang, I., Jeon, J., Yang, H., Giesy, J.P. (2011): Trans-Placental Transfer of Thirteen Perfluorinated Compounds and Relations with Fetal Thyroid Hormones. Environ. Sci. Technol. 45, 7465-7472

Wilhelm, M., Bergmann, S., Dieter, H.H. (2010): Occurrence of perfluorinated compounds (PFCs) in drinking water of North Rhine-Westphalia, Germany and new approach to assess drinking water contamination by shorter-chained C4–C7 PFCs. Int. J. Hyg. Environ. Health 213, 224-232

UBA (2003): Bewertung der Anwesenheit teil- oder nicht bewertbarer Stoffe im Trinkwasser aus gesundheitlicher Sicht. Umweltbundesamt. Bundesgesundheitsbl. – Gesundheitsforsch. – Gesundheitsschutz 46, 249–251

UBA (2011): Grenzwerte, Leitwerte, Orientierungswerte, Maßnahmenwerte - Aktuelle Definitionen und Höchstwerte. Umweltbundesamt. http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/377/dokumente/grenzwerte_leitwerte.pdf

11 Perfluoroktansulfonat, PFOS (1763-23-1)

PFOS verbleibt nach der Aufnahme lange im menschlichen Organismus (BfR, 2009). Von Versuchstieren kann PFOS oral und inhalativ aufgenommen werden und wird nicht metabolisiert. Die berichteten Eliminations-Halbwertszeiten nach längerfristiger Dosierung liegen im Bereich von einigen Monaten in der Ratte und im Affen (*Macaca fascicularis*) und im Bereich von mehreren Jahren beim Menschen (ATSDR, 2015; COT, 2006; Stahl, 2011).

Das Akkumulationspotenzial der PFOS geht auf die Proteinbindung und weniger auf die Lipophilie zurück. Sie besitzt im Tierversuch lebertoxische, krebserregende und reproduktionstoxische Eigenschaften sowie ein mögliches immuntoxisches Potenzial. In Untersuchungen *in vitro* und *in vivo* wirkte sie nicht gentoxisch. Daher wird davon ausgegangen, dass die kanzerogenen Effekte auf einem epigenetischen Mechanismus beruhen (BfR, 2009).

PFOS erhöht die β -Oxidation von Fettsäuren, die Katalase-Aktivität, die Omega- und Omega-minus-1-Hydroxylierung von Laurylsäure, die zytosolische Epoxid-Hydrolase und die DT-Diaphorase in Leber-Peroxisomen (Sohlenius et al., 1993). Dies führt zu der durch langkettige Moleküle induzierten Peroxisomen-Proliferation mit den bekannten Folgen der Produktion von Peroxiden (hochreaktivem Sauerstoff, ROS) und des Fettsäureabbaus durch β -Oxidation. Da sich PFOS wie Perfluortenside grundsätzlich wegen ihres α -ständigen Fluoratoms nicht durch β -Oxidation abbauen lässt, entsteht ein Zuviel an Peroxisomen und hochreaktivem Sauerstoff. Nach einer Reihe weiterer morphologischer und biochemischer Veränderungen sind letztlich Lebervergrößerung und Tumoren die Folge (Dieter, 2007). Ein weiterer möglicher Mechanismus der Karzinogenese ist die Hemmung der interzellulären Kommunikation über sog. „gap junctions“, die unter anderem durch PFOS erfolgt (Biegel et al., 2001; Fricke und Lahl, 2005). Die hier zugrundeliegenden biochemischen Mechanismen (Peroxisomen-Proliferation, aber auch Störung von Sexualhormonspiegeln) sind sehr wahrscheinlich nicht für die Bewertung als Humankanzerogen relevant. Statistisch signifikante Zusammenhänge wurden beim Menschen nur zwischen der Exposition mit PFOS und Blasenkrebs gefunden. Die Frage nach der Ursache dieser Krebsart bleibt offen (Dieter, 2007). Da keinerlei Hinweise auf gentoxische Wirkungen der PFC vorliegen, kann bei PFOS eine Wirkungsschwelle für die Kanzerogenese angenommen werden. Verschiedene Studien bieten sich an zur Ableitung einer Grenzkonzentration für PFOS.

Grundlagen für die Begründung eines TW_{LW}

Tierversuchsstudien

Aufgrund der 2-Jahres-Studie zur Toxizität und Kanzerogenität mit Ratten (Butenhoff et al., 2012)

Butenhoff et al. (2012) berichten eine 2-Jahres-Toxizitäts- und Kanzerogenitäts-Studie aus dem Jahr 2002 mit K-PFOS an Ratten, die über das Futter mit 0, 0,5, 2, 5 und 20 ppm (= $\mu\text{g/g}$) exponiert wurden ($\approx 0, 0,024, 0,12, 0,25, 1,2 \text{ mg/kg}\cdot\text{d}$).

Die Mortalität lag bei den männlichen Ratten der beiden höchsten Dosierungen statistisch signifikant niedriger und die Überlebensrate bis zur Terminierung des Versuches signifikant höher. Ein erniedrigter Serum-Cholesterinspiegel, besonders bei den Männchen, und erhöhter Harnstoff-N waren durchgängige klinisch-chemische Beobachtungen mit eindeutigem Behandlungsbezug. Die am höchsten dosierten Tiere hatten ein gegenüber den Kontrollen erniedrigtes Körpergewicht, bei den Weibchen signifikant und bis zur 101. Woche anhaltend (bei 104 Wochen Studiendauer), bei den Männchen nur bis zur 37. Woche anhaltend. Hauptsächliches Zielorgan war eindeutig die Leber.

Die PFOS-bedingten neoplastischen Reaktionen waren Leberzell-Adenome bei beiden Geschlechtern der höchsten Dosisgruppe (20 ppm im Futter $\pm$ 1,2 mg/kg·d). Es wurde ein Leberzell-Karzinom bei einem Weibchen dieser Gruppe beobachtet. Zwei parallel mitgeführte Erholungsgruppen (männlich und weiblich) hatten 20 ppm für 52 Wochen und dann Kontrolldiät für weitere 52 Wochen erhalten. In der männlichen Erholungsgruppe trat kein Leberzell-Adenom auf und die nicht-neoplastischen Leberläsionen waren bei beiden Geschlechtern im Wesentlichen reversibel.

Für die über zwei Jahre dosierten Tiere wurde als untere 95 %ige Vertrauensgrenze für eine Erhöhung der Tumorzinzidenz um 10 % für beide Geschlechter eine Konzentration im Futter von 8 ppm ($\pm$ 0,44 mg/kg·d) angegeben. Die beobachteten Leberläsionen lassen sich mechanistisch mit der Aktivierung des Kernrezeptors Peroxisomen-Proliferator-aktivierter-Rezeptor alpha (PPAR α), des konstitutiven Androstan-Rezeptors (CAR) und des Pregnan-X-Rezeptors (PXR) erklären. Dieser Mechanismus ist für den Menschen nicht relevant. Auch unterstützen epidemiologische Untersuchungen die Hinweise auf eine krebserzeugende Wirkung der PFOS nicht (Butenhoff et al., 2012; Chang et al., 2014). Für die Bewertung scheint daraus aus rein toxikodynamischer Sicht eine geringere Empfindlichkeit des Menschen gegenüber PFOS zu folgen als dies bei der Ratte der Fall ist.

Als nicht-neoplastische Wirkungen an der Leber standen sowohl bei den männlichen wie auch bei den weiblichen Tieren im Vordergrund: Leberzellhypertrophie mit proliferierendem weichem endoplasmatischem Retikulum, vakuolisierendes Zytoplasma mit vermehrten Lipid- und Glycogenablagerungen sowie eosinophilen Granula. Die empfindlichste Reaktion bestand in der Ausbildung einer zentrilobulären, hepatozellulären Hypertrophie bei den Männchen der 2-ppm-Gruppe (LOAEL = 0,12 mg/kg·d $\pm$ Serumkonzentrationen von 4,3 mg/l nach 4 Wochen, 17,1 mg/l nach 14. Wochen und 7,6 mg/l nach 105 Wochen). Der NOAEL lag bei 0,5 ppm im Futter entsprechend 0,024 mg/kg·d und 0,9 mg/l Serum nach 4 Wochen, 4,0 mg/l nach 14. Wochen und 1,3 mg/l nach 105 Wochen.

Da die Ratte PFOS stärker aus dem Blutserum in der Leber anreichert als der Mensch oder der Affe (Butenhoff et al., 2012), ist die Abschätzung der Exposition aufgrund der Serum-Konzentrationen im Hinblick auf PFOS-Wirkungen auf die menschliche Leber eher konservativ (auf der sicheren Seite).

