

Arzneimittelrückstände  
und endokrin wirkende Stoffe  
in der aquatischen Umwelt  
Literaturrecherche





**IMPRESSUM**

<b>Herausgeber</b>	Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg 76157 Karlsruhe, Postfach 21 07 52 <a href="http://www.lfu.baden-wuerttemberg.de">http://www.lfu.baden-wuerttemberg.de</a>
<b>ISSN</b>	1437-0131 (Bd. 8, 2000)
<b>Bearbeitung</b>	Heike Robakowski Berufsakademie Karlsruhe Ausbildungsbereich Technik Fachrichtung Umwelt- und Strahlenschutz
<b>Redaktion</b>	Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg Abteilung 4 – Wasser und Altlasten Dr. Iris Blankenhorn
<b>Umschlaglayout</b>	Stephan May · Grafik-Design, 76227 Karlsruhe
<b>Titelbild</b>	Jutta Ruloff · Dipl.-Designerin, 76275 Ettlingen
<b>Umwelthinweis</b>	gedruckt auf Recyclingpapier
<b>Bezug über</b>	Verlagsauslieferung der LfU bei JVA Mannheim – Druckerei Herzogenriedstr. 111, 68169 Mannheim Telefax: 0621/398-370
<b>Preis</b>	18,-- DM (9,20 Euro)

Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit Zustimmung des Herausgebers unter Quellenangabe und Überlassung von Belegexemplaren gestattet.





## Einführung

Das Thema "Arzneimittelrückstände in oberirdischen Gewässern und dem Grundwasser" gewann in der letzten Zeit durch zahlreiche Untersuchungen und Veröffentlichungen zunehmend an Interesse. Deshalb hat die Landesanstalt für Umweltschutz (LfU) im Jahr 1998 erste Untersuchungen im Rahmen des Grundwasserüberwachungsprogramms Baden-Württemberg durchgeführt. Dazu wurde auch eine Sammlung von Veröffentlichungen und Literaturzitataten angelegt. Frau Robakowski hat dankenswerter Weise im Rahmen ihrer Diplomarbeit diese Sammlung aufgearbeitet und mit einer selbstständigen Literaturrecherche zu einer Übersicht über den momentanen Stand der Erkenntnisse in der Thematik ergänzt.

Die vorliegende Broschüre beinhaltet diese Diplomarbeit in unveränderter Form. Sie enthält die umfangreiche Auswertung von rund 150 Literaturzitataten, die sich mit den Themen Arzneimittelwirkstoffe, endokrine Stoffe und Tierarzneimittel im aquatischen Bereich beschäftigen. Es wurden die bisher nachgewiesenen Stoffe zusammengestellt, ihre Messergebnisse beschrieben und durch Daten zu Mengen und Eintragungspfad, Metabolismus und Wirkungen im Organismus ergänzt. Herausgearbeitet wurden darüber hinaus die für die einzelnen Stoffgruppen zur Zeit angewandten Analyseverfahren. Neben der Beschreibung im Text geben zahlreiche Tabellen eine gute und kompakte Übersicht über die Untersuchungsergebnisse und die verwendeten Anreicherungs- und Analysemethoden.



---

<b>EINFÜHRUNG</b>	<b>3</b>
<b>1. INHALTSVERZEICHNIS</b>	<b>5</b>
<b>2. INHALTSANGABE</b>	<b>7</b>
<b>3. ARZNEIMITTELWIRKSTOFFE</b>	<b>8</b>
3.1. EINLEITUNG	8
3.2. RELEVANTE WIRKSTOFFE	9
3.3. MENGEN UND EINTRAGSPFADE VON ARZNEIMITTELWIRKSTOFFEN	10
3.4. BISHERIGE UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE	14
3.5. METABOLISMUS UND WIRKUNGEN VON ARZNEIMITTELN IM ORGANISMUS	27
3.6. ABBAUVERHALTEN UND ELIMINATION	28
3.7. ANALYTIK UND ANREICHERUNGSVERFAHREN	30
3.8. RECHTLICHE ASPEKTE	35
3.9. KOLLOQUIEN, WORKSHOPS UND VERÖFFENTLICHUNGEN	36
3.10. AKTUELLER FORSCHUNGS- UND HANDLUNGSBEDARF	38
<b>4. ENDOKRIN WIRKENDE STOFFE</b>	<b>39</b>
4.1. EINLEITUNG	39
4.2. BEOBACHTUNGEN ENDOKRINER EFFEKTE BEIM TIER	40
4.3. RELEVANTE WIRKSTOFFE	43
4.4. STOFFDATEN ZU ENDOKRIN WIRKENDEN INDUSTRIECHEMIKALIEN	45
4.5. MENGEN UND EINTRITTS- PFADE VON ENDOKRINEN STOFFEN	46
4.6. BISHERIGE UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE	47
4.7. METABOLISMUS UND WIRKUNGEN VON ENDOKRINEN STOFFEN IM ORGANISMUS	53
4.8. ANALYTIK UND ANREICHERUNGSVERFAHREN	55
4.9. BIOLOGISCHE TESTMETHODEN	61
4.10. KOLLOQUIEN UND WORKSHOPS	62
4.11. AKTUELLER FORSCHUNGS- UND HANDLUNGSBEDARF	64
4.12. RISIKOABSCHÄTZUNG UND -BEWERTUNG	66
<b>5. TIERARZNEIMITTEL</b>	<b>67</b>
5.1. EINLEITUNG	67
5.2. MENGEN UND EINTRAGSPFADE VON VETERINÄRPHARMAKA	69
5.3. BISHERIGE UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE	69
5.4. ANALYTIK UND ANREICHERUNGSVERFAHREN	70
5.5. RECHTLICHE ASPEKTE	71
5.6. AKTUELLER FORSCHUNGS- UND HANDLUNGSBEDARF	75
<b>6. BEWERTUNG DER IM AQUATISCHEN BEREICH GEFUNDENEN RÜCKSTÄNDE</b>	<b>75</b>
6.1. AUS DER SICHT DER WASSERVERSORGUNG	76
6.2. AUS DER SICHT DER WISSENSCHAFT UND FORSCHUNG	76
6.3. AUS DER SICHT DER ARZNEIMITTELHERSTELLER	77
6.4. AUS DER SICHT DER ZUSTÄNDIGEN BEHÖRDEN	78

---

7. LITERATURVERZEICHNIS	79
8. TABELLEN UND ABBILDUNGEN	86
9. ABKÜRZUNGEN UND GLOSSAR	87
DANKSAGUNG	90
VERSICHERUNGSERKLÄRUNG	90
ANHANG	90
ÜBERSICHT DER BISHER IM AQUATISCHEN BEREICH UNTERSUCHTEN ARZNEIMITTEL	91
STOFFDATENBLÄTTER ZU WICHTIGEN WIRKSTOFFEN	93



## 2. Inhaltsangabe

Im Jahr 1991 wurde in Deutschland im Rahmen eines Forschungsprojektes erstmals ein aus der Humanmedizin stammender Arzneimittelwirkstoff im Grundwasser und zwei Jahre später auch im Trinkwasser nachgewiesen. Es handelte sich dabei um die Clofibrinsäure, einem Metaboliten des Lipidsenkers Clofibrat. Damit rückte die Frage nach dem Verbleib von Arzneimittelrückständen in der Umwelt in den Blickpunkt von Forschung und Öffentlichkeit. Inzwischen wurden rund 50 Arzneimittel in verschiedenen Gewässern der ganzen Bundesrepublik nachgewiesen. Die Konzentrationen der gefundenen Stoffe liegen in ähnlichen Bereichen wie die von häufig nachweisbaren Pflanzenschutzmitteln. Problematisch ist, dass Arzneimittel hauptsächlich nach bestimmungsgemäßer Anwendung über das häusliche Abwasser in Oberflächengewässer eingetragen werden. Damit stellt sich die Frage nach der Abwägung zwischen Einsatz und therapeutischem Nutzen der Arzneimittel einerseits und dem Umweltrisiko solcher Stoffe andererseits. Das Umweltrisiko tritt zurück, wenn der Nutzen des Arzneimittels für den Menschen eindeutig belegt ist.

Die vorliegende Arbeit wertet rund 150 Literaturzitate aus, die sich mit den Themen Arzneimittelwirkstoffe, endokrine Stoffe und Tierarzneimittel im aquatischen Bereich beschäftigen. Dabei lag der Schwerpunkt auf der Zusammenstellung der bisherigen Messergebnisse, die - soweit möglich - durch Daten zu Mengen und Eintragspfaden, Metabolismus und Wirkungen im Organismus sowie Analytik der drei Stoffgruppen ergänzt wurden. Aussagen zur rechtlichen Situation, zum Forschungs- und Handlungsbedarf sowie eine Bewertung aus den unterschiedlichen Blickwinkeln der betroffenen Interessengruppen sollen ein eigenes Urteil ermöglichen. Zahlreiche Tabellen geben eine Übersicht über die bisherigen Untersuchungsergebnisse sowie die verwendeten Anreicherungs- und Analysemethoden. Stoffdatenblätter enthalten eine Zusammenfassung der wichtigsten Daten sieben häufig gefundener Arzneimittelwirkstoffe.

Es besteht erheblicher Forschungsbedarf, daher ist eine abschließende Bewertung der gefundenen Konzentrationen aufgrund der unzureichenden Datenlage nur schwer möglich. Nach den bisherigen Untersuchungsergebnissen kommen die meisten Autoren zu dem Schluss: Arzneimittel, endokrine Stoffe und Tierarzneimittel stellen derzeit keine Gefahr für die Gesundheit des Menschen über den Genuss von Trinkwasser dar. Auswirkungen auf aquatische Ökosysteme und Lebensgemeinschaften können für Arzneimittel nicht ausgeschlossen werden. Insbesondere endokrine Stoffe führen bereits zu Schäden bei verschiedenen Organismengruppen. In den sensiblen Entwicklungsphasen des Menschen ist auch eine schädliche Auswirkung durch die Aufnahme hormonell wirksamer Stoffe möglich. Aus Gründen des vorsorgenden Umweltschutzes sollte der Eintrag dieser Stoffe generell minimiert werden.

### 3. Arzneimittelwirkstoffe

#### 3.1. Einleitung

1991 wurde mit der Clofibrinsäure erstmals ein aus der Humanmedizin stammender Arzneimittelwirkstoff im Grundwasser und 1993 sogar im Trinkwasser Berlins nachgewiesen [1,2,3]. Damit rückte die Frage nach dem Verbleib von Arzneimittelrückständen in der Umwelt in den Blickpunkt des öffentlichen Interesses und wird seither kontrovers diskutiert vor allem auch hinsichtlich der potentiellen Gefahren für das Grundwasser als Trinkwasserreservoir. Beispiele finden sich in der Presse, wo sehr unterschiedlich berichtet und argumentiert wird.

Zahlreiche Untersuchungen in Deutschland zeigen, dass es sich keineswegs nur um ein Berliner Problem oder den Einzelstoff Clofibrinsäure handelt. Inzwischen wurden ca. 50 Arzneimittelrückstände in verschiedenen Gewässern der ganzen Bundesrepublik nachgewiesen, zum Beispiel in Rhein, Mulde, Elbe und Donau. Positive Befunde gibt es auch im Grundwasser. Darüber hinaus sind in Flüssen außerhalb Deutschlands ebenfalls Arzneimittelrückstände messbar, z.B. im Po in Italien [2]. Die Konzentrationen der gefundenen Stoffe im Berliner Oberflächenwasser gehen mit 200 ng/l (Diclofenac) und 120 ng/l (Clofibrinsäure) deutlich über die Mengen an Mecoprop (20 ng/l) oder Dichorprop (15 ng/l) hinaus, die zu den meistverwendeten Herbiziden in Deutschland gehören und in der gleichen Probe gefunden wurden [3]. Das zeigt die zunehmende Bedeutung der Arzneimittelrückstände gegenüber den Pflanzenbehandlungs- und Schädlingsbekämpfungsmitteln. Ordnet man den letzten Jahrzehnten jeweils eine klassische Umweltschadstoffgruppe zu, die im Mittelpunkt des Interesses stand und intensiv untersucht wurde, ergibt sich folgendes Bild:

- 60-iger Jahre Mineralölkohlenwasserstoffe (MKW's),
- 70-iger Jahre Chlorkohlenwasserstoffe (CKW's),
- 80-iger Jahre Nitrat, Pflanzenschutzmittel (PSM),
- 90-iger Jahre Arzneimittelrückstände (Human- und Veterinärpharmaka),
- 2000 ??

Weitere Stoffgruppen gewässergängiger Substanzen, die in jüngster Zeit vermehrt diskutiert werden sind endokrin wirksame Substanzen und Kosmetika (z. B. Moschusduftstoffe). In der öffentlichen Diskussion wird oft vernachlässigt, dass diese Stoffe nur im Spurenbereich mit empfindlichen Analysenverfahren nachgewiesen werden können und hauptsächlich Abwässer sowie Oberflächengewässer betreffen. Die Konzentrationen der vereinzelt im Trinkwasserbefunde gelten derzeit als gesundheitlich unbedenklich [4]. Schädliche Umweltauswirkungen auf Tiere und aquatische Ökosysteme werden aber nicht ausgeschlossen. Die folgende Abbildung verdeutlicht die Konzentrationsbereiche der gefundenen Arzneimittelrückstände für die verschiedenen untersuchten Umweltmedien. Dabei ist deutlich die Abnahme der gefundenen Konzentrationen um mehrere Zehnerpotenzen vom Abwasser über die Oberflächengewässer bis zum Trinkwasser zu sehen.

Abwasser	0,1-1 mg/l
Kläranlagenabläufe	bis 0,01 mg/l
Oberflächengewässer	bis 0,001 mg/l
Grundwasser	bis 0,0001 mg/l
Trinkwasser	0,000001-0,00001 mg/l

Abb. 1: Konzentrationsbereiche von Pharmaka in verschiedenen Wässern [4]

Eine abschließende Beurteilung der Bedeutung von Arzneimitteln in Gewässern ist aufgrund der ungenügenden Datenlage bis jetzt noch nicht möglich gewesen. Grundsätzlich sollen aber aus ökologischen Gründen die Gewässerbelastungen durch schwer abbaubare Xenobiotika wie zum Beispiel die Arzneimittel minimiert werden.

### 3.2. Relevante Wirkstoffe

Arzneistoffe sind Wirksubstanzen, die zur Vorbeugung, Linderung, Heilung oder Erkennung von Krankheiten dienen können. Unter Arzneimitteln versteht man zur Anwendung bei Menschen oder Tieren bestimmte Zubereitungsformen von Arzneistoffen [5].

Eine Einführung in die Thematik Arzneimittel allgemein bietet die Folienserie des Fonds der Chemischen Industrie [6]. In einem ausführlichen Begleitheft sind Informationen zur Arzneimittelentwicklung, -prüfung und -zulassung, Wirkstoffgewinnung sowie der Geschichte und Bedeutung von Arzneimitteln enthalten.

Detaillierte Angaben zu einzelnen Arzneimittelwirkstoffen und Medikamenten finden sich in der Literatur [z.B. 5,7,8,9,10]. Das betrifft vor allem die Themenbereiche chemische Struktur, Stoffeigenschaften, Synthese und Biosynthese, Wirkungsweise im menschlichen Organismus, Metabolismus, Wechselwirkungen und Toxikologie.

Eine umfangreiche Literaturrecherche zum Thema „Pharmaka im aquatischen Milieu“ ist in [11] zu finden. Es wurden 5 Faktendatenbanken und 8 bibliographische Datenbanken mit 50 Millionen Literaturzitationen ausgewertet. Dabei fanden sich 239 Primärliteraturreferenzen. Im Bericht selbst wurden ausführliche Stoffdaten zu den am häufigsten gefundenen Arzneimittelrückständen zusammengetragen, die als fundierte Grundlage und Übersicht dienen können.

Im Anhang ist eine Übersicht über alle Arzneimittelwirkstoffe enthalten, auf die bisher im aquatischen Bereich untersucht wurde. Von den ca. 60 bisher analysierten Pharmaka aus mehr als 10 Indikationsgruppen wurden 26 Substanzen in Fließgewässern in Konzentrationen oberhalb 100 ng/l nachgewiesen [12,13]. In der folgenden Tabelle sind alle Arzneimittel aus dem humanmedizinischen Bereich aufgelistet, die bereits in Konzentrationen über 10 ng/l in Fließgewässern nachgewiesen wurde. Die Tabelle dient auch als Übersicht über die wichtigsten Wirkstoffe, die derzeit in Gewässern gefunden werden.

Tabelle 4: Nachgewiesene Pharmaka in Oberflächen- und Fließgewässern (modifiziert und erweitert aus [14])

Nachweisbar über 10 ng/l		
<b>Lipidsenker</b>	<b>Hämorrheologikum</b>	<b>Antibiotika</b>
Bezafibrat	Pentoxifyllin	Clarithromycin
Gemfibrozil		Erethromycin
β-Sitosterol		Roxithromycin
Fenofibrat	<b>Analgetika/Antiphlogistika</b>	Chloramphenicol
<i>Metabolite</i>	Diclofenac	Sulfamethoxazol
Clofibrinsäure	Ibuprofen	Trimethoprim
Fenofibrinsäure	Indometacin	<b>Betablocker</b>
<b>Antiseptika</b>	Naproxen	Metoprolol
	Ketoprofen	Propranolol
Clorofen	Fenoprofen	Bisoprolol
Biphenylol	Phenazon	Betaxolol
4-Chlorxylenol	Phenazatin	Carazolol
Tetrabromocresol	Dimethyl-Aminophenazon	Timolol
	Phenylbutazon	Nadolol
	<i>Metabolite</i>	
<b>Bronchospasmolytika</b>	Salicylsäure	<b>Antiepileptikum</b>
	Gentisinsäure	
Fenoterol	Salicylursäure	Carbamazepin
Salbutamol	Ibuprofen-OH	
	Ibuprofen-COOH	

### 3.3. Mengen und Eintragspfade von Arzneimittelwirkstoffen

Arzneimittel werden in Deutschland infolge des hoch entwickelten Gesundheitswesens jährlich in erheblichen Mengen verordnet, je nach Wirkstoff bis zu 500 t/a (Paracetamol – 505 t 1995) [15,16]. Diese Angaben sind geschätzte Mindestwerte, da bei den Berechnungen anhand von verordneten Tagesdosen nur die verschreibungspflichtigen Medikamente berücksichtigt werden können. Über die verwendeten nicht verschreibungspflichtigen Präparate liegen keine zuverlässigen Daten vor. Gerade die häufig verwendeten Wirkstoffe Acetylsalicylsäure und Paracetamol finden sich vor allem in frei verkäuflichen Medikamenten. Auch die in Krankenhäusern eingesetzten Präparate tauchen nicht im Verordnungsbericht auf, so dass auch hier keine Daten bekannt sind [17].

Die Summe der 10 meistverkauften Arzneimittelgruppen beträgt 956 Millionen Packungen und rund 11 Millionen DM. Der Gesamtumsatz beläuft sich auf 1,7 Milliarden Packungen (48 Milliarden DM) und ist seit einigen Jahren recht stabil. Statistisch entfallen auf jeden Einwohner Deutschland 20 Packungen pro Jahr, das entspricht 1.250 Pillen, Kapseln, Tabletten und sonstigen Dosiereinheiten. Die Pro-Kopf-Ausgaben betragen ca. 600 DM jährlich, wobei 38 % auf die Selbstmedikation entfallen. Viele der meistverkauften Präparate sind nicht verschreibungspflichtig.



Tabelle 2: Umsatz der meistverkauften Arzneimittelgruppen 1996 (verändert aus [18])

Rang	Indikationsgruppe	Umsatz in Mio. Packungen	Umsatz in Mio. DM
1	Analgetika	184	989
2	Husten- und Erkältungsmittel	145	797
3	Magen-Darm-Mittel	137	1811
4	Dermatologika	124	1160
5	Antirheumatika	87	756
6	Betablocker, Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmer	71	2755
7	Rhinologika (Nasentropfen u.ä.)	66	272
8	Antibiotika	48	887
9	Herzmittel	46	945
10	Ophthalmika	47	317

Tabelle 3: Umsatz der meistverkauften Arzneimittel 1996 (verändert und ergänzt aus [18])

Rang	Präparat	Umsatz in Mio. Packungen	Anwendungsgebiet	Hauptwirkstoff
1	Thomapyrin (coffeinhaltig)	20	Schmerzen	Paracetamol
2	Olynth	18	Erkältung/Schnupfen	Xylometazolin-HCL
3	Aspirin	16	Schmerzen	Acetylsalicylsäure
4	Aspirin plus C	16	Schmerzen	Acetylsalicylsäure
5	ASS ratiopharm	13	Schmerzen	Acetylsalicylsäure
6	Paracetamol ratiopharm	13	Schmerzen	Paracetamol
7	Voltaren	13 <sup>*)</sup>	Rheuma	Diclofenac
8	Bepanthen	12	Wundbehandlung	Dexpanthenol
9	Dallmanns	11	Lutschpastillen	pflanzl. Drogen
10	Otriven	10	Erkältung/Schnupfen	Xylometazolin-HCL
11	ACC Hexal	10	Hustenlöser	Acetylcystein
12	Mucusolvan	8	Hustenlöser	Ambroxol-HCL
13	Ben u ron	7	Schmerzen	Paracetamol
14	NAC-ratiopharm	7	Hustenlöser	Acetylcystein
15	Spalt A+P	6	Schmerzen	Acetylsalicylsäure und Paracetamol
16	Sinupret	6	Erkältung/Schnupfen	pflanzl. Drogen
17	L-Thyroxin Henning	6 <sup>*)</sup>	Schilddrüsenhormon	Levothyroxin-Natrium
18	Nasenspray-ratiopharm	6	Erkältung/Schnupfen	Xylometazolin-HCL
19	Magnesium Verla	6	Magnesium-Therapie	Magnesiumhydrogen-aspartat 4 H <sub>2</sub> O
20	Gelomyrtol	5	Bronchitis/Sinusitis	Myrtol

<sup>\*)</sup> Diese Medikamente sind rezeptpflichtig, alle anderen Präparate sind nicht rezeptpflichtig und werden vor allem zur Selbstmedikation verwendet

Da über den Mengeneintrag von Arzneimitteln wenig bekannt ist, versuchten **Kümmerer et al. [19]** eine Datenerhebung zum Verbrauch von Antibiotika in der Humanmedizin durchzuführen, dabei wurden Krankenhäuser, Praxen und Privathaushalte berücksichtigt. Mit Hilfe von Verbrauchs- und Verschreibungsmengen, Herstellerangaben (bei patentgeschützten Antibiotika) und Ausscheidungsraten wurden die zu erwartenden Konzentrationen in Kläranlagen und Oberflächengewässern errechnet. Die Ergebnisse stellen sich folgendermaßen dar:

- 1996 wurden in der Humanmedizin 320 t Antibiotika verbraucht
- von 1994-1996 stieg der Verbrauch insgesamt um 30 t
- der Gesamteintrag in kommunales Abwasser beträgt 1996 bei Berücksichtigung der Ausscheidungsraten 225 t
- im Abwasser ist eine mittlere Antibiotikakonzentration von 50 µg/l zu erwarten
- für Sulfonamide ist eine Konzentration von 15 µg/l zu erwarten
- die Konzentrationen im Oberflächenwasser werden um den Faktor 10 geringer angenommen

Die Angaben sind theoretische Jahresdurchschnittswerte. In der Praxis werden höhere Konzentrationen zum Beispiel durch Eintragungsspitzen je nach Lebensgewohnheiten auftreten.

Nach Angaben des **Statistischen Bundesamtes** lagen die Produktionszahlen für Antibiotika 1994 bei 2000 t, davon 900 t Penizilline. Sie werden in der Humanmedizin häufig angewendet, aber auch in der Veterinärmedizin und Tiermast in großen Mengen eingesetzt. In den USA werden viermal mehr Antibiotika im Veterinärbereich eingesetzt als in der Humanmedizin [20].

Die **Rote Liste 1996** enthält genau 8888 Präparateeinträge, die mehr als 95 % der deutsche Arzneimittelproduktion repräsentieren. Zugelassen waren ca. 2900 Präparate, von denen noch nicht einmal 2 % in Gewässern untersucht wurden [17,21].

Ein interdisziplinäres **Projekt „Rieselfelder südlich Berlins – Altlast, Grundwasser, Oberflächengewässer“ [2]** untersuchte 1996 das Verhalten und den Eintrag von Clofibrinsäure. Die Clofibrinsäure gelangte im Versuch über die Beschickung von belastetem Abwasser auf die Rieselfelder Großbeeren-Sputendorf südlich von Berlin, die noch bis 1993 bei Überlastung der Kläranlagen genutzt wurden. Der Eintrag erfolgte als Flächen- (bei Nutzung als Grünland) oder als Furchenbewässerung (Nutzung als Ackerland). Das Wasser gelangt zum Teil über die in 1m Tiefe gelegene Drainage in den Vorfluter oder nach längerer Bodenpassage ins Grundwasser. Es wurden in 2 ½ Jahren ca. 700 Wasserproben aus Beaufschlagungswasser, Oberflächenwasser aus den Drainagegräben der Rieselfelder und den Vorflutern sowie aus verschiedenen Grundwasserleitern genommen (Sickerwasser nach Bodenpassage trägt dort ein).

Clofibrinsäure wurde überall in Konzentrationen von bis zu einigen 1000 ng/l gefunden, auch in allen Grundwasserleitern. Tendenziell nahm die Konzentration vom Beaufschlagungswasser über das Oberflächenwasser zum Grundwasser ab, dort auch von Stockwerk zu Stockwerk (Medianwerte), trotzdem fanden sich im 5. GW-Leiter bis zu 2675 ng/l. Die Ergebnisse: Beaufschlagungswasser bis 2,4 µg/l, Vorfluter und Drainage bis 4,55 µg/l, 1. GW-Leiter bis 2,5 µg/l, 2. GW-Leiter bis 4,17 µg/l, 3. GW-Leiter bis 3,85 µg/l. Daraus folgt, dass die Clofibrinsäure auch über die Rieselfelderwirtschaft eingetragen wird und als Indikator für Abwassereinfluss gelten kann. Eine starke Persistenz wird vermutet, da noch hohe Konzentrationen in tiefen GW-Stockwerken gefunden wurden.

Aus weiteren Untersuchungen ging hervor, dass die vorhandenen Grundwassernichtleiter (Geschiebemergel) für Clofibrinsäure keine unüberwindbaren Barrieren darstellten. Versuche zum

Abbau- und Sorptionsverhalten auf dem Gebiet der Rieselfelder sowie Batch-Versuche im Labor zeigten, dass dieser Stoff nur schwach sorbiert und als schwer abbaubar eingestuft werden muss. Ein Säulenversuch zum Transportverhalten der Clofibrinsäure im Labor ergab ein konservatives Tracerverhalten, d.h. es erfolgt sofortiger Anstieg der Konzentration nach Einleitung und rasche Abnahme bei Ende der Einleitung.

Bei den ersten Positivbefunden von Arzneimittelwirkstoffen vermutete man, dass die Produktionsrückstände aus der Pharmazeutischen Industrie und eine unsachgemäße Entsorgung von Altarzneimitteln hauptsächlich für den Eintrag in die Gewässer verantwortlich sind. Inzwischen ist bekannt, dass der bestimmungsgemäße therapeutische Einsatz von Medikamenten der Haupteintragspfad ist. Die Wirkstoffe werden im Körper resorbiert, metabolisiert und anschließend entweder unverändert oder als Metabolit ausgeschieden. Über die kommunalen Abwässer gelangen die Stoffe in die Kläranlagen und von dort über die Vorfluter in die Oberflächengewässer. Da die Oberflächengewässer das Grundwasser beeinflussen können, erfolgt direkt oder indirekt auch der Eintrag ins Schutzgut Grundwasser. Weitere Eintragspfade sind in der folgenden Abbildung dargestellt:

1. menschliche Ausscheidungen (Urin, Faeces), Abwasser, Kanalisation (Haushalte und Krankenhäuser), Kläranlagen, dann über die Vorfluter in Oberflächengewässer, bei ausreichender Stabilität (Persistenz) und Mobilität über Trinkwasseraufbereitung aus Oberflächenwasser, angereichertem Grundwasser oder Uferfiltrat ins Trinkwasser
2. Gülle und Festmist auf Böden, durch Bodenpassage ins Grundwasser oder mit Oberflächenabfluss in die Oberflächengewässer, weiter wie 1.
3. Adsorption an Klärschlamm, Ausbringung auf Böden, weiter wie 2.
4. unsachgemäße Entsorgung von Altarzneimitteln über das WC, Kläranlage, weiter wie 1.
5. Anwendung von Tierarzneimitteln in Aquakulturen, direkter Eintrag ins aquatische System
6. Entsorgung von Arzneimitteln über den Hausmüll, Abfallablagerungen, Deponien mit Krankenhausabfällen, Sickerwasser, Bodenpassage, Grundwasser oder Oberflächenabfluss, Oberflächengewässer
7. Direkter Eintrag von Tierarzneimitteln in die Kanalisation aus Privathaushalten, von Labor- und Heimtieren
8. Produktionsabfälle, größere Mengen bei Unfällen und Störfällen
9. undichte Kanalisationen, Leckagen im Abwassersystem, Direkteintrag ins Grundwasser
10. Verrieselung und Verregnung von Abwässern, weiter wie 2.

Abb. 2: Eintragspfade von Arzneimitteln in Gewässer (verändert aus [22])

Die Pfade 1-3 haben mengenmäßig den größten Anteil, punktuell hohe Belastungen treten durch 5 und 6 auf. Die anderen Wege sind von untergeordneter Bedeutung. Der Eintrittspfad von undichten Kanalisationen ins Grundwasser ist nicht zu vernachlässigen, da nach Angaben der Fachwelt mindestens 15 % der Kanalisationen sanierungsbedürftig sind. Arzneimittel infiltrieren über diesen Pfad direkt ins Grundwasser, es erfolgt keine Reduktion der Wirkstoffe in einer Kläranlage [17].

Viele Arzneimittelwirkstoffe und vor allem ihre Metabolite weisen eine hohe Mobilität auf, sind meist recht polar, relativ gut wasserlöslich und werden so sehr gut über die genannten Eintragswege transportiert. Die Stoffe sind mittlerweile als ubiquitär verbreitet anzusehen, da sie auch in der Bodenpassage und in Kläranlagen nicht vollständig absorbiert und eliminiert werden.



### 3.4. Bisherige Untersuchungen und Ergebnisse

Arzneimittelwirkstoffe werden noch nicht lange systematisch untersucht. Im Jahre 1991 wurden eine Reihe von Berliner Grundwasserproben auf PBSM-Rückstände analysiert. Dabei fand man auch eine bisher unbekannte chlorhaltige Phenoxy-carbonsäure, die als 2-(4-Chlorphenoxy)-2-methylpropionsäure identifiziert wurde. Auf der Suche nach der Herkunft dieser Verbindung im Grundwasser kam man zu dem Schluss, dass es wahrscheinlich kein Metabolit eines bekannten Wirkstoffes ist. Die Verbindung weist keine herbizide Wirkung auf und kann daher nicht als Herbizid angewendet worden sein. 1992 gelang Stan und Linkerhägner [23] die Identifizierung der Clofibrinsäure, einem bekannten Arzneimittelwirkstoff zur Lipidsenkung und von der chemischen Struktur ein Stereoisomer des Herbizides Mecoprop.

Dieses Ergebnis wurde folgendermaßen bewertet: „Es ist nicht vollständig auszuschließen, dass die Substanz als Arzneimittel über den Verbraucher in die Umwelt gelangt ist. Jedoch dürfte dieser Kontaminationsweg nicht allein für ihr Vorkommen im Grundwasser verantwortlich sein.“ [23]. Als Haupteintragspfade wurden Produktionsrückstände, Leckagen im Betrieb sowie eine unsachgemäße Entsorgung genannt. Aus heutiger Sicht muss der Eintrag über den Verbraucher als wichtigster Eintragsweg betrachtet werden. Clofibrinsäure wurde auch bereits Mitte der 70er Jahre in Kläranlagenabläufen in den USA gefunden. Untersuchungen zeigten, dass trotz biologischer Reinigungsstufe nur ein geringer Prozentsatz aus dem Abwasser entfernt wurde [2].

Stan et al. [24] wiesen Clofibrinsäure im Berliner Leitungswasser nach. Sie untersuchten 64 Trinkwasserproben aus allen Stadtteilen Berlins. In sämtlichen Proben waren mindestens 7 ng/l Clofibrinsäure enthalten, die Maximalkonzentration lag bei 165 ng/l. Die Konzentrationen schwankten sowohl zeitlich als auch zwischen den Entnahmestellen. Die höchsten Werte traten im Südosten Berlins auf. Das beprobte Leitungswasser wurde aus Oberflächenwasser oder Uferfiltrat gewonnen. Es gab aber keinen Nachweis von Clofibrinsäure im Leitungswasser, wo Grundwasser ohne Kontakt zum Uferfiltrat gewonnen wurden. Es wurde gezeigt, dass die Clofibrinsäurekonzentration mit den jeweils von den Wasserwerken verwendeten Anteilen an durch Uferfiltration oder künstliche Grundwasseranreicherung positiv korrelierten [1,2,3].

Weiterhin untersuchten die Autoren Fließgewässer außerhalb Berlins, in denen sich 19-222 ng/l Clofibrinsäure fanden. Die höchsten Konzentrationen wurden in Havel, Elbe und Mulde gefunden, geringer belastet waren Peenestrom und Donau. Damit wurde gezeigt, dass die Berliner Befunde kein lokales Phänomen sind. Von den Autoren wurde vermutet, dass Clofibrinsäure in der Trinkwasseraufbereitung nicht eliminiert wird und im Trinkwasser zu erwarten ist, wenn Uferfiltrat oder Oberflächenwasser zur Trinkwassergewinnung eingesetzt werden.

Kalbfus [25] untersuchte bayerische Gewässer auf die Lipidsenker Clofibrinsäure, Clofibrat und Fenofibrat in Fließgewässern, Abwässern, Grund- und Trinkwässern. Im Abwasser bewegten sich die Konzentrationen von Clofibrinsäure zwischen 60-420 ng/l und von Fenofibrat zwischen 15-75 ng/l. In Oberflächenwässern und im Grund- und Trinkwasser wurden Clofibrat und Clofibrinsäure nur unterhalb der Bestimmungsgrenze nachgewiesen. Die Konzentrationen von Fenofibrat lagen zwischen 5-84 ng/l im Oberflächenwasser und zwischen 5,3-210 ng/l im Grund- und Trinkwasser.

Hirsch et al. [20] untersuchten 4 Tetracycline (Oxytetracyclin, Tetracyclin, Chlortetracyclin, Doxycyclin) und 14 andere Antibiotika (Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin, Chloramphenicol, Sulfa-methoxazol, Trimethoprim, Sulfamethazin, Methicillin, Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Oxacillin, Cloxacillin, Nafcillin, Dicloxacillin) in Kläranlagenabläufen und



Oberflächengewässern. Die Ergebnisse in den Kläranlagenabläufe lagen zwischen 240 ng/l und maximal 6,0 µg/l. In den untersuchten Oberflächengewässern fand man 30-1700 ng/l. Die anderen Wirkstoffe konnten weder im Kläranlagenablauf noch im Oberflächenwasser nachgewiesen werden. In den analysierten Grundwasserproben wurde kein einziger Wirkstoff gefunden.

Eine weitere Untersuchung von **Hirsch [15]** zu Betablockern im Rhein (Abflusspegel Nierstein) im Jahr 1997 gibt Frachten für Metoprolol von 1-2,5 kg/d und für Nadolol von 0,1-0,6 kg/d an. Diese Frachten entsprechen dem Eintrag von 10 durchschnittlichen kommunalen Kläranlagen. Da dort aber wesentlich mehr Kläranlagen bis zur Messstelle vorhanden sind, wird die verhältnismäßig geringe Fracht als Indiz für den Abbau oder eine sonstige Elimination der Arzneimittelwirkstoffe gewertet.

**Hirsch et al. [26]** untersuchten die Betablocker Metoprolol, Propranolol, Bisoprolol, Betaxolol, Nadolol, Carazolol, Timolol und die Bronchospasmolytika Fenoterol, Salbutamol, Terbutalin und Clenbuterol in Kläranlagen, Fließgewässern und Trinkwässern aus Oberflächenwasser oder Uferfiltrat. In Kläranlagenzulaufen wurden Propranolol (5-15 µg/l), Metoprolol (5-15 µg/l), Betaxolol (1 µg/l), Bisoprolol (150-500 ng/l), Terbutalin (150-500 ng/l), Salbutamol (80-400 ng/l) und Carazolol (150-230 ng/l) gefunden. In den Abläufen von 25 Kläranlagen waren alle 11 Betablocker und Bronchospasmolytika nachweisbar. Die Konzentrationen lagen zwischen 57 und 2200 ng/l. Die größten Konzentrationen wurden bei Metoprolol, Propranolol und Bisoprolol festgestellt. Die im Zulauf gemessenen Substanzen waren in der Kläranlage zu 66-96 % entfernbar. Es ist aber nicht näher untersucht worden, ob durch Abbau oder Adsorption. Sehr gut eliminierbar war Propranolol (96 %) und Betaxolol (80 %).

Es wurden weiterhin 24 Fließgewässer untersucht, in denen 9 Stoffe nachgewiesen wurden. Die Konzentrationen liegen deutlich unter denen in den Kläranlagenabläufen und bewegten sich zwischen 8 und 124 ng/l. Eine Ausnahme bildete das Metoprolol, das mit max. 1540 ng/l gefunden wurde. In 16 untersuchten Trinkwasserproben wurden die genannten Wirkstoffe nicht gefunden. Nur in einem Main-Uferfiltrat, das nicht zur Trinkwassergewinnung verwendet wird, wurden Metoprolol, Betaxolol und Salbutamol < 10 ng/l analysiert. Im Laufe der Rheinwasseraufbereitung konnten die Wirkstoffe Metoprolol und Propranolol während der Flockung und Sandfiltration nachgewiesen werden. Die Konzentrationen nahmen dabei schrittweise ab und waren nach der Aktivkohlefiltration und in allen anderen folgenden Aufbereitungsschritten nicht mehr auffindbar.

**Ternes et al. [27,28]** untersuchten das Verhalten von Carbamazepin, Diclofenac, Clofibrinsäure, Bezafibrat, und Primidon in der Trinkwasseraufbereitung. Diese Stoffe konnten durch Flockung mit Eisen-III-Chlorid nicht entfernt werden. Eine Ozonung führte zur weitgehenden Elimination und die Filtration über Aktivkohle brachte eine Entfernung von über 90 %. Sie ist damit geeignet, Arzneimittelrückstände bei Bedarf aus dem Rohwasser zu entfernen. Nach Angaben des Statistischen Landesamtes wurden 1993 in Baden-Württemberg 2591 Gewinnungsanlagen der öffentlichen Wasserversorgung betrieben, wovon 105 mit Aktivkohlefiltern ausgerüstet waren [29].

Weiterhin beprobten **Ternes et al. [30]** die Flüsse und Bäche Nidda, Sandbach, Landgraben, Mittelgraben, Modau, Lohrraingraben, Schwarzbach, Werra, Mosel, Main, Lahn, Neckar, Rhein, Fulda und Leine auf das Vorkommen von Antiseptika. Nachgewiesen wurden Biphenylol (max. 250 ng/l, Median 23 ng/l), Clorofen (max. 96 ng/l, Median 11 ng/l), Tetrabromocresol (max. 15 ng/l) und 4-Chloroxylenol (max. 8 ng/l). In Kläranlagen wurden die Acetylsalicylsäure (max. 1,5 µg/l) und ihre beiden Metaboliten Salicylsäure (max. 0,14 µg/l) und Gentisinsäure (max. 0,59 µg/l) gefunden.

**Ternes et al. [14]** analysierten verschiedene Pharmaka und Antiseptika im Abwasser und Fließgewässern. Diazepam war in Kläranlagenablauf bis zu 15 ng/l enthalten. Weiterhin wurden

Acetylsalicylsäure (max. 1500 ng/l, Median 220 ng/l) und Carbamazepin (max. 6,1 µg/l) nachgewiesen. Im kommunalen Abwasser wurden mehr als 20 µg/l Bezafibrat gefunden. In den untersuchten Fließgewässern lagen die Medianwerte der Konzentrationen größtenteils unter 0,1 µg/l, aber Spitzen von > 1 µg/l waren keine Seltenheit. Die Autoren betonen, dass die gefundenen Konzentrationen in den Gewässern in engem Zusammenhang mit der Abwasserbelastung stehen. Vor allem kleine Bäche und Flüsse, die als Vorfluter von Kläranlagen dienen, sind hoch belastet.

Weiterhin wurde die Elimination der Arzneimittelwirkstoffe in Kläranlagen untersucht. Die Eliminationsraten betragen 24-88 % für die einzelnen Substanzen: Bezafibrat 24 %, Naproxen 33 %, Diclofenac 34 %, Fenofibrinsäure 36 %, Clofibrinsäure 39 %, Indometacin 45 %, Acetylsalicylsäure 77 % und Ibuprofen 88 %. Untersuchungen zum Vorkommen von Metaboliten ergaben für Clofibrinsäure und Fenofibrinsäure Konzentrationen bis max. 1,7 µg/l in Kläranlagen und max. 0,55 µg/l in Fließgewässern. Die Metabolite der Acetylsalicylsäure Salicylsäure, Gentsinsäure und Salicylursäure waren nur in einer Probe im Hessischen Ried mit einer Konzentration von bis zu 4,1 µg/l nachweisbar. Sonst waren sie nur im unteren ng-Bereich zu finden. Clorofen war in Fließgewässern mit einem Medianwert von 10 ng/l und Biphenylol mit einem Median von 23 ng/l nachweisbar. In abwasserbeeinflussten Fließgewässern stieg die Konzentration auf maximal 250 ng/l an.

**Stumpf et al. [31]** untersuchten 39 Kläranlagen, die Fließgewässer Rhein, Neckar, Landgraben, Kinzig, Gersprenz, Nidda, Schwarzbach, Main, Lahn, Mosel, Ruhr und Fulda sowie 25 Trinkwässer aus Oberflächenwasser oder Uferfiltrat auf Arzneimittelrückstände von 7 Lipidsenkern, 5 Antirheumatika und dem Analgetikum Acetylsalicylsäure.

In den Kläranlagenabläufen wurden 9 Stoffe nachgewiesen, die höchsten Konzentrationen fand man bei Bezafibrat (4,56 µg/l), Ibuprofen (3,35 µg/l), Diclofenac (1,59 µg/l), Clofibrinsäure (1,56 µg/l) und Gemfibrozil (1,46 µg/l). Fenofibrinsäure, Ketoprofen, Indometacin und traten in kleineren Konzentrationen auf. Bei der Kläranlage Wölfersheim wurden Zu- und Ablauf untersucht, wobei die beiden untersuchten Abwasserteilströme nur einen kleinen Teil der insgesamt zugeführten Abwassermenge darstellten. In den Zuströmen lagen die maximalen Konzentrationen wie folgt: Clofibrinsäure (14 µg/l), Ibuprofen (13 µg/l), Fenofibrinsäure (2 µg/l), Bezafibrat (3 µg/l), Diclofenac (2 µg/l), Ketoprofen, Fenoprofen und Gemfibrozil (1 µg/l). Im Ablauf dieser Kläranlage lagen die Konzentrationen für Clofibrinsäure bei max. 2,2 µg/l, bei Bezafibrat, Diclofenac und Gemfibrozil bei 1 µg/l und bei Fenofibrinsäure und Ibuprofen bei max. 0,5 µg/l.

In den untersuchten Fließgewässern wurden Clofibrinsäure (7-180 ng/l), Ibuprofen (6-139 ng/l), Gemfibrozil (24-190 ng/l), Diclofenac (19-489 ng/l), Fenofibrinsäure (10-172 ng/l), Bezafibrat (106-380 ng/l) und Indometacin (15-121 ng/l) gefunden. Die Trinkwasserproben enthielten maximal 70 ng/l Clofibrinsäure, 3 ng/l Ibuprofen, 6 ng/l Diclofenac und 27 ng/l Bezafibrat.

**Stumpf et al. [13]** führen an, dass bei vergleichenden Untersuchungen an 10 Kläranlagen im Staat Rio de Janeiro und 43 deutschen Kläranlagen Pharmaka im sauren Bereich in Konzentrationen von 0,1-1 µg/l auftraten. In Rio de Janeiro und Kanada sind Arzneimittelrückstände inzwischen als ubiquitär verbreitete Umweltchemikalien anzusehen. Eigene Untersuchungen zum Auftreten von Ibuprofen und seinen beiden wichtigsten Metaboliten Ibuprofen-OH und Ibuprofen-COOH, sowie zu Fenofibrinsäure und Clofibrinsäure in Kläranlagen und Fließgewässern zeigten folgendes interessante Ergebnis: Die Konzentration des Metaboliten Ibuprofen-OH war sowohl in Kläranlagen als auch in Fließgewässern wesentlich größer als die der Muttersubstanz Ibuprofen. Im Kläranlagenablauf wurde Ibuprofen mit 0,3 µg/l und Ibuprofen-OH mit 2,6 µg/l nachgewiesen. In Fließgewässern lagen die Konzentrationen für Ibuprofen bei <0,1 µg/l und für Ibuprofen-OH bei bis zu 0,53 µg/l.

**Stumpf et al. [12]** untersuchten Ibuprofen und die beiden Phase I Metaboliten Hydroxy-Ibuprofen (Ibuprofen-OH) und Carboxy-Ibuprofen (Ibuprofen-COOH). Nähere Angaben zum Metabolismus von Ibuprofen sind im Kapitel 2.5. enthalten. Die Untersuchungen bestätigten das Ergebnis von Stumpf et al. [13], dass die Metaboliten in höherer Konzentration als die Ausgangssubstanz Ibuprofen gefunden wurden. Das traf auf alle untersuchten Medien (Kläranlagenzuläufe und -abläufe, Fließgewässer) zu. In Kläranlagenzuläufen betragen die Konzentrationen von Ibuprofen im Mittel 4,3 µg/l, von Ibuprofen-COOH 8,9 µg/l und von Ibuprofen-OH 6,7 µg/l. In den Abläufen wurden folgende maximale Konzentrationen festgestellt: Ibuprofen 1,9 µg/l, Ibuprofen-COOH 0,26 µg/l und Ibuprofen-OH 5,96 µg/l. Daraus ist ersichtlich, dass Ibuprofen-COOH gut eliminiert wird, während Ibuprofen-OH offensichtlich keinem Abbau unterliegt.

In Fließgewässern wurden für Ibuprofen-OH Medianwerte von 0,34 µg/l und für Ibuprofen-COOH von 0,02 µg/l gefunden. Im Rhein wurde nur das Hydroxy-Ibuprofen mit max. 60 ng/l nachgewiesen. In verschiedenen kleineren Gewässern wurden weitere Substanzen in Konzentrationen von 20-1000 ng/l analysiert: Ibuprofen-OH, Ibuprofen-COOH, Ibuprofen, Clofibrinsäure, Diclofenac und Bezafibrat.

**Möhle et al. [32,33]** untersuchten schwer abbaubare organische Verbindungen im Abwasser, darunter folgende Arzneimittelwirkstoffe: Dihydrocodein, Hydrocodon, Carbamazepin, Pheneturid, Primidon, Diclofenac, Propyphenazon, Pentoxifyllin, Crotaminon, Amantadin, Lupanin und Acetylaminoantipyrin. Mit den beiden erstgenannten Wirkstoffe wurden zwei Stoffe untersucht, die unter das Betäubungsmittelgesetz fallen.

Es wurden 32 Proben aus kommunalen Kläranlagen im Großraum Stuttgart genommen, die jeweils mindestens über Nitrifikation, Denitrifikation und Phosphatelimination verfügen. Alle Stoffe wurden mehrfach im Abwasser der Kläranlagen nachgewiesen. Angaben zur Konzentration wurden nur bei wenigen Stoffen gemacht, da es hauptsächlich um die Identifizierung über die Massenspektrometrie ging. Diclofenac wurde mit > 6 µg/l detektiert, Primidon wies eine Konzentration von max. 670 ng/l. Dihydrocodein hatte im Zulauf eine Konzentration von max. 5,04 µg/l und im Ablauf von max. 3,59 µg/l. Hydrocodon wurde im Zulauf mit max. 450 ng/l und im Ablauf mit max. 1,94 µg/l nachgewiesen.

**Möhle et al. [34]** wiesen verschiedene Pharmaka in Zu- und Abläufen kommunaler Kläranlagen nach. In allen Proben wurden Hydrocodon, Dihydrocodein, Carbamazepin, Novalginmetabolit, Primidon, Pentoxifyllin, Diclofenac, Pheneturid und Propyphenazon gefunden. Die Konzentration von Dihydrocodon betrug im Zulauf 7,5 µg/l und im Ablauf 3,2 µg/l.

**Kümmerer und Al-Ahmad [35]** untersuchten 1997 die Einflüsse von Zytostatika auf die biologische Reinigung von Krankenhausabwässern und kommunalem Abwasser. Untersucht wurden die Zytostatika Cyclophosphamid, Ifosfamid, 5-Fluorouracil, 5-Fluorocytosin, Cytarabin, Gemcitabin, Carboplatin und Cisplatin. Im Krankenhausabwasser konnten die beiden Stoffe Cyclophosphamid (19-4500 ng/l) und Ifosfamid (bis 1914 ng/l) nachgewiesen werden. Sie fanden sich auch im Zulauf und Ablauf der Kläranlagen wieder. Die Konzentrationen betragen für Cyclophosphamid im Zulauf bis zu 143 ng/l und für Ifosfamid im Zulauf 7-29 ng/l und im Ablauf 10-43 ng/l. In Kläranlagen, in denen kein Krankenhausabwasser aufbereitet wird, konnten die Zytostatika nicht nachgewiesen werden.

Die **Landesanstalt für Umweltschutz Baden Württemberg [36]** untersuchte 1998 Fließgewässer im Land Baden-Württemberg. An vier Messstellen der Flüsse Neckar, Körsch und Donau mit Abwasseranteilen von 20-100 % wurden die Stoffe Carbamazepin, Indometacin, Diclofenac, Ibuprofen, Fenoprofen, Ketoprofen, Gemfibrozil, Fenofibrat, Bezafibrat, Clofibrinsäure, Fenofibrinsäure und Pentoxifyllin untersucht.



Von den 12 analysierten Arzneimittelstoffen wurden bis zu 7 in den Fließgewässern nachgewiesen. In der stark abwasserbelasteten Körsch wurden alle 7 Stoffe gefunden. Die Anzahl der Wirkstoffe und deren Konzentration korreliert deutlich mit dem Abwasseranteil der Untersuchungsstellen. So wurden im Neckar 6 und in der Donau nur 3 Wirkstoffe festgestellt. Die Konzentrationen lagen für Carbamazepin bei 36-780 ng/l, für Indometacin bei 0-100 ng/l, für Ibuprofen bei 28-70 ng/l, für Diclofenac bei 32-2000 ng/l, für Gemfibrozil bei 72-100 ng/l, für Bezafibrat bei 28-620 ng/l und für Clofibrinsäure bei 60-370 ng/l.

Vom **Institut für Seenforschung der LFU [37]** wurden 1996-1997 Untersuchungen zu Arzneimittelrückständen im Bodensee Obersee sowie in den beiden Zuläufen Argen und Schussen durchgeführt. Im Bodensee Obersee fand man Carbamazepin (17-23 ng/l) und Clofibrinsäure (2-8 ng/l). In der Argen ließen sich diese beiden Stoffe ebenfalls nachweisen, die Konzentration von Carbamazepin betrug 21 ng/l und von Clofibrinsäure 4-5 ng/l. In der als stark belastet geltenden Schussen konnte man 13 Arzneimittelwirkstoffe in unterschiedlichen Konzentrationen nachweisen. Das waren im Einzelnen Carbamazepin, Diclofenac, Erythromycin und Roxithromycin mit Konzentrationen über 100 ng/l und Clofibrinsäure, Bezafibrat, Metoprolol, Ibuprofen, Indometacin, Naproxen, Chloramphenicol, Sulfamethoxazol und Phenazon in geringeren Konzentrationen.

In einer **Drucksache des Landtages Baden-Württemberg [29]** wurden im Jahr 1992 Positivbefunde im Trinkwasser der Wasserversorgung Wolfental der Stadt Biberach/Riß erwähnt. Dabei wurden die Stoffe Carbamazepin, Crotammion und Heptabarbital nachgewiesen. Es handelte sich um eine örtliche Kontamination durch eine nahegelegene Deponie, auf der Arzneimittelrückstände aus der Produktion gelagert wurden. Laut Angaben des Umweltministeriums ist sad der einzige positive Befund von Arzneimitteln im Trinkwasser in Baden-Württemberg.

**Sacher et al. [38]** untersuchten im Rhein saure und neutrale Pharmaka und kamen zu folgenden Ergebnissen: die Konzentrationen der sauren Verbindungen Clofibrinsäure, Diclofenac, Bezafibrat, Gemfibrozil, Indometacin und Ibuprofen lagen bei 10-300 ng/l, während Fenoprofen und Ketoprofen nicht bestimmt werden konnten. Bei den neutralen Verbindungen fand man Phenazon (370 ng/l), Pentoxifyllin (190 ng/l) und Carbamazepin (2100 ng/l). Phenacetin und Fenofibrat waren nicht nachweisbar. Carbamazepin war im Main zwischen 100 und 200 ng/l und in der Donau unter 100 ng/l zu finden. Dieser Stoff wird während der Bodenpassage nicht entfernt und führt daher beim Eintrag zu einer dauerhaften Belastung aller Rohwässer, wenn die Gewässer direkt oder indirekt zur Trinkwassergewinnung genutzt werden. Durch Ozonung wird Carbamazepin aber vollständig entfernt.

In der Elbe waren folgende 9 Verbindungen nachweisbar: Fenoprofen, Phenacetin, Pentoxifyllin, Carbamazepin, Clofibrinsäure, Diclofenac, Bezafibrat, Gemfibrozil und Ibuprofen. Untersuchungen in den Flüssen Mulde, Saale und Neisse brachten ähnliche Messwerte wie in der Elbe.

**Lange et al. [39]** berichten über Untersuchungen zum Vorkommen verschiedener Arzneimittelrückstände im Grundwassermessnetz in Baden-Württemberg an 24 Messstellen, an denen entweder ein direkter (Abwassersammler, Kläranlage) oder indirekter Abwassereinfluss (Uferfiltrat) vorliegt. Diese Untersuchungen erfolgten 1998 im Auftrag der Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württembergs und sind im Bericht „Grundwasserüberwachungsprogramm, Ergebnisse der Beprobung 1998“ enthalten [40]. Untersucht wurden 13 Stoffe der Indikationsgruppen Analgetika, Antiphlogistika, Lipidsenker, Antiepileptika sowie zwei durchblutungsfördernde Mittel. Als Ergebnis wurde an 46 % der Messstellen wenigstens 1 Arzneimittelwirkstoff gefunden. Folgende Stoffe wurden nachgewiesen: Indometacin (max. 230 ng/l), Diclofenac (21-1200 ng/l), Gemfibrozil (max. 340 ng/l), Bezafibrat (480-1200 ng/l) und Carbamazepin (24-340 ng/l). Am häufigsten waren Carbamazepin (11 Messstellen) und Diclofenac (4 Messstellen) vertreten.



**Steger-Hartmann et al. [41]** beschäftigten sich mit den iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln Iohexol, Iopromid, Iotrolan und Megluminamidotrizoat. Sie erwiesen sich im durchgeführten OECD Screening Test (301 E) als nicht leicht biologisch abbaubar. In weiterführenden Untersuchungen waren sie aber unter den komplexeren praxisnahen Bedingungen besser biologisch abbaubar. Es konnten keine ökotoxikologischen Effekte bei Bakterien, Kleinkrebsen und Fischen bis zu einer Konzentration von 10 g/l beobachtet werden. Zu diesem Ergebnis kam man nach akuten und chronischen Toxizitätstests und Kurzzeitprüfungen an Wasserorganismen.

Röntgenkontrastmittel sind auch in hohen Dosen, die bei röntgendiagnostischen Einsätzen gegeben werden, extrem gering humantoxisch. Sie sind darüber hinaus metabolisch stabil und werden rasch ausgeschieden. Sie sind gering flüchtig, sehr gut wasserlöslich und haben einen niedrigen Oktanol-/Wasser-Verteilungskoeffizienten, Daher erfolgt keine Adsorption an Belebtschlamm in kommunalen Kläranlagen. Aus den physikalischen Daten lässt sich ableiten, dass die über das Abwasser eingetragenen RKM im Wasser verbleiben, ohne von dort in andere Umweltmedien wie Luft, Sediment oder Boden zu gelangen. Für einige Röntgenkontrastmittel wurde ein Photoabbau ermittelt. Aus den zu erwartenden Umweltkonzentrationen und den Ergebnissen der Toxizitätsuntersuchungen leiten die Autoren ab, dass iodhaltige Röntgenkontrastmittel keine Umweltgefährdung darstellen.

**Alder et al. [42]** untersuchten Abwasser auf das Vorkommen des Antibiotikums Ciprofloxacin. Sie fanden Konzentrationen von 300-500 ng/l im Abwasser.

Eine weitere Arbeit von **Alder et al. [43]** beschäftigte sich mit der Fragestellung, ob das Antibiotikum Ciprofloxacin die Hauptquelle für die festgestellte *umuC*-Gentoxizität von Krankenhausabwässern darstellt. Bei den durchgeführten Messungen konnte der Stoff wegen seiner hohen Konzentration ohne Anreicherung direkt im Abwasser nachgewiesen werden. Die Konzentrationen betragen 3-87 µg/l. Das lässt sich auch daher begründen, dass Ciprofloxacin bei der Passage durch den Körper zu mehr als 70 % unmetabolisiert bleibt und zu hohem Teil unverändert wieder ausgeschieden wird.

Die **Arbeitsgemeinschaft Rhein-Wasserwerke [44]** berichtet in ihrem Jahresbericht 1997 über Vorkommen von Arzneimittelrückständen im Rhein. Im Jahresverlauf waren im Rhein immer wieder Phenazon (max. 370 ng/l), Diclofenac (max. 250 ng/l), Gemfibrozil (max. 60 ng/l), Bezafibrat max. 210 ng/l) und Carbamazepin (max. 300 ng/l) enthalten. Die Stoffe Phenacetin, Indometacin, Ibuprofen und Clofibrinsäure waren seltener und in geringeren Konzentrationen nachweisbar. Weiterhin wurde Carbamazepin neben Ammonium, Sauerstoff, DOC, AOX, AOS, EDTA u.a. als Leitparameter für die Rheinwasserbeschaffenheit aus der Sicht der Trinkwassergewinnung ausgewählt. Carbamazepin wurde bis zu 660 ng/l nachgewiesen. 1996 wurde erstmals auf Carbamazepin untersucht, seitdem liegen systematische Untersuchungsergebnisse vor. Die Konzentration ging 1997 gegenüber dem Vorjahr um ca. die Hälfte zurück.

Die **Arbeitsgemeinschaft Rhein-Wasserwerke [45]** untersuchte das Vorkommen von Clofibrinsäure in Main und Nidda. Im Main betragen die Konzentrationen für Clofibrinsäure 30-70 ng/l, das entspricht je nach Abflussmenge einer Fracht von 0,31-1,48 kg/d. In der Nidda wurden Werte von 30-210 ng/l nachgewiesen. Dieser Wert entspricht einer Fracht von 0,02-0,12 kg/d. Clofibrinsäure konnte in Frankfurt/Main im Trinkwasser nicht nachgewiesen werden.

Weitere Untersuchungen der **Arbeitsgemeinschaft Rhein-Wasserwerke [46]** zeigen, dass auch Carbamazepin in der Bodenpassage nicht vollständig entfernt wird. Diese Substanz ist auch im Rohwasser enthalten und kann erst durch Oxidation mit Ozon weitgehend eliminiert werden. 1996 gab es erstmals systematische Untersuchungen auf Arzneimittelrückstände in Rhein und Main.

Carbamazepin, Diclofenac, Bezafibrat und Phenazon werden regelmäßig gefunden. Carbamazepin wurde im Rhein mit 0,1-1 µg/l im Rhein und mit bis zu 0,37 µg/l im Main gefunden.

Die **Arbeitsgemeinschaft Rhein-Wasserwerke [47]** führte 1998 die seit 1996 bestehenden Messungen im Rhein auf Arzneimittel fort. Gefunden wurden an den beiden Hauptmessstellen Mainz und Düsseldorf Carbamazepin (90-Perzentil 408 ng/l), Diclofenac (140 ng/l), Ibuprofen (45 ng/l), Bezafibrat (186 ng/l) und Clofibrinsäure (48 ng/l). Carbamazepin wurde seit Beginn der Messungen regelmäßig in hohen Konzentrationen gefunden. Diese Befunde wurden auf Produktionseinleitungen bei Basel zurückgeführt. Seit Eintragsminderungsmaßnahmen gingen die Konzentrationen bis 1998 zurück (von ca. 1000 ng/l auf 200-400 ng/l). Diclofenac wurde 1998 in 80 % der untersuchten Proben gefunden.

Die **Arbeitsgemeinschaft Wasserwerke Bodensee-Rhein [48]** wiesen den Wirkstoff Carbamazepin im Rhein 1997 mit Konzentrationen bis zu 170 ng/l nach. In der Schussen fanden sich 200-1150 ng/l Diclofenac. Weiterhin wurden die Stoffe Clofibrinsäure, Carbamazepin und Diclofenac regelmäßig nachgewiesen. Die Stoffe Gemfibrozil, Bezafibrat, Ibuprofen, Fenoprofen sowie Indometacin fanden sich nicht ganz so häufig.

**Berthold et al. [17]** untersuchten 1996 und 1997 77 Grund- und Rohwassermessstellen sowie oberirdische Gewässer im Hessischen Ried und im Großraum Frankfurt/Offenbach auf 50 Arzneimittelwirkstoffe der Indikationsgruppen Betablocker, Bronchospasmolytika, Lipidsenker, Antirheumatika, Analgetika, Psychopharmaka, Antiepileptika, Zytostatika und Antibiotika. Der Abwasseranteil der beprobten Oberflächengewässer lag zwischen 13 und 100 %. Im Grund- und Rohwasser wurden 16 Arzneimittel nachgewiesen. Die Summe aller Stoffe lag unterhalb 1,0 µg/l. Im Oberflächenwasser fand man 12 Stoffe, deren Summe der Konzentrationen zwischen 1,7 und 4,9 µg/l lag. Es wurden vor allem Betablocker, Lipidsenker, Antibiotika und Analgetika gefunden.

Weiterhin wurden schrittweise Regressionen und Korrelationsanalysen nach Spearman durchgeführt. Ziel war es, wie sich die Vorkommen der einzelnen Arzneimittelgruppen im Wasser nebeneinander verhalten. Daraus wurden auch Leitparameter für die Indikationsgruppen abgeleitet, z. B. Metoprolol für die Betablocker.

In der folgenden Tabelle sind die bisher vorliegenden Untersuchungsergebnisse übersichtlich zusammengefasst:

Tabelle 1: Untersuchungsergebnisse von Arzneimittelrückständen

Stoff	Matrix	Konzentration	Literatur
<b>Lipidsenker und Metaboliten</b>			
Clofibrinsäure	Grundwasser	max. 7300 ng/l	[2,3]
	Trinkwasser*	165 ng/l	[2,3]
	Trinkwasser*	70 ng/l	[15]
	Oberflächengewässer	120 ng/l	[3]
	Fließgewässer	max. 140 ng/l	[38]
	Fließgewässer	max. 200 ng/l	[38]
	Fließgewässer	max. 0,26 µg/l	[12]
	Kläranlagenablauf	380 ng/l (Median)	[13]
	Abwasser	60-420 ng/l	[25]

Stoff	Matrix	Konzentration	Literatur
Clofibrinsäure	Fließgewässer	max. 23 ng/l	[44]
	Fließgewässer	60-370 ng/l	[36]
	Kläranlagenablauf	max. 1,56 µg/l, Median 0,27 µg/l	[31]
	Kläranlagenzulauf	14 µg/l	[31]
	Fließgewässer	7-180 ng/l	[31]
	Fließgewässer	48 ng/l (90-Perzentil)	[47]
	Kläranlagenablauf	max. 2,2 µg/l	[31]
	Trinkwasser*	max. 70 ng/l, Median 1 ng/l	[31]
	Fließgewässer	30-70 ng/l, Mittelwert 40 ng/l	[45]
	Fließgewässer	30-210 ng/l, Mittelwert 100 ng/l	[45]
	Oberflächengewässer	2-8 ng/l	[37]
	Oberflächengewässer	4-5 ng/l	[37]
	Oberflächengewässer	7-43 ng/l	[37]
	Trinkwasser*	7-165 ng/l	[24]
	Fließgewässer	19-222 ng/l	[24]
	Kläranlage	max. 1,7 µg/l	[14]
	Fließgewässer	max. 0,55 µg/l	[14]
Fenofibrinsäure	Kläranlage	max. 1,7 µg/l	[14]
	Fließgewässer	max. 0,55 µg/l	[14]
	Kläranlagenzulauf	2 µg/l	[31]
	Kläranlagenablauf	max. 0,5 µg/l	[31]
	Kläranlagenablauf	max. 1,19 µg/l, Median 0,27 µg/l	[31]
	Kläranlagenablauf	360 ng/l (Median)	[13]
	Fließgewässer	10-172 ng/l	[31]
Bezafibrat	kommunales Abwasser	> 20 µg/l	[14]
	Fließgewässer	max. 210 ng/l	[44]
	Kläranlagenablauf	4,56 µg/l	[15]
	Trinkwasser*	27 ng/l	[15]
	Grundwasser	120-480 ng/l	[39]
	Fließgewässer	28-620 ng/l	[36]
	Kläranlagenablauf	max. 4,56 µg/l, Median 2,61 µg/l	[31]
	Fließgewässer	106-380 ng/l	[31]
	Trinkwasser*	max. 27 ng/l	[31]
	Kläranlagenablauf	1 µg/l	[31]
	Kläranlagenzulauf	3 µg/l	[31]
	Grundwasser	480-1200 ng/l	[39]
	Oberflächengewässer	<10-82 ng/l	[37]
	Fließgewässer	max. 75 ng/l, Median 38 ng/l	[38]
	Fließgewässer	186 ng/l (90-Perzentil)	[47]
	Fließgewässer	max. 210 ng/l	[38]
Fließgewässer	max. 0,28 µg/l	[12]	
Fenofibrat	Abwasser	15-75 ng/l	[25]
	Oberflächengewässer	5-84 ng/l	[25]
	Grundwasser	5,3-210 ng/l	[25]
Gemfibrozil	Fließgewässer	max. 110 ng/l	[38]
	Fließgewässer	max. 0,25 µg/l	[12]



Stoff	Matrix	Konzentration	Literatur
Gemfibrozil	Fließgewässer	max. 220 ng/l	[38]
	Fließgewässer	max. 60 ng/l	[44]
	Fließgewässer	max. 110 ng/l	[38]
	Grundwasser	340 ng/l	[39]
	Kläranlagenablauf	max. 1,46 µg/l, Median 0,3 µg/l	[31]
	Kläranlagenzulauf	1 µg/l	[31]
	Kläranlagenablauf	1 µg/l	[31]
	Fließgewässer	24-190 ng/l	[31]
	Fließgewässer	72-100 ng/l	[36]
	Grundwasser	max. 340 ng/l	[39]
Beta-Sitosterol	Fließgewässer	20-56 ng/l	[15]
<b>Analgetika/Antiphlogistika/Antirheumatika und Metabolite</b>			
Diclofenac	Trinkwasser*	max. 6 ng/l	[31]
	Fließgewässer	max. 420 ng/l	[38]
	Fließgewässer	max. 300 ng/l	[38]
	Fließgewässer	max. 0,5 µg/l	[12]
	Fließgewässer	32-2000 ng/l	[36]
	Abwasser	> 6 µg/l	[32,33]
	Kläranlagenablauf	max. 1,59 µg/l, Median 0,75 µg/l	[31]
	Kläranlagenzulauf	2 µg/l	[31]
	Kläranlagenablauf	1 µg/l	[31]
	Fließgewässer	19-489 ng/l	[31]
	Oberflächengewässer	34-230 ng/l	[37]
	Fließgewässer	200-1150 ng/l	[45]
	Grundwasser	max. 7300 ng/l	[2,3]
	Fließgewässer	140 ng/l (90-Perzentil)	[47]
	Fließgewässer	0,49 µg/l	[15]
	Trinkwasser*	1-6 ng/l	[15]
	Oberflächengewässer	200 ng/l	[3]
	Fließgewässer	max. 300 ng/l	[38]
	Grundwasser	21-1200 ng/l	[39]
	Grundwasser	21-1200 ng/l	[39]
Fließgewässer	max. 250 ng/l	[44]	
Phenazon	Fließgewässer	max. 370 ng/l	[38]
	Fließgewässer	max. 370 ng/l	[44]
	Grundwasser	max. 7300 ng/l	[2,3]
	Oberflächengewässer	<5-8 ng/l	[37]
Phenacetin	Fließgewässer	max. 70 ng/l	[44]
	Fließgewässer	max. 51 ng/l	[38]
Propyphenazon	Grundwasser	max. 7300 ng/l	[2,3]
	Oberflächengewässer	150 ng/l	[3]
Ibuprofen	Grundwasser	max. 7300 ng/l	[2,3]
	Trinkwasser*	1-3 ng/l	[15]
	Kläranlagenablauf	max. 0,5 µg/l	[31]
	Trinkwasser*	max. 3 ng/l	[31]
	Fließgewässer	6-139 ng/l	[31]



Stoff	Matrix	Konzentration	Literatur
Ibuprofen	Kläranlagenzulauf	13 µg/l	[31]
	Fließgewässer	28-70 ng/l	[36]
	Kläranlagenablauf	max. 3,35 µg/l, Median 0,26 µg/l	[31]
	Oberflächengewässer	<2-5 ng/l	[37]
	Fließgewässer	45 ng/l (90-Perzentil)	[47]
	Fließgewässer	0,1 µg/l	[13]
	Fließgewässer	max. 12 ng/l	[38]
	Fließgewässer	max. 450 ng/l, Median 20 ng/l	[38]
	Kläranlagenzulauf	4,3 µg/l (Mittelwert)	[12]
	Kläranlagenablauf	max. 1,9 µg/l, Median 0,34 µg/l	[12]
	Fließgewässer	max. 0,16 µg/l	[12]
	Fließgewässer	max. 12 ng/l	[38]
	Fließgewässer	max. 30 ng/l	[44]
	Kläranlagenablauf	0,3 µg/l	[13]
Ibuprofen-OH	Kläranlagenablauf	2,6 µg/l	[13]
	Fließgewässer	max. 60 ng/l	[12]
	Fließgewässer	max. 1,0 µg/l	[12]
	Fließgewässer	max. 0,53 µg/l	[13]
	Kläranlagenzulauf	6,7 µg/l (Mittelwert)	[12]
	Kläranlagenablauf	max. 5,96 µg/l, Median 0,92 µg/l	[12]
	Fließgewässer	0,34 µg/l (Median)	[12]
Ibuprofen-COOH	Kläranlagenablauf	max. 0,26 µg/l, Median 0,14 µg/l	[12]
	Kläranlagenzulauf	8,9 µg/l (Mittelwert)	[12]
	Fließgewässer	max. 0,02 µg/l	[12]
	Fließgewässer	0,02 µg/l (Median)	[12]
Acetylsalicylsäure	Kläranlagenablauf	max. 1,51 µg/l, Median 0,13 µg/l	[31]
	Kläranlagenablauf	max. 1500 ng/l, Median 220 ng/l	[14]
	Kläranlage	max. 1,5 µg/l	[30]
Salicylsäure	Kläranlage	max. 0,14 µg/l	[30]
	Fließgewässer	max. 4,1 µg/l	[14]
Gentisinsäure	Kläranlage	max. 0,59 µg/l	[30]
	Fließgewässer	max. 4,1 µg/l	[14]
Salicylursäure	Fließgewässer	max. 4,1 µg/l	[14]
Indometacin	Fließgewässer	max. 70 ng/l	[44]
	Grundwasser	230 ng/l	[39]
	Fließgewässer	0-100 ng/l	[36]
	Fließgewässer	15-121 ng/l	[31]
	Fließgewässer	max. 30 ng/l	[38]
	Kläranlagenablauf	max. 0,52 µg/l, Median 0,27 µg/l	[31]
	Oberflächengewässer	<5-23 ng/l	[37]
Fenoprofen	Grundwasser	max. 230 ng/l	[39]
	Kläranlagenzulauf	1 µg/l	[31]
Ketoprofen	Fließgewässer	max. 42 ng/l	[38]
	Kläranlagenzulauf	1 µg/l	[31]
Ketoprofen	Kläranlagenablauf	max. 0,38 µg/l, Median 0,18 µg/l	[31]

Stoff	Matrix	Konzentration	Literatur
<b>Antiepileptika</b>			
Carbamazepin	Kläranlagenablauf	max. 6,1 µg/l	[14]
	Grundwasser	24-300 ng/l	[39]
	Grundwasser	24-340 ng/l	[39]
	Fließgewässer	408 ng/l (90-Perzentil)	[47]
	Fließgewässer	max. 2100 ng/l	[38]
	Fließgewässer	100-200 ng/l	[38]
	Fließgewässer	max. 300 ng/l	[44]
	Fließgewässer	36-780 ng/l	[36]
	Oberflächengewässer	21 ng/l	[37]
	Oberflächengewässer	42-130 ng/l	[37]
	Fließgewässer	0,1-1 µg/l	[45]
	Fließgewässer	0,37 µg/l	[45]
	Fließgewässer	max. 170 ng/l	[45]
	Oberflächengewässer	17-23 ng/l	[37]
	Fließgewässer	max. 170 ng/l	[38]
Fließgewässer	max. 37 ng/l	[44]	
Primidon	Abwasser	max. 670 ng/l	[32,33]
<b>Antitussiva/Expektorantia</b>			
Dihydrocodein	Kläranlagenzulauf	max. 5,04 µg/l	[32,33]
	Kläranlagenablauf	3,59 µg/l	[32,33]
Dihydrocodon	Kläranlagenzulauf	7,5 µg/l	[34]
	Kläranlagenablauf	3,2 µg/l	[34]
Hydrocodon	Kläranlagenzulauf	max. 450 ng/l	[32,33]
	Kläranlagenablauf	max. 1,94 µg/l	[32,33]
<b>Betablocker</b>			
Metoprolol	Kläranlagenzulauf	5-15 ng/l	[15]
	Kläranlagenablauf	2,2 µg/l	[15]
	Fließgewässer	5 ng/l	[15]
		1,54 µg/l	[15]
	Kläranlagenzulauf	5-15 µg/l	[26]
	Kläranlagenablauf	max. 2200 ng/l, Median 732 ng/l	[26]
	Fließgewässer	max. 1540 ng/l, Median 31 ng/l	[26]
Oberflächengewässer	14-22 ng/l	[37]	
Timolol	Kläranlagenablauf	max. 69 ng/l	[26]
	Fließgewässer	max. 10 ng/l, Median 6 ng/l	[26]
Betaxolol	Kläranlagenzulauf	1 µg/l	[26]
	Kläranlagenablauf	max. 188 ng/l, Median 63 ng/l	[26]
Nadolol	Fließgewässer	max. 28 ng/l, Median 6 ng/l	[26]
	Kläranlagenablauf	max. 57 ng/l, Median 26 ng/l	[26]
Fließgewässer	max. 9 ng/l	[26]	
	Propranolol	Kläranlagenzulauf	5-15 µg/l
Kläranlagenzulauf		5-15 µg/l	[26]
Kläranlagenablauf		max. 286 ng/l, Median 166 ng/l	[26]
Fließgewässer		max. 98 ng/l, Median 7 ng/l	[26]

Stoff	Matrix	Konzentration	Literatur
Carazolol	Kläranlagenzulauf	150-230 ng/l	[26]
	Kläranlagenablauf	max. 117 ng/l	[26]
	Fließgewässer	max. 124 ng/l	[26]
Bisoprolol	Kläranlagenzulauf	150-500 ng/l	[26]
	Kläranlagenablauf	max. 370 ng/l, Median 57 ng/l	[26]
	Fließgewässer	max. 124 ng/l, Median 6 ng/l	[26]
<b>Bronchospasmolytika/Antiasthmatica</b>			
Fenoterol	Kläranlagenablauf	max. 67 ng/l	[26]
	Fließgewässer	max. 8 ng/l	[26]
Salbutamol	Kläranlagenablauf	max. 174 ng/l, Median 48 ng/l	[26]
	Kläranlagenzulauf	80-400 ng/l	[26]
Clenbuterol	Kläranlagenablauf	max. 181 ng/l	[26]
Terbutalin	Kläranlagenzulauf	150-500 ng/l	[28]
	Kläranlagenablauf	max. 115 ng/l, Median 65 ng/l	[26]
	Fließgewässer	max. 9 ng/l	[26]
<b>Cytostatika</b>			
Cyclophosphamid	Krankenhausabwasser	19-4500 ng/l	[35]
	Kläranlagenzulauf	max. 143 ng/l	[35]
Ifosphamid	Krankenhausabwasser	max. 1914 ng/l	[35]
	Kläranlagenzulauf	7-29 ng/l	[35]
	Kläranlagenablauf	10-43 ng/l	[35]
<b>Sexualhormone/Kontrazeptiva</b>			
17-Ethinylöstradiol	Fließgewässer	5ng/l	[15]
<b>Antiphlogistika</b>			
Naproxen	Fließgewässer	max. 0,09 µg/l	[12]
	Oberflächengewässer	<5-15 ng/l	[37]
	Oberflächengewässer	max. 0,4 µg/l	[30]
<b>Psychopharmaka</b>			
Diazepam	Kläranlagenablauf	max. 15 ng/l	[14]
<b>Durchblutungsförderndes Mittel</b>			
Pentoxifyllin	Fließgewässer	max. 260 ng/l	[38]
	Fließgewässer	max. 190 ng/l	[38]
<b>Antibiotika</b>			
Erethromycin	Oberflächengewässer	max. 1700 ng/l, Median 150 ng/l	[20]
	Kläranlagenablauf	max. 6 µg/l, Median 2,5 µg/l	[20]
	Oberflächengewässer	<30-220 ng/l	[37]
Roxithromycin	Oberflächengewässer	max. 560 ng/l	[20]
	Kläranlagenablauf	max. 1 µg/l, Median 0,68 µg/l	[20]
	Oberflächengewässer	<30-160 ng/l	[37]
Chloramphenicol	Oberflächengewässer	max. 60 ng/l	[20]
	Kläranlagenablauf	max. 560 ng/l	[20]
	Oberflächengewässer	<30-60 ng/l	[37]



Stoff	Matrix	Konzentration	Literatur
Clarithromycin	Kläranlagenablauf	max. 240 ng/l	[20]
	Oberflächengewässer	max. 260 ng/l	[20]
Trimethoprim	Oberflächengewässer	max. 200 ng/l	[20]
	Kläranlagenablauf	max. 0,66 µg/l, Median 0,32 µg/l	[20]
Ciprofloxacin	Abwasser	300-500 ng/l	[42]
	Krankenhausabwasser	3-87 µg/l	[43]
Sulfamethoxazol	Oberflächengewässer	max. 480 ng/l, Median 30 ng/l	[20]
	Kläranlagenablauf	max. 2 µg/l, Median 0,4 µg/l	[20]
	Oberflächengewässer	<30-90 ng/l	[37]
<b>Antiseptika</b>			
Tetrabromocresol	Fließgewässer	max. 15 ng/l	[30]
4-Chloroxylenol	Fließgewässer	max. 8 ng/l	[30]
Clorofen	Fließgewässer	max. 250 ng/l	[14]
	Fließgewässer	max. 96 ng/l, Median 11 ng/l	[30]
	Fließgewässer	10 ng/l (Median)	[14]
Biphenylol	Fließgewässer	max. 250 ng/l, Median 23 ng/l	[30]
	Fließgewässer	23 ng/l (Median)	[14]
	Fließgewässer	max. 250 ng/l	[14]

\* Mit Trinkwasser ist jeweils Trinkwasser gemeint, das aus Oberflächengewässern oder Uferfiltrat gewonnen wurde, nicht jedoch aus Grundwasser.

**Kalbfus [25]** führte Untersuchungen zur Anreicherung von Lipidsenkern in Schlämmen und Sedimenten durch. Es konnte in keiner Sedimentprobe Clofibrinsäure oder Clofibrat nachgewiesen werden (BG 100 ng/kg Trockenmasse). Fenofibrat wurde mit 1-180 µg/kg Trockenmasse bestimmt. Für diesen Stoff ergibt sich ein Anreicherungsfaktor von ca.  $10^3$ . Weiterhin wurden erste Untersuchungen zur Bioakkumulation der Lipidsenker in Fischen durchgeführt. Clofibrinsäure war in keinem Fisch nachweisbar, Clofibrat dagegen mit 2,7-5,2 µg/kg im Gehirn von Hechten und 1 µg/kg im Gehirn eines Aitels.

Die **BLAC-AG „Arzneimittel in der Umwelt“ [49]** formulierte im April 1999 ein Forschungsvorhaben. Ziel ist die repräsentative Erfassung der Belastungssituation in Deutschland für Arzneimittelwirkstoffe und deren wichtigste Metaboliten. Es sollen die wichtigsten Eintragungspfade und jeweils betroffenen Umweltmedien berücksichtigt werden. Untersucht werden sollen Oberflächengewässer (typische Vorfluter, repräsentative Oberflächengewässer), Schwebstoffe, Gewässersedimente, kommunales Abwasser, Klärschlamm, spezielle Abwässer, Krankenhausabwässer, Deponiesickerwasser, Grundwasser (exponiert und repräsentativ), Niederschlagswasser, Boden (exponierte und repräsentative Flächen), Gülle, Festmist, Wasser aus der Fischhaltung (Aquakulturen) und Bäder für Ektoparasiten. Für 1999 werden Ergebnisse aus Hessen, Hamburg, Bayern, Nordrhein-Westfalen, Berlin, Baden-Württemberg, Niedersachsen und Bremen erwartet.

Das **Umweltbundesamt [23]** gab im März 1996 einen Sachstandsbericht zur Auswirkung der Anwendung der Clofibrinsäure heraus. Bis 1996 lagen Analyseergebnisse und Informationen aus Hamburg, Hessen und Bayern vor. Insgesamt standen Daten aus mehr als 300 Analysen von Kläranlagenab- und -zuläufen, Oberflächengewässern, Grund- und Trinkwässern, Sedimenten und Klärschlämmen zur Verfügung. Es wurde festgestellt, dass die Belastung mit Clofibrinsäure ein gesamtdeutsches Problem darstellt. Die Anwendung von Clofibrat ermöglicht den Eintrag des



Metaboliten Clofibrinsäure in Oberflächen-, Grund- und Trinkwässer. Durch den Stichprobencharakter der angeführten Untersuchungen ist die Bewertungsmöglichkeit der Ergebnisse eingeschränkt. Es gab auch keine Analyse über einen längeren Zeitraum (mehr als 1 Jahr Beobachtungszeitraum).

### 3.5. Metabolismus und Wirkungen von Arzneimitteln im Organismus

Arzneimittel werden vom Menschen über verschiedene Wege aufgenommen (oral, dermal, parenteral, über die Schleimhaut und Lunge). Sie werden über das Blut im ganzen Körper verteilt und chemisch umgewandelt. Diesen Vorgang nennt man Biotransformation oder Metabolisierung.

Der Metabolismus von Arzneimitteln läuft in der Regel in zwei Phasen ab. Sie werden üblicherweise als Phase-I-Reaktion und Phase-II-Reaktion bezeichnet. Sie laufen in der Regel in der Leber ab, können aber an allen Stellen im Organismus erfolgen.

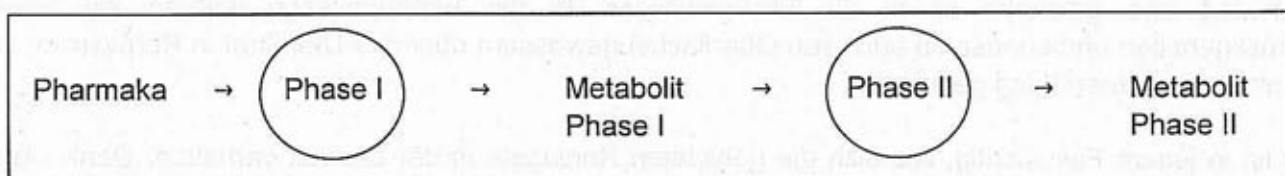


Abb. 3: Metabolismus von Arzneimitteln im Organismus (verändert aus [13,16,50])

Als Phase-I-Reaktion werden die Biotransformationsreaktionen bezeichnet, bei denen das Arzneimittelmolekül durch Oxidation, Reduktion oder Hydrolyse verändert wird. Von besonderer Bedeutung sind die Oxidationsreaktionen, an denen meist die eisenhaltige Oxidase Cytochrom P-450 beteiligt ist. Bei den Phase-II-Reaktionen erfolgt eine Kopplung (Konjugation) des Arzneimittelmoleküls oder eines Phase-I-Metaboliten an körpereigene Substanzen. Dabei werden alkoholische und phenolische Hydroxylgruppen, Sulfhydrylgruppen, Amino- und Carboxylgruppen mit einer energiereichen körpereigenen Substanz unter Beteiligung spezifischer Transferasen verbunden. Wichtige Phase-II-Reaktionen sind die Konjugation mit Glucuronsäure (Glucuronidierung), Sulfat (Sulfatierung), Essigsäure und Aminosäure. Beispiele für Phase-I- und Phase-II-Reaktionen finden sich in der Literatur [5,9]. Häufig läuft nicht nur eine Reaktion ab, sondern mehrere Stoffwechselfvorgänge gleichzeitig. Daher ist es noch komplizierter, vorauszusagen, welche Produkte miteinander reagieren und welche Reaktionsstoffe entstehen. Ein Stoff kann auch mehrere Metabolite bilden, aus Metaboliten können auch neue Verbindungen entstehen. Durch die Kombination dieser Vielzahl an Stoffen wird die Beurteilung noch schwieriger. Über die gegenseitige Beeinflussung des Metabolismus der einzelnen Stoffe ist so gut wie nichts bekannt.

Die wichtigsten Metaboliten sind die Glucuronidkonjugate. Sie werden im Organismus in der Phase II gebildet, nachdem die Phase I als Oxidation oder Reduktion abgelaufen ist. Wenn die Substanz bereits eine oder mehrere Hydroxygruppen oder Carboxylgruppen hat, kann die Phase II auch direkt ablaufen. Wird ein Glucuronidkonjugat durch Glucuronidasen gespalten (unter Abspaltung der Glucuronsäure), wird der ursprüngliche Wirkstoff wieder unverändert freigesetzt. Die enzymatische Spaltung eines Konjugats unter Umweltbedingungen setzt auch Phase I Metaboliten frei. Dieser Vorgang läuft auch für Sulfatkonjugate ab, die durch Sulfatasen gespalten werden können [13,51]. Es konnte gezeigt werden, dass z. B. Östrogen-Glucuronidkonjugate im Kontakt mit frischem Belebtschlamm rasch spaltbar sind. Diese Spaltung ist möglich, da das benötigte Enzym ( $\beta$ -Glucuronidase) von den Fäkalbakterien *Escherichia coli* zur Verfügung gestellt wird [12]. Daraus folgt, dass Pharmaka, die nur durch die Phase II als Glucuronide ausgeschieden werden, auch in der kommunalen Kläranlage gespalten werden können und in ihre ursprüngliche Wirkstoffform zurückkehren.

Aus den Arzneimitteln entstehen entweder unwirksamere, harmlose und leichter auszuscheidende Produkte oder auch wirksamere, toxischere Substanzen. Die Wirkung der Stoffe erfolgt entweder akut (Mortalität) oder chronisch (Genotoxizität, Reproduktionstoxizität, endokrine Wirkungen, Immuno- und Neurotoxizität) [52]. In den meisten Fällen sind die Metabolite polar und besser wasserlöslich und damit leichter ausscheidbar. Die Hauptausscheidungswege beim Menschen sind Urin, Faeces, Haut und Ausatemluft. Dabei wird der größte Teil über die Ausscheidungsprodukte ins Abwasser entsorgt. Metaboliten sind häufig polarer und dadurch wahrscheinlich trinkwassergängig. Ökotoxikologische Daten liegen in der Regel nicht vor. Durch das Auftreten von verschiedenen Metaboliten vergrößert sich das Substanzspektrum noch weiter. Zu Wechselwirkungen oder synergistischen Effekten zwischen den einzelnen Arzneimittelwirkstoffen und Metaboliten ist praktisch nichts bekannt.

Arzneimittelwirkstoffe und ihre Metaboliten werden in der üblichen Abwassertechnologie kaum eliminiert und gelangen so in die Fließgewässer. In der Bodenpassage werden sie wenig zurückgehalten und können so auch von Oberflächengewässern über das Uferfiltrat in Rohwasser zur Trinkwasseraufbereitung gelangen.

Es ist in jedem Fall wichtig, wie sich die gebildeten Konjugate in der Umwelt verhalten. Denkbar ist auch die Entstehung neuer Substanzen durch Metabolismus und Stoffwechselforgänge, da oft nur ein geringer Anteil der verabreichten Medikamente unverändert ausgeschieden wird. Der größte Teil der pharmakologischen Dosis wird im Organismus metabolisiert und anschließend ausgeschieden (zum Teil 70-90 %), daher kommt ihm auch eine besondere Bedeutung als Umweltkontamination zu. Untersuchungen zum Auftreten der Metabolite Clofibrinsäure und Fenofibrinsäure bestätigen diese Annahme. Metabolite müssen in künftigen Untersuchungen stärker als bisher berücksichtigt werden, da verstärkt mit dem Auftreten von Pharmakametaboliten in Gewässern zu rechnen ist.

**Stan et al. [12]** beschrieben die beiden Phase I Metaboliten des Ibuprofens Ibuprofen-OH und Ibuprofen-COOH. Die Ausscheidungsprodukte bei humanmedizinischer Anwendung setzen sich wie folgt zusammen: Ibuprofen und Konjugate 15 %, Ibuprofen-OH und Konjugate 26 % und Ibuprofen-COOH und Konjugate 43 %. Die Ausscheidung der Metaboliten übersteigt mengenmäßig die Ausscheidung der Ausgangssubstanz Ibuprofen stark.

Weitere oft untersuchte Metaboliten sind die Clofibrinsäure (Metabolit der Lipidsenker Clofibrat, Etofibrat und Etofilinclofibrat) und die Fenofibrinsäure (Metabolit des Fenofibrats). Bekannt sind auch drei Metabolite der Acetylsalicylsäure: Salicylsäure, Gentisinsäure und Salicylursäure.

### 3.6. Abbauverhalten und Elimination

**Kümmerer und Al-Ahmad [35]** untersuchten das Abbauverhalten verschiedener Zytostatika mit dem Closed Bottle Test (OECD 301 D), dem Zahn-Wellens Test (OECD 302 B) und einem Wachstumshemmtest mit *Pseudomonas putida*. Weiterhin wurde in einer Modellkläranlage der Einfluss von den Substanzen auf die Abwasserreinigung getestet. Alle Zytostatika (Cyclophosphamid, Ifosfamid, 5-Fluorouracil, 5-Fluorocytosin, Cytarabin, Gemcitabin, Carboplatin und Cisplatin) waren sowohl im Closed Bottle und im Zahn-Wellens Test nicht leicht biologisch abbaubar. Eine Ausnahme bildete das Cytarabin. Ein Einfluss dieser Stoffe auf den Belebtschlamm der Modellkläranlage konnte nicht festgestellt werden. Cyclophosphamid wurde in der Kläranlage bis zu 30 % eliminiert, Ifosfamid unterlag keiner bzw. einer sehr geringen Elimination. Die Zytostatika werden also nahezu vollständig in die Oberflächengewässer eingetragen.

**Kümmerer et al. [19]** geben an, dass sich typische Antibiotika im Abbaueversuch als nicht leicht abbaubar erwiesen haben.

Nach **Scheytt et al. u. a. [2,15]** werden folgende Stoffe in Kläranlagen nur teilweise abgebaut: Östradiol 75 %, Mestranol 90 %, 17-Ethinylöstradiol 90 %, Beta-Sitosterol 58 %.

**Preuß et al. [53]** führten Abbaueversuche der Stoffe Bezafibrat, Clofibrinsäure, Clofibrat, Carbamazepin und Diclofenac durch. Die Konzentrationen lagen zwischen 0,1 mg/l und 0,1 µg/l in den Medien Oberflächenwasser (aerob), aerobes Grundwasser, anaerobes Grundwasser, Sand (Langsamsand-filtermaterial in der Wasseraufbereitung) und Kies (natürliches Aquifermaterial). Die Bedingungen: 4 Wochen, dunkel, 10 °C. Die Detektion erfolgte analytisch mit GC/MS. Begleitend wurden chemische und biologische Parameter (DOC-Gehalt, Esteraseaktivität) zur Charakterisierung der Milieubedingungen und biologische Prozesse durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten keinen Abbau der Testsubstanzen trotz deutlicher mikrobiologischer Aktivität. Im Versuch war keine Beeinträchtigung der mikrobiellen Aktivitäten durch die Testsubstanzen zu beobachten.

Es wurde kein Abbau bei unterschiedlichen Konzentrationen, Einzelstoffe oder Stoffgemische in den verschiedenen Medien festgestellt. Das wird von den Autoren als Hinweise auf eine hohe Persistenz der Wirkstoffe im Grundwasser (aerob und anaerob) und Oberflächenwasser gewertet. Der Eintrag der Stoffe ins Grundwasser durch Uferfiltration oder Langsamsandfiltration ist prinzipiell möglich, je nach Belastung der Oberflächengewässer. Weitere Untersuchungen in halbtechnischen praxisnahen Versuch sollen folgen, um die Ergebnisse auf Feldbedingungen übertragen zu können.

Für Clofibrinsäure konnte von **Scheytt et al. [2]** kein Abbau beobachtet werden.

**Hirsch et al. [20]** untersuchten Grundwässer auf 18 Antibiotika und konnten keine Substanz oberhalb der Bestimmungsgrenze nachweisen. Das wird von ihnen als Hinweis darauf gewertet, dass diese Verbindungen in der Gülle oder im Kontakt mit Bodenorganismen abgebaut wurden. Tetracycline und Penicilline konnten auch in Kläranlagenabläufen und Oberflächengewässern trotz ihrer hohen Anwendungsmengen nicht nachgewiesen werden. Das wird mit der starken komplexierenden Eigenschaft der Stoffe erklärt, die stabile Verbindungen eingehen und an Klärschlamm, Sedimenten und Böden binden können. Andererseits wird darauf hingewiesen, dass die Penicilline einen  $\beta$ -Lactamring in ihrer Struktur aufweisen, der wegen seiner Instabilität ein Hinweis für eine gute Abbaubarkeit sein könnte.

**Zwiener et al. [54]** untersuchten die biologische Abbaubarkeit der drei Arzneimittelwirkstoffe Clofibrinsäure, Ibuprofen und Diclofenac in unterschiedlichen Modellsystemen. Es wurden Batchansätze (in Anlehnung an den Zahn-Wellens-Test) und mehrwöchige Abbaueversuche in einer Modellkläranlage mit Nitrifikations- und Denitrifikationsstufe durchgeführt. Im Batchversuch konnte nur für Ibuprofen eine deutliche Verringerung der Ausgangskonzentration durch biologische Elimination nach 5 Tagen festgestellt werden. Die Ergebnisse aus den Versuchen an der Modellkläranlage waren ähnlich.

**Sacher et al. [55]** untersuchten die Adsorbierbarkeit von Arzneimittelrückständen an Aktivkohle. Sie wählten die häufig im Oberflächenwasser vorkommenden Substanzen Bezafibrat, Diclofenac, Clofibrinsäure und Carbamazepin. Die Ergebnisse des Laborversuches zeigten, dass Clofibrinsäure deutlich schlechter an Aktivkohle adsorbiert als die anderen drei Stoffe. Sie trafen die Voraussage, dass Bezafibrat, Carbamazepin und Diclofenac durch einen Aktivkohlefilter gut aus Rohwässern entfernbar sind, während Clofibrinsäure nur zum Teil eliminiert wird. Die Ergebnisse wurden anschließend auf die Übertragbarkeit auf Wasserwerke geprüft. In das vorliegende Rohwasser eines



ausgewählten Wasserwerkes wurden Arzneimittelwirkstoffe in praxisnahen Konzentrationen zudosiert, die durch einen nachgeschalteten Aktivkohlefilter wieder entfernt werden sollten. Die Ergebnisse des Laborversuches konnten bestätigt werden.

Untersuchungen der **Arbeitsgemeinschaft Rhein-Wasserwerke [45]** zeigten, dass die Mainwasseraufbereitung mit Flockung, Kies- und Aktivkohlefiltration die Clofibrinsäure vollständig aus dem Rohwasser entfernt. Bei Uferfiltrat aus Beobachtungsbrunnen am Main wurde ein geringer Abbau dieses Stoffes bei einer anaeroben Bodenpassage festgestellt. Damit erfolgt kein hinreichender Abbau nach Bodenpassage, so dass die Clofibrinsäure als persistenter und damit wasserwerksrelevanter Stoff gelten muss.

**Stumpf et al. [31]** untersuchten sowohl einen Teil des Zustromes als auch den Ablauf einer Kläranlage in Wölfersheim und fanden im Ablauf die Stoffe Clofibrinsäure, Bezafibrat, Diclofenac, Gemfibrozil, Fenofibrinsäure und Ibuprofen. Aus dem Vergleich der Konzentrationen im Zu- und Ablauf schlussfolgerte man, dass diese Stoffe in der Kläranlage offensichtlich nur unvollständig eliminiert werden. Sie verglichen weiterhin die gefundenen Konzentrationen im Oberflächen- und Trinkwasser. Da bis auf Clofibrinsäure ein deutlicher Konzentrationsrückgang zu erkennen war, werden die Verbindungen bei der Trinkwasseraufbereitung weitestgehend entfernt.

Betablocker und Bronchospasmolytika werden nach Angaben von **Schleytt et al. u.a. [2,15]** im Gegensatz zu vielen anderen Arzneimitteln durch Aktivkohlefiltration in der Trinkwasseraufbereitung vollständig entfernt.

### 3.7. Analytik und Anreicherungsverfahren

Polare Arzneimittelwirkstoffe im Spurenbereich werden meist mit der (Kapillar-)GC-MS im Single Ion Modus analysiert. Die Quadrupol-Iontrap GC-MS/MS wird ebenfalls verwendet und bietet eine sehr gute Selektivität auch in stark matrixhaltigen Proben. Anwendung findet die LC-MS/MS mit Verwendung der neu entwickelten Interface (APCI, ESI) für den Spurenbereich sehr polarer organischer Verbindungen. Dieses Verfahren kommt beim Nachweis von Verbindungen zum Einsatz, die nicht gaschromatographisch oder nur nach vorheriger Derivatisierung zu bestimmen sind. Es eignet sich auch für matrixbelasteten Wasserproben. Einige Stoffe sind sogar direkt messbar (ohne Anreicherung, im Spurenbereich) [1].

Eine Übersicht über die gängigen Analysemethoden, Anreicherungsverfahren und die jeweiligen Bestimmungsgrenzen gibt die folgende Tabelle.

Tabelle 5: Anreicherungs- und Analyseverfahren für Arzneimittel im Wasser

Stoff/Stoffklasse	Vorbehandlung/ Anreicherung	Methode	BG	Matrix	Literatur
Clofibrinsäure	Festphasenextraktion an RP-C18, Derivatisierung mit Pentafluorbenzylbromid zu Pentafluorbenzylester	GC-MS im SIM	1 ng/l	k.A.	[1,2]
Bezafibrat	Festphasenextraktion mit RP-C18, Derivatisierung mit Trimethylchlorsilan und N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid	GC-MS	10 ng/l 25 ng/l (TW) 250 ng/l (AW)	TW, AW	[39] [15]

Stoff/Stoffklasse	Vorbereitung/ Anreicherung	Methode	BG	Matrix	Literatur
Diclofenac	Festphasenextraktion mit RP-C 18, Derivatisierung mit Trimethylchlorsilan und N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid zu Trimethylsilylderivaten	GC-MS	1 ng/l 20 ng/l	k.A.	[15] [39]
Ibuprofen	Festphasenextraktion mit RP-C 18, Derivatisierung mit Trimethylchlorsilan und N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid	GC-MS	1 ng/l 5 ng/l	k.A.	[15] [39]
Metoprolol	Festphasenextraktion mit RP-C 18, Derivatisierung mit Trimethylchlorsilan und N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid	GC-MS	25 ng/l (AW) 3 ng/l (OW)	AW, OW	[15]
Phenacetin Indometacin Fenoprofen Ketoprofen Gemfibrozil Fenofibrat Clofibrinsäure Fenofibrinsäure Carbamazepin Pentoxifyllin	Festphasenextraktion mit RP-C 18, Derivatisierung mit Trimethylchlorsilan und N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid zu Trimethylsilylderivaten	GC-MS	20 ng/l 5 ng/l 5 ng/l 10 ng/l 5 ng/l 25 ng/l 10 ng/l 25 ng/l 20 ng/l 25 ng/l	k.A.	[39]
Clofibrinsäure	Festbettanreicherung mit C18-Kartusche, Elution	GC-MS oder HPLC/MS	1 ng/l (OW, AW) 0,5 ng/l (GW, TW)	OW, AW, GW, TW	[25]
Clofibrat	Festbettanreicherung mit C18-Kartusche, Elution	GC-MS oder HPLC/MS	1 ng/l (AW) 0,5 ng/l (OW, TW, GW)	AW, OW, TW, GW	[25]
Fenofibrat	Festbettanreicherung mit C18-Kartusche, Elution	GC-MS oder HPLC/MS	1 ng/l (AW)	AW	[25]
Metoprolol Propranolol Bisoprolol Betaxolol Nadolol Carazolol Timolol Fenoterol Salbutamol Terbutalin Clenbuterol	Festphasenanreicherung mit RP-C18EC der Firma ICT, schrittweise Derivatisierung mit MSTFA und MBTFA, Interner Standard $\epsilon$ -HCH	GC-MS	25 ng/l (AW) 3-5 ng/l (OW) 1-5 ng/l (TW)	AW, OW, TW	[26]

Stoff/Stoffklasse	Vorbehandlung/ Anreicherung	Methode	BG	Matrix	Literatur
Ciprofloxacin	SPE	HPLC-FD	50 ng/l (AW)	AW	[42]
Metoprolol Propranolol Bisoprolol Betaxolol Nadolol Carazolol Timolol Fenoterol Salbutamol Terbutalin Clenbuterol Carbamazepin Pentoxifyllin Ifosfamid Cyclophosphamid Diazepam Clofibrat Fenofibrat Etofibrat Phenazon Dimethylaminophenazon	SPE an C18, Derivatisierung schrittweise mit MSTFA und MBTFA	GC/MS	5 ng/l (25 ) 5 ng/l (25 ) 5 ng/l (25 ) 5 ng/l (25 ) 5 ng/l (25 ) 5 ng/l (25 ) 5 ng/l (25 ) 5 ng/l (25 ) 5 ng/l (25 ) 10 ng/l (50) 10 ng/l (50) 20 ng/l (100) 50 ng/l (250) 50 ng/l (100) 50 ng/l (250) 20 ng/l (100) 20 ng/l (100) 20 ng/l (100) 20 ng/l (100) 50 ng/l (250) 20 ng/l (100)	TW, OW, (AW)	[56]
Pentoxifyllin Phenazon Ifosfamid Cyclophosphamid Carbamazepin		LC- Elektrospray/ MS/MS	10 ng/l (AW)	AW	[56]
Biphenylol Chlorophen 4-Chlor-m-cresol Tetrabromo-o-cresol 4-Chloroxylenol Bromophen 5-Chlorosalicylsre 5-Bromosalicylsre Phenylsalicynat Salicylsäure Gentisinsäure Salicylursäure	Festphasenextraktion, Methylierung von Carboxylgruppen durch Diazomethan, Acetylierung der phenolischen Hydroxygruppen mit Essigsäureanhydrit/Triethylamin	GC/MS	5 ng/l 5 ng/l 5 ng/l 5 ng/l 5 ng/l 5 ng/l 5 ng/l 5 ng/l 5 ng/l 200 ng/l 200 ng/l	k.A.	[30]
Clofibrinsäure	Festphasenextraktion an RP- C18, interner Standard 2,4- Dichlorbenzoesäure, Derivatisierung mit Pentafluorbenzylbromid zu Pentafluorbenzylestern	Kapillar-GC- MS im SIM	10 ng/l (TW, OW)	TW, OW	[24]



Stoff/Stoffklasse	Vorbehandlung/ Anreicherung	Methode	BG	Matrix	Literatur
Clofibrinsäure Diclofenac Bezafibrat Gemfibrozil Indometacin Ibuprofen Fenoprofen Ketoprofen Phenazon Phenacetin Pentoxifyllin Fenofibrat Carbamazepin	Festphasenextraktion an unpolarem RP-C18ec-Material, Elution mit 1-propanol, Derivatisierung der sauren Wirkstoffe mit Trimethylsulfoniumhydroxid	GC-MS/MS	10 ng/l (OW) 20 ng/l (OW) 10 ng/l (OW) 5 ng/l (OW) 5 ng/l (OW) 5 ng/l (OW) 5 ng/l (OW) 10 ng/l (OW) 25 ng/l (OW) 20 ng/l (OW) 25 ng/l (OW) 25 ng/l (OW) 20 ng/l (OW)	OW	[38]
Clofibrinsäure	Festphasenextraktion an RP-C18, Derivatisierungsreaktion mit Diazomethan	GC-MS	k.A.	k.A.	[45]
Clenbuterol	Festphasenextraktion an RP-C18, Derivatisierung mit MSTFA, TMIS/DTE	GC-MS	k.A.	k.A.	[37]
Phenacetin Phenazon Fenofibrat Bezafibrat Clofibrinsäure Carbamazepin Pentoxifyllin Indometacin Diclofenac Ibuprofen Fenoprofen Ketoprofen Gemfibrozil 17-β-Estradiol	Festphasenextraktion an RP-C18, Derivatisierung mit TMSH	GC-MS/MS	25 ng/l 25 ng/l 25 ng/l 10 ng/l 5 ng/l 20 ng/l 5 ng/l 5 ng/l 5 ng/l 5 ng/l 10 ng/l 10 ng/l 10 ng/l 25 ng/l	k.A.	[57,58]
Sulfaguanidine Sulfadiazine Sulfapyridine Sulfamerazine Sulfamethazine Sulfathiazole Sulfamethoxazole Sulfisoxazole Ronidazole Furazolidone Dapson Chloramphenicol	Festphasenanreicherung an SDB-1 mit Vorsäule aus Silicagel, interner Standard Ethidimuron	HPLC mit PDA Detektor	k.A.	k.A.	[59]

Stoff/Stoffklasse	Vorbehandlung/ Anreicherung	Methode	BG	Matrix	Literatur
Oxytetracyclin Tetracyclin Chlortetracyclin Doxycyclin Clarithromycin Erethromycin Roxithromycin Chloramphenicol Sulfamethoxazol Trimethoprim Sulfamethazin Methicillin Benzylpenicillin Phenoxymethylpenicillin Oxacillin Cloxacillin Nafcillin Dicloxacillin	Festphasenanreicherung mit 2 Phasen (Lichrolute EN und Lichrolute C18), Trennung mit HPLC	Elektrospray-MS/MS	50 ng/l 50 ng/l 50 ng/l 50 ng/l 20 ng/l 20 ng/l 20 ng/l 20 ng/l 20 ng/l 20 ng/l 20 ng/l 20 ng/l 20 ng/l 20 ng/l 20 ng/l 20 ng/l 20 ng/l	k.A.	[20]
Carbamazepin Pheneturid Primidon Diclofenac Propyphenazon Dihydrocodein Hydrocodon Pentoxifyllin Crotaminon Amantadin Lupanin Acetylaminoantipyrin	Festphasenanreicherung mit Merck Lichrolut EN (Phase auf Styroldivinylbenzolbasis)	GC-MS	75-150 ng/l (AW)	AW	[33]
Bezafibrat Gemfibrozil Clofibrat Fenofibrat Etofibrat Clofibrinsäure Fenofibrinsäure Diclofenac Ibuprofen Ketoprofen Fenoprofen Indometacin Acetylsalicylsäure	Festphasenanreicherung und Derivatisierung, Festphase Lichrolut-EN und Lichrolut-RP-C18 (beides Merck)	GC/MS/MS (TW) GC/MS (KA, OW)	50-250 ng/l (AW) 2-25 ng/l (OW) 1-25 ng/l (TW)	AW, OW, TW	[31]

Legende:

TW - Trinkwasser

AW - Abwasser

OW - Oberflächen- und Fließgewässer

GW - Grundwasser

KA - Kläranlage

k.A. - keine Angaben

### 3.8. Rechtliche Aspekte

Arzneimittel sind aus dem Geltungsbereich des europäischen Chemikaliengesetzes ausgenommen. Lange Zeit ging man auch davon aus, dass beim bestimmungsgemäßen therapeutischen Einsatz von Pharmaka keine Umweltgefährdung zu befürchten ist, da sie nur in geringen Mengen in die Umwelt gelangen [60]. Durch zahlreiche Arzneimittelfunde in Gewässern wurde diese Vermutung erschüttert, so dass auch auf rechtlichen Gebiet Neuerungen zu erwarten sind und auch notwendig wurden. Ähnlich der Pflanzenschutzmittel, für die im Trinkwasser nach der Trinkwasserverordnung ein Grenzwert von 100 ng/l je Einzelverbindung gilt, sollte es auch für Arzneimittelrückstände einen Grenzwert geben. Bisher gibt es dazu aber keine verbindlichen Regelungen.

In den USA gibt es bereits seit längerem ein Umwelt-Risk-Assessment bei der Neuzulassung von Arzneimitteln [61]. Die Anforderungen wurden 1997 stark reduziert, so dass grundsätzlich davon ausgegangen wird, dass eine Substanz keine Gefahr für die Umwelt darstellt, wenn

1. die voraussichtliche Wirkstoffkonzentration im Kläranlagenablauf unter 1 µg/l beträgt oder
2. die Wirkstoffkonzentration in Oberflächengewässern kleiner als 0,1 µg/l ist.

Das gilt zunächst für alle Stoffe, das heißt auch für die hochwirksamen Arzneimittelwirkstoffe. Zu dieser Einschätzung kamen die amerikanischen Behörden, weil die bisherigen Kosten des Umwelt-Risk-Assessments für Arzneimittel in keinem angemessenen Verhältnis zum Nutzen standen.

Im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens wird für neue Wirkstoffe in der Richtlinie 93/39/EWG zur Änderung der Richtlinien 65/65/EWG, 75/318/EWG und 75/319/EWG eine Umweltgefährdungsabschätzung verlangt [18,61]. Dort heißt es: (Dem Antrag sind folgende Angaben und Unterlagen beizufügen:) „... soweit zutreffend, Gründe für etwaige Vorsichts- und Sicherheitsmaßnahmen bei der Lagerung des Produktes, seiner Verabreichung an Patienten und für die Beseitigung der Abfallprodukte, zusammen mit einer Angabe etwaiger potentieller Risiken, die das Produkt für die Umwelt darstellt.“

Arzneimittel müssen vom Bundesgesundheitsamt zugelassen werden, ehe sie in Deutschland in Verkehr gebracht werden dürfen. Die Zulassung kann nur erfolgen, wenn der Hersteller darlegen kann, dass das Arzneimittel die vom Arzneimittelgesetz (AMG) geforderten Kriterien erfüllt. Diese Kriterien sind Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit. Auf Ihnen beruht die Zulassung und die fortlaufende Nutzen-/Risikobewertung. Bis ein Arzneimittel zur Zulassung gelangt, sind umfangreiche und langwierige Tests, Tierversuche und klinische Prüfungen notwendig. Weiter Ausführungen zum Zulassungsverfahren und der Entwicklung von Arzneimitteln finden sich in der Literatur [z.B. 6,7].

Folgende rechtliche Regelungen beziehen sich in Deutschland auf den Umgang mit Arzneimitteln:

- 1/ Gesetz über den Verkehr mit Lebensmitteln, Tabakerzeugnissen, kosmetischen Mitteln und sonstigen und Bedarfsgegenständen (Lebensmittel- und Bedarfsgegenstandesgesetz, LMBG) vom 09.09.1997, veröffentlicht in: Bundesgesetzblatt Jahrgang 1997, Teil1, Nr. 63, herausgegeben zu Bonn am 17.09.1997, Seite 2296-2319
- 2/ Verordnung über Stoffe mit pharmakologischer Wirkung vom 25.09.1984, veröffentlicht in: Bundesgesetzblatt Jahrgang 1984, Teil1, Nr. 41, herausgegeben zu Bonn am 29.09.1984, Seite 1251-1253



- /3/ Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz) vom 11.12.1998, veröffentlicht in: Bundesgesetzblatt Jahrgang 1998, Teil1, Nr. 80, herausgegeben zu Bonn am 17.12.1998, Seite 3586-3638

Das Arzneimittelgesetz regelt im wesentlichen Anforderungen an Arzneimittel, deren Herstellung und Zulassung, des weiteren die Registrierung von homöopathischen Arzneimitteln, den Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung, Abgabe von Arzneimitteln, Sicherung und Kontrolle der Qualität, Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelnebenwirkungen, Überwachung, Einfuhr und Ausfuhr sowie die Haftung für Arzneimittelschäden. Besonders die allgemeinen Vorschriften betreffen Human- und Tierarzneimittel gleichermaßen. Die umweltbezogenen Aussagen beziehen sich ebenfalls auf „Arzneimittel“ allgemein. Sie waren nicht von Anfang an im Arzneimittelrecht vorhanden, sondern fanden erst nachträglich ansatzweise und zunächst als Randvorschriften anstatt als zentrale Vorschriften Eingang [18].

Es wird derzeit keine ökotoxikologischen Daten bei der Zulassung von Humanpharmaka gefordert, aber die 8. Novelle des Arzneimittelgesetzes sieht grundsätzlich auch eine Umweltrisikobetrachtung für Humanarzneimittel vor. Durch eine entsprechende Vorschrift im 8. Änderungsgesetz wird sichergestellt, dass die Erkenntnisse aus Ökotoxizitätsprüfungen für ein Risikomanagement genutzt werden können. Arzneimittelverpackungen, Packungsbeilagen und Fachinformationen sollen Hinweise und Warnungen in Bezug auf die Umwelt enthalten (§ 10,11,12). Der Erlass von Prüfrichtlinien zur Ökotoxizität und die Erteilung von Auflagen zum Schutz der Umwelt soll durch die zuständige Behörde im Einvernehmen mit dem Umweltbundesamt erfolgen (§ 26,28). Ausführungsbestimmungen zur Prüfung umweltrelevanter Eigenschaften im Rahmen des Zulassungsverfahrens liegen bisher noch nicht vor [62].

### 3.9. Kolloquien, Workshops und Veröffentlichungen

Das Thema Arzneimittelrückstände in der aquatischen Umwelt wird in der Öffentlichkeit und Wissenschaft immer stärker beachtet. Nicht zuletzt die steigende Anzahl von Workshops und Kolloquien dokumentiert dieses Interesse. Eine wichtige Veranstaltung wird im folgenden kurz vorgestellt.

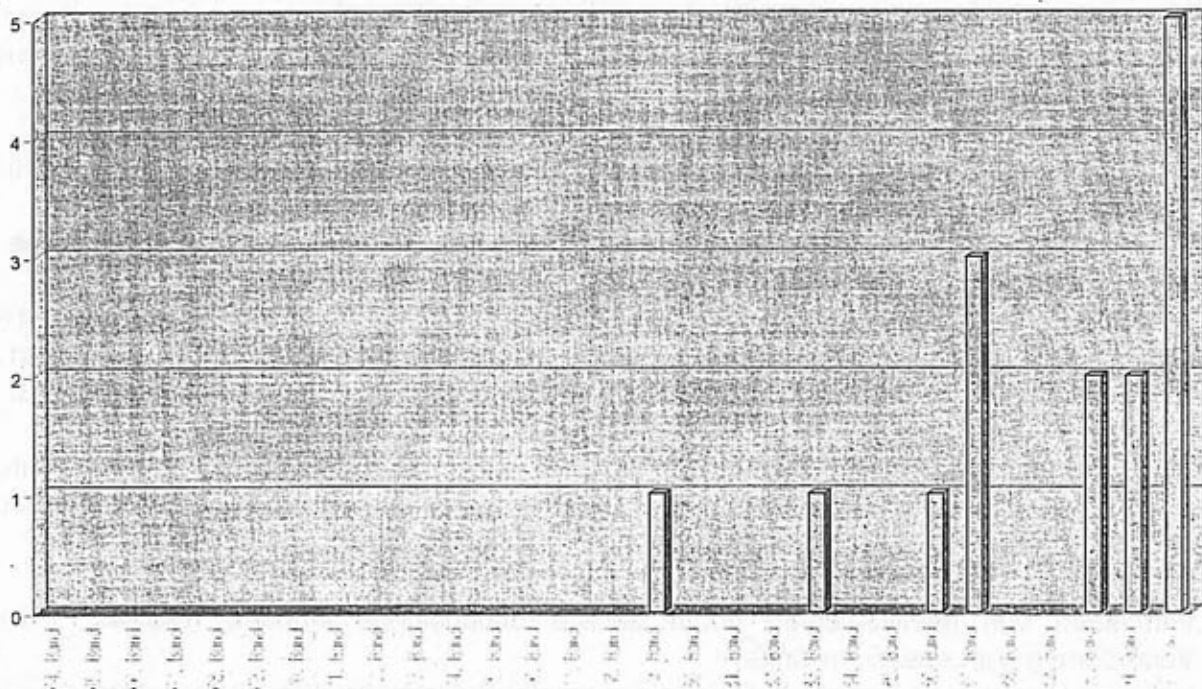
Am 4. Juni 1998 fand im Landesmuseum in Wiesbaden eine Fachtagung zum Thema „Arzneimittel in Gewässern, Risiko für Mensch, Tier und Umwelt?“ statt. Als Veranstalter zeichneten sich das Hessische Ministerium für Umwelt, Energie, Jugend, Familie und Gesundheit, die Wirtschaftsförderung Hessen Investitionsbank AG, die Wasser Agentur Hessen sowie die Hessische Landesanstalt für Umweltschutz für die Gestaltung und Durchführung dieser Tagung verantwortlich. Der Schwerpunkt der Veranstaltung lag nicht in der Vorstellung neuer Forschungsergebnisse, sondern auf der Bewertung aus den verschiedenen Sichtweisen. Handlungsbedarf sollte erkannt und formuliert werden. Folgende Themen wurden behandelt [18]:

- Arzneimittel in Gewässern - neue Umweltchemikalien
- Arzneimittelrückstände in den Gewässern - Handlungs- und Forschungsanforderungen aus sozialökologischer Sicht
- Stellen Arzneimittel in Gewässern ein Problem für Mensch und Umwelt dar?
- Arzneimittelrückstände in Gewässern und Kläranlagen
- Antibiotika in der Umwelt
- Beeinflussung des Grundwassers durch arzneimittelbelastete oberirdische Gewässer
- Wirkungen umweltrelevanter synthetischer Östrogene auf Fische

- Rechtliche Regelungen zu den Umweltauswirkungen von Arzneimitteln
- Toxikologische Untersuchungen im Rahmen der Zulassung von Humanarzneimitteln
- Umweltprüfungen im Rahmen der Zulassung von Tierarzneimitteln
- Ökotoxikologische Bewertung umweltrelevanter Chemikalien
- Stellungnahme für die Umweltbehörden
- Stellungnahme für den Verband der forschenden Arzneimittelhersteller und den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie
- Stellungnahme für den Bundesverband des Deutschen Gas- und Wasserfaches e. V. und den Deutscher Verein des Gas- und Wasserfaches e. V.
- Stellungnahme für den Bund für Umwelt und Naturschutz
- Stellungnahme für die Abteilung medizinisch-wissenschaftliche Grundsatzfragen der BARMER-Ersatzkasse

Ferner stellt man fest, dass in den Fachzeitschriften zu den Themen Wasser, Chemie und Umwelt eine steigende Anzahl von Artikeln zu verzeichnen ist, die sich mit Arzneimittelrückständen beschäftigen. Stellvertretend seien die Veröffentlichungen in der allgemein bekannten Publikation „Vom Wasser“ genannt. Im 79. Band, der 1992 erschien, ist erstmals ein Artikel zu Arzneimitteln enthalten. Es handelt sich dabei um: Stan, Linkerhägner „Identifizierung von 2-(4-Chlorphenoxy)-2-methyl-propionsäure im Grundwasser mittels Kapillar-Gaschromatography mit Atomemissionsdetektion und Massenspektrometrie“ [23]. Bis zum aktuellen 92. Band 1999 sind insgesamt 15 Untersuchungs- und Forschungsberichte veröffentlicht worden [12,23,24,26,30,31,33,38,41,59,63,64,65,84,108].

Anzahl der veröffentlichten Beiträge in "Vom Wasser" zum Thema Arzneimittel von 1985 (64. Band) bis 1999 (92. Band)



Auch in anderen Zeitschriften, wie gwf Wasser Abwasser, Nachrichten aus Chemie, Technik und Laboratorium, Wasser & Boden und Umwelt werden verstärkt Fachartikel zu den Themenbereichen Arzneimittelrückstände und endokrin wirkende Stoffe veröffentlicht.

Von öffentlicher Seite gibt es Stellungnahmen zu diesen neuen und stark diskutierten Umweltproblem. Der Bundesminister für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit veranlasste das Umweltbundesamt, eine Literaturstudie zum Thema „Umweltprobleme durch Arzneimittel“ zu erstellen [21]. Das BMU beauftragte das UBA auch, einen „Sachstandsbericht zur Gewässerbelastung durch ausgewählte Arzneimittel und deren Abbauprodukte sowie über mögliche Eintragswege und Wirkungen auf aquatische Ökosysteme“ anzufertigen.

### 3.10. Aktueller Forschungs- und Handlungsbedarf

Die Sichtung der vorhandenen Literatur zeigt, dass noch viele Fragen offen sind und zahlreiche Daten erhoben werden müssen. Probleme ergeben sich vor allem aus der Vielfalt der verwendeten Stoffe, der Unklarheit über tatsächliche Mengen (Herstellung, Verordnung, Selbstmedikation, Abfälle im WC, Produktionsrückstände, ausgeschiedene Präparate durch den Menschen), dem Zusammenwirken einzelner Substanzen und Zubereitungen (synergistische Effekte) und dem meist unbekanntem Abbau- und Reaktionsverhalten. Bei vielen Wirkstoffen ist nicht bekannt, welche Metabolite entstehen und welche Wirkungen von ihnen ausgehen. Metaboliten vergrößern die Substanzpalette der relevanten Stoffe noch erheblich. Eine weitere Schwierigkeit ergibt sich daraus, dass es kein einheitliches Vorgehen in den einzelnen Bundesländern und derzeit auch keine normierten Einheitsverfahren für die Analytik (DIN, ISO, EN) gibt.

Neben den in der Umwelt vorhandenen Konzentrationen stehen vor allem Aussagen zu Auswirkungen auf Mensch, Tier und Ökosysteme im Vordergrund des Interesses. Die Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh) betont in diesem Zusammenhang, dass in der Wasseranalytik nicht mehr akribisch nach einzelnen Stoffe gesucht werden soll, sondern wirkungsbezogene Analysenverfahren eingesetzt werden müssen. Ziel ist es, Umweltchemikalien zu bewerten, die Wirkungen auf die Umwelt zu verstehen, Wechselwirkungen mit anderen Stoffe zu klären und ein Gesamtbild des Verhaltens von Xenobiotika in der Umwelt zu erhalten. Die Festlegung von Grenzwerten reiche heute nicht mehr aus, um allgemeingültige Aussagen zur Wassergüte zu machen [66]. Folgende Gesichtspunkte sind zu beachten:

- bei Arzneimittelrückständen im Trinkwasser handelt es sich um eine ungewollte und unnötige Zwangsmedikation der gesamten Bevölkerung
- der flächendeckende Gewässerschutz ist eine generationsübergreifende Umweltaufgabe, es ist Vorsorge nötig
- Trinkwasser soll appetitanregend sein (aus DIN 2000 und dem Lebensmittel- und Bedarfsgegenstände-gesetz abgeleitet), der Gedanke daran, dass der Haupteintrag von Arzneimitteln in das Trinkwasser über die Toilette und das häusliches Abwasser erfolgt, ist nicht sehr appetitlich

Als Ziel wird immer wieder eine Nullemission von Pharmaka und pharmatechnologischen Hilfsstoffen im Wasser genannt. Diese Maximalforderung ist sicher nicht mehr durchzusetzen, es gibt aber eine Reihe von Maßnahmen, die den Eintrag weitgehend minimieren könnten:

- Vermeiden von Medikamenten durch andere Behandlungsmethoden (Diätetik, Prävention, Veränderung der Lebensumstände)
- kritischer Umgang mit Arzneimitteln vor allem bei der Selbstmedikation, Substitution oder Verzicht bei risikobehafteten oder in der Wirksamkeit umstrittenen Stoffen
- Abwägen von Nutzen, Nebenwirkungen und Umweltrisiko beim Einsatz von Arzneimitteln
- gezielter Einsatz von Antibiotika, um Resistenzenbildung von Bakterien vorzubeugen
- Daten über Produktions-, Verbrauchs- und Verordnungsmengen zugänglich machen



- Verankerung einer angemessenen Risikobewertung des Umweltverhaltens auf Mensch und Tier im Zulassungsverfahren für neue Stoffe einschließlich der Vorschläge zur Risikominderung
- ökotoxikologisches Verhalten von Arzneimittelwirkstoffen prüfen, neue Tests auf Umwelteigenschaften entwerfen
- Einfluss der permanenten Belastung durch geringe Arzneimittelkonzentrationen auf Ökosysteme prüfen
- Untersuchungen, ob Antibiotika Selbstreinigungsprozesse der Oberflächengewässer beeinflussen
- Daten zur Wirkung von alten Stoffen zu Toxikologie und Ökotoxikologie nachträglich erheben
- Eintragspfade Abwasser, Gülle und Klärschlamm sowie die betroffenen Umweltmedien Oberflächenwasser, Grund- und Trinkwasser sowie Boden systematische beproben
- Untersuchung der Umweltrelevanz von Metaboliten, die oft in höheren Konzentrationen als die Ausgangssubstanz auftreten
- Vorgehen bei der Bearbeitung national und international koordinieren, (Datenerhebung, Untersuchungsprogramme und Forschungsprojekte)
- Emissionsminderung durch zusätzliche Abwasserbehandlung von Krankenhäusern und Altenwohnheimen
- sichere und umweltverträgliche Entsorgung von Arzneimitteln (Apotheke)

Trotz dieser umfangreichen Maßnahmen bleiben offenen Fragen, die derzeit nicht beantwortet werden können:

- Wer soll zwischen Interessen des Patienten und Interessen des Umweltschutzes abwägen, wenn Arzneimittel schädliche Umweltauswirkungen haben?
- Was ist bei tatsächlichen Gefährdungshinweisen zu veranlassen?
- Wie bewertet man die Schäden, da der Eintrag in die Umwelt zum größten Teil über den bestimmungsgemäßen Gebrauch der Arzneimittel erfolgt?

## 4. Endokrin wirkende Stoffe

### 4.1. Einleitung

Eine Reihe von Erkrankungen, Entwicklungsstörungen und der zunehmend frühere Eintritt der Geschlechtsreife werden mit den hormonartigen Wirkungen synthetischer Chemikalien in Verbindung gebracht. Nachrichten über verminderte Spermienzahlen und vermehrtes Auftreten von Mammakarzinomen und Hodenkrebs, beobachtete Missbildungen der männlichen Genitalien, erhöhte Infertilität und der Anstieg von hormonabhängigen Erkrankungen hat eine heftige Diskussion in der Öffentlichkeit und Wissenschaft ausgelöst [4,68]. Von **Sharpe und Skakkebaek [69]** wurde daraufhin die Hypothese formuliert, dass Umweltchemikalien mit endokriner Wirkung beim Menschen bei der Entstehung hormonabhängiger Erkrankungen beteiligt sein können. Es wird ebenfalls kontrovers diskutiert, ob Industriechemikalien mit schwacher Östrogenwirkung bei Fortpflanzungsstörungen und bestimmten Krebserkrankungen eine Rolle spielen [70].

Eine Zusammenfassung von 61 Studien geht davon aus, dass die Spermienzahl bei der männlichen Bevölkerung von 1940 bis 1990 in zahlreichen Ländern um 40 % gesunken ist [71]. Aber der Vergleich verschiedener epidemiologischen Untersuchungen zur Spermienzahl und -qualität zeigt sehr kontroverse Ergebnisse. Die Veröffentlichungen zur männlichen Fertilität im medizinischen und statistischen Bereich widersprechen sich zum Teil erheblich. Es gibt Daten von 1970-1990, die

gleichermaßen als abnehmende wie als gleichbleibende oder sogar steigende Spermienzahl interpretiert werden können [72]. Bei Ringversuchen kam es zu Abweichungen von bis zu 70 %. Eine eindeutig (statistisch signifikante) negative Entwicklung kann zur Zeit wissenschaftlich also noch nicht belegt werden [68,72].

Eindeutig ist der Anstieg der Krebsrate bei Hodenkrebs junger Männer anhand des Krebsregisters zu belegen. Es werden Zahlen von 2-4% pro Jahr genannt [72]. Zur Krebsentstehung tragen nach neuesten Erkenntnissen aber eine Vielzahl von Faktoren bei (Ernährung, Lebensstil, Vererbung), so dass der Anstieg nicht direkt auf hormonell wirkende Stoffe zurückgeführt werden kann. Die wenigen experimentellen Untersuchungen auf diesem Gebiet lassen auch keinen Zusammenhang zwischen der Exposition des Menschen mit hormonell wirksamen Stoffen und bestimmten Erkrankungen zu. Die Konzentrationen der in der Umwelt vorkommenden synthetischen Chemikalien mit endokriner Wirkung liegen weit unterhalb der Wirkschwellen, so dass man hier nicht von einer Dosis-Wirkungsbeziehung sprechen kann.

Schlagzeilen wie „Die Männlichkeit ist in Gefahr“ (Kölner Stadt-Anzeiger, 8.7.1995) oder „Impotent durch Trinkwassergenuss“ (Saarbrücker Zeitung, 25.3.1996) zeigen die Öffentlichkeitswirksamkeit dieses Themas, das bisher nur wenig sachlich diskutiert wurde. Bereits vor 20 Jahren wurden Hormone öffentlich diskutiert, als vermutet wurde, dass durch die vermehrte Einnahme der Pille Östrogene in die Umwelt gelangen können. Damals wurde keine Handlungsbedarf gesehen, da man annahm, dass es sich nur um sehr geringe Mengen handelt [73].

Das in den USA 1996 veröffentlicht populärwissenschaftliche Buch „Our stolen Future“ von Colborn, Dumanoski und Myers sensibilisierte die Bevölkerung für diese Fragestellungen [72]. Es wurden eine Reihe von human- und ökotoxikologischen Daten recherchiert und z.T. so dargestellt, dass eine wissenschaftliche Klärung dringend notwendig wurde, um die Diskussion zu versachlichen. Eine Buchrezension zu „Our stolen Future“ ist in [74] enthalten.

## 4.2. Beobachtungen endokriner Effekte beim Tier

Beobachtungen an freilebenden Tieren zeigten Reaktionsstörungen, die auf den Einfluss hormoneller Stoffe zurückgeführt wurden.

So wurde 1993 von Colborn und seinen Mitarbeitern beschrieben, dass bei einem Industrieunfall 1981 größere Mengen des Insektizids **Dicofol** in einen See (Lake Apopka, Florida) gelangte. Der See ist ohnehin einer der am stärksten verunreinigten Gewässer Floridas. Neben Dicofol kamen auch **DDT** und Metaboliten sowie Schwefelsäure in den See. Infolgedessen zeigten Alligatormännchen verkleinerte, verkrüppelte oder zwitterige Geschlechtsorgane. Die abgelegten Alligatoreier blieben meistens unbefruchtet. Weiterhin wurden Unfruchtbarkeit bei den Weibchen festgestellt sowie eine verminderte Schlupfrate von nur 15 % beobachtet. Die Jungtiere wiesen eine hohe Sterblichkeit auf (41 % im Vergleich zu 1 % im Lake Woodruff) [71,72,75].

Zählungen bei einigen Fischarten und Möwen, die sich von Fisch ernährten, ergaben mehr Weibchen als Männchen bei den Nachkommen. Bei Greifvögeln, die am Ende der Nahrungskette stehen, wurde eine Akkumulation von **DDT** im Körper beobachtet. **DDT** wird für Reproduktionsstörungen verantwortlich gemacht, die bei diesen Tieren auftraten, z. B. Entwicklungsverzögerungen und ein verringerter Aufzuchtserfolg [72,75]. Eine Exposition von Mövенеiern mit **DDT** führte zur Verweiblichung aller Männchen, indem in den Testes Ovargewebe auftrat [76]. Eine Injektion von **DDT**

in Wachteleiern führte zur Störung des Fortpflanzungsverhaltens der erwachsenen Tiere und zu einer Verringerung der Nachkommenszahl der Weibchen [76].

**Tributylzinn** zählt zu den wenige Substanzen, bei denen eine androgene Wirkung bekannt ist. Bereits bei sehr geringen Konzentrationen wird bei der nordischen Purpurschnecke (*Nucella lapillus*) Imposex hervorgerufen. Darunter versteht man die zusätzliche Ausbildung männlicher Geschlechtsorgane bei weiblichen, getrenntgeschlechtlichen Vorderkiemenschnecken. Die Tiere werden außerdem steril. Es konnte gezeigt werden, dass Testosteron die beschriebenen Effekte auslöst und Tributylzinn den Androgenspiegel der Tiere erhöht. Weltweit sind diese Schäden bei mehr als 70 marinen Arten beobachtet worden, darunter neben den Schnecken auch bei Muscheln, Seesternen und Ruderfußkrebse [75,76]. Die Veränderungen an den weiblichen Schnecken hat eine Geschlechtsverschiebung und Reproduktionseffekte zur Folge. Die männlichen Schnecken treten in diesen Populationen häufiger auf als Weibliche. Es finden sich auch weniger oder keine Jungtiere mehr. Bei der Wellhornschnecke und weiteren über 120 anderen Arten von Meeresschnecken tritt eine Missbildung des weiblichen Genitaltraktes auf. Das kann bis zur Sterilität führen. Diese Effekte werden ebenfalls auf die Wirkung des Tributylzinns zurückgeführt, die als Antifouling-Schiffsanstriche in großen Maßen eingesetzt werden. In der Deutschen Bucht ist die Wellhornschnecke durch den intensiven Einsatz dieses Stoffes bereits ausgestorben [71].

In England wurden östrogene Effekte bei Fischen (Regenbogenforellen) unterhalb von Kläranlagen beobachtet [71,76]. Männchen bildeten Vitellogenin, ein Dotterprotein, das normalerweise nur von Weibchen produziert wird. Als Ursache wurden die Abbauprodukte von **Alkylphenol Polyethoxylaten (APE)** genannt, die schwach östrogen wirken.

In Exkrementen von Fledermäusen wurden sehr hohe Konzentrationen von **DDT** und **DDE** festgestellt, die mit großer Wahrscheinlichkeit von der Behandlung von Dachstühlen stammen (Staubexposition) [77].

Von Seeschwalben, Möwen und anderen fischfressenden Vögeln wurde berichtet, dass nicht mehr Paare sondern nur Weibchen gemeinsam brüten und die Jungen aufziehen. Die Geschlechtsorgane der männlichen Küken zeigten Missbildungen. Es traten Verweiblichung, Änderung des Geschlechterverhältnisses, erhöhte Mortalität von Embryonen und Küken, Wachstumsverzögerungen und Missbildungen auf. In toten Vögeln wurde eine hohe **PCB**-Konzentration gefunden. Die beschriebenen Schäden beruhen neben dem DDT auf dem Vorkommen von PCB. Bei der Flusseeeschwalbe fanden sich ebenfalls reproduktionstoxische Chemikalien wie Pestizide und PCB. Die Schlupfrate nimmt signifikant ab, über Missbildungen bei der Anlage von Geschlechtsorganen und Störungen im Brutverhalten wird berichtet [71,75].

Sogar die langfristige Abnahme der Seehund- und Robbenpopulation wird u.a. auf die verminderte Fruchtbarkeit durch **PCB**, **DDT**, **DDE** und verschiedenen **Schwermetalle** zurückgeführt. Bei den Jungtieren kommt es vermehrt zu Entwicklungsstörungen [71,75].

Bei Pumas (Floridapanther) in Florida wurden abnormale Entwicklungen und Fortpflanzung festgestellt. Da es sich um eine Restpopulation von nur 35 Tieren handelt, die einer hohen Belastung von **Organochlorverbindungen** und **Quecksilber** ausgesetzt ist, ist sie nicht überlebensfähig [75].

In Florida wurde die Vermännlichung weiblicher Fische beschrieben, die in durch Abwässer der Papierherstellung stark verschmutztem Flusswasser leben. An anderer Stelle wurde ebenfalls durch die Papierindustrie Schädigungen beobachtet, z. B. verzögerte Entwicklung, kleinere



Geschlechtsorgane, verminderte Fertilität, Männchen ohne Geschlechtsmerkmale, geringere Eigröße, erniedrigte Serumwerte von Östradiol und Testosteron [75].

An Salmoidenarten der Großen Seen traten im Vergleich mit Tieren der gleichen Art in der Pazifikregion Schilddrüsenvergrößerungen und Schädigungen der Fortpflanzung auf [75].

Bei weiblichen Seezungen wurde im Bereich starker Verschmutzungen mit aromatischen Kohlenwasserstoffen 1988 eine erhöhte Plasmaöstradiolkonzentration gefunden. Die Geschlechtsorgane waren z. T. verändert. Bei männlichen Fischen verringerte sich die Androgenkonzentration durch eine Veränderung des Steroidmetabolismus. Diese Effekte wurden durch **PCB** und Rohöl induziert [75].

Im Bereich einer Ölpest infolge eines Tankerunglücks war der Ovulationszyklus der Scholle gestört [75].

Diese Liste ließe sich noch beliebig fortsetzen.

Weltweit wird dieser Thematik verstärkt Aufmerksamkeit gewidmet, vor allem auch als Reaktion auf den Druck der Öffentlichkeit. In den USA sollen 15.000 Chemikalien nach einem US-EPA-Testprogramm kategorisiert werden. Die OECD wird ein Mindestuntersuchungsprogramm für 3.000 Stoffe festlegen, die auf (anti-) östrogene, (anti-) androgene und die Schilddrüse beeinflussende Effekte untersucht werden sollen. In Japan wurde ein Untersuchungsprogramm zur Erforschung potentieller hormonartiger Wirkungen von Chemikalien von der Regierung begonnen.

Von den ca. 105.000 Stoffen, die in Deutschland vermarktet werden können, sind nur ca. 40.000-50.000 Stoffe in größeren Mengen im Einsatz. Trotz der Vielzahl von Stoffen ist bisher nur ein verschwindend geringer Anteil systematisch auf ökotoxikologische Wirkungen untersucht worden. Die in der Regel verwendeten Tests sind auch nicht zum Nachweis von endokrinen Wirkungen gedacht, so dass bisher hormonelle Potentiale einzelner Stoffe eher per Zufall aufgefallen und beschrieben wurden [51].

Oft wird vernachlässigt, dass endokrine Stoffe in erster Linie ein Abwasserproblem sind. Erst in zweiter Linie werden sie zu einem Gewässerproblem und danach möglicherweise zu einem Trinkwasserproblem. Die beobachteten negativen Auswirkungen auf Wasserorganismen wurden bei hohen Konzentrationen der betreffenden Stoffe beschrieben. Bisher wurden keine Effekte durch endokrine Stoffe im Trinkwasser beobachtet [73]. Daher bezieht sich die Problematik eher auf den Bereich Wasser als Ökosystem und Lebensraum, weniger auf Wasser als Trinkwasser. Auf der anderen Seite kann man natürlich nicht ausschließen, dass östrogenartige Stoffe ins Trinkwasser gelangen und gesundheitliche Beeinträchtigungen beim Menschen hervorrufen.

Es gibt noch viele offene Fragen, die umfangreiche Forschungsaktivitäten und Förderungsprogramme rechtfertigen. Aufgrund der derzeitigen Datenlage kann man davon ausgehen, dass die Wirkungen der endokrinen Umweltschadstoffe für den Menschen eher gering einzuschätzen sind. Es handelt sich jeweils um sehr geringe Wirkungsstärken und minimale „Umweltkonzentrationen“, die wesentlich geringer als die der körpereigenen Hormone ist. Dr. Greim von der BUA kommt zu dem Ergebnis: „Es ist noch keine abschließende Bewertung möglich, die Bedeutung endokrin wirksamer Substanzen für die menschliche Gesundheit scheint jedoch geringer zu sein, als bislang befürchtet.“ [78]. Für die Umwelt jedoch können ernste Schäden durch Akkumulation entstehen. Hier reichen auch oft schon geringe Spuren von schädlichen Umweltchemikalien aus, ein Ökosystem nachhaltig negativ zu beeinflussen, wie Beobachtungen an Tieren zeigen.

### 4.3. Relevante Wirkstoffe

**Endokrine Stoffe** sind allgemein Stoffe mit einer Wirkung auf das endokrine System. Sie wirken als Botenstoffe zwischen den verschiedenen Organen eines Organismus und gelangen vom jeweiligen Bildungsort über den Kreislauf an alle Stellen des Körpers. Östrogene haben die Eigenschaft, die mitotischen Aktivitäten im Gewebe des weiblichen Genitaltraktes zu stimulieren. Eine Substanz, die diese Reaktion direkt auslöst, wird als **Östrogen** definiert [72].

Es ist auch denkbar, dass erst die Metaboliten von Xenobiotika endokrin wirksam werden. Ebenso möglich ist der Fall, dass Steroidkonjugate in Gewässer gelangen und von Nichtzielorganismen aufgenommen werden. Deren endogene Hydrolyseprodukte können dann endokrine Wirkungen zeigen [79]. Es muss zwischen Stoffen, für die im Tierversuch eine endokrine Wirkung sicher nachgewiesen wurde, und solchen Stoffen, bei denen Hinweise auf solche Wirkungen vorliegen, unterschieden werden. Der Versuch einer Definition führt zu den Begriffen „endocrine disrupter“ und „potential endocrine disrupter“ [60]:

hormonelle Disruptoren ( <i>endocrine disrupters</i> )	Stoffe, die nachweislich Schäden hervorrufen
potenziell hormonelle Disruptoren ( <i>potential endocrine disrupters</i> )	Stoffe, die aufgrund ihrer strukturellen Eigenschaft, Rezeptorbindungsstudien oder Zelltests verdächtig sind, hormonelle Systeme zu beeinflussen

Nach derzeitigem Kenntnisstand gibt es über 200 Chemikalien, deren hormonelle Wirksamkeit bekannt ist. Eine Studie des UBA hat gezeigt, dass es weiterhin noch mehrere hundert Stoffe gibt, für die in der Literatur Hinweise auf hormonelle Wirksamkeit vorliegen [60]. Die Vielzahl der endokrin wirksamen Stoffe lässt sich nach der Herkunft in zwei Bereiche einteilen:

1.	Technosphäre	PSM Industriechemikalien synthetische Östrogene Arzneimittel Kosmetika
2.	Biosphäre	Phytoöstrogene Mykoöstrogene natürliche Östrogene

In der folgenden Übersicht sind die Stoffe zusammengestellt, die entweder nachgewiesen endokrin wirksam sind oder bei denen ein endokrines Potential stark vermutet wird. Bei den aufgeführten Stoffen wurde die östrogene Wirkung eher zufällig durch ihr Vorkommen in der Umwelt oder durch Kontaminationsprobleme im Labor erkannt. Man muss davon ausgehen, dass es noch viele nicht identifizierte Chemikalien mit endokriner Wirkung gibt, da es derzeit kaum Testverfahren zur Ermittlung hormoneller Potentiale gibt [70]. Es gibt große Wissenslücken zu Wirkungsstärke und oft auch zur Wirkungsart (östrogen, androgen...) der einzelnen Substanzen.

Tabelle 6: Stoffe mit endokriner Wirkung (verändert und ergänzt aus [71,72])

Stoffe mit endokriner Wirkung	
1. PSM	<p>Herbizide (Atrazin, Alachlor, Amitrol, Metrobuzin, Nitrofen, Trifluralin, Triazine)</p> <p>Fungizide (Benomyl, Carbendazin, Hexachlorbenzol, Mancozeb, Maneb, Metiram-Komplex, Tributylzinn, Zineb, Ziram)</p> <p>Insektizide (Aldrin, DDT, DDD, DDE, Dieldrin, <math>\alpha</math>-Endosulfan, <math>\beta</math>-Endosulfan, Heptachlor, <math>\beta</math>-HCH, Lindan, Kepon, Methoxychlor, Phosmet, Toxaphen, Carbaryl, Chlordan, H-Epoxide, Malathion, Methomyl, Oxychlordan, Mirex, Parathion, synthetische Pyrethroide, Transnonachlor)</p> <p>Akarizide (Dicofol)</p> <p>Nematozide (Aldicarb, Dibromchlorpropan)</p> <p>andere Pestizide (Chinalphos, 2,4-Dichlorphenol)</p> <p>Organophosphate</p>
2. Industriechemikalien	<p>Schwermetalle (Cd, Pb, Hg)</p> <p>PCB, PBB, PCDD, PCDF, PCP</p> <p>Dibenzodioxine, Dibenzofurane, DDT</p> <p>Alkylphenole (4-Nonylphenol, 4-Oktylphenol, 4-Nonylphenoxyacetat, 4-Nonylphenoxydiethoxylat)</p> <p>Benzophenon</p> <p>Bis-(2-ethylhexyl)adiapat (DEHA)</p> <p>Bisphenol A</p> <p>p-Hydroxyacetophenon, p-Hydroxybenzoesäure</p> <p>Bisphenol a-Demethacrylat</p> <p>Butylbenzol, t-Butylhydroxyanisol</p> <p>Nitrotoluol, Phenolrot</p> <p>Phthalate (Butylbenzylphthalat, Di-n-butylphthalat)</p> <p>Polychlorierte Hydroxybiphenyle</p> <p>Organozinnverbindungen</p> <p>3,4-Dichloranillin</p> <p>Alkylphenoylethoxyate und Abbauprodukte</p> <p>Phthalatester, Styrol</p>
3. synthetische Östrogene	<p>DES</p> <p>17-<math>\alpha</math>-Ethinylestradiol, 17-<math>\beta</math>-Ethinylestradiol, Ethinylestradion</p> <p>17<math>\beta</math>-Östradiol-17-acetat, 17<math>\beta</math>-Östradiol-3-benzoat, Östradiol-17-valerat</p> <p>Mestranol, Hexestrol</p>
4. Arzneimittel	Diethylstilbestrol, Ethinylestradiol, Östradiol, Tamoxifen
5. Kosmetika	??
6. Phytoöstrogene	<p>Isoflavone (Daidzein, Genistein)</p> <p>Lignane (Enterolacton, Enterodiol)</p> <p>Coumestrol, Campesterol, Equol, Butin, Citral, Formononetin</p> <p>Luteolin, Naringenin, Panoferol, Quercetin</p> <p>Tetrahydrocannabinol, Indolcarbinole</p> <p>resorcyclische Laktone, <math>\beta</math>-Sitosterol, <math>\beta</math>-Sitosteron</p> <p>Ergosterin, Stigmasterin</p>
7. Mykotoxine	Zearalenon, $\alpha$ - und $\beta$ -Zearanlenol
8. natürliche Östrogene	17 $\alpha$ -Östradiol, 17 $\beta$ -Östradiol, Östron, Östriol



Stoffe mit endokriner Wirkung	
9. Androgene/Gestagene	4-Androsten-3,17-dion, cis-Androsteron, trans(epi)-Androsteron, 3β-Hydroxy-5β-androstan-17-on, trans-Dehydroandrosteron, 3α-Hydroxy-5β-androstan-17-on Testosteron, 17α-Methyltestosteron 20α-Hydroxy-4-pregnen-3-on Pregnenolon, Progesteron, 11α-Hydroxyprogesteron Norethisteron
10. Antiöstrogene	Indol-3-carbinol (Naturstoff), Indol [3,2-b]carbazol (Naturstoff) PCB (koplanare Kongenere), PAK Polychlorierte Dibenzodioxine und Dibenzofurane (PCDD/PCDF)
11. Sonstiges	Schimmelpilzstoffwechselprodukte Cholesterin

#### 4.4. Stoffdaten zu endokrin wirkenden Industriechemikalien

Es gibt eine Reihe von Veröffentlichungen zu den als endokrin eingestuften Industriechemikalien mit Angaben zu Herstellungsmengen, Verwendungszweck, Eintragspfaden in aquatische Systemen und soweit bekannt auch toxikologischen und ökotoxikologischen Daten. Einige Beispiele sollen kurz erwähnt werden:

1. Der Forschungsbericht des Umweltbundesamtes „Substanzen mit endokriner Wirkung in Oberflächengewässern“ [80] enthält die bisher in der wissenschaftlichen Literatur beschriebenen synthetischen Chemikalien mit endokriner Wirkung mit Angaben zur Art der Aktivität { (anti-) östrogen, (anti)- androgen}, Wirkungspotenz und Untersuchungsmethoden (in vivo und in vitro). Weiterhin sind Messdaten sowie Angaben zu Herkunft, Verwendung und Umweltverhalten der einzelnen Stoffe enthalten.
2. A. Gies gibt in „Umweltbelastungen durch endokrin wirksame Stoffe“ [51] eine Sammlung von Informationen zu Alkylphenolen, Alkylphenoethoxykylaten, Phtalaten, Dioxinen, PCB's und Pestiziden in Hinblick auf das endokrine Potential.
3. Im UBA-Text „Umweltchemikalien mit endokriner Wirkung“ [76] sind negative Auswirkungen von organischen Zinnverbindungen, DDT und den nichtionischen Tensiden Alkylphenol, Polyethoxylate und Nonylphenol auf Wasserorganismen zusammengefasst. Weiterhin sind einige Produktionsmengen und Umweltkonzentrationen von Abbauprodukten der nichtionischen Tenside genannt.
4. In einem Übersichtsbeitrag „Anthropogene Substanzen mit unerwünschter Östrogenwirkung“ [70] werden folgende Einzelsubstanzen näher betrachtet: Alkylphenole, Bisphenol A, Phtalate, Butylhydroxyanisol (BHA), Benzophenon, Bis-(2-ethylhexyl)adipat (DEHA), Butylbenzol, Nitrotoluol, Pestizide, DDT und Metaboliten, Endosulfa, Lindan, Dicofol, 2,4-Dichlorphenol, Toxaphen, PCB.
5. In der Literaturzusammenstellung für den DVGW-Arbeitskreis „Arzneimittel“ [81] finden sich auch Angaben zu Hormonen, endokrin wirkenden Umweltstoffen (Pestizide, Industriechemikalien, Naturstoffe mit endokriner Wirkung). Ein sehr ausführliches

Literaturverzeichnis und eine Übersicht über Artikel aus der Tagespresse sowie andere Pressemitteilungen ergänzen diese Arbeit.

6. Im Bericht der Hessischen Landesanstalt für Umweltschutz „Orientierende Messungen zu gefährlichen Stoffen“ – Landesweite Untersuchungen auf organische Spurenverunreinigungen in hessischen Fließgewässern, Abwässern und Klärschlämmen 1991-1996 [82] sind unter anderem Stoffdaten zu Nonylphenol, Zinnorganika, PCB, Anilinen und Phthalsäureestern enthalten. Das betrifft vor allem Informationen zu Herkunft, Umweltverhalten und Toxizität.

#### 4.5. Mengen und Eintrittspfade von endokrinen Stoffen

Zu den hormonell wirksamen Stoffen sind wie für die Arzneimittelwirkstoffe keine genauen Verwendungs- oder Herstellungsmengen bekannt. Die Mengen können derzeit nur geschätzt werden, da Produktions- und Verschreibungsmengen endokriner Stoffe als Medikamente nicht zugänglich sind und hormonell wirksame Stoffe auch über die Nahrung in größeren Mengen aufgenommen und ausgeschieden werden.

Abschätzungen, welche Konzentrationen in der Umwelt auftreten, können zum Beispiel anhand einer Formel aus der EU Draft Guideline III/5504/94 erfolgen. Sie soll hier anhand des Eintrages von Ethinylestradiol in Kläranlagen und Oberflächengewässer kurz erläutert werden. Die Abschätzung kann analog auch für andere Stoffe und Medien durchgeführt werden [83].

$$PEC [g/l] = A * (100 - R) / 365 * P * V * D * 100$$

PEC [g/l]	Predicted Environmental Concentration
A [kg/Jahr]	voraussichtliche höchste Produktionsmenge in einem EU-Staat* (hier geschätzter Verbrauch von Ethinylestradiol, ca. 50 kg/Jahr)
R [%]	Schwundrate für Verluste (hier Eliminationsrate, ca. 50 %)
P	Einwohnerzahl in dem betreffenden Staat (hier Deutschland, ca. 80 Millionen)
V [m <sup>3</sup> /Tag]	Verdünnungsfaktor beim Übergang vom Abwasser zum Oberflächengewässer (hier ca. 10)

Es ergibt sich  
und  
 $PEC_{\text{Ethinylestradiol}} = 5 \times 10^{-10} \text{ kg/m}^3 = 0,5 \text{ ng/l}$  für Oberflächengewässer  
 $PEC_{\text{Ethinylestradiol}} = 5 \text{ ng/l}$  für Kläranlagenabläufe.

\* Da die Produktionsmengen in der Regel nicht bekannt sind, wird die jeweilige geschätzte oder bekannte Verordnungsmenge eingesetzt.

Die Ergebnisse bewegen sich in jedem Fall in den in Gewässern tatsächlich gefundenen Größenordnungen. Sie hängen natürlich stark von der tatsächlichen Verordnungsmenge des Ethinylestradiols ab.

Es gibt weiterhin in der Literatur Schätzungen zu einzelnen Substanzen und einige Angaben zu endokrinen Stoffen, die als Arzneimittel eingesetzt werden. So wurden 1992 in Deutschland 116 Millionen Tagesdosen an Kontrazeptiva verordnet, 1993 waren es 263 Millionen Tagesdosen.

Östrogene wurden 1992 in 882 Millionen Tagesdosen verordnet, 1993 in 945 Millionen Tagesdosen [84]. Anhand der Tagesdosen lässt sich der Eintrag ungefähr ermitteln.

Die Eintragspfade endokriner Stoffe sind grundsätzlich ähnlich denen der Arzneimittel. Besonderheiten ergeben sich im Hinblick darauf, dass neben der bestimmungsgemäßen Anwendung von Medikamenten auch der Aufnahmeweg über die Nahrung eine wesentliche Rolle spielt. In der Abbildung 4 sind die wichtigsten Eintragspfade über den Menschen in das kommunale Abwasser dargestellt.

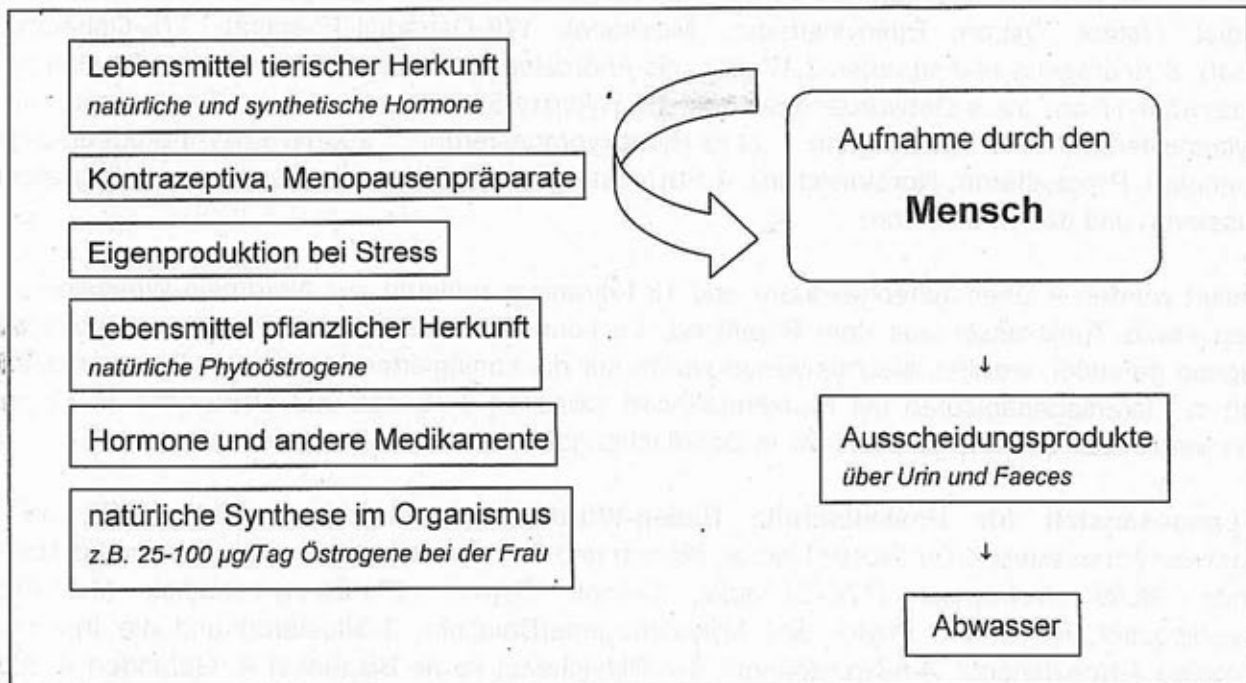


Abb. 4: Eintragspfade endokriner Stoffe

Vom Abwasser gelangen die endokrinen Substanzen und ihre Metaboliten über die bereits beschriebenen Wege in die Oberflächengewässer sowie ins Grund- und möglicherweise auch ins Trinkwasser (Siehe Kapitel 2.3.).

#### 4.6. Bisherige Untersuchungen und Ergebnisse

**Merz et al. [83]** untersuchten das Vorkommen von Estron und Estradiol, (natürliche Östrogene) sowie Ethinylestradiol und Mestranol (synthetische Östrogene, Kontrazeptiva) in Kläranlagenabläufen. Estron und Estradiol waren in allen Kläranlagen nachweisbar. Die Maximalkonzentration lagen bei 2,6-12,4 ng/l. Ethinylestradiol lag immer unterhalb der Bestimmungsgrenze, aber bei einer Nachweisgrenze von 0,5 ng/l war dieser Stoff in 50 % der Proben detektierbar. Mestranol konnte dagegen in keiner Probe gefunden werden.

**Lange et al. [39]** berichten über Untersuchungen zum Vorkommen von Bisphenol A und seinen Abbauprodukten p-Hydroxyacetophenon und p-Hydroxybenzoesäure im Grundwasser in Baden-Württemberg. Dazu gab es bisher noch keine Daten, systematischen Untersuchungen oder flächendeckende Messwerte. Es wurden 1998 erste experimentelle Daten im Grundwasser an 24 Messstellen des Grundwassermessnetzes in Baden-Württemberg erhoben, an denen entweder ein direkte (Abwassersammler, Kläranlage) oder indirekter Abwassereinfluss (Uferfiltrat) vorliegt. 12



Messstellen lagen im Einflussbereich von Abwassersammlern, 5 auf dem Betriebsgelände von Kläranlagen und 7 enthielten Uferfiltrat von Vorflutern, die durch Kläranlagenabläufe belastet sind. Die Ergebnisse zeigten einen positiven Befund an Bisphenol A nur an 4 Messstellen (17 %). Die Konzentrationen lagen bei 90-260 ng/l. Die Metaboliten wurden nicht nachgewiesen. Diese Untersuchungen erfolgten im Auftrag der Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württembergs und sind im Bericht „Grundwasserüberwachungsprogramm, Ergebnisse der Beprobung 1998“ enthalten [40].

**Wegener et al. [64]** untersuchten das Vorkommen folgender Stoffe: 8 Östrogene (17 $\alpha$ -Ostradiol, 17 $\beta$ -Östradiol, Östriol, Östron, Ethinylöstradiol, Mestranol, 17 $\beta$ -Östradiol-17-acetat, 17 $\beta$ -Östradiol-3-benzoat), 8 Androgene (4-Androsten-3,17-dion, cis-Androsteron, trans(epi)-Androsteron, 3 $\beta$ -Hydroxy-5 $\beta$ -androstan-17-on, trans-Dehydroandrosteron, 3 $\alpha$ -Hydroxy-5 $\beta$ -androstan-17-on, Testosteron, 17 $\alpha$ -Methyltestosteron), 5 Gestagene (11 $\alpha$ -Hydroxyprogesteron, 20 $\alpha$ -Hydroxy-4-pregnen-3-on, Pregnenolon, Proge-steron, Norethisteron), 4 Phytoöstrogene ( $\beta$ -Sitosterin, Campesterol, Ergosterin, Stigmasterin) und das Cholesterin.

Analysiert wurden 9 Oberflächengewässer und 13 Kläranlagenabläufe aus Nordrhein-Westfalen und Hessen sowie Trinkwässer aus dem Rheinland. Es konnten keine natürlichen oder synthetischen Östrogene gefunden werden. Nachgewiesen wurde nur die konjugierten Metabolite (Glucuronidform) Östron in Kläranlagenabläufen mit Konzentrationen zwischen 8-76 ng/l und Östriol mit 34-42 ng/l. Östron wurde auch als einzige Substanz in Oberflächengewässern mit 4-6 ng/l analysiert.

Die **Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg [36]** untersuchte 1998 an 4 Fließgewässermessstellen der Flüsse Neckar, Körsch und Donau mit Abwasseranteilen von 20-100 % folgende Stoffe: Östrogene (17 $\beta$ -Östradiol, Östriol, Östron, 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol, Mestranol, Diethylstilbestrol, Hexestrol), Phyto- und Mykoöstrogene(Daidzein,  $\beta$ -Sitosterol) und die Industriechemikalien 4-Nonylphenol, 4-n-Nonylphenol, 4-n-Oktylphenol sowie Bisphenol A. Gefunden wurden Daidzein im Konzentrationsbereich von 400-1300 ng/l,  $\beta$ -Sitosterol mit 1900-2900 ng/l, 4-Nonylphenol vereinzelt bis 520 ng/l und Bisphenol A vereinzelt bis 99 ng/l.

Eine Untersuchung zur Belastung bayerischer Oberflächengewässer durch synthetische Östrogene von **Kalbfus [85]** zieht 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol als Leitsubstanz heran. Er führt eine theoretische Maximalabschätzung der Mengenbilanz (ohne die Metaboliten des 17 $\beta$ -Estradiols, Östron und Östriol) durch:

1. Annahme (Ausscheidung von Ethinylestradiol)

- 40 % der Bevölkerung eines Flussgebietes nehmen jeweils 30  $\mu$ g als tägliche Indikationsmenge auf
- es wird der „worst case“ Fall angenommen (kein Metabolismus, 100 % Ausscheidung, keine Adsorption, kein Abbau in der Kläranlage)
- für den Main (bei 150 m<sup>3</sup>/sec Abfluss) liegt die erwartete Konzentration bei 2,5 ng/l

2. Annahme (Ausscheidung von natürlichen Hormonen)

- für die natürlichen Hormone erfolgt eine tägliche Sekretion von 40  $\mu$ g pro Person
- erwartete Maximalkonzentration liegt bei 1,2 ng/l

Daraus folgt, dass die synthetischen Östrogene gegenüber den natürlich ausgeschiedenen Östrogenen eine untergeordnete Rolle spielen. Die anschließenden praktischen Untersuchungen im

freien Fließgewässer ergaben keine positiven Befunde von Ethinylestradiol. In Kläranlagen lagen die Konzentrationen nur knapp oberhalb der Bestimmungsgrenze und werden mit 0,3-05 ng/l angegeben.

Eine weitere Untersuchung bayerischer Oberflächengewässer auf Nonylphenole **von Zellner und Kalbfuß [86]** 1995 ergab je nach Bevölkerungsdichte und Industriestruktur Konzentrationen von 4-iso-Nonylphenol unterhalb von Kläranlagen von 100-400 ng/l. Auf unbelasteten Fließstrecken liegen die Konzentrationen bei 10-80 ng/l, wobei im Mittel ein Rückgang der Konzentrationen von 50 % gegenüber den Jahren 1988-1991 zu beobachten ist. In Kläranlagenabläufen lagen die Konzentrationen bei 200-900 ng/l, wobei auch hier ein Rückgang im Vergleich zu den Jahren 1988-1991 zu sehen ist.

**Spengler et al. [87]** beschäftigten sich mit schwer abbaubaren Stoffen mit endokriner Wirkung im Abwasser von Kläranlagen. Dabei wurden 8 Xenoöstrogene, 2 Phytoöstrogene und 5 Östrogene untersucht. Die Konzentrationen der Xeno- und Phytoöstrogene bewegte sich im Bereich von 10-2000 ng/l. Im einzelnen nachgewiesen wurden Di-n-Butylphthalat, Benzylbutylphthalat, Bisphenol A, Genistein,  $\beta$ -Endosulfan,  $\beta$ -Sitosterol, 4-Nonylphenol und 4-Nonylphenoxyacetat. Die Konzentrationen der natürlichen und synthetischen Östrogenen lagen zwischen 2-10 ng/l.

Das **Institut für Seenforschung der LfU [77]** in Langenargen führte 1996 und 1997 Untersuchungen zu Arzneimittelrückständen durch. Untersucht wurden der Bodensee-Obersee und die Zuflüsse Argen und Schussen. Von 57 überprüften Wirkstoffen und Metaboliten konnten in der Schussen 13 Stoffe in mindestens einer Probe nachgewiesen werden. Im Obersee wurden nur die beiden Wirkstoffe Clofibrinsäure und Carbamazepin gefunden. Der Bodensee hat ein Einzugsgebiet von ca. 11.500 km<sup>2</sup> und dient als Vorfluter für mehr als 50 Kläranlagen. Der Eintrag von Arzneimitteln und endokrinen Stoffen erfolgt einerseits direkt über die Kläranlagen und indirekt über die Zuflüsse der Flüsse und Bäche. Da der Bodensee eine große Bedeutung als Trinkwasserreservoir, Biotop und Fläche für Freizeit und Erholung darstellt, ist ein umfassender Gewässerschutz um so wichtiger.

Untersuchungen von **Stumpf et al. [84]** auf Östron, Östradiol, Östriol, 17-Ethinylestradiol, Mestranol, Östradiol-17-valerat,  $\beta$ -Sitosterol in 20 Kläranlagen, verschiedenen Oberflächengewässern und Trinkwässern ergaben folgende Ergebnisse: In Kläranlagen wurden alle Stoffe mit einer maximalen Konzentration von 21 ng/l gefunden. In Fließgewässern wurden nur für Mestranol,  $\beta$ -Sitosterol und 17-Ethinylestradiol positive Befunde ermittelt. Die Konzentrationen lagen bei Mestranol zwischen 1-4 ng/l, bei  $\beta$ -Sitosterol zwischen 20-56 ng/l und für Ethinylestradiol unter 5 ng/l. Im Trinkwasser war nur  $\beta$ -Sitosterol mit 20-65 ng/l nachweisbar.

Bei Untersuchungen von **Schlett und Pfeiffer [65]** in Oberflächengewässern wurde von den untersuchten Steroidhormonen nur das 17 $\alpha$ -Ethinylöstradiol gefunden. Die Konzentrationen lagen unter 10 ng/l. Im Trinkwasser konnten nur Konzentrationen um die Bestimmungsgrenze von 1 ng/l nachgewiesen werden. Der Parameterumfang umfasste 11 Stoffe, 6 Androgene (Androsteron, Androstanolon, Eoitestosteron, Androstendion, Norethisteron, Dehydroepiandrosteron), ein Östrogen (17 $\alpha$ -Ethinylöstradiol) und 4 Gestagene (Pregnenolon, Progesteron, Hydroxyprogesteron, Pregnen-20 $\alpha$ -ol-3-on).

Die **Hessische Landesanstalt für Umweltschutz [82]** führte 1991-1996 landesweit orientierende Messungen zu organischen Spurenverunreinigungen in hessischen Fließgewässern, Abwässern und Klärschlämmen durch. Es wurden unter anderem auch die als endokrin geltenden Stoffe Nonylphenol, Zinnorganika, PCB, Aniline (3,4-Dichloranilin) und verschiedenen Phthalsäureester (Dibutylphthalat und DEHP) untersucht. Die Daten beziehen sich meist auf Konzentrationen in Sedimenten,

Schwebstoffen, kommunalen und industriellen Klärschlämmen. Wenn möglich, wurde ein bundesweiter Vergleich vorgenommen, um die erhobenen Messwerten einzuordnen und zu bewerten.

In Oberflächengewässern wurden keine Nonylphenole gefunden, aber folgende Vergleichswerte genannt: im Rhein (Basel bis Düsseldorf) lagen die Konzentrationen überall  $<0,1 \mu\text{g/l}$ , im Main wurden Konzentrationen von 38-120 ng/l als Mittelwert nachgewiesen. In hessischen Fließgewässern waren Aniline nur im Main und Rhein nachweisbar, dabei lagen die Konzentrationen der meisten Substanzen unterhalb von 50 ng/l. Industrielle Kläranlagenabläufe enthielten 1991/1992 unterschiedliche Anilinderivate in Konzentrationen von 0,1-13  $\mu\text{g/l}$ . Als Vergleichswerte konnten nur Angaben von 1990-1993 herangezogen werden, die für alle Aniline Konzentrationen kleiner  $0,1 \mu\text{g/l}$  nannten. Im Main lagen die Konzentrationen in Wochenmischproben immer unterhalb von  $0,05 \mu\text{g/l}$ .

1992 lag die Konzentration von Dibutylphthalat in hessischen Fließgewässern zwischen  $<0,1$  und  $0,7 \mu\text{g/l}$ . Im Ablauf von industriellen Kläranlagen waren Phthalate im Bereich von  $0,1-1 \mu\text{g/l}$  enthalten. In zwei Fällen traten Werte von 25-34  $\mu\text{g/l}$  an Dibutylphthalat und DEHP auf. In kommunalen Kläranlagen bewegten sich die Werte für Phthalate 1990 zwischen  $<0,5$  bis  $3 \mu\text{g/l}$ .

Vergleichswerte existieren für Nordrhein-Westfalen. 1991/1992 wurden im Rhein für Dibutylphthalat  $0,2 \mu\text{g/l}$  (Median) und für DEHP  $0,5 \mu\text{g/l}$  (Median) gemessen.

In der folgenden Tabelle sind die Untersuchungsergebnisse der beschriebenen Projekte und weiterer Literaturangaben zusammengefasst:

Tabelle 7: Messwerte für endokrine Stoffe in verschiedenen aquatischen Matrices

Stoff	Matrix	Konzentration	Literatur
Östradiol	landwirtschaftliches Abwasser	135-150 ng/l	Shore et al. (1993) [73]
	Kläranlagenablauf	6,5-50 ng/l	Shore et al. (1993) [73]
	Oberflächenwasser nach Sandfiltration	2,7 ng/l	Shore et al. (1993) [73]
	Grundwasser	0,12-0,42 ng/l	Rurainski et al. (1977) [83]
	landwirtschaftliches Abwasser	135-350 ng/l	Shore et al. (1993) [83]
	kommunales Abwasser	54-135 ng/l	Shore et al. (1993) [83]
	Kläranlagenablauf	6,5-50 ng/l	Shore et al. (1993) [83]
	Kläranlagenzulauf	10 ng/l (Median)	Tabak et al. (1981) [83]
	Kläranlagenablauf	10 ng/l (Median)	Tabak et al. (1981) [83]
	Kläranlagenablauf	0-21 ng/l	Stumpf et al. (1996) [83]
	Kläranlagenablauf	max. 2,6 ng/l	Merz et al. (1997) [83]
	Kläranlagenablauf	max. 21 ng/l	Stumpf et al. (1996) [84]
	Rohwasser, Grundwasser und Trinkwasser	0-0,94 ng/l	Rurainski et al. (1977) [73]
	Kläranlagenablauf	2-10 ng/l	Spengler et al. (1999) [87]
Ethinylöstradiol	Rohwasser aus Oberflächenwasser	3 ng/l	Anonym (1996) [73]
	Trinkwasser	max. 15 ng/l	Anonym (1996) [73]
	Abwasser	0,3-0,5 ng	Kalbfus (1995) [73]
	Rohwasser, Grundwasser und Trinkwasser	0-22,5 ng/l	Rurainski et al. (1977) [73]
	Kläranlagenablauf	300-810 ng/l	UBA (1995) [73]
	Rohwasser aus Oberflächenwasser	0-15 ng/l	UBA (1995) [73]
	Grundwasser	0,85-3,18 ng/l	Rurainski et al. (1977) [83]



Stoff	Matrix	Konzentration	Literatur
Ethinylöstradiol	Oberflächengewässer	<10 ng/l	Schlett u. Pfeiffer (1996) [65]
	Trinkwasser	1 ng/l	Schlett u. Pfeiffer (1996) [65]
	Fließgewässer	0,3 ng/l	Rathner et al. (1979) [83]
	Trinkwasser	< 1 ng/l	Rathner et al. (1979) [83]
	Kläranlagenzulauf	1210 ng/l (Median)	Tabak et al. (1981) [83]
	Kläranlagenablauf	810 ng/l (Median)	Tabak et al. (1981) [83]
	Kläranlagenablauf	< 7 ng/l	Aherne et al. (1989) [83]
	Flusswasser	2-15 ng/l	Aherne et al. (1989) [83]
	Reservoir	1-3 ng/l	Aherne et al. (1989) [83]
	Trinkwasser	< 5 ng/l	Aherne et al. (1989) [83]
	Kläranlagenablauf	17 ng/l (Median)	Stumpf et al. (1996) [83]
	Oberflächengewässer	< 0,2 ng/l	Kalbfus (1997) [83]
	Kläranlagenablauf	0,3-0,5 ng/l	Kalbfus (1997) [83]
	Kläranlagenablauf	max. 15 ng/l	Ternes et al. (1999) [64]
	Kläranlagenablauf	2-5 ng/l	Spengler et al. (1999) [87]
	Kläranlagenablauf	< 0,5 ng/l	Merz et al. (1997) [83]
	Kläranlagenablauf	0,3-0,5 ng/l	Kalbfus (1997) [85]
	Kläranlagenablauf	max. 62 ng/l , 17 ng/l (Median)	Stumpf et al. (1996) [84]
Fließgewässer	< 5 ng/l	Stumpf et al. (1996) [84]	
Mestranol	Kläranlagenzulauf	1210 ng/l	Tabak et al. (1981) [83]
	Kläranlagenablauf	1050 ng/l	Tabak et al. (1981) [83]
	Fließgewässer	1-4 ng/l	Stumpf et al. (1996) [84]
	Kläranlagenablauf	max. 20 ng/l, 4 ng/l (Median)	Stumpf et al. (1996) [84]
	Kläranlagenablauf	4 ng/l	Stumpf et al. (1996) [83]
Östron	Fließgewässer	< 2 ng/l	Ternes et al. (1999) [88]
	Kläranlagenablauf	max. 12,4 ng/l, 4,3 ng/l (Median)	Merz et al. (1997) [83]
	Kläranlagenablauf	1->10 ng/l	Spengler et al. (1999) [87]
	Kläranlagenablauf	8-76 ng/l	Wegener et al. (1999) [88]
Östriol	Kläranlagenablauf	34-42 ng/l	Wegener et al. (1999) [88]
	Oberflächengewässer	4-6 ng/l	Wegener et al. (1999) [88]
Bisphenol A	Grundwasser	90-260 ng/l	Lange et al., LFU (1999) [39,40]
	Kläranlagenablauf	10-500 ng/l	Spengler et al. (1999) [87]
	Fließgewässer	max. 99 ng/l	LFU (1999) [36]
β-Sitosterol	Fließgewässer	1900-2900 ng/l	LFU (1999) [36]
	Kläranlagenablauf	max. 402 ng/l, 89 ng/l (Median)	Stumpf et al. (1996) [84]
	Fließgewässer	20-56 ng/l	Stumpf et al. (1996) [84]
	Kläranlagenablauf	500-2000 ng/l	Spengler et al. (1999) [87]
	Trinkwasser	20-65 ng/l	Stumpf et al. (1996) [84]
Nonylphenol	Fließgewässer	max. 520 ng/l	LFU (1999) [36]
	Oberflächengewässer unterhalb von Kläranlagen	100-400 ng/l	Zellner u. Kalbfus (1997) [86]
	Oberflächengewässer	10-80 ng/l	Zellner u. Kalbfus (1997) [86]

Stoff	Matrix	Konzentration	Literatur
Nonylphenol	Kläranlagenablauf	100-2000 ng/l	Spengler et al. (1999) [87]
	Kläranlagenablauf	200-900 ng/l	Zellner u. Kalbfus (1997) [86]
	Oberflächengewässer	<100 ng/l	HLfU (1991-96) [82]
	Oberflächengewässer	38-120 ng/l (Mittelwert)	HLfU (1991-96) [82]
4-Nonylphenolacetat	Kläranlagenablauf	500->2000 ng/l	Spengler et al. (1999) [87]
Phthalate	industrielle Kläranlage	100-1000 ng/l	HLfU (1991-96) [82]
Dibutylphthalat	Fließgewässer	<100-700 ng/l	HLfU (1991-96) [82]
	industrielle Kläranlage	25-34 µg/l	HLfU (1991-96) [82]
	Fließgewässer	200 ng/l (Median)	HLfU (1991-96) [82]
DEHP	industrielle Kläranlage	25-34 µg/l	HLfU (1991-96) [82]
	Fließgewässer	500 ng/l (Median)	HLfU (1991-96) [82]
Di-n-butylphthalat	Kläranlagenablauf	100-2000 ng/l	Spengler et al. (1999) [87]
Benzylbutylphthalat	Kläranlagenablauf	100-500 ng/l	Spengler et al. (1999) [87]
Anilline	Fließgewässer	<50 ng/l	HLfU (1991-96) [82]
	Industrieller Kläranlagenablauf	100-1300 ng/l	HLfU (1991-96) [82]
β-Endolufan	Kläranlagenablauf	10-100 ng/l	Spengler et al. (1999) [87]
Genistein	Kläranlagenablauf	<10-100 ng/l	Spengler et al. (1999) [87]
Daidzein	Fließgewässer	400-1300 ng/l	LfU (1999) [36]
natürliche Östrogene	Kläranlagenablauf	max. 70 ng/l	Ternes et al. (1999) [88]

Auch im Ausland werden zahlreiche Untersuchungen durchgeführt. In Österreich gab es im April 1996 erstmals ein Symposium, bei dem Wissenschaftler und Vertreter der öffentlichen Verwaltung zum Thema „Umweltchemikalien mit hormoneller Wirkung - Eine Standortbestimmung in Österreich“ an einem Tisch saßen. Ziel war es, einen Überblick über den derzeitigen Wissensstand zu geben, einen Meinungs- und Gedankenaustausch zu ermöglichen und zukünftigen Forschungs- und Handlungsbedarf zu formulieren. Folgende Vorhaben wurden formuliert [89]:

1. Entwicklung geeigneter Testsysteme zur Identifizierung dieser Substanzen in der Umwelt
2. Erhebung der regionalen Belastungssituation und Bewertung des Gefährdungspotentials
3. Epidemiologische Untersuchungen über Zusammenhänge von hormonellen Stoffeigenschaften und Krebsentwicklung bzw. Fruchtbarkeitsstörungen
4. Mitwirkung an internationalen Projekten und Forschungsvorhaben (z. B. Beteiligung an Analyse-, Screening- und Monitoringprogrammen)

Einige Untersuchungen beziehen sich auch auf endokrin wirkende Stoffe in Klärschlämmen, die aber hier nur am Rande erwähnt werden sollen. Zum Beispiel wurden einige hochtoxisch wirkende zinnorganische Verbindungen in Bereich von 75-150 µg Sn/kg gefunden. Tributylzinn (IV) und seine Verbindungen gehören nachweislich zu den endokrin wirksamen Substanzen und sind darüber hinaus extrem schädlich für Organismen und die Umwelt [90]. In einem anderen Bericht werden für Tributylzinn Konzentrationen im Klärschlamm von 1-2 mg/kg Trockensubstanz genannt. Nonylphenole wurden im Bereich von <5 bis > 100 mg/kg gefunden [91]. Insgesamt gesehen liegen für Klärschlämme und Böden wesentlich weniger Messwerte vor als im aquatischen Bereich, so dass die Datenlage mehr als ungenügend ist. Die Probennahme und Analytik ist für diesen Bereich matrixbedingt auch sehr kompliziert. Weitere Untersuchungen zum Vorkommen von Sterolen (z. B. β-Sitosterol) in Klärschlämmen von Abwasserbehandlungsanlagen finden sich in [92]. Dort sind auch

Messwerte für die Jahre 1991-1993 sowie Angaben zur Analytik enthalten. Der Nachweis erfolgte mit TMS/SFE und GC/MS.

Es gibt Abbauprobversuche zu natürlichen und synthetischen Östrogenen. Untersuchungen zeigten, dass freie Östrogene natürlichen Ursprungs, wie zum Beispiel 17 $\beta$ -Östradiol über das Zwischenprodukt Östron innerhalb von 7 Tagen vollständig abgebaut wurden. Östron selbst wurde ebenfalls schnell abgebaut. Das synthetische Östrogen Ethinylestradiol wurde dagegen in einem Zeitraum von 12 Tagen nur zu 15 % abgebaut. Für Mestranol konnte kein Abbau beobachtet werden. Die synthetischen Östrogenen weisen offenbar eine höhere Persistenz auf. Das Abbauverhalten der Östrogenglucuronide zeigt, dass die Glucuronidbindung mikrobiell sehr schnell spaltbar ist [88].

In einem Gutachten „Kleinkläranlagen - Leistungsfähigkeit und Auswirkungen auf das Grundwasser -“ werden Abschätzungen für den Eintrag von endokrinen Stoffen in das Grundwasser dargestellt [93]. Die Untersuchungen wurden anhand der Bodenpassage von 17-Ethinylestradiol, Nonylphenol und verschiedenen Tributylzinnverbindungen durchgeführt. Ein Ergebnis war die Feststellung, dass der Boden ein hohes Reinigungsvermögen für Nonylphenol besitzt. Weiterhin wurde dargestellt, dass endokrine Stoffe sich nur mit geringer Wahrscheinlichkeit im Boden anreichern. Der Boden verfügt über ein Rückhaltevermögen, weist aber ein hohes Eliminationspotential gegenüber organischen Schadstoffen auf. Mit einer Grundwasserbelastung in der Größenordnung von Oberflächengewässern und Kläranlagenabläufen ist daher nicht zu rechnen.

Kaiser et al. [94] untersuchten Einträge von Stoffen in Böden und berücksichtigten dabei auch die als endokrin geltenden Organozinnverbindungen, Phthalate, Nonylphenol sowie Reinigungs- und Desinfektionsmittel, Tierarzneimittel und Futterzusatzstoffe.

#### 4.7. Metabolismus und Wirkungen von endokrinen Stoffen im Organismus

Der Metabolismus von endokrinen Stoffen erfolgt über biochemische Umwandlungsprozesse, in denen die Ausgangssubstanz meistens weniger wirksam und besser löslich wird. Diese Entgiftung und Löslichkeitsverbesserung tritt aber nicht in allen Fällen auf. Deshalb unterscheidet man eher in Transformations- und Konjugationsreaktionen. Sie können einzeln oder auch hintereinander ablaufen.

Häufige Transformationsreaktionen sind:

- Oxidation durch Cytochrom-P-450-Enzyme
- Oxidation durch nichtmikrosomale Enzyme
- Reduktion
- Hydrolyse

Konjugationsprozesse laufen in der Regel als folgende Reaktionen ab:

- Glucuronidierung
- Sulfatierung
- Acetylierung
- Kopplung mit Glycin
- Methylierung
- Konjugation mit Glutathion



Bei diesen Umwandlungsprozessen entstehen im Körper eine Vielzahl von Abbau- und Zwischenprodukten sowie neuen Verbindungen, die anschließend ausgeschieden werden. Über die dabei auftretenden Verbindungen im einzelnen ist nur bei wenigen Stoffen etwas bekannt. Darauf wird in Zukunft ein Forschungsschwerpunkt liegen, da auch die Metaboliten zu den unerwünschten Umweltschadstoffen gehören können. Weitere Details zu den chemischen Prozessen sind in der Literatur enthalten [8].

Das Hormonsystem arbeitet neben dem vegetativen Nervensystem als ein weiterer Regulationsmechanismus bei Mensch und Tier. Die hormonelle Steuerung erfolgt über Informationen, die in Form der Hormonstruktur verschlüsselt sind und übertragen werden. Das hormonale System ist im wesentlichen für die längerdauernde Steuerung der Zellfunktionen zuständig. Die biologische Hormonwirkung beim Menschen findet hauptsächlich an Rezeptorproteinen statt. Das Östrogen geht eine Wechselwirkung mit diesem Rezeptor ein und löst dadurch eine Reihe verschiedener Ereignisse aus, die an verschiedenen Stellen des Körpers stattfinden. Zielorgane sind neben den Fortpflanzungsorganen das Zentrale Nervensystem, Leber, Niere, Immunsystem, Herz-Kreislaufsystem und die hormonell gesteuerten Drüsen (Nebenniere, Bauchspeicheldrüse). Die Signalsubstanzen erreichen diese Organe über das Blut. Xeno-, Phytoöstrogene, Industriechemikalien und andere endokrine Stoffe können in diesen Prozess eingreifen. Sie binden an dem Rezeptorprotein und stören bei der Hormonsynthese, bei Ausschüttung, Transport, Wirkung und Metabolismus. Detaillierte Ausführungen zur Wirkungsweise von Steroidhormonen, Östrogenen und synthetischen Östrogenen auf das menschliche Hormonsystem finden sich in der Literatur [z.B. 5,7,8,9,83]. Je nach Hormonwirkung unterscheidet man:

Agonisten	Stoffe, die die natürliche Östrogenwirkung nachahmen
Antagonisten	Stoffe, die am Hormonrezeptor binden und die Bindung der natürlichen Östrogene verhindern (z.B. PCDD, PCDF, PCB, PAK)
Androgene	Stoffe, die den Androgen-Rezeptor blockieren, z. B. für das männliche Hormon Testosteron

Man kann die Hormone auch nach ihrem Bildungsort (Nebennieren-, Nebennierenrinden-, Nebennierenmark-, Hypophysen-, Schilddrüsen-, Nebenschilddrüsen-, Pankreasdrüsen-, Sexualhormone, Gastrointestinale Hormone und Gewebshormone) oder ihrer chemischen Struktur (Steroide, Peptide) einteilen.

Östrogene bewirken entscheidende biologische Effekte während der embryonalen und kindlichen Entwicklung. Die körpereigenen Östrogene sind an der vorgeburtlichen sexuellen Differenzierung, an der Entwicklung der weiblichen Geschlechtsorgane in der Pubertät und an der Regulation des Menstruationszyklus im Erwachsenenalter beteiligt. Sie wirken speziell durch die Stimulation der Teilungsaktivität von Zielzellen in den weiblichen Fortpflanzungsorganen [69]. Der durchschnittliche Serumspiegel beträgt 0,6 pg/ml bei Mädchen und nur 0,08 pg/ml bei Jungen. Bereits eine kurzfristige Dosis von 25-100 ng/kg Östradiol täglich verstärkt die Geschwindigkeit des Knochenwachstums von Kindern messbar. Das spricht für eine sehr niedrige Wirkungs-dosis [95]. Daraus ist wenigstens für die empfindlichen Entwicklungsphasen (Embryonalphase mit sexueller Differenzierung, Kindheit mit niedrigem endogenen Östrogenspiegel [70]) des Menschen ein humantoxisches Risiko bei Vorhandensein geringer Spuren synthetischer Östrogene abzuleiten. Die Wirksamkeit von Industriechemikalien mit bekannter Wirkschwelle liegt um 2-6 Größenordnungen unter der der natürlichen Hormone. Einige Stoffe können sich jedoch im Körper anreichern [60].

Der menschliche Organismus verfügt gegenüber exogenen Stoffen über Schutzmechanismen. Sie treten auch bei endokrinen Stoffen auf. Ob die unerwünschte Hormonwirkung der Fremdstoffen

zum Tragen kommt, hängt vom östrogenen Milieu der Zielzelle ab. Es ist in der Regel so stark, dass die unerwünschte Östrogenwirkung vernachlässigt werden kann. Eine Kompensation durch die Wirkung von Antiöstrogenen ist ebenfalls möglich [69].

Hormone sind biologische hochaktive Stoffe, die bereits in sehr kleinen Konzentrationen wirken. Zum Beispiel reicht bereits eine Tagesdosis von 30-50 µg Ethinylestradiol aus, um als Kontrazeptivum zu wirken. Fortpflanzungsstörungen bei männlichen Regenbogenforellen wurden bereits ab einer Konzentration von 0,1-0,5 ng/l Ethinylestradiol beschrieben [83].

Untersuchungen zeigen, dass die Wirkungsintensität von synthetischen Chemikalien im Vergleich zu endogenen Hormonen wesentlich geringer ist. Die Stoffe 4-Octylphenol und Bisphenol A haben z. B. eine 3.000 bzw. 30.000 fach geringere Wirkungsintensität als das körpereigene Östradiol. (Sonnenschein et. al., 1995) Das Ethinylestradiol hat eine 1000 fach höhere östrogene Potenz als die Industriechemikalien [84]. Geht man davon aus, dass über die Nahrung nur sehr geringe Mengen dieser Stoffe aufgenommen werden, ist eine biologisch signifikante Wirkung nicht zu erwarten [72]. Die Wirkung der exogenen Substanzen ist auch im Vergleich zu den therapeutisch eingesetzten Hormonen verschwindend gering.

Die meisten Xenobiotika mit endokriner Wirkung sind aufgrund ihrer chemischen Struktur als weniger persistent einzustufen als die auch umweltrelevanten CKW. Da sie aber ubiquitär verbreitet sind und praktisch chronisch zugeführt werden, ist eine „steady state“-Konzentration beim Menschen nicht auszuschließen [70].

Großes Aufsehen erregte eine Veröffentlichung der Arbeitsgruppe von McLachlan in Science (Arnold et. al., 1996), in der gezeigt wurde, dass in einem In-Vitro-System aus Hefen die Wirkung zweier einzeln schwach wirksamer Östrogene in Kombination tausendfach höher war. Diese Versuche konnten nicht bestätigt werden, obwohl es andere Forschungsgruppen und McLachlan selbst wiederholt versucht haben. 1997 wurden die Ergebnisse und alle daraus gezogenen Schlussfolgerungen offiziell widerrufen [72].

Phytoöstrogene sind östrogen wirksame Pflanzeninhaltsstoffe. Sie weisen eine relativ hohe biologische Wirksamkeit auf. Die Isoflavone haben zum Beispiel eine 40millionenfache Wirkungsintensität als die Organochlorverbindungen. Verglichen mit den natürlichen Östrogenen beträgt die Wirkstärke von 17-β-Östradiol ein Hundertstel bis ein Tausendstel [72]. Phytoöstrogene werden über die Nahrung in größeren Mengen aufgenommen, daher ist mit Wirkungen im menschlichen Organismus durchaus zu rechnen. Diadzein ist zum Beispiel in Sojabohnen bis zu 1 g/kg Trockengewicht enthalten. Je nach Ernährungsgewohnheiten liegen die geschätzten täglichen Aufnahmemengen über die Nahrung bei 25 mg-1 g pro Tag [96]. Das ist gegenüber den geschätzten Mengen an tatsächlich aufgenommenen endokrinen synthetischen Stoffen wesentlich mehr.

#### 4.8. Analytik und Anreicherungsverfahren

Es gibt bisher keine normierten Verfahren für die Analytik der als endokrin eingestuften Substanzen. Die wesentlichen Schwierigkeiten liegen in der Vielzahl der Stoffe und ihrer Metaboliten, in der extremen Matrixabhängigkeit (Boden, Abwasser, Klärschlamm, Trink-, Oberflächen-, Grundwasser, biologische Gewebeproben) und den sehr kleinen Konzentrationen bei extrem hoher Wirksamkeit. Eine niedrige Bestimmungsgrenze von 1-10 ng/l wird in der Literatur oft angegeben. Zu den speziellen Problemen gehört die Identifikation der endokrin wirksamen Stoffe. So werden beispielsweise die synthetischen Steroide Östradionbenzoat, Östradiolvalerianat und Östradiol-17-acetat vom

menschlichen Organismus zu Östradiol metabolisiert. Diesen Stoff stellt der Körper aber selbst auch endogen her, so dass mit der Umweltanalytik nicht zwischen den Rückständen der körpereigenen Hormone und den synthetischen Steroiden dieser Gruppe in Abwasserproben unterschieden werden kann [79].

Im Folgenden werden einige Verfahren zur Bestimmung von Steroidhormonen und endokrin wirkenden Stoffen kurz vorgestellt. Die wichtigsten Verfahren sind GC/MS und LC/MS mit Variationen. Die Anreicherungs- und Derivatisierungstechniken unterscheiden sich zum Teil erheblich in Bezug auf Materialien, Vorgehensweise, Interner Standard, Methoden zum clean-up usw.

### **Bestimmung von Bisphenol A und seinen Metaboliten sowie weiteren Xenoöstrogenen**

Ein Verfahren zur Bestimmung von Bisphenol A (BG 50 ng/l), p-Hydroxyacetophenon (50 ng/l) und p-Hydroxybenzoesäure (100 ng/l) mit GC/MS und Derivatisierung mit einer hohen Bestimmungsgrenze [39]:

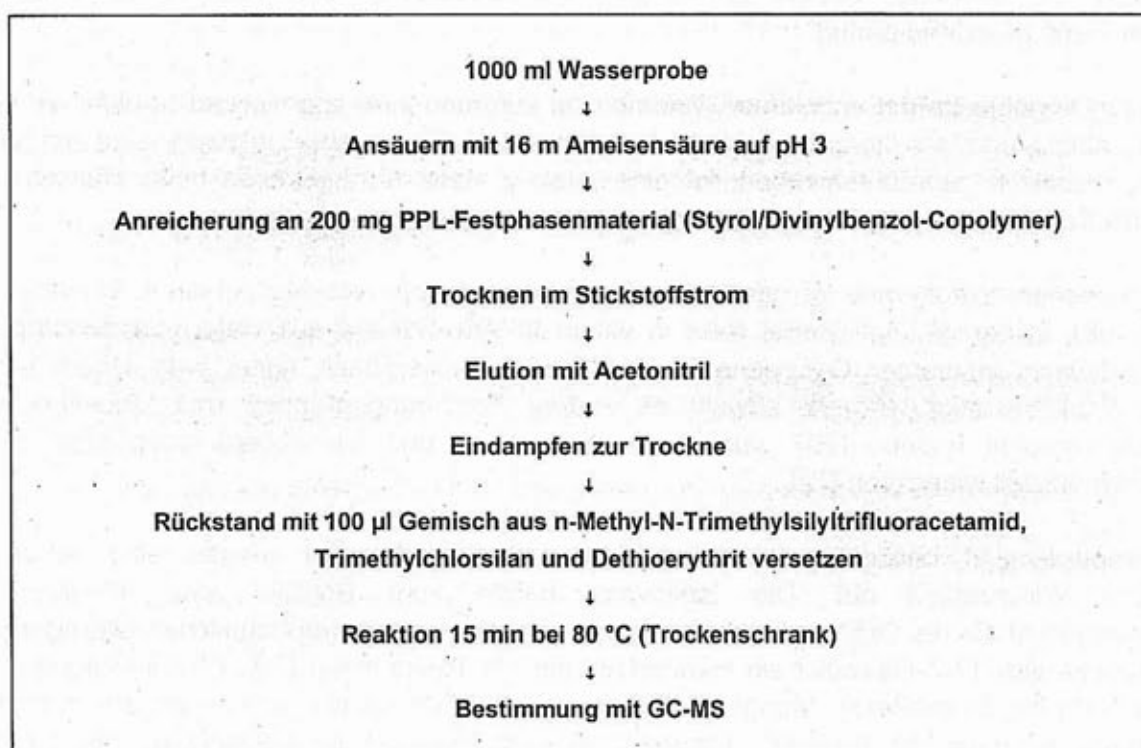


Abb. 5: Bestimmung von Bisphenol A und seinen Metaboliten (verändert aus [39])

Eine weitere Methode zur Analytik von Xenoöstrogenen eignet sich zur Bestimmung von Steroidhormonen, Alkylphenolen, Bisphenol A, Diethylstilbestrol (17- $\alpha$ -Ethinyloestradiol), Estradiol, Mestranol, Estron, 2-Hydroxy-Estron, Estriol, Androsteron, Diethylstilbestrol, Hexestrol, Bisphenol A, 4-n-Nonylphenol sowie technischem Nonylphenol [63].



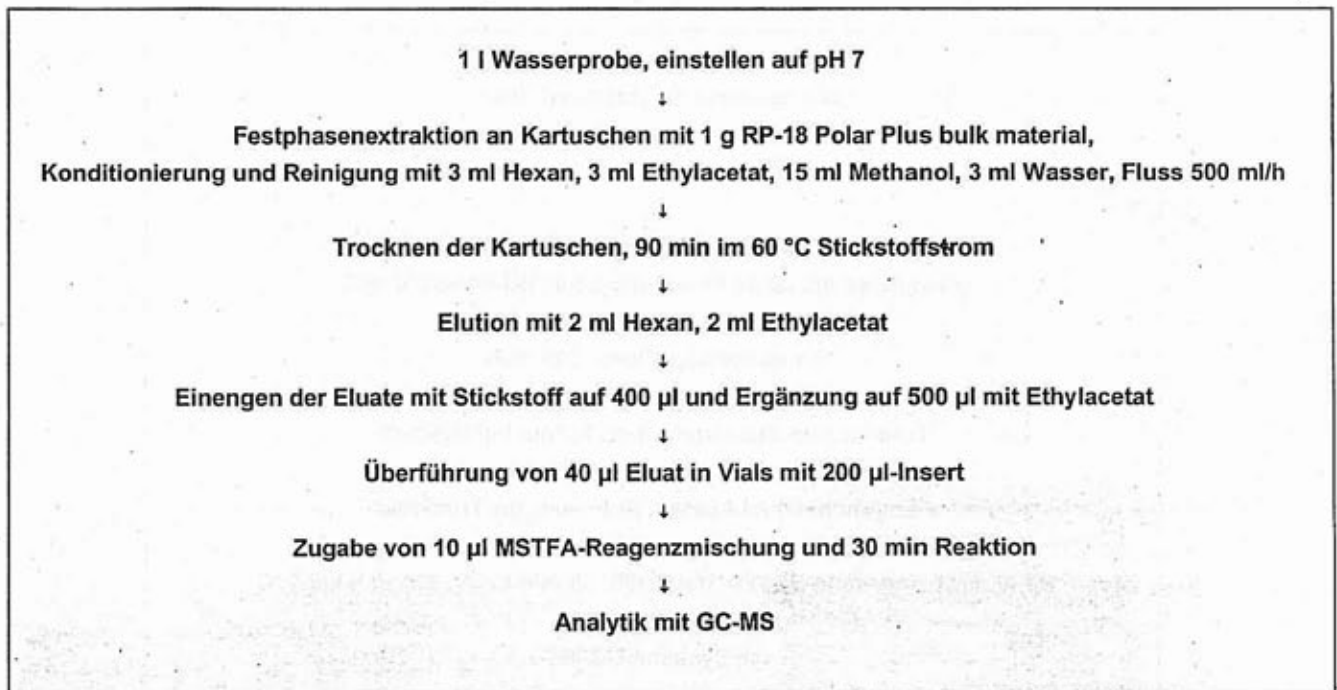


Abb. 6: Bestimmung von Xenööstrogenen in Wasser (verändert aus [63])

### Bestimmung von Steroidhormonen

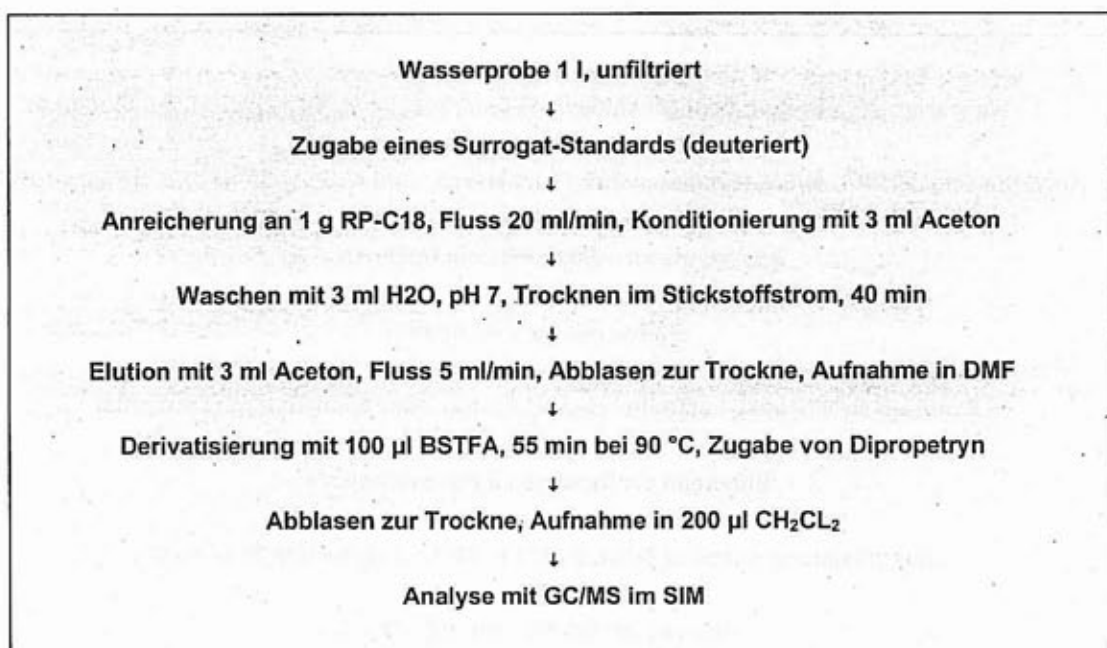


Abb. 7: Bestimmung von Steroidhormonen in Wasser (verändert aus [88])

Ein Analysenverfahren zur Bestimmung von Steroidhormonen in Trink- und Oberflächengewässern ermöglicht die Übertragung auf andere Matrices, Wirkstoffe und Gruppen. Ein Vorteil dieser Methode ist ein universeller Anreicherungsschritt, mit dessen Hilfe sich die Probenvorbereitung mit anderen Komponenten wie PSM verbinden lässt [65]. Der Parameterumfang umfasst 11 Stoffe: 6 Androgene (Androsteron, Androstanolon, Eoitestosteron, Androstendion, Norethisteron, Dehydroepiandrosteron), ein Östrogen (17 $\alpha$ -Ethinylöstradiol) und 4 Gestagene (Pregnenolon, Progesteron, Hydroxyprogesteron, Pregnen-20 $\alpha$ -ol-3-on).

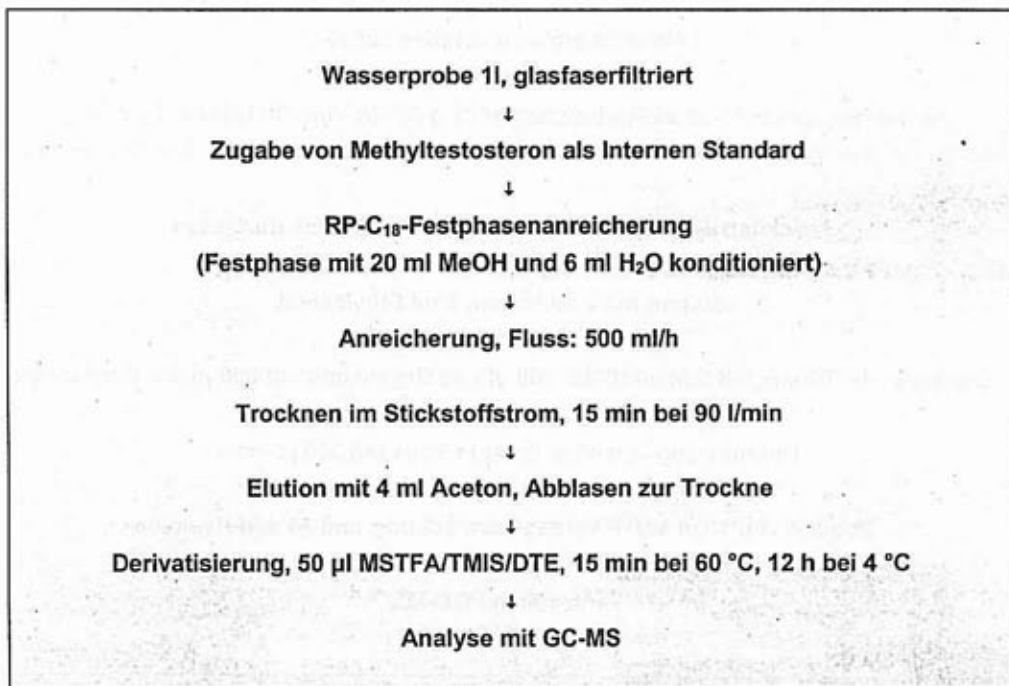


Abb. 8: Bestimmung von Steroidhormonen (verändert aus [65])

### Bestimmung von natürlichen und synthetischen Östrogenen

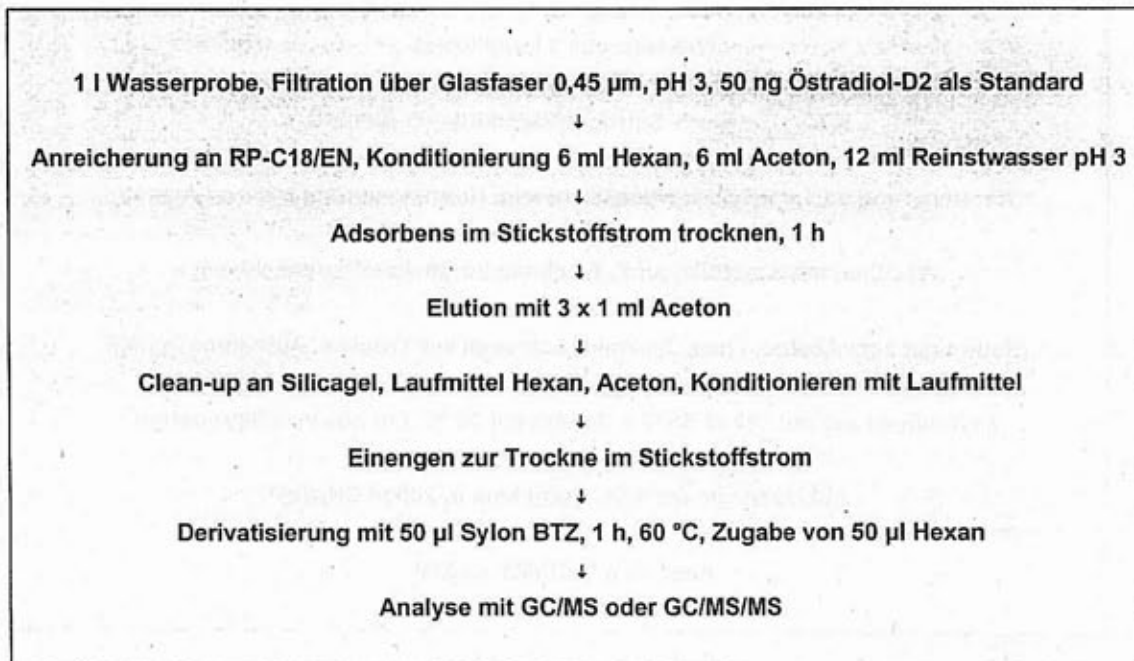


Abb. 9: Nachweis von Östrogenen in Kläranlagen (verändert aus [84])

Die Bestimmungsgrenzen liegen bei 1 ng/l für Östron, Östradiol, Östriol, Mestranol und 17-Ethinylestradiol, für Östradiol-17-valerat bei 5 ng/l und für  $\beta$ -Sitosterol bei 10 ng/l. Ethinylestradiol wurde bei einem anderen Verfahren mit HPLC/MS bei einer Bestimmungsgrenze von 2ng/l bestimmt. Zur Steigerung der Nachweisempfindlichkeit wurde ein GC-MS Verfahren entwickelt, welches eine Bestimmungsgrenze von 0,2 ng/l aufweist [85].

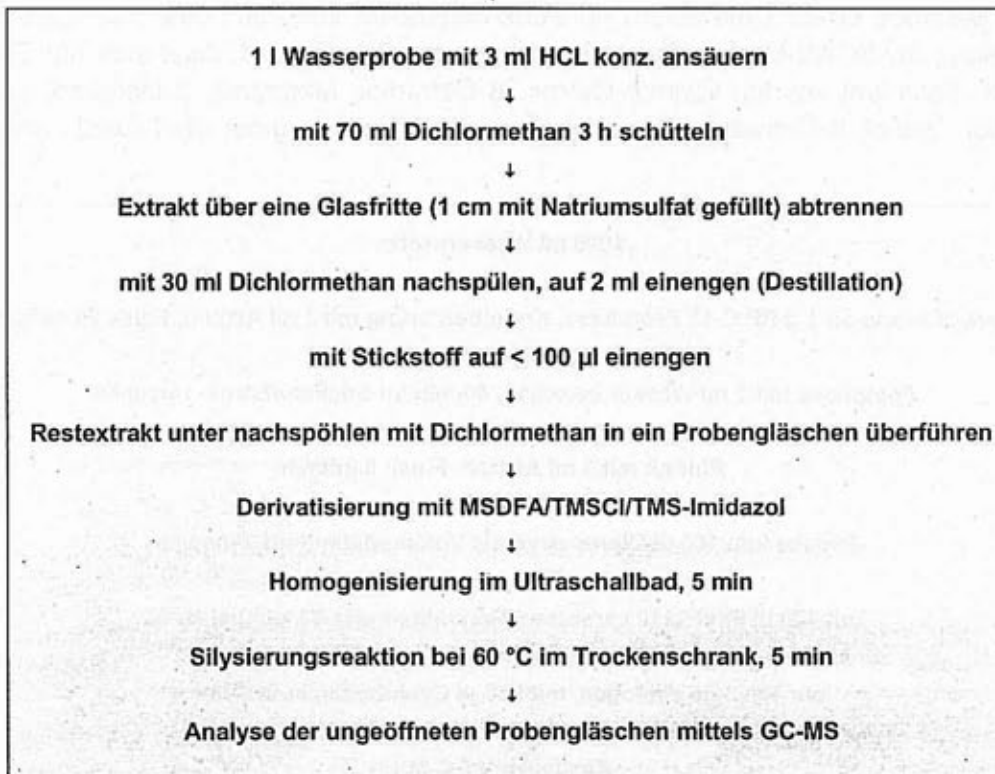


Abb. 10: Nachweis von Ethinylestradiol (verändert aus [85])

Ein anderes Verfahren ermöglicht den Nachweis von Estadiol, Estron, Ethinylestradiol, Mestranol [83]. Die Bestimmungsgrenze liegt bei 2 ng/l im Kläranlagenablauf.

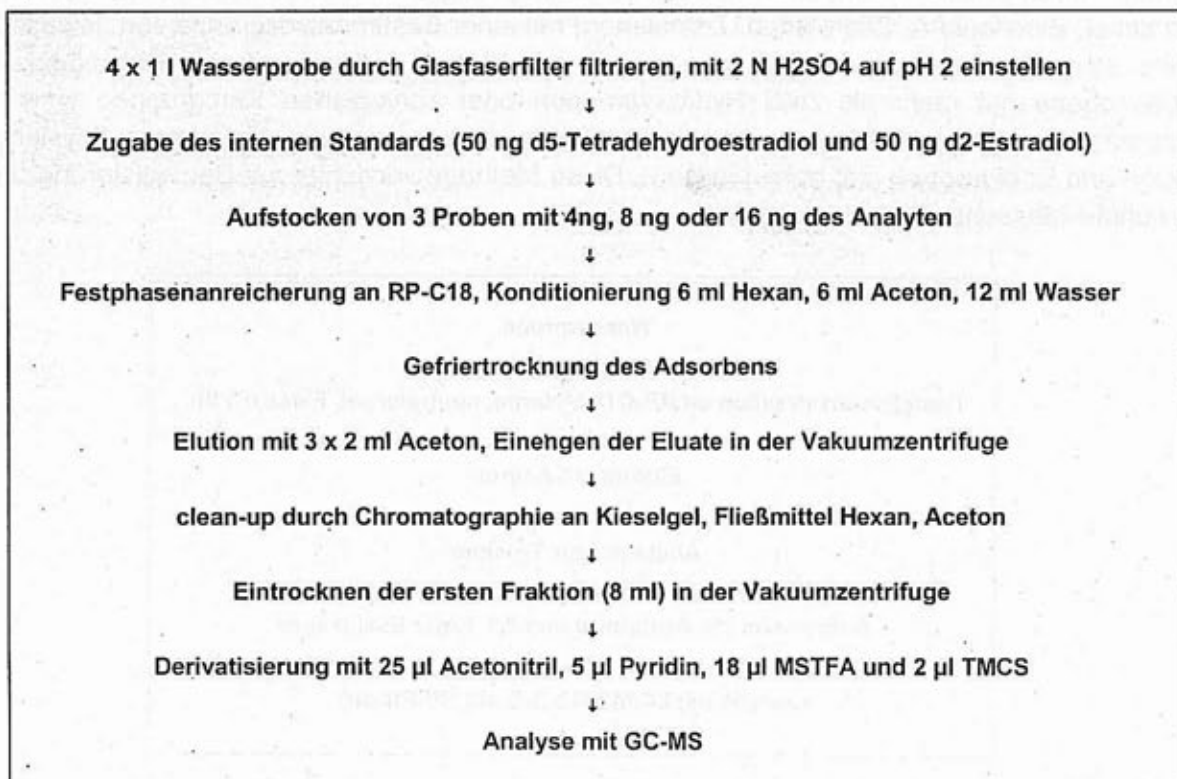


Abb. 11: Analyse von Sexualhormonen im Abwasser (verändert aus [83])



Die folgende Methode erreicht mit einem Anreicherungsfaktor von 2000 eine BG von 5 ng/l mit einer GC-MS-Kopplung im SCAN-Modus. Bei Verwendung der SIM-Technik lässt sich die Empfindlichkeit noch steigern. Bestimmt werden können Östron,  $\beta$ -Östradiol, Mestranol,  $\beta$ -Östradiol-17-acetat,  $17\alpha$ -Ethinylöstradiol, Östriol,  $\beta$ -Östradiol-3-benzoat. An einer Erweiterung der Stoffe wird gearbeitet [95].

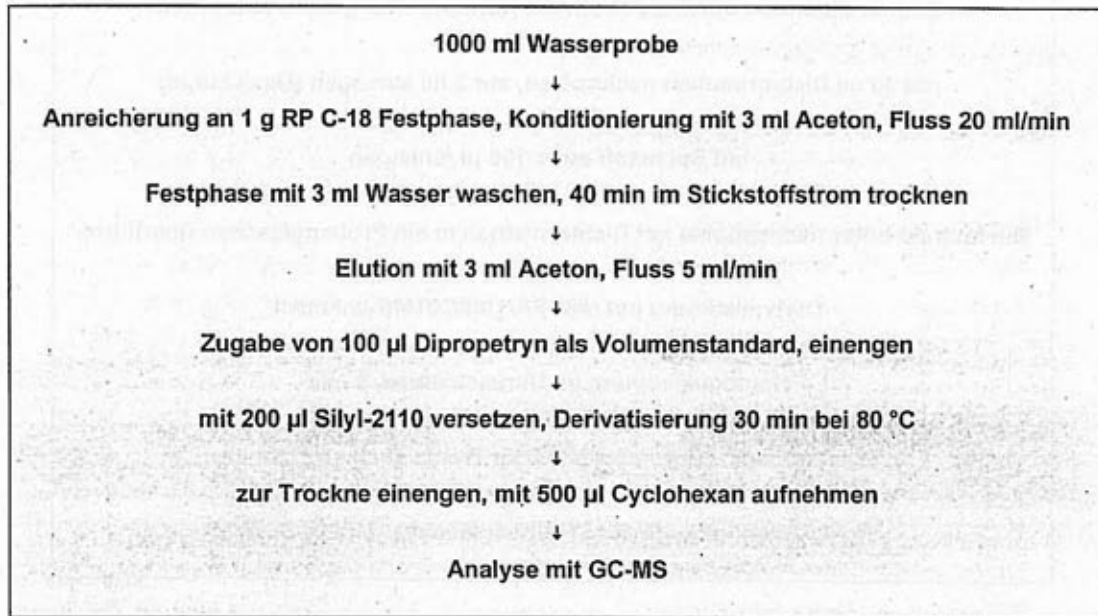


Abb. 13: Analytik von Östrogenen (verändert aus [95])

Ein Verfahren [96] mittels LC-Elektrospray Tandem MS Detektion detektiert Phytoöstrogene (Daidzein, Phloretin, Coumestrol, Naringenin, Genistein, Isoliquiritigenin, Formononetin,  $\alpha$ -Zearalanol,  $\alpha$ -Zearalenol, Biochanin A, Zearalanon, Zearalenon) mit einer Bestimmungsgrenze von jeweils 20 ng/l. Vorteile sind die Unempfindlichkeit gegenüber der Matrix und die hohe Reproduzierbarkeit. Phytoöstrogene mit mehr als zwei Hydroxygruppen oder konjugierten Ketogruppen sind mit der Gaschromatography nicht oder nur unvollständig erfassbar (wegen unvollständiger Silylierung der Hydroxy- und Enolgruppen und hohe Massen). Diese Methode verzichtet auf Derivatisierung und kann auch höhere Massenbereiche detektieren.

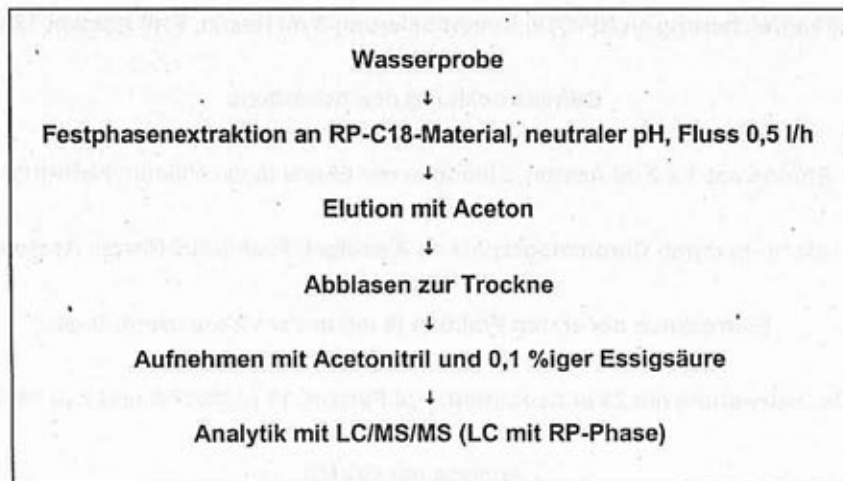


Abb. 14: Analytik von Phytoöstrogenen in Wasser mit LC/MS/MS [verändert aus [96]]

Im folgenden werden zwei Anreicherungsverfahren vorgestellt, die sich darin unterscheiden, dass für jede untersuchte Substanz ein anderer Interner Standard verwendet wurde [87].

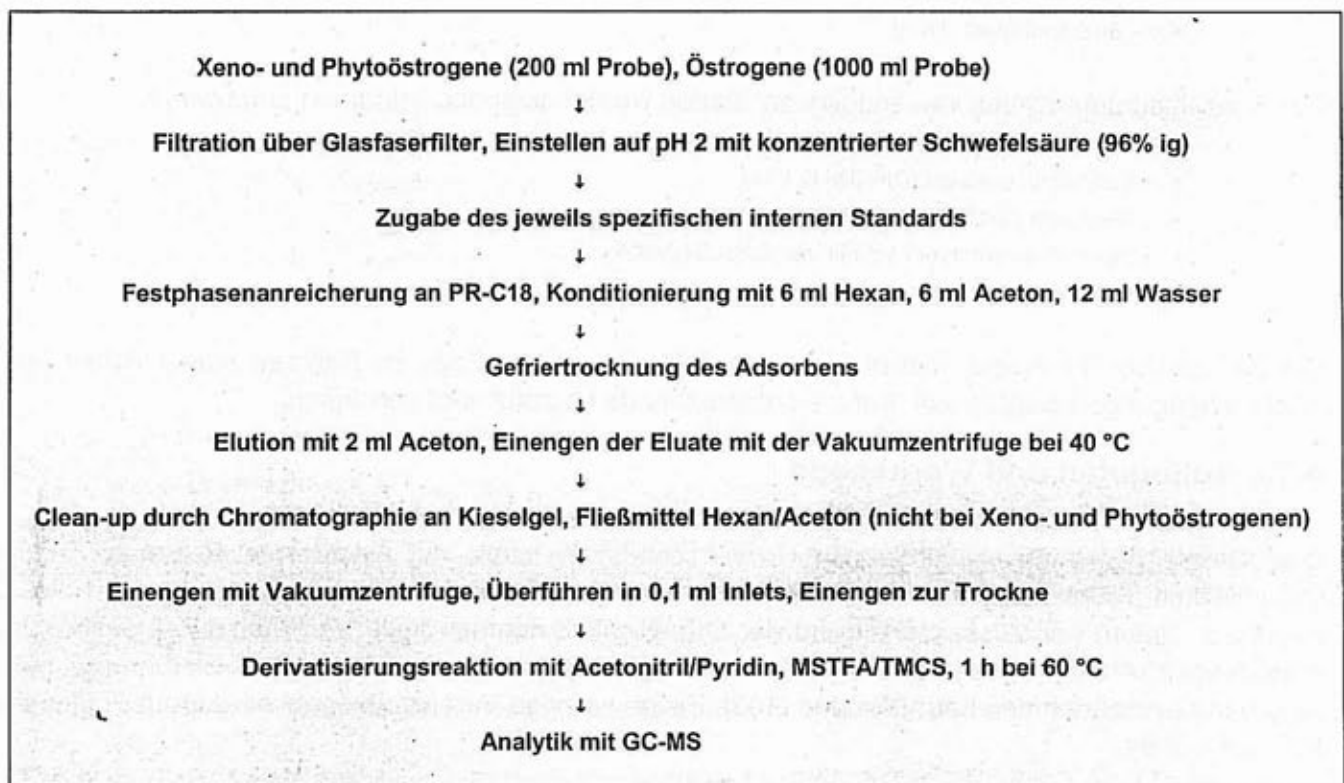


Abb. 12: Bestimmung östrogenen Substanzen im Abwasser von Kläranlagenabläufen (verändert aus [87])

## 4.9. Biologische Testmethoden

Neben der instrumentellen Analytik gibt es eine Vielzahl von biologischen Testverfahren, die mit Hilfe von Indikatororganismen die Auswirkungen von hormonell wirksamen Stoffen untersuchen. Es ist generell sinnvoll, beide Untersuchungsmethoden nebeneinander zu verwenden. Die etablierten Testsysteme für Fische erfassen Letalität, Wachstum und allgemeine Verhaltensänderungen. Es ist daher durchaus denkbar, dass die Tests für manche Chemikalien keine oder nur geringe Toxizitäten anzeigen, obwohl gravierende schädliche Einflüsse auf das Hormonsystem vorliegen [97]. Beispielhaft seien hier folgende Biotests erwähnt:

- Rezeptor- und Vitellogenin-Synthese zur Erfassung endokrin wirksamer Stoffe [79,97,98]
- in vitro-Bindungsassays am Östrogenrezeptor [69]
- Fischtests (Goldorfen) [95]
- Hefezellassay (Screeningtest) [95]
- in-vivo-Verfahren (Uterotrope Wirkung in Nagetieren) [70]
- in-vitro-Assays (Rezeptor- und DNA-Bindungsassays) [99]
- Proliferation von Brustkrebszellen [69,70,100]
- molekulare Tests (Stimulation der Transkriptionsaktivität in transfizierten Zellen) [69,70]
- Multigenerationstests mit Cypriden (Effekte von Fremdstoffen auf Fekundität und Fertilität) [77]
- Radiorezeptorassay [77]
- Rezeptorassay in Verbindung mit LC-MS als wirkungsbezogene Analytik [101]

- in vitro-Screening-Test für die Induktion der Vitellogenin-Synthese in Heptatozyten-Primärkulturen mit der RT-PCR-Methodik (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) zum Nachweis der mRNA von Vitellogenin [69,77]
- sonstige Biotests [102]

Zur Toxizitätsuntersuchung von endokrinen Stoffen werden folgende Verfahren angewandt:

- Leuchtbakterientest (DIN 38412 L34)
- Daphnien-Kurzzeittest (DIN 38412 L12)
- Algen-Zellvermehrungshemmtest (DIN-EN 28692)
- Daphnien-21 Tage-Reproduktionstest (OECD 202/II, Draft 03.95)

Die biologischen Methoden stellen ein eigenes Kapitel dar, auf das im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden soll. Auf die entsprechende Literatur wird verwiesen.

#### 4.10. Kolloquien und Workshops

Das Thema der endokrin wirksamen Umweltschadstoffe stößt auf wachsende Resonanz in der Öffentlichkeit. Nicht zuletzt die steigende Anzahl von Workshops und Kolloquien dokumentiert dieses Interesse. Neben der Wissenschaft und der Öffentlichkeit nehmen auch Vertreter aus Industrie und Abwasserwirtschaft daran teil, da auch sie von der drohenden Einführung von Regulierungsmaßnahmen betroffen sind [103]. Einige wichtige Veranstaltungen werden im Folgenden kurz vorgestellt.

Am 11. und 12. Dezember 1997 fand in Meersburg das 2. Statuskolloquium zum Thema „endokrin-aktive Stoffe im Bodensee“ statt [103]. Das Programm enthielt Vorträge unterschiedlicher Richtung, deren Themen als Anhaltspunkt für die derzeit aktuelle Diskussion wiedergegeben werden sollen [77]:

- „Die stoffliche Belastung baden-württembergischer Bodenseezuflüsse“
- „Alkylphenole in Agrarökosystemen“
- „Pharmaka-Rückstände – Neue Umweltchemikalien?“
- „Metabolismus und Ökotoxikologie von Fluorchinolonen“
- „Bachforellen-Rückgang im bernischen Mittelland“
- „Beeinflussung von Fischgewässern und ihren Lebensgemeinschaften durch gereinigte Abwässer im Kanton Luzern, Fallstudie: Suhre“
- „Forellenrückgang in der Schweiz: Untersuchungsansätze“
- „Erfassung endokrin aktiver Substanzen im aquatischen Milieu anhand von Labortests verschiedener Stufen der organisationellen Komplexität“
- „Umweltchemikalien mit hormonellen Wirkungen – Amphibien als Studienmodell“
- „Stoffe mit Wirkungen auf das endokrine System: - Forschungs- und Handlungsperspektiven“
- „Beurteilung der Umweltverträglichkeit von Stoffen durch die Behörde“
- „Hinweise auf endokrine Wirkungen aus Zulassungsunterlagen für Pflanzenschutzmittel“
- „Die Rolle der Metallothioneine bei der Cadmium-Anreicherung durch chronisch belastete Seesaiblinge aus Hochgebirgsseen“

Wichtige Ergebnisse und Untersuchungen, die auf dieser Veranstaltung vorgestellt wurden, sind im Kapitel Untersuchungen aufgeführt.



Am 17. und 18. April 1998 fand an der Technischen Universität Graz das 8. Seminar für Toxikologie statt. Thema dieser Veranstaltung war: „Hormonal wirksame Substanzen in Umwelt und Lebensmitteln: Vorkommen, Wirkungen und toxikologische Bewertung“. Das Seminar wendete sich an Amts- und Betriebsärzte, Techniker, Chemiker und Kollegen verwandter Fachrichtungen, die sich mit der Wirkung hormonaler Substanzen auf den Menschen und deren toxikologischen Bewertung befassen. Folgende Vorträge wurden angeboten [104]:

- Unerwünschte endokrine Wirkungen in der aquatischen Umwelt
- Unerwünschte endokrine Wirkungen beim Menschen: das synthetische Östrogen Diethylstilbestrol und Östrogene pflanzlicher Herkunft
- Doping mit Sexualhormonen
- Rezeptor-Hormon-Wechselwirkungen und ihre Bedeutung für die Wirkung
- Nachweisverfahren in vitro und in vivo
- Nachweismöglichkeiten in epidemiologischen Studien
- Pestizide und Industriechemikalien mit unerwünschter hormoneller Wirkung und ihr Vorkommen in Oberflächengewässern
- Verhalten von östrogenen Arzneimitteln in der Umwelt
- Mykotoxine mit hormonaler Wirkung
- Phthalate und Bisphenol-A-diglyceridethylester in Lebensmitteln
- Einsatz hormonaler Wirkstoffe in Lebensmitteln aus der Sicht des Produzenten
- Hormonale Wirkstoffe in der Tierernährung – Rückstände in Lebensmitteln tierischer Herkunft
- Natürlich vorkommende und synthetische estrogene Substanzen in Lebensmitteln: hormonelle und genotoxische Wirkungen
- Hormonelle Einflüsse auf die peri- und postnatale Entwicklung und Fertilität
- Hormonal aktive Substanzen und Krebsentstehung
- Physiologie und Regelung der menschlichen Fortpflanzung
- Einwirkung von Chemikalien aus der Umwelt und am Arbeitsplatz auf die Fertilität
- Toxikologische Bewertung des Vorkommens endokrin aktiver Chemikalien in Umwelt und Lebensmitteln

Auch im englischsprachigen Ausland ist ein zunehmendes Interesse an diesem Thema zu verzeichnen. Am 9. und 10. Mai 1996 wurde in London zu einer internationalen Konferenz zum Thema „OESTROGENIC CHEMICALS IN THE ENVIRONMENT“ eingeladen. Hier lag der Schwerpunkt auf den medizinischen Auswirkungen östrogenen Stoffe auf die menschliche Gesundheit und toxikologischen Untersuchungen. Die Themen sollen ebenfalls genannt werden [105]:

- TRENDS IN THE INCIDENCE OF MALE REPRODUCTIVE DISORDERS – THE ASSOCIATION BETWEEN OESTROGENIC CHEMICALS IN THE ENVIRONMENT AND REPRODUCTIVE HEALTH
- ORGANOCHLORINE COMPOUNDS AND ESTROGEN-RELATED CANCERS IN WOMEN
- ENDOCRINE DISRUPTORS AND HUMAN HEALTH
- ENVIRONMENTAL AND DIETARY ESTROGENS AND HUMAN HEALTH: IS THERE A PROBLEM?
- RESEARCH IN ENDOCRINE TOXICOLOGY: THE PROGRAM OF THE CHEMICAL INDUSTRY INSTITUTE OF TOXICOLOGY (CIIT)
- ENDOCRINE DISRUPTION IN WILDLIFE: SCIENTIFIC PROCESSES AND PRINCIPLES FOR EVALUATING EFFECTS
- EVIDENCE FOR CONTAMINATION OF SURFACE WATERS WITH CHEMICAL OESTROGENIC TO FISH
- REPRODUCTIVE ABNORMALITIES AND ENDOCRINE DISRUPTING ENVIRONMENTAL CONTAMINANTS IN WILDLIFE
- CHEMICALS IN THE ENVIRONMENT WHICH ELICIT OESTROGENIC EFFECTS

- BIOMARKERS AND TEST METHODS FOR OESTROGENIC CHEMICALS IN THE ENVIRONMENT
- ENVIRONMENTAL FATE AND ECOLOGICAL EFFECTS OF STEROIDAL ESTROGENS
- THE ECETOC ENVIRONMENTAL OESTROGENICS TASK FORCE

Die auf dieser Konferenz besprochenen Fragen haben große Ähnlichkeit zu den Problemstellungen in Deutschland. Es wurden Schlüsselfragen gestellt und wichtige Wissenslücken aufgezeigt, wie zum Beispiel [106]:

- Was ist bekannt über die Wirkung von Umweltöstrogenen auf die menschliche Gesundheit und freilebende Tiere? Welches sind die Hauptaufnahmewege? Wie wichtig ist das Timing bei der Exposition?
- Welche weiteren Forschungen sind notwendig? Was ist zu tun?
- Welche Chemikalien sind besonders betroffen?
- Gibt es Screening-Tests oder andere Möglichkeiten, die man sofort zum Nachweis verwenden kann? Wie kann man östrogene Wirkungen von Chemikalien testen?
- Warum gibt es große Schwankungen bei den beobachteten Reproduktionsstörungen beim Menschen? Nimmt die Spermienzahl und -qualität weltweit tatsächlich ab?
- Wie läuft die Bioakkumulation ab, wie werden östrogene Stoffe metabolisiert und ausgeschieden?

Weiterhin wurde ein umfangreicher Handlungsbedarf vorgestellt, der ähnlich wie im deutschen Raum vor allem die Entwicklung von Testverfahren und Standardanalytikmethoden, national und international koordinierte Forschungsvorhaben von Staat und Industrie sowie epidemiologische Studien zu Spermienzahlen, -qualität und Krebsentstehung zum Inhalt haben.

#### 4.11. Aktueller Forschungs- und Handlungsbedarf

Es gibt eine Reihe Projekte zum Thema „Chemikalien in der Umwelt mit Wirkung auf das endokrine System“, die durch den Umweltforschungsplan des BMU gefördert werden [107]. Beispielhaft seien einige interessante Arbeiten genannt, die auch die Richtung der weiteren Untersuchungen skizzieren. Es ist ein deutlicher Trend zu toxikologischen Erhebungen zu erkennen.

Tabelle 8: Ausgewählte Projekte des Umweltforschungsplans (gekürzt aus [107])

Institution	Projekttitel	Laufzeit
Institut für angewandte Ökologie, Neu Broderstorf bei Rostock	Erfassung von Effekten endokrin wirksamer Xenobiotika an Indikatororganismen im Küstenbereich der Ostsee	8/97-7/00
Institut für Hydrobiologie/ AK Aquatische Toxikologie, Universität Hamburg	Ökotoxikologische Relevanz endokrin wirksamer Stoffe in der aquatischen Umwelt	8/97-7/00
Institut für Toxikologie, Universität Kiel	Einstufung von Schadstoffen als endokrin wirksame Substanzen	8/97-2/98
GSF Neuherberg	Belastung des Menschen durch Phyto- und Xenoöstrogene (Toxikokinetik)	8/97-7/00
Institut für Toxikologie, Universität Würzburg	Belastung des Menschen durch Phyto- und Xenoöstrogene am Beispiel von ausgewählten Substanzen	8/97-7/00

Vom 8.-11.11.1998 fand in Dresden ein Statusseminar des BMBF und BMU statt, auf dem alle derzeit geförderten Projekte vorgestellt wurden, die sich mit dem Thema „Umwelthormonen“ beschäftigen. Es handelt sich um mehr als 40 Projekte, die von verschiedenen Trägern finanziert werden: BMU/UBA (20 Projekte), BMBF Projektträger Wassertechnologie (8 Projekte), BMBF Projektträger Umwelt und Klimaforschung (5 Projekte), Land Baden-Württemberg (7 Projekte), VCI, EG-Kommission DG XII und Freistaat Bayern jeweils 1 Projekt. Hauptfragen sind die Vorkommen von „Umwelthormonen“ in Gewässern und Ökosystemen in Deutschland sowie die Methodenentwicklung. Ein wichtiges Projekt des BMBF heißt „Chemikalien in der Umwelt mit Wirkung auf das endokrine System (Umwelthormone)“ [107].

Zum Thema „Wirkungen von Umweltchemikalien auf das Hormonsystem von Mensch und Tier“ gibt es eine Datenbank mit dem Europäischen Verzeichnis der zur Zeit laufenden Forschungsprojekte. Die Internetadresse dieser Datenbank lautet <http://www.liwa.de/iis/endo/welcome.htm>. Momentan sind 164 Projekte in Europa eingetragen. (Stand 30.07.1999). Im amerikanischen Pendant waren es Ende 1997 über 500, zur Zeit dürften es erheblich mehr sein [77].

Ähnlich wie bei den Arzneimitteln besteht auch bei endokrinen Stoffen eine Vielzahl offener Fragen. Vor allem sind wenig Untersuchungsergebnisse veröffentlicht und erst ein geringer Teil synthetischer Stoffe auf hormonelle Wirksamkeit getestet. Zu einer Bewertung ist die Datenlage derzeit nicht ausreichend. Folgende Aspekte werden in künftigen Untersuchungen im Mittelpunkt stehen:

- Erhebung von Daten in Oberflächen- und Grundwässern mit hohem Untersuchungsumfang
- Ausweitung der Untersuchungen auf Ökologie, Ökotoxikologie, fachübergreifende Betrachtung und Bewertung des Problems
- Untersuchungen zu Wirkungen und Wirkungsweisen endokriner Verbindungen (Bereiche Ökotoxikologie und Humantoxikologie) an Mensch und Tier
- Prüfung weiterer Chemikalien mit standardisierten Testmethoden auf Hormonwirkungen
- Entwicklung von Einheitsverfahren auf dem Gebiet der instrumentellen Analytik
- Ausbau der Qualitätssicherung, vor allem Standardisierung der Probennahme, Lagerung und Aufbereitung der Proben, Anwendung vergleichbarer Analytik, Ringversuche
- Entwicklung einheitlicher Probennahme und -aufbereitung hinsichtlich der Matrix: gering belastetes Wasser, Kläranlagenabläufe, Böden, Gülle, Sediment, (Klär-) Schlamm
- Standardisierung von biologischen Tests an aquatischen Organismen mit Bewertungsverfahren
- Anstreben einer wirkungsbezogenen Analytik, d. h. Verknüpfung von Instrumenteller Analytik und biologischen Wirktests
- Untersuchungen mit Indikatororganismen an ausgewählten Gewässern und Kläranlagenabläufen, Interpretation der Wirkungen der bisher gefundenen Konzentrationen
- Feldstudien zur Erfassung der Parameter Gonadenfunktion, Verhalten, Geschlechterverteilung, überlebende Nachkommen bei sensiblen Spezies
- Untersuchungen zu Anreicherung in Klärschlämmen und Gewässersedimenten, Bilanzierung und Bewertung von Stoffströmen, Erstellung von Stoffstrommanagementkonzepten
- Klärung der Herkunft und Belastung durch natürliche endokrine Stoffe
- Ermittlung von Hintergrundkonzentrationen bei Phyto- und Mykoöstrogenen in Gewässern, sowie endogene Östrogenen von Mensch und Tier
- Erfassung der biologischen Wirkstärke, Bioverfügbarkeit und Wirkungsmechanismen der relevanten Stoffe im Vergleich zu körpereigenen Hormonen, Phytoöstrogenen und anderen endokrinen Chemikalien
- Untersuchung von Kombinationseffekten und Synergismen bei der Östrogenwirkung in Stoffgemischen
- epidemiologische Studien zu Krebsentstehung und Spermienzahlen



Aus den künftigen Untersuchungsschwerpunkten und Forschungsprojekten ergibt sich ein umfangreicher Handlungsbedarf, der in der Literatur häufig genannt wird und im Folgenden kurz dargestellt werden soll:

- Forderung ökotoxikologischer Tests bei der Zulassung von Chemikalien
- Stoffverbote für besonders schädliche Stoffe, die nicht als Pharmaka eingesetzt werden (Bisphenol A), Emissionsbegrenzung
- Selbstverpflichtung der Hersteller zur Substitution bedenklicher Stoffe
- Verwendungsnachweis und Dokumentation der in Verkehr gebrachten und angewendeten Mengen
- Forschungsvorhaben und Projekte bundesweit koordinieren und aufeinander abstimmen
- Vergleich der nationalen und internationalen Untersuchungsergebnisse

Weitere Fragen werden kontrovers diskutiert, zum Beispiel:

- Sind Wirkschwellen und Grenzwerte für Trinkwasser und Lebensmittel sinnvoll? Welcher Sicherheitspuffer wird festgelegt?
- Sind die Stoffe in ihrer Summe für die menschliche Fortpflanzungsfähigkeit tolerabel, so wie es bei der derzeitigen Exposition der Einzelstoffe mit hoher Wahrscheinlichkeit vermutet wird?

#### 4.12. Risikoabschätzung und -bewertung

Die Hypothese, dass Industriechemikalien mit unerwünschter Hormonwirkung beim Menschen Schadefekte auslösen, ist wegen ihrer schwachen Östrogenität umstritten und kann weder belegt noch widerlegt werden [69,70]. Bei der Bewertung sind folgenden Unterschiede zwischen dem zielgerichteten therapeutischen Einsatz von Pharmaka und der ungewollten Exposition zu berücksichtigen [79]:

1. Die Exposition durch Pharmaka in der Umwelt erfolgt ständig, es gibt keine zeitliche Begrenzung der Aufnahme.
2. Es findet auch in den sensiblen Entwicklungsphasen der Organismen eine Exposition statt. Die Umweltkonzentrationen sind mit den pharmakologisch unbedenklichen Konzentrationen für Erwachsene überhaupt nicht vergleichbar, da die Organismen in der Entwicklungsphase sehr empfindlich reagieren [79].
3. Es treten sowohl Primärwirkstoffe als auch wirksame Metabolite und Bioabbauprodukte auf.
4. Die Aufnahme erfolgt ungerichtet. Bei Wasserorganismen zum Beispiel über die gesamte Körperoberfläche, was zu einer erheblichen Anreicherung führen kann.

Die östrogene Aktivität von Umweltchemikalien ist gegenüber den Wirkungen von Arzneimitteln, endogenen Östrogenen und Phytoöstrogenen, die mit der Nahrung aufgenommen werden, nach Ansicht einiger Wissenschaftler zu vernachlässigen. Sie sehen keinen Zusammenhang zwischen der Exposition mit östrogen wirksamen Umweltchemikalien und dem gehäuften Auftreten hormonabhängiger Erkrankungen beim Menschen [69]. Allgemein anerkannt ist die Tatsache, dass die natürlichen und synthetische Östrogenen eine wesentliche höhere Wirkungsstärke (mindestens Faktor 1000) als die bisher identifizierten Industriechemikalien aufweisen [83].

Natürliche Östrogene (17 $\beta$ -Östradiol, Östron) sind oral verabreicht nahezu unwirksam und werden vom Körper schnell metabolisiert und inaktiviert. Sie weisen eine geringere biologische Aktivität auf. Diese Stoffe sind gut biologisch abbaubar und werden in Kläranlagen weitgehend eliminiert und in den

Fließgewässern weiter abgebaut. Die gefundenen Konzentrationen dürften daher kein Umweltrisiko darstellen. Die synthetischen Östrogene sind oral hoch wirksam, schwer abbaubar und nicht zu Estron- bzw. Estriol-Analogen metabolisierbar. Sie werden nur langsam mit Glucuronsäure oder Schwefelsäure zu Glucuronide und Sulfaten konjugiert. Diese inaktiven Konjugate werden in der Kläranlage gespalten und setzen das aktive Hormon wieder frei. Sie sind daher wesentlich kritischer zu bewerten als die natürlichen Hormone, weil sie ein viel höheres östrogenes Potential aufweisen [83]. Man kann derzeit noch nicht abschätzen, ob die in den Gewässern vorkommenden Konzentrationen für Entwicklungsstörungen bei aquatischen Organismen verantwortlich gemacht werden können. Bisher kann auch noch nicht sicher ausgeschlossen werden, dass sich Spuren östrogenen Stoffe im Trinkwasser nachweisen lassen und eine Gesundheitsgefährdung für den Menschen darstellen können [88]. Es gibt bisher zu wenig Daten, um diese Hypothese umfassend zu beweisen oder zu widerlegen. Es geht im Moment mehr darum, erst einmal Fragen zu stellen als die richtigen Antworten zu finden.

Eine Risikoabschätzung anhand der akuten Toxizität ergibt zum Beispiel für Ethinylestradiol kein Umweltrisiko. Dieses Verfahren ist jedoch sehr vorsichtig zu bewerten, weil die gefundene Konzentration von 0,5 ng/l nahe bei der Konzentration von 0,05 ng/l liegt, bei der schon endokrine Effekte bei Regenbogenforellen beobachtet wurden [83]. Einzelheiten der Risikoabschätzung findet man in der Literatur [z.B. 83].

**Greenpeace [71]** weist darauf hin, dass endokrine Stoffe oft schwer abbaubar sind, sich in der Umwelt und den Organismen anreichern und nicht mehr aus der Umwelt zu entfernen sind, wenn sie einmal freigesetzt wurden. Ihre Schädwirkungen lassen sich nicht voraussagen oder prüfen und werden erst nach langer Zeit sichtbar. Die Schädigungen sind in der Regel irreversibel und erst sichtbar, wenn sie bereits ein erhebliches Ausmaß erreicht haben. In einer Studie „Angriff auf das Hormonsystem -Umweltchemikalien verursachen Fortpflanzungsschäden und gefährden die Gesundheit -“ werden ausführlich die bisher beschriebenen Reproduktionsstörungen an freilebenden Wildtieren dargestellt. Aufgrund der beschriebenen Schäden in der Tierwelt, der globalen Bedeutung des Themas und der Langzeitwirkung von Umweltchemikalien kommt der Umweltverband zu folgendem Abschluss: „Greenpeace fordert daher das Prinzip der Vorsorge. Stoffe und Stoffgruppen, die unter dem Verdacht stehen, Natur und Menschen zu schädigen, dürfen nicht länger in die Umwelt gelangen. Ihre Produktion und Anwendung muss verboten werden.“ Dazu gehören zahlreiche Pestizide, Phthalate, Alkylphenole sowie eine Reihe von Chlororganika. Weitere Forderungen beziehen sich auf die Haftung der Hersteller von Chemikalien für Schäden an Mensch und Umwelt, die durch die von ihnen produzierten Stoffe hervorgerufen werden sowie auf ein grundsätzliches Herstellungs- und Vermarktungsverbot der chemischen Industrie für Stoffe, die nicht toxikologisch geprüft sind und für die es keine Nachweisverfahren gibt.

## 5. Tierarzneimittel

### 5.1. Einleitung

Der Eintrag und die Auswirkungen von Tierarzneimitteln in die aquatische Umwelt stellen einen weiteren Aspekt im Bereich der bisher wenig untersuchten Umweltschadstoffen dar. In der modernen Intensiv- und Massentierhaltung werden zahlreiche Arzneimittelwirkstoffe zur Prophylaxe und Therapie eingesetzt. Besonders die Anwendung von Antibiotika und Chemotherapeutika hat in den letzten Jahren zugenommen [108]. In Deutschland sind derzeit ca. 200 Substanzen in 3000

Tierarzneimittelpräparaten zugelassen und ca. 600 Wirkstoffe erfasst [109]. Über die Verwendungsmengen der gängigen Tierarzneimittel liegen keine genauen Angaben vor. Sicher gibt es auch eine Dunkelziffer der verabreichten, aber nicht zugelassenen Stoffe. Die Anwendungspalette reicht von klassischen Veterinärarzneimitteln wie Beruhigungs- und Parasitenbekämpfungsmitteln bis zu Futtermittelzusatzstoffen zur Tiermast.

**Futtermittel** sind Stoffe, einzeln (Einzelfuttermittel) oder in Mischungen (Mischfuttermittel), mit oder ohne Zusatzstoffen, die dazu bestimmt sind, in unverändertem, zubereitetem, bearbeitetem oder verarbeitetem Zustand an Tiere verfüttert zu werden. **Zusatzstoffe** sind Stoffe, die dazu bestimmt sind, Futtermitteln zur Beeinflussung ihrer Beschaffenheit oder zur Erzielung bestimmter Eigenschaften oder Wirkungen, insbesondere zur Beeinflussung von Aussehen, Geruch, Geschmack, Konsistenz oder Haltbarkeit, zu sonstigen technologischen Zwecken oder aus ernährungsphysiologischen oder diätetischen Gründen zugesetzt werden. Eine Übersicht über die Anwendungsgebiete bestimmter Wirkstoffgruppen gibt die Tabelle 9.

Tabelle 9: Einsatzbereiche von Tierpharmaka (verändert aus [109])

Einsatzbereich	Wirkstoffklassen
Bekämpfung von Infektionskrankheiten (durch Bakterien, Viren, Protozoen, Pilze)	Chemotherapeutika Antibiotika
Bekämpfung von Parasitenbefall (durch Endoparasiten, Ectoparasiten)	Antiparasitika
Beruhigung der Tiere vor der Schlachtung	Tranquillizer Antiadrenergika
Wachstumsförderung in der Tiermast (Futtermittelzusatzstoffe)	Antibiotika synthetische Chemotherapeutika

Für den Menschen besteht eine Gefährdung durch die unkontrollierbare und ungewollte Aufnahme von Tierarzneimittelrückständen mit der Nahrung durch tierische Lebensmittel und durch belastetes Trinkwasser. Die Folgen sind nur schwer abschätzbar, da eine Kombination der verschiedenen Substanzen über einen langen Zeitraum aufgenommen wird. Die möglichen Schädigungen werden so kaum diagnostiziert oder gar nicht auf die Aufnahme dieser Stoffe zurückgeführt. Es gibt keine Untersuchungen zum Verhalten und den Auswirkungen von Tierarzneimitteln im menschlichen Organismus. Bekannt ist lediglich die direkte toxikologische Relevanz einiger Stoffe [109]:

Chloramphenicol	→	Knochenmarksschädigungen
Nitrofurane	→	mutagene Wirkung
Antibiotika	→	Ausbildung unerwünschter Resistenzen
Sulfamethazin	→	kanzerogene Wirkung (vermutet)

Treten diese Stoffe im Gemisch auf oder entstehen verschiedene Abbau- und Stoffwechselprodukte, ist keine Aussage zur Wirkung bekannt.



## 5.2. Mengen und Eintragspfade von Veterinärpharmaka

Die Eintragswege von Tierarzneimittelrückständen in den aquatischen Bereich sind denen von Humanpharmaka recht ähnlich. Der Eintrag erfolgt im wesentlichen über das Abwasser. Bei nicht ausreichender Elimination in den Kläranlagen gelangen die Wirkstoffe in die Vorfluter und Oberflächengewässer, von dort über Wechselwirkungen mit dem Grundwasserleiter oder durch Infiltration und Versickerung ins Grundwasser. Besonders bei starken Niederschlägen gelangt Schmutzwasser ungeklärt stoßartig über den Überlauf der Kläranlage in die ohnehin meist stark belasteten Vorfluter. Der Klärschlamm kann auf den Boden ausgebracht werden, z. B. auf eine Klärschlammdeponie. Von dort können Stoffe ins Grund- und Oberflächenwasser ausgetragen werden. Hochgradig verschmutzte Abwässer gelangen aber auch direkt aus defekten, übervollen oder undichten Gruben in die Vorfluter. Bei ungünstigen Bodenverhältnissen (Sand- oder Karstgebiete) versickert das Abwasser schnell ins Grundwasser, was durch starke Niederschläge noch beschleunigt wird. Besonders die oberflächennahen Grundwasserleiter werden so nachhaltig negativ beeinflusst. Durch Grundwasseraustritte aus diesen Schichten ist auch eine Schädigung von Oberflächengewässern möglich.

Eine weitere Möglichkeit sind die festen und flüssigen Abfälle, die auf den Boden gelangen können (als Gülle und Dung, mediziertes Wasser, Tauchbäder) und von dort über Drainageabfluss in die Oberflächengewässer bzw. Bodenpassage ins Grundwasser versickern. Denkbar ist auch der direkte Weg aus Deponien über das Sickerwasser ins Grundwasser bzw. ins Oberflächenwasser mit den Wechselwirkungen zum Grundwasser. Aus Aquakulturen erfolgt ebenfalls ein direkter Eintrag von Wirkstoffen in Gewässer. Eine geringe Rolle spielen die unsachgemäße Entsorgung von Tierarzneimitteln und Futtermittelzusatzstoffen sowie die Herstellungsrückstände, die ebenfalls über das Abwasser in die Gewässer eingetragen werden können. Nicht zuletzt tragen Arzneimittelrückstände in tierischen Lebensmitteln dazu bei, den Stoffeintrag zu erhöhen.

## 5.3. Bisherige Untersuchungen und Ergebnisse

Bei ersten Untersuchungen von **Pietsch et al. [108]** an Oberflächengewässern, die zur Trinkwassergewinnung genutzt werden, konnten keine der mit HPLC/PDA erfassbaren Tierarzneimittel nachgewiesen werden.

Bereits 1989 wurden von **Langhammer und Bünnig-Pfaue [109]** Bestimmungen zur Konzentration von bestimmten Tierarzneimittelrückständen in der Gülle durchgeführt, wenn eine definierte Menge an Stoffen dem Tier über Futterzusatzstoffe zugeführt wird. Folgende Konzentrationen wurden nach 8-tägiger Bestandsbehandlung mit 37,5 g/140 kg Körpergewicht in der Gülle nach 7 Tagen bzw. 11 Tagen bestimmt:

Sulfadimidin	32,0 mg/l	bzw.	38,6 mg/l
N-Acetyl-sulfadimidin	17,2 mg/l	bzw.	17,7 mg/l
Sulfathiazol	28,0 mg/l	bzw.	29,6 mg/l
A-Acetyl-sulfathiazol	31,3 mg/l	bzw.	28,5 mg/l

Anhand dieser Untersuchung kann man davon ausgehen, dass ein Großteil der verabreichten Pharmaka wieder ausgeschieden wird. Für Berechnungen und Abschätzungen zu eingetragenen Mengen kann daher vom worst case der 100 % - igen Ausscheidung ausgegangen werden.

**Ternes et al. [30]** untersuchten Tierarzneimittel in den Oberflächengewässern Nidda, Sandbach, Landgraben, Mittelgraben, Modau, Lohrraingraben, Schwarzbach, Main und Rhein. Dabei wurden die beiden Substanzen Meclofenamicacid und Tolfenamicacid, die als Veterinärpharmaka eingesetzt werden und der Stoff Naproxen, der sowohl als Human- als auch als Tierarzneimittel Verwendung findet, nachgewiesen. Die Konzentrationen betragen bis zu 0,4 µg/l.

#### 5.4. Analytik und Anreicherungsverfahren

Wie bei den Humanpharmaka gibt es auch bei den Tierarzneimitteln keine normierten Einheitsverfahren nach DIN. Ein Verfahren ist die spurenanalytische Bestimmung in Wasser mittels HPLC/PDA [108]. Die Probenvorbereitung umfasst die Festphasenextraktion mit dem Polymermaterial SDB-1, welches eine deutlich bessere Wiederfindung erreicht als RP-C18. Anschließend erfolgt die Messung mit der HPLC und einer Photodiodenarray-Detektion.

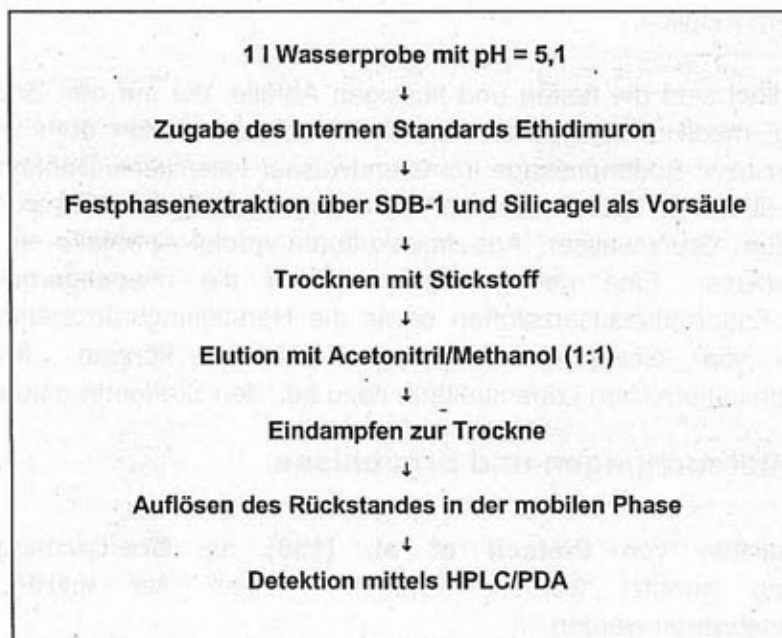


Abb. 15: Bestimmung von Tierarzneimitteln im Wasser (verändert aus [108])

Folgende Substanzen, die als Chemotherapeutika gelten, können mit dieser Methode im Bereich von 20-500 ng/l bestimmt werden:

Sulfonamide	<i>Sulfaguanidin</i>	Ronidazol
	<i>Sulfapyridin</i>	Dapson
	<i>Sulfamethazin</i>	Furazolidon
	<i>Sulfamethoxazol</i>	Chloramphenicol
	<i>Sulfadiazin</i>	
	<i>Sulfamerazin</i>	
	<i>Sulfathiazol</i>	
	<i>Sulfisoxazol</i>	

Im Lebensmittelbereich werden diese Stoffe üblicherweise mit HPLC bestimmt, wobei die Detektion mit UV, MS, FLD, oder elektrochemisch erfolgt [109]. Die Wirkstoffe werden direkt aus der Matrix extrahiert. Eine Anreicherung findet bisher noch nicht statt.

## 5.5. Rechtliche Aspekte

Die Regelungen zum Umgang mit Tierarzneimitteln basieren in Deutschland im wesentlichen auf folgenden Rechtsvorschriften:

- /1/ Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 des Rates vom 26.06.1990 zur Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für Tierarzneimittelrückstände in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs, veröffentlicht in: Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften, Nr L 224/1 vom 18.08.1990, Seite 1-8
- /2/ Futtermittelgesetz vom 16.07.1998, veröffentlicht in: Bundesgesetzblatt Jahrgang 1998, Teil1 Nr. 45, herausgegeben zu Bonn am 22.07.1998, Seite 1850-1859
- /3/ Futtermittelverordnung vom 19.11.1997, Richtlinie Zusatzstoffe, veröffentlicht in: Bundesgesetzblatt Jahrgang 1997, Teil1, Nr. 77, herausgegeben zu Bonn am 24.11.1997, Seite 2714-2734
- /4/ Gesetz über den Verkehr mit Lebensmitteln, Tabakerzeugnissen, kosmetischen Mitteln und sonstigen und Bedarfsgegenständen (Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz, LMBG) vom 09.09.1997, veröffentlicht in: Bundesgesetzblatt Jahrgang 1997, Teil1, Nr. 63, herausgegeben zu Bonn am 17.09.1997, Seite 2296-2319
- /5/ Verordnung über Stoffe mit pharmakologischer Wirkung vom 25.09.1984, veröffentlicht in: Bundesgesetzblatt Jahrgang 1984, Teil1, Nr. 41, herausgegeben zu Bonn am 29.09.1984, Seite 1251-1253
- /6/ Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz) vom 11.12.1998, veröffentlicht in: Bundesgesetzblatt Jahrgang 1998, Teil1, Nr. 80, herausgegeben zu Bonn am 17.12.1998, Seite 3586-3638
- /7/ Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Tierarzneimittelprüfrichtlinien vom 31.03.1995, Bundesanzeiger Nr. 70 vom 08.04.1995, Seite 4241

In der EG-Verordnung /1/ ist ein Verzeichnis der Tierarzneimittel aufgeführt. Die einzelnen Substanzen sind in 4 Anhänge eingeteilt, die verschiedenen Kategorien entsprechen. Sie stellen eine Bewertung der Stoffe im Hinblick auf die menschliche Gesundheit dar. Die Anhänge stehen im Einzelnen für:

- Anhang I: Für den Stoff ist eine Höchstmenge festgesetzt, bis zu der Schäden für die menschliche Gesundheit nicht zu erwarten sind.
- Anhang II: Für diese Substanzen ist eine Höchstmengenangabe nicht notwendig, da keine Gesundheitsgefährdung besteht.
- Anhang III: Die Höchstmenge für diese Stoffe ist vorläufig, da noch keine genaue Aussage zu den Auswirkungen bekannt ist.
- Anhang IV: Für diese Wirkstoffe gibt es keine Höchstmenge, da eine Gefahr für den Verbraucher besteht. Der Wirkstoff ist verboten.

In der Tabelle 10 sind die einzelnen Stoffe aus der Verordnung aufgeführt, sie dient gleichzeitig als Übersicht über die gängigen Stoffe. Die angegebenen Höchstwerte gelten als Konzentration pro Kilogramm Fleisch des Schlachttieres.



Tabelle 10: Wirkstoffe und Höchstmengen nach der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90

Substanz	Anhang	Höchstmenge [ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ]	
<b>1. Mittel gegen Infektionen</b>			
<i>Chemotherapeutika</i>			
Sulfonamide	I	100	
Diaminopyridinderivate	Trimethoprim	III	50
Nitrofurane		IV	Wirkstoff verboten
Nitroimidazole	Demetridazol	IV	Wirkstoff verboten
	Ronidazol	IV	Wirkstoff verboten
andere Chemotherapeutika	Dapson	IV	Wirkstoff verboten
<i>Antibiotika</i>			
Penicilline	Benzylpenicillin	I	4
	Ampicillin	I	4
	Amoxicillin	I	4
	Oxacillin	I	30
	Cloxacillin	I	30
	Dicloxacillin	I	30
Cephalosporine	Cefquinon	I	20
	Ceftiofur	III	100
Quinolone	Enrofloxacin	I	30
	Decoquinat	III	500
	Danofloxacin	III	200
	Sarafloxacin	I	10
Makrolide	Tilmicosin	I	50
	Josamycin	III	200
	Erythromycin	III	40
	Tylosin	III	50
	Spiramycin	I	200
Tetracycline	Tetracyclin	I	100
	Oxytetracyclin	I	100
	Chlortetracyclin	I	100
Aminoglycoside	Spektinomycin	III	200
Polymyxine	Colistin	III	50
Florfenicol u.a.	Florfenicol	I	200
Thiamphenicol u.a.	Thiamphenicol	III	40
	Chloramphenicol	IV	Wirkstoff verboten
<b>2. Mittel für das Nervensystem</b>			
<i>Zentralnervensystem</i>			
Butyrophenonhaltige Transquiller	Azaperon	III	50
<i>autonomes Nervensystem</i>			
Antiadrenergika	Carazolol	I	5
<b>3. Kortikoide</b>			
Glukokortikoide	Dexamethason	III	0,3

Substanz	Anhang	Höchstmenge [ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ]	
<b>4. Mittel gegen Parasiten</b>			
<i>Mittel gegen Endoparasiten</i>			
Avermectine	Ivermectin	I	15
	Doramectin	I	15
	Moxidectin	III	20
	Avermectin	I	10
	Albamectin	I	10
Benzimidazole	Febantel	III	10
	Fenbendazol	III	10
	Oxfendazol	III	10
	Triclabendazol	III	50
	Netobimin	III	100
	Albendazol	III	100
	Thiabendazol	III	100
	Flubendendazol	III	10
	Oxibendazol	III	50
Imidazolthiazole	Levamisol	I	10
Salicylsäurederivate	Closantel	I	1000
Phosphororg. Mittel	Diazinon	I	20
<i>Mittel gegen Ectoparasiten</i>			
	Amitranz	III	50

Diese Arzneimittelwirkstoffe werden regelmäßig von den Landesuntersuchungsämtern im Auftrag des Bundesinstitutes für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BGVV) im Schlachtfleisch kontrolliert. Es ist davon auszugehen, dass die Konzentrationen während der Mast wesentlich höher liegen [109]. Die angegebenen Höchstwerte können aber praktisch nicht auf das Vorkommen dieser Wirkstoffe im Wasser herangezogen werden. Besonders interessant sind die Stoffe Chloramphenicol, Nitrofurane, Nitroimidazole und Dapson, deren Einsatz verboten ist.

Neben den klassischen Veterinärarzneimitteln zur Bekämpfung und Prophylaxe von Krankheiten werden auch eine Reihe anderer Wirkstoffen in Futtermitteln eingesetzt. Diese Futtermittelzusatzstoffe haben vor allem die Leistungsförderung (Vergrößerung des Schlachtgewichtes) sowie die Verbesserung von Aussehen, Geruch, Geschmack oder Haltbarkeit des Schlachtfleisches als Zielsetzung.

Im § 2 des Futtermittelgesetzes [2] sind die Begriffe Futtermittel und Zusatzstoffe bestimmt. Neben allgemeinen Regelungen über Futtermittel enthält der zweite Abschnitt auch die rechtliche Grundlage für den Erlass der Futtermittelverordnung, die die Bereiche Zulassung und Verwendung von Zusatzstoffen sowie Zulassung, Herstellung, Inhaltsstoffe, Zusammensetzung, Kennzeichnung, Werbung und Verpackung von Futtermitteln detailliert festlegt.

Die §§ 16-18, 21, 22 und 26 der Futtermittelverordnung [3] regeln die Zulassung von Zusatzstoffen, deren Verwendung und Kennzeichnung. So ist laut § 16 in einem Mischfuttermittel der Zusatz eines Leistungsförderers und eines Zusatzstoffes zur Verhütung der Histomoniasis und der Kokzidiose erlaubt. Damit ist ein gesetzlich legitimierter Weg der Anwendung von Tierarzneimitteln und Antibiotika (Leistungsförderer) über das Tierfutter aufgezeigt, der nicht auf arzneimittelrechtliche Weise erfolgt und auch nicht den entsprechenden Vorschriften unterliegt. In der Anlage 3 sind die Mindest- und

Höchstgehalte der erlaubten Zusatzstoffe aufgeführt. Folgende Wirkstoffe werden in der Richtlinie als Zusatzstoffe erwähnt:

<u>1. Antibiotika</u>	Zn-Bacitracin	Avoparcin (Glycopeptid)
	Spiramycin (Makrolid)	Salinomycin
	Tylosinphosphat (Makrolid)	Avilamycin
	Monensin	Efrotomycin
	Virginamycin	Ardacin (Glykopeptid)
	Flavophospholipol	Decoquinat (Quinolon)
<u>2. Kokzidostatika u.a.</u>	Amprolium (auch mit Sulfonamiden)	Lasalocid
	Dinitolmid	Halofoginon
	Dimetridazol (Nitroimidazol)	Narasin
	Meticlorpindol	Nicarbazin
	Robenidin	Nifursol
	Ronidazol (Nitroimidazol)	Maduramycin
	Ipronidazol (Nitroimidazol)	Diclazuril
	Arprinocid	
<u>3. Wachstumsförderer</u>	Carbadox	Olaquinox

Die als Futterzusatzstoffe zugelassenen Antibiotika weisen auf eine Verwendung dieser und weiterer Wirkstoffe in der Tierproduktion hin. Die Dunkelziffer dürfte erheblich sein [109].

Entsprechend § 15 Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz /4/ ist es verboten, vom Tier gewonnene Lebensmittel gewerbsmäßig in den Verkehr zu bringen, wenn in oder auf ihnen Stoffe mit pharmakologischer Wirkung oder deren Umwandlungsprodukte vorhanden sind, die über festgelegte Höchstmengen hinausgehen. Näheres regelt die Verordnung über Stoffe mit pharmakologischer Wirkung. In der Anlage 1 sind Stoffe mit ihren verbotenen Anwendungsgebieten und in Anlage 2 zulässige Höchstmengen festgehalten.

Nach § 4 Arzneimittelgesetz /5/ sind Fütterungsarzneimittel Arzneimittel in verfütterungsfertiger Form, die aus Arzneimittel-Vormischungen und Mischfuttermitteln hergestellt werden und die dazu bestimmt sind, zur Anwendung bei Tieren in Verkehr gebracht zu werden. § 23 regelt die Notwendigkeit besonderer Unterlagen bei Arzneimitteln für Tiere. Der Neunte Abschnitt (§ 56-61) beschreibt Sondervorschriften für Arzneimittel, die bei Tieren angewendet werden.

Bei Tierarzneimitteln ist seit 1993 auf europäischer Rechtsgrundlage (EG-Richtlinie 93/40/EWG vom 14.06.1993 zur Änderung der Richtlinien 81/851/EWG und 81/852/EWG zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedsstaaten über Tierarzneimittel) eine Prüfung und Bewertung auf Umweltauswirkungen verbindlich gefordert. Die Prüfung von Arzneimitteln auf Umweltrisiken sind bisher von den deutschen Zulassungsbehörden - das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) - durchgeführt worden. Nach der 8. Novelle des Arzneimittelgesetzes ist jetzt auch eine Beteiligung des UBA vorgesehen. Konkretisierende Regelungen zu der obigen EG-Richtlinie sind ebenfalls enthalten. Eine Prüfung der Umweltwirkungen ist bisher jedoch ausschließlich für neue Stoffe im Rahmen des Zulassungsverfahrens vorgeschrieben. Sie ist nicht erforderlich bei sogenannten Altstoffen. Hier besteht noch eine große Wissenslücke, die nur durch entsprechende Untersuchungen geschlossen werden kann. Mit Inkrafttreten der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Anwendung von



Tierarzneimittel-prüfrichtlinien /7/ wurde die EU-Richtlinie 92/18/EWG in nationales Recht umgesetzt. Sie regelt die Vorgehensweise im Rahmen der Tierarzneimittelzulassung [22].

Dieser kurze Überblick über die Rechtslage verdeutlicht, dass auf diesem Gebiet nur Regelungen für die Gehalte an Tierarzneimittelrückständen in tierischen Nahrungsmitteln und Lebensmitteln bestehen. Von besonderem Interesse sind die verbotenen Stoffe der EG-Verordnung, Chemotherapeutika sowie Antibiotika.

## 5.6. Aktueller Forschungs- und Handlungsbedarf

Zu diesem umfangreichen Thema gibt es bisher nur wenige Untersuchungen. Den Tierarzneimitteln gilt erst seit kurzem das Interesse der Forschung, nachdem man erkannt hat, dass sie in der Umwelt verbleiben und von ihnen auch negative Einflüsse ausgehen können. Daraus ergibt sich ein umfangreicher Forschungsbedarf:

- Zu klären sind zuerst die tatsächlich hergestellten, vertriebenen und angewendeten Mengen der einzelnen Veterinärpharmaka sowie die im Einzelnen verwendeten Stoffe. Interessant ist auch das eingesetzte Wirkungsspektrum bei der Kombination von Stoffen.
- Untersuchungen zum Abbauverhalten und den entstehenden Metaboliten können Aufschluss über die zu erwartenden Stoffe in der aquatischen Umwelt geben. Weiterführende Tests schätzen ab, welche Konzentrationen der einzelnen Stoffe in die Umweltmedien Oberflächengewässer, Boden, Grundwasser eingetragen werden.
- Sinnvoll ist auf jeden Fall die Erprobung weiterer Analysenverfahren (im unteren Spurenbereich) und die Durchführung umfangreicher Screening-Tests von Oberflächen- und Grundwasser auf die relevanten Stoffe. Als wichtig erscheint auch die Entwicklung eines oder mehrerer genormter Einheitsverfahren, um eine vergleichbare, zuverlässige Analytik sicherzustellen.
- Untersuchungen sollten auch beinhalten, ob die Arzneimittelrückstände eine ökologische Relevanz haben und in welchem Maße schädliche Auswirkungen oder Gefahren auftreten. Anschließend kann daraus der Handlungsbedarf in Bezug auf den Gesundheits- und Gewässerschutz formuliert werden und entsprechende Maßnahmen abgeleitet werden.
- Schließlich muss die sehr geringe Datenmenge durch systematische, möglichst flächendeckende Erhebungen ergänzt werden, so dass für den Einsatz von Maßnahmen eine zuverlässige Grundlage besteht. Die einzelnen Bundesländer starten gemeinsame Projekte zur Messung von Veterinärpharmaka in Oberflächengewässern (Fließgewässer, Seen), Grundwasser und Trinkwasser (vor allem Trinkwasser, das aus Talsperrenwasser, Uferfiltrat oder angereichertem Grundwasser aufbereitet wird).

## 6. Bewertung der im aquatischen Bereich gefundenen Rückstände

Bei der Bewertung sind generell humantoxikologische Aspekte, endokrine Wirkungen, Ausbildung von Antibiotikaresistenzen, Bioakkumulation, langfristige Schädigungen von Ökosystemen, Auswirkungen auf Fische und andere Wasserorganismen sowie viele weitere Faktoren zu berücksichtigen. Hinzu kommen die verschiedenen Sichtweisen der unterschiedlichen Interessengruppen, die die Konzentrationen an Arzneimittelrückständen sehr unterschiedlich und zum Teil wenig objektiv bewerten. Betroffen sind neben den Gewässerschützern vor allem auch Arzneimittelhersteller, Krankenhausmediziner und Trinkwasserversorger. Eine kurze Übersicht soll ein eigenes Urteil erleichtern.

## 6.1. Aus der Sicht der Wasserversorgung

Es wird festgestellt, dass sich die Qualität der Oberflächengewässer in den letzten 20 Jahren entscheidend verbessert hat. Trotzdem ist man noch lange nicht am Ziel, da neuere Mikroverunreinigungen eine große Rolle spielen. Neben EDTA/NTA, PSM, AOS werden auch Arzneimittelrückstände und endokrin wirksame Stoffe als aktuelle Probleme im Gewässerschutz genannt [110]. Die Wasserversorgungsunternehmen werden mit diesem Problem in einer intensiven öffentlichen Diskussion konfrontiert. Die Öffentlichkeit reagiert sehr empfindlich auf derartige Gewässerbelastungen, auch wenn noch keine toxikologische Beurteilung vorliegt. Die Wasserversorgung hat folgende Aufgaben zu bewältigen [110]:

1. Schwer abbaubare oder persistente Xenobiotika sind aus Gewässern soweit als möglich fernzuhalten.
2. Information der Öffentlichkeit, dass die im Trinkwasser gefundenen Konzentrationen toxisch von untergeordneter Bedeutung sind.
3. Es ist darauf zu drängen, dass die Exposition von Gewässern durch Arzneimittel und endokrine Stoffe minimiert wird. Ein Gebrauchsverbot oder Gebrauchsbeschränkungen kommen dabei jedoch nicht in Frage, soweit die Arzneimittel für die menschliche Gesundheit angewendet werden.

Es wird betont, dass Arzneimittelwirkstoffe schon lange vorher im Wasser enthalten waren, bevor sie mit den heute möglichen empfindlichen Nachweismethoden detektiert werden konnten. Sie werden aktuell diskutiert, weil erst jetzt die geringen Konzentrationen in Wasserproben analytisch erfassbar sind. Der Nachweis solcher Verbindungen dürfe nicht mit einer gesundheitlichen Gefährdung durch den Trinkwassergenuss gleichgesetzt werden [111]. Natürlich sind solche Stoffe trotzdem unerwünscht. Die Wasserversorgungsunternehmen setzen sich deshalb für Vermeidungsstrategien ein. Aufbereitungsschritte wie Bodenpassage und Aktivkohlefiltration gewähren aber auch einen ausreichenden Schutz vor den meist gut adsorbierbaren Verbindungen.

Der Bundesverband der Deutschen Gas- und Wasserwirtschaft e. V. und der Deutsche Verein des Gas- und Wasserfaches kommen zu dem Urteil, dass eine Gefährdung der menschlichen Gesundheit durch Arzneimittel, Veterinärpharmaka und Futtermittelzusatzstoffe über den Trinkwasserpfad derzeit nicht erkennbar sind. Sie befürworten jedoch eine Verringerung des Eintrages, eine sachgerechte Entsorgung von Arzneimitteln und einen kritischen Umgang mit der Selbstmedikation [18]. Der DVGW-Fachausschuss „Wassergüte“ [4] betont ebenfalls, dass diese Stoffe derzeit keine Relevanz für die Trinkwasserversorgung haben. Eine gesundheitliche Gefährdung des Menschen sei über den Trinkwasserpfad nach dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft und Technik nicht erkennbar. Die Hauptaufnahme endokriner Stoffe erfolgt über die Nahrung und die therapeutisch verordnete Einnahme, keinesfalls jedoch über das Trinkwasser. Eine mögliche Umweltgefährdung durch die bisher nachgewiesenen Konzentrationen kann wegen der geringen ökotoxikologischen Daten nicht abgeschätzt werden. Aus ökologischen Gründen soll eine Gewässerverschmutzung mit schwer abbaubaren synthetischen Stoffen vorsorglich vermieden werden.

## 6.2. Aus der Sicht der Wissenschaft und Forschung

Antibiotika sind durch die schwere Abbaubarkeit im Kläranlagenablauf nachgewiesen worden, Einträge ins Grund- und Trinkwasser sind nicht auszuschließen [19]. Die Resistenzbildungen durch Antibiotika ist in Abwasserrohren, kommunalen Kläranlagen und Oberflächengewässern wahrscheinlich. Eine Beeinträchtigung der biologischen Abwassereinigung ist möglich. Es ist bisher

noch nicht nachgewiesen, dass die in der Tierzucht durch den Einsatz von Antibiotika entstandenen Resistenzen über Lebensmittel tierischen Ursprunges direkt auf den Menschen übertragen wurden und zu Problemen in der Humanmedizin führten [107].

Das Vorsorgeprinzip erfordert vom Grundsatz her eine völlige Vermeidung der Exposition der Umwelt mit Arzneimittelstoffen. Dabei sind die hohen Kosten für die Gesellschaft bei dem Versuch der Umsetzung dieser Maximalforderung einerseits und die Auswirkungen und Folgen der Exposition mit den geringen Konzentrationen andererseits gegeneinander abzuwägen [61]. Die gefundenen Konzentrationen stellen nach Einschätzung der Wissenschaftler kein dringendes Umwelt- und Gesundheitsproblem dar, da

- viele Stoffe rasch abbaubar sind und in Oberflächengewässern nicht nachgewiesen werden können, zum Beispiel Acetylsalicylsäure,
- die Konzentrationen im Allgemeinen unterhalb der No-effect Konzentration für aquatische Organismen liegen, zum Beispiel 0,5 µg/l Ibuprofen in Gewässern und
- die vollständige Deckung des Trinkwasserbedarfs aus Oberflächenwasser maximaler Konzentration über 70 Jahre zum Beispiel für Ibuprofen, Pentoxifyllin und Phenazon zu einer Gesamtdosis von weniger als einer Tagesdosis führen würde [61].

Weiterhin wird angeführt, dass Arzneimittel zu den am besten untersuchten Chemikalien überhaupt gehören, was die Wirkungen auf den Menschen angeht. Es gibt jeweils umfangreiche Daten zu Wirkungsmechanismen, Toxizität, Mutagenität, krebserzeugende Wirkung, Wirkung auf die Fortpflanzung, Anreicherung in Organen und vieles mehr. Stoffdaten zur Wirkungen auf die Umwelt sind meist in vergleichbaren Größenordnungen vorhanden, wie bei Industriechemikalien ähnlichen Produktionsvolumens. Sie umfassen in der Regel Angaben zur toxischen Wirkung auf Wasserorganismen [61]. Wünschenswert sind jedoch weitere Daten zu Auswirkungen auf Ökosysteme und zur Bioakkumulation (siehe Kapitel 2.10., 3.12. und 4.6.).

Der Eintrag von Arzneimitteln erfolgt hauptsächlich durch die bestimmungsgemäße therapeutische Anwendung. Diese Tatsache stellt vor das Problem, den Umweltschutz gegenüber dem Nutzen von Arzneimitteln abzuwägen. Umweltrisiken müssen mit den unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkungen) dem therapeutischen Nutzen gegenübergestellt werden. Das Umweltrisiko tritt zurück, wenn der Nutzen des Arzneimittels für den Menschen eindeutig belegt ist [107].

Grundsätzlich sollen bei der Bewertung, ob sich ein Wirkstoff harmlos oder problematisch in Bezug auf die Umweltgefährlichkeit verhält, die betroffenen Schutzgüter berücksichtigt werden. Für oberirdische Gewässer sind das zum Beispiel die aquatische Lebensgemeinschaft, die Trinkwasserversorgung und damit die menschliche Gesundheit, die Berufs- und Sportfischerei, Schwebstoffe und Sedimente, die Bewässerung landwirtschaftlicher Flächen, Nutzung für Freizeit und Erholung und die Meeresumwelt [52]. Daraus ergibt sich, dass eine Stoff nicht absolut zu bewerten ist, sondern in Abhängigkeit der Bedeutung des jeweiligen Schutzgutes.

### 6.3. Aus der Sicht der Arzneimittelhersteller

Der Verband der Chemischen Industrie (VCI) hält den Verdacht, dass bestimmte Industriechemikalien den Hormonhaushalt des Menschen nachhaltig stören würden, wissenschaftlich für unhaltbar. Zu diesem Ergebnis kommt ein Forschungsprojekt, das im Auftrag des VCI von den Universitäten Dortmund, Kaiserslautern, Köln und Lübeck durchgeführt wurde [112]. Als Argument wird u.a. angeführt, dass die Hypothese für die Verminderung der Fortpflanzungsfähigkeit des Menschen durch diese Stoffe durch falsche Aussagen von Schnelltests im Reagenzglas entstanden. Reagenzglas-



versuche ließen keine Rückschlüsse auf Effekte im lebenden Organismus zu. Das endokrin wirksame Octylphenol wird durch den VCI wie folgt bewertet: „Die Belastung mit Octylphenol über die Umwelt macht in Europa maximal nur ein Prozent der östrogenen Aktivität aus, die der Mensch über den pflanzlichen Naturstoff Daizein mit der Nahrung aufnimmt. Das Gesundheitsrisiko für den Menschen durch den chemischen Stoff ist deshalb stark überbewertet worden.“ [112]. Der VCI beteiligt sich aber an einem vom europäischen Chemieverband CEFIC aufgelegten Forschungsprogramm. Dort sollen epidemiologische Studien zur Spermienqualität des Menschen gefördert werden. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Erarbeitung von Testmethoden für endokrine Wirkmechanismen und die Untersuchung von Effekten in der Tierwelt.

Der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller führt zur Bewertung von Arzneistoffen in der Umwelt folgende Modellbetrachtung an: Würde ein Mensch über einen Zeitraum von 70 Jahren täglich 2 Liter eines Fließgewässers mit theoretisch maximaler Belastung an Arzneimittelrückständen als Trinkwasser konsumieren, käme er insgesamt auf die niedrige Dosis für Ethinylestradiol von 0,14 mg (entspricht 5 Tagesdosen), für Tetracycline von 150 mg (1/10 Tagesdosis) und für das in großen Mengen angewendete Paracetamol von 4,3 – 13,4 g (1-3 Tagesdosen) [18,113]. Die lebenslange Aufnahme führt also nur zu wenigen Tagesdosen oder noch darunter. Die tatsächlichen Dosen liegen mit Sicherheit wesentlich niedriger, da Abbau- und Adsorptionsprozesse in Kläranlagen sowie die Elimination in der Trinkwasseraufbereitung außer acht gelassen wurden.

Zur Argumentation herangezogen werden auch die geringen gefundenen Konzentrationen im Bereich von µg/l und ng/l. Die gefundenen Konzentrationen im Trinkwasser liegen weit unterhalb der Wirkschwelle der entsprechenden Arzneimittel. Für Clofibrinsäure wurden max. 180 ng/l gefunden. Die Tagesdosis beträgt 1,5 g und der Abstand ca. Faktor  $10^7$ . Das BGA bestätigte, dass das Trinkwasser trotz der Clofibrinsäurekonzentration gesundheitlich uneingeschränkt verwendbar ist. Weiterhin wird daran erinnert, dass für viele Stoffe in der Trinkwasserverordnung Grenzwerte existieren (zum Beispiel Benzol 1 µg/l, Trichlorethen 70 µg/l, Chloroform 40 µg/l). Diese Grenzwerte liegen 3 Zehnerpotenzen höher als die bisher gefundenen Arzneimittelkonzentrationen.

Alle angeführten Argumente bekräftigen das Urteil des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller, dass die Arzneimittelreste keine gesundheitsschädlichen Wirkungen auf den Menschen haben. Für die Tiere und die Umwelt sind signifikante Wirkungen aufgrund der geringen Mengen und der bisher vorliegenden toxikologischen Untersuchungen unwahrscheinlich. Sie unterstützen aber in Rahmen ihrer Produktverantwortung Projekte und ökotoxikologische Untersuchungen. Eine Eintragsminimierung kann auch durch verbesserte Darreichungsformen, neue Arzneimittel und Therapiekonzepte erreicht werden. Die Maximalforderung, dass Trinkwasser grundsätzlich frei von Fremdstoffen aller Art sein sollte, ist bei den immer empfindlicheren Analysemethoden nicht durchführbar. Es gilt, die Konzentrationen sachgerecht zu bewerten [18].

#### 6.4. Aus der Sicht der zuständigen Behörden

In einer Stellungnahme des Umweltministeriums Baden-Württemberg auf Antrag der Fraktion Die Republikaner zu „Arzneimittelresten im Trinkwasser“ heißt es: „Die bisher ermittelten Konzentrationen der angesprochenen Stoffgruppen im Trinkwasser liegen nach Aussage des Umweltbundesamtes mit Sicherheit sehr weit unterhalb humanpharmakologisch begründeter Wirkungsschwellen, ...“ [29]. Das Umweltbundesamt betont auch in anderem Zusammenhang, dass die gefundenen Arzneimittelkonzentrationen weit unterhalb von Wirkschwellen liegen. Aus trinkwasserhygienischer Sicht sind sie aber trotzdem auf Dauer nicht akzeptabel [21]. Trinkwasser mit Arzneimittelrückständen ist nach Ansicht des UBA in seiner Qualität unter hygienischen Gesichtspunkten beeinträchtigt (§ 2

Abs. 3 der TVO). Trotzdem darf nach Ansicht des UBA eine angemessene Berücksichtigung des Umweltverhaltens von Arzneimitteln die Zulassung von notwendigen Pharmaka nicht verhindern: „Die anzustrebende, angemessene Berücksichtigung des Umweltverhaltens von Arzneimittelwirkstoffen und Metaboliten sollte die Zulassung von therapeutisch sinnvollen Arzneimitteln nicht verhindern.“ [22].

Eine Risiko-Nutzen Abschätzung ist bei allen Stoffen erforderlich, vor allem bei bekannten oder vermuteten schädlichen Umweltauswirkungen oder umstrittener medizinischer Wirksamkeit. Stoffe, deren therapeutischer Nutzen fraglich ist, sollen nicht zugelassen werden, oder durch harmlose Wirkstoffe substituiert werden, wenn sie ökotoxikologisch wirksam sind [21]. Der Originaltext des UBA-Guthabens, auf den sich die meisten Autoren mehr oder weniger stark beziehen, lautet: „Die im Trinkwasser gemessenen Konzentrationen liegen weit unterhalb humantherapeutisch begründeter Wirkungsschwellen, sind aber aus trinkwasserhygienischer Sicht auf Dauer nicht duldbar oder akzeptabel (Vermeidung von mit vertretbarem Aufwand vermeidbarer und nutzloser Belastungen, vgl. § 2 (3) Trinkwasserverordnung und die dazugehörigen DIN-Normen, DIN 2000 u.a.)“ [22].

Weiterhin weist das UBA darauf hin, dass Wirkungen in den Umweltmedien auf Nichtzielorganismen möglich sind, aber die Datenlage für eine ökotoxikologische Bewertung für die meisten Stoffe zu gering ist.

Eine Pressemitteilung des UBA vom 2.03.1999 [114] bezieht sich auf die Behauptung des VCI, dass der Verdacht, bestimmte endokrine Industriechemikalien würden den Hormonhaushalt nachhaltig stören, wissenschaftlich nicht länger haltbar sei. Nach Ansicht des Umweltbundesamtes ist das ein voreiliger Schluss. Aus Gründen des vorsorgenden Umwelt- und Gesundheitsschutzes ist keine generelle Entwarnung möglich. Die Ergebnisse der 12 laufenden Forschungsprojekte sollen erst abgewartet werden, um eine zusammenfassende Bewertung der Risiken hormoneller Stoffe zu ermöglichen. Besonders die sensiblen Entwicklungsphasen von Mensch und Tier sollen berücksichtigt werden.

## 7. Literaturverzeichnis

- [1] Thomas Heberer: *Arzneimittelrückstände als organische Kontaminanten im Oberflächen-, Grund- und Trinkwasser*, Institut für Lebensmittelchemie, Technische Universität Berlin, Lebensmittelchemie 52, 1998, Seite 160
- [2] Traugott Scheytt, Susanne Grams u. Holger Fell: *Vorkommen und Verhalten eines Arzneimittels (Clofibrinsäure) im Grundwasser*, Grundwasser-Zeitschrift der Fachsektion Hydrogeologie 2/1998, Seite 67-77
- [3] Thomas Heberer, Kathrin Schmidt-Bäumler u. Hans-Jürgen Stan: *Vorkommen und Bestimmung von Arzneimittelrückständen im Berliner Oberflächen- und Grundwasser*, Institut für Lebensmittelchemie, Technische Universität Berlin, aus: Fachgruppe Wasserchemie in der Gesellschaft Deutscher Chemiker, Jahrestagung 1997: *Kurzreferate*, Seite 103-106
- [4] Deutscher Verein des Gas- und Wasserfaches e.V.: *Relevanz von Arzneimitteln, hormonell wirksamen Substanzen und Kosmetika in Gewässern*, Fachinformation des DVGW-Fachausschusses „Wassergüte“, Wasser-Information Nr. 54, Ausgabe 6/1998
- [5] Ernst Mutschler: *Arzneimittelwirkungen, Ein Lehrbuch der Pharmakologie für Pharmazeuten, Chemiker und Biologen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 3. Auflage, 1975
- [6] Fonds der Chemischen Industrie: *Folienserie und Textheft Thema 5 Arzneimittel*, Frankfurt am Main, 1989

- [7] W. Forth, D. Henschler, W. Rummel u. K. Starke: *Pharmakologie und Toxikologie, Für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie, Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker*, Wissenschaftsverlag, Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich, 6. Auflage, 1992
- [8] Hans-Herbert Wellhörner: *Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1982
- [9] Harry Auerhoff: *Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie*, Wissenschaftlicher Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1978
- [10] Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.: *Rote Liste 1995, Arzneimittelverzeichnis des BPI und VFA*, ECV Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf/ Württemberg, 1995
- [11] Prof. Dr. Daniel Dietrich, Henrik Schreiber u. Dr. Silke Rumpf: *Literaturrecherche zu Pharmaka im aquatischen Milieu*, im Auftrag des Instituts für Seenforschung der Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg Langenargen, 1998
- [12] Marcus Stumpf, Thomas A. Ternes, Klaus Haberer u. Wolfram Baumann: *Isolierung von Ibuprofen-Metaboliten und deren Bedeutung als Kontaminanten der aquatischen Umwelt*, Vom Wasser 91. Band, 1998, Seite 291-303
- [13] Marcus Stumpf, Thomas A. Ternes, Klaus Haberer u. Wolfram Baumann: *Bedeutung von Pharmaka-Metaboliten als Kontaminanten der aquatischen Umwelt*, (Vortrag)
- [14] Thomas A. Ternes, Bärbel Schuppert, Roman Hirsch, Marcus Stumpf u. Klaus Haberer: *Vorkommen von Pharmaka und Antiseptika in der aquatischen Umwelt*, ESWE-Institut für Wasserforschung und Wassertechnologie, Wiesbaden, aus: Fachgruppe Wasserchemie in der Gesellschaft Deutscher Chemiker, Jahrestagung 1997: *Kurzfassung der Vorträge*, Seite 98-102
- [15] Der Rat von Sachverständigen für Umweltfragen: *Sondergutachten Grundwasser (1998)*, Seite 57-59, (Internet)
- [16] Thomas A. Ternes: *Arzneimittelrückstände in Gewässern und Kläranlagen*, aus: *Arzneimittel in Gewässern, Risiko für Mensch, Tier und Umwelt?*, Fachtagung am 04.06.1998 im Landesmuseum Wiesbaden, Hessische Landesanstalt für Umweltschutz, Wiesbaden, 1998, Seite 21-28
- [17] Georg Berthold, Peter Seel, Harald Rückert, Benedikt Toussaint u. Thomas A. Ternes: *Beeinflussung des Grundwassers durch arzneimittelbelastete oberirdische Gewässer*, aus: *Arzneimittel in Gewässern, Risiko für Mensch, Tier und Umwelt?*, Fachtagung am 04.06.1998 im Landesmuseum Wiesbaden, Hessische Landesanstalt für Umweltschutz, Wiesbaden, 1998, Seite 37-52
- [18] Fachtagung am 04.06.1998 im Landesmuseum Wiesbaden, Hessische Landesanstalt für Umweltschutz, Wiesbaden, 1998, Tagungsband
- [19] Klaus Kümmerer, Thorsten Erbe u. Franz Daschner: *Eintrag von Antibiotika in die aquatische Umwelt: Mengen, erwartete Konzentrationen und zu erwartende Effekte*, Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Freiburg, (Poster)
- [20] Roman Hirsch, Thomas Ternes, Klaus Haberer u. Karl-Ludwig Kratz: *Nachweis von Antibiotika in der aquatischen Umwelt*, ESWE-Institut für Wasserforschung und Wassertechnologie GmbH, Wiesbaden, Seite 237-276, (Poster)
- [21] Thomas Heberer u. Hans-Jürgen Stan: *Arzneimittelrückstände im Aquatischen System*, Wasser & Boden 50. Jahrgang, 4/1998, Seite 20-25
- [22] Umweltbundesamt: *Sachstandsbericht zu Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderen Arzneimitteln auf die Umwelt und die Trinkwasserversorgung gemäß Beschluss der 44. Umweltministerkonferenz vom 11./12. Mai 1995 in Dessau zu TOP 36.31, UBA V 5.7, 1996*
- [23] Hans-Jürgen Stan, Manfred Linkerhägner: *Identifizierung von 2-(4-Chlorphenoxy)-2-methyl-propionsäure im Grundwasser mittels Kapillar-Gaschromatography mit Atomemissionsdetektion und Massen-spektrometrie*, Vom Wasser, 79. Band, 1992, Seite 75-88
- [24] Hans- Jürgen Stan, Thomas Heberer u. Manfred Linkerhägner: *Vorkommen von Clofibrinsäure im aquatischen System - Führt die therapeutische Anwendung zu einer Belastung von Oberflächen-, Grund- und Trinkwasser?*, Vom Wasser 83. Band, 1994, Seite 57-68
- [25] W. Kalbfus: *Belastung bayerischer Gewässer durch Lipidsenker*, aus: *Stoffe mit endokriner Wirkung im Wasser*, Münchner Beiträge zur Abwasser-, Fischerei- und Flussbiologie, Band 50, Bayrisches Landesamt für Wasserwirtschaft -Institut für Wasserforschung-, München, Wien, Oldenburg, 1997, Seite 190-198



- [26] Roman Hirsch, Thomas A. Ternes, Klaus Haberer u. Karl-Ludwig Kratz: *Nachweis von Betablockern und Bronchospasmolytika in der aquatischen Umwelt*, Vom Wasser 87. Band, 1996, Seite 263-274
- [27] Thomas A. Ternes, Martin Meisenheimer, Helfried Welsch u. R.-D. Wilken: *Verhalten von Pharmaka in der Trinkwasseraufbereitung*, ESWE-Institut für Wasserforschung und Wassertechnologie, Wiesbaden, (Poster)
- [28] Thomas A. Ternes, Martin Meisenheimer, Helfried Welsch u. R.-D. Wilken: *Verhalten von Pharmaka in der Trinkwasseraufbereitung*, ESWE-Institut für Wasserforschung und Wassertechnologie, Wiesbaden, aus: Fachgruppe Wasserchemie in der Gesellschaft Deutscher Chemiker, Jahrestagung 1999 im Kolpinghaus Regensburg: *Kurzreferate und Teilnehmerverzeichnis*, Seite 402-406
- [29] Landtag von Baden-Württemberg: *Antrag der Fraktion Die Republikaner und Stellungnahme des Umweltministeriums -Arzneimittelreste im Trinkwasser-*, Drucksache 11/5177, 27.12.1994
- [30] Thomas A. Ternes, Marcus Stumpf, Bärbel Schuppert u. Klaus Haberer: *Simultane Bestimmung von Antiseptika und sauren Pharmaka in Abwasser und Fließgewässern*, Vom Wasser 90. Band, Seite 295-309, 1998
- [31] Marcus Stumpf, Thomas A. Ternes, Klaus Haberer, Peter Seel u. Wolfram Baumann: *Nachweis von Arzneimittelrückständen in Kläranlagen und Fließgewässern*, Vom Wasser, 86. Band, 1996, Seite 291-303
- [32] Edda Möhle, Silvia Horvath, Wolfgang Merz u. Jörg W. Metzger: *Arzneimittel im kommunalen Abwasser - Identifizierung und Quantifizierung von Arzneimitteln, die unter das BTM-Gesetz fallen*, Institut für Siedlungswasserbau, Wassergüte- und Abfallwirtschaft, Abteilung Hydrochemie der Universität Stuttgart, (Poster)
- [33] Edda Möhle, Silvia Horvath, Wolfgang Merz u. Jörg Wolfgang Metzger: *Bestimmung von schwer abbaubaren organischen Verbindungen - Identifizierung von Arzneimittelrückständen*, Vom Wasser 92. Band, 1999, Seite 207-223
- [34] Edda Möhle, Silvia Hilbert, Wolfgang Merz u. Jörg W. Metzger: *Pharmaka im Zu- und Ablauf von kommunalen Kläranlagen*, Institut für Siedlungswasserbau, Wassergüte- und Abfallwirtschaft, Abteilung Hydrochemie der Universität Stuttgart, (Poster)
- [35] Dr. rer. nat. Dipl. Chem. Klaus Kümmerer u. Dipl. Biol. A. Al-Ahmad: *Der Einfluss von Zytostatika auf die biologische Reinigung von Krankenhaus- und kommunalem Abwasser*, Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene, Freiburg, 1997
- [36] Markus Lehmann: *Arzneimittel und hormonell wirksame Stoffe in Fließgewässern Baden-Württembergs*, Entwurf für den LfU-Jahresbericht 1999 (unveröffentlicht)
- [37] Institut für Seenforschung (ISF): *Arzneimittelwirkstoffe im Bodensee-Obersee und in den Zuflüssen Argen und Schussen*, (Folienkopie)
- [38] Frank Sacher, Erik Lochow, Detlef Bethmann u. Heinz-Jürgen Brauch: *Vorkommen von Arzneimittelwirkstoffen in Oberflächengewässern*, Vom Wasser 90. Band, Seite 233-243, 1998
- [39] Dr. Frank Thomas Lange, Dr. Frank Sacher u. Dr. Heinz-Jürgen Brauch: *Orientierende Untersuchungen zum Vorkommen von aromatischen Sulfonaten, Arzneimittelwirkstoffen und Bisphenol A in ausgewählten Grundwassermessstellen in Baden-Württemberg*, Abschlussbericht zu einem Sonderuntersuchungsprogramm der Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg, DVGW Technologiezentrum Wasser Karlsruhe (TZW), 1999
- [40] Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg: *Grundwasserüberwachungsprogramm Ergebnisse der Beprobung 1998*, Abteilung 4 – Wasser und Alllasten, Karlsruhe, 1999
- [41] Tomas Steger-Hartmann, Reinhard Länge u. Hermann Schweinfurth: *Umweltverhalten und ökotoxikologische Bewertung von iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln*, Research Laboratories, Schering AG, Berlin, Vom Wasser 91. Band, 1998, Seite 185-194
- [42] Alfredo C. Alder, Eva Golet, Andreas Hartmann, Slavica Ibric, Theo Koller u. Rosa M. Widmer: *Occurrence of the Antibiotic Ciprofloxacin in Wastewaters Determinated by SPE and HPLC*, (Poster)
- [43] Andreas Hartmann, Alfredo C. Alder, Theo Koller u. Rosa M. Widmer: *Identification of fluoroquinolone antibiotics as the main source of umuC genotoxicity in native hospital wastewater*, Environmental Toxicology and Chemistry, Vol 17, No. 3, pp 377-382, 1998
- [44] Arbeitsgemeinschaft Rhein-Wasserwerke e.V. (ARW): *Jahresbericht 1997*, Seite 46-48, Seite 96-102, Seite 238-240, Seite 250-255, Seite 268
- [45] Wulf Abke, Heike Korpjen u. Bernhard Post: *Clofibrinsäure in Main und Nidda im Bereich der Stadt Frankfurt*, Arbeitsgemeinschaft Rhein-Wasserwerke e.V., Jahresbericht '94, Köln, 1995, Seite 81-91

- [46] Arbeitsgemeinschaft Rhein-Wasserwerke e.V.: *Jahresbericht 1996*, Köln, 1997, Seite 34-35
- [47] Arbeitsgemeinschaft Rhein-Wasserwerke e.V. (ARW): *Jahresbericht 1998*, 55. Bericht, Karlsruhe, 1999, Seite 26-27
- [48] Arbeitsgemeinschaft Wasserwerke Bodensee-Rhein (AWBR): *Jahresbericht 1997*, Seite 89, Seite 105-106, Seite 117, Seite 133-135., Seite 338-341, Seite 390
- [49] *Protokoll zur 1. Sitzung der BLAC „Arzneimittel in der Umwelt-Untersuchungsprogramm*, 21.04.1999 im Fachamt für Umweltuntersuchungen der Umweltbehörde Hamburg, Seite 1-8
- [50] Dr. Thomas Ternes: *Pharmaka und endokrin wirksame Verbindungen in Gewässern*, ESWE-Institut für Wasserforschung und Wassertechnologie, Wiesbaden, (Internet)
- [51] A. Gies: *Umweltbelastungen durch endokrin wirksame Stoffe*, aus: *Stoffe mit endokriner Wirkung im Wasser*, Münchner Beiträge zur Abwasser-, Fischerei- und Flussbiologie, Band 50, Bayrisches Landesamt für Wasserwirtschaft -Institut für Wasserforschung-, München, Wien, Oldenburg, 1997, Seite 13-19
- [52] Peter Seel: *Arzneimittel in Gewässern – neue Umweltchemikalien*, aus: *Arzneimittel in Gewässern, Risiko für Mensch, Tier und Umwelt?*, Fachtagung am 04.06.1998 im Landesmuseum Wiesbaden, Hessische Landesanstalt für Umweltschutz, Wiesbaden, 1998, Seite 1-10
- [53] Gudrun Preuß, Uwe Willme, Erik Ziemann u. Ninette Zullei-Seibert: *Abbauverhalten ausgewählter Arzneimittel in Batchkulturen mit natürlichem Oberflächen- und Grundwasser* (Poster), Institut für Wasserforschung GmbH Dortmund
- [54] C. Zwiener, S. Hesse u. F. H. Frimmel: *Beurteilung der biologischen Eliminierbarkeit von Arzneimittelrückständen in Wasser*, aus: *Fachgruppe Wasserchemie in der Gesellschaft Deutscher Chemiker, Jahrestagung 10.-12.05.1999 im Kolpinghaus Regensburg: Kurzsreferate und Teilnehmerverzeichnis*, Seite 59-61
- [55] Frank Sacher, Brigitte Haist-Gulde u. Heinz-Jürgen Brauch: *Untersuchungen zur Adsorbierbarkeit ausgewählter Arzneimittelwirkstoffe und Metabolite an Aktivkohle*, DVGW-Technologiezentrum Wasser, Karlsruhe, (Poster), aus: *Fachgruppe Wasserchemie in der Gesellschaft Deutscher Chemiker, Jahrestagung 10.-12.05.1999 im Kolpinghaus Regensburg: Kurzsreferate und Teilnehmerverzeichnis*, Seite 398-401
- [56] Thomas A. Ternes, Roman Hirsch, Jutta Müller u. Klaus Haberer: *Methods for the determination of neutral drugs as well as betablockers and  $\beta_2$ -sympathomimetics in aqueous matrices using GC/MS and LC/MS/MS*, Fresenius J Anal Chem 362, Springer-Verlag, 1998, Seite 329-340
- [57] Technologiezentrum Wasser: *Entwicklung von Analysemethoden für pharmazeutische Wirkstoffe und Steroidhormone mittels GC/MS*, Karlsruhe, 1996
- [58] Dipl.-Ing. (FH) Erik Lochow: *Bestimmung von pharmazeutischen Wirkstoffen in Wässern*, DVGW-Technologiezentrum Wasser, Karlsruhe, 1996
- [59] David Ricordel: *Methodenentwicklung zur spurenanalytischen Bestimmung ausgewählter Chemotherapeutika (8 Sulfonamide und 4 weitere Antibiotika) in Wasser*, DVGW-TZW-Außenstelle Dresden, 1997, bisher nicht veröffentlicht
- [60] Umweltbundesamt: *Jahresbericht 1997*, Berlin, 1998, Seite 79, 80, 119, 120, 279, 283
- [61] Sabine Zok: *Stellen Arzneimittelrückstände in Gewässern ein Problem für Mensch und Umwelt dar?*, aus: *Arzneimittel in Gewässern, Risiko für Mensch, Tier und Umwelt?*, Fachtagung am 04.06.1998 im Landesmuseum Wiesbaden, Hessische Landesanstalt für Umweltschutz, Wiesbaden, 1998, Seite 17-20
- [62] BLAC: *Bericht der BLAC zu Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung*, 10.03.1998
- [63] Roman I. Holtey-Weber, Harald H. Färber u. Heinz Friedrich Schöler: *On-Line-Silylierung zur Analytik von endokrin wirksamen Substanzen in Wasser mittels GC-MS/MS*, Vom Wasser 92. Band, 1999, Seite 1-9
- [64] Guido Wegener, Judith Persin, Friedhelm Karrenbrock, Ocke Rörden u. Iris Hübner: *Vorkommen und Verhalten von natürlichen und synthetischen Östrogenen und deren Konjugate in der Aquatischen Umwelt*, Vom Wasser 92. Band, 1999, Seite 347-360
- [65] Claus Schlett u. Bettina Pfeiffer: *Bestimmung von Steroidhormonen in Trink- und Oberflächenwässern*, Vom Wasser, 87. Band, 1996, Seite 327-333
- [66] Gesellschaft Deutscher Chemiker: *Richtungswechsel in der Wasseranalytik*, GDCh-Pressedienst, 20.05.1998, 30/98, Seite 1-2

- [67] Engelbert Schramm: *Arzneimittelrückstände in den Gewässern-Handlungs- und Forschungsanforderungen aus sozialökologischer Sicht*, aus: *Arzneimittel in Gewässern, Risiko für Mensch, Tier und Umwelt?*, Fachtagung am 04.06.1998 im Landesmuseum Wiesbaden, Hessische Landesanstalt für Umweltschutz, Wiesbaden, 1998, Seite 11-16
- [68] Dr. F. W. Jekat: *Spermien- oder Fertilitätskrise nicht erkennbar*, Erläuterungen und Ergänzungen zum GDCh-Presseseminar über hormonähnlich wirkende Substanzen in der Umwelt (21./22.11.1997) und zum gleichlautenden Sachstandsbericht von Prof. Dr. Helmut Greim vom 21.11.1997, 27.11.1997, Seite 1-2
- [69] W. Schäfer u. H. P. Zahradnik: *Untersuchungen zur Wirkung von Umweltchemikalien auf die Fortpflanzung*, aus: *Stoffe mit endokriner Wirkung im Wasser*, Münchner Beiträge zur Abwasser-, Fischerei- und Flussbiologie, Band 50, Bayrisches Landesamt für Wasserwirtschaft -Institut für Wasserforschung-, München, Wien, Oldenburg, 1997, Seite 20-29
- [70] W. R. Schäfer, H. P. Zahradnik, N. Frijus-Plessen u. K. Schneider: *Anthropogene Substanzen mit unerwünschter Östrogenwirkung, Auswahl von expositionsrelevanten Stoffen*, Umwelt-medizin Forschung und Praxis 1, 1996 (Seite 35-42)
- [71] Greenpeace e.V.: *Angriff auf das Hormonsystem*, Studie Chemie, Kurzfassung, Hamburg, 1996
- [72] Prof. Dr. Helmut Greim: *Hormonähnlich wirkende Stoffe in der Umwelt-Einführung und Sachstand*, Gesellschaft Deutscher Chemiker-Presseseminar, 21.11.1997, Seite 1-16, veröffentlicht in : Gesellschaft Deutscher Chemiker, *Nachrichten aus Chemie, Technik und Laboratorium*, Nr. 1 1998, 46. Jahrgang, Seite 63-66
- [73] Deutscher Verein des Gas- und Wasserfaches e.V.: *Endokrin wirksame Substanzen in Gewässern und Trinkwasser*, DVGW-Information, WH2F5/96-28, 1996
- [74] Margie Patlak: *Estrogens May Link Pesticides, Breast Cancer, A controversial hypothesis suggests that pesticides' impact on estrogen metabolism can trigger cancer*, ENVIRONMENTAL SCIENCE & TECHNOLOGY, VOL. 30, NO. 5, 1996, Seite 210-215
- [75] Verband der Chemischen Industrie: *VCI-Diskussionspapier zu östrogen-ähnlichen Wirkungen*, 1996
- [76] Umweltbundesamt: *Wichtige Umweltchemikalien*, UBA-Texte 65/95, Berlin, 1995, Seite 48-50
- [77] 2. Statuskolloquium Ökotoxikologie, 10./11. Dezember 1997 im Neuen Schloss in Meersburg: *Endokrin aktive Stoffe im Bodensee*, Programm und Vorträge (Abstracts)
- [78] Gesellschaft Deutscher Chemiker: *Erster BUA-Sachstandsbericht zu hormonähnlich wirkenden Stoffen in der Umwelt: Noch viele offene Fragen, aber kein Anlass für Katastrophen-Szenario*, Wissenschaftlicher Pressedienst Chemie, Abteilung Öffentlichkeitsarbeit, 26.11.1997, 60/97, Seite 1-3
- [79] Bernhard Allner, Arnei Bergholz, Martin Möller, Petra Stahlschmidt-Allner u. Guido Wegener: *Wirkungen umweltrelevanter synthetischer Östrogene auf Fische*, aus: *Arzneimittel in Gewässern, Risiko für Mensch, Tier und Umwelt?*, Fachtagung am 04.06.1998 im Landesmuseum Wiesbaden, Hessische Landesanstalt für Umweltschutz, Wiesbaden, 1998, Seite 53-58
- [80] Dr. Michael Gülden, Dr. Andras Turan u. Dr. Hasso Seibert: *Substanzen mit endokriner Wirkung in Oberflächengewässern*, Institut für Toxikologie, Christian-Albrechts-Universität Kiel, Umweltforschungsplan des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit, -Wasserwirtschaft-, Forschungsbericht 102 04 279, UBA-FB 97-068, Texte 46/1997, Seite 206-208
- [81] Sigrud Pottkämper: *Literaturzusammenstellung für den DVGW-Arbeitskreis „Arzneimittel“*, 1996
- [82] Hessische Landesanstalt für Umweltschutz: *Orientierende Messungen gefährlicher Stoffe, Landesweite Untersuchungen auf organische Spurenverunreinigungen in hessischen Fließgewässern, Abwässern und Klärschlämmen 1991-1996*, Umweltplanung, Arbeits- und Umweltschutz Heft 233, Wiesbaden, 1997
- [83] Dr. Wolfgang Merz, Prof. Dr. Jörg W. Metzger, Dr. Christoph Kemper u. Dr. E. Jenkins: *Abschlussbericht für das Forschungsvorhaben Untersuchungen zum Eintrag, Verhalten und Verbleib von Sexualhormonen im Abwasser und Klärschlamm*, Institut für Siedlungswasserbau, Wassergüte- und Abfallwirtschaft, Abteilung Hydrochemie der Universität Stuttgart, 1997, Seite 1-30
- [84] Marcus Stumpf, Thomas A. Ternes, Klaus Haberer u. Wolfram Baumann: *Nachweis von natürlichen und synthetischen Östrogenen in Kläranlagen und Fließgewässern*, Vom Wasser, 87. Band, 1996, Seite 251-261



- [85] W. Kalbfus: *Belastung bayerischer Gewässer durch synthetische Östrogene*, aus: *Stoffe mit endokriner Wirkung im Wasser*, Münchner Beiträge zur Abwasser-, Fischerei- und Flussbiologie, Band 50, Bayerisches Landesamt für Wasserwirtschaft -Institut für Wasserforschung-, München, Wien, Oldenburg, 1997, Seite 31-38
- [86] A. Zellner u. W. Kalbfus: *Belastung bayerischer Gewässer durch Nonylphenole*, aus: *Stoffe mit endokriner Wirkung im Wasser*, Münchner Beiträge zur Abwasser-, Fischerei- und Flussbiologie, Band 50, Bayerisches Landesamt für Wasserwirtschaft -Institut für Wasserforschung-, München, Wien, Oldenburg, 1997, Seite 55-64
- [87] Peter Spengler, Cornelia Orth, Christoph Kempter, Wolfgang Körner u. Jörg W. Metzger: *Schwer abbaubare Substanzen mit östrogenartiger Wirkung im Abwasser von Kläranlagenabläufen*, aus: *Fachgruppe Wasserchemie in der Gesellschaft Deutscher Chemiker, Jahrestagung 1999 im Kolpinghaus Regensburg: Kurzreferate und Teilnehmerverzeichnis*, Seite 343-347
- [88] Guido Wegener, Judith Persin, Friedhelm Karrenbrock, Ocke Rörden u. Iris Hübner: *Vorkommen und Verhalten von natürlichen und synthetischen Östrogenen und deren Konjugate in der Aquatischen Umwelt*, Vom Wasser 92. Band, 1999, Seite 347-360
- [89] Umweltbundesamt: *Chemikalien mit hormoneller Wirkung*, Kommentar zu: R. Sattlerberger, A. Riss. et al.: *Umweltchemikalien mit hormoneller Wirkung-Eine Standortbestimmung für Österreich*, Wien, 1996, (Internet)
- [90] Jürgen Kuballa, Eckard Jantzen u. Dieter Steffen: *Endokrin wirkende Stoffe in kommunalen Kläranlagen - Beispiel zinnorganischer Verbindungen*, Wasser & Boden, 50. Jahrgang, 9/ 1998, Seite 30-32
- [91] Umweltbundesamt: *Gefährdungspotential bisher wenig beachteter Stoffeinträge in Böden, -Evaluierung von organischen und anorganischen Stoffgruppen-*, Umwelt Nr. 11/1998, Seite 515-517
- [92] Dang-Khoa Nguyen, Auguste Bruchet u. Patrick Arpino: *Determination of Sterols in Sewage Sludge by Combined in Situ Trimethylsilylation/ Supercritical Fluid Extraction and GC/MS*, ENVIRONMENTAL SCIENCE & TECHNOLOGY, VOL. 29, NO. 6, 1995, Seite 1686-1690
- [93] Prof. Dr.-Ing. habil. Dr. phil. S. Kunst: *Gutachten Kleinkläranlagen, -Leistungsfähigkeit und Auswirkungen auf das Grundwasser-*, Institut für Siedlungswasserwirtschaft und Abfalltechnik, Universität Hannover, 1998
- [94] Thilo Kaiser, Winfried Schwarz u. Matthias Frost: *Einträge von Stoffen in Böden - eine Abschätzung des Gefährdungspotentials -*, Logos Verlag, Berlin 1998, Seite 194-216
- [95] Iris Hübner, Friedhelm Karrenbrock, Judith Persin, Ocke Rörden, Guido Wegener, Petra Stahlschmidt-Allner, Thomas Knacker, Bernhardt Allner u. Dieter Baumgarten: *Erfassung östrogenener Potentiale in Wasser mit biologischen Wirkungstests in Verbindung mit organischer Spurenanalytik*, Seite 178-182, (Poster)
- [96] Thomas A. Ternes, Tanja Eggert, Jutta Müller, R.-D. Wilken, Gerald Brenner-Weiß, Frank Kirschhöfer, Michael Nusser u. Ursula Obst: *Phytoöstrogene im Wasser: Bestimmung von Flavonoiden, Isoflavonoiden und resorcyclischen Laktonen mittels LC-Elektrospray Tandem MS*, aus: *Fachgruppe Wasserchemie in der Gesellschaft Deutscher Chemiker, Jahrestagung 10.-12.05.1999 im Kolpinghaus Regensburg: Kurzreferate und Teilnehmerverzeichnis*, Seite 448-452
- [97] Prof. Dr. Peter-Dietrich Hansen, Dipl. Chem. Andreas von Usedom u. Dr. Halim Dizer: *Vitellogenin-Synthese-Test zur Erfassung endokrin wirksamer Stoffe im Abwasser*, Institut für Ökologie und Biologie, Fachgebiet Ökotoxikologie, Technische Universität Berlin
- [98] B. Schrag, G. Schürmann u. H. Segner: *Indikation subletaler Wirkungen von Umweltchemikalien: Nachweis östrogenener Effekte mittels Rezeptor- und Vitellogenin-Assay*, aus: *Gesellschaft Deutscher Chemiker, Fachgruppen Analytische Chemie, Umweltchemie und Ökotoxikologie, Wasserchemie: Umwelt und Chemie*, Umwelttagung 1996 7.-10.10.1996 in Ulm, Kurzreferate und Teilnehmerverzeichnis
- [99] Martin Seifert: *Wirkungsbezogene Analytik von Oestrogenen und Xenooestrogenen*, Technische Universität München, aus: *Fachgruppe Wasserchemie in der Gesellschaft Deutscher Chemiker, Jahrestagung 10.-12.05.1999 im Kolpinghaus Regensburg: Kurzreferate und Teilnehmerverzeichnis*, Seite 107-109
- [100] W. Körner, W. Schuller, M. Zwirner, R. Kreienberg u. V. Hanf: *Quantitativer Nachweis direkter estrogenartiger Wirkungen von Chemikalien und Umweltproben mit einem einfachen Screening-Test*, aus: *Gesellschaft Deutscher Chemiker, Fachgruppen Analytische Chemie, Umweltchemie und Ökotoxikologie, Wasserchemie: Umwelt und Chemie*, Umwelttagung 1996 7.-10.10.1996 in Ulm, Kurzreferate und Teilnehmerverzeichnis

- [101] Martin Seifert, Gerald Brenner-Weiß, Stefanie Haindl, Michael Nusser, Ursula Obst u. Berthold Hock: *A new concept for the bioeffects-related analysis of xenoestrogens: Hyphenation of receptor assays with LC-MS*, Fresenius J Anal Chem 362, Springer-Verlag, 1999, Seite 767-770
- [102] Professor John Sumpter: *Biomarkers and test methods for oestrogenic chemicals in the environment*, from: IBC Technical Services Ltd: *Oestrogenic Chemicals In The Environment, Conference Documatation*, 9 & 10 May 1996, One Whitehall Place, London SW 1
- [103] Michaela Gerdes: *2. Statuskolloquium zum Thema: „Endokrin-aktive Stoffe im Bodensee“ im Neuen Schloss Meersburg*, gwf Wasser Abwasser 139, Nr. 8 1998, Seite 515-516
- [104] Österreichische Gesellschaft für Toxikologie, Gesellschaft Österreichischer Chemiker (Arbeitsgruppe Lebensmittelchemie, Kosmetik und Tenside): *8. Seminar für Toxikologie*, 17.18.03.1998 in der Technischen Universität Graz, (Veranstaltungshinweis und Programm, Internet)
- [105] IBC Technical Services Ltd: *Oestrogenic Chemicals In The Environment, Conference Documatation*, 9 & 10 May 1996, One Whitehall Place, London SW 1
- [106] Dr P T C Harrison: *Chemicals in the environment which elicit oestrogengic effects*, from: IBC Technical Services Ltd: *Oestrogenic Chemicals In The Environment, Conference Documatation*, 9 & 10 May 1996, One Whitehall Place, London SW 1
- [107] Umweltbundesamt: *Jahresbericht 1997*, Berlin, 1998, Seite 79, 80, 119, 120, 279, 283
- [108] Jörg Pietsch, David Ricordel, Lutz Imhof, Wido Schmidt, Peter Werner, Jean-Philippe Croue u. Heinz-Jürgen Brauch: *Spurenanalytische Bestimmung von Tierarzneimittelrückständen in Wasser mittels HPLC*, Vom Wasser, 92. Band, 1999, Seite 51-59
- [109] Dr. J. Pietsch, DVGW Technologiezentrum Wasser (TZW): *Informationen zu Tierpharmaka*, (unveröffentlicht), 1998
- [110] Hans Mehlhorn: *Aktuelle Probleme im Gewässerschutz*, gwf, Wasser, Abwasser, Nr. 13, 1999, 140. Jahrgang, Seite 21-26
- [111] Arbeitsgemeinschaft Rhein-Wasserwerke ARW: *Argumente, Rückstände von Arzneimitteln, Kosmetika und anderen anthropogen erzeugten Chemikalien im Wasser*, Köln, 08.07.1996
- [112] Manfred Ritz: *Forschungsprojekt zu hormonähnlich wirkenden Stoffen in der Umwelt*, Verband der Chemischen Industrie, 01.03.1999, (Internet)
- [113] Verband Forschender Arzneimittelhersteller: *Arzneistoffe in der Umwelt*, 1996
- [114] Umweltbundesamt: *Pressemitteilung Hormonelle Wirkungen von Chemikalien: Keine generelle Entwarnung möglich*, Berlin, 02.03.1999
- [115] H. Schweinfurth, R. Länge, H. Miklantz u. G. Schauer: *Umweltverhalten und Aquatische Toxizität von Ethinylestradiol*, aus: *Stoffe mit endokriner Wirkung im Wasser*, Münchner Beiträge zur Abwasser-, Fischerei- und Flussbiologie, Band 50, Bayrisches Landesamt für Wasserwirtschaft -Institut für Wasserforschung-, München, Wien, Oldenburg, 1997, Seite 39-54
- [116] Roman Hirsch: *Antibiotika in der Umwelt*, aus: *Arzneimittel in Gewässern, Risiko für Mensch, Tier und Umwelt?*, Fachtagung am 04.06.1998 im Landesmuseum Wiesbaden, Hessische Landesanstalt für Umweltschutz, Wiesbaden, 1998, Seite 29-36
- [117] Dr. J. Römbke, Dr. Th. Knacker u. Dr. Petra Stahlschmidt-Allner: *Umweltprobleme im Zusammenhang mit Arzneimitteln*, Vorbereitung zum UBA-Fachgespräch am 15.12.1995, Umweltbundesamt, Berlin, 1995
- [118] Dr. Hulpke, Dr. Koch u. Dr. Wagner: *Römpp Lexikon Umwelt*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1993
- [119] Dr. Jürgen Falbe u. Manfred Regitz: *Römpp Lexikon Chemie in 6 Bänden*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1990
- [120] *Another chemical balls-up?*, Chemistry & Industry, 6 May 1996, Seite 315
- [121] *Book fuels sex chemicals debate, Oestrogenic Mimics*, Chemistry & Industry, 6 May 1996, Seite 316
- [122] *Chemicals Don't Kill People...*, ENVIRONMENTAL SCIENCE & TECHNOLOGY, VOL. 30, NO. 6, 1996, Seite 231
- [123] *Endocrine disruptor research planned by White House, agencies, industrie*, ENVIRONMENTAL SCIENCE & TECHNOLOGY, VOL. 29, NO. 6, 1995, Seite 242-243
- [124] *Umweltprobleme im Zusammenhang mit Arzneimitteln, - Forschungsvorhaben abgeschlossen-*, Umwelt, Nr. 10/1996, Seite 342
- [125] *Medikamentenrückstände im Trinkwasser?*, Stiftung Warentest, Heft 11/1997, Seite 14

- [126] *Geschlechtsumwandlung unterhalb der Kläranlage, Ökotoxikologische Untersuchungen von Umweltchemikalien mit endokriner Wirkung*, Chemische Rundschau, Nr. 42, 20.10.1995
- [127] *Die Apotheke gehört nicht in den Rhein*, LaborPraxis, April 1998, Seite 4
- [128] *Pille im Brunnen, Arzneimittelrückstände belasten die Gewässer – neue Gefahr für Mensch und Tier?*, Der Spiegel, 26/1996, Seite 154-155
- [129] Georg Haiber: *Das allgegenwärtige Medikament, Antibiotika, die Wundermittel von einst, finden Wissenschaftler heute in Kläranlagen, Flüssen, Ackerböden – und in Fleischportionen auf dem Teller*, Berliner Zeitung, 22.10.1997
- [130] *Rückstände von Arzneimitteln im Grundwasser*, Berliner Morgenpost vom Mittwoch, 17. Februar 1999, (Internet)
- [131] *Halbe Männer, Hormoneffekte chemischer Substanzen*, Standort Chemie, Nr. 21/1996, Seite 12-13
- [132] *Wenn die geschluckte Pille im Fluss messbar wird, Wissenschaftler finden immer niedrigere Konzentrationen von Arzneimitteln in Gewässern – In Deutschland noch keine Richtlinien*, Südwestdeutsche Zeitung, Nr. 14, 1998 (?)
- [133] *Arzneimittelresten auf der Spur, Niedrige Konzentrationen in Gewässern festgestellt – Tragweite unklar*, Südwestdeutsche Zeitung, Nr. 14, 1998 (?)
- [134] *Arzneimittel im Grundwasser, Betablocker, Rheumamittel und Hormone nachgewiesen*, FRA, 20.05.1998
- [135] *Die Apotheke im Wasserhahn, Zwei Drittel einer Probenserie im Rhein-Main-Gebiet mit Medikamenten verunreinigt, Heftige Kritik des Umweltbundesamtes*, Süddeutsche Zeitung Nr. 135, 16.06.1998, Seite V2/9
- [136] *Journalistenseminar der Information Umwelt*, Informationsdienst Wissenschaft, 15.05.1997
- [137] WWF: *Umweltgifte stören Hormonhaushalt, „Blindflug mit fatalen Folgen“ – Ergänzendes Tests für Pestizide und Chemikalien gefordert*, Presseinformation Umweltstiftung WWF Deutschland, 1996
- [138] Wolfgang Silvanus: *Sexualität in Gefahr?, Umweltöstrogene könnten auch auf das Gehirn einwirken*, Frankfurter Rundschau, 25.08.1998
- [139] *„Großräumige Verteilung“, Chemiker haben Arzneimittelrückstände im Grund-, Brunnen- und sogar im Trinkwasser festgestellt. Erklärt sich damit die nachlassende Wirkung von Antibiotika?*, Der Spiegel, Nr. 7/1999, Seite 218-220
- [140] *Ökotoxikologie: Hausaufgaben für die Wissenschaft, Hormonaktive und auch andere Substanzen belasten Gewässer*, Seespiegel Nr. 9, 6/1999
- [141] Stephan Börnecke: *Heil-Substanzen verderben das Lebenselixier, Arzneimittelrückstände belasten Gewässer / Prasilenmittel vom Markt genommen / Expertenkonferenz im Wiesbadener Landesmuseum*, Frankfurter Rundschau, 2.06.1998
- [142] *Arzneimittel in Flüssen und Bächen nachgewiesen, Gefahr durch Rückstände ist bei Experten umstritten*, Giessener Anzeiger, 5.06.1998
- [143] *Arzneimittel in Gewässern*, Frankfurter Neue Presse, 5.06.1998
- [144] Georg Haupt: *Medikamente aus dem Wasserhahn*, Frankfurter Neue Presse, 3.08.1998
- [145] *Arzneimittel verschmutzen heimische Gewässer*, Wiesbadener Tageblatt, 05.06.1998
- [146] Rebecca Brenner: *National fish survey links pesticides with sex hormone imbalance*, ENVIRONMENTAL SCIENCE & TECHNOLOGY, VOL. 31, NO. 7, 1997, Seite 312-313
- [147] *Rückstände von Arzneimitteln im Grundwasser*, Berliner Morgenpost, 17.02.1999

## 8. Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1:	Untersuchungsergebnisse von Arzneimittelrückständen
Tabelle 2:	Umsatz der meistverkauften Arzneimittelgruppen 1996 (verändert aus [500])
Tabelle 3:	Umsatz der meistverkauften Arzneimittel 1996 (verändert und ergänzt aus [500])
Tabelle 4:	Nachgewiesene Pharmaka in Oberflächen- und Fließgewässern (modifiziert und erweitert aus [75])
Tabelle 5:	Anreicherungs- und Analysenverfahren für Arzneimittel im Wasser
Tabelle 6:	Stoffe mit endokriner Wirkung (verändert und ergänzt aus [89,115])
Tabelle 7:	Messwerte für endokrine Stoffe in verschiedenen aquatischen Matrices



Tabelle 8:	Ausgewählte Projekte des Umweltforschungsplanes (verändert aus [108])
Tabelle 9:	Einsatzbereiche von Tierpharmaka (verändert aus [159])
Tabelle 10:	Wirkstoffe und Höchstmengen nach der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90
Abbildung 1:	Konzentrationsbereiche von Pharmaka in verschiedenen Wässern [113]
Abbildung 2:	Eintragspfade von Arzneimitteln in Gewässer (verändert aus [33])
Abbildung 3:	Metabolismus von Arzneimitteln im Organismus (verändert aus [87,41,74])
Abbildung 4:	Eintragspfade endokriner Stoffe
Abbildung 5:	Bestimmung von Bisphenol A und seinen Metaboliten (verändert aus [43])
Abbildung 6:	Bestimmung von Xenööstrogenen im Wasser (verändert aus [49])
Abbildung 7:	Bestimmung von Steroidhormonen im Wasser (verändert aus [84])
Abbildung 8:	Bestimmung von Steroidhormonen im Wasser (verändert aus [115])
Abbildung 9:	Nachweis von Östrogenen in Kläranlagen (verändert aus [40])
Abbildung 10:	Nachweis von Ethinylestradiol (verändert aus [19])
Abbildung 11:	Analyse von Sexualhormonen im Abwasser (verändert aus [38])
Abbildung 12:	Bestimmung östrogenen Substanzen im Abwasser von Kläranlagenabläufen (verändert aus [37])
Abbildung 13:	Analytik von Östrogenen (verändert aus [57])
Abbildung 14:	Analytik von Phytoöstrogenen im Wasser mit LC/MS/MS (verändert aus [55])
Abbildung 15:	Bestimmung von Tierarzneimitteln im Wasser (verändert aus [160])

## 9. Abkürzungen und Glossar

### Allgemeine Abkürzungen

ARW	Arbeitsgemeinschaft Rhein-Wasserwerke e.V.
AWBR	Arbeitsgemeinschaft Wasserwerke Bodensee-Rhein
BLAC	Bund-Länder-Arbeitsgemeinschaft Chemie
BMU	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit
BPI	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.
BTM	Betäubungsmittel
BUA	Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe
DVGW	Deutscher Verein des Gas- und Wasserfaches e.V.
GDCh	Gesellschaft Deutscher Chemiker
ISF	Institut für Seenforschung
PEC	Predicted Environmental Concentration
PNEC	Predicted No Effekt Cncentration
TOP	Tagesordnungspunkt
TZW	Technologiezentrum Wasser
UBA	Umweltbundesamt
VCI	Verband der Chemischen Industrie
VFA	Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.
WWF	World Wide Fund of Nature

### Analytik und Kurzbezeichnungen chemischer Stoffe

BSTFA	N,N-bis-Trimethylsilyltrifluoracetamid
CKW	Chlorkohlenwasserstoffe

DEHP	Diethylhexylphthalat
DMF	Dimethylformamid
DTE	Dithioerithrit
DOC	Dissolved Organic Carbon
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GC	Gaschromatographie
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
ICSH	Interstitialzellenstimulierendes Hormon
LC	Liquid Chromatography
LTH	Luteotropes Hormon
MBTFA	N-Methyl-bis(trifluoracetamid)
MS	Massenspektroskopie
MSTFA	N-Methyl-N-trimethylsilylsilyltrifluor-acetamid
PDA	Photodiode Array Detection
RP-C18	Reversed Phase Material Isolute C18
SDB-1	Styrenedivinylbenzene Phase Bakerbond (copolymer)
SIM	Single Ion Monitoring
SPE	Saccharosepolyester langkettiger Fettsäuren
TMIS	Trimethyliodsilan
TMSH	Trimethylsulfoniumhydroxid

## Glossar

Analgetika	Stoffe, die der Unterdrückung der Schmerzempfindung dienen
Antiasthmatika	Medikamente zur Behandlung des Asthma bronchiale
Antibiotika	biosynthetisch gewonnene, antibakteriell wirksame Naturstoffe
Antidiabetika	Stoffe zur Behandlung der Diabetes Mellitus, blutzuckersenkende Arzneimittelwirkstoffe
Antiepileptika	Medikamente, die die Krampfbereitschaft und -aktivität bei der Epilepsie vermindern oder ausschalten
Antiphlogistika	entzündungshemmende Wirkstoffe
Antirheumatika	Medikamente zur Behandlung rheumatischer Entzündungen
Antitussiva	Arzneimittelstoffe zur Behandlung von Husten durch Hemmung der reflektorischen Erregbarkeit des Hustenzentrums
$\beta$ -Andrenozeptorenblocker (Betablocker)	Wirkungen: Dämpfung der Auswirkungen der im Alltag auftretenden sympathikoloner Aktivitätssteigerung auf das koronarinsuffiziente Herz, Reduzierung der Anfallhäufigkeit und Erhöhung der Belastbarkeit des Herzens
Bronchospasmolytika	Stoffe zur Therapie der chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen, sie senken den Tonus der glatten Bronchialmuskulatur

---

Chemotherapeutika	chemisch-synthetisch hergestellte, antimikrobiell wirksame Substanzen, die gegen Bakterien, Parasiten, Pilze, Viren und Tumorzellen angewendet werden
Cytostatika	Medikamente zur Behandlung von Tumoren, sie hemmen die Zellvermehrung und bewirken Zytolyse
Diuretika	Stoffe, die den Harnfluss vergrößern
Endokrine Stoffe	natürliche oder synthetische Substanzen, die einen Einfluss auf das Hormonsystem besitzen
Expektorantia	Substanzen zur Förderung des Auswurfs bei Husten
Grundwasseranreicherung	Verfahren für die künstliche Vergrößerung des Grundwasserdargebotes. Dabei wird Oberflächenwasser, gereinigtes Abwasser oder Grundwasser anderer Einzugsgebiete in speziellen Versickerungsanlagen (Sand- oder Pflanzenbecken) flächenhaft oder punktuell versickert. Die Entnahme erfolgt in ausreichender Entfernung zur Versickerungsstelle, damit die Verweildauer im Untergrund eine Schönung und chemische Anpassung des Wassers an das bestehenden Grundwasser ermöglicht.
Hypnotika/Seditiva	Pharmaka, die die Aktivität des „Wachsystems“ in der Formatio reticularis vermindern, Schlaf-, Beruhigungs- und Narkosemittel
Kontrazeptiva	hormoneell wirksame Stoffe, die für einen bestimmten Zeitraum eine funktionelle Sterilität herbeiführen
Koronartherapeutika	Medikamente zur Beeinflussung der Herzdurchblutung, Herzrhythmik und -kontraktion bei Herzerkrankungen wie Angina pectoris und Myokardinfarkt
Lipidsenker	Arzneistoffe zur Senkung der Konzentration der Plasmalipide bei der Therapie von Fettstoffwechselstörungen
Mykoöstrogene	östrogen wirkende Substanzen aus Pilzen
Phytoöstrogene	chemische Pflanzeninhaltsstoffe, die verschiedene Aufgaben erfüllen und in der Pflanze bei der Regulation der Pflanzenhormone eine Rolle spielen, ähnlich den natürlichen Östrogenen beim Menschen
Psychopharmaka	chemische Verbindungen, die in die Regulation zentralnervöser Funktionen eingreifen und seelische Abläufe modifizieren
Rhinologika	Medikamente zur Behandlung der (auch allergisch indizierten) Rhinitis („Schnupfen“)
Uferfiltration	Verfahren zur Gewinnung von Trinkwasser aus Oberflächenwasser (Fließgewässer, Seen) nach Bodenpassage. Technisch wird Uferfiltrat durch Horizontalfilterbrunnen gewonnen, die mindestens 50 m vom Ufer



---

	entfernt sein sollten und ist eine Mischung aus Oberflächenwasser nach der Bodenpassage und hangseitig zuströmendem Grundwasser.
Vorfluter	Aufnehmendes Gewässer für gereinigtes Abwasser einer Kläranlage. Meist Bäche oder Flüsse.
Xenobiotika	(griech. xenos = fremd, Fremdling, bios = Leben) In der Regel organische Stoffe, die der Biosphäre fremd sind und in ihrem Molekül Strukturelemente enthalten, die in natürlichen organischen Stoffen praktisch nicht auftreten. Die Umwelt wäre diesen anthropogenen Substanzen ohne menschliches Zutun nicht ausgesetzt. Beispiele dafür sind synthetische Pestizide, CKW, Weichmacher u.a.

## Danksagung

Ich bedanke mich sehr herzlich bei meiner Betreuerin Frau Dr. Blankenhorn. Sie stand mir bei der Erstellung dieser Arbeit jederzeit mit Ihrem Rat hilfreich zur Seite. Mein Dank geht auch an Herrn Dr. Feuerstein für die tatkräftige Unterstützung.

## Versicherungserklärung

### Versicherung

Hiermit versichere ich, dass die vorliegende Diplomarbeit mit dem Thema

**„Arzneimittelrückstände und endokrin wirkende Stoffe in der aquatischen Umwelt“**

von mir selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet wurden.

Karl Mbe

Ort

19.01.2000

Datum

Hebe Roball

Unterschrift

## Anhang

## Übersicht der bisher im aquatischen Bereich untersuchten Arzneimittel

Bisher wurden 160 Substanzen aus 29 Indikationsgruppen untersucht. 42 Stoffe wurden in Fließgewässern bereits oberhalb von 10 ng/l und 26 Stoffe oberhalb von 100 ng/l gefunden. Für die restlichen Stoffe gab es bisher keine Positivbefunde oder nur im unteren ng-Bereich <10 ng/l. Einige Stoffe sind nur im Abwasser oder in stark belasteten Krankenhausabwässern nachgewiesen worden.

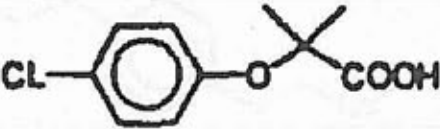
Lipidsenker	Analgetika/Antiphlogistika	Hämorrheologikum	Antibiotika
Bezafibrat	Diclofenac	Pentoxifyllin	Clarithromycin
Clofibrat	Ibuprofen		Erythromycin
Etofibrat	Indometacin		Roxithromycin
Etofilinclofibrat	Naproxen	<b>Antitussiva/Expektorantia</b>	Chloramphenicol
Gemfibrozil	Ketoprofen		Sulfamethoxazol
β-Sitosterol	Fenoprofen	Hydrocodon	Trimethoprim
Fenofibrat	Phenazon	Dihydrocodein	
Lavastatin	Propyphenazon	Ambroxol-HCL	
Simvastatin	Phenazatin	Bromhexin HCL	<b>Antiepileptikum</b>
Pravastatin	Dimethyl-Aminophenazon	Acetylcystein	Carbamazepin
<i>Metabolite</i>	Phenylbutazon	Codein	Primidon
Clofibrinsäure	Acetylsalicylsäure	Pentoxyverin	Pheneturid
Fenofibrinsäure	Paracetamol		
	Metamizol	<b>Antirheumatika</b>	<b>Antidiabetika</b>
	Piroxicam		
<b>Antiseptika</b>	<i>Metabolite</i>	Indometacin	
	Salicylsäure	Ibuprofen	Clibenclamid
Clorofen	Gentisinsäure	Diclofenac	Metformin-HCL
Biphenylol	Salicylursäure	Ketoprofen	Insulin
4-Chlorxylenol	Ibuprofen-OH	Fenoprofen	
Tetrabromocresol	Ibuprofen-COOH	Naproxen	<b>Magen-Darm-Mittel</b>
		Meclofenaminsäure	
		Tolfenaminsäure	
<b>Bronchospasmolytika</b>	<b>Betablocker</b>		Ranitidin
		<b>Cytostatika</b>	Famitidin
Fenoterol	Metoprolol		Omeprazol
Salbutamol	Propranolol	Cyclophosphamid	
Terbutalin	Bisoprolol	Ifosphamid	<b>Blutdrucksenker</b>
Clenbuterol	Betaxolol	5-Fluorouracil	
Ipratropimbromid	Carazolol	5-Fluorocytosin	Captopril
	Timolol	Cytarabin	Enalapril
	Nadolol	Gemcitabin	Lisinopril
<b>Durchblutungsförderer</b>	Sotalol	Carboplatin	Ramipril
	Atenolol	Cisplatin	Nifedipin
Pentoxifyllin	Talinolol		Verapamil
Dihydroergotoxin			Dilliazem
Naftidrofuryl			Nitrendipin

<b>Diuretika</b>	<b>Antibiotika</b>	<b>Röntgenkontrastmittel</b>	<b>Antipruriginosum</b>
Xipamid	Tetracyclin	Iohexol	Crotaminon
Furosemid	Chlortetracyclin	Iopromid	
Hydrochlorothiazid	Doxytetracyclin	Iotrolan	
Triamteren	Phenoxymethylpenicillin	Megluminamidotrizoat	<b>Sonstige Mittel</b>
Amilorid-HCL	Benzylpenicillin		Lupanin
	Oxacillin	<b>Koronarmittel</b>	Acetylaminoantipyrin
<b>Chemotherapeutika</b>	Sulfamethazin		
	Nafcillin	Isosorbiddinitrat	<b>Hormone/Kontrazeptiva</b>
Fluorchinoloncarbonsäure	Chloxacillin	Isosorbidnitrat	Östradiol
	Methicillin	Glyceroltrinitrat	17-Ethinylöstradiol
<b>Grippeprophylaxemittel</b>	Dicloxacillin	Molsidimin	Östron
	Roxithromycin	Pentaerythryltetranitrat	Östriol
Amantadin	Clarithromycin		Mestranol
	Erythromycin	<b>Hypnotika/Seditiva</b>	Östradiol-17-valerat
	Sulfamethoxazol		
	Trimetoprim	Lormetazepam	<b>Rhinologikum</b>
<b>Gichtmittel</b>	Chloramphenicol	Nitrazepam	
	Ciprofloxacin	Flunitrazepam	Xylometazolin
Allopurinol			
	<b>Psychopharmaka</b>		
<b>Kardiaka/Herzglykoside</b>	Bromazepam		
	Oxazepam		
Digoxin	Diazepam		
Digitoxin	Lorazepam		
Acetyldigoxin	Amitriptylin		
	Doxepin		
	Trimipramin		
	Opi Pramol		

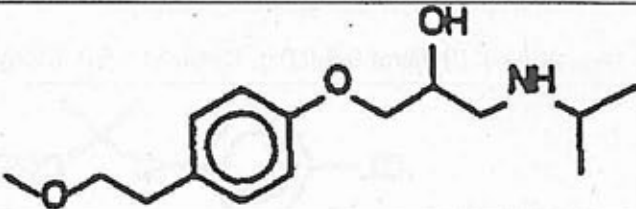


## Stoffdatenblätter zu wichtigen Wirkstoffen

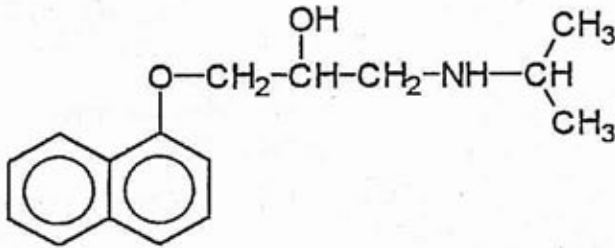
### 1. Clofibrinsäure

Charakteristika	Beschreibung & Zahlenangaben	Quelle
Wirkungstyp, bevorzugte Anwendung	meist angewendeter Blutlipidsenker, senkt bevorzugt den Triglyceridspiegel, weniger starke cholesterinsenkende Wirkung, mindert das Herzinfarktrisiko, wird in verschiedenen Derivaten verabreicht (Etofibrat, Etonyllinibrat, Clofibrat u. a.)	[2,11]
verordnete Mengen, Tagesdosen	29 Mio. Tagesdosen Clofibrat in der BRD 1993 (15-21 t) 10,1 Mio. Tagesdosen Etofibrat 1995 (9 t) 9,2 Mio. Tagesdosen Etonyllinibrat 1995 (6 t) Tagesdosen: Etofibrat 0,5-0,9 g, Clofibrat 1,5 g, Etonyllinibrat 0,5 g	[2,15]
Struktur		
Handelsnamen, Chemische Bezeichnung	Atromod-S <sup>®</sup> , Atromidin <sup>®</sup> , Clofibrat <sup>®</sup> , Clofibratum <sup>®</sup> , Clofibre <sup>®</sup> , Clopir 50 <sup>®</sup> , Lipavlon <sup>®</sup> , Regelan <sup>®</sup> 2-(p-Chlorphenoxy)-2-methylpropionsäure, C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> ClO <sub>3</sub>	[7,11]
physikalisch-chemische Eigenschaften	löslich in Wasser u. Ethanol, hohe mikrobielle Persistenz	[2]
Wirkungsweise, Abbau & Metabolismus	rasche und vollständige Resorption aus dem Magen-Darmtrakt, Halbwertszeit im Blut 2-12 h je nach Derivat, wird als Glucuronid mit dem Harn ausgeschieden, entsteht im Körper durch Spaltung der eingesetzten Ester mittels enzymatischer Hydrolyse, therapeutisch wirksamer Metabolit des Clofibrat, Etofibrat und Etonyllinibrat	[7,21]
Verhalten in der Umwelt	hohe Mobilität, Transport mit Tracergerwindigkeit, keine Sorption, nur schwach im reduzierenden Bereich, Hinweise auf Abbau bei Lagerung um 20-30 °C, gilt aber als schwer abbaubar  Konzentration wird nicht von phys., chem., biolog. Parametern beeinflusst (GW-Inhaltsstoffe, Sedimentzusammensetzung, pH-Wert, Sauerstoffgehalt), verändert das Redoxpotential, wird in Kläranlagen nicht eliminiert  geringe akute Toxizität, keine chronische Toxizität, kaum akute Ökotoxizität, aber chronische (endokrine) Effekte auf aquatische Wasserorganismen	[2,11]
Analytik	GC-MS im SIM, HPLC/MS	[1,2,25]

## 2. Metoprolol

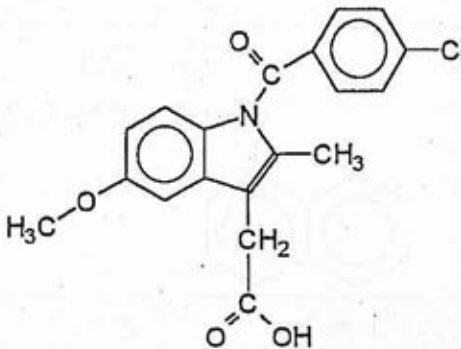
Charakteristika	Beschreibung & Zahlenangaben	Quelle
Wirkungstyp, bevorzugte Anwendung	Betarezeptorenblocker, akute und chronische Erkrankungen des Herzens wie Herzrhythymien, Angina pectoris, Post-Myokardinfarkt, Anwendung auch bei chronischen Migräneanfällen und Hypertension (Bluthochdruck)	[11,15]
verordnete Mengen, Tagesdosen	347,4 Millionen Tagesdosen in der BRD 1995 (35-69 t) Tagesdosis: 100-200 mg, Akutdosis bis 800 mg/Tag	[11,15]
Struktur		
Handelsnamen, Chemische Bezeichnung	Lopressor <sup>®</sup> , Betaloc <sup>®</sup> 1-[4-(2-Methoxyethyl)-phenoxy]-3-(isopropylamino)-2-propanol, C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	[11, 119]
physikalisch-chemische Eigenschaften	moderat lipophil, sehr gut wasserlöslich	[11, 119]
Wirkungsweise, Abbau & Metabolismus	rasche Ausscheidung über Nieren und Harn	[11]
Verhalten in der Umwelt	Haupteintragspfad therapeutische Anwendung und unsachgemäße Entsorgung, wird in Kläranlagen nur teilweise eliminiert geringe akute und chronische Toxizität, Reproduktionstoxizität bei Kleinsäugetern	[11]
Analytik	GC-MS	[15,26, 56]

### 3. Propranolol

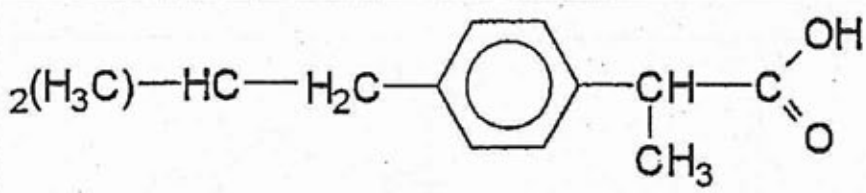
Charakteristika	Beschreibung & Zahlenangaben	Quelle
Wirkungstyp, bevorzugte Anwendung	Betarezeptorenblocker, akute und chronische Erkrankungen des Herzens wie Herzrhythmen, Angina pectoris, Post-Myokardinfarkt, Anwendung auch bei chronischen Migräneanfällen und Hypertension (Bluthochdruck)	[11,15]
verordnete Mengen, Tagesdosen	54,7 Millionen Tagesdosen in der BRD 1995 (2-4 t) Tagesdosis: 40-80 mg, Akutdosis bis 480 mg/Tag	[11,15]
Struktur		
Handelsnamen, Chemische Bezeichnung	Inderal <sup>®</sup> , Avlocardin <sup>®</sup> (RS)-1-(Isopropylamino)-3-(1-naphtyloxy)-2-propanol, C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	[11, 119]
physikalisch-chemische Eigenschaften	lipophil, relativ schlecht wasserlöslich	[11]
Wirkungsweise, Abbau & Metabolismus	Funktionalisierung und Ausscheidung über Leber, Galle und Niere, wird in den fetthaltigen Geweben des Körpers verteilt	[11]
Verhalten in der Umwelt	Haupteintragspfad ist die bestimmungsmäßige therapeutische Anwendung und die unsachgemäße Entsorgung, wird in der Kläranlage nur teilweise eliminiert akut toxisch, keine chronische Toxizität	[11]
Analytik	GC-MS	[26, 56]



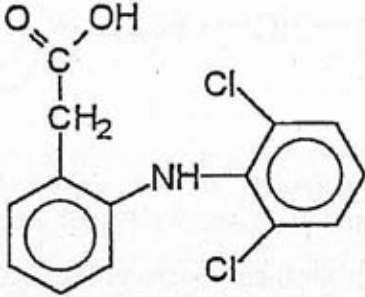
## 4. Indometacin

Charakteristika	Beschreibung & Zahlenangaben	Quelle
Wirkungstyp, bevorzugte Anwendung	Antirheumatikum mit analgetischer, antipyretischer, antiphlogistischer und antiinflammatorischen Eigenschaften	[11,15]
verordnete Mengen, Tagesdosen	51,3 Millionen Tagesdosen in der BRD 1995 (10 t) Tagesdosis: 50-200 mg	[15]
Struktur		
Handelsnamen, Chemische Bezeichnung	Amuno <sup>®</sup> , Artracin <sup>®</sup> , Artrinovo <sup>®</sup> , Artrivia <sup>®</sup> , Confortid <sup>®</sup> , Dolovin <sup>®</sup> , Indomethine <sup>®</sup> , Imbrilon <sup>®</sup> , Inacid <sup>®</sup> , Indacin <sup>®</sup> , Indocid <sup>®</sup> , Indomecol <sup>®</sup> , Indomed <sup>®</sup> , Indomee <sup>®</sup> , Indoptic <sup>®</sup> , Indo-rectolmin <sup>®</sup> , Indotablinen <sup>®</sup> , Inflazon <sup>®</sup> , Infrocin <sup>®</sup> , Inteban <sup>®</sup> SP, Metacen <sup>®</sup> , Metartril <sup>®</sup> , Methazine <sup>®</sup> , Metindol <sup>®</sup> , Mezolin <sup>®</sup> , Mikametan <sup>®</sup> , Mobilan <sup>®</sup> , Reumacide <sup>®</sup> , Saçoreum <sup>®</sup> , Tannex <sup>®</sup>  1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-essigsäure, C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>3</sub>	[11, 119]
physikalisch-chemische Eigenschaften	in Wasser praktisch unlöslich	[11]
Wirkungsweise, Abbau & Metabolismus	akut sehr toxisch für den Mensch (50-500 mg/kg Körpergewicht), LD50 (Ratte)=12 mg, Reproduktionseffekte bei Mensch und Nagern	[11]
Verhalten in der Umwelt	Haupteintragspfad ist die bestimmungsmäßige therapeutische Anwendung und die unsachgemäße Entsorgung	[11]
Analytik	GC-MS, GC-MS/MS	[31,38, 39,57, 58]

## 5. Ibuprofen

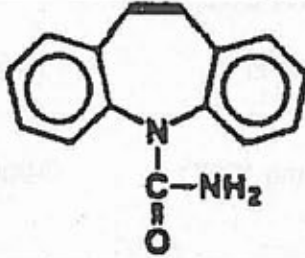
Charakteristika	Beschreibung & Zahlenangaben	Quelle
Wirkungstyp, bevorzugte Anwendung	Antirheumatikum mit analgetischer, antipyretischer, antiphlogistischer und antiinflammatorischen Eigenschaften	[11,15]
verordnete Mengen, Tagesdosen	116,7 Millionen Tagesdosen in der BRD 1995 (70-140 t) Tagesdosis: 600-1200 mg	[15]
Struktur		
Handelsnamen, Chemische Bezeichnung	Aktren <sup>®</sup> , AM Ibuprofen <sup>®</sup> , Amabib <sup>®</sup> , AC-Fen-GS Sirup <sup>®</sup> , AC-Ibufen <sup>®</sup> , AC-Rheum Sirup <sup>®</sup> , Acemed-Fen <sup>®</sup> , Acemed-Phlog <sup>®</sup> , Aceprofen <sup>®</sup> , Acifen <sup>®</sup> 2-(4-Isobutylphenyl)-propionsäure, C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	[11, 119]
physikalisch-chemische Eigenschaften	sehr schlecht wasserlöslich, lipophil, hohe Partikelaffinität	[11, 119]
Wirkungsweise, Abbau & Metabolismus	moderate akute Toxizität, Halbwertszeit beim Menschen nach oraler Verabreichung beträgt 2 Stunden	[11]
Verhalten in der Umwelt	Haupteintragspfad ist die bestimmungsmäßige therapeutische Anwendung und die unsachgemäße Entsorgung Adsorption an Partikel und verstärkte Akkumulation in Sedimenten möglich, persistent, Biokonzentration in aquatischen Organismen erwartet	[11]
Analytik	GC-MS, GC-MS/MS	[15,31, 38,39, 57,58]

## 6. Diclofenac

Charakteristika	Beschreibung & Zahlenangaben	Quelle
Wirkungstyp, bevorzugte Anwendung	Antirheumatikum mit analgetischer, antipyretischer, antiphlogistischer und antiinflammatorischen Eigenschaften, auch Schmerz- und Abschwellmittel bei Sportverletzungen	[11,15]
verordnete Mengen, Tagesdosen	588,8 Millionen Tagesdosen in der BRD 1995 (59-89 t) Tagesdosis: 100-150 mg	[15]
Struktur		
Handelsnamen, Chemische Bezeichnung	Voltarol <sup>®</sup> , Voltaren <sup>®</sup> [2-(2,6-Dichloranilino)-phenyl]essigsäure, C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	[11, 119]
physikalisch-chemische Eigenschaften	sehr gut wasserlöslich	
Wirkungsweise, Abbau & Metabolismus	wird vom Menschen zu 95% vom Magen-Darm-Trakt aufgenommen, wird zu 50% in der Leber metabolisiert und innerhalb von 1-2 Stunden über Urin und Faeces ausgeschieden	[11]
Verhalten in der Umwelt	Haupteintragspfad ist die bestimmungsmäßige therapeutische Anwendung und die unsachgemäße Entsorgung akut oral toxisch bei Nagern, Reproduktionseffekte, ökotoxisches Potential in aquatischen Organismen vermutet	[11]
Analytik	GC-MS, GC-MS/MS	[15,31, 38,39, 57,58]



## 7. Carbamazepin

Charakteristika	Beschreibung & Zahlenangaben	Quelle
Wirkungstyp, bevorzugte Anwendung	Antiepileptikum mit stimmungsaufhellender und antriebssteigernder Wirkung, Einsatz auch als Antidepressivum, bei akuter Symptomatik des Alkoholentzuges, diabetischer Neuropathie und Trigeminus neuralgie	[33,53, 55]
verordnete Mengen, Tagesdosen	114,9 Millionen Tagesdosen in der BRD 1997 (17-138 t) Tagesdosis: 150-1200 mg	[33]
Struktur		
Handelsnamen, Chemische Bezeichnung	Finlepsin <sup>®</sup> , Karbamazepin <sup>®</sup> , Neurotol <sup>®</sup> , Stazepine <sup>®</sup> , Stazepin <sup>®</sup> , Tegretal <sup>®</sup> , Tegretol <sup>®</sup> , Telesmin <sup>®</sup> , Timonil <sup>®</sup> 5H-Dibenz[b,f]azepin-5-carbonsäureamid, C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O	[11, 119]
physikalisch-chemische Eigenschaften	praktisch unlöslich in Wasser	
Wirkungsweise, Abbau & Metabolismus	Halbwertszeit beim Menschen 13-17 Stunden bei chronischer Verabreichung, sonst wesentlich länger, mehr als 90% werden in der Leber expoxidiert, hydrolysiert und konjugiert und über Urin und Faeces ausgeschieden	[11]
Verhalten in der Umwelt	Haupteintragspfad ist die bestimmungsmäßige therapeutische Anwendung und die unsachgemäße Entsorgung, hohe Affinität an organische Partikel erwartet, Akkumulation an Sedimenten und Biomagnifikation bei aquatischen Organismen möglich, potentielle Interaktion mit dem endokrinen System	[11]
Analytik	GC-MS, LC-Elektrospray/MS/MS	[33,38, 39,56, 57,58]

Reihe

ISSN 0941-780X

ISSN 0946-0264

**Handbuch Wasser 3**

**Grundwasserüberwachungsprogramm Baden-Württemberg**

<b>Nr.</b>	<b>Titel</b>	<b>Herausgabe</b>	<b>Preis</b>
1	Rahmenkonzept Grundwasser- meßnetz	1996	,-,-
2	Ergebnisse der Beprobung 1996	1997	24,00 DM
3	Grundwasserüberwachungspro- gramm - Einfluß der Probennahme auf die Ergebnisse von LHKW-Befunden	1997	15,00 DM
4	Grundwasserversauerung in Baden-Württemberg	1998	33,00 DM
5	Ergebnisse der Beprobung 1997	1998	24,00 DM

**Die Reihe  
"Handbuch Wasser 3"  
geht über in  
die Reihe  
"Grundwasserschutz"  
ISSN 1437-0131**

6	Ergebnisse der Beprobung 1998	1999	24,00 DM
7	Pilotprojekt Karlsruhe: Änderungen der Grundwasserbeschaffen- heit auf dem Fließweg unter der Stadt - Auswertung und Ergebnisse -	1999	24,00 DM







LANDESANSTALT FÜR  
UMWELTSCHUTZ  
BADEN-WÜRTTEMBERG