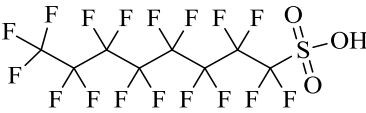


Perfluoroktansulfonsäure (PFOS)

Substanzname	Perfluoroktansulfonsäure (PFOS)
CAS-Nr.	1. 1763-23-1 2. 2795-39-3
Substanzname (IUPAC)	1. 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-heptadecafluorooctane-1-sulfonic acid 2. 1-Octanesulfonic acid, 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-heptadecafluoro-, potassium salt
Synonyme	1. Heptadecafluorooctansulfonsäure, Perfluorooctanesulfonic acid; PFOSH 2. Kaliumperfluorooctansulfonat; K-PFOS
Strukturformel	
Geringfügigkeitsschwellenwert (µg/L)	0,1
Maßgebliche Basis für den Vorschlag	<input type="checkbox"/> TrinkwV <input checked="" type="checkbox"/> Analog TrinkwV <input type="checkbox"/> Ökotoxizität <input type="checkbox"/> Basiswert/Untergrenze
Grenzwert der TrinkwV (µg/L)	
Vorschlag analog TrinkwV (µg/L) Humantoxikologisch begründeter Wert Ästhetisch begründeter Wert	0,1
Ökotoxikologische Kriterien (µg/L): Umweltqualitätsnorm PNEC (aquat.) Sonstige	0,23 0,025

Erläuterung

Ausschlaggebend für die Festlegung des Geringfügigkeitsschwellenwertes ist die humantoxikologische Ableitung analog zur Trinkwasserverordnung.

Für mehrere gleichzeitig auftretende Stoffe wird auf das Kapitel 5.2 verwiesen.

Humantoxikologische Bewertung

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 Fettsäureabbaues durch β -Oxidation. Da sich PFOS wie Perfluorotenside 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 Tumore 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 Humankarzinogen 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.

Tierversuchsstudien

a) 2-Jahres-Studie zur Toxizität und Kanzerogenität mit Ratten (Butenhoff et al. 2012):

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

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 \triangleq 1,2 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$). 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 Kontroll-diät 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 Tumorinzidenz um 10 % für beide Geschlechter eine Konzentration im Futter von 8 ppm (\triangleq 0,44 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$) 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 weniger 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 weiche 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) \triangleq Serumkonzentrationen von 4,3 µg/mL nach 4 Wochen, 17,1 µg/mL nach 14 Wochen und 7,6 µg/mL nach 105 Wochen). Der NOAEL lag bei 0,5 ppm im Futter entsprechend 0,024 mg/(kg·d) und 0,9 µg/mL Serum nach 4 Wochen, 4,0 µg/mL nach 14 Wochen und 1,3 µg/mL 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, 1.971 d, Faktor 1 für die weitere Interspeziesextrapolation, da die Ratte pharmakodynamisch empfindlicher zu sein scheint als der Mensch (ATSDR 2015), und Faktor 10 für die interindividuelle Variabilität beim Menschen) ergibt sich aus dem NOAEL von 24 µg/(kg·d) ein Wert für einen lebenslangen Schutz (TDI-Analogon) von 0,1 µg/(kg·d). Mit einer Zuteilungsquote von 10 % für die Aufnahme über das Trinkwasser und einem Trinkwasserkonsum von 2 Litern pro Tag resultiert daraus für eine 70 kg schwere Person ein lebenslang duldbarer, humantoxikologisch begründeter Leitwert von 0,35 µg/L Trinkwasser $(0,1 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d}) \cdot 0,1 \cdot 70 \text{ kg KG} \cdot (2 \text{ L/d})^{-1} = 0,35 \mu\text{g/L})$.

b) 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 0,03 mg/(kg·d)-Gruppe 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 $\geq 0,03$ mg/(kg·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 6.000 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).

Modellrechnung aufgrund der Affenstudie (ATSDR 2015):

Unter Verwendung der PFOS-Gehalte im Serum aus der Affen-Studie von Seacat et al. (2002) als internes Dosismaß wurden Dosis/Wirkungs-Kurven an die Daten für das absolute und das relative Lebergewicht mittels der *Benchmark Dose Software* (BMDS) der amerikanischen Umweltschutzbehörde EPA 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 Gesamtextrapolationsfaktor 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 und einem Trinkwasserkonsum von 2 Litern pro Tag und 70-kg-Person resultiert aus diesem TDI-analogen Wert von 0,0252 µg/(kg·d) ein lebenslang duldbarer, humantoxikologisch begründeter Leitwert von rund 100 ng/L Trinkwasser ($0,0252 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d}) \cdot 0,1 \cdot 70 \text{ kg KG} \cdot (2 \text{ L/d})^{-1} = 0,0882 \mu\text{g/L}$).

c) 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* abgeleitet, deren 5. Perzentil (BMC₀₅) 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 einer GFS 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 3).

d) *Immunologische Wirkungen in Mäusen (Peden-Adams et al. 2008, Qazi et al. 2010):*

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 B6C3F₁-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 Schafserythrozyten 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: 1. – 4.). Die Serum-Konzentrations-NOAEC-Werte aus dieser Studie (nämlich 17,8 ng/mL bei männlichen und 123 ng/mL bei weiblichen Mäusen) können 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 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):

$$\text{TDI}_{\text{PFOS}} = \frac{0,0178 \frac{\text{mg}}{\text{L}} \cdot 0,0528 \frac{\text{L}}{\text{d}}}{0,527 \cdot 70 \text{ kg}} = 0,0000255 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) = \underline{\underline{25,5 \text{ ng}/(\text{kg} \cdot \text{d})}}.$$

Als Trinkwasser-Konzentration ergibt sich: 25,5 ng/(kg·d) · 0,1 · 70 kg · 1 d / 2 L = 89,3 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 der Extrapolation der Peden-Adams-Studie auf den Menschen

1. In ihrer Diskussion sprechen Peden-Adams et al. (2008) die nachgewiesene Rolle des PPARα in der Immunantwort bei Mäusen an (siehe auch Qazi et al. 2009). Die amerikanische ATSDR (2015) stellt dazu fest, dass Menschen weniger empfindlich auf PPARα-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.
2. 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 Schafserthrozyten IgM-Antikörper produzierenden Milzzellen,
- die Konzentration an IgM- und IgG-Antikörpern gegen Schafserthrozyten 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 an 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 in der Studie der letzteren Autoren zurück, die Boluseffekte bei der Resorption zur Folge gehabt haben könnte.

3. 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 noch der spezifischen humoralen IgG-Antwort auf ein körperfremdes Eiweiß (Napfschnecken-Hämocyan).
4. 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 einschließlic 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 leberchemischen 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 Kritikpunkte 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 Blut; HBM 2015a; bzw. aktuell 5 ng/mL; E-HBM 2016), könnten diese Mäusedaten besonders empfindliche menschliche Kollektive repräsentieren und ohne Extrapolationsfaktoren auf den Menschen angewandt werden ($TDI_{\text{♂}} = 25,5 \text{ ng}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, $TDI_{\text{♀}} = 176 \text{ ng}/(\text{kg} \cdot \text{d})$).

Da im Fall der PFOS eine große Zahl an humanepidemiologischen Studien vorliegt (HBM 2015c), sind diese bei der Ableitung eines TDI-analogen Wertes zu berücksichtigen.

Humanepidemiologische Studien

Eine Auswertung der humanepidemiologischen Studien der Kommission Humanbiomonitoring am Umweltbundesamt ist in Tabelle 1 zusammengefasst (HBM 2015c):

Tabelle 1: Aus humanepidemiologischen Studien abgeleitete Wirkschwelle (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
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 (PFOS + PFOA + PFHxS + PFNA + PFDA) + 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 (HBM 2015c). Gegen diese Vorgehensweise spricht die Kritik von Zobel et al. (2012) und Peters & 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 werden diese Daten nicht zur Berechnung eines PoD für PFOS herangezogen.

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 1), schließt die HBM-Kommission für PFOS auf einen HBM-I-Wert in der Größenordnung von 1 – 15 ng/mL Blutserum (HBM 2015a) und schlägt schließlich einen Wert von 5 ng/mL vor (E-HBM 2016). Aus diesem Blutserumgehalt lässt sich nach HBM (2015d) wie folgt die tägliche Dosis bei regelmäßiger Zufuhr berechnen (Einzelheiten siehe im Datenblatt zu PFOA):

$$\text{TDI}_{\text{PFOS}} = \frac{0,005 \frac{\text{mg}}{\text{L}} \cdot 0,0528 \frac{\text{L}}{\text{d}}}{0,527 \cdot 70 \text{ kg}} = 0,00000716 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) = \underline{\underline{7,16 \text{ ng}/(\text{kg} \cdot \text{d})}}.$$

Als Trinkwasser-Konzentration ergibt sich: $7,16 \text{ ng}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \cdot 0,1 \cdot 70 \text{ kg} \cdot 1 \text{ d} / 2 \text{ L} = 25,05 \text{ ng/L} \approx \underline{\underline{25 \text{ ng/L}}}$.

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 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.

Tabelle 2: PFC-Konzentrationen [ng/mL] im Serum der allgemeinen Bevölkerung der USA aus verschiedenen Studien (ATSDR 2015) und mittlerer PoD für PFOA und PFOS (Tab. 1)

Stoff	Konzentration	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 zugrunde gelegten Beurteilungskriterien (HBM 2015a: PoD_{PFOA} bis 10 ng/mL, PoD_{PFOS} 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 Faröer-Kohorte mit einer Co-Exposition gegen PCB und Methylquecksilber, die 10-fach niedrigere PoD ergibt als alle anderen Studien (PFOA: BMD₅ = 0,3 ng/mL Serum; PFOS: BMD₅ = 1,3 ng/mL Serum; Grandjean et al. 2012).

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 (PFOA-Datenblatt) 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 einer GFS

Auf der Grundlage der tierexperimentellen Studien (Tabelle 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 Werte für PoD-Serumkonzentration, TDI und Konzentration 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 3).

Tabelle 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

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 3). Diese Überlegung rechtfertigt für PFOS die Aufrundung der rechnerisch ermittelten, humanepidemiologisch begründeten GFS 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 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.

Es wird für PFOS daher eine gesundheitlich begründete GFS 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 für ein Human-Biomonitoring gegeben, gilt selbstverständlich der HBM-I-Wert von 5 ng/mL Serum als Vergleichsmaßstab (E-HBM 2016).

Soweit nur Grundwasserwerte 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: $0,08 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, aufgrund einer Studie an Affen mit einem EF von 900: $0,15 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ und aufgrund der maximalen Konzentration am Arbeitsplatz (MAK) mit einem EF von 10: $0,06 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, und empfahl 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 Leitwert 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- bzw. 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 [BMDL₅₋₁₀ = $0,3 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, CSR 2009]. Deshalb wurde für die von der LUBW (2014) abgeleiteten Prüfwerte ein TDI-Wert von $0,1 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 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 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).

Die amerikanische Umweltschutzbehörde (USEPA 2016a, b) hat vor kurzem für PFOS (und ebenso für PFOA) einen gesundheitlichen Trinkwasser-Orientierungswert (*drinking water health advisory*) von $70 \text{ ng}/\text{L}$ herausgegeben.

Der PFOS-Wert beruht auf einer 2-Generationen-Studie mit Ratten, die *in utero* und über die Muttermilch exponiert worden waren (Luebker et al. 2005b). Die Dosierung der Muttertiere erfolgte über insgesamt 84 Tage. Bei $1,6 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ kam es zu Todesfällen bei den Jungen und bei niedrigerer Dosierung waren die Jungen in ihrer Körpergewichtsentwicklung gehemmt (NOAEL = $0,1 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$). Auch neurotoxische Effekte sind mit diesem NOAEL abgedeckt (Butenhoff et al. 2009). Weil Föten und Neugeborene besonders empfindlich gegenüber der Toxizität der PFOS sind, schützt die von diesem NOAEL abgeleitete sog. „Referenzdosis“ (RfD) auch Erwachsene gegen schädigende Wirkungen auf Leber, Fettstoffwechsel, Niere, Immunsystem sowie gegen kanzerogene Wirkungen. Die errechnete RfD von $20 \text{ ng}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ basiert auf einer Gleichgewichts-Konzentration im Blutserum von $25.000 \text{ ng}/\text{mL}$ und einer Humanäquivalentdosis (HED) von $510 \text{ ng}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, die mittels eines Gesamtfaktors (UF) von 30 (10 für interindividuelle Unterschiede beim Menschen und 3 für pharmakodynamische Unterschiede zwischen Ratte und Mensch) auf den Menschen übertragen wurde ($510/30 = 17 \approx 20 \text{ ng}/(\text{kg}\cdot\text{d})$). Fünf weitere Studien an Ratten konnten ausgewertet und die mit verschiedenen Schadeffekten verbundenen Serumkonzentrationen an PFOS mittels eines pharmakokinetischen Modells (Wambaugh et al. 2013) auf Humanäquivalentdosen zwischen 840 und $1.600 \text{ ng}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ umgerechnet werden. Mittels UF von 30 (4x) oder 100 (1x) ergaben sich weitere RfD-

Wert-Kandidaten von 50 (2x), 40 (1x), 30 (1x) oder 20 (1x) ng/(kg·d), die insgesamt als Bestätigung für den RfD-Wert von 20 ng/(kg·d) angesehen wurden. Die humanepidemiologischen Studien über Assoziationen zwischen einer PFOS-Exposition und erhöhten Blutlipiden, verändertem klinisch-chemischem Profil, Schilddrüseneffekten, reproduktions- und entwicklungstoxischen Reaktionen, gestörter Immunfunktion sowie – nicht eindeutig - Blasen-Krebs werden wegen verschiedenen Störvariablen nur als qualitative Bestätigung gesehen, die die tierexperimentellen Ergebnisse untermauern (USEPA 2016b).

Als tägliche Trinkwasseraufnahme wird das 90. Perzentil der Zielpopulation (stillende Mütter) von 54 mL/(kg·d) angenommen, das bei 70 kg Körpergewicht einer täglichen Trinkwasseraufnahme von 3,78 L/d entspricht (USEPA 2011b). Bei einer 20 %igen Allokation der RfD auf das Trinkwasser ergibt sich so eine tolerable Trinkwasser-Konzentration von $20 \text{ ng}/(\text{kg}\cdot\text{d}) \cdot 0,2 \cdot 70 \text{ kg KG} \cdot (3,78 \text{ L/d})^{-1} = 74 \text{ ng/L} \approx 70 \text{ ng/L}$.

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 Ausgangspunkt 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 $(0,060 \cdot 70 \cdot 0,2 / 1,5 = 0,56 \text{ µg/L})$ rund 0,6 µg/L. Damit unterscheidet sich die kanadische Bewertung im TDI-Wert nur um einen Faktor 2 von der hier empfohlenen. Erst durch andere Annahmen zu Trinkwasserquote und Trinkwasserkonsum sowie durch die Aufrundung ergibt sich ein Unterschied um einen Faktor 6.

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 $(0,15 \text{ µg}/(\text{kg}\cdot\text{d}) \cdot 0,1 \cdot 70 \text{ kg} / 0,115 \text{ kg Fischverzehr/d} = 9,1 \text{ µg/kg Fisch})$.

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 $(9,1 \text{ µg/kg Fisch} / (2800 \text{ L/kg} \cdot 5 \text{ kg/kg}) = 0,65 \text{ ng/L}$; 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 auf das Grundwasser bezogene GFS-Wert-Ableitung ist die fischereiwirtschaftlich begründete Qualitätsnorm nicht maßgeblich.

Ökotoxikologische Bewertung

Der akute Datensatz für PFOS ist komplett mit 15 L(E)C₅₀, durch die 15 Arten aus sieben Klassen inklusive Algen, Daphnien und Fische vertreten sind. Der chronische Datensatz wurde aus Süß- und Meerwasserarten aus ebenfalls sieben Klassen zusammengestellt und enthält elf NOEC/EC₁₀-Werte mit 27 µg/L als niedrigstem Wert (bei *Pimephales promelas*). Allerdings sind drei weitere Arten nur durch LOEC-Werte charakterisiert, die deutlich unter 27 µg/L liegen. Die niedrigste LOEC bezieht sich auf die Zuckmücke *Chironomus tentans*, die bei 2,3 µg/L eine um 32 % verminderte Schlupfrate aufwies. Weil 10 µg/L PFOS auch die Metamorphose der Libelle *Enallagma cyathigerum* zu 18 % und die Larven des japanischen Reiskäpfchlings zu 80 % beeinträchtigten, wurde der niedrigste vorhandene Endpunkt (2,3 µg/L) mit einem Beurteilungsfaktor von 10 beaufschlagt und ergab so die PNEC von 23 ng/L (RIVM 2010). Im darauf gegründeten EQS-Dossier der europäischen Generaldirektion Umwelt wird für Süßwasser nur noch der Faktor 10 verwendet. Damit ergibt sich eine PNEC von 230 ng/L (EU 2011).

Eine bisher im EQS-Dossier (EU 2011) nicht berücksichtigte Studie des Bayerischen Landesamtes für Umwelt (BayLfU 2011) mit Regenbogenforellen untersuchte sechs PFOS-Konzentrationen von 0,5 µg/L bis 50 µg/L. Da in besagter Studie auch in der niedrigsten getesteten Konzentration noch Effekte nachweisbar waren, ergibt sich eine LOEC von 0,5 µg/L. Die beobachteten Veränderungen betrafen in erster Linie weibliche Individuen. Bereits ab 0,5 µg/L PFOS war eine Beeinflussung des Geschlechtshormonsystems und des thyroidalen hormonellen Regelkreises nachweisbar. Zudem wurden in diesem Konzentrationsbereich Veränderungen einzelner klinisch-chemischer Parameter diagnostiziert, die für eine Beeinflussung des Kohlenhydrat- und Proteinstoffwechsels sprechen.

Schwerwiegende histopathologische Organveränderungen wurden dagegen nicht beobachtet und erste hämatologische und histopathologische Effekte traten erst bei PFOS-Konzentrationen ab etwa 10 µg/L auf. Da keine EC₁₀ bestimmt werden konnte und die beobachteten Effekte gering sind, erscheint es zielführend, mit dem Faktor 2 von der LOEC auf eine NOEC zu extrapolieren. Mit einem Sicherheitsfaktor von 10 ergibt sich damit unter Vorsorgegesichtspunkten eine PNEC von 0,025 µg/L. Dieser Wert wird allerdings zum momentanen Zeitpunkt für die Ableitung der GFS noch nicht berücksichtigt, da die Populationsrelevanz der beobachteten Effekte noch nicht geklärt ist. Insbesondere bedarf es noch weiterer Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen den ermittelten hormonellen Effekten und potentiellen Störungen auf die Reproduktion einer ganzen Population.

Literatur

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

BayLfU (2011): Auswirkungen der PFOS auf Regenbogenforellen - **Abschlussbericht** zum F+E-Vorhaben 76c 040100 94. Bearbeiter: Schwaiger, J., Ferling, H., Gerst, M., Römer, C. Hrsg.: Bayerisches Landesamt für Umwelt, Augsburg, März 2011

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 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
- Blaine AC, CD Rich, EM Sedlacko, KC Hyland, C Stushnoff, ER Dickenson, CP Higgins (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 JL, S-C Chang, GW Olsen, PJ Thomford (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; s.chang@mmm.com
- 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 HH (2007): Humantoxikologische Bewertung perfluorierter Tenside (PFT) am Beispiel der Perfluorooctansäure (PFOA) und der Perfluorooctansulfonsäure (PFOS). **Umweltmed. Forsch. Prax.** **12**(2), 95-104
- Dieter HH (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): HBM-I-Vorschläge für PFOA = 2 – 3 ng/ml Serum, für PFOS = 5 ng/ml Serum. **Aktueller Entwurf der Kommission Humanbiomonitoring** am Umweltbundesamt. 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>
- EU (2011): PFOS **EQS dossier**: Perfluorooctane sulphonate. Priority substances, Communication & Information Resource Centre Administrator (CIRCA), Brussels, 19. 1. 2011; <https://circabc.europa.eu/sd/d/027ff47c-038b-4929-a84c-da3359acecee/PFOS%20EQS%20dossier%202011.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 U Lahl (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; **1. Entwurf** vom 15. 10. 2015 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; **1. Entwurf** vom 15. 10. 2015 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; **1. Entwurf** vom 15. 10. 2015 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 (Keml) for the ad hoc working group on PFOS under the POP Review Committee of the Stockholm Convention; May 2006

Goeritz I, S Falk, T Stahl, C Schäfers, C Schlechtriem (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&cHash=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 DE, I Curran, C Armstrong, L Coady, M Parenteau, V Liston, M Barker, S Aziz, K Rutherford, P Bellon-Gagnon, J Shenton, R Mehta, G Bondy (2008): Immunomodulatory effects of dietary PFOS exposure in adult Sprague Dawley rats. **J. Toxicol. Environ. Health** **71**(23), 1516-1525

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, Landesanstalt für Umwelt, Messungen und Naturschutz Baden-Württemberg (LUBW), Karlsruhe, **Stand: 5. 8. 2014**

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

Luebker DJ, MT Case, RG York, JA Moore, KJ Hansen, JL Butenhoff (2005b): Two-generation reproduction and cross-foster studies of 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)

Olsen GW, JM Burris, MM Burlew, JH Mandel (2003): Epidemiologic assessment of worker serum PFOS and PFOA concentrations and medical surveillance examinations. **J. Occup. Environ. Med.** **45**, 260-270

Peden-Adams MM, JM Keller, JG Eudaly, J Berger, GS Gilkeson, DE Keil (2008): Suppression of humoral immunity in mice following exposure to PFOS. **Toxicol. Sci.** **104**, 144-154

Qazi MR, ZL Xia, J Bogdanska, S-C Chang, DJ Ehresmann, JL Butenhoff, BD Nelson, JW DePierre, M Abedi-Valugerdi (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 PPARα. **Toxicology** **260**, 68-76

Qazi MR, BD Nelson, JW DePierre, M Abedi-Valugerdi (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

RIVM (2010): Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM): Environmental risk limits for PFOS. A proposal for water quality standards in accordance with the Water Framework Directive. **RIVM Report 601 714 013/2010**; <http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:15878&type=org&disposition=inline>

SCHER (2011): Perfluorooctane sulphonate (PFOS) – **Opinion** on “Chemicals and the Water Framework Directive: Draft Environmental Quality Standards”. **Scientific Committee on Health and Environmental Risks**; http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/docs/scher_o_141.pdf

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, Diedersdorfer Weg 1, Berlin-Marienfelde

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

Seacat AM, PJ Thomford, KJ Handen, GW Olsen, MT Case, JL Butenhoff(2002): Subchronic toxicity studies on perfluorooctanesulfonate potassium salt in *Cynomolgus* monkeys. **Toxicol. Sci.** **68**(1), 249-264

Sohlenius A-K, A Messing A Eriksson, C Höglström, M Kimland, JW DePierre (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; doi:10.1186/2190-4715-23-38

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.umwelt-bundesamt.de/dokument/grenzwerte-leitwerte-orientierungswerte>

USEPA (2011b): Exposure factors handbook: 2011 edition (final). EPA/R-09/052F. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development. National Center for Environmental Assessment. Washington, DC; zit. in USEPA (2016a); <https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=236252>

USEPA (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

USEPA (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

Wambaugh JF, RW Setzer, AM Pitruzello, J Liu, DM Reif, NC Kleinstreuer, N Ching, Y Wang, N Sipes, M Martin, K Das, JC DeWitt, M Strynar, R Judson, KA Houck, C Lau (2013): Dosimetric anchoring of *in vivo* and *in vitro* studies for PFOA and PFOS. **Toxicological Science** **136**, 308-327

Analyseverfahren

Norm	Methode	untere Anwendungsgrenze ¹⁾	Normbezeichnung
DIN 38407-42:2011-03	Festphasenextraktion, HPLC-MS/MS	a) Trink-, Grund-, Oberflächenwasser: 0,01 µg/L b) Gereinigtes Abwasser: 0,025 µg/L	Deutsche Einheitsverfahren zur Wasser-, Abwasser- und Schlammuntersuchung - Gemeinsam erfassbare Stoffgruppen (Gruppe F) - Teil 42: Bestimmung ausgewählter polyfluorierter Verbindungen (PFC) in Wasser - Verfahren mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie und massenspektrometrischer Detektion (HPLC-MS/MS) nach Fest- Flüssig-Extraktion

- 1) Die unteren Grenzen des Anwendungsbereichs sind sowohl stoff- als auch matrixabhängig. Im Altlastenbereich sind diese Grenzen möglicherweise nach oben zu korrigieren.