Durch Extrapolation mit einem Gesamtfaktor von 240 (Faktor 24 für den Unterschied in der Eliminationshalbwertszeit zwischen Ratte, 82,5 d, und Mensch, 1971 d, Faktor 1 für

die weitere Interspeziesextrapolation, da die Ratte toxikodynamisch empfindlicher zu sein scheint als der Mensch, und Faktor 10 für die interindividuelle Variabilität beim Menschen) ergibt sich aus dem NOAEL von 24 µg/kg·d ein TDI analoges Beurteilungskriterium für lebenslangen Schutz von 0,1 µg/kg·d. Mit einer Zuteilungsquote von 10 % für die Aufnahme über das Trinkwasser, einem Trinkwasserkonsum von 2 Litern pro Tag resultiert und einem Körpergewicht von 70 kg resultiert ein lebenslang duldbarer, humantoxikologisch begründeter Wert von 0,35 µg/l Trinkwasser ($0,1 \mu\text{g/kg}\cdot\text{d} \cdot 0,1 \cdot 70 \text{ kg} \cdot (2 \text{ l/d})^{-1} = 0,35 \mu\text{g/l}$).

Aufgrund der 26-Wochen-Studie mit Affen (Seacat et al., 2002):

In einer Studie von Seacat et al. (2002) wurde Gruppen von männlichen und weiblichen Javaneraffen (Makaken, *Macacus cynomolgus*) über 26 Wochen täglich per Kapsel 0, 0,03, 0,15 oder 0,75 mg/kg·d K-PFOS verabreicht. Vier Affen pro Geschlecht waren in der niedrigsten Dosisgruppe und sechs Affen pro Geschlecht in den anderen Dosisgruppen. Am Ende der Studie wurden die PFOS-Gehalte im Serum gemessen. Zwei Affen pro Geschlecht und den Dosisgruppen 0, 0,15 und 0,75 mg/kg·d wurden Erholungsgruppen zugeteilt und 1 Jahr lang nachbeobachtet. In der Gruppe mit 0,75 mg/kg·d starben zwei der männlichen Affen. Einer dieser Affen litt unter Lungennekrose, der andere unter Symptomen, die möglicherweise auf eine Hyperkaliämie zurückgingen. Keiner dieser Effekte trat in den überlebenden Tieren auf und es ist unklar, ob sie auf die PFOS-Behandlung zurückgingen. Verminderte Körpergewichtszunahme zeigte sich in den Gruppen mit 0,15 (11 %) und 0,75 (13,5 %) mg/kg·d. Signifikante Erhöhungen des relativen Lebergewichts wurden in beiden mit 0,75 mg/kg·d behandelten Geschlechtern beobachtet und das absolute Lebergewicht war bei den mit 0,75 mg/kg·d behandelten Weibchen signifikant erhöht. Zentrilobuläre Vakuolisierung, Hypertrophie und ein milder Gallestau wurden in einigen Affen mit 0,75 mg/kg·d beobachtet. Die elektronenmikroskopische Untersuchung der Leber zeigte bei zwei der vier männlichen und bei zwei der vier weiblichen Affen eine Akkumulation von Lipidtröpfchen und einen erhöhten Glycogengehalt. In anderen Geweben und Organen wurden keine histologischen Veränderungen beobachtet.

Klinisch-chemische Veränderungen bestanden in einer Abnahme des Gesamtcholesterins in der zweiten Studienhälfte in der 0,75-mg/kg·d-Gruppe und Abnahmen der HDL-Fraktion (engl.: *high density lipoprotein*) im letzten Monat der Studie in den Männchen mit 0,03 oder 0,75 mg/kg·d und in den Weibchen mit 0,15 oder 0,75 mg/kg·d. Die HDL-Fraktion wurde nur im letzten Monat der Studie gemessen und es ist nicht klar, ob die Veränderung auf die Behandlung zurückzuführen ist.

Schwankungen der Schilddrüsenhormonspiegel Thyreotropin (TSH, Zunahme) und Trijodthyronin (T3, Abnahme) wurden ebenfalls beobachtet (Seacat et al., 2002; COT, 2006). TSH im Blut war in der Gruppe mit 0,75 mg/kg·d erniedrigt und ebenso T3 bei den Männchen mit $\geq 0,03 \text{ mg/kg}\cdot\text{d}$ und den Weibchen mit 0,75 mg/kg·d. Jedoch blieben die TSH- und T3-Spiegel innerhalb des Normbereiches bei Rhesus-Affen und alle beobachteten Effekte waren nach Absetzen der Behandlung vollständig reversibel. (Auch in Ratten hatte die PFOS-Gabe an Muttertiere während der Trächtigkeit und Laktation bei Serumkonzentrationen um 6000 ng/ml keine klar adverse Wirkung auf den Status der

Schilddrüse der F₁-Generation – Morphologie, Hormonhomöostase, Zellproliferation - sowie die Genexpression von Markerenzymen in der Leber; Chang, 2009). Unter Berücksichtigung einer Wiederholungsanalyse der Thyroidhormone bei den Männchen und im Hinblick auf die ungeklärte Bedeutung der verringerten HDL-Werte bei den Weibchen gaben die Autoren 0,15 mg/kg·d als NOAEL ihrer Studie an (Seacat et al., 2002; COT, 2006).

Ableitung der ATSDR (2015) aufgrund der Seacat-Affenstudie:

Unter Verwendung der PFOS-Gehalte im Serum aus der Affen-Studie von Seacat et al. (2002) als internes Dosismaß wurden die Daten für das absolute und das relative Lebergewicht mittels der *Benchmark Dose Software* (BMDS) der amerikanischen Umweltschutzbehörde EPA an die Dosis-/Wirkungs-Kurven angepasst (ATSDR, 2015). Als Maß der Wirkung (*benchmark response*, BMR) diente eine Erhöhung des Lebergewichts gegenüber der Kontrolle um eine Standardabweichung (SD), um zwei SD (wegen der geringen Tierzahl) oder um 10 %.

Für jeden der potentiellen Ausgangspunkte für die Bewertung (*point of departure*, PoD) wurde aus der Serumkonzentration der PFOS unter der Gleichgewichts-Annahme eine Humanäquivalentdosis (HED) für das absolute und das relative Lebergewicht berechnet. Da es auch zu Körpergewichtsabnahmen gekommen war, die das relative Lebergewicht beeinflussen, wurde das mit 0,75 mg/kg·d signifikant erhöhte absolute Lebergewicht der Weibchen als kritischer Effekt gewählt (ATSDR, 2015). Die HED für den PoD in den verschiedenen Modellvarianten bewegten sich zwischen 1,61 und 3,09 µg/kg·d. Die niedrigste HED von 1,61 µg/kg·d stammte aus der Berechnung der 10 %igen Erhöhung des absoluten Lebergewichts bei den Männchen, lag aber niedriger als der empirische NOAEL in den männlichen Javaneraffen. Deshalb wurde der NOAEL für die Erhöhung des absoluten Lebergewichts bei den Weibchen mit einer PFOS-Konzentration von 36,4 µg/ml im Serum und einer entsprechenden HED von 2,52 µg/kg·d als PoD der weiteren Bewertung zugrunde gelegt (ATSDR, 2015).

Durch einen Gesamtextrapulationsfaktor von 100 (5 zur Extrapolation der nur mittelfristigen Studie von 26 Wochen auf chronische Dauer, 2 für toxikodynamische Speziesunterschiede mit gleichzeitiger dosimetrischer Anpassung und 10 für die interindividuelle Variabilität beim Menschen) ergibt sich ein Beurteilungskriterium für lebenslangen Schutz von 0,0252 µg/kg·d. (Die ATSDR, 2015, unterstellt einen etwas höheren toxikodynamischen Interspeziesfaktor von 3 und rechnet darüber hinaus einen in Deutschland unüblichen Sicherheitsfaktor 3 für Unsicherheiten in der Datenbasis wegen fehlender entwicklungstoxikologischer und immuntoxikologischer Daten beim Affen ein.) Mit einer Zuteilungsquote von 10 % für die Aufnahme über das Trinkwasser, einem Trinkwasserkonsum von 2 Litern pro Tag und einem Körpergewicht von 70-kg resultiert aus diesem TDI-analogen Wert von 0,0252 µg/kg·d ein lebenslang duldbarer, humantoxikologisch begründeter Wert von rund 100 ng/l Trinkwasser ($0,0252 \mu\text{g/kg}\cdot\text{d} \cdot 0,1 \cdot 70 \text{ kg} / 2 \text{ l/d} = 0,0882 \mu\text{g/l}$).

Aufgrund der 420-Tage-Studie mit Affen (Chang et al., 2015):

Hinzu kommt ein kürzlich durchgeführter Fütterungsversuch mit Javaneraffen und PFOS über 420 Tage (Chang et al., 2015; Chang, 2016), der keine behandlungsbedingten Veränderungen ergab bezüglich Schilddrüsenhormonen, Leberfunktion, Nierenfunktion, Elektrolythaushalt und Blutgerinnung, sondern lediglich eine geringfügige Absenkung des Cholesterinspiegels (hauptsächlich die *high-density-lipoprotein* – HDL – Fraktion betreffend) feststellte. Daraus wurde für die PFOS-Konzentration im Serum eine vorläufige *benchmark concentration* (BMC) abgeleitet, deren 5. Perzentil (BMC_{05}) 75.000 ng/ml beträgt und als PoD dienen kann.

Wird mit einem (großzügigen) Gesamtfaktor von 1000 extrapoliert (10 für die Hochrechnung auf Lebenszeit, 10 für toxikodynamische Speziesunterschiede bei dosimetrischer Anpassung und 10 für die interindividuelle Variabilität beim Menschen) ergibt sich eine tolerierbare Serumkonzentration von 75 ng/ml entsprechend einem TDI von 0,107 µg/kg/d bei gleichmäßiger Dosierung oder eine Trinkwasserkonzentration von 0,376 µg/l bei 10 % Trinkwasser-Allokation, 2 L täglichem Trinkwasserkonsum und 70 kg Körpergewicht. Selbst mit dieser überschlägigen relativ weiten Extrapolation ergibt sich aus dieser Studie kein relevantes Ergebnis (vgl. Tabelle 11.3).

Aufgrund der Immunologische Wirkungen in Mäusen (Peden-Adams et al., 2008):

Als empfindlichster Endpunkt für die Wirkung der PFOS stechen immunologische Effekte in Mäusen hervor, wie insbesondere in der Arbeit von Peden-Adams et al. (2008) beschrieben. Diese Autoren verabreichten Mäusen über 28 Tage via Schlundsonde PFOS in Gesamtdosen von 0, 0,005, 0,05, 0,1, 0,5, 1 oder 5 mg/kg Körpergewicht. Dieses Dosierungsschema resultierte in Tagesdosen von 0, 0,166, 1,66, 3,31, 16,6, 33,1 und 166 µg/kg·d. Bei den Männchen stieg die Aktivität der natürlichen Killerzellen (*natural killer cells* – NK) der Milz ab 16,6 µg/kg·d dosisabhängig an, bei beiden Geschlechtern wurde die Produktion von Immunglobulin M (IgM) als Immunantwort auf Schafserthrozyten unterdrückt. Die Männchen reagierten ab 1,66 µg/kg·d, die Weibchen ab 16,6 µg/kg·d. Die entsprechenden NOAEL-Dosen und Serum-Konzentrationen liegen bei 0,17 µg/kg·d und 17,8 ng/ml bei den Männchen oder 3,31 µg/kg·d und 123 ng/ml bei den Weibchen.

Wählt man diese Dosen als PoD und extrapoliert mit Standard-Faktoren, so ergeben sich TDI-analoge Werte im einstelligen Nanogramm-Bereich oder darunter. Eine Reihe von Kritikpunkten spricht gegen die Extrapolation der Daten aus der Mäusestudie von Peden-Adams et al. (2008) auf den Menschen (siehe unten: a – d). Die Serum-Konzentrations-NOAEC-Werte aus dieser Studie (nämlich 17,8 ng/ml bei männlichen und 123 ng/ml bei weiblichen Mäusen) könnten jedoch ohne Extrapolationsfaktoren direkt auf den Menschen übertragen werden, da sie in einer ähnlichen Größenordnung liegen wie die Plasmaspiegel, die aus epidemiologischen Studien an menschlichen Kollektiven als tolerabel abgeleitet wurden (Tabelle 11.1). Aus einem Blutserumgehalt von 17,8 ng/ml (NOAEC männliche Mäuse) läßt sich nach HBM (2015d) wie folgt die tägliche Dosis bei regelmäßiger Zufuhr berechnen (Einzelheiten siehe im Datenblatt zu PFOA):

$$TDI_{PFOS} = \frac{0,0178 \frac{\text{mg}}{\text{l}} \cdot 0,0528 \frac{\text{l}}{\text{d}}}{0,527 \cdot 70 \text{ kg}} = 0,000\,025\,5 \text{ mg/kg} \cdot \text{d} = 25,5 \text{ ng/kg} \cdot \text{d}.$$

Als Trinkwasser-Konzentration ergibt sich: $25,5 \text{ ng/kg-d} \cdot 0,1 \cdot 70 \text{ kg} \cdot 1 \text{ d} / 2 \text{ l} = 89,3 \text{ ng/l}$. In ähnlicher Weise ergibt sich aus der Serum-NOAEC der weiblichen Mäuse von 123 ng/ml im Fließgleichgewicht eine gleichmäßige Dosierung (TDI) von 176 ng/kg-d und eine Trinkwasserbelastung von 616 ng/l.

Kritik an den immuntoxikologischen Nager-Studien im Einzelnen:

- a. In ihrer Diskussion sprechen Peden-Adams et al. (2008) die nachgewiesene Rolle des PPAR α in der Immunantwort bei Mäusen an. Die amerikanische ATSDR (2015) stellt dazu fest, dass Menschen weniger empfindlich auf PPAR α -Agonisten reagieren als Nager. Die in Mäusen beobachteten sehr empfindlichen immunologischen Effekte von PFOS (und PFOA) werden von dieser Behörde wegen ihrer fraglichen biologischen Relevanz nicht als Ausgangspunkt zur Berechnung eines tolerablen Bewertungsmaßstabes für den Menschen herangezogen.
- b. Auch waren Quazi et al. (2010) nicht in der Lage die von Peden-Adams et al. (2008) beschriebene, sehr empfindliche immuntoxische Reaktion von Mäusen auf PFOS zu reproduzieren. In einer subakuten (28 d) Fütterungsstudie verabreichten diese Autoren B6C3F₁-Mäusen eine Gesamtdosis von 7 mg/kg, die zu Serum-Konzentrationen von 11.600 ng/ml führte. Diese Belastung reduzierte die Körpergewichtsentwicklung der Mäuse und erhöhte ihr Lebergewicht, beeinträchtigte aber nicht das adaptive Immunsystem. So hatte die Behandlung keinen Einfluss auf die zelluläre Zusammensetzung von Thymus und Milz, die Anzahl der gegen Schafserythrozyten IgM-Antikörper produzierenden Milzzellen, die Konzentration an IgM- und IgG-Antikörpern gegen Schafserythrozyten oder auf die Konzentration an zirkulierenden IgM-Antikörpern gegen das T-Zell-unabhängige Antigen Trinitrophenyl-konjugiertes Lipopolysaccharid (TNP-LPS).
Diese Befunde zeigen, dass eine mit der Nahrung zugeführte Belastung mit PFOS, die zu Serum-Konzentrationen führte, die 8- bis 85-fach höher lagen als die beruflich belasteter menschlicher Kollektive, keine Auswirkungen auf das adaptive Immunsystem hatte. Quazi et al. (2010) führen den Unterschied ihrer Studie gegenüber der von Peden-Adams et al. (2008) auf die Schlundsonden-Applikation der letzteren Autoren zurück, die Boluseffekte bei der Resorption zur Folge gehabt haben könnte.
- c. Eine subakute (28 d) Studie mit PFOS an Ratten mit ähnlichem Ergebnis wurde von Lefebvre et al. (2008) beschrieben: Gesamtdosis: 37 mg PFOS/kg; Serumkonzentration: 13.450 ng/ml; keine Änderung der absoluten und relativen Anzahl an Thymus- oder Milz-Zellen oder der spezifischen humoralen IgG-Antwort auf ein körperfremdes Eiweiß (Napfschnecken-Hämocyan).
- d. Quazi et al. (2010) argumentieren weitergehend, dass es keine direkten Informationen über PFOS-Wirkungen auf das menschliche Immunsystem gebe, da die medizinische Überwachung beruflich exponierter Arbeiter mit Serum-Konzentrationen zwischen 60 und 10.060 ng/ml keine substanziellen Änderungen hämatologischer Parameter einschließlich der für den Immunstatus relevanten Leukozyten ergeben habe (Olsen et al., 2003). Auch hätten longitudinale Studien von männlichen Arbeitnehmern über sechs Jahre hinweg keine signifikanten lipidchemischen oder leberchemi-

schen Änderungen ergeben, die mit den bekannten immuntoxischen PFOS-Wirkungen an der Maus übereinstimmen würden (Olsen et al., 2003). Andererseits ist das Vorkommen von Subpopulationen, die besonders empfindlich für immuntoxische Wirkungen der PFOS sind, nicht ausgeschlossen.

Wegen dieser Punkte und da die dem PoD aus der Studie von Peden-Adams et al. (2008) entsprechenden Serum-Konzentrationen (17,8 ng/ml bei männlichen und 123 ng/ml bei weiblichen Mäusen) in der gleichen Größenordnung liegen wie die Plasmaspiegel, die aus epidemiologischen Studien an menschlichen Kollektiven als tolerabel abzuleiten sind (bis 15 ng/ml Blutplasma; HBM, 2015a), können diese Mäusedaten besonders empfindliche menschliche Kollektive repräsentieren und ohne Extrapolationsfaktoren auf den Menschen angewandt werden [$TDI_{\sigma} = 25,5 \text{ ng/kg}\cdot\text{d}$, $TDI_{\varphi} = 176 \text{ ng/kg}\cdot\text{d}$].

Humanepidemiologische Studien

Eine Auswertung der humanepidemiologischen Studien der Kommission Humanbiomonitoring am Umweltbundesamt ist in Tabelle 11.1 zusammengefasst (HBM, 2015c):

Tabelle 11.1: Aus humanepidemiologischen Studien abgeleitete PoD für PFOS (HBM, 2015c)

Literatur	Befund [↑]	PoD [ng/ml]	Belastung [ng/kg·d]	Mehrfachbelastung
Geiger et al. (2014a). Darrow et al. (2013).	Dyslipidämie, schwangerschaftsinduzierter Bluthochdruck, reduziertes Geburtsgewicht, verlängerte Gestationsdauer, geoM = 13,2 ng/ml, Mittelwert = 17,7 ng/ml.	12,1	17	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Stein et al. (2009)	schwangerschaftsinduzierter Bluthochdruck (Präeklampsie), Geburtsgewicht [↓] ; geom. Mittel = 13,6			Doppelbelastung PFOA + PFOS
Steenland et al. (2009)	Zunahme des Gesamtcholesterins	13		Doppelbelastung PFOA + PFOS
Fisher et al. (2013)	Zunahme des Gesamtcholesterins ab 12,92 ng/ml Kontrast 1./4. Quartil	kein PoD ableitbar		Mehrfachbelastung mit PFOA + PFHxS + PFOS
Fitz-Simon et al. (2013a+b)	Zunahme des Gesamtcholesterins	zwischen 8,2 und 18,5	13,35	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Frisbee et al. (2010)	Zunahme des Gesamtcholesterins	15		Doppelbelastung PFOA + PFOS
Eriksen et al. (2013)	Zunahme des Gesamtcholesterins	17		Doppelbelastung PFOA + PFOS
Zeng et al. (2015)	Zunahme des Gesamtcholesterins	15 - 20	17,5	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Geiger et al. (2014a+b)	stat. sign. Zunahme des Gesamtcholesterins	21,8		Doppelbelastung PFOA + PFOS
Starling et al. (2014)	Zunahme des Gesamtcholesterins, systematischer Trend bei Median = 13	kein PoD		Doppelbelastung PFOA + PFOS
Nelson et al. (2010)	Zunahme des Gesamtcholesterins, Untergrenze 4. Quartil	28,2		Mehrfachbelastung PFOA + PFNA + PFHxS + PFOS)
Whitworth et al. (2012)	verzögerte Fertilität	16,6		Doppelbelastung PFOA + PFOS
Fei et al. (2009)	verzögerte Fertilität	26		Doppelbelastung PFOA + PFOS

11 Perfluoroktansulfonat, PFOS (1763-23-1)

Literatur	Befund↑	PoD [ng/ml]	Belastung [ng/kg·d]	Mehrfachbelastung
Vagi et al. (2014)	Polycystisches Ovar-Syndrom für das 3. Terzil mit Odds-Ratio von 5,8	8,6 – 27,9	18,25	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Dong et al. (2013)	Abnahme der Immunität, Asthma (IgE, eosinophile Granulozyten, eosinophiles kationisches Protein), niedrigste Quartil-Differenz: 19 ng/ml			PFOA/PFOS: r = 0,64
Humblet et al., 2014	Abnahme der Immunität, Asthma, Median = 17 ng/ml	kein PoD		PFOA/PFOS: r = 0,68
Grandjean et al. (2012)	Minderung des IgM gegen Diphtherie u. Tetanus	1,3 (PoD _{PFOA} = 0,3)		Mehrfachbelastung (PFOA + PFNA + PFDA + PFHxS + PFOS) + PCB + MeHg

Grandjean et al. (2012) beschreiben einen verminderten Impfschutz durch Hemmung der Antikörperbildung nach Diphtherie- und Tetanus-Impfungen bei 5- bis 7-jährigen Kindern. Durch Mischexposition (PFOA + PFNA + PFDA + PFHxS + PFOS) lag eine Mehrfachbelastung vor und die Serumkonzentrationen wurde zu einem Indikator der Exposition zusammengefasst. Für PFOS wurde ein PoD von 1,3 ng/ml abgeleitet (HMB, 2015c). Gegen diese Vorgehensweise spricht die Kritik von Zobel et al. (2012) und Peters und Gonzalez (2011), nach der die PFAS-Konzentration nicht durch toxikologische Äquivalenzfaktoren beschrieben werden könne und dass die Ergebnisse nicht mit den Ergebnissen einer ähnlichen Studie von Fei et al. (2010; zitiert in HBM, 2015c) übereinstimmen würden. Außerdem unterlag das ausgewertete Kollektiv einer Co-Exposition mit PCB und Methylquecksilber. Daher können diese Daten nicht zur Berechnung eines POD für PFOS herangezogen werden.

Auf der Grundlage einer umfassenden Literaturrecherche, der Sichtung vorliegender Originalarbeiten und nach Auswahl kritisch eingestufte gesundheitlicher Endpunkte, für die belastbare, auf unterschiedlichen Kollektiven beruhende Studien mit guter Qualität vorliegen (Tabelle 11.1), schlägt die HBM-Kommission für PFOS einen HBM-I-Wert von 5 ng/ml Blutserum vor (HBM, 2015a). Aus diesem Blutserumgehalt lässt sich nach HBM (2015d) wie folgt die tägliche Dosis bei regelmäßiger Zufuhr berechnen (Einzelheiten siehe unter PFOA, Abschnitt 4.5):

$$TDI_{PFOS} = \frac{0,005 \frac{\text{mg}}{\text{l}} \cdot 0,0528 \frac{\text{l}}{\text{d}}}{0,527 \cdot 70 \text{ kg}} = 0,000\,007\,016 \text{ mg/kg} \cdot \text{d} = 7,16 \text{ ng/kg} \cdot \text{d}.$$

Als Trinkwasserkonzentration ergibt sich:

$$7,16 \text{ ng/kg} \cdot \text{d} \cdot 0,1 \cdot 70 \text{ kg} \cdot 1 \text{ d/2 l} = 25,05 \text{ ng/l} \approx 25 \text{ ng/l}.$$

Keine der epidemiologischen Studien konnte den Effekt einer einzelnen Substanz untersuchen, da PFC in der Umwelt grundsätzlich als Mischungen mehrerer Einzelsubstanzen auftreten. Die ATSDR (2015) gibt für die allgemeine Bevölkerung der USA die in Tabelle 11.2 genannten mittleren Konzentrationen an PFOA, PFOS und PFHxS im Blutserum an. Dagegen liegen die Konzentrationen weiterer PFC (PFBA, PFHpA, PFNA, PFDeA, PFUnA, PFDoA, PFBS, PFOSA, Me-PFOSA-AcOH, Et-PFOSA-AcOH) im Blutserum der US-amerikanischen Bevölkerung generell unter 1 ng/ml.

Für PFOA und PFOS liegen die Hintergrundkonzentrationen im Bereich der zugrunde gelegten Beurteilungskriterien (HBM, 2015a: PFOA-PoD bis 10 ng/ml, PFOS-PoD bis 15 ng/ml). Eine Wirkungsverstärkung durch die Mischexposition ist jedoch nicht auszuschließen. Im Gegenteil ist davon auszugehen, dass die Wirkung einzelner PFC durch die gleichzeitige Anwesenheit anderer PFC verstärkt wird. Einen Hinweis darauf gibt die Studie der Färöer-Kohorte mit einer Co-Exposition gegen PCB und Methylquecksilber, die 10fach niedrigere PoD ergibt als alle anderen Studien (PFOA: BMD₅ = 0,3 ng/ml Serum; PFOS: BMD₅ = 1,3 ng/ml Serum).

Tabelle 11.2: PFC-Konzentrationen im Serum der allgemeinen Bevölkerung der USA aus verschiedenen Studien (ATSDR, 2015) und mittlerer PoD für PFOA und PFOS (Tab. 4.11.1)

Stoff	Konzentration [ng/ml]	geom. Mittel USA	Mittlerer PoD aus n Studien	
			PoD	n
PFOA	2,1 – 9,6	3,9 (Macon et al., 2011)	< 6,6	15
PFOS	14,7 – 55,8	18,4 (Chang, 2009)	< 18,1	11
PFHxS	1,5 – 3,9			
weitere PFC	< 1			

Wie hoch der PoD bei einer strikten Mono-Exposition ausfallen würde, ist schwer abzuschätzen. Im Übrigen gelten die Ausführungen zur Bewertung der epidemiologischen Daten zu PFOA (Abschnitt 4.5) auch für PFOS. Die ATSDR (2015) schließen wegen der dort dargestellten Unsicherheiten die Verwendung der bekannten epidemiologischen Studien als Basis für die quantitative Bewertung von PFOS (und PFOA) aus.

Vorschlag eines TW_{LW}

Auf der Grundlage der tierexperimentellen Studien (Tabelle 11.3) ergibt sich für PFOS ein TDI zwischen 25 und 107 ng/kg·d. Daraus resultiert ein Bereich für eine tolerable Trinkwasserkonzentration von knapp 90 bis 380 ng/l.

Aus dem vorliegenden Entwurf der Kommission Human-Biomonitoring (HBM, 2015a) ergeben sich (gestützt auf humanepidemiologische Studien) folgende eher niedrigere PoD-Serumkonzentrationen, TDI-Werte und Konzentrationen für das Trinkwasserszenario: 5 ng/ml, 7,16 ng/kg·d und 25 ng/l und als Obergrenze 15 ng/ml, 21,5 ng/kg·d und 75,3 ng/l.

Die Bewertungsergebnisse aus den Tierversuchen stimmen mit der oberen Grenze des von der HBM-Kommission angegebenen Bereichs für eine tolerable Serumkonzentration (15 ng/ml) recht gut überein (Tabelle 11.3).

Wie hoch der PoD für PFOS bei einer strikten Mono-Exposition ausfallen würde, ist schwer abzuschätzen. Hier können die aus tierexperimentellen Daten abgeleiteten

Werte eine Orientierung geben (Tabelle 11.3). Diese Überlegung rechtfertigt für PFOS die Aufrundung der rechnerisch ermittelten, humanepidemiologisch begründeten Wertes von 75,3 ng/l auf einen Wert von 100 ng/l (entspricht einem TDI-analogen Wert von 28,6 ng/kg·d und einer Gleichgewichtskonzentration von 20 ng/ml im Blutserum).

Wie oben ausgeführt, folgt aus dem Ergebnis der Ableitung aufgrund epidemiologischer Daten der HBM-Kommission (5 ng/ml Blutserum) eine tolerable Trinkwasserkonzentration von 25 ng/L. Unter Beachtung der möglichen Belastung mit mehreren PFC und der möglichen Mehrpfadbelastung bei den epidemiologischen Studien und bei gleichzeitig höherer Gewichtung dieser Studienart scheint es aber gerechtfertigt weitergehend auch die Ergebnisse aus den Tierversuchsdaten zu berücksichtigen und sich auf den oberen Bereich der Ableitung der HBM-Kommission zu beziehen (15 ng/ml, Tabelle 11.3). In diesem Sinne erscheint es hier plausibel, einen Wert leicht über dem sich aus der oberen Grenze des Ergebnisses der Ableitung der HBM-Kommission ergebenden auszuweisen.

Tabelle 11.3: Bewertungsergebnisse für PFOS aus verschiedenen Studien und Resultierende

Studie	PoD Serum-Konz. [ng/ml]	TDI [ng/kg·d]	TW-Konz. [ng/l]
2-J-Ratten (Butenhoff et al., 2012)	70	100	350
26-W-Affen (Seacat et al., 2002)	17,6	25,2	88
420-d-Affen (Chang et al., 2015)	75	107	376
28-d-Mäuse (Peden-Adams et al., 2008)	♂ 17,8	25,5	89
	♀ 123	176	616
Humanepidemiolog. Obergrenze (HBM, 2015a)	15	21,5	75,3
Humanepidemiolog. (E-HBM, 2016)	5	7,16	25
mittlerer Wert unter Berücksichtigung der Mischexposition bei epidemiologischen Studien	20	28,6	100

Es wird für PFOS daher ein TW_{LW} von 100 ng/l vorgeschlagen.

Es ist ebenfalls zu beachten, dass ein Human-Biomonitoring die tatsächliche Expositionssituation gegenüber der Betrachtung eines einzelnen Stoffes realitätsnäher berücksichtigt. Es ist daher das vorzuziehende Bewertungsinstrument. Ist die Möglichkeit ein Human-Biomonitoring gegeben, gilt selbstverständlich der HBM I-Wert von 5 ng/ml Serum als Vergleichsmaßstab (E-HBM, 2016).

Soweit nur Trinkwasserwerte vorliegen, ist bei gleichzeitigem Auftreten mehrerer PFC die Additionsregel nach TRGS 402 anzuwenden (BAuA, 2010; EU, 2012; LAWA, 2010).

Quantitative humantoxikologische Bewertungen anderer Institutionen

Das Umweltbundesamt (UBA, 2011) leitete nach Betrachtung der bekannten Dosis-Wirkungs-Beziehungen für die Summe aus PFOA und PFOS drei nahe beieinander liegende TDI-analoge Werte ab: Aufgrund einer Studie an Ratten mit einem Gesamt-Extrapolationsfaktor, EF, 300: 0,08 µg/kg·d, aufgrund einer Studie an Affen mit einem EF von 900: 0,15 µg/kg·d und aufgrund des MAK-Wertes (der maximal zulässigen Konzentration am Arbeitsplatz) mit einem EF von 10: 0,06 µg/kg·d und empfiehlt, in der Praxis von einem gerundeten Wert von 0,1 µg/kg·d auszugehen (Dieter, 2007; BfR, 2006; TWK, 2006). Mit den üblichen Konventionen resultiert daraus ein lebenslang duldbarer, humantoxikologisch begründeter Leitwert von 0,3 µg/l Trinkwasser.

Als Mindestqualitätsziel für die lebenslange gesundheitliche Vorsorge schlägt die Trinkwasserkommission parallel dazu einen Wert von 0,1 µg/l vor. Ein Trinkwasser mit mehr als 0,5 µg/l (Σ PFOA + PFOS) sollte nicht zur Zubereitung von Säuglingsnahrung verwendet werden (Schulte, 2006; Dieter, 2009; UBA, 2011). Zur Bewertung von Gemischen aus Carbon- und Sulfonsäuren mit drei bis acht perfluorierten Kohlenstoffatomen im Trinkwasser macht das Umweltbundesamt einen Vorschlag, der auf drei Trinkwasserleitwerten (LW) und sieben Gesundheitlichen Orientierungswerten (GOW) basiert (Wertespanne zwischen 0,3 und 7 µg/l; Lud et al., 2010).

Die LUBW (2014) stand bei der Ableitung von Prüfwerten für die Kontaminationspfade Boden-Mensch und Boden-Grundwasser vor der Entscheidung zwischen TDI-Werten, die aus den Bereichen Trinkwasser- oder Lebensmittelüberwachung stammten. Die deutsche Lebensmittelüberwachung (Chemische Untersuchungsämter) arbeitet mit den TDI-Werten der EFSA von 0,15 für PFOS und 1,5 µg/kg·d für PFOA (EFSA, 2008), die allerdings die stark unterschiedlichen Ausscheidungsraten von Ratte und Mensch nicht ausreichend berücksichtigen und im Falle der PFOA von einer Dosis ausgehen, die noch im Bereich messbarer Wirkungen liegt [BMDL_{5-10} = 0,3 mg/kg·d, CSR, 2009]. Deshalb wurde für die von der LUBW (2014) abgeleiteten Prüfwerte ein TDI-Wert von 0,1 µg/kg·d für PFOS und PFOA sowie für die Summe beider Stoffe zugrunde gelegt, der auf Dieter (2007) und das UBA (2011) zurückgeht und mit dem BfR (2006) und der Trinkwasserkommission (TWK, 2006) abgestimmt ist. Dieser Entscheidung wurde auch vom Plenum des Symposiums „Per- und polyfluorierte Alkylsubstanzen (PFAS): Status Quo der gesundheitlichen Bewertung“ (BfR, 2014) nicht widersprochen. Auch die auf diesem Symposium von Schümann zusammengefassten Ergebnisse der epidemiologischen Forschung geben Anlass, über die TDI-Werte der EFSA neu nachzudenken. Eine Wirkungsschwelle im Menschen ist danach nicht anzunehmen. Daher schlägt dieser Autor eine aktualisierte Risikobewertung für PFOS und PFOA vor (Schümann, 2014).

Das *Office of Water* der U.S.-EPA (EPA, 2016) nennt für PFOS eine Referenzdosis (RfD) von 0,02 µg/kgd, die auf das verminderte Körpergewicht neugeborener Ratte aus der Zwei-Generationen-Studie von Luebker et al. (2005) basiert. Dabei wurde ein pharmakokinetisches Modell für die Ermittlung eines NOAELs und einer humanäquivalenten Dosis ($\text{HED}_{\text{NOAEL}}$) verwendet. Diese $\text{HED}_{\text{NOAEL}}$ wurde weiter mit einem Gesamtfaktor von 30 (Faktor 3 zur Berücksichtigung toxikodynamischer Unterschiede zwischen Versuchstieren und Menschen, Faktor 10 für die Berücksichtigung empfindlicher Menschen) auf das

Schutzgut menschliche Gesundheit extrapoliert. Aus dieser RfD ergäbe sich mit den üblichen Maßen eine Trinkwasserkonzentration von 70 ng/l.

Die Kanadische Gesundheitsbehörde hat für PFOS einen Vorschlag für eine maximal zulässige Trinkwasserkonzentration von 0,6 µg/l erarbeitet, der sich derzeit in der Phase der öffentlichen Kommentierung befindet (Health Canada, 2016). Dieser Wert stützt sich auf einen aus nichtkanzerogenen Wirkungen im Tierversuch abgeleiteten TDI-Wert von 60 ng/kg·d, der niedrig genug sei, um auch vor kanzerogenen Wirkungen der PFOS zu schützen.

Zwar haben laut der Kanadischen Gesundheitsbehörde auch epidemiologische Studien die Assoziation von PFOS-Exposition und verschiedenen nichtkanzerogenen gesundheitlichen Effekten gezeigt (wie Effekte auf Reproduktion und Entwicklung und Störungen des Immunsystems), jedoch können diese Studien wegen Einschränkungen bezüglich des Studiendesigns sowie möglicher Verzerrungen (*bias*) und Wechselwirkungen (*confounding*) nicht zur Ableitung eines TDI-Wertes herangezogen werden (Health Canada, 2016). Zu den bei niedrigsten Dosierungen im Tierversuch beobachteten nichtkanzerogenen Wirkungen gehören immunologische Störungen, Effekte auf Leber und Schilddrüse und veränderte Serumlipid-Werte. Aus verschiedenen im Bericht genannten Gründen wird die Leberzell-Hypertrophie bei Ratten als geeignetster Endpunkt für die Ableitung eines TDI-Wertes angesehen, quantitativ unterstützt durch Veränderungen bei den Schilddrüsenhormonen in Affen. Als Bewertungsstartpunkt dient ein wegen der geringen Reinheit des Testmaterials auf 21 µg/kg·d zurückgerechneter NOAEL für die hepatozelluläre Hypertrophie bei männlichen Ratten aus der Schlüsselstudie von Butenhoff et al. (2012). Auf den Menschen extrapoliert wird mit einem Dosis- und Spezies-spezifischen kinetischen Faktor von 14 und einem dynamischen Faktor von 2,5. Hinzu kommt ein Intraspezies-Faktor von 10 zur Berücksichtigung der Variation beim Menschen. So ergibt sich ein TDI-Wert von 0,060 µg/kg·d. Mit einem Trinkwasserkonsum von 1,5 l/d, einem Körpergewicht von 70 kg und einer Zuteilungsquote des TDI auf das Trinkwasser von 20% ergibt sich eine tolerable Trinkwasserkonzentration von rund 0,6 µg/l.

Zum Schutz der menschlichen Gesundheit im Hinblick auf den Verzehr von Fischereiprodukten aus Binnengewässern und Meeren schlägt das niederländische RIVM (2010) eine Umweltqualitätsnorm vor, die auf dem TDI-Wert einer subchronischen Studie mit Affen beruht (EFSA, 2008). Dieser TDI von 0,15 µg/kg·d wird auf die Höchstmenge an PFOS in Fisch umgerechnet ($0,15 \mu\text{g/kg}\cdot\text{d} \cdot 0,1 \cdot 70 \text{ kg} / 0,115 \text{ kg Fischverzehr/d} = 9,1 \mu\text{g/kg Fisch}$). Anhand repräsentativer Biokonzentrations- und Biomagnifikationsfaktoren ($\text{BCF} = 2800 \text{ l/kg}$, $\text{BMF} = 5 \text{ kg/kg}$) wird diese Höchstmenge dann auf eine Konzentration von 0,65 ng/l im Gewässer zurückgerechnet ($9,1 \mu\text{g/kg Fisch} / (2800 \text{ l/kg} \cdot 5 \text{ kg/kg}) = 0,65 \text{ ng/l}$; RIVM, 2010; EU, 2011).

Das SCHER-Komitee hat in seiner Stellungnahme die fischereiwirtschaftliche Qualitätsnorm als strikteste UQN bestätigt (SCHER, 2011) und am 13. September 2013 ist dieser Wert für PFOS als einer von 45 prioritären Stoffen im Rahmen der neuen UQN-Richtlinie in Kraft getreten (EU, 2013). Für die TW_{LW} -Ableitung ist die fischereiwirtschaftlich begründete Qualitätsnorm nicht maßgeblich.

Literatur

ATSDR (2015): Draft toxicological profile für perfluoroalkyls. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia

BfR (2006): Hohe Gehalte an Perfluorierten Tensiden (PFT) in Fischen sind gesundheitlich nicht unbedenklich. Stellungnahme 035/2006 des Bundesinstituts für Risikobewertung vom 27. Juli 2006; http://www.bfr.bund.de/cm/208/hohe_gehalte_an_perfluorierten_organischen_tensiden_in_fischen_sind_gesundheitlich_nicht_unbedenklich.pdf

BfR (2009): Gesundheitliche Risiken durch PFOS und PFOA in Lebensmitteln sind nach dem derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstand unwahrscheinlich. Stellungnahme Nr. 004/2009 des Bundesinstituts für Risikobewertung, Berlin, 11. Sept. 2008

BfR (2014): Per- und polyfluorierte Alkylsubstanzen (PFAS): Status Quo der gesundheitlichen Bewertung. BfR-Symposium 6. – 7. März 2014, Bundesinstitut für Risikobewertung, Diedersdorfer Weg 1, Berlin-Marienfelde

Biegel, L.B., Hurtt, M.E., Frame, S.R., O'Connor, J.C., Cook, J.C. (2001): Mechanisms of extrahepatic tumor induction by peroxisome proliferators in male CD rats. *Toxicol. Sci.* 60, 44-55

Blaine, A.C.; Rich, C.D.; Sedlacko, E.M.; Hyland, K.C.; Stushnoff, C.; Dickenson, E.R.; Higgins, C.P. (2014): Perfluoroalkyl acid uptake in lettuce (*Lactuca sativa*) and strawberry (*Fragaria ananassa*) irrigated with reclaimed water. *Environ. Sci. Technol.* 48 (24) 14361-14368

Budtz-Jørgensen E, N Keiding & P Grandjean (2001): Benchmark dose calculation from epidemiological data. *Biometrics* 57(3), 698-706

Butenhoff JL, DJ Ehresman, S-C Chang, GA Parker, DG Stump (2009): Gestational and lactational exposure to K+PFOS in rats: developmental neurotoxicity. *Reproductive Toxicology* 27, 319-330

Butenhoff, J.L., Chang, S.-C., Olsen, G.W., Thomford, P.J. (2012): Chronic dietary toxicity and carcinogenicity study with K-PFOS in Sprague Dawley rats. *Toxicology* 293, 1-15

Chang ET, HO Adami, P Boffetta, P Cole, TB Starr, JS Mandel (2014): A critical review of PFOA and PFOS exposure and cancer risk in humans. *Crit. Rev. Toxicol.* 44, Suppl. 1, 1-81; <http://dx.doi.org/10.3109/10408444.2014.905767>

Chang S-C (2009): Effects of PFOS on thyroid hormone status in rats. Dissertation submitted to the faculty of the graduate school of the University of Minnesota in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy; advisor: MJ Murphy

Chang S-C, KL Andres, DJ Ehresman, R Falvo, GW Olsen, JL Butenhoff (2015): Oral dosing of PFOS in Cynomolgus monkeys with 1-year follow up. Poster-Präsentation für die Fluoros-Konferenz, 12. – 14. 7. 2015 in der Colorado School of Mines, Golden, CO 80401, USA

Chang S-C (2016): PFOS / PFOA discussion + 3M research work summary. S.-C. Chang, 3M Medical Department, 3M Center, 220-6W-08, St. Paul, MN 55144, USA, elektronischer Schriftverkehr vom 16. – 22. 4. 2016

COT (2006): 3rd Draft paper on the TDI for PFOS. Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, UK. Online available: <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/TOX-2006-23.pdf>

Dieter, H.H. (2007): Humantoxikologische Bewertung perfluorierter Tenside (PFT) am Beispiel der Perfluorooctansäure (PFOA) und der Perfluorooctansulfonsäure (PFOS). *Umweltmed. Forsch. Prax.* 12 (2), 95-104

Dieter, H.H. (2009): Grenzwerte, Leitwerte, Orientierungswerte, Maßnahmenwerte – Definitionen und Festlegung mit Beispielen aus dem UBA. *Bundesgesundheitsbl.* 52, 1202-1206

EFSA (2008): PFOS, PFOA and their salts. Scientific opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain. The EFSA Journal 653, 1-131 sowie EFSA-Gutachten zu zwei Umweltschadstoffen (PFOS und PFOA) in Lebensmitteln. European Food Safety Authority, Pressemitteilung vom 21. 7. 2008

E-HBM (2016): Aktuelle HBM-I-Vorschläge für PFOA = 2 – 3 ng/ml Serum, für PFOS = 5 ng/ml Serum. Dr. M. Schümann, Grandweg 67b, D-22529 Hamburg, persönliche Mitteilung vom 27. 4. 2016

EPA OPPT (2005): Draft risk assessment of the potential human health effects associated with exposure to PFOA and its salts. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics, Risk Assessment Division. Jan. 4, 2005; <http://www.epa.gov/opptintr/pfoa/pubs/pfoarisk.pdf>

11 Perfluoroktansulfonat, PFOS (1763-23-1)

EPA (2016): Health Effects Support Document for Perfluorooctane Sulfonate (PFOS), U.S. Environmental Protection Agency Office of Water (4304T), Health and Ecological Criteria Division, EPA Document Number: 822-R-16-002 <http://www.epa.gov/dwstandardsregulations/drinking-water-contaminant-human-health-effects-information>.

