

Schwefelhexafluorid

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

¹ *Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe*

² *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

* E-Mail: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Keywords

Schwefelhexafluorid; inertes Gas;
Inhalation; MAK-Wert; maximale
Arbeitsplatzkonzentration

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated sulfur hexafluoride [2551-62-4] considering all toxicological end points. This supplement evaluates only pure sulfur hexafluoride. Reaction products that are highly toxic for humans can form during its use as an insulating gas in high voltage switchgear. Under normal conditions, the reactivity of sulfur hexafluoride gas is comparable to that of helium or nitrogen. Therefore, systemic or local effects were not observed in studies carried out in compliance with OECD test guidelines with exposure of rats to the gas at concentrations up to 20 052 ml/m³ for 13 weeks. Acute exposure to 550 000 ml/m³ (55%) induced sleepiness and analgesia in humans. On the basis of the NOAEC of 20 052 ml/m³, a maximum concentration at the workplace (MAK value) of 5000 ml/m³ has been set. As significant effects were not observed in humans up to 390 000 ml/m³, Peak Limitation Category II and the excursion factor of 8 have been retained. Sulfur hexafluoride showed no genotoxic potential. Carcinogenicity studies have not been carried out. Sulfur hexafluoride was not teratogenic in a developmental toxicity study in concentrations up to 19 100 ml/m³, but led to a transient delay in foetal development. After consideration of all data as well as the fact that sulfur hexafluoride is inert under normal conditions, it has been assigned to Pregnancy Risk Group C. There are no data for the sensitizing potential of sulfur hexafluoride. Skin contact is not expected to contribute significantly to systemic toxicity.

Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission.
Schwefelhexafluorid. MAK-
Begründung, Nachtrag. MAK
Collect Occup Health Saf.
2023 Mrz;8(1):Doc007. https://doi.org/10.34865/mb255162d8_1ad

Manuskript abgeschlossen:
16 Mrz 2022

Publikationsdatum:
30 Mrz 2023

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative
Commons Namensnennung 4.0
International Lizenz](#).



MAK-Wert (2022)	5000 ml/m³ (ppm) $\hat{=}$ 30 000 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2002)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 8
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2022)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Synonyma	Schwefelfluorid Schwefel(VI)fluorid
Chemische Bezeichnung (IUPAC-Name)	Hexafluor- λ^6 -sulfan
CAS-Nr.	2551-62-4
Formel	SF ₆
Molmasse	146,05 g/mol
Sublimationstemperatur bei 1013 hPa	–63,8 °C (ECHA 2020)
Schmelzpunkt bei 1013 hPa	–50,8 °C (ECHA 2020)
Dampfdruck bei 25 °C	23 700 hPa (ECHA 2020)
log K _{OW} bei 20 °C	1,68 (ECHA 2020)
Löslichkeit bei 25 °C	31 mg/l Wasser (ECHA 2020)
Hydrolysestabilität	k. A.
Herstellung	aus elementarem Schwefel im Fluorgasstrom, Disproportionierung weiterer gebildeter Schwefelfluoride durch hohe Temperatur (400 °C) und Waschen des Gases in Lauge (SF ₆ ist dort inert, andere Verbindungen werden ausgewaschen), Gewinnung reinen Schwefelhexafluorids durch anschließende Druckdestillation (NCBI 2022)
Verwendung	in Elektroindustrie, Apparatebau, als Ätzgas bei der Herstellung in Halbleiterindustrie, für Herstellung optischer Glasfasern, in Aluminium- und Magnesium-Gießereien, Forschungseinrichtungen (Statistisches Bundesamt 2020), Isoliergas in Mittel- und Hochspannungstechnik (Dervos und Vassiliou 2000), Kontrastmittel bei Ultraschalluntersuchungen (EMA 2006), Gastamponade (etwa 20 %) bei Augenoperationen (Amara et al. 2021; Tan et al. 2013), Indikatorgas in Windkanälen (NCBI 2022)
1 ml/m³ (ppm) $\hat{=}$ 6,06 mg/m³	1 mg/m³ $\hat{=}$ 0,165 ml/m³ (ppm)

Hinweis: Die Bewertung bezieht sich auf den reinen Stoff; bei sehr hohem Energieeintrag (z. B. elektrische Entladungen oder Temperaturen über 500 °C) können aus Schwefelhexafluorid sehr toxische Zerfalls- und Reaktionsprodukte entstehen.

Es liegt eine Begründung aus dem Jahr 1972 vor (Henschler 1972).

Schwefelhexafluorid ist ein geruchloses Gas, das chemisch sehr reaktionsträge ist. Es wird wegen seiner hohen dielektrischen Festigkeit und guten lichtbogenlöschenden Eigenschaft vor allem als Isoliergas in Mittel- und Hochspannungsschaltern eingesetzt sowie als Ätzgas bei der Herstellung von Halbleiter-Bauteilen und zum Reinigensätzen (BGFE 2001; ECHA 2020). Bei der Verwendung als Isoliergas kann es bei hoher thermischer Beanspruchung (z. B. durch Lichtbogen, Wärmeeintrag von mehr als 500 °C, elektrische Entladung) zur Bildung von toxischen Zerfallsprodukten wie Schwefeloxo- und Schwefeloxo-Fluoriden kommen; identifiziert wurden folgende Substanzen: SF₄, SF₂, S₂F₁₀, SO₂, SOF₂, SOF₄, SO₂F₂, SOF₁₀, S₂O₂F₁₀, HF und H₂S (Dervos und Vassiliou 2000). Einige dieser Reaktionsprodukte wie Dischwefeldecafluorid (S₂F₁₀) wirken stark reizend an Augen, Nase und Hals und führen zu Ödemen in der Lunge und weiteren Lungenschäden (Averyt 2006; Henschler 1972). Die Bildung solcher toxischen Reaktionsprodukte in bestimmten Einsatzbereichen ist bekannt und der Umgang damit und der Arbeitsschutz an diesen Arbeitsplätzen wird durch Richtlinien geregelt (BGFE 2001; DGUV 2019).

Beim Einsatz von recyceltem Schwefelhexafluorid muss die Spezifikation DIN EN 60480 für gebrauchtes Schwefelhexafluorid-Gas eingehalten werden (Dilo Armaturen und Anlagen GmbH 2022). Auch ist auf das Einhalten von Grenzwerten für die Reaktionsprodukte zu achten. Die bei Erstellung dieses Nachtrags gültigen Grenzwerte für einige typische Verunreinigungen sind in der [Tabelle 1](#) aufgeführt.

Tab. 1 Grenzwerte einiger Zersetzungsprodukte oder Verunreinigungen von Schwefelhexafluorid

Substanz	CAS-Nr.	Art des Grenzwertes	Grenzwert	Literatur
S ₂ F ₁₀	5714-22-7	Momentanwert	0,01 ml/m ³	OSHA 2022
SF ₄	7783-60-0	Momentanwert	0,1 ml/m ³	OSHA 2021
SO ₂	7446-09-5	8-Stunden-Mittelwert	1 ml/m ³	DFG 2022
HF	7664-39-3	8-Stunden-Mittelwert	1 ml/m ³	DFG 2022
SO ₂ F ₂	2699-79-8	8-Stunden-Mittelwert	10 mg/m ³	AGS 2022

Die Reinheit der Handelsprodukte beträgt mindestens 98,5 %, für den Einsatz in Schaltanlagen 99,995–99,999 % (Linde GmbH 2008, 2012; Linde Inc 2021).

In der Medizin wird Schwefelhexafluorid als Gastamponade (etwa 20%ig) bei Augenoperationen oder in Form einer Mikrobläschen-Suspension (SonoVue®) als Kontrastmittel bei Ultraschalluntersuchungen eingesetzt. Das Kontrastmittel wird aus einem Pulver-Anteil bestehend aus Macrogol 4000, Distearoylphosphatidylcholin, Natriumdipalmitoylphosphatidylglycerol und Palmitinsäure in einer Atmosphäre von Schwefelhexafluorid und 0,9%iger Natriumchloridlösung hergestellt. Beide Anteile werden direkt vor der Verwendung zusammengegeben, 20 Sekunden lang geschüttelt und die Suspension dann sofort injiziert. Schwefelhexafluorid führt dabei zu einer Erhöhung der Echogenität des Blutes, was letztlich zu einem besseren Signal-Rausch-Verhältnis führt. Die gebildeten Mikrobläschen haben einen mittleren Durchmesser von 2,5 µm, wobei 90 % kleiner als 6 µm und 99 % kleiner als 11 µm und von einer Lipidhülle umgeben sind. Bedingt durch die Erythrozyten-ähnliche Größe sind die Bläschen frei kapillargängig. Nach Einbringen in den Körper wird Schwefelhexafluorid vollständig unverändert abgeatmet (Bracco 2021; EMA 2006).

Der nach Buist et al. (2012) berechnete Blut:Luft-Verteilungskoeffizient beträgt 0,05.

Gasförmiges Schwefelhexafluorid hat etwa die fünffache Dichte von Luft. Ausgetretenes Schwefelhexafluorid kann sich daher in tieferen Gebäudeteilen sammeln, den Luftsauerstoff verdrängen und dadurch zum Ersticken führen (DGUV 2019).

Schwefelhexafluorid ist nicht ozonschichtschädigend, aber ein sehr potentes Treibhausgas mit einem Treibhausgaspotenzial (GWP gemäß EU-Verordnung Nr. 517/2014) von 22 800 und wird durch das Kyoto-Protokoll reguliert. Schwefelhexafluorid-Emissionen sind deshalb strikt zu vermeiden (DGUV 2019; Europäisches Parlament und Europäischer Rat 2014; Fang et al. 2013).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Schwefelhexafluorid ist unter Normalbedingungen so reaktionsträge wie Helium oder Stickstoff.

Eine akute Exposition von Menschen gegen Schwefelhexafluorid führt ab 55 % (550 000 ml/m³) zu Schläfrigkeit und bei 590 000 ml/m³ zu geringeren motorischen und kognitiven Leistungen. Schwefelhexafluorid verursacht in 28-Tage- und 13-Wochen-Inhalationsstudien an Ratten bei Konzentrationen von bis zu 50 215 ml/m³ weder lokale noch systemische Wirkungen. Schwefelhexafluorid ist in den vorliegenden In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen nicht genotoxisch. Schwefelhexafluorid (Reinheit 99,9999 %) führt in einer Entwicklungstoxizitätsstudie an Ratten bei 19 100 ml/m³ bei den Feten zu einer leicht erhöhten Inzidenz von kurzen zusätzlichen 14. Rippen, d. h. zu einer transienten Entwicklungsverzögerung. Teratogene Effekte treten nicht auf.

Es liegen keine Untersuchungen zur haut- und atemwegssensibilisierenden sowie kanzerogenen Wirkung vor.

2 Wirkungsmechanismus

Eine (leichte) Schläfrigkeit bei akuter Exposition gegen Schwefelhexafluorid-Konzentrationen ab 550 000 ml/m³ wird mit einer verminderten Sauerstoffaufnahme erklärt. Da Schwefelhexafluorid innerhalb von Minuten abgeatmet wird, ist dieser Effekt nach Expositionsende schnell reversibel (ECHA 2020).

Es wurde untersucht, ob Schwefelhexafluorid bei Hunden sensitivierend auf die Adrenalin-induzierte Herzfrequenzsteigerung bei intravenöser Adrenalin-Gabe wirkt. Dafür wurde bei zwölf Hunden die Aufnahme eines Elektrokardiogramms (EKG) gestartet, nach zwei Minuten 0,8 µg Adrenalin/kg KG verabreicht, nach weiteren fünf Minuten wurden die Tiere mit einer Atemmaske gegen 20 % Schwefelhexafluorid exponiert und fünf Minuten nach Expositionsbeginn wurde noch einmal 0,8 µg Adrenalin/kg KG verabreicht. Die Aufzeichnung des EKG endete weitere fünf Minuten später mit dem Ende der Schwefelhexafluorid-Exposition, insgesamt nach 17 Minuten. Schwefelhexafluorid hatte keinen Einfluss auf das EKG (ECHA 2020).

An fünf Hunden (k. w. A.) wurde die minimale Konzentration von Schwefelhexafluorid in den Alveolen untersucht, die eine Bewegungsreaktion auf einen schmerzenden Stimulus unterdrückt (anästhetisches Potential). Dieser Wert entsprach bei einmaliger 30-minütiger Exposition 4965 hPa Schwefelhexafluorid (ECHA 2020).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Das unter Normalbedingungen gasförmig vorliegende Schwefelhexafluorid wird inhalativ resorbiert und sehr schnell wieder unverändert abgeatmet (ECHA 2020).

Bei intravenöser Gabe von stabilisierten Mikrobläschen von Schwefelhexafluorid (SonoVue®; 0,03 und 0,3 ml/kg KG (1,2 bzw. 12 µg Schwefelhexafluorid/kg KG)) an zwölf Freiwillige (sieben Männer, fünf Frauen) wurden unabhängig von der Dosis 40 bis 50 % der verabreichten Dosis innerhalb von einer Minute und 78 bis 89 % innerhalb von elf Minuten abgeatmet. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen Männern und Frauen und es traten keine substanzbedingten Wirkungen auf (ECHA 2020). Wegen der schnellen Abatmung des Schwefelhexafluorids aus SonoVue® kann es auch bei Menschen mit einer eingeschränkten Nierenfunktion eingesetzt werden (Bracco 2021).

Bei Kaninchen wurden von intravenös verabreichten stabilisierten Mikrobläschen (0,3 und 1,0 ml/kg KG (12 bzw. 40 µg Schwefelhexafluorid/kg KG)) 80 % innerhalb von einer Minute abgeatmet. Nach sechs Minuten war bereits so viel Schwefelhexafluorid ausgeschieden, dass der Anteil im Blut unterhalb der Nachweisgrenze von 0,1 ng/ml Blut lag. Die Clearance aus dem Blut von Kaninchen betrug 218 bis 231 ml/min/kg KG und die Halbwertszeit weniger als eine Minute.

Schwefelhexafluorid wird fast ausschließlich unverändert abgeatmet, nur 0,001 % der applizierten Dosis fanden sich im Urin in der Blase, der zwei Stunden nach der Substanzgabe entnommen wurde. Somit findet keine Akkumulation im Körper statt (ECHA 2020).

In einer 28-Tage-Inhalationsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 412 mit Ratten und täglicher, 6-stündiger Exposition gegen 50 215 ml Schwefelhexafluorid/m³ betrug die Konzentration von Schwefelhexafluorid am 28. Tag ca. vier Stunden nach Expositionsbeginn 1,3 bis 3,6 µg/ml Blut (2,3 ± 0,7 µg/ml Blut). In älteren Untersuchungen wurden auch im perirenal Fettgewebe von männlichen Wistar-Ratten nach inhalativer Exposition (k. A. zur Konzentration) geringe Mengen von Schwefelhexafluorid nachgewiesen. Im perirenal Fettgewebe wurde die Sättigungskonzentration nach fünfständiger Exposition erreicht, die Elimination daraus erfolgte innerhalb von vier Stunden zu 95 %. Die Konzentration von Schwefelhexafluorid in der Ausatemluft sank schnell ab (TNO 2009).

Zur Aufnahme von Schwefelhexafluorid über die Haut liegen keine experimentellen Daten vor. Berechnungen zu einer möglichen Resorption der Substanz aus der Gasphase mit Hilfe der Software IH SkinPerm v2.04 (AIHA 2019) ergeben für eine achtstündige Ganzkörperexposition (Fläche 18 000 cm², Temperatur 25 °C) in Höhe des MAK-Wertes von 5000 ml/m³ (30 300 mg/m³) eine über die Haut aufgenommene Menge von 4,3 µg.

3.2 Metabolismus

Schwefelhexafluorid wird nicht metabolisiert (ECHA 2020).

