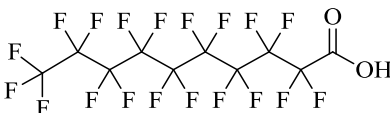


Perfluordecansäure (PFDA)

Substanzname	Perfluordecansäure (PFDA)
CAS-Nr.	335-76-2
Substanzname (IUPAC)	2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-Nona-decafluorodecanoic acid
CAS-Nr.	
Synonyme	Nonadecafluorodecanoic acid, Perfluorodecanoic acid
Strukturformel	
Geringfügigkeitsschwellenwert (µg/L)	
Maßgebliche Basis für den Vorschlag	<input type="checkbox"/> TrinkwV <input 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	- (GOW: 0,1)
Ökotoxikologische Kriterien (µg/L): Umweltqualitätsnorm PNEC (aquat.) Sonstige	10

Erläuterung

Eine humantoxikologische Ableitung analog zur Trinkwasserverordnung ist mangels Daten nicht möglich. Das Ergebnis der ökotoxikologischen Bewertung kann als GFS nur akzeptiert werden, wenn es bis zu einem Faktor drei über dem gesundheitlichen Orientierungswert (GOW) liegt (LAWA 2010). Dies ist bei PFDA nicht der Fall.

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

Humantoxikologische Bewertung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kjeldsen und Bonefeld-Jørgensen (2013) untersuchten die Wirkung verschiedener PFC auf die Rezeptoren von Geschlechtshormonen *in vitro*. Im Estrogen-Rezeptor-(ER-) Transaktivations-Assay mit estrogen-sensitiven gentransformierten Mammakarzinomzellen (MVLN-Zellen) zeigte PFDA keine estrogene Wirkung, im Androgen-Rezeptor-(AR-)-Transaktivations-Assay wirkte es konzentrationsabhängig antagonistisch.

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

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

Humantoxikologische GFS-Begründung

Es liegen keine bewertungsrelevanten Studien mit subchronischer oder längerer oraler Exposition vor. Eine Ableitung einer humantoxikologisch begründeten GFS ist daher nicht möglich.

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

Quantitative humantoxikologische Bewertungen anderer Institutionen

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

Ökotoxikologische Bewertung

Die folgenden Wirkdaten wurden für Algen bzw. Produzenten ermittelt:

Grünalge (*Pseudokirchneriella subcapitata*): EC₅₀ (72 h, Biomasse) = 10,6 mg/L (Hoke et al. 2012)

Grünalge (*Pseudokirchneriella subcapitata* berichtet als *Selenastrum caporicornutum*): IC₅₀ (7 d, Wachstum) = 218 mg/L (Boudreau et al. 2002)

Grünalge (*Chlorella vulgaris*): IC₅₀ (7 d, Wachstum) = 198 mg/L (Boudreau et al. 2002)

Bucklige Wasserlinse (*Lemna gibba*): IC₅₀ (7 d, Wachstum) = 99 mg/L (Boudreau et al. 2002)

Für Wirbellose sind die folgenden Toxizitäten bekannt:

Wasserfloh (*Daphnia magna*): EC₅₀ (48 h, Immobilisierung) > 100 mg/L (Hoke et al. 2012)

Wasserfloh (*Daphnia magna*): EC₅₀ (48 h, Immobilisierung) = 163 mg/L (Ding et al. 2012)

Wasserfloh (*Chydorus sphaericus*): EC₅₀ (48 h, Immobilisierung) = 45 mg/L (Ding et al. 2012)

Zur akuten Toxizität gegenüber Fischen gibt es folgende Werte:

Regenbogenforelle (*Oncorhynchus mykiss*): LC₅₀ (96 h) = 32 mg/L (Hoke et al. 2012)

Zebrabärbling (*Danio rerio*): EC₅₀ (144 h nach Schlüpfen) = 5,0 mg/L (Ulhaq et al. 2013), LC₅₀ (144 h nach Schlüpfen) = 8,4 mg/L (Ulhaq et al. 2013)

Untersuchungen an Regenbogenforellen zeigten estrogene Aktivität von PFDA (Benninghoff et al. 2011). PFDA erwies sich zudem in Regenbogenforellen als Promotor von Lebertumoren mit einer stärkeren Wirkung als PFOA (Benninghoff et al. 2012).

Für einen Nicht-Standardtest zur chronischen Fischtoxizität mit einer insgesamt 120-tägigen Exposition des Zebrabärbling (*Danio rerio*) geben Jo et al. (2014) „Survival“-NOEC-Werte an für das Larvalstadium (17 dpf = days post fertilization, Tage nach dem Schlüpfen) und die Juvenilphase (34 dpf und 61 dpf) von jeweils 0,01 mg/L und für das Adultstadium (120 dpf) von 1 mg/L. Am niedrigeren dieser beiden Werte bestehen begründete Zweifel. Da bis zur Konzentration 1 mg/L keine signifikante Gewichts- und Längenabnahme festgestellt werden konnte, kann die Mortalität bis zu dieser Konzentration nicht auf eine stoffliche Einwirkung zurückgeführt werden, sondern eher auf natürliche Verluste z.B. durch die schwierige Umstellung von der Dottersack- auf partikuläre Ernährung. Sie bewegt sich auch praktisch ausnahmslos noch innerhalb des z.B. nach dem chronischen Standardtest OECD 210 („early-life stage“) erforderlichen „post-hatch success“ von 75 %. Erst ab der Konzentration 10 mg/L nimmt die Mortalität ziemlich sprunghaft auf 95 % bei den Larven und sogar 100 % beim Juvenilstadium zu. Die NOEC-Werte aus diesem chronischen Test können deshalb für alle Stadien der Fischentwicklung bei 1 mg/L angesetzt werden.

Es existiert somit ein vollständiger Basisdatensatz mit akuten Wirkdaten zu Algen, Wirbellosen und Fischen und eine chronische Toxizität zu Fischen (1 mg/L) derselben trophischen Ebene wie die niedrigste akute Toxizität (Zebrabärbling, 5 mg/L). Nach TGD (2011) ist in diesem Fall ein Sicherheitsfaktor 100 angemessen. Daraus resultiert für PFDA eine PNEC von 10 µg/L.

Literatur

- ATSDR (2009): Draft toxicological profile for perfluoroalkyls. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <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
- Boudreau TM, P Sibley, SA Marbury, DCG Muir, K Solomon (2002): Toxicity of perfluoroalkyl carboxylic acids of different chain length to selected freshwater organisms. In: Department of Environmental Biology, University of Guelph, Guelph (Ontario): **Master's Thesis**, 134 Seiten
- 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>
- Corsini E, E Sangiovanni, A Avogadro, V Galbiati, B Viviani, M Marinovich, CL Galli, M Dell'Agli, DR Germolec (2012): *In vitro* characterization of the immunotoxic potential of several perfluorinated compounds (PFCs). **Toxicol. Appl. Pharmacol.** **258**, 248-255
- Ding G, T Frömel, E-J van den Brandhof, R Baerselman, W Peijnenburg (2012): Acute toxicity of poly- and perfluorinated compounds to two cladocerans, *Daphnia magna* and *Chydorus sphaericus*. **Environ. Toxicol. Chem.** **31**(3), 605-610
- 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
- Harris MW & LS Birnbaum (1989): Developmental toxicity of perfluorodecanoic acid in C57BL/6N mice. **Fundam. Appl. Toxicol.** **12**, 442-448
- Hoke RA, LD Bouchelle, BD Ferrell, RC Buck (2012): Comparative acute freshwater hazard assessment and preliminary PNEC development for eight fluorinated acids. **Chemosphere** **87**, 725-733
- Jo A, K Ji, K Choi (2014): Endocrine disruption effects of long-term exposure to perfluorodecanoic acid (PFDA) and perfluorotridecanoic acid (PFTTrDA) in zebrafish (*Danio rerio*) and related mechanisms. **Chemosphere** **108**, 360-366
- Kjeldsen LS & EC Bonefeld-Jørgensen (2013): Perfluorinated compounds affect the function of sex hormone receptors. **Environ. Sci. Pollut. Res.** **20**, 8031-8044
- Kudo N, N Bandai, E Suzuki, M Katakura, Y Kawashima (2000): Induction by perfluorinated fatty acids with different carbon chain length of peroxisomal beta-oxidation in the liver of rats. **Chem. Biol. Interact.** **124**, 119-32
- LAWA (2010): Ableitung von Geringfügigkeitsschwellenwerten für das Grundwasser – NSO-Heterozyklen. Erarbeitet vom **Unterausschuss GFS für NSO-Heterozyklen** des Ständigen Ausschusses Grundwasser und Wasserversorgung der Bund-/Länderarbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA): http://www.lawa.de/documents/Bericht_NS0_Heterozyklen_9f8.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
- 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. Manuskript in Vorbereitung. Veröffentlicht in: **Compounds in food packaging materials – Toxicological profiling of knowns and unknowns**. Anna Kjerstine Rosenmai. **PhD Thesis**. DTU Food – National Food Institute, Technical University of Denmark. ISBN 978-87-93109-29-2. DK-Søborg: Oktober 2014. orbit.dtu.dk/files/107073980/phd_thesis_all_included.pdf
- SCA (2015): CLH report for Nonadecafluorodecanoic Acid (PFDA) and its ammonium and sodium salts. Swedish Chemicals Agency. <http://echa.europa.eu/documents/10162/3e08ce73-4b1a-444f-ac15-2c130616341c>
- 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

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

Ulhaq M, G Carlsson, S Örn, L Norrgren (2013): Comparison of developmental toxicity of seven perfluoroalkyl acids to zebrafish embryos. **Environ. Toxicol. Pharmacol.** **36**, 423-426

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

Wolf 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

Analyseverfahren

Norm	Methode	untere Anwendungsgrenze ¹⁾	Normbezeichnung
DIN 38407-42:2011-03	Festphasenextraktion; HPLC-MS/MS	a) Trink-, Grund-, Oberflächen- wasser: 0,01 µg/L b) Gereinigtes Abwasser: 0,025 µg/L	Deutsche Einheitsverfahren zur Wasser-, Abwasser- und Schlammuntersuchung - Ge- meinsam erfassbare Stoffgrup- pen (Gruppe F) - Teil 42: Be- stimmung ausgewählter polyflu- orierter Verbindungen (PFC) in Wasser - Verfahren mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschro- matographie und massenspekt- rometrischer Detektion (HPLC- MS/MS) nach Fest- Flüssig-Ex- traktion

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