EU (2013): Richtlinie 2013/39/EU des europäischen Parlaments und des Rates vom 12. August 2013 zur Änderung der Richtlinien 2000/60/EG und 2008/105/EG in Bezug auf prioritäre Stoffe im Bereich der Wasserpolitik. Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union. Amtsblatt der Europäischen Union L 226/1-17 vom 24. 8. 2013; <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:226:0001:0017:DE:PDF>

Fricke, M. und Lahl, U. (2005): Risikobewertung von Perfluorotensiden als Beitrag zur aktuellen Diskussion zum REACH-Dossier der EU-Kommission. UWSF – Z. Umweltchem. Ökotox. 17(1), 36-49

HBM (2015a): Human-Biomonitoring von PFC, Entwicklung toxikologischer Beurteilungswerte für PFOA und PFOS in Humanblut – Übersichtsdarstellung kritischer Effekte und Ableitungswege. Bearbeitet von J. Hölzer, M. Joswig, H. Lilienthal, M. Schümann, M. Wilhelm; Abt. f. Hygiene, Sozial- u. Umweltmedizin, Ruhr-Universität Bochum; Entwurf im Auftrag der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes, vertraulich!

HBM (2015c): Human-Biomonitoring von PFC, Entwicklung toxikologischer Beurteilungswerte für PFOA und PFOS in Humanblut – Humanepidemiologische Studien – Darstellung und Bewertung. Bearbeitet von J. Hölzer, M. Joswig, H. Lilienthal, M. Schümann, M. Wilhelm; Abt. f. Hygiene, Sozial- u. Umweltmedizin, Ruhr-Universität Bochum; Entwurf im Auftrag der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes, vertraulich!

HBM (2015d): Human-Biomonitoring von PFC, Entwicklung toxikologischer Beurteilungswerte für PFOA und PFOS in Humanblut – PBPK-Modellierung. Bearbeitet von J. Hölzer, M. Joswig, H. Lilienthal, M. Schümann, M. Wilhelm; Abt. f. Hygiene, Sozial- u. Umweltmedizin, Ruhr-Universität Bochum; Entwurf im Auftrag der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes, vertraulich!

Health Canada (2016): PFOS in drinking water. Document for Public Consultation Prepared by the Federal-Provincial-Territorial Committee on Drinking Water – Consultation period ends September 2nd, 2016

Keml (2006): PFOS – Working draft risk profile. Draft prepared by the Swedish Chemical Inspectorate (KemI) for the ad hoc working group on PFOS under the POP Review Committee of the Stockholm Convention; May 2006

Goeritz, I., Falk, S., Stahl, T., Schäfers, C., Schlechtriem, C. (2013): Biomagnification and tissue distribution of perfluoroalkyl substances (PFASs) in market-size rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Environ. Toxicol. Chem. 32 (9), 2078-2088

LANUV NRW (2011): Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen (Hrsg.): Verbreitung von PFT in der Umwelt : Ursachen – Untersuchungsstrategie – Ergebnisse – Maßnahmen. LANUV-Fachbericht Nr. 34. 118 Seiten. Recklinghausen : 2011. http://www.lanuv.nrw.de/landesamt/veroeffentlichungen/publikationen/fachberichte/?tx_commerce_pi1%5BshowUid%5D=75&tx_commerce_pi1%5BcatUid%5D=4&Hash=f8daf89887d9b2cdc1794771010f5f45

LAWA (2010): PFT-Belastung in Grundwasser und Oberflächengewässern sowie in Abwasser und Klärschlamm Deutschlands. Datenzusammenstellung aus den Bundesländern. Erarbeitet von LAWA-AG (Federführung), LAWA-AO, BL-AK Abwasser, BLAK-UQN, LAGA zur Vorlage bei der 74. Umweltministerkonferenz, Stand 19. 4. 2010

Lefebvre, D.E., Curran, I., Armstrong, C., Coady, L., Parenteau, M., Liston, V., Barker, M., Aziz, S., Rutherford, K., Bellon-Gagnon, P., Shenton, J., Mehta, R., Bondy, G. (2008): Immunomodulatory effects of dietary PFOS exposure in adult Sprague Dawley rats, J. Toxicol. Environ. Health A 71, 1516th He

LUBW (2014): PFC-Prüfwerte für die Kontaminationspfade Boden-Mensch und Boden-Grundwasser. Gutachten im Auftrag des Ministeriums für Umwelt, Klima und Energiewirtschaft (UM) Baden-Württemberg – 4. Auflage. Bearbeitung: Dr. K.T. v. d. Trenck, Referat 23 Medienübergreifende Umweltbeobachtung, Klimawandel, Landesanstalt für Umwelt, Messungen und Naturschutz Baden-Württemberg (LUBW), Karlsruhe, Stand: 5. 8. 2014

Lud, D., Thelen, H.P., Dieter, H.H. (2010): Bewertung von Wasserbelastungen durch „kurzkettige“ Perfluorotenside anhand neuer Bewertungskriterien. Altlastenspektrum 19 (1), 5-9

Luebker, D.J., Case, M.T., York, R.G., Moore, J.A., Hansen, K.J. und Butenhoff, J.L. (2005): Two-generation reproduction and cross-foster studies of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in rats. Toxicology 215, 126–148.

OECD (2002): Hazard assessment of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and its salts. Nov. 21 ENV/JM/RD (2002)17/FINAL; <http://www.oecd.org/dataoecd/23/18/2382880.pdf>; zit. in Fricke und Lahl (2005)

12 H4-Polyfluorooctansulfonsäure, H4PFOS (27619-97-2)

Peden-Adams, M.M., Keller, J.M., EuDaly, J.G., Berger, J., Gilkeson, G.S. und Keil, D.E. (2008): Suppression of Humoral Immunity in Mice following Exposure to Perfluorooctane Sulfonate. *Toxicological Sciences* 104(1), 144–154.

Qazi MR, Xia ZL, Bogdanska J, Chang S-C, Ehresmann DJ, Butenhoff JL, Nelson BD, DePierre JW, Abedi-Valugerdi M (2009): The atrophy and changes in the cellular composition of the thymus and spleen observed in mice subjected to short-term exposure to PFOS are high-dose phenomena mediated in part by PPAR α . *Toxicology* 260, 68-76

Qazi MR, Nelson BD, DePierre JW, Abedi-Valugerdi M (2010): 28-day dietary exposure of mice to a low total dose (7 mg/kg) of PFOS alters neither the cellular compositions of the thymus and spleen nor humoral immune responses: Does the route of administration play a pivotal role in PFOS-induced immunotoxicity? *Toxicology* 267, 132-139

Schümann, M. (2014): Stand der epidemiologischen Forschungen. Vortrag auf dem BfR-Symposium „Per- und polyfluorierte Alkylsubstanzen (PFAS): Status Quo der gesundheitlichen Bewertung“; 6. – 7. März 2014, Bundesinstitut für Risikobewertung, Diederdsdorfer Weg 1, Berlin-Marienfelde

Schulte, Ch. (2006): In-Thema: Perfluorierte Verbindungen. *UWSF – Z. Umweltchem. Ökotox.* 18(3), 149-150

Seacat, A.M., Thomford, P.J., Handen, K.J., Olsen, G.W., Case, M.T., Butenhoff, J.L. (2002): Subchronic toxicity studies on perfluorooctanesulfonate potassium salt in Cynomolgus monkeys. *Toxicol. Sci.* 68 (1), 249-264

Sohlenius, A.-K., Messing Eriksson, A., Höglström, C., Kimland, M., DePierre, J.W. (1993): PFOS is a potent inducer of peroxisomal fatty acid β -oxidation and other activities known to be affected by peroxisome proliferators in mouse liver. *Pharmacol. Toxicol.* 72, 90-93

Stahl, T., D. Mattern, H. Brunn (2011): Toxicology of perfluorinated compounds. *Environmental Sciences Europe* 23(1), 1-52.

Thomford, P. (2002): 26-week capsule toxicity study with perfluorooctane sulfonic acid and potassium salt (PFOS; T-6295) in cynomolgus monkeys. Covance 6329-223. Covance Laboratories Inc. Wisconsin, USA, zit. in COT (2006)

TWK (2006): Vorläufige Bewertung von PFT im Trinkwasser am Beispiel ihrer Leitsubstanzen PFOA und PFOS. Stellungnahme der Trinkwasserkommission des Bundesministers für Gesundheit (BMG) am UBA vom 21. 6. 06, überarbeitet am 13. 7. 06

UBA (2011): Grenzwerte, Leitwerte, Orientierungswerte, Maßnahmenwerte – Aktuelle Definitionen und Höchstwerte. Autor: H.H. Dieter, am 16. 12. 2011 aktualisierte Fassung des Textes aus UBA (2009); <http://www.umweltbundesamt.de/dokument/grenzwerte-leitwerte-orientierungswerte>

12 H4-Polyfluorooctansulfonsäure, H4PFOS (27619-97-2)

Zu H4PFOS konnte keine für eine TW_{LW}-Ableitung relevante humantoxikologische Studie gefunden werden.

Der U.S.-EPA (2009) liegt eine nach § 8(e) des *Toxic Substances Control Act* (TSCA) vorzunehmende Meldung zur akuten Toxizität vor, in der für Ratten eine LD₅₀ von 1.871 mg/kg angegeben wird.

Im gleichen Rahmen wurden auch Daten zu zwei Gentoxizitätstests vorgelegt (U.S. EPA, 2011). In einem Chromosomenaberrationstest in vitro mit Ovarzellen des Chinesischen Hamsters zeigte sich H4PFOS statistisch signifikant und konzentrationsabhängig positiv für die Induktion von strukturellen Chromosomenaberrationen mit und ohne metabolischer Aktivierung (S9-Mix). Die Prüfung der unplanmäßigen DNA-Synthese in vivo in Hepatozyten von SD-Ratten mit per Schlundsonde gegebenen 1, 10, 100, 1.000 oder 2.000 mg/kg verlief negativ.

Begründung des GOW

Da für eine TW_{LW} -Ableitung relevante Studien fehlen, kann humantoxikologisch kein Wert begründet werden.

Auch für die Bestimmung eines GOW (Grummt et al., 2013; UBA, 2003) gibt es kaum Anhaltspunkte. Aufgrund der Hinweise auf ein chromosomenschädigendes Wirkpotential (U.S. EPA, 2011) wird hier – auch im Verhältnis zu den Wirkungen der weiteren PFC – ein GOW von 0,1 µg/l vorgeschlagen.

Quantitative humantoxikologische Bewertungen anderer Institutionen

Bewertungen anderer Institutionen sind nicht bekannt.

Literatur

Grummt, T., Kuckelkorn, J., Bahlmann, A. et al. (2013): Tox-Box: Securing drops of life - an enhanced health-related approach for risk assessment of drinking water in Germany Tox-Box: Die Tropfen des Lebens bewahren - Gesundheitsbasierte Risikobewertung für Trinkwasser in Deutschland, Environmental Sciences Europe, 25, 27-34

UBA (2003): Bewertung der Anwesenheit teil- oder nicht bewertbarer Stoffe im Trinkwasser aus gesundheitlicher Sicht. Umweltbundesamt. Bundesgesundheitsbl. – Gesundheitsforsch. – Gesundheitsschutz 46, 249–251

UBA (2011): Grenzwerte, Leitwerte, Orientierungswerte, Maßnahmenwerte - Aktuelle Definitionen und Höchstwerte. Umweltbundesamt http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/377/dokumente/grenzwerte_leitwerte.pdf

U.S. EPA (2009): Declassification, Acute oral toxicity study in rats. http://www.epa.gov/oppt/tsca8e/pubs/8ehq/2009/jun09/8ehq_0609_17562a.pdf

U.S. EPA (2011): Declassification, Two genotoxicity tests. http://java.epa.gov/oppt_chemical_search/download?file-name=8EHQ-07-16986_89110000183.pdf

13 Perfluorooctansulfonamid, PFOSA (754-91-6)

Einen Überblick über die Datenlage geben Bull et al. (2014).

Slotkin et al. (2008) untersuchten die Neurotoxizität von PFOSA in vitro an neuronalen PC12-Zellen in Konzentrationen bis zu 250 µM. Geprüft wurde die Hemmung der DNA-Synthese, Defizite in Zellzahl und Wachstum, oxidativer Stress, eine reduzierte Zellvariabilität und eine Verschiebung bei der Differenzierung der Neurotransmitter Dopamin und Acetylcholin (ACh). Es zeigte sich eine konzentrationsabhängige signifikante Reduktion der DNA-Synthese, ein erhöhter Grad an oxidativem Stress, eine starke Zunahme der Lipidperoxidation mit der höchsten Konzentration und vermehrt eine Differenzierung zum ACh-Phenotyp. PFOSA zeigte im Vergleich zu den anderen untersuchten PFC die stärkste Wirkung in diesem In-vitro-Test (PFOSA > PFOS > PFBS ≈ PFOA).

PFOSA verminderte in Konzentrationen von 15, 20 oder 25 µM konzentrationsabhängig die Variabilität kultivierter zerebraler Körnerzellen und erhöhte in diesen Zellen die Bil-

derung reaktiver Sauerstoffspezies (Reistad et al., 2013). Nach Untersuchungen an Mitochondrien aus der Nierenrinde von Kaninchen (Schnellmann und Manning, 1990) bzw. aus Rattenleber (Starkov und Wallace, 2002) wirkt PFOSA als sehr potenter Entkoppler der oxidativen Phosphorylierung (Rattenleber: IC₅₀ = ca. 1 µM); es erhöht die Durchlässigkeit der inneren mitochondrialen Membran für Protonen und hemmt damit die Zellatmung.

In COS-1-Zellen, in die Plasmide mit dem Peroxisomen-Proliferator-aktivierter Rezeptor α (PPARα-Plasmide) der Maus oder des Menschen transfiziert waren, aktivierten 25-45 µM PFOSA die Luciferase der Plasmide sowohl der Maus als auch des Menschen (Shipley et al., 2004).

Für eine TWLW-Ableitung relevante Daten liegen nicht vor.

Begründung des GOW

Ein humantoxikologisch begründeter TW_{LW} kann wegen fehlender Daten nicht abgeleitet werden.

Auch für die Bestimmung eines GOW (Grummt et al., 2013; UBA, 2003) gibt es kaum Anhaltspunkte.

Angesichts des Wirkpotentials, z. B. zur Gentoxizität und zur Entkopplung der mitochondrialen Atmung, angesichts der Wirkstärke anderer PFC und im Verhältnis der zu anderen PFC genannten GOW (UBA, 2011; Wilhelm et al., 2010) sowie insbesondere angesichts der Befunde zur Neurotoxizität in vitro (Slotkin et al., 2008; Reistad et al., 2013) wird hier für PFOSA ein GOW von 0,1 µg/l vorgeschlagen.

Quantitative humantoxikologische Bewertungen anderer Institutionen

Larsen und Giovalle (2015) gehen in Ermangelung geeigneter toxikologischer Daten bei der Ableitung eines TDI (*Tolerable Daily Intake*) von der strukturellen Ähnlichkeit zu PFOS aus und davon, dass PFOSA ein Vorläufer von PFOS sei. Deshalb übernehmen sie ihren TDI für PFOS von 30 ng/kg-d und entsprechend den für PFOS abgeleiteten Trinkwasserwert (*health based criterion*) von 0,1 µg/l auch für PFOSA.

Literatur

Bull, S., Burnett, K., Vassaux, K., Ashdown, L., Brown, T., Rushton, L. (2014): Extensive literature search and provision of summaries of studies related to the oral toxicity of perfluoroalkylated substances (PFASs), their pre-cursors and potential replacements in experimental animals and humans, EFSA supporting publication 2014: EN-572, <http://www.efsa.europa.eu/de/supporting/doc/572e.pdf>

Grummt, T., Kuckelkorn, J., Bahlmann, A. et al. (2013): Tox-Box: securing drops of life - an enhanced health-related approach for risk assessment of drinking water in Germany Tox-Box: Die Tropfen des Lebens bewahren - Gesundheitsbasierte Risikobewertung für Trinkwasser in Deutschland. Environmental Sciences Europe 25, 27 – 34

Larsen, P.B., Giovalle, E. (Hrsg.): Perfluoroalkylated substances: PFOA, PFOS and PFOSA. Evaluation of health hazards and proposal of a health based quality criterion for drinking water, soil and ground water. Environmental project No.

1665. The Danish Environmental Protection Agency. Copenhagen: 2015. <http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2015/04/978-87-93283-01-5.pdf>

Reistad, T., Fonnum, F., Mariussen, E. (2013): Perfluoroalkylated compounds induce cell death and formation of reactive oxygen species in cultured cerebellar granule cells. *Toxicol. Lett.* 218, 56-60

Schnellmann, R.G., Manning, R.O. (1990): Perfluorooctane sulfonamide: A structurally novel uncoupler of oxidative phosphorylation. *Biochim. Biophys. Acta* 1016 (3), 344-348

Shipley, J.M., Hurst, C.H., Tanaka, S.S., DeRoos, F.L., Butenhoff, J.L., Seacat, A.M., Waxman, D.J. (2004): Trans-activation of PPARα and induction of PPARα target genes by perfluorooctane-based chemicals. *Toxicol. Sci.* 80, 151-160

Slotkin, T.A., MacKillop, E.A., Meinick, R.L., Thayer, K.A., Seidler, F.J. (2008): Developmental neurotoxicity of perfluorinated chemicals modeled in vitro. *Environ. Health Perspect.* 116, 716-722

Starkov, A.A., Wallace, K.B. (2002): Structural determinants of fluorochemical-induced mitochondrial dysfunction. *Toxicol. Sci.* 66, 244-252

UBA (2003): Bewertung der Anwesenheit teil- oder nicht bewertbarer Stoffe im Trinkwasser aus gesundheitlicher Sicht. Umweltbundesamt. Bundesgesundheitsbl. – Gesundheitsforsch. – Gesundheitsschutz 46, 249–251

UBA (2011): Grenzwerte, Leitwerte, Orientierungswerte, Maßnahmenwerte - Aktuelle Definitionen und Höchstwerte. Umweltbundesamt. http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/377/dokumente/grenzwerte_leitwerte.pdf

Wilhelm, M., Bergmann, S., Dieter, H.H. (2010): Occurrence of perfluorinated compounds (PFCs) in drinking water of North Rhine-Westphalia, Germany and new approach to assess drinking water contamination by shorter-chained C4–C7 PFCs. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 213, 224–232