4 Erfahrungen beim Menschen

Einmalige Exposition

Bei Normaldruck wurde der narkotisierende Einfluss von „reinstem erhältlichen“ (k. w. A.) Schwefelhexafluorid auf die mentalen und psychomotorischen Leistungen bei neun männlichen Freiwilligen im Alter von 28 bis 37 Jahren und mit einem Körpergewicht von 70 bis 95 kg in einer Druckkammer untersucht. Es handelte sich um halbprofessionelle Taucher, die mit der Mundstückatmung und leichter Stickstoffnarkose durch hyperbare Luft vertraut waren. Die Kontrollversuche wurden mit Luft und Distickstoffmonoxid durchgeführt. Untersucht wurden Psychomotorik, Wahrnehmungsgeschwindigkeit und kognitive Fähigkeiten anhand eines Computertestprogrammes, das eine individuelle Bearbeitungsgeschwindigkeit erlaubte. Die Ergebnisse wurden anhand der Bearbeitungsgeschwindigkeit und der Fehlerfreiheit der Antworten ausgewertet. Das Untersuchungsprogramm bestand aus Testverfahren zur Bestimmung der Wahlreaktionszeit, der Farbwort-Interferenz-Reaktionszeit, der räumlichen Wahrnehmungsfähigkeit, der Wahrnehmungsgeschwindigkeit, der Arbeitsgedächtnisleistung und des logischen Schlussfolgerns. Um die Motivation aufrecht zu erhalten, erfolgte pro Testrunde eine finanzielle Belohnung für das beste Testergebnis. Die Exposition der Freiwilligen erfolgte an zwei Tagen gegen Luft und verschiedene normoxische Gasmischungen: 13, 26 oder 39 % Distickstoffmonoxid; 39, 59 oder 79 % Schwefelhexafluorid, wobei pro Tag eine Substanz untersucht wurde und fünf Durchläufe des gesamten Computerprogrammes (Dauer 12–13 Minuten) erfolgten. Der erste Durchlauf erfolgte mit simulierter Luftkontrolle, dann die Kontrolle zum Versuch und die drei Expositionskonzentrationen in randomisierter Reihenfolge, entweder mit Distickstoffmonoxid oder Schwefelhexafluorid. Nach beendetem Versuch wurden die Personen gebeten, die Gaskonzentrationen anhand ihres Empfindens zu bestimmen, wobei die beiden hohen Distickstoffmonoxid-Konzentrationen von allen korrekt zugeordnet werden konnten, die niedrigste Distickstoffmonoxid-Konzentration (13 %) jedoch von zwei Teilnehmern nicht von der Kontrolle unterschieden werden konnte. Bei der Exposition gegen Schwefelhexafluorid konnte ein Teilnehmer nicht zwischen der Kontrolle und 39 % Schwefelhexafluorid unterscheiden. Es wurde keine Geruchs- oder Geschmackswahrnehmung berichtet, es trat kein Unwohlsein während der Expositionen auf und die subjektive Erholung von der Testsituation erfolgte innerhalb von zwei Minuten nach beendetem Test. Die Exposition gegen Distickstoffmonoxid führte konzentrationsabhängig zu signifikant veränderten Leis-

tungen, die korrekten Antworten lagen bei der höchsten Konzentration je nach Test zwischen ca. 35 % und 68 %. Die gegen die drei Schwefelhexafluorid-Konzentrationen exponierten Personen zeigten eine um 5 % (nicht signifikant), 10 % oder 18 % statistisch signifikant verminderte Leistung (Östlund et al. 1992).

In einer ähnlichen vergleichenden Untersuchung wurden Psychomotorik, Wahrnehmungsgeschwindigkeit und kognitive Fähigkeiten anhand eines Computertestprogrammes bei neun männlichen Freiwilligen im Alter von 30 bis 35 Jahren und einem Körpergewicht von 62 bis 82 kg in einer Druckkammer untersucht. Auch hier handelte es sich um halbprofessionelle Taucher. Es erfolgten drei Übungsrounds mit jeweils dreimaligem Durchlaufen des Computerprogrammes, das drei Tests unterschiedlicher Komplexität enthielt, und ein Durchlauf mit dem zu untersuchenden Gas(gemisch). Das Untersuchungsprogramm bestand wie in der vorangegangenen Untersuchung aus Testverfahren zur Bestimmung der Wahlreaktionszeit, der Wahrnehmungsgeschwindigkeit und der Arbeitsgedächtnisleistung. Beurteilt wurden die Geschwindigkeit und die Fehlerfreiheit. Um die Motivation aufrecht zu erhalten, erfolgte pro Testrunde eine finanzielle Belohnung für das beste Testergebnis. Die Freiwilligen waren gegen Schwefelhexafluorid mit einem Partialdruck von 0, 52, 104 oder 156 kPa, gegen Stickstoff mit einem Partialdruck von 103, 575, 825 oder 1075 kPa oder (eine frühere, nicht näher beschriebene Untersuchung mit einbeziehend) gegen Distickstoffmonoxid mit einem Partialdruck von 0, 13, 26 oder 39 kPa exponiert. Jedes Gas wurde an einem anderen Tag und in einer zufälligen Reihenfolge der Konzentrationen getestet. Die Anzahl an korrekten Antworten war bei den drei Schwefelhexafluorid-Konzentrationen um 8 %, 24 % oder 49 % vermindert und die Reaktionszeit verlängert (ca. 20 % mittlere und 70 % hohe Konzentration; aus Abbildung abgeschätzt). Die Effektkonzentrationen für eine um 20 % verminderte Leistung betragen 830, 97 oder 21,5 kPa für Stickstoff, Schwefelhexafluorid oder Distickstoffmonoxid. Die Reihenfolge der Substanzen in Bezug auf ihre narkotische Wirkung ist dieselbe, wie die ihrer Fettlöslichkeit (Östlund et al. 1994).

Zwei Wartungsarbeiter für elektrische Geräte wurden in einem Schwefelhexafluorid-Lagerturm gegen Schwefelhexafluorid mit Nebenprodukten exponiert. Diese Arbeiter hatten bei Wartungsarbeiten im Lagerturm das Bewusstsein verloren und waren 19 bzw. 30 Minuten lang exponiert gewesen. Als beide Arbeiter gerettet waren, wurde die Konzentration an Sauerstoff oben am Turm mit 21 % und am Boden mit 18,6 % bestimmt. Ohne Angabe zum Bestimmungsort wurden Schwefelhexafluorid mit 1500 ml/m³ und SO₂F₂ mit 50 ml/m³ bestimmt. Auf andere Fluoride oder Oxyfluoride konnte aus Zeitgründen nicht getestet werden. Der 30 Minuten lang exponierte Arbeiter entwickelte 90 Minuten nach Expositionsende auf dem Weg zum Krankenhaus ein Fluor-Lungenödem, das vermutlich aufgrund von toxischen Nebenprodukten ausgelöst wurde, die sich durch Funkenschlag oder elektrische Bögen gebildet hatten und eine Beatmung mit Sauerstoff nötig machte. Dieser Arbeiter hatte eine leichte periphere Zyanose und hustete zu diesem Zeitpunkt Blut. Am dritten Tag nach dem Unfall hatten sich die Atemprobleme zurückgebildet. In den beiden darauffolgenden Wochen konnte er sich schwer konzentrieren, hatte ein verändertes Schlafmuster und war lethargisch. Sechs Monate nach dem Unfall war er beschwerdefrei. Der kürzer exponierte Arbeiter wurde nach seiner Rettung und im Krankenwagen ebenfalls mit Sauerstoff versorgt, hatte jedoch keine respiratorischen Probleme und keine Zyanose (Pilling und Jones 1988).

In einem Versuch wurden Schwefelhexafluorid und Distickstoffmonoxid hinsichtlich des Potentials verglichen, Anästhesie auszulösen indem die Schmerzgrenze, subjektive Wahrnehmungen und die Länge der Erholungszeit bestimmt wurden. Dafür wurden 20 junge Erwachsene je zehn Minuten lang gegen bis zu 79 % Schwefelhexafluorid und 21 % Sauerstoff oder 30 % Distickstoffmonoxid (k. w. A.) exponiert. Die durchschnittliche Anhebung der Schmerzgrenze betrug mit Schwefelhexafluorid 19 % und bei den selben Personen mit Distickstoffmonoxid 22 %. Die früheste subjektive Wahrnehmung trat auf, als Schwefelhexafluorid eine Konzentration von 55 % erreichte. Es wurde von Schläfrigkeit, Schmerzunempfindlichkeit (Analgesie) und einer tieferen Stimme berichtet. Die tiefere Stimme war wahrscheinlich durch die im Vergleich zu Luft höhere Dichte von Schwefelhexafluorid bedingt. Die Personen, die gegen Schwefelhexafluorid exponiert waren, erholten sich schneller von den Symptomen als die Personen, die gegen Distickstoffmonoxid exponiert waren. Vier Personen berichteten von einer erschwerten Atmung (ECHA 2020).

Bei 58 Freiwilligen, die gegen 70 % Schwefelhexafluorid und 30 % Sauerstoff exponiert waren, traten keine weiteren Effekte auf, außer dass die Stimme vorübergehend tiefer klang. In dem Versuch wurde die respiratorische Flussrate von Rauchern (n = 29) und Nichtrauchern (n = 29) untersucht (ECHA 2020).

