


Perfluornonansäure (PFNA)

Substanzname	Perfluornonansäure (PFNA)
CAS-Nr.	1. 375-95-1 (Säure) 2. 4149-60-4 (Ammoniumsalz) 3. 21049-38-7 (Kaliumsalz)
Substanzname (IUPAC)	1. nonanoic acid, 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-heptadecafluoro- 2. nonanoic acid, 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-heptadecafluoro-, ammonium salt 2. nonanoic acid, 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-heptadecafluoro-, potassium salt
Synonyme	1. Heptadecafluorobutanoic acid, Perfluornonanoic acid, Perfluorobutyric acid 2. Ammoniumperfluornonanoat; NH_4^+ -PFNA, APFN 3. Kaliumperfluornonanoat; KPFN, PFNK
Strukturformel	
Geringfügigkeitsschwellenwert (µg/L)	0,06
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	0,06
Ökotoxikologische Kriterien (µg/L): Umweltqualitätsnorm PNEC (aquat.) Sonstige	0,4

Erläuterung

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

Für mehrere gleichzeitig auftretende Stoffe wird auf Kapitel 5.2 verwiesen.

Humantoxikologische Bewertung

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

Als Eliminationshalbwertszeiten berichten Tatum-Gibbs et al. (2011) und Ohmori et al. (2003) für die männliche Ratte 30,6 bzw. 29,6 Tage, für die weibliche Ratte 1,4 bzw. 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 wurde, 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 2014) erscheinen aufgrund der hohen Strukturähnlichkeit und chemischer Analogien für PFNA die Kriterien für ein *read-across*-Verfahren ausgehend von PFOA erfüllt. 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 µM) als Ursache von DNA-Schäden evaluiert werden (getrennt untersucht mit PFNA-Konzentrationen von 100 µM und 400 µM). 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 µM PFNA keine Zytotoxizität auftrat (Post 2014).

Der Peroxisomen-Proliferator-aktivierte Rezeptor Alpha (PPAR α) reguliert wichtige physiologische Prozesse, unter anderem die Fettsäure-Oxidation in der Leber. Auch kann er Reproduktion und Entwicklung beeinflussen (Abbott 2009). Wolf et al. (2012) belegten an Mäusen, dass der PPAR α ein wesentlicher Mediator bei der durch PFNA induzierten Entwicklungstoxizität ist. Nach Klaunig et al. (2003) wird die Aktivierung des PPAR α auch mit der Tumor-Induktion in der Leber von Nagetieren durch einige nicht-gentoxische Karzinogene in Verbindung gebracht.

In COS-1-Zellen, in die PPAR α -Plasmide der Maus oder des Menschen transferiert 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. Der PPAR α der Maus reagierte auf PFNA mehr als doppelt so empfindlich wie der 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.

Zwischen der PPAR α -Aktivität und der peroxisomalen β -Oxidation in der Leber besteht ein enger Zusammenhang (Post 2014). 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 PFNA die stärksten Wirkungen, d.h. 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 Reporter-Gen-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 und PFDoA) in estrogen-sensitiven gentransformierten Mammakarzinomzellen (sogenannten MVLN-Zellen) keine estrogene Wirkung. Im Androgen-Rezeptor-(AR-)Transactivation-Assay wirkte PFNA (wie PFHxA, PFOA, PFOS und PFDA) konzentrationsabhängig als Antagonist (Kjeldsen und Bonefeld-Jørgensen 2013).

Untersuchungen an Regenbogenforellen zeigten ebenfalls estrogene Aktivität von PFNA. Die Autoren nehmen einen für Mensch, Maus und Forelle gleichartigen Mechanismus an, analog zu Bisphenol A oder Nonylphenol (Benninghoff et al. 2011). PFNA erwies sich zudem in Regenbogenforellen als Promotor von Lebertumoren mit einer stärkeren Wirkung als PFOA (Benninghoff et al. 2012).

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-Perfluorononanoat (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 und 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 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).

GFS-Begründung

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 GFS-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. 1.570 Tage \approx 50). Ein Faktor für die Interspeziesvariabilität in der Toxikodynamik kann wegen der größeren Empfindlichkeit von Nagern 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 eine GFS von (58,3 oder aufgerundet) 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. 1.570 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 BMDL₅ zugrunde gelegt (Gesamt-Extrapolationsfaktor > 30.000, Faktor 30 für die toxikokinetische Interspeziesvariabilität - Eliminationshalbwertszeiten weibliche Maus ca. 50 Tage, Mensch ca. 1.570 Tage \approx 30, - Faktor 1 für die Toxikodynamik, Faktor 10 für die Intraspeziesvariabilität, 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 Bewertungen anderer Institutionen

Das *New Jersey Department of Environmental Protection* legte zu PFNA den Entwurf eines vorläufigen („*interim*“) Grundwasser-Kriteriums für die chronische (lebenslange) Trinkwassernutzung 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) 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 BMDL₁₀ als *Point of Departure* 5,2 µg/mL. Im Weiteren wurden für die Extrapolation vom Versuchstier auf den Menschen ein Faktor 3 für die Toxikodynamik (kein Faktor für die Toxikokinetik, da die Ableitung auf Daten im Blutserum beruht), ein Faktor 10 für die Berücksichtigung empfindlicher Bevölkerungsgruppen und zusammen ein Faktor 10 für die Übertragung auf eine chronische Exposition und wegen Lücken bei den toxikologischen Daten 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). Bezüglich eines Vergleiches mit anderen PFC kommt das NJDWQI (2015) zu dem Ergebnis, dass die PFNA im Hinblick auf ihre systemische und ihre Entwicklungstoxizität potenter ist als die PFOA und dass die größere Toxizität der PFNA sowohl ihrer längeren Persistenz als auch ihrer größeren intrinsischen Toxizität geschuldet ist.

Ökotoxikologische Bewertung

Es liegen akute Wirkwerte für alle drei aquatischen Trophiestufen vor.

Für die Grünalge *Chlorella vulgaris* wurde ein akuter Wirkwert von EC₅₀ (72 h; Wachstum) = 497 mg/L ermittelt, für die Kieselalge *Skeletonema marinoi* EC₅₀ = 195 mg/L und für die Blaualge *Geitlerinema amphibium* EC₅₀ = 130 mg/L (Latala et al. 2009). Ding et al. (2012b) wiederum ermittelten für die Grünalge *Pseudokirchneriella subcapitata* (4,5 h; Photosynthesehemmung) EC₅₀ = 482 mg/L, LOEC = 464 mg/L und NOEC < 464 mg/L.

Die akute Toxizität von PFNA gegenüber *Daphnia magna* beträgt nach Lu et al. (2015) EC₅₀ (48 h, Immobilisierung) = 43,4 mg/L und nach Ding et al. (2012a) EC₅₀ (48 h) = 151 mg/L. Noch empfindlicher gegenüber PFNA mit EC₅₀ (48 h) = 28 mg/L (Ding et al. 2012a) zeigt sich der sowohl im Süß- als auch im Salzwasser vorkommende Wasserfloh *Chydorus sphaericus*.

Zur akuten Toxizität für Fische wird für den Zebraäbrbling *Danio rerio* ein LC₅₀-Wert von 84 mg/L berichtet (Zheng et al. 2012).

Die chronische Toxizität wurde an Wirbellosen bestimmt.

Lu et al. (2015) ermittelten eine 21d-NOEC für die *Daphnia-magna*-Reproduktion von 0,04 mg/L, gemessen als Zahl der Nachkommen je Brut und Weibchen („number of offspring per brood per female“) und als Zeit bis zur ersten Trächtigkeit („time to first pregnancy“). Die Autoren geben auch für weitere Endpunkte im 21-Tage-Versuch Werte an, so für die Futteraufnahme („ingestion rate“) mit einer NOEC von 0,008 mg/L. Dieser Endpunkt korreliert mit der ebenfalls ermittelten Körpergröße („body length“), die wie die Futteraufnahme ab 0,04 mg/L signifikant reduziert ist. Die Standardabweichung nimmt für die Körpergröße allerdings mit zunehmender Stoffkonzentration deutlich zu und entspricht sogar der Abnahme gegenüber der Kontrolle, so dass sich die Frage nach der statistischen Relevanz stellt. Die NOEC für die Futteraufnahme wird deshalb nicht für die PNEC-Ableitung berücksichtigt. Als weitere Endpunkte wurden erfasst: die Zeit bis zur ersten Brut („time to first brood“) und die Zahl der ersten Brut je Weibchen („number of first brood per female“) mit jeweils NOEC = 0,04 mg/L. Diese Konzentration kann somit aus dieser Veröffentlichung (Lu et al. 2015) als Gesamt-NOEC angesehen werden.

Da die NOEC für die Alge *Pseudokirchneriella* wegen zu kurzer Testdauer mit 4,5 h nicht als chronisch gewertet werden kann, liegt mit der 21d-NOEC für Daphnien nur ein chronischer Wirkwert vor. Division durch den in diesem Fall erforderlichen Sicherheitsfaktor 100 ergibt somit eine PNEC von 0,4 µg/L.

Literatur

Abbott BD (2009): Review of the expression of peroxisome proliferator-activated receptors alpha (PPARα), beta (PPARβ), and gamma (PPARγ) in rodent and human development. **Reprod. Toxicol.** **27**, 246-257

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

Benninghoff AD, WH Bisson, DC Koch, DJ Ehresman, SK Kolluri, DE Williams (2011): Estrogen-like activity of perfluoroalkyl acids in vivo and interaction with human and rainbow trout estrogen receptors in vitro. **Toxicol. Sci.** **120**, 42–58

Benninghoff AD, GA Orner, CH Buchner, JD Hendricks, AM Duffy, DE Williams (2012): Promotion of hepatocarcinogenesis by perfluoroalkyl acids in rainbow trout. **Toxicol. Sci.** **125**, 69-78

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

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>

Das KP, BE Grey, MB Rosen, CR Wood, KR Tatum-Gibbs, RD Zehr, MJ Strynar, AB Lindstrom, C Lau (2015): Developmental toxicity of perfluorononanoic acid in mice. **Reproductive Toxicology** **51**, 133–144

Ding G, T Frömel, E-J van den Brandhof, R Baerselman, W Peijnenburg (2012a): Acute toxicity of poly- and perfluorinated compounds to two cladocerans, *Daphnia magna* and *Chydorus sphaericus*. **Environ. Toxicol. Chem.** **31**(3), 605-610

Ding G, M Wouterse, R Baerselman, WJGM Peijnenburg (2012b): Toxicity of perfluorinated compounds to lettuce (*Lactuca sativa*) and green algae (*Pseudokirchneriella subcapitata*). **Arch. Environ. Toxicol.** **62**, 49-55

ECHA (2015): PFNA Annex XV report – Proposal for identification of a substance of very high concern on the basis of the criteria set out in REACH article 57. Submitted by: **Swedish Chemicals Agency** in cooperation with: **German Federal Environment Agency**, 2015-08-20; http://echa.europa.eu/documents/10162/21953237/annex_xv_svhc_206-801-3_pfna_en.pdf

Eriksen KT, O Raaschou-Nielsen, M Sørensen, M Roursgaard, S Loft, P Møller (2010): Genotoxic potential of the perfluorinated chemicals PFOA, PFOS, PFBS, PFNA and PFHxA in human HepG2 cells. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, **700**, 39–43

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

Klaunig JE, MA Babich, KP Baetcke, JC Cook, JC Corton, RM David, JG DeLuca, DY Lai, RH McKee, JM Peters, RA Roberts, PA Fenner-Crisp (2003): PPARα agonist-induced rodent tumors: Modes of action and human relevance. **Crit. Rev. Toxicol.** **33**, 655-780

- Kudo N, N Bandai, E Suzuki, M Katakura, Y Kawashima (2000): Induction by perfluorinated fatty acids with different carbon chain length of peroxisomal β -oxidation in the liver of rats. **Chem. Biol. Interact.** **124**, 119-32
- Kudo N, E Suzuki-Nakajima, A Mitsumoto, Y Kawashima (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 β -oxidation and microsomal 1-acylglycerophosphocholine acyltransferase. **Biol. Pharm. Bull.** **29**, 1952-1957
- Latala A, M Nedzi, P Stepnowski (2009): Acute toxicity assessment of perfluorinated carboxylic acids towards the Baltic microalgae. **Environ. Toxicol. Pharmacol.** **28**, 167-171
- Lau C, KP Das, K Tatum, D Zehr, CR Wood, MB Rosen (2009): Developmental toxicology of perfluorononanoic acid in the mouse. **The Toxicologist** **108**, 417
- Lau C (2014): Personal communication with G. Post. January 14, 2014
- Lu G, J Liu, L Sun, L Yuan (2015): Toxicity of perfluorononanoic acid and perfluorooctane sulfonate to *Daphnia magna*. **Water Science and Engineering** **8**(1), 40-48
- Maras M, C Vanparys, F Muylle et al. (2006): Estrogen-like properties of fluorotelomer alcohols as revealed by MCF-7 breast cancer cell proliferation. **Environ. Health Perspect.** **114**, 100-105
- Mertens JJ, DW Sved, GB Marit, NR Myers, PL Stetson, SR Murphy, B Schmit, M Shinohara, CH Farr, (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, N Kudo, K Katayama, Y Kawashima (2003): Comparison of the toxicokinetics between perfluorocarboxylic acids with different carbon chain length. **Toxicology** **184**, 135-140
- Post GB (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, I Cousins, R Buck, A Korzeniowski (2006): Sources, Fate and Transport of Perfluorocarboxylates. **Environmental Science & Technology** **40**(1), 32-44
- RAC (2014): Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Perfluorononan-1-oic acid [1]; (2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-heptaecafluorononanoic acid (PFNA) and its sodium (PFN-S) [2] and ammonium (PFN-A) [3] salts, EC number: 206-801-3, CAS number: 375-95-1, CLH-O-0000004708-66-03/F. Adopted 12 September 2014 by **Committee for Risk Assessment**; http://echa.europa.eu/documents/10162/13626/clh_rac_opinion_perfluorononan_1_oic_acid_en.pdf
- Rosenmai AK, X Trier, C Taxvig, BMA van Vugt-Lussenburg, AM Vinggaard (2014): Fluorinated compounds and technical mixtures for use in food contact materials have estrogenic activity in an in vitro screening. Manuscript 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; orbit.dtu.dk/files/107073980/PHD_THE-SIS_ALL_INCLUDED.pdf
- Stump DG, JF Holson, SR Murphy, CH Farr, B Schmit, M Shinohara (2008): An oral two-generation reproductive toxicity study of S-111-S-WB in rats. **Reprod. Toxicol.** **25**, 7-20
- Tatum-Gibbs K, JF Wambaugh, KP Das, RD Zehr, MJ Strynar, AB Lindstrom, A Delinsky, C Lau (2011): Comparative pharmacokinetics of perfluorononanoic acid in rat and mouse. **Toxicology** **281**, 48-55
- TGD (2011): Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC), **Guidance Document No. 27**; Technical Guidance For Deriving Environmental Quality Standards. **Technical Report – 2011 -055**. European Communities 2011, S. 1 - 204
- van der Putte I, M Murin, M van Velthoven, F Affourtit (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, 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 PPAR α activation. **Toxicology** **316**, 43-54
- Wolf CJ, JE Schmid, C Lau, BD Abbott (2012): Activation of mouse and human PPAR α by perfluoroalkyl acids (PFAAs): Further investigation of C₄–C₁₂ compounds. **Reprod. Toxicol.** **33**, 546-551

Wolf CJ, ML Takacs, JE Schmid, C Lau, BD Abbott (2008): Activation of mouse and human PPAR α by perfluoroalkyl acids of different functional groups and chain lengths. **Toxicological Sciences** **106**(1), 162–171

Wolf CJ, RD Zehr, JE Schmid, C Lau, BD Abbott (2010). Developmental effects of perfluorononanoic acid in the mouse are dependent on PPAR α . **PPAR Res.** **2010**, doi:10.1155/2010/282896

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**, 10619-10627

Zheng X-M, H-L Liu, W Shi, S Wei, JP Giesy, HX Yu (2012): Effects of perfluorinated compounds on development of zebrafish embryos. **Environ. Sci. Pollut. Res.** **19**, 2498-2505

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.