


Perfluorhexansulfonsäure (PFHxS)

Substanzname	Perfluorhexansulfonsäure (PFHxS)
CAS-Nr.	1. 355-46-4 (Säure) 2. 2795-39-3 (Kaliumsalz)
Substanzname (IUPAC)	1. 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,6-Tridecafluorohexane-1-sulfonic acid 2. 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,6-Tridecafluorohexane-1-sulfonic acid, potassium salt
Synonyme	1. Perfluorohexane-1-sulfonic acid 2. Kaliumperfluorhexansulfonat; K-PFHxS
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 (GOW: 0,1)
Ökotoxikologische Kriterien (µg/L): Umweltqualitätsnorm PNEC (aquat.) Sonstige	250

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

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

Die Halbwertszeit betrug 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 10-wöchigen 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 die Untersuchung zur 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 alpha (PPAR α) in COS-1-Zellen, in die PPAR α -Plasmide der Maus oder des Menschen transferiert 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 2.048 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 (Bijland 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) Kalium-Perfluorhexansulfonat (K-PFHxS) per Schlundsonde 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, Nahrungsmittelverbrauch, 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 vermindertes Gesamtcholesterin im Serum, mit Dosierungen von 0,3, 3 und 10 mg/(kg·d) eine verminderte Prothrombinzeit¹⁾, 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-Receptor(ER)-Transactivations-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 17 β -Estradiol). Im Androgen-Receptor(AR)-Transactivation-Assay wirkte PFHxS konzentrationsabhängig als Antagonist (Kjeldsen und Bonfeld-Jørgensen 2013).

K-PFHxS hemmte bei 250 μ M nicht die Aktivität von 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase und 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase in Mikrosomen von Human- und Ratten-Testes (Zhao et

¹⁾ Prothrombinzeit: Maß für die Blutgerinnung

al. 2010). Auch der Glucocorticoid²⁾-Metabolismus in Human- und Ratten-Nierenmikrosomen wird durch PFHxS nur mäßig gestört (Zhao et al. 2011).

Humantoxikologische GFS-Begründung

Zu PFHxS liegen keine toxikologischen Daten nach ausreichend langer (90 d) oraler Exposition vor. Eine GFS-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 follikulären Zellen der Schilddrüse und des verminderten Hämatokrit) und 10 für die Intraspeziesvariabilität (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.

Dass der GOW mit der humantoxikologisch abgeleiteten GFS 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 GFS noch akzeptiert werden kann.

Quantitative humantoxikologische Bewertungen anderer Institutionen

Die LUBW (2014) stellt zur Frage einer GFS folgende Analogiebetrachtung an: Ähnlich wie im Fall der PFBA ist auch für andere Perfluoralkan-Carbon- und Sulfonsäuren 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 Sulfonsäuren mit vier bis acht perfluorierten C-Atomen folgende Abstufung der Ausscheidungsgeschwindigkeiten für möglich halten: PFBS \geq PFPS \gg 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.

²⁾ Glucocorticoid: Steroidhormon aus der Nebennierenrinde

Ökotoxikologische Bewertung

Es liegen Wirkwerte für alle drei aquatischen Trophiestufen mit folgenden Effektivkonzentrationen vor (BayLfU, 2015):

Grünalge (*Pseudokirchneriella subcapitata*):

EC₅₀, EC₁₀ (Wachstumsrate, Biomasse) > 80 mg/L; NOEC ≥ 80 mg/L

Wasserfloh (*Daphnia magna*):

EC₅₀ (96 h; Immobilisierung) > 65 mg/L

NOEC (21 d; Reproduktion) = 12,4 mg/L

EC₁₀ (21 d; Reproduktion) = 29,5 mg/L

EC₅₀ (21 d; Reproduktion) = 53 mg/L

Zebrabärbling (*Danio rerio*):

EC₅₀ (Fischartest DIN EN ISO 15988-T6) > 100 mg/L

NOEC (Fischartest DIN EN ISO 15988-T6) ≥ 100 mg/L

Mit der NOEC für die Reproduktion der Daphnien und der Algen-NOEC bzw. -EC₁₀ stehen zwei chronische Werte zur Verfügung. Mit dem nach TGD-EQS erforderlichen Sicherheitsfaktor 50 lässt sich damit auf Basis der Daphnien-NOEC von 12,4 mg/L eine PNEC von (aufgerundet) 250 µg/L ableiten.

Literatur

Anitole K, C Hodes, D Lai, A Pfahles-Hutchens, J Seed (2007): Perfluoroalkyl acids: a review of monitoring and toxicological findings. **Toxicol. Sci.** **99**(2), 366-394

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

BayLfU (2015): Aufkonzentrierung von Umweltproben für Wirktests am Beispiel endokrin wirksamer Substanzen und 4. Reinigungsstufe; Projekterweiterung: Bewertung flussgebietsspezifischer Schadstoffe - **Projekt-Nr. 76e01-148**

Bijland S, PCN Rensen, EJ Pieterman, ACE Maas, JW van der Hoorn, MJ van Erk, LM Havekes, KW van Dijk, SC Chang, DJ Ehresman, JL Butenhoff, HMG Princen (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, K Burnett, K Vassaux, L Ashdown, T Brown, L Rushton (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>

Butenhoff JL, SC Chang, DJ Ehresman, RG York (2009): Evaluation of potential reproductive and developmental toxicity of potassium perfluorohexanesulfonate in Sprague Dawley rats. **Reprod. Toxicol.** **27**(3-4), 331-341

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

Grummt T, J Kuckelkorn, A Bahlmann, 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 LS & EC Bonefeld-Jørgensen (2013): Perfluorinated compounds affect the function of sex hormone receptors. **Environ. Sci. Pollut. Res.** **20**, 8031-8044

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 GW, JM Burris, DJ Ehresman, JW Froehlich, AM Seacat, JL Butenhoff, LR Zobel (2007): Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorocarbon production workers. **Environ. Health Perspect.** **115**(9), 1298-1305

Sundström M, SC Chang, PE Noker, GS Gorman, JA Hart, DJ Ehresman, T Bergman, JL Butenhoff (2012): Comparative pharmacokinetics of perfluorohexanesulfonate (PFHxS) in rats, mice, and monkeys. **Reprod. Toxicol.** **33**, 441-451

Wilhelm M, S Bergmann, HH Dieter (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 (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, M Long, G Ghisari, EC Bonefeld-Jørgensen (2015): Perfluoroalkylated substances (PFAS) affect oxidative stress biomarkers *in vitro*. **Chemosphere** **129**, 239-245

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

Wolf CJ, ML Takacs, JE Schmid, C Lau, BD Abbott (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, S Beesoon, L Zhu, JW Martin (2013): Biomonitoring of perfluoroalkyl acids in human urine and estimates of biological half-life. **Environ. Sci. Technol.** **47**, 10619-27

Zhao B, GX Hu, Y Chu, X Jin, S Gong, BT Akingbemi, Z Zhang, BR Zirkin, RS Ge (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, Q Lian, Y Chu, DO Hardy, XK Li, RS Ge (2011): The inhibition of human and rat 11β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 by perfluoroalkylated substances. **J. Steroid Biochem. Mol. Biol.** **125**, 143-147

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.