Zwei Autoren atmeten eine kurze Zeit (k. w. A.) im Selbstversuch eine Mischung aus 78 % Schwefelhexafluorid und 22 % Sauerstoff. Sie berichteten von einem Kältegefühl in den oberen Atemwegen und ihre Stimme klang tiefer. Nach 20 bis 30 Atemzügen mit normaler Frequenz und Atemtiefe trat leichter Schwindel auf, der nach wenigen Minuten des Atmens von normaler Luft wieder verschwunden war (ECHA 2020).

Je zwei männliche und weibliche Freiwillige wurden zur Untersuchung der Wirkung von Trägergas bei der Deposition von Triphenylphosphat-Partikeln in der Lunge gegen 1 l einer Mischung aus 80 % Schwefelhexafluorid und 20 % Sauerstoff exponiert, Angaben zur Expositionsdauer fehlen. Es traten keine adversen Effekte durch Schwefelhexafluorid auf (ECHA 2020).

Allergene Wirkung

Hautsensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

Atemwegssensibilisierende Wirkung

Zur atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen keine Untersuchungen vor. Aus den oben aufgeführten Berichten können keine Hinweise auf eine atemwegssensibilisierende Wirkung des Schwefelhexafluorids abgeleitet werden.

Sonstige Wirkungen

Es liegen mehrere Berichte über anaphylaktoide Reaktionen nach intravenöser Verabreichung eines Schwefelhexafluorid-haltigen Ultraschall-Kontrastmittels (Zusammensetzung siehe Einleitung) vor, das Macrogol 4000 enthält.

Eine anaphylaktische Reaktion wurde unter anderem bei einem 59-jährigen Patienten beobachtet. Er war Atopiker, es waren jedoch keine Allergien gegen Medikamente bekannt. Bei einer Ultraschalluntersuchung zur Nachkontrolle einer perkutanen Koronarintervention mit dem beschriebenen Kontrastmittel reagierte er wenige Minuten nach der Infusion mit Anzeichen einer anaphylaktischen Reaktion. Zwei Monate zuvor hatte er sich bereits einer Ultraschalluntersuchung unterzogen, wahrscheinlich mit dem gleichen Kontrastmittel. Es wurden ausführliche Tests durchgeführt, um die Ursache für die Reaktion zu bestimmen. Im Pricktest wurden das Kontrastmittel, Macrogol 4000, Macrogol 3350 und Macrogol 400 (jeweils als Reinstoff) positiv getestet. Im Basophilen-Aktivierungstest mit CD63-Expression als Basophilen-Aktivierungsmarker war Macrogol 4000 in Konzentrationen von 1 und 0,5 mg/ml jeweils negativ. Tween 80 wurde im Pricktest (0,04 mg/ml) sowie in einem intradermalen Test (0,004 mg/ml) negativ getestet. Ein Pricktest mit Macrogol 4000 war negativ bei zehn Kontrollpersonen. Die Autoren vermuten daher Macrogol 4000 als Auslöser für die anaphylaktische Reaktion (Oyarzabal et al. 2017).

In einem weiteren Fall reagierte ein 62-jähriger Patient innerhalb von 30 Sekunden nach Injektion von 1,5 ml des Präparats zunächst mit Atemnot, Schweißausbrüchen, Hitzegefühl und verlor wenige Minuten später das Bewusstsein. Bei der ersten Behandlung mit dem Präparat drei Monate zuvor waren keine derartigen Symptome aufgetreten. Im anschließend durchgeführten Pricktest wurden mit dem Kontrastmittel-Präparat, sowie Macrogol 4000 keine Reaktionen beobachtet. Der Auslöser für die Symptome konnte nicht identifiziert werden (Coudray et al. 2017).

In einem ähnlichen Fall reagierte eine 39-jährige Patientin unmittelbar nach Verabreichung des Kontrastmittels ebenfalls mit den Anzeichen einer schweren anaphylaktischen Reaktion. Drei Monate später wurden Pricktests und intradermale Tests mit ansteigenden Konzentrationen des Kontrastmittel-Präparats durchgeführt, um eine schwere allergische Reaktion während der Testung zu verhindern. Alle Hauttestergebnisse waren jedoch negativ. Eine Provokation wurde nicht durchgeführt, um das Risiko einer erneuten Anaphylaxie zu vermeiden. Da es sich um den ersten Kontakt mit dem Kontrastmittel handelte, folgerten die Autoren aus den Symptomen der Reaktion und den Ergebnissen der Prick- und intradermalen Tests eine nicht-IgE-vermittelte Reaktion. Der Mechanismus bleibt jedoch unklar (Levano et al. 2012).

Bei einem 60-jährigen Patienten traten bei einer erneuten Ultraschalluntersuchung mit dem o. g. Kontrastmittel Symptome einer allergischen Reaktion auf. Vermutet wurde das Vorliegen eines Kounis-Syndroms, wobei auch hier die auslösende Komponente nicht untersucht wurde (van Ginkel et al. 2014).

Eine 45-jährige Patientin ohne Vorerkrankungen reagierte ebenfalls mit einer starken Reaktion auf das Schwefelhexafluorid-haltige Kontrastmittel. Unter anderem entwickelte sie eine Urtikaria mit Ödemen im Gesicht, am Hals und an den Gliedmaßen, die bis zum nächsten Tag anhielten. Eine anschließende Untersuchung zur Identifikation der auslösenden Komponente wurde nicht durchgeführt (Solivetti et al. 2012).

Weiterhin wurden in den Niederlanden drei Fälle beschrieben, bei denen bei Patienten mit Vorerkrankungen des Herzens schwere anaphylaktoide Reaktionen auf das Schwefelhexafluorid-haltige Kontrastmittel auftraten. Im ersten Fall einer 59-jährigen Patientin wurde in Epikutan- und Intrakutan-Allergietests eine positive Reaktion auf das Kontrastmittel beobachtet, während bei fünf Kontrollpersonen keine Reaktion auftrat. Die Autoren schließen eine unspezifische Reaktion auf den Hilfsstoff Macrogol 4000 nicht aus. Es wurden jedoch keine weiteren Untersuchungen durchgeführt. Im zweiten Fall einer 70-jährigen Patientin wurden keine Allergietests durchgeführt. Bei einem dritten, 80-jährigen Patienten lieferten dermatologische Untersuchungen ebenfalls keine Hinweise auf eine allergische Reaktion. Es wurde vermutet, dass auch hier eine unspezifische, anaphylaktoide Reaktion vorlag (de Groot et al. 2004).

In einer Studie wurden adverse Effekte auf Echo-Kontrast-Untersuchungen mit Schwefelhexafluorid-haltigem Kontrastmittel untersucht. Von 352 Patienten mit Herzkrankheiten, die innerhalb von vier Jahren das Kontrastmittel verabreicht bekamen, traten bei sieben Patienten (2,0 %) adverse Effekte auf. Davon hatten vier Patienten (1,1 %) leichte allergische Reaktionen, die sich durch Hauterytheme und milde Sinustachykardie äußerten. Drei Patienten (0,9 %) entwickelten eine starke allergische Reaktion und erlitten einen (nicht-fatalen) Schock. Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt. Die Autoren diskutieren Schwefelhexafluorid und Macrogol 4000 als Ursache für die allergischen Reaktionen (Geleijnse et al. 2009). Die von den Autoren angeführte Publikation zu Schwefelhexafluorid ist jedoch für diese Betrachtung nicht geeignet, da sie sich auf Schwefeldioxid und Schwefelwasserstoff bezieht.

Es sind in der Literatur keine Fälle von allergischen oder Überempfindlichkeitsreaktionen beschrieben, die explizit auf Schwefelhexafluorid zurückgeführt werden konnten. Die nach Gabe des Schwefelhexafluorid-haltigen Kontrastmittels aufgetretenen systemischen Reaktionen scheinen durch den Hilfsstoff Macrogol 4000 ausgelöst zu werden. Bereits in anderen Zusammenhängen wurden viele Fälle von Überempfindlichkeit und anaphylaktischen Reaktionen auf Macrogole beschrieben (Wenande und Garvey 2016).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Die Untersuchungen zur akuten Inhalationstoxizität sind in der [Tabelle 2](#) dargestellt. Es handelt sich um ältere Untersuchungen, die nicht den heutigen Vorgaben entsprechen. Da jedoch auch in den nach OECD-Prüfrichtlinien durchgeführten Inhalationsstudien aus den Jahren 2009 und 2016 mit wiederholter Exposition von Ratten bis 20 052 bzw. 50 215 ml Schwefelhexafluorid/m³ (siehe [Abschnitt 5.2.1](#)) keine substanzbedingten Befunde auftraten, ist die Substanz bis zu diesen Konzentrationen auch nicht akut toxisch.

Tab. 2 Akute inhalative Exposition gegen Schwefelhexafluorid (ungenauere Studienbeschreibung; ECHA 2020)

Spezies Zahl, Stamm	Exposition	Toxizität	Bemerkung
Ratte, k. w. A.	17 % SF ₆ , 18 h (n = 6)	o. B., keine Mortalität	
	80 % SF ₆ , 2 h, 23 h (n = 5)	o. B., keine Mortalität	
	80 % SF ₆ + 20 % O ₂ , 16 h, 24 h (n = 50)	o. B., keine Mortalität	
Ratte, k. w. A.	1 500 000 mg/m ³ (25 %) SF ₆	keine Mortalität, neurologische Verhaltensauffälligkeiten, verlangsamte Reflexe, langsamerer passiver Vermeidungstest	Effekte auf geringen O ₂ - Gehalt in Atmosphäre (15 %) zurückzuführen
	300 000 mg/m ³ (5 %) SF ₆	keine Mortalität, Kurz- und Langzeitgedächtnis beeinträchtigt	
	62 900 mg/m ³ (1 %) SF ₆	o. B., keine Mortalität	
Ratte, 17 (k. w. A.)	72 % SF ₆ / 28 % O ₂ (V/V), 6 h	o. B., keine Mortalität	
	40 Tage nach erster Exposition eine weitere Exposition gegen 78 % SF ₆ / 22 % O ₂ (V/V), 6 h	o. B., keine Mortalität	

SF₆: Schwefelhexafluorid; o. B.: ohne Befund; O₂: Sauerstoff; h: Stunde

5.1.2 Orale Aufnahme

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

5.1.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

In einer 28-Tage-Inhalationsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 412 war eine Screening-Untersuchung auf reproduktionstoxische Wirkung nach OECD-Prüfrichtlinie 422 integriert. Es wurden je zwölf männliche und weibliche Wistar-Ratten nur über die Nase 28 Tage lang täglich gegen 0 oder 50 215 ml Schwefelhexafluorid/m³ (302 687 mg/m³; Reinheit 99,999 %) Ganzkörper-exponiert. Die Exposition erfolgte sechs Stunden pro Tag, für männliche Tiere mindestens zwei Wochen vor der Verpaarung und während der Verpaarung bzw. über einen Zeitraum von mindestens 28 Tagen, für weibliche Tiere mindestens zwei Wochen vor der Verpaarung, während der Trächtigkeit und bis zum 19. Trächtigkeitstag. Die Nachkommen wurden normal geboren und am 4. Lebenstag zusammen mit den Muttertieren untersucht, die Muttertiere auch histopathologisch. Untersuchungen mit der funktionalen Verhaltenstest-Batterie (FOB) wurden an je fünf Tieren pro Geschlecht und Gruppe durchgeführt. Bei männlichen Tieren erfolgte dies kurz vor Ende der Expositionsperiode und bei weiblichen Tieren am 4. Laktationstag. Aus sieben Funktionsbereichen wurden 24 Parameter erhoben. Bei zwei Einzelparametern kam es zu statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den exponierten Tieren und Kontrolltieren: die „landing foot splay“ (Abstand der 4. Zehen der Hinterfüße zueinander beim Landen aus ca. 30 cm Höhe) war bei den exponierten Tieren vermindert. Diese Werte lagen jedoch sowohl bei den Kontrolltieren als auch bei den exponierten Tieren deutlich unterhalb der Werte historischer Kontrollen, weswegen dieser Befund als Zufallsbefund bewertet wird. Die motorische Aktivität war bei den männlichen Kontrolltieren im Vergleich zu historischen Kontrollwerten deutlich verringert, die der exponierten Tiere lag im Bereich der historischen Kontrollen. Daher wird auch dieser Unterschied zwischen den exponierten und nicht exponierten Tieren als Zufallsbefund gewertet. Es traten keine weiteren substanzbedingten Befunde bei den Elterntieren auf, sodass die NOAEC der Elterntiere bei 50 215 ml Schwefelhexafluorid/m³ gesehen wurde (TNO 2009).

Die „landing foot splay“ ist nur ein einzelner der zahlreichen Parameter aus dem Bereich der neuromuskulären Untersuchungen. Wenn die Substanz eine neurologische Wirkung hätte, wäre bei den exponierten Tieren eher mit einer Ver-

minderung der motorischen Aktivität zu rechnen. Auch hätten sich Effekte auf andere Parameter der FOB gezeigt. Somit tritt bis 50 215 ml Schwefelhexafluorid/m³ auch aus Sicht der Kommission kein substanzbedingter Effekt auf.

In einer Inhalationsstudie aus dem Jahr 2016 nach OECD-Prüfrichtlinie 413 erfolgte die 13-wöchige Exposition von je zehn männlichen und je zehn weiblichen Wistar-Ratten nur über die Nase gegen 0 oder 20 052 ml Schwefelhexafluorid/m³ (Reinheit 99,999%) an sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche. Bei weiblichen Tieren wurden am 20., 52. und 92. Tag leicht verminderte Körpergewichtszunahmen registriert, die nur teilweise statistisch signifikant waren. Es traten keine weiteren substanzbedingten Befunde auf, sodass die NOAEC in dieser Untersuchung bei 20 052 ml/m³ gesehen wird (Triskelion 2016).

Eine viermonatige Inhalationsstudie aus dem Jahr 1981 aus der Sowjetunion an Ratten und Meerschweinchen ohne histopathologische Untersuchung berichtete Effekte auf Nieren und das zentrale Nervensystem bei 9800 mg/m³ (1619 ml/m³) und 77 000 mg Schwefelhexafluorid/m³ (12 721 ml/m³). Viele Studiendetails wie die Reinheit der Substanz, die Anzahl und das Geschlecht der untersuchten Tiere wurden nicht berichtet und es erfolgte keine histopathologische Untersuchung der Tiere (ECHA 2020). Da die Ergebnisse im Widerspruch zu den neueren, nach Prüfrichtlinien durchgeführten und gut dokumentierten Studien stehen, wird diese Studie nicht zur Bewertung herangezogen.

5.2.2 Orale Aufnahme

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

5.3.2 Auge

Es liegen keine spezifischen Untersuchungen zur Reizwirkung am Auge vor.

In akuten Inhalationsstudien und in der 13-Wochen-Studie (siehe [Abschnitt 5.1.1](#) und [5.2.1](#)) traten bei den ophthalmologischen Untersuchungen keine Befunde auf (ECHA 2020; Triskelion 2016).

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine spezifischen Untersuchungen mit dem bei Raumtemperatur gasförmigen Schwefelhexafluorid vor.

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

In der im [Abschnitt 5.2.1](#) beschriebenen 28-Tage-Inhalationsstudie aus dem Jahr 2009 mit Wistar-Ratten nach OECD-Prüfrichtlinie 422 zeigten sich bei täglicher Exposition gegen 50 215 ml Schwefelhexafluorid/m³ (Reinheit 99,999%) keine substanzbedingten Veränderungen der Reproduktionsorgane, Spermienparameter, Verpaarungsparameter, Zahl an Corpora lutea oder Implantationen (ECHA 2020; TNO 2009).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

In einer Entwicklungstoxizitätsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 mit je 22 trächtigen RccHan[®]WIST-Ratten pro Konzentration wurden diese vom 6. bis zum 19. Trächtigkeitstag täglich sechs Stunden lang gegen analytische Konzentrationen von 0 (Luft), 10 100 oder 19 100 ml/m³ nur über die Nase exponiert. Die Wahl der eingesetzten Konzentrationen erfolgte auf Basis der Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 bzw. der 13-Wochen-Inhalationsstudie. Diese Studien wurden als Limittests mit 50 215 bzw. 20 052 ml/m³ durchgeführt. Da sich in beiden Studien keine substanzbedingten Effekte zeigten, wurden als Zielkonzentrationen für die Entwicklungstoxizitätsstudie 10 000 und 20 000 ml/m³ gewählt. Die höhere Konzentration orientiert sich auch an der Einstufungsgrenze (Kategorie 2 und 3) des United Nations Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals von 20 000 ml/m³ für spezifische akute Zielorgantoxizität von gasförmigen Stoffen (UNECE 2021). Schwefelhexafluorid wurde mit einer Reinheit von 99,9999% eingesetzt. Die Schnittenbindung erfolgte am 20. Trächtigkeitstag. Die Muttertiere verhielten sich unauffällig. Es traten keine substanzbedingten Befunde bei Körpergewichtsentwicklung, Uterusgewicht mit Feten, adjustiertem Körpergewicht der Muttertiere, Futterkonsum oder makroskopischer Untersuchung der Organe auf. Das Gewicht von Schilddrüse und Nebenschilddrüse und deren histopathologische Untersuchung sowie die T3-, T4- und TSH-Spiegel im Blut waren unauffällig. Auch Implantationsrate, Zahl an Resorptionen, Geschlechterverhältnis, Wurfgröße, embryofetale Entwicklung bestimmt als anogenitaler Abstand, Plazenta-, Wurf- und Fetengewicht sowie Fetenanomalien waren ohne substanzbedingten Befund. Bei den Feten trat bei der hohen Konzentration ein leichter Anstieg der Inzidenz von kurzen zusätzlichen 14. Rippen auf. Da dieser Anstieg gering war und es sich um eine transiente Wachstumsverzögerung, also keine Fehlbildung, handelt, wurde dieser Befund als nicht advers gewertet und die NOAEC für Entwicklungstoxizität bei 19 100 ml Schwefelhexafluorid/m³ gesehen (Labcorp Early Development Laboratories Ltd 2021). Die NOAEC für Maternaltoxizität liegt ebenfalls bei 19 100 ml/m³.

In der im [Abschnitt 5.2.1](#) beschriebenen 28-Tage-Inhalationsstudie (OECD-Prüfrichtlinie 412) aus dem Jahr 2009 mit Wistar-Ratten und Screening-Untersuchung auf reproduktionstoxische Wirkung nach OECD-Prüfrichtlinie 422 zeigten sich bei täglicher Exposition gegen 50 215 ml Schwefelhexafluorid/m³ (Reinheit 99,999%) keine substanzbedingten Veränderungen bei den Muttertieren und Nachkommen (TNO 2009). In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 erfolgt bei den Nachkommen nur eine externe, keine skelettale und viszerale Untersuchung. Somit wird in dieser Studie die Untersuchung der Teratogenität nicht vollständig abgedeckt.

Mit dem Ultraschallkontrastmittel SonoVue[®] (Zusammensetzung siehe Einleitung) wurde eine kombinierte Untersuchung zur Toxizität bei wiederholter Gabe und ein Screening zur Reproduktions-/Entwicklungstoxizität nach einer ICH-Prüfrichtlinie zur Testung medizinischer Produkte mit intravenöser Bolusgabe an Sprague-Dawley-Ratten durchgeführt (ECHA 2020). Je 22 männlichen Tieren wurde die Substanz täglich vier Wochen vor und während der Verpaarung über einen Gesamtzeitraum von sieben Wochen und je 22 weiblichen Ratten vier Wochen vor und während der Verpaarung und bis zum 17. Trächtigkeitstag verabreicht. Das Kontrastmittel enthielt 6,4 µl stabilisierte Mikrobäschen aus Schwefelhexafluorid pro ml physiologischer Kochsalzlösung (Suspension fest/flüssig) und wurde in die Schwanzvene appliziert. Die verabreichten Dosierungen betragen 0; 0,2; 1 oder 5 ml/kg KG und Tag (0; 1,28; 6,4; 32 µl Mikrobäschen/kg

KG und Tag). Die höchste Dosis wurde aufgrund der großen Menge mittels einer Pumpe mit einer Geschwindigkeit von 2 ml/Minute verabreicht, die anderen Dosierungen per Hand über eine Zeitspanne von ca. 75 Sekunden. Die weiblichen Ratten wurden am 20. Tag der angenommenen Trächtigkeit sezert und die Feten auf viszerale und skelettale Anomalien untersucht. Es traten keine substanzbedingten Effekte bei den Elterntieren (systemische oder reproduktionstoxische Wirkung) oder den Nachkommen (Embryotoxizität, Fetotoxizität, Teratogenität) und kein Einfluss auf die Fertilität bzw. das Reproduktionsverhalten oder den Östruszyklus oder Reproduktionsparameter auf. Der NOAEL betrug in dieser Untersuchung 5 ml/kg KG und Tag. Wenn, wie bei EMA (2006) angegeben, 1 ml Suspension 45 µg Schwefelhexafluorid enthalten, entspricht dies einer Dosis von 225 µg/kg KG und Tag (ECHA 2020).

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Schwefelhexafluorid führte in den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535 und TA1537 sowie in Escherichia coli WP2uvrA weder in An- noch in Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems zu Mutationen. Die Untersuchung aus dem Jahr 2010 erfolgte nach OECD-Prüfrichtlinie 471 in Inkubatoren mit 19% Sauerstoff, 5% Kohlendioxid und bis zu 76% Schwefelhexafluorid (in Stickstoff verdünnt). Positiv- und Negativkontrollen zeigten ein funktionierendes Testsystem und die Analyse der Expositionskonzentration am Ende der 24-stündigen Inkubationszeit die gewünschte Konzentration der Testsubstanz. Schwefelhexafluorid wirkte nicht zytotoxisch (ECHA 2020).

Auch ein TK^{+/-}-Test an L5178Y-Mauslymphomzellen aus dem Jahr 2010 nach OECD-Prüfrichtlinie 476 verlief in Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems negativ nach vier oder 24 Stunden und war negativ in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems nach vier Stunden Inkubationszeit mit der Testsubstanz. Auch diese Untersuchung wurde in Inkubatoren mit 19% Sauerstoff, 5% Kohlendioxid und bis zu 76% Schwefelhexafluorid (in Stickstoff verdünnt) durchgeführt. Positiv- und Negativkontrollen zeigten ein funktionierendes Testsystem. Die Analyse der Expositionskonzentration erfolgte nach 24 Stunden Inkubationszeit und bestätigte die gewünschte Konzentration der Testsubstanz. Schwefelhexafluorid wirkte nicht zytotoxisch (ECHA 2020).

5.6.2 In vivo

In der im Abschnitt 5.2.1 beschriebenen 28-Tage-Inhalationsstudie aus dem Jahr 2009 verlief der integrierte Mikronukleustest an Retikulozyten der männlichen Wistar-Ratte nach OECD-Prüfrichtlinie 474 bei Exposition gegen 0 oder 50 215 ml Schwefelhexafluorid/m³ (Reinheit 99,999%) negativ. Es wurden je fünf männliche Ratten der Kontroll- oder Schwefelhexafluorid-Gruppe und fünf Tiere einer Positiv-Kontrollgruppe untersucht, die 24 Stunden vor der Analyse einmalig intraperitoneal Mitomycin C erhielten. Auch die exponierten Tiere wurden innerhalb von 24 Stunden nach der letzten Exposition auf Mikronuklei untersucht und das Verhältnis von polychromatischen zu normochromatischen Erythrozyten bestimmt. Es trat keine Zytotoxizität in der Untersuchung auf. Die Schwefelhexafluorid-Konzentration im Blut der exponierten Tiere lag zwischen 1,3 und 3,6 µg/ml (Mittelwert 2,3 ± 0,7 µg/ml), somit ist davon auszugehen, dass die Substanz das Knochenmark erreicht hat (TNO 2009).

In einer ungenügend beschriebenen Untersuchung führte die einmalige Exposition von Ratten gegen 250 000 ml Schwefelhexafluorid/m³ oder wiederholte Exposition gegen 12 800 ml/m³ zu keiner Mikronukleusbildung (k. w. A.) (ECHA 2020).

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keinen Daten vor.

6 Bewertung

Schwefelhexafluorid (Reinheit 99,999 %) führt bis 50 215 ml/m³ zu keiner Wirkung bei Ratten. Bei zehnfach so hohen Konzentrationen sind akute präanarkotische Wirkungen bei Freiwilligen aufgetreten. Die mögliche Bildung toxischer Reaktionsprodukte in bestimmten Einsatzbereichen ist bekannt und der Umgang damit sowie der Arbeitsschutz an diesen Arbeitsplätzen wird durch Richtlinien geregelt (BGFE 2001; DGUV 2019).

MAK-Wert. Die beiden kontrollierten Probandenstudien (Östlund et al. 1992, 1994) vergleichen die akut-narkotische Potenz von Schwefelhexafluorid mit Distickstoffmonoxid und beide Studien legen nahe, dass Distickstoffmonoxid bei der akuten Beeinflussung motorischer und kognitiver Leistungen 4- bis 5-mal so potent ist. Vereinzelt, signifikante Leistungsminderungen finden sich bei 39 % Schwefelhexafluorid / 21 % Sauerstoff (390 000 ml Schwefelhexafluorid/m³), jedoch ist bei Betrachtung aller Untersuchungen zusammen bei 390 000 ml/m³ die Leistung nicht statistisch signifikant verändert, sondern erst ab 590 000 ml/m³.

Schwefelhexafluorid in einer Reinheit von 99,999 % führt bei Ratten nach 13-wöchiger Inhalation von 20 052 ml/m³ (5 Tage pro Woche, nur über die Nase) (Triskelion 2016) oder 28-tägiger täglicher Ganzkörperexposition gegen 50 215 ml/m³ zu keinen substanzbedingten Befunden, auch keiner Reizwirkung (TNO 2009). Aus der NOAEC von 20 052 ml/m³ errechnet sich unter Berücksichtigung der Übertragung der Ergebnisse des Tierversuchs auf den Menschen (1:2) und einer möglichen Wirkungsverstärkung mit der Zeit (1:2) ein MAK-Wert von 5000 ml Schwefelhexafluorid/m³, der für reines Schwefelhexafluorid gilt. Der nach Buist et al. (2012) berechnete Blut:Luft-Verteilungskoeffizient beträgt 0,05. Daher muss das erhöhte Atemvolumen am Arbeitsplatz nicht bei der Ableitung des MAK-Wertes berücksichtigt werden.

Spitzenbegrenzung. Da reines Schwefelhexafluorid in Probandenstudien an Menschen und Inhalationsstudien an Ratten keine reizende Wirkung zeigt, erfolgt die Spitzenbegrenzung weiterhin nach Kategorie II. Auch der Überschreitungsfaktor von 8 wird beibehalten, da es beim Menschen erst ab 390 000 ml/m³ zu vereinzelt, insgesamt jedoch nicht statistisch signifikanten, Leistungsminderungen kam.

Fruchtschädigende Wirkung. In einer Entwicklungstoxizitätsstudie an Ratten nach OECD-Prüfrichtlinie 414 führte Schwefelhexafluorid (Reinheit 99,9999 %) bis zur höchsten Konzentration von 19 100 ml/m³ zu keinen substanzbedingten Befunden bei den Muttertieren. Die leicht erhöhte Inzidenz von kurzen zusätzlichen 14. Rippen bei den Feten wird nicht als advers angesehen (Labcorp Early Development Laboratories Ltd 2021), da es sich um transiente Entwicklungsverzögerungen handelt (DeSesso und Scialli 2018; Solecki et al. 2013). Daher beträgt die NOAEC für Entwicklungs- und Maternaltoxizität 19 100 ml/m³. In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 kommt es auch bei 50 215 ml/m³ zu keinen Effekten auf Muttertiere oder Nachkommen (TNO 2009).

Es trat keine Teratogenität auf. Die höchste Konzentration von 19 100 ml/m³ lag an der Einstufungsgrenze (Kategorie 2 und 3) des United Nations Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals von 20 000 ml/m³ für spezifische akute Zielorgantoxizität von gasförmigen Stoffen (UNECE 2021). Zusätzlich kommt hinzu, dass in der Screening-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 bei 50 215 ml Schwefelhexafluorid/m³ keine perinatal-toxischen Effekte beobachtet wurden. Vor diesem Hintergrund wird der Abstand zwischen der NOAEC von 19 100 ml/m³ und dem MAK-Wert von 5000 ml/m³ von 4 als ausreichend angesehen. Das erhöhte Atemvolumen ist nicht zu berücksichtigen (s. o.). Schwefelhexafluorid wird daher der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Krebserzeugende Wirkung. Kanzerogenitätsstudien fehlen. Da Schwefelhexafluorid weder genotoxisch noch reaktiv ist und schnell eliminiert wird, ist eine kanzerogene Wirkung unwahrscheinlich. Es wird daher weiterhin nicht in eine Kategorie für Kanzerogene eingestuft.

Keimzellmutagene Wirkung. Untersuchungen an Keimzellen fehlen. Aus den vorliegenden Untersuchungen ergeben sich keine Hinweise auf eine genotoxische Wirkung. Schwefelhexafluorid wird daher weiterhin nicht in eine Kategorie für Keimzellmutagene eingestuft.

Hautresorption. Aus Tierversuchen und Probandenstudien ergeben sich nach inhalativer Exposition gegen Schwefelhexafluorid bisher keine Hinweise auf eine systemische Toxizität der Substanz. Experimentelle Daten zur Hautresorption liegen nicht vor. Bei Exposition in Höhe des MAK-Werts ($5000 \text{ ml/m}^3 \approx 30\,300 \text{ mg/m}^3$, Atemvolumen 10 m^3) resultieren rechnerisch, selbst bei geringer inhalativer Resorption, Aufnahmemengen im Gramm-Bereich. Eine Modellrechnung zur dermalen Aufnahme der Substanz aus der Gasphase unter diesen Bedingungen (MAK, Ganzkörperexposition über acht Stunden) liefert eine im Vergleich zur Inhalation vernachlässigbare zusätzliche Aufnahme in Höhe von $4 \mu\text{g}$. Schwefelhexafluorid wird daher nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen keine positiven klinischen Befunde oder experimentellen Untersuchungen zur haut- oder atemwegssensibilisierenden Wirkung vor, sodass Schwefelhexafluorid weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert wird.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (www.dfg.de/mak/interessenkonflikte) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe) (2022) Technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS 900). Arbeitsplatzgrenzwerte. Dortmund: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf?__blob=publicationFile&v=18, abgerufen am 04 Mai 2022
- AIHA (American Industrial Hygiene Association) (2019) IH SkinPerm MS Excel workbook. Version 2.04. <https://aiha-assets.sfo2.digitaloceanspaces.com/AIHA/resources/IHSkinPerm.xlsm>, abgerufen am 17 Jan 2019
- Amara A, Bernabei F, Chawki MB, Buffet J, Adam R, Akesbi J, Sellam A, Azan F, Lehmann M, Guerrier G, Rodallec T, Nordmann J-P, Rothschild P-R (2021) Comparison between air and gas as tamponade in 25-gauge pars plana vitrectomy for primary superior rhegmatogenous retinal detachment. *Eye (Lond)* 36(10): 2028–2033. <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01739-z>
- Averyt M (2006) SF₆ by-products: safety, cleaning, and disposal concerns. U.S. EPA's international conference on SF₆ and the environment. November 29, San Antonio, TX. https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-02/documents/conf06_averyt.pdf, abgerufen am 04 Nov 2021
- BGFE (Berufsgenossenschaft der Feinmechanik und Elektrotechnik), Hrsg (2001) SF₆-Anlagen. Berufsgenossenschaftliche Informationen für Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit. Köln: BGFE. <http://antriebstechnik.fh-stralsund.de/1024x768/Dokumentenframe/Kompodium/Berufsgenossenschaft/SF6-Anlagen.pdf>, abgerufen am 25 Feb 2022
- Bracco (2021) Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) SonoVue®, überarbeitet 24. Juni 2021. 003713–68693. Konstanz: Bracco Imaging S.p.A. https://imaging.bracco.com/sites/braccoimaging.com/files/technica_sheet_pdf/de-de-2021-09-23-spc-sonovue.pdf, abgerufen am 17 Aug 2021
- Buist HE, de Wit-Bos L, Bouwman T, Vaes WHJ (2012) Predicting blood:air partition coefficients using basic physicochemical properties. *Regul Toxicol Pharmacol* 62(1): 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2011.11.019>
- Coudray S, Fabre C, Aichoun I, Perez-Martin A (2017) Anaphylactic shock with an ultrasound contrast agent. *J Med Vasc* 42(6): 384–387. <https://doi.org/10.1016/j.jdmv.2017.10.001>
- Dervos CT, Vassiliou P (2000) Sulfur hexafluoride (SF₆): global environmental effects and toxic byproduct formation. *J Air Waste Manag Assoc* 50(1): 137–141. <https://doi.org/10.1080/10473289.2000.10463996>
- DeSesso JM, Scialli AR (2018) Bone development in laboratory mammals used in developmental toxicity studies. *Birth Defects Res* 110(15): 1157–1187. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1350>
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), Hrsg (2022) MAK- und BAT-Werte-Liste 2022. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 58. Düsseldorf: German Medical Science. https://doi.org/10.34865/mbwl_2022_deu
- DGUV (Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung), Hrsg (2019) SF₆-Anlagen und -Betriebsmittel. DGUV Information. Band 213–013. Berlin: DGUV. <https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/514>, abgerufen am 03 Nov 2021

- Dilo Armaturen und Anlagen GmbH (2022) Professionelles SF₆-Gashandling. <https://dilo.eu/sf6-gas/wissenswertes-zu-sf6/professionelles-sf6-gashandling/funktion>, abgerufen am 02 Mrz 2022
- ECHA (European Chemicals Agency) (2020) Sulphur hexafluoride (CAS Number 2551-62-4). Registration dossier. Joint submission, first publication 17 Mar 2011, last modification 13 Aug 2020. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13559>, abgerufen am 12 Nov 2021
- EMA (European Medicines Agency) (2006) Annex I summary of product characteristics, SonoVue. London: EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sonovue-epar-product-information_en.pdf, abgerufen am 17 Aug 2021
- Europäisches Parlament, Europäischer Rat (2014) Verordnung (EG) 517/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über fluorierte Treibhausgase und zur Aufhebung der Verordnung (EG) Nr. 842/2006 Text von Bedeutung für den EWR. ABL L (150): 195–230
- Fang X, Hu X, Janssens-Maenhout G, Wu J, Han J, Su S, Zhang J, Hu J (2013) Sulfur hexafluoride (SF₆) emission estimates for China: an inventory for 1990–2010 and a projection to 2020. *Environ Sci Technol* 47(8): 3848–3855. <https://doi.org/10.1021/es304348x>
- Geleijnse ML, Nemes A, Vletter WB, Michels M, Soliman OII, Caliskan K, Galema TW, ten Cate FJ (2009) Adverse reactions after the use of sulphur hexafluoride (SonoVue) echo contrast agent. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 10(1): 75–77. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e328319bfb>
- van Ginkel AG, Sorgdrager BJ, de Graaf MA, Karalis I, Ajmone Marsan N (2014) ST-segment elevation associated with allergic reaction to echocardiographic contrast agent administration. *Neth Heart J* 22(2): 77–79. <https://doi.org/10.1007/s12471-013-0440-9>
- de Groot MCH, van Zwieten-Boot BJ, van Grootheest AC (2004) Ernstige bijwerkingen bij gebruik van zwavelhexafluoride (SonoVue) als echografisch contrastmiddel [Severe adverse reactions after the use of sulphur hexafluoride (SonoVue) as an ultrasonographic contrast agent]. *Ned Tijdschr Geneesk* 148(38): 1887–1888
- Henschler D, Hrsg (1972) Schwefelhexafluorid. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 1. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb255162d0001>
- Labcorp Early Development Laboratories Ltd (2021) Sulphur hexafluoride: study of effects on embryo-fetal development in the Han Wistar rat by inhalation (gaseous) administration. Covance Study-No. 8461129, 15 Dez 2021, Cambridgeshire: Labcorp Early Development Laboratories Ltd, unveröffentlicht
- Levano JA, Jimenez MA, Laiseca A, Vives R (2012) Anaphylactic shock due to SonoVue. *Ann Allerg Asthma Immunology* 108(3): 208–209. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2011.12.011>
- Linde GmbH (2008) Schwefelhexafluorid 5.0. Produktdatenblatt, Stand 21/04/2008. Pullach: Linde GmbH. https://static.pr.d.echannel.linde.com/wcsstore/DE_REC_Industrial_Gas_Store/datasheets/pds/schwefelhexafluorid_5.0.pdf, abgerufen am 18 Aug 2021
- Linde GmbH (2012) Schwefelhexafluorid 3.0 Produktdatenblatt, Stand 31/07/2012. Pullach: Linde GmbH. https://static.pr.d.echannel.linde.com/wcsstore/DE_REC_Industrial_Gas_Store/datasheets/pds/schwefelhexafluorid_3.0.pdf, abgerufen am 18 Aug 2021
- Linde Inc (2021) Sulfur hexafluoride. Safety data sheet P-4657, revision date 02/09/21. Danbury, CT: Linde Inc. <https://www.lindeus.com/-/media/corporate/praxairius/documents/sds/sulfur-hexafluoride-sf6-safety-data-sheet-sds-p4657.pdf?>, abgerufen am 30 Aug 2021
- NCBI (National Center for Biotechnology Information) (2022) Sulfur hexafluoride. PubChem compound summary for CID 17358. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/17358>, abgerufen am 27 Jun 2022
- OSHA (Occupational Safety and Health Administration) (2021) Sulfur tetrafluoride. <https://www.osha.gov/chemicaldata/656>, abgerufen am 04 Jul 2022
- OSHA (Occupational Safety and Health Administration) (2022) Sulfur pentafluoride. <https://www.osha.gov/chemicaldata/417>, abgerufen am 04 Jul 2022
- Östlund A, Sporrang A, Linnarsson D, Lind F (1992) Effects of sulphur hexafluoride on psychomotor performance. *Clin Physiol* 12(4): 409–418. <https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.1992.tb00344.x>
- Östlund A, Linnarsson D, Lind F, Sporrang A (1994) Relative narcotic potency and mode of action of sulfur hexafluoride and nitrogen in humans. *J Appl Physiol* (1985) 76(1): 439–444. <https://doi.org/10.1152/jappl.1994.76.1.439>
- Oyarzabal NA, Longo Areso N, Bernedo Belar N, Popolizio IG, Arregui AV, Balza de Vallejo OV (2017) Anaphylactic shock due to allergy to macrogol 4000 contained in SonoVue. *Case Rep Clin Med* 6(6): 143–147. <https://doi.org/10.4236/crcm.2017.66014>
- Pilling KJ, Jones HW (1988) Inhalation of degraded sulphur hexafluoride resulting in pulmonary oedema. *J Soc Occup Med* 38(3): 82–84. <https://doi.org/10.1093/occmed/38.3.82>
- Solecki R, Barbellion S, Bergmann B, Bürgin H, Buschmann J, Clark R, Comotto L, Fuchs A, Faqi AS, Gerspach R, Grote K, Hakansson H, Heinrich V, Heinrich-Hirsch B, Hofmann T, Hübel U, Inazaki TH, Khalil S, Knudsen TB, Kudicke S, Lingk W, Makris S, Müller S, Paumgarten F, Pfeil R, Rama EM, Schneider S, Shiota K, Tamborini E, Tegelenbosch M, Ulbrich B, van Duijnhoven EAJ, Wise D, Chahoud I (2013) Harmonization of description and classification of fetal observations: achievements and problems still unresolved: report of the 7th workshop on the terminology in developmental toxicology Berlin, 4-6 May 2011. *Reprod Toxicol* 35: 48–55. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2012.06.006>
- Solivetti FM, Elia F, Musicco F, Bonagura AC, Di Leo N, Iera J, Drudi F (2012) Anaphylactic shock induced by sulphur hexafluoride in an individual with no history of heart disease: case report and literature review. *Ultraschall Med* 33(6): 597–598. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1313141>
- Statistisches Bundesamt (2020) Verwendung von Schwefelhexafluorid in Deutschland nach Abnehmergruppen im Jahr 2019. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/183748/umfrage/abgabe-verkauf-von-schwefelhexafluorid/>, abgerufen am 12 Nov 2021
- Tan HS, Oberstein SYL, Mura M, Bijl HM (2013) Air versus gas tamponade in retinal detachment surgery. *Br J Ophthalmol* 97(1): 80–82. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-302140>

- TNO (2009) Combined repeated inhalatory exposure toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test and the micronucleus test with SF₆ in rats. TNO project number 031.14563, TNO study code 8551, 18 Dez 2009, Zeist: TNO, unveröffentlicht
- Triskelion (2016) Sub-chronic (13-week) inhalation toxicity study with SF₆ in rats. Triskelion project number 093.25679/01, Triskelion study code 20687, 05 Aug 2016, Utrecht: Triskelion, unveröffentlicht
- UNECE (United Nations Economic Commission for Europe) (2021) Globally harmonized system of classification and labelling of chemicals (GHS), 9. Aufl. New York, NY: United Nations. https://unece.org/sites/default/files/2021-09/GHS_Rev9E_0.pdf, abgerufen am 10 Jan 2023
- Wenande E, Garvey LH (2016) Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy* 46(7): 907–922. <https://doi.org/10.1111/cea.12760>