

Hochschule für Angewandte Wissenschaften  
Fachbereich Ökotoxikologie  
Studiengang Ökotoxikologie

Belastung von Abwasser und Oberflächengewässern  
durch Arzneimittelrückstände

-DIPLOMARBEIT-

Vorgelegt am 08.09.2005

von:

Wiebke Jonas

Nincoper Strasse 23

21129 Hamburg

Referenten:

Prof. Dr. Michael Häusler

(Betreuender Professor)

Prof. Olaf W. Naatz

(Koreferent)

## Inhaltsverzeichnis

0. Abkürzungsverzeichnis.....	5
1. Einleitung .....	6
3. Wege des Abwassers .....	8
4. Begriffsbestimmung .....	9
4.1 Oberflächengewässer .....	9
4.2 Abwasser und Abwasserbehandlungsanlagen (Kläranlagen) .....	9
4.3 Der Arzneimittelbegriff .....	10
5. Arzneimittel in der Umwelt .....	11
5.1 Eintragungspfade von Arzneimitteln in die Umwelt .....	11
5.2 Eintragungsvermeidung .....	12
5.2.1 Arzneimittel-Handhabung .....	13
5.2.2 Urinseparierung .....	13
5.2.3 Vakuumtoiletten.....	14
5.3 Wirkungsweisen.....	14
5.4 Gefährdungsbeurteilung .....	15
6. Metabolismus .....	16
7. Arzneimittelarten.....	17
7.1 Antibiotika .....	18
7.1.1 $\beta$ -Lactam-Antibiotika .....	19
7.1.2 Lincosamide.....	20
7.1.3 Makrolide.....	20
7.1.4 Chinolone/Gyrasehemmer.....	21
7.1.5 Tetracycline .....	22
7.1.6 Folsäureantagonisten / Sulfonamide .....	23
7.1.7 Metronidazol .....	23
7.2 Resistenzen.....	24
8. Zytostatika und zytostatisch wirksame Hormone .....	25
9. Endokrin wirksame Substanzen.....	27
9.1 Natürliche und synthetische Hormone .....	27
9.1.1 Wirkung synthetischer Östrogene auf Fische .....	28
9.1.3 Auswirkungen auf andere Tierarten.....	30
9.2 Andere endokrin wirksame Substanzen.....	31

10. Röntgenkontrastmittel.....	31
10.1 Jodhaltige Röntgenkontrastmittel.....	32
10.2 AOX.....	33
11. Analgetika (Antiphlogistika und Antirheumatika).....	33
11.1 Diclofenac.....	34
11.2 Ibuprofen.....	35
11.3 Naproxen.....	35
11.4 Phenazon.....	35
12. Betablocker.....	36
13. Lipidsenker.....	37
13.1 Clofibrinsäure.....	38
14. Antiepileptika.....	38
15. Antiparasitika.....	39
16. Synergieeffekte.....	40
17. Brandenburger Studie.....	41
18. Umweltrelevanz.....	44
19. Abwasseraufbereitungsverfahren.....	46
19.1 Sechs-Stufen-Abwasseraufbereitung.....	47
19.2 Membranverfahren.....	47
19.2.1 Ultrafiltration.....	48
19.3 Einsatz von Kleinkläranlagen und kompakten Membranbioreaktoren.....	49
20. Möglichkeiten der Entfernung von Arzneimittelrückständen.....	49
20.1 Ozonung.....	50
20.2 Fotochemischer Abbau.....	50
20.3 Aktivkohlefiltration.....	51
20.4 Erweiterte Oxidationsverfahren.....	52
20.5 Umkehrosmose und Nanofiltration.....	52
21. Rechtliche Regelungen.....	53
21.1 Europäische Regelungen.....	53
21.2 Deutsche Regelungen.....	54
21.2.1 AMG.....	54
21.2.2 Wasserhaushaltsgesetz (WHG).....	55
21.3 Regelungen in den USA.....	55
22. Richtlinien.....	56

22.1 Richtlinien für die Umweltrisikobeurteilung .....	56
22.1.1 Richtlinie für die Umweltrisikobeurteilung von Humanarzneimitteln.....	56
22.1.2 Richtlinie für die Umweltrisikobeurteilung von Veterinärarzneimitteln .	57
22.2 Wasserrahmenrichtlinie.....	58
23. Diskussion .....	59
24. Zusammenfassung .....	60
24.1 Abstract .....	61
25. Abbildungsverzeichnis .....	63
26. Tabellenverzeichnis .....	63
27. Literaturverzeichnis .....	64

## 0. Abkürzungsverzeichnis

AbwAG	Abwasserabgabengesetz
AbwV	Abwasserverordnung
AMG	Arzneimittelgesetz
AOX	Absorbierbare organisch gebundene Halogenverbindungen
EC <sub>50</sub>	Effekt Konzentration bei 50% der Versuchstiere
EIA	environmental impact assesment
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (London)
GOV	Genetically modifide Organism (Genveränderte Organismen)
LC <sub>50</sub>	letale Konzentration bei 50% der Versuchstiere
log K(P) <sub>ow</sub>	logarithmische Oktanol / Wasser Verteilungskoeffizient
MEC	Measured Environmental Concentration (gemessene Umweltkonzentration)
NOEC	no effect concentration (kein Effekt Konzentration)
NOM	natürliche organische Materie
PEC	predicted environmental concentration (erwartete Umweltkonzentration)
PNEC	predictet no effekt concentration (erwartete keinen Effekt auslösende Konzentration)
RMK	Röntgenkontrastmittel
VICH	International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Authorization of Veterinary Medicinal Products
VMP	vererinary medicinal products (Veterinärpharmaka)Genetically modifide Organisms (Genveränderte Organismen)

## 1. Einleitung

Durch einen Zufall wurden 1991 bei Routineuntersuchungen auf das Herbizid Mercopro Arzneimittelrückstände in Gewässern gefunden. Dies rief die Frage nach dem Verbleib von Arzneimitteln in der Umwelt hervor.<sup>1</sup>

Die Arzneimitteleinsatzmengen in Deutschland belaufen sich auf ca. 33 500 t, davon entfallen etwa 31 000 t auf Humanarzneimittel und 2 500 t auf Tierarzneimittel.<sup>2</sup> Ihre Rückstände gelangen z.T. unverändert oder in metabolisierter Form über das Abwasser zu den Kläranlagen, wo sie nur teilweise abgebaut werden und so weiter in die Oberflächengewässer eingetragen werden können.<sup>3</sup> Die daraus resultierende Belastung der Gewässer ist in den letzten Jahren immer mehr in den Fokus von Forschungsprojekten gerückt. Es ist davon auszugehen, dass Arzneimittelrückstände heute ubiquitär im Abwasser und Oberflächengewässern vorkommen.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Thema der Belastung von Abwasser und Oberflächengewässern, inklusive ihrer aquatische Organismen, durch Arzneimittelrückstände.

Ziel dieser Arbeit ist es, Eintragswege aufzuzeigen und Auswirkungen zu erläutern, die ausgewählte Arzneimittelgruppen und ihre einzelnen Substanzen auf Abwasser, Oberflächengewässer und aquatische Organismen ausüben können; auch auf Synergieeffekte, die zwischen Arzneimitteln entstehen, in Bezug auf Wirkung und Abbauverhalten, wird eingegangen, da diese gemeinsam in Abwasser und Oberflächengewässern vorkommen. Des weiteren soll ein Überblick darüber gegeben werden, welche Methoden heute in der Abwasseraufbereitung eingesetzt werden und welches Potential diese Methoden haben, um Arzneimittelrückstände aus Abwassern zu entfernen. Eine weitere Fragestellung ist die der rechtlichen Regelungen in Bezug auf die Umweltrisikobeurteilung.

In dieser Arbeit wird nicht speziell auf die Beeinträchtigungen, die durch Krankenhausabwasser auftreten können, eingegangen, da diese nur einen sehr geringen Anteil am gesamten kommunalen Abwasser haben. Auch Veterinärarzneimittel werden nicht intensiv behandelt, da sie in Abwasser und

---

<sup>1</sup> ARGE-Elbe, 2003, S. 1

<sup>2</sup> Bergmann, 2004, S. 40

<sup>3</sup> Bennie et al., 2003, S. 2872

Oberflächengewässern nur eine untergeordnete Rolle spielen. Es wird jedoch auf Antiparasitika eingegangen, da für diese die vertiefte Umweltprüfung verbindlich ist.<sup>4</sup>

## **2. Geschichte der Wasserver- und Entsorgung**

Die Geschichte der Abwasserwirtschaft beginnt mit der Schmutzwasserableitung. Die ersten Kanäle fand man in Mohenjo-daro, in der Stadt einer der frühesten indischen Hochkulturen aus der Zeit um 3000 v. Chr., in aus Ziegeln gemauerter Form. Sie leiteten Schmutzwasser aus den Häusern ab.<sup>5</sup>

312 v. Chr. wurde in Rom die Fernleitung Aquädukt Aqua Appia gebaut. Zwischen 300 und 180 v. Chr. wurde die Kanalisation weiter ausgebaut. Die Römer kultivierten die Abwassertechnik in Europa, das Wissen um deren Wichtigkeit für das Leben in Siedlungen ging jedoch im Mittelalter verloren.<sup>6</sup>

Erst im 19. Jahrhundert erinnerte man sich wieder daran wegen der Verschmutzung durch Kot, Urin und Abfälle und die daraus resultierende Seuchengefahr. Es wurde mit dem Bau neuer Entwässerungsleiter begonnen. In Hamburg entstand ab 1842 das erste Kanalisationsnetz,<sup>7</sup> so dass die Stadt ab 1848 über die erste zentrale Wasserversorgung in Deutschland verfügte,<sup>8</sup> die jedoch nicht verhindern konnte, dass die Stadt im August des Jahres 1892 von einer Cholera-Epidemie heimgesucht wurde. Diese wurde durch die damals herrschende überdurchschnittlich hohe Temperatur noch verstärkt, da der Wasserverbrauch anstieg. Die zwar schon kanalisierten Abwasser flossen, da es noch keine richtigen Kläranlagen gab, direkt über die Flotte in die Elbe, welche zu der Zeit der wichtigste Wasserlieferant für die Hamburger war<sup>9</sup>. Die Tatsache, dass sich die Cholera über das verseuchte Wasser ausbreitete, wurde lange verharmlost und abgestritten.

Erst R. Koch und seinen Schülern gelang es allmählich, die Fachwelt zu überzeugen, dass die Cholera über das Trinkwasser übertragen werden kann und dass aus diesem Grund das Trinkwasser vor Kontamination durch Abwasser geschützt werden muss. Es gelang die Seuche einzudämmen und auszurotten.

---

<sup>4</sup> Kolossa-Gehring, 2003, S. 3

<sup>5</sup> Höll, 2002, S. 7

<sup>6</sup> Trinkwasser Abwasser, 1998

<sup>7</sup> Sander, 2003

<sup>8</sup> Höll, 2002, S. 7

<sup>9</sup> Trinkwasser Abwasser, 1998

So ist die Geschichte der Wasserver- und -entsorgung auch immer eine Geschichte der Verunreinigungen. Durch die verbesserte Hygiene und eine stärkere Vermeidung von Abfällen, die über Wasserkreisläufe entsorgt werden, wurde die Beeinträchtigung soweit verringert, dass man sie fast vergisst. Man geht davon aus, immer für den jeweiligen Zweck geeignetes Wasser beschaffen zu können.

So haben in jüngster Zeit nicht mehr mikrobielle Beeinträchtigungen große Bedeutung, sondern es sind die Beeinträchtigungen, die durch neu im Wasser gefundene Stoffe, z.B. Arzneimittel und deren Metaboliten, in den Focus geraten sind und die heute noch nicht abschätzbare Risiken für den Mensch und die Umwelt darstellen.

### **3. Wege des Abwassers**

Wasser wird gebraucht, nicht verbraucht, es gelangt in zu Trinkwasserqualität aufbereiteter Form in die Haushalte, Industrien und andere gewerbliche Einrichtungen. Zum Teil wird es auch nur zu Brauchwasserqualität aufbereitet angeboten, wenn es nicht in Kontakt mit Lebensmitteln kommt und nicht zum direkten menschlichen Gebrauch vorgesehen ist.<sup>10</sup>

Das genutzte Wasser wird nach seinem bestimmungsgemäßen Gebrauch wieder dem Abwasser zugeführt. Abwasserbeseitigungseinrichtungen, wie zum Beispiel die Kanalisation sind grundlegende Einrichtungen für die Hygiene in Ballungsgebieten sowie in anderen menschlichem Wohnraum. Nach der Einleitung des Abwassers in die Kanalisation wird das Wasser über Kläranlagen wieder in Oberflächengewässer eingeleitet, wo es sich mit dem dort vorhandenen natürlich vorkommenden Wasser mischt. Die Aufbereitung ist durch den technischen Fortschritt des letzten und auch diesen Jahrhunderts soweit gediehen, dass man sich vor Verunreinigungen, die früher wegen veralteter Analysetechniken noch häufig auftraten, kaum zu fürchten braucht.

Allerdings sind in neuester Zeit durch eben diese verbesserte Technik bis hierher im Abwasser und Oberflächenwasser nicht bekannte Stoffe analysiert worden. Zu diesen noch relativ neuen Stoffen zählen Arzneimittel und deren Metaboliten, die 1981 in Amerika durch einen Zufall entdeckt wurden. Die Konzentration dieser Stoffe in Oberflächengewässern beträgt etwa 1/10 der Konzentration im Abwasser.<sup>11</sup> Das ist zum einen darauf zurückzuführen, dass die Abwasser meist unbehandelt in die

---

<sup>10</sup> Hopp, 2004, 96ff

<sup>11</sup> Höll, 2002, S. 680

Kanalisation gelangen, und zum anderen darauf, dass die Wassermassen, in die die geklärten Abwasser eingeleitet werden, eine wesentlich größere Oberfläche besitzen und so die Stoffe besser verteilt vorliegen.

Dennoch ist ein Risiko für den Menschen und die Umwelt gegeben. Es werden zwar für sog. neue Stoffe inzwischen Umweltverträglichkeitsprüfungen verlangt, dies gilt jedoch nicht für Arzneimittel, die schon länger auf dem Markt sind, für sogenannte Altstoffe. Altstoffe werden in der Humanmedizin zwar noch eingesetzt, jedoch nicht in dem Maße, in dem sie in der Veterinärmedizin zum Einsatz kommen. Allerdings gibt es schon seit 1998 eine verbindliche Umweltverträglichkeitsprüfung für in der Veterinärmedizin eingesetzte Stoffe. Für Humanarzneien ist zur Zeit noch eine Diskussion über einen Leitfaden im Prozess, da die Heilung des Menschen immer noch über der Erhaltung der Natur steht.

## **4. Begriffsbestimmung**

### **4.1 Oberflächengewässer**

Oberflächengewässer sind Seen und andere stehende Gewässer, fließende Gewässer wie Bäche, Flüsse, Kanäle Auen, Küstengewässer und Übergangsgewässer.

Als Übergangsgewässer werden solche Gewässer bezeichnet, die in der Nähe von Flussmündungen liegen und in der Regel von Süßwasserströmungen beeinflusst sind, aber durch ihre Nähe zu Küstengewässern einen höheren Salzanteil aufweisen<sup>12</sup>.

### **4.2 Abwasser und Abwasserbehandlungsanlagen (Kläranlagen)**

Unter dem Begriff Abwasser versteht man - nach dem Abwasserabgabengesetz - (AbwAG) das durch häuslichen, gewerblichen, landwirtschaftlichen oder sonstigen Gebrauch in seinen Eigenschaften veränderte und das bei Trockenwetter damit zusammen abfließende Wasser (Schmutzwasser), sowie das von Niederschlägen aus dem Bereich von bebauten oder befestigten Flächen abfließende und gesammelte Wasser.

---

<sup>12</sup> Thaler, 2005, S 12-17

Abwasserbehandlungsanlagen sind Einrichtungen, die dazu dienen, die Schädlichkeit des Abwassers zu vermindern oder zu beseitigen. Diesen Anlagen gleichgestellt sind Einrichtungen, die die Entstehung von Abwassern vermeiden oder einschränken.<sup>13</sup>

### **4.3 Der Arzneimittelbegriff**

**Der Arzneimittelbegriff wird in §2 des AMG von 1998 wie folgt definiert:**

**Arzneimittel sind Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die dazu bestimmt sind, durch Anwendung am oder im menschlichen oder tierischen Körper**

1. Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden:  
zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen,
2. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände erkennen zu lassen,
3. vom menschlichen oder tierischen Körper erzeugte Wirkstoffe oder Körperflüssigkeiten zu ersetzen,
4. Krankheitserreger, Parasiten oder körperfremde Stoffe abzuwehren, zu beseitigen oder unschädlich zu machen oder
5. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände zu beeinflussen<sup>14</sup>.

§3 AMG definiert den Stoffbegriff

**Stoffe im Sinne dieses Gesetzes sind:**

1. chemische Elemente und chemische Verbindungen sowie deren natürlich vorkommende Gemische und Lösungen,
2. Pflanzen, Pflanzenteile und Pflanzenbestandteile in bearbeitetem oder unbearbeitetem Zustand,
3. Tierkörper, auch lebender Tiere, sowie Körperteile, -bestandteile und Stoffwechselprodukte von Mensch oder Tier in bearbeitetem oder

---

<sup>13</sup> AbwAG, 1994, § 2, Abs. 3

<sup>14</sup> AMG, 1998, § 2

unbearbeitetem Zustand,

4. Mikroorganismen einschließlich Viren sowie deren Bestandteile oder Stoffwechselprodukte.<sup>15</sup>

## **5. Arzneimittel in der Umwelt**

### **5.1 Eintragungspfade von Arzneimitteln in die Umwelt**

Arzneimittelrückstände werden in der gesamten aquatischen Umwelt nachgewiesen. In Abhängigkeit von ihrer Pharmakokinetik werden sie auch bei sachgemäßer Verwendung nicht oder nur teilweise abgebaut, was dazu führt, dass sie über das Abwasser und die Kläranlagen, in denen sie meist nur teilweise abgebaut werden, wieder in die Umwelt gelangen.

Die Eintragungspfade von Arzneimitteln in die Umwelt und so auch in Gewässer unterscheiden sich je nach Anwendungsgebiet in Veterinär- und Humanpharmaka. Humanpharmaka gelangen überwiegend über Abwasser in die Umwelt; dies geschieht durch bestimmungsgemäßen Gebrauch, durch unsachgemäße Entsorgung (z.B. über die Toilette), durch Industrieabwasser wie auch durch die Ausbringung von Klärschlamm auf landwirtschaftliche Anbauflächen. Dabei machen die Industrieabwasser nur den geringeren Teil des mengenmäßigen Eintrags aus.<sup>16</sup> Eine weitere wichtige Eintragsquelle ist die über mangelhaft abgedichtete Deponien. In ihrem Umfeld ist die Belastung besonders hoch.<sup>17</sup>

---

<sup>15</sup> AMG, 1998, § 3

<sup>16</sup> Kern, 2004, S.3ff

<sup>17</sup> WBB, 2002, S. 24

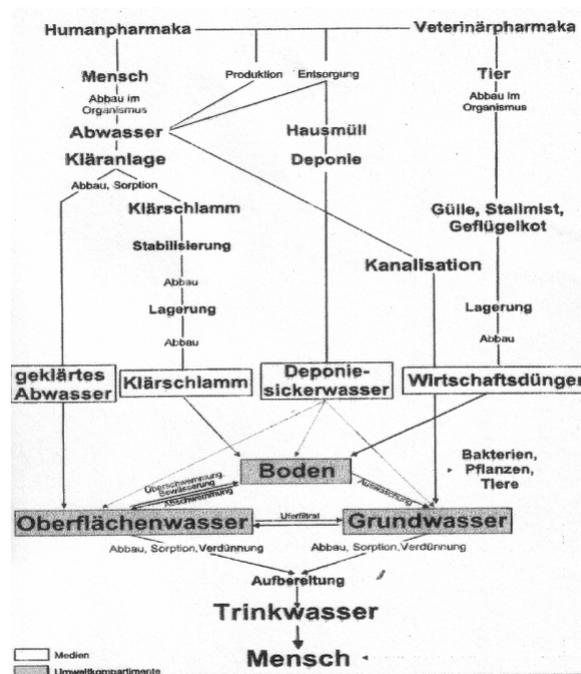


Abb. 1 Eintragswege von Arzneimitteln in die Umwelt (Bergmann, 2004, S. 41)

Veterinärpharmaka gelangen vorwiegend über Düngung mit Gülle und Mist oder durch die natürliche Ausscheidungen der Tiere in den Boden, wo sie dann z.T. durch Auswaschungen direkt in die Oberflächengewässer gelangen oder durch Sickerungen ins Grundwasser eingetragen werden.

## 5.2 Eintragungsvermeidung

Um die Verbreitung der Arzneimittel in der aquatischen Umwelt zu vermeiden oder einzudämmen, können verschiedene Strategien eingesetzt werden. Da man weiß, dass die Arzneimittel und ihre Metaboliten meist über den zweckmäßigen Gebrauch ihren Weg ins Abwasser finden, aber auch über die unsachgemäße Entsorgung,<sup>18</sup> gilt es diese Wege aufzuzeigen und zu vermeiden. Besonders effizient sind solche Maßnahmen, die an der Quelle oder im Umgang mit Arzneistoffen ansetzen.<sup>19</sup>

<sup>18</sup> Siegrist, 2003, S. 7-10

<sup>19</sup> Bergmann, 2004, S. 40-42

### 5.2.1 Arzneimittel–Handhabung

Der gewissenhafte Umgang mit Arzneimitteln kann gelernt werden, aber auch durch Maßnahmen in der Produktion, wie die Optimierung von Packungsgrößen, gesteuert werden. Auch die Schulung und Aufklärung medizinischen Personals und der Arzneimittelkonsumenten bietet sich als gute Maßnahme an, ebenso wäre das Verbot von Arzneimitteln, die schlecht oder gar nicht abbaubar sind, eine Möglichkeit.

Da aber die Eintragung von Arzneimitteln aufgrund ihrer primären Funktion - nämlich der Gesunderhaltung des Menschen<sup>20</sup> - nicht verhindert werden kann, kann dieses Problem nicht dadurch gelöst werden, dass solche Stoffe nicht zugelassen oder verboten werden.

In Schweden wird in Zusammenarbeit mit der chemischen Industrie „ein Umweltlabel eingeführt, das dem Arzt und dem Patienten ermöglicht, beim Vorhandensein ähnlich wirkender Medikamente das umweltfreundlichste für eine Behandlung auszuwählen“.<sup>21</sup>

Eintragsvermeidung ist dabei ein zentraler Punkt, da Arzneimittel, sobald sie einmal ins Abwasser gelangt sind, nur durch entsorgungsstrategische Maßnahmen, die meist sehr kostenaufwändig sind, wieder entfernt werden können.

### 5.2.2 Urinseparierung

Da große Anteile der Arzneimittel mit dem Urin wieder ausgeschieden werden, könnte eine wichtige Eintragsvermeidungsstrategie sein, den Urin während des Toilettengangs separat zu sammeln<sup>22</sup>.

Hierzu bieten sich verschiedene Techniken an:

- der Einsatz von NoMix – Technologie

Bei dem Einsatz von NoMix-Toiletten kann der Urin sehr einfach separat in einem Urintank gesammelt werden und dann zu bestimmten Zeiten über die Kanalisation in die Kläranlagen transportiert werden, auch eine Abholung mit Tankwagen ist möglich.<sup>23</sup> In den Kläranlagen sollten möglichst spezielle Urinbehandlungsanlagen

---

<sup>20</sup> AMG, 1998, §2 Abs.1 .1

<sup>21</sup> Siegrist, 2003, S. 9

<sup>22</sup> Larsen et al., 2003, S.14

<sup>23</sup> Larsen et al. 2003, S. 14-17

vorhanden sein, um die Mikroverunreinigungen durch Arzneimittel entfernen zu können.

#### - Wasserfreie Urinale

Der Einsatz von wasserfreien Urinalen verfolgt das gleiche System. Der Urin wird separat gesammelt. Allerdings bieten sich die Urinale nicht für alle Toilettengänge an. Der Einsatz von NoMix-Toiletten ist zu bevorzugen.

### **5.2.3 Vakuumtoiletten**

Die Vakuumtoilettechnik ist eine Methode, wassersparend Fäkalien zu beseitigen, circa 0,3 – 1,6 l je Spülgang. Da für den Einsatz dieser Technik ein separates Vakuumrohrnetz benötigt wird, das das sog. Schwarzwasser vom Grauwasser (Haushaltswasser) trennt und nur zu bestimmten Zeitfenstern an die Abwasserbehandlungsanlagen weiter geleitet wird,<sup>24</sup> ergeben sich ideale Voraussetzungen für die spezielle Behandlung dieser Abwasser.

## **5.3 Wirkungsweisen**

Arzneimittel, die über das Abwasser durch die Kläranlagen in die Oberflächengewässer gelangen, können auf die vorhandenen Organismen und Tiere chronische oder akute Auswirkungen haben. Als chronische Belastung bezeichnet man den Zustand, in dem ein Stoff ständig in einer gewissen Konzentration vorliegt. Das resultiert entweder aus der Tatsache, dass ein Stoff persistent ist oder dass er ständig über das Abwasser nachkonzentriert wird. Ein Beispiel für die chronische Belastung ist Ethinylestradiol, das über den Konsum von Antibabypillen über längere Zeiträume gleichmäßig ins Abwasser abgegeben wird und z.B. zu einer Verweiblichung von Regenbogenforellen führen kann.

Eine akute Auswirkung ist das gleichzeitige Auftreten von Stoffeintrag und Reaktion. Ein Beispiel dafür ist Diclofenac, es hat auf *Daphnia magna* bei einer Konzentration von 56 mg/l eine akut toxische Wirkung.

---

<sup>24</sup> Herrmann et al. 2002, S. 301f

## 5.4 Gefährdungsbeurteilung

„Arzneimittel gehören zu den humantoxikologisch am besten untersuchten und charakterisierten Stoffen . . . die Konsequenzen einer geringen, jedoch permanenten Exposition gegenüber Arzneimittelwirkstoffen [sind] ökotoxikologisch und humantoxikologisch . . . weitgehend unerforscht.“<sup>25</sup> Aufgrund dieses mangelnden Wissens müssen für die Gefährdungseinschätzung einige Faktoren festgelegt oder eingeschätzt werden. Ein konzentrationsabhängiger Schwellenwert („Trigger“), der Triggerwert (PEC<sub>O</sub>) wird auf 0,01 µg/l in Oberflächengewässern festgelegt.

Die PEC (predicted environmental concentration) für Oberflächengewässer (PEC<sub>O</sub>) wird mit Hilfe der Arzneimittel-Verbrauchsmengen eines Jahres und dem durchschnittlichen Wasserverbrauch pro Jahr und Kopf nach der folgenden Formel ermittelt:

$$\text{PEC}_{\text{O}}[\mu\text{g/l}] = \frac{\text{Wirkstoffverbrauch [kg/a]} \times (100 - \text{Eliminierung [\%]} ) \times 10^9}{365 [\text{d}] \times \text{Einwohnerzahl} \times \text{Abwasser pro Einwohner [l/d]} \times \text{Verdünnungsfaktor} \times 100^{26}}$$

Der PEC wird einer PNEC (predicted no-effect concentration) gegenübergestellt. Die PNEC wird von der NOEC (no observed effect concentration) oder der Dosisreaktion (L/EC<sub>50</sub>), die mittels einer Reihen von Feldstudien ermittelt wurden, abgeleitet.<sup>27</sup> Die in Fallstudien ermittelten Werte für NOEC, L/EC<sub>50</sub> müssen noch durch einen Sicherheitsfaktor dividiert werden, bevor die endgültige PNEC ermittelt werden kann. Anschließend wird der Quotient aus PEC/PNEC als Risikoquotient ermittelt. Ist das Ergebnis ~ 1 oder > 1 ist von einer Umweltgefährdung auszugehen.<sup>28</sup>

Unter zur Hilfenahme des log K<sub>OW</sub> (Wasser/Oktanol-Verteilungskoeffizienten) wird das Adsorptionspotential einer Substanz ermittelt:

“log K<sub>OW</sub> < 2,5 geringes Adsorptionspotential (hydrophile Substanz)

log K<sub>OW</sub> > 2,5 und < 4,0 mittleres Adsorptionspotential

log K<sub>OW</sub> > 4,0 hohes Adsorptionspotential (lipophile Substanz)”<sup>29</sup>

---

<sup>25</sup> BLAC<sub>3</sub>, 1999, S.89

<sup>26</sup> BLAC<sub>3</sub>, 1999, S. 90

<sup>27</sup> Kümmerer, (Hrsg) ,2004, S. 294

<sup>28</sup> Abbas et al., 2004, S. 223-238

<sup>29</sup> Arge-Elbe, 2003, S 33

Stoffe mit einer guten Bioakkumulation weisen ein sehr viel höheres Gefährdungspotential für aquatische Organismen auf als Stoffe, die zwar in höheren Dosen in Gewässern nachgewiesen werden, aber einen geringeren  $\log K_{OW}$  haben. Allerdings stellen Stoffe mit einem geringen  $\log K_{w}$  eine größere Gefahr für die Anreicherung im Grundwasser dar.

## **6. Metabolismus**

„In der Arzneimittelrückstandsanalytik kommt den Pharmaka-Metaboliten eine besondere Bedeutung als Umweltkontaminanten zu, da diese pharmakologisch häufig den größten Ausscheidungsanteil einnehmen!“<sup>30</sup> . Einige dieser Pharmaka-Metaboliten können in den Kläranlagen nicht mineralisiert werden und verbleiben in der wässrigen Phase oder werden am Klärschlamm adsorbiert.<sup>31</sup> Metaboliten sind Substanzen, die als Glieder von Reaktionen im normalen Stoffwechsel eines Organismus vorkommen. Studien zur Umweltverträglichkeit müssen daher neben den eigentlichen Wirkstoffen und den in der Umwelt gebildeten Metaboliten auch die von den Zielorganismen (Mensch, Tier) ausgeschiedenen Metaboliten berücksichtigen.<sup>32</sup> Die Phasen der Metabolisierung sind in Abb. 2 ersichtlich. Die meisten Arzneimittel werden entweder in Phase I oder in Phase II metabolisiert.<sup>33</sup> Durch die Metabolisierung kommt es zu einer Veränderung der chemischen Struktur der Arzneimittel. Durch diese Strukturveränderung verschiebt sich die Polarität der Stoffe nach oben und die Wasserlöslichkeit nimmt zu.<sup>34</sup> Diese Verschiebung führt dazu, dass die Pharmaka schlechter eliminiert werden können; aus diesem Grund kann man mit ihrem Auftreten in Fließgewässern rechnen.<sup>35</sup> Die Verstoffwechslung führt auch dazu, dass die pharmakologische Aktivität der Arzneimittel stark reduziert wird.

---

<sup>30</sup> Baumann et al, 1998, S 291-303

<sup>31</sup> BLAC<sub>2</sub>, 1999, S.17

<sup>32</sup> Ternes, 2001

<sup>33</sup> Halling-Sørensen et al, 1998, S. 353-393

<sup>34</sup> Kümmerer, (Hrsg) 2004, S. 3

<sup>35</sup> Ternes, 1998, S. 21-27

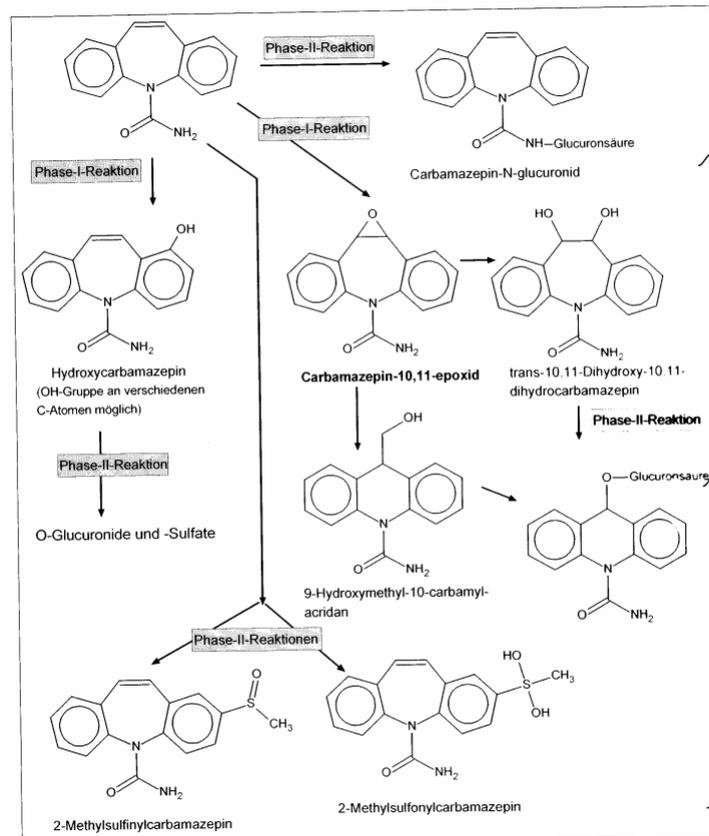


Abb. 2 Metabolismus von Carbamazepin (ARGE-Elbe, 2003, S. 15)

Die Metabolismus-Reaktionen sind vielfältig. In der Phase I können die Stoffe oxidiert, reduziert und hydrolysiert werden, in der zweiten Phase kommt es zur Konjugation. Die Metabolisierung kann nur in flüssigen Medien statt finden, weil Pharmaka über funktionelle Gruppen verfügen, die so geeignet sind mit natürlichen Komponenten in Wechselbeziehung zu kommen und einen Austauschvorgang zu ermöglichen. Durch diesen Austausch kommt es dann zur Erhöhung der Polarität. Der Anteil der Metaboliten im Abwasser kann weitaus höher sein als der Anteil der Ursprungssubstanzen.<sup>36</sup>

## 7. Arzneimittelarten

Heutzutage kommen fast alle Arzneimittelarten ubiquitär in der Umwelt vor, einige wichtige Gruppen werden im nächsten Textabschnitt näher beleuchtet.

<sup>36</sup> Haberer et al., 1996, S. 291-303

## 7.1 Antibiotika

Antibiotika werden zur Behandlung von Infektionskrankheiten nach Erregerwahrscheinlichkeit oder bakteriologischer Bestimmung verabreicht.<sup>37</sup>

Seit etwa 50 Jahren werden Antibiotika in der Human- und Tiermedizin eingesetzt.<sup>38</sup>

Sie werden zur Chemotherapie von Infektionskrankheiten eingesetzt.<sup>39</sup> Wurden sie zuerst nur in der Humanmedizin eingesetzt, kamen sie auch schnell in der Veterinärmedizin zum Einsatz, wo sie neben ihrem medizinischen Einsatz auch als Wachstumsförderer genutzt werden. Antibiotika finden in Human- und Veterinärmedizin breite Anwendung, sie werden aber auch im Pflanzenanbau eingesetzt, z.B. zur Verhinderung von Feuerbrand. In Deutschland ist diese Art der Anwendung jedoch von Ausnahmen abgesehen verboten und auch EU- weit dürfen seit Anfang 2005 keine Antibiotika mehr im Pflanzenanbau eingesetzt werden.<sup>40</sup>

Der geschätzte Verbrauch in der EU und der Schweiz wird für 1999 auf 13 216 t geschätzt, hiervon entfallen 64,5% auf die Anwendung im Humanbereich, 29,5% auf den veterinärmedizinischen Einsatz und 6% wurden im Veterinärbereich als Leistungsförderer verwendet.<sup>41</sup>

Diese angewendeten Antibiotika gelangen über die beschriebenen Wege in die Umwelt, wobei Humanpharmaka über häusliches Abwasser in die Kläranlagen gelangen. Dort werden sie teilweise abgebaut. Veterinärpharmaka gelangen über den Boden durch Auswaschungen in die Oberflächengewässer. Durch ihre antimikrobiellen Effekte können sie in Gewässern und besonders in Kläranlagen unerwünschte Wirkungen auf die dort herrschende oder gewollt herrschende Mikroflora ausüben.<sup>42</sup>

Antibiotika bezeichnen im engeren Sinne Stoffwechselprodukte von Schimmelpilzen, Stoptomyzeten oder Bakterien. Und im weiteren Sinne auch deren synthetische Derivate mit bakteriologischen Wirkungen und Wirkungsmechanismen:

- Hemmung der Zellwandsynthese z.B. durch  $\beta$ -Lactame
- Beeinflussung der Zellmembran z.B. durch Polymyxine

---

<sup>37</sup> Pschyrembel, 2004, S. 83-84

<sup>38</sup> Bendt et al., 2002, S 49

<sup>39</sup> Scharf et al, 2002, S. 5

<sup>40</sup> Feuerpfeil et al, 1999, S 37-50

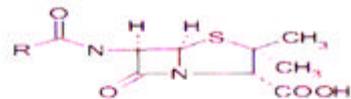
<sup>41</sup> Alexy et al., 2005, S. 563-571

<sup>42</sup> Kümmerer, (Hrsg) 2004, S. 212

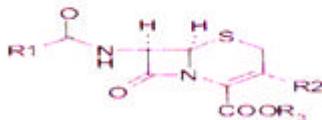
- Hemmung der DNA- und RNA-Synthese
- Hemmung der Proteinsynthese z.B. durch Tetracycline und Makrolide
- Antimetabolitenwirkung z.B. durch Trimethoprim

Antibiotika werden nach Wirkungsgruppen weiter unterteilt in:

### 7.1.1 $\beta$ -Lactam-Antibiotika



Grundstruktur der Penicilline



Grundstruktur der Cephalosporine

Abb: 3 Grundstrukturen von zwei  $\beta$ -Lactam-Antibiotika (Sattelberger, 1999, S. 26)

„ $\beta$ -Lactam- Antibiotika verfügen alle über die gleiche Grundstruktur, die durch einen viergliedrigen  $\beta$ -Lactam-Ring gekennzeichnet ist“<sup>43</sup>. Sie besitzen nur eine geringe Toxizität gegenüber Säugetieren. Sie hemmen die Bakterienzellwandsynthese und können durch  $\beta$ -Laktamase oder chemische Hydrolyse unwirksam gemacht werden.  $\beta$ -Laktamase ist ein durch die  $\beta$ -Lactam-Antibiotika selbst erzeugtes Enzym, das den  $\beta$ -Lactam-Ring hydrolytisch öffnen und so die Wirkung dieser Antibiotika Gruppe aufheben kann. Das ist auch der Grund, aus dem  $\beta$ -Lactam-Antibiotika trotz ihres verbreiteten Einsatzes nur sehr selten in Abwassern und noch seltener in Oberflächengewässern detektiert werden können.<sup>44</sup> Ein weiterer Grund das sie selten in Proben gefunden werden könnte z.B. der geringer log  $K_{OW}$  von 0,87 des  $\beta$ -Lactam Antibiotikums Amoxicillin sein.

<sup>43</sup> Sattelberger, 1999, S. 26

<sup>44</sup> Alexy et al., 2005, S. 569-570

## 7.1.2 Lincosamide

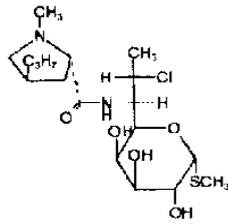


Abb. 4: Strukturformel des Clindamycin (Sattelberger, 1999, S. 28)

Zur Gruppe der Lincosamide gehören Clindamycin und Lincomycin. Sie werden eingesetzt, wenn Penicilline und Makrolide z.B. auf Grund von Resistenzen oder Allergien nicht angewendet werden können.<sup>45</sup> Sie kommen „bei schweren Staphylokokkeninfektionen der Knochen u. der angrenzenden Weichteilregionen“<sup>46</sup> zur Anwendung. Clindamycin wurde vereinzelt schon in Kläranlagen nachgewiesen,<sup>47</sup> obwohl es im Körper bis zu 90% resorbiert wird.

## 7.1.3 Makrolide

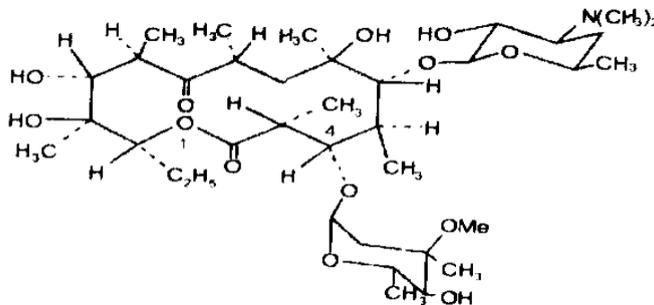


Abb. 5: Strukturformel des Erythromycins (Sattelberger, 1999, S. 28)

Makrolide haben i.d.R. bakteriologische Wirkung und sind durch den charakteristischen makrozyklischen Laktoring gekennzeichnet.<sup>48</sup> Sie kommen bei Infektionen zum Einsatz, gegen die Penicilline und Tetracycline wegen Resistenzen nicht mehr eingesetzt werden können. „ . . . [Makrolide] hemmen

<sup>45</sup> Sattelberger, 1999, S. 28

<sup>46</sup> Pschyrembel, 1998, S. 928

<sup>47</sup> Alexy et al., 2005, S. 563 - 571

<sup>48</sup> Sattelberger, 1999, S. 28

die Proteinbiosynthese durch reversible Bindungen an die größere Untereinheit der bakteriellen Ribosome“<sup>49</sup>

Erythromycin-H<sub>2</sub>O wurde in Konzentrationen bis zu 1,7 µg/l in Oberflächengewässern gefunden; die Konzentrationen in Kläranlagen liegen um 6 µg/l<sup>50</sup> Erythromycin ist schlecht wasserlöslich (1,44 mg/l) und verfügt über ein mittleres Akkumulationspotential mit einem log K<sub>ow</sub> von 3,05 bei 25°C .<sup>51</sup>

Scharf et al.<sup>52</sup> untersuchten 2002 in 11 österreichischen Kläranlagen die Zu- und Abläufe von Kläranlagen auf Arzneimittelrückstände. Für Erythromycin wurden durchschnittlich in den Zuläufen 421 ng/l und in den Abläufen 394 ng/l gefunden. Diese Zahlen könnten bedeuten, dass Erythromycin während der Kläranlagenpassage nur geringfügig abgebaut wird.

#### 7.1.4 Chinolone/Gyrasehemmer

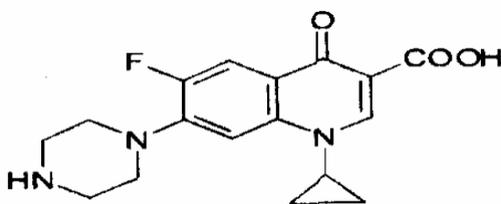


Abb. 6: Strukturformel des Ciprofloxacin (Sattelberger, 1999, S. 27)

Die Gruppe der Chinolone/Gyrasehemmer ist eine sehr wichtige Gruppe innerhalb der Antibiotika. Sie erlangen zunehmende Bedeutung innerhalb der Humanmedizin, wo sie vermehrt zum Einsatz kommen. Gyrasehemmer sind unter anderem für die Entspiralisierung der DNA verantwortlich. Sie finden u.a. Anwendung bei Harn-,

---

<sup>49</sup> Arge - Elbe S.19

<sup>50</sup> Alexy et al., 2005, S. 566

<sup>51</sup> Arge – Elbe, 2003, S. 32

<sup>52</sup> Scharf et al., 2002, S. 1- 32

Atemwegs- und Augeninfektionen<sup>53</sup>. Sie wurden bis jetzt nur in sehr geringen Konzentrationen in Kläranlagenabläufen und Oberflächengewässern detektiert.

Ciprofloxacin-HCl wirkt hemmend auf die Zellvermehrung bei Algen und eine Konzentration von 1000 mg/l ist die nach 96h die LC<sub>50</sub> für *Brachydanio rerio*.<sup>54</sup> Es ist jedoch eher unwahrscheinlich, dass in der Umwelt solche Konzentrationen auftreten.

### 7.1.5 Tetracycline

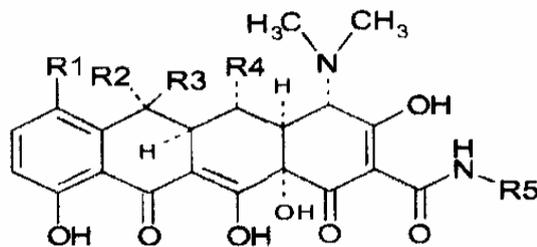


Abb. 7. Grundstruktur der Tetracycline (Sattelberger, 1999, S. 29)

Tetracycline sind Breitspektrum-Antibiotika mit drei Muttersubstanzen, die alle eine einheitlicher Grundstruktur aus vier Sechseringen aufweisen<sup>55</sup>. Sie werden hauptsächlich bei intrazellulären Infektionen wie z.B. Bronchitiden und Akne angewendet.<sup>56</sup> Auch in Abwassern und Kläranlagen wurden sie in Abhängigkeit von ihren Einsatzmengen gefunden. Die LC<sub>50</sub> für Stone Basse (*Morone Saxatilis*) liegt bei >182mg/l.<sup>57</sup> Niedrigere Organismen reagieren jedoch schon auf weit geringere Konzentrationen. Tetracycline werden zu 50 – 80% unverändert über den Urin wieder Ausgeschieden.<sup>58</sup> Auch wenn die Effekt- Konzentrationen so hoch sind, dass sie in Oberflächengewässern nicht zu erwarten sind, sollte dieses Antibiotikum weiter beobachtet werden.

---

<sup>53</sup> Sattelberger, 1999, S. 27

<sup>54</sup> Abbas et al, 2004, S. 229

<sup>55</sup> Halling-Sørensen, 2001, S.263

<sup>56</sup> Sattelberger, 1999, S. 29

<sup>57</sup> Kümmerer, (Hrsg) , 2004, S. 331

<sup>58</sup> Halling-Sørensen et al, 2001, S. 263

### 7.1.6 Folsäureantagonisten / Sulfonamide

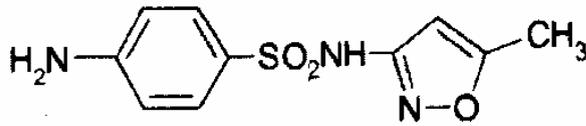


Abb. 8: Strukturformel des Sulfamethoxazols (Satterlberger, 1999, S. 27)

Sulfonamide kommen in der Human- und Veterinärmedizin zur Anwendung und sind für Säuger weitgehend untoxisch. Sie wirken bakteriologisch auf proliferative Keime durch Hemmung der Folsäuresynthese und z.T. auch durch Inaktivierung anderer Enzyme mit nachfolgender Wirkung auf den Bakterien- Stoffwechsel. Sie werden z.B. gegen Toxoplasmose, Harn – und Atemwegsinfektionen eingesetzt. Die Anwendung im Humanbereich ist jedoch rückläufig, da die resistenten Erreger zunehmen. Sulfamethoxazol ist sehr gut wasserlöslich (610 mg/l bei 37°C) und weist nur einen geringen  $\log K_{OW} < 1$  auf was bedeutet das es sich nicht in aquatischen Organismen anreichert.<sup>59</sup>

Die Untersuchung von Scharf et al.<sup>60</sup> von 2002 lässt auch darauf schließen, dass der Folsäureantagonist Sulfamethoxazol in Kläranlagen nicht abgebaut wird. Im Zulauf wurden durchschnittliche Werte von 67 ng/l und im Ablauf Werte von 76 ng/l gefunden. Die PNEC wurde vorsichtshalber auf 0,2 µg/L gesetzt.

### 7.1.7 Metronidazol

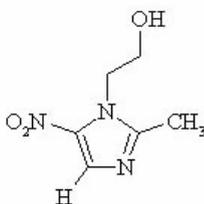


Abb. 9: Strukturformel Metronidazol (Halling-Sørensen et al., 1997, S. 2555)

<sup>59</sup> Arge – Elbe S.32

<sup>60</sup> Scharf et al., 2002, S. 14

Metronidazol ist ein Nitroimidazol-Derivat mit bakterizider Wirkung und breitem Wirkungsspektrum gegen Protozoen.<sup>61</sup> Es wird in der Human- wie auch in der Veterinärmedizin sowie in der Fischzucht eingesetzt und gelangt entweder über Ausscheidungen und Abwasser, Auswaschungen oder beim Einsatz in der Fischzucht direkt in Oberflächengewässer. Es wird überwiegend renal ausgeschieden.

Der Verbrauch in der Humanmedizin belief sich im Jahr 2001 auf 8,7 t.<sup>62</sup> Aufgrund seines geringen Molekulargewichts kann es leicht von kranken Zellen aufgenommen werden. Es ist in der Lage, sowohl gegen anaerobe wie aerobe Bakterien zu wirken. Halling-Sørensen et al.<sup>63</sup> untersuchten 1997 die Toxizität dieses Stoffes gegenüber zwei Algenarten (*Chlorella* sp. und *Selenastrum capricornutum*), einem Zooplankton (*Acartia tonsa* Dana) und einer Fischart (*Brachydanio rerio* oder Zebraquarienfisch). Für die Algen konnte kein No- Effect- Level ermittelt werden. Bei Konzentrationen von 2,03 mg/l zeigten bereits 10% der Alge *Chlorella* sp. Reaktionen, und *Selenastrum capricornutum* bei einer Konzentration von 19,9 mg/l. Das Ergebnis der Studie weist auf ein ökotoxikologisches Potential von Metronidazol hin, es müssen allerdings mehr Untersuchungen auch zu den Metaboliten dieser Verbindung gemacht werden.

## 7.2 Resistenzen

Eine weiteres Problem bei der Anwendung von Antibiotika ist die Möglichkeit der Entstehung von Erregerresistenzen, die in den letzten Jahren stetig zugenommen hat, besonders in Bereichen, in denen Antibiotika vermehrt eingesetzt werden, wie z.B. in Krankenhäusern. Hier kommt es zum Auftreten von Bakterien, die nicht mehr auf Antibiotika reagieren. „Bakterien [können] . . . verschiedene Mechanismen entwickeln um Antibiotika, die gegen sie eingesetzt werden, unwirksam zu machen, und . . . [so eine Resistenz gegen diese zu entwickeln]. Dazu gehört:

- Verhinderung der Aufnahme der Antibiotika in die Zellen oder der schnelle
- Transport nach außen,
- Abbau oder Umbau der Antibiotika zu Metaboliten, die für das Bakterium
- unschädlich sind,

---

<sup>61</sup> Sattelberger, 1999, S. 32

<sup>62</sup> BLAC<sub>3</sub>, 2003 S.31

<sup>63</sup> Halling-Sørensen et al., 1997, S.2558- 2559

- Veränderung der Zielstruktur in der Bakterienzelle oder Aufbau alternativer Wege, so dass trotz Anwesenheit der Antibiotika der essentielle Stoffwechsel weitergehen kann.<sup>64</sup>

Resistente Bakterien werden zwar während der Kläranlagenpassage sehr gut abgebaut ( bis 99% für *Campylobacter* spp.),<sup>65</sup> dennoch gelangt ein Teil auf diesem Weg in die Umwelt, wo normalerweise ein natürliches Gleichgewicht zwischen resistenten und nicht-resistenten Bakterien herrscht. Dort, wo nun Antibiotika vermehrt im Wasser vorkommen, werden die resistenten Bakterien bevorzugt vermehrt und das Gleichgewicht gestört. Durch den Kontakt mit resistenten Erregern, z.B.: beim Baden in Gewässern, die auch mit Abwassern gespeist werden, kann es zur Entstehung von Krankheiten kommen, die durch bestimmte Antibiotika nicht mehr behandelt werden können. Um die Gefahr der resistenten Erreger möglichst gering zu halten, sollten Antibiotika deshalb nicht in der Veterinär- und der Humanmedizin gleichzeitig eingesetzt werden, da sonst die Gefahr für den Menschen höher ist, von antibiotika-resistenten Erregern befallen zu werden und diese zu verbreiten. Das könnte wegen der Resistenzübertragung ein Problem darstellen, da Resistenzen von Bakterie zu Bakterie auch artübergreifend, d.h. z.B. auch von nicht-krankheitserregenden zu krankheitserregenden Bakterien übertragen werden können.<sup>66</sup> Das könnte dazu führen, dass viele Antibiotika-Therapien nicht mehr anschlagen.

Durch die bevorzugte Vermehrung bestimmter Bakterienkulturen könnte es auch in Belebungsbecken von Kläranlagen zu einer Verschiebung der erwünschten Bakterienflora kommen.

## **8. Zytostatika und zytostatisch wirksame Hormone**

Zytostatika sind Stoffe, die die Zellteilung funktionsfähiger, aktiver Zellen beeinflussen, indem sie sie verhindern oder stark verlangsamen. Sie werden aus diesem Grund in der Tumor-Therapie eingesetzt. Die Wirkung dieser Stoffe ist jedoch meist sehr unspezifisch, was zu Schädigungen auch in Nicht-Zielorganen führen kann.<sup>67</sup>

---

<sup>64</sup> Feuerpfeil et al. 1999, S. 39

<sup>65</sup> Kümmerer, 2004, S. 314

<sup>66</sup> Feuerpfeil et al., 1999, S.38

<sup>67</sup> Pschyrembel, 2004, S. 1734

Wegen ihrer kanzerogenen, mutagenen und teratogenen Wirkung müssen Zytostatika, die in die Umwelt gelangen besondere Aufmerksamkeit bekommen.<sup>68</sup> Der BLAC<sub>3</sub> hat 2003 in der Auswertung des bundesweiten Monitoring die beiden alkylierenden Zytostatika Cyclophosphamid und Ifosfamid gefunden, andere waren bis dorthin immer unterhalb der Bestimmungsgrenze.

Cyclophosphamid gehört zu den alkylierenden Substanzen, die eine hemmende Wirkung auf die Zellteilung ausüben, indem sie eine Alkylierung der Nukleinsäure bewirken und so die DNA-Synthese beeinträchtigen. Der Wirkstoff dieses Zytostatikums wird zu 10 – 40% wieder ausgeschieden<sup>69</sup> und kann so über das Abwasser in Kläranlagen und Oberflächengewässer gelangen. In Abbautests stellte sich Cyclophosphamid als schwer abbaubar heraus, allerdings konnte auch bei Konzentrationen von 1g/l keine Genotoxizität festgestellt werden; auch hatte die Anwesenheit keine Auswirkung auf den Belebtschlamm in Kläranlagen.

Ifosfamid ist ein Cyclophosphamid Isomer und gehört so ebenfalls in die Gruppe der alkylierenden Zytostatika, seine Ausscheidungsrate beträgt zwischen 15 - 53%;<sup>70</sup> Ifosfamid wird hauptsächlich bei Krebsarten wie Hodenkrebs und Mamakarzinomen eingesetzt,<sup>71</sup> bis jetzt wurde es nur punktuell in Oberflächengewässern oberhalb der Bestimmungsgrenze gefunden. Es gilt als biologisch nicht abbaubar, weist aber keine akut toxische Wirkung gegen Bakterien auf, Daphnien hingegen reagieren auf die Anwesenheit dieses Stoffes.<sup>72</sup>

Die eigentliche Gefahr dieser beiden Stoffe liegt in ihrer Anreicherung im Grundwasser auf Grund ihrer schlechten Abbaubarkeit; die Gefahr der Anreicherung in aquatischen Organismen ist sehr gering, da beide Verbindungen einen log K<sub>OW</sub> von < 1 haben. Da jedoch die Gefahr besteht, dass sie sich im Grundwasser anreichern und so ins Trinkwasser gelangen können, sollten die Ausscheidungen von Patienten, die Zytostatika bekommen, gesondert gesammelt werden.<sup>73</sup>

Über alkylierende Zytostatika hinaus gibt es noch, „Antimetaboliten, [sie] verdrängen natürliche Stoffwechselbausteine (Metaboliten) und führen zur Bildung funktionsfähiger Makromoleküle oder blockieren Enzyme durch Komplexbildung.“<sup>74</sup>

---

<sup>68</sup> Kümmerer, (Hrsg), 2004, S.27-28

<sup>69</sup> Abbas et al., 2004, S.228

<sup>70</sup> Abbas et al, 2004, S. 228

<sup>71</sup> Arge - Elbe, 2003, S 30

<sup>72</sup> BLAC<sub>3</sub>, 2003, S. 97

<sup>73</sup> Kümmerer, (Hrsg), 2004, S.8-9

<sup>74</sup> ARGE – Elbe, 2003, S. 30

Mitosehemstoffe, unterdrücken die Zellteilung durch die Blockierung des Spindelapparates.<sup>75</sup> Zytostatisch wirkende Hormone können nur bei Tumorarten, deren Wachstum hormonabhängig ist, wie z.B. Prostata- und Brustkrebs, eingesetzt werden.<sup>76</sup>

## **9. Endokrin wirksame Substanzen**

### **9.1 Natürliche und synthetische Hormone**

In der Human- und in der Tiermedizin werden natürliche und auch synthetisch hergestellte Sexualhormone eingesetzt, die zu einem Teil auch wieder ausgeschieden werden.<sup>77</sup>

Natürliche Hormone haben nur eine unbedeutende ökotoxikologische Relevanz. Natürliche Steroidhormone z.B.  $\beta$ -Östradiol mit seinen Metaboliten Östron und Östriol spielen eine Schlüsselrolle in der geschlechtsspezifischen Verhaltensentwicklung bei weiblichen Wirbeltieren.<sup>78</sup> Sie werden in der Leber zu Östrogen-Sulfatester oder Östrogen-Glucuroniden konjugiert und über den Harn ausgeschieden. Da die natürlichen Sexualhormone in weitaus größeren Mengen über Harn und Stuhl ausgeschieden werden als die synthetischen, als sie es auf Grund ihrer Einsatzmenge könnten, wurden sie schon in Kläranlagenzuläufen in Mengen von 5,5 ng/l für  $\beta$ -Östradiol und für Östron 3,4 ng/l detektiert.<sup>79</sup> Deshalb kann die ökotoxikologische Relevanz auch nicht ganz ausgeschlossen werden.

Synthetische Steroidhormone haben die gleichen Effekte wie ihre natürlichen Analoga, sie werden jedoch sehr viel langsamer metabolisiert, so dass schon geringere Dosen einen therapeutischen Effekt haben.<sup>80</sup> Der PNEC<sub>FISCHE</sub>-Wert liegt bei 0,05 ng. Bei der Untersuchung des BLAC<sub>3</sub> konnten vier Hormone gefunden werden, von denen zwei natürlich und zwei synthetisch waren. Um die Einsatzmengen in ihren Relationen zu sehen, kann man das natürliche Östrogen Östradiol mit einer

---

<sup>75</sup> Sattelberger, 1999, S.50

<sup>76</sup> ARGE - Elbe, 2003, S. 31

<sup>77</sup> Gies et al., 2001, S.41

<sup>78</sup> Lai et al., 2002, S.113

<sup>79</sup> Lai et al., 2002, S. 123

<sup>80</sup> Maurer, 2003, S. 5

Einsatzmenge von 1097,8 kg im Jahr 2001 der Einsatzmenge von Ethinylöstradiol mit 47,5 kg gegenüberstellen. In Kläranlagen lagen die max. Werte bei 0,022 µg/l für Östradiol und bei 0,009 µg/l für Ethinylöstradiol. Der im Verhältnis zur Einsatzmenge doch sehr geringe Unterschied kann ein Beleg für die schlechte Abbaubarkeit der synthetischen Substanz sein.

### **9.1.1 Wirkung synthetischer Östrogene auf Fische**

Durch erhöhte Konzentrationen synthetischer Östrogene in Gewässern und durch das permanente Ausgesetzt-Sein kann es dazu kommen, dass männliche Fische weibliche Geschlechtsmerkmale, wie zum Beispiel Eidotter ausbilden.<sup>81</sup> Ob diese Entwicklung wieder rückgängig gemacht werden kann, hängt davon ab, ob es sich um einen Fisch handelt, dessen Reife schon abgeschlossen ist oder um einen, der seine Geschlechtsreife noch nicht erreicht hat. Bei schon reifen Tieren bilden sich die durch die synthetischen Östrogene hervorgerufenen weiblichen Geschlechtsmerkmale zurück, wenn die Fische ihnen nicht mehr ausgesetzt sind, bei unreifen Fischen ist diese Schädigung jedoch irreversibel.

Nakari.<sup>82</sup> führte 2003 in drei finnischen Kläranlagen Versuche mit zwei Fischarten: Zebrabärbling (*Danio rerio*) und Regenbogenforellen (*Oncorhynchus mykiss*) über drei Generationen zur Östrogenizität von Abwassern durch. Das Abwasser, dem die Versuchstiere von Kläranlage 1 ausgesetzt wurden, wies signifikant mehr Östrogene und Steroide auf als die anderen Anlagen. Das Abwasser der Kläranlage 3a wies keine Östrogene oder Steroide auf, allerdings war der Stickstoffgehalt höher als in den andern Versuchskläranlagen, da auch der Zusammenhang zwischen Stickstoffgehalt und Vitellogeninplasmakonzentration ermittelt werden sollte. Die Regenbogenforellen, die in dieser Kläranlage als Versuchstiere dienten, wiesen schon bei den ersten Untersuchungen erhöhte Vitellogeninkonzentrationen im Plasma der männlichen Fische auf, was sich im Laufe der Studie manifestierte. Die Versuchstiere aus 3a hatten wesentlich geringere Vitellogeninplasmakonzentrationen als die aus der Kläranlage eins. Die geringen Konzentrationen der Östrogene, Steroide und des Stickstoffs, die in Kläranlage zwei eingesetzt wurden hatten keine Auswirkung auf die Vitellogeninplasmakonzentrationen bei den Versuchstieren.

---

<sup>81</sup> Lai et al., 2002, S.120

<sup>82</sup> Nakari, 2003, S. 207-215

Die Zebrabärblinge wurden nur dem Abwasser aus der Kläranlage eins in zwei verschiedenen Konzentrationen ausgesetzt, in 10%iger und in 20%iger Konzentration. Die 10%ige Konzentration hatte noch keine Auswirkung auf die Geschlechterrate. Bei der 20%igen Konzentration kam es zu einer Zunahme des weiblichen Geschlechts. Bei diesem Versuch wurde ein positiver Zusammenhang zwischen Calcium- und Vitellogeninplasmakonzentration ermittelt.

### **9.1.2 Auswirkungen auf Apfelschnecken (*marisa cornuarietis*)**

Bachmann et al.<sup>83</sup> führten 2004 Versuche mit Apfelschnecken (*Marisa cornuarietis*) durch, um die Auswirkung von synthetischen Hormonen auf ihre Geschlechtsausprägungen und ihre Fortpflanzungsfähigkeit zu untersuchen.

Geschlechtlich ausgeprägte und geschlechtlich nicht ausgeprägte Apfelschnecken wurden vier verschiedenen Konzentrationen eines Östrogens (Ethinylöstradiol) und eines Testosterons (Methyltestosteron) über einen Zeitraum von sechs Monaten ausgesetzt. Zusätzlich wurde eine Gruppe geschlechtlich ausgeprägter Apfelschnecken zeitgleich geringeren Konzentrationen unterworfen.

Die drastischste Veränderung, die bei den weiblichen Versuchsschnecken auftrat, war die Entstehung von Imposex: weibliche Tiere bildeten zusätzlich Teile des männlichen Systems und konnten so im fortgeschrittenen Stadium steril werden.

Methyltestosteron hatte auf die weiblichen Schnecken stärkere Auswirkung, was die Entstehung von Imposex betraf, aber auch eine Erhöhung der Ethinylöstradiol führte zu einer Erhöhung der Imposexrate. Beide Hormone erzielten einen besonders hohen Anstieg der Imposexrate bei der höchst eingesetzten Konzentration von 0,25 µg/l und nach einer Versuchsdauer von drei Monaten.

---

<sup>83</sup> Bachmann et al. in Kümmerer, (Hrsg), 2004, S.233 - 247

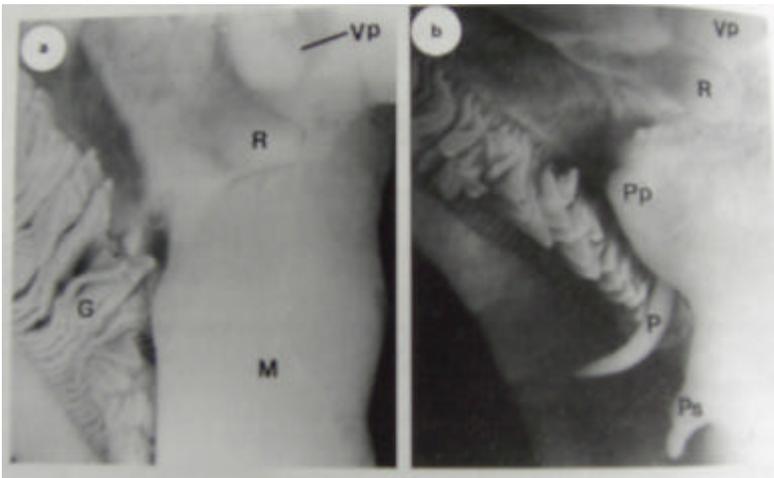


Abb. 10: *Marisa cornuarietes*: Fotografie der äußeren weiblichen Geschlechtsteile a. ohne Imposex G: Lamellen; b. mit Imposex im fortgeschrittenen Stadium: P: Penis; P<sub>p</sub>: Hodensack; P<sub>s</sub>: Penisscheide; (Bachmann et al. in Kümmerer, (Hrsg), 2004, S. 236)

Bei den männlichen Versuchstieren zeigte sich schon nach einigen Wochen eine Abnahme der Spermatogenese bis hin zum völligen Verlust der Reproduktionsfähigkeit. Dabei wirkte sich Ethinylöstradiol stärker aus als Methyltestosteron. Die Tatsache, dass keine Supermännchen entstanden, deckt sich mit den Ergebnissen ähnlich gelagerter Studien an anderen Spezies.

Bei den Versuchen mit den geringen Konzentrationen (1-100 ng) an Ethinylöstradiol wurde kein Zusammenhang zwischen der Anwesenheit von Ethinylöstradiol und Imposex gefunden. Bei diesen Konzentrationen entstanden jedoch sogenannte „Superweibchen“, deren Reproduktionsfähigkeit über die gesamte Versuchszeit stetig anstieg.

Entgegen den Erwartungen, dass geschlechtlich ausgeprägte Schnecken anders als geschlechtlich nicht ausgeprägte Schnecken reagieren, traf diese Annahme in diesem Versuch bei der Apfelschnecke nicht zu.

### 9.1.3 Auswirkungen auf andere Tierarten

Es ist von weiblichen Vögeln berichtet worden, die bevorzugt mit Gleichgeschlechtlichen ihrer Art das Paarungsritual vollzogen.<sup>84</sup>

---

<sup>84</sup> Lai et al., 2002, S. 120

## 9.2 Andere endokrin wirksame Substanzen

So genannte Xenohormone besitzen ebenfalls ein hohes endokrines Potential, sie zeichnen sich durch eine hohe Persistenz und starkes Wirkungspotential auf die Umwelt aus. Zu diesen Substanzen gehören auch: DDT, Bisphenol A und Tributylzinn. Da sie nicht zur Gruppe der Arzneimittel zählen, werden sie hier nicht weiter behandelt, aber auf Grund ihrer Wirkung kurz erwähnt werden.

## 10. Röntgenkontrastmittel

Röntgenkontrastmittel (RMK) werden zur Verbesserung der Röntgendarstellung von Körperräumen, Hohlorganen und Gefäßen eingesetzt. RMK erhöhen die Dichte mittels chemischer Elemente mit hoher Oxidationszahl wie Jod und Barium.<sup>85</sup> Sie gelangen zum größten Teil nicht über die normalen häuslichen Abwasser in Kläranlagen und Oberflächengewässer, sondern überwiegend durch Krankenhausabwasser und Abwasser aus Arztpraxen, in denen radiologische Untersuchungen durchgeführt werden. RMK sind chemisch sehr stabile und polar hydrophile Verbindungen, die im Körper nicht metabolisiert und schnell ausgeschieden werden.<sup>86</sup> Ihre Halbwertszeit im Körper beträgt 2 h, nach spätestens 24 h haben sie den Körper zu 95% über den Urin (ca. 98%) und Fäzes (ca.2%) wieder ausgeschieden.<sup>87</sup> Sie gelten als schlecht abbaubar. Diese schlecht abbaubaren Stoffe werden in den Kläranlagen kaum eliminiert und gelangen so in die Oberflächengewässer. Krankenhausabwasser werden zwar vor der Einleitung ins kommunale Abwasser einer mehrstufigen Desinfektion unterzogen, Röntgenkontrastmittel werden hierbei jedoch nicht entfernt. „Nach derzeitigem Kenntnisstand müssen auf Grund ihrer hohen Persistenz und Mobilität müssen einige Röntgenkontrastmittel, als kritisch eingestuft werden.“

---

<sup>85</sup> Pschyrembel, 2004, S 1389

<sup>86</sup> Doll et al., 2003, S. 100

<sup>87</sup> Sattelberger, 1999, S. 32

## 10.1 Jodhaltige Röntgenkontrastmittel

Weltweit werden ca. 3500 t jodierte RKM pro Jahr eingesetzt.<sup>88</sup>

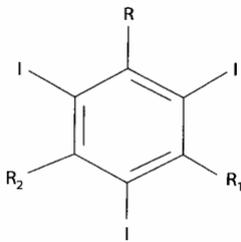


Abb. 11: Basisstruktur jodhaltiger Röntgenkontrastmittel (Kümmerer (Hrsg.), 2004, S. 36)

Der BLAC<sub>3</sub> (2003) konnte in seiner Auswertung vier jodierte Röntgenkontrastmittel in deutschen Gewässern nachweisen: Iopamidol (42,99 t), Iopromid (64,10 t), Iomeprol (83,38 t) und Amidotrizoesäure (Diatrizoesäure) (60,69 t)(Verkaufszahlen 2001).<sup>89</sup> Von diesen sind die drei erstgenannten nichtionische Monomere und das letztgenannte ein ionisches Monomer. Amidotrizoesäure wurde am 30.09.00 vorübergehend die Zulassung als RKM entzogen.<sup>90</sup> Jodierte Röntgenkontrastmittel werden in hohen Dosen (bis zu 200 g/Person) eingesetzt.<sup>91</sup> Sie müssen aufgrund ihrer schlechten Abbaubarkeit und ihres kurzen Aufenthalts im Körper deshalb als umweltrelevant eingestuft werden, obwohl in Studien bisher keine toxischen Wirkungen auf Fische, Daphnien und Algen nachgewiesen werden konnten. Hieraus ergab sich ein MEC/PNEC-Wert von weit unter 1. Jodierte Röntgenkontrastmittel weisen nur ein sehr geringes Bioakkumulationspotential auf, was zum Beispiel zu einer Anreicherung im Grundwasser führen könnte.<sup>92</sup>

Länge et al.<sup>93</sup> führten 1998 eine Umweltrisikobeurteilung für das breit angewendete Kontrastmittel Iopromid durch. Im ersten Schritt ermittelten sie die zu erwartende Umweltkonzentration für Deutschland mit 2 µg/l und stellten ihr die zu erwartenden keinen Effekt auslösende Konzentration gegenüber, die in einer Reihe von Studien ermittelt wurde. Die Risikoanalyse ergab, dass Konzentrationen von 10 g/l in Kurzzeittests und die Konzentration von 1 g/l in Langzeittests keine

<sup>88</sup> Doll et al., 2003, S. 100

<sup>89</sup> BLAC<sub>3</sub>, 2003, S. 152

<sup>90</sup> Ärzteblatt, 2000, S. A-2187

<sup>91</sup> Länge et al., 1998, S. 274

<sup>92</sup> BLAC<sub>3</sub>, 2003, S. 97

<sup>93</sup> Länge et al., 1999, S. 274 - 281

Vergiftungserscheinungen bei Bakterien, Algen, einer Schalentierart sowie bei zwei Fischarten auslösten. Dennoch sollte im Umgang mit diesem Diagnosehilfsmittel darauf geachtet werden, den Eintrag in die Umwelt so gering wie möglich zu halten, um eventuelle Auswirkungen auf die Umwelt, die noch nicht ermittelt werden konnten, zu vermeiden.

## **10.2 AOX**

Durch ihre hohen Einsatzmengen gehören jodierte Röntgenkontrastmittel zu den Hauptverursachern der AOX-Belastung von Abwassern.<sup>94</sup> So führen erhöhte RKM-Ausscheidungswerte zu einer Erhöhung der AOX-Konzentration (Adsorbierbare organisch gebundene Halogenverbindungen; X = Cl, I, Br) im Abwasser. AOX-Verbindungen lassen sich zwar leicht an Aktivkohle adsorbieren, allerdings ist dieses kein Verfahren, das in der normalen Abwasseraufbereitung eingesetzt wird. AOX - Verbindungen wird häufig eine toxische, kanzerogene oder mutagene Eigenschaft zugesprochen, des weiteren sind diese Verbindungen als persistent eingestuft. Brinker et al.<sup>95</sup> fanden 1998 heraus, dass Krankenhäuser, in denen der Verbrauch an jodierten Röntgenkontrastmitteln hoch ist, Abwasser mit hohen Eintragsraten aufwiesen, die in erheblichem Maße zur AOX- und so zur AOX- Belastung beitragen können. Es wird jedoch eingeschränkt, dass nicht nur die Verwendung von jodierten Röntgenkontrastmitteln zur Erhöhung der AOX-Werte beiträgt, sondern auch der Einsatz von Chlorbleiche in Krankenhaus eigenen Wäschereien. Viele der AOX verursachenden Verbindungen sind jedoch biologisch abbaubar. Dazu müssen aber geeignete Mikroorganismen und Milieubedingungen geschaffen werden, um die Entstehung von AOX im Abwasser zu vermeiden.

## **11. Analgetika (Antiphlogistika und Antirheumatika)**

Analgetika gehören zu den am meisten eingesetzten Arzneimitteln der Humanmedizin. Sie verfügen über ein breites Wirkungsspektrum und über analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkungskomponenten. Ihre

---

<sup>94</sup> Kümmerer, (Hrsg), 2004, S. 33 - 35

<sup>95</sup> Brinker et al.,1998, S. 420 - 423

Wirkung beruht im Wesentlichen auf der Hemmung der Prostaglandinsynthese, die entscheidend an der Entstehung von Schmerzen, Fieber und entzündlichen Reaktionen beteiligt ist.

Die mengenmäßig größte Bedeutung in dieser Arzneimittelgruppe haben Acetylsalicylsäure und Paracetamol, deren Verkaufsmenge im Jahr 1999 902272,5 bzw. 654418,1 kg betrug.<sup>96</sup> Sie sind jedoch in Abwasser und Oberflächenwasser nicht von Bedeutung, da sie während der Kläranlagenpassage zu 81 bzw. >99% eliminiert werden.<sup>97</sup>

Zu den umweltrelevanteren Mitgliedern dieser Gruppe gehören: Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen, Phenazon. Sie konnten unter anderem schon in Deutschland in Abwassern und Oberflächengewässern nachgewiesen werden.

## 11.1 Diclofenac

Diclofenac wird nach der Aufnahme vom menschlichen Körper zu 85% resorbiert.<sup>98</sup> Das bedeutet, dass 15% dieses Arzneimittels über Ausscheidungen und so über das Abwasser in Kläranlagen, wo es zu 31-69% eliminiert wird, auch in Oberflächengewässer gelangt. Diclofenac gilt als nicht leicht abbaubar und reichert sich sauer an, der  $\log P_{OW}$  von 1,56 weist jedoch auf ein geringes Akkumulationspotential in aquatischen Organismen hin. Allerdings waren bei Versuchen mit Regenbogenforellen, die dauerhaft einer Konzentration von 1,06  $\mu\text{g/l}$  Diclofenac ausgesetzt wurden, subletale Effekte und histologische Veränderungen zu beobachten. Diclofenac wirkt sich auf lange Sicht schädigend auf Wasserorganismen und Gewässer aus.<sup>99</sup> Die PNEC ist auf 1  $\mu\text{g/l}$  festgesetzt.<sup>100</sup> An Kläranlagenabläufen wurden bei einer Untersuchung des BLAC<sub>3</sub><sup>101</sup> in 2003 ein Medianwert von 1,7  $\mu\text{g/l}$  und in Oberflächengewässern ein Medianwert von 0,030  $\mu\text{g/l}$  detektiert. Bei einer Untersuchung des Landesumweltamtes Nordrhein- Westfalen wurden im Zu- und Ablauf von Kläranlagen Konzentrationen zwischen 1,5 und 1,9  $\mu\text{g/l}$  gefunden.<sup>102</sup>

---

<sup>96</sup> BLAC<sub>3</sub>, 2006, S. 155

<sup>97</sup> Abbas et al., 2004, S. 223-238

<sup>98</sup> Abbas et al., 2004, S. 128

<sup>99</sup> BLAC<sub>3</sub>, 2006, S. 95 - 96

<sup>100</sup> Kümmerer, (Hrsg) , 2004, S. 452

<sup>101</sup> BLAC<sub>3</sub>, 2003, S. 129 -131

<sup>102</sup> Friedrich et al., 2005, S.286-287

## 11.2 Ibuprofen

Die verfügbaren ökotoxikologischen Wirkungswerte zeigen, dass Ibuprofen für Algen toxisch ist und für Daphnien nur eine geringe Toxizität aufweist, es ist leicht abbaubar und wird in Kläranlagen um 58-90% reduziert.<sup>103</sup> Der log P<sub>OW</sub> liegt bei einem pH-Wert von 5 bei 3,3, was auf eine gute Bioakkumulation bei diesem pH-Wert hinweist. Ibuprofen gilt auf lange Sicht als schädlich. Für Oberflächengewässer konnte kein Median bestimmt werden. Der Wert der 90 Perzentiele liegt bei 0,009 µg/l. Die PNEC kann auf 9,1 µl festgelegt werden.

## 11.3 Naproxen

Naproxen ist ein nicht steroidales Antiphlogistikum, es gilt in Kläranlagen als nicht abbaubar.<sup>104</sup> Es reichert sich sauer an.<sup>105</sup> In deutschen Kläranlagenabläufen treten durchschnittliche Konzentrationen von 0,2 µg/l auf.<sup>106</sup> In Österreich wurden Kläranlagen Zu- und Ablaufkonzentrationen von Scharf et al<sup>107</sup> im Jahr 2002 untersucht, auch dort lagen die Konzentrationen im selben µg/l Bereich. Die geringste ermittelte Effektkonzentration auf *Daphnia magna* beträgt 140 mg/l innerhalb von 24h. Solche Konzentrationen werden in Gewässern aber nicht erreicht.

## 11.4 Phenazon

Phenazon ist ein nichtsteroidaler Entzündungshemmer.<sup>108</sup> Er wurde sowohl in deutschen als auch in österreichischen Kläranlagen detektiert, er reichert sich im neutralen pH-Bereich an, ist aber in Oberflächengewässern nur selten nachzuweisen.

---

<sup>103</sup> BLAC<sub>3</sub>, 2003, S. 96

<sup>104</sup> Halling-Sørensen et al., 1997, S. 357-393

<sup>105</sup> BLAC<sub>2</sub>, 1999, S. 27

<sup>106</sup> BLAC<sub>3</sub>, 2003, S. 129

<sup>107</sup> Scharf et al., 2002, S.1 - 32

<sup>108</sup> Pschyrembel, 2004, S.1330

## 12. Betablocker

$\beta$ -Blocker sind „Arzneimittel, die die sympathomimetisch wirkenden Neurotransmitter Noradrenalin u. Adrenalin an den zellulären Betarezeptoren des jeweiligen Erfolgsorgans kompetitiv hemmen. Bei hohem Sympatikonus ist die Wirkung .... bes. stark ausgeprägt“.<sup>109</sup> Betablocker werden in selektive- (sog. kardioselektive z.B.: Bisoprolol u. Metoprolol) und nicht selektive Betablocker (z.B.: Satalol u. Propranolol) unterschieden. Sie führen zur Abnahme der Herzfrequenz und werden deshalb bei arterieller Hypertonie, koronarer Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen und Glaukom eingesetzt<sup>110</sup>.

„Die  $\beta$ Blocker haben eine einheitliche chemische Grundstruktur, bestehend aus einer Ethanolaminkomponente und einem aromatischen bzw. heteroaromatischen Rest“<sup>111</sup>. Die Ursprungssubstanz der  $\beta$ -Blocker ist das Dichlorisoprenalin.

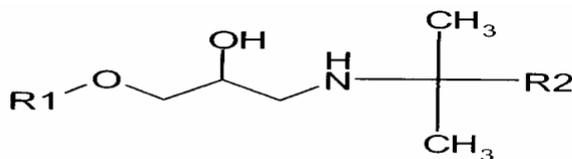


Abb. 12: Grundstruktur der  $\beta$ -Rezeptorblocker (Sattelberger, 1999, S. 35)

Haberer et al.<sup>112</sup> untersuchten 1996 hessische Abwasser und Oberflächengewässer nach dem Auftreten von  $\beta$ -Blockern. Sie fanden heraus, dass sich die Konzentrationen in Kläranlagenzuläufen im unteren  $\mu\text{g/l}$  Bereich befanden und sie in den Abläufen nur noch in im mittleren bis oberen  $\text{ng/l}$  lagen. Der höchste Wert wurde für Metoprolol mit einem Wert von 2,2  $\mu\text{g/l}$  detektiert. In den untersuchten Fließgewässern wurden nur noch Konzentrationen aus dem mittleren bis unteren  $\text{ng/l}$  Bereich gefunden. Die PNEC wurde auf 7,3  $\mu\text{g/l}$  festgelegt.<sup>113</sup>

Im Abwasser wurden für Metoprolol- und Propranolol-Konzentrationen zwischen 5–15  $\mu\text{g/l}$  gefunden, auch andere  $\beta$ Blocker wurden nachgewiesen, ihre Konzentrationen befanden sich jedoch im  $\text{ng/l}$  Bereich. Die Untersuchung zeigte, dass durch die Klärwerkspassage 66-96% der Substanzen aus dem Abwasser entfernt werden

<sup>109</sup> Pschyrembel, 2004, S. 192

<sup>110</sup> Sattelberger, 1999, S. 35

<sup>111</sup> Sattelberger, 1999, S. 35

<sup>112</sup> Haberer et al., 1996, S. 263 - 274

<sup>113</sup> Kümmerer,( Hrsg), 2004, S. 451

konnten. Die höchste Konzentration in Fließgewässern betrug 1,5 µg/l; sie wurde in einem hauptsächlich durch Kläranlagen gespeisten Gewässer detektiert. Der  $\beta$ -Blocker Propranolol wirkt akut toxisch auf Crustacea und mäßig toxisch auf Fische. Die Ermittlung des MEC/PNCL Verhältnisses ergab einen Wert von 0,08. Die Konzentration, die bei 50% der Versuchstiere einen Effekt hervorrief, beläuft sich auf 2,7 mg/l.<sup>114</sup> Für die LC<sub>50</sub> von Daphnia magna wurden bei verschiedenen Konzentrationen Werte von 3,1 bzw. 17,7 mg/l<sup>115</sup> gefunden. Die Eliminationsrate in Kläranlagen beträgt ca. 95%. Aus der Untersuchung von Haberer et al. von Kläranlagen und Oberflächengewässern aus dem Jahre 1996 geht hervor, dass die Konzentration von Propranolol in Kläranlagenabläufen um 166 ng/l und in Fließgewässern um 7 ng/l liegen. Die Untersuchungen vom BLAC<sub>3</sub><sup>116</sup> (2003) bestätigten diese niedrigen Konzentrationen, allerdings waren die Werte geringer bzw. nicht mehr nachweisbar. Auch wenn Konzentrationen, bei denen toxische Auswirkungen auftreten, um ein vielfaches höher sind, als die in Kläranlagen und Oberflächengewässern gemessenen Konzentrationen, sind diese Substanzen weiterhin kritisch im Fokus zu behalten.

$\beta$ -Blockerrückstände, die über Uferfiltrate ins Grundwasser gelangten, konnten während der Trinkwasseraufbereitung völlig entfernt werden, da  $\beta$ -Blocker vollständig von der Aktivkohle absorbiert werden können.

### **13. Lipidsenker**

Lipidsenker sind Pharmaka, die über verschiedene Mechanismen die Senkung erhöhter Blutfette bewirken.<sup>117</sup> Sie werden in drei Gruppen unterschieden, den Fibraten, die Ionenaustauscharze und die Statinen. Der BLAC<sub>3</sub><sup>118</sup> (2003) hat in seiner Auswertung den Lipidsenker Bezafibrat und nachlassend auch Clofibrinsäure (ist nicht mehr zugelassen) noch regelmäßig in deutschen Fließgewässern gefunden. Diese beiden Lipidsenker und ihre Metaboliten gehören zur Gruppe der sich im sauren pH – Wert anreichernden Fibrate.

---

<sup>114</sup> BLAC<sub>3</sub>, 2003, S. 97

<sup>115</sup> Halling-Sørensen, 1998, S. 357-393

<sup>116</sup> BLAC<sub>3</sub>, 2003, S. 129 - 131

<sup>117</sup> Pschyrembel, 2004, S. 932

<sup>118</sup> BLAC<sub>2</sub>, 2003, S. 26

## 13.1 Clofibrinsäure

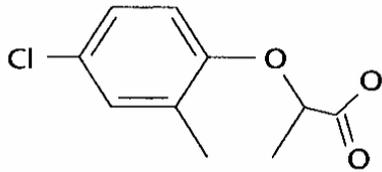


Abb. 13: Strukturformel von Clofibrinsäure (Scharf et al., 2002, S. 6)

Clofibrat, Etofibrat und Etofyllincofibrat gehören zu den im neutralen pH-Bereich anreicherbaren Substanzen. Sie sind die Ursprungssubstanzen von Clofibrinsäure, welche im sauren pH-Bereich anreicherbar ist. Normalerweise nimmt mit der Metabolisierung auch die Ökotoxizität von pharmakologischen Wirkstoffen ab; dieses ist bei dem Metabolit Clofibrinsäure nicht der Fall; es kommt nach der Metabolisierung zu einer Erhöhung der Ökotoxizität. „Clofibrinsäure wird nur etwa zur Hälfte in der Kläranlage eliminiert und ist im Rahmen der Abwasserbehandlung als nicht abbaubar einzustufen.“<sup>119</sup> Es weist eine hohe Wasserlöslichkeit (583 mg/l) auf.

Auch Halling-Sørensen et al.<sup>120</sup> belegt 1998 in seiner Übersichtsarbeit die schlechte Abbaubarkeit und geringe Toxizität von Clofibrinsäure gegenüber Algen und Daphnia. Doll et al.<sup>121</sup>, die 2003 eine Studie zum Abbauverhalten verschiedener Arzneimittel durchführten, konnten zeigen, dass UV-Strahlung in der Lage ist, diese Substanz zu eliminieren. Was dafür spricht, dass dieses Arzneimittel in Oberflächengewässern theoretisch abgebaut werden kann.

## 14. Antiepileptika

Antiepileptika vermindern die neuronale Aktivität über verschiedene, z.T. noch ungeklärte Mechanismen.<sup>122</sup> Ein regelmäßig in Abwasser und Oberflächen-gewässern detektiertes Antiepileptikum ist das Carbamazepin.

Carbamazepin wird während der Kläranlagenpassage nicht eliminiert und ist persistent in der Umwelt. Der Medianwert für in Deutschland gemessene

---

<sup>119</sup> BLAC<sub>3</sub>, 2003, S. 95

<sup>120</sup> Halling-Sørensen, 1998, S. 373 und 367

<sup>121</sup> Doll et al., 2003, S. 104

<sup>122</sup> Pschyrembel, 2004, S. 85

Konzentrationen in Kläranlagenabflüssen liegt bei 1.405 µg/l. Für Abwasser wurde ein Median von 0,920 µg/l und für Oberflächengewässer für 0,070 µg/l gemessen.<sup>123</sup> Im Jahr 1999 sind 86689,4 kg verkauft worden Carbamazepin wird nur zu 2-3% unmetabolisiert wieder ausgeschieden; trotzdem ist es in hohen Konzentrationen in der aquatischen Umwelt nachzuweisen. Carbamazepin wirkt auf Algen wachstumshemmend und auf aquatische Crustaceen akut mäßig toxisch; des weiteren weist es eine geringe Toxizität gegen über Fischen auf<sup>124</sup>. Für dieses Arzneimittel liegt das NOEL bei 25 µg/l. Der photochemische Abbau dieser Substanz ist durch die UV-Strahlung möglich;<sup>125</sup> sie kann in Oberflächengewässern durch die Anwesenheit von NOM gesteigert werden.

## **15. Antiparasitika**

Antiparasitika finden hauptsächlich in der Veterinärmedizin Anwendung. Nach der Richtlinie für die Umweltbeurteilung von Veterinärarzneimitteln muss für Antiparasitika in jedem Fall eine vertiefte Umweltprüfung durchgeführt werden.<sup>126</sup> Antiparasitika können über den Boden und durch Auswaschungen in Oberflächengewässer gelangen. Die Wahrscheinlichkeit, dass sie über den normalen Abwasserpfad in Kläranlagen gelangen, ist sehr gering; es besteht jedoch die Möglichkeit der unsachgemäßen Entsorgung. Antiparasitika sind Stoffe, die zur Behandlung von Protozoeninfektionen und Wurmbefall eingesetzt werden.<sup>127</sup> Die Arge-Elbe<sup>128</sup> fand 2003 in ihren Untersuchungen in der Elbe drei Antiparasitika: Metronidazol, Ronidazol und Dimetrimazol, die zur Gruppe der Nitroimidazole gehören; das erste ist für Menschen und Tiere zugelassen, für die anderen beiden gibt es nur eine Zulassung für nicht Lebensmitteltiere.<sup>129</sup> Das Auffinden dieser beiden Stoffe in der Elbe kann ein Indiz dafür sein, dass diese Mittel durch unsachgemäße Entsorgung, z.B. nach der Anwendung bei Kleintieren, über das kommunale Netz ins Abwasser gelangten.

---

<sup>123</sup> BLAC<sub>3</sub>, 2003, S.129 - 131

<sup>124</sup> BLAC<sub>3</sub>, 2003, S. 94

<sup>125</sup> Doll et al., 2003, S. 99-110

<sup>126</sup> Kolossa-Gehring, 2005, S. 3

<sup>127</sup> Sattelberger, 1999, S.71 ff

<sup>128</sup> ARGE-Elbe, 2003, S.

<sup>129</sup> ARGE-Elbe, 2003, Anhang

## 16. Synergieeffekte

Cleuvers<sup>130</sup> untersuchte 2002 die Ökotoxizität von neun Arzneimitteln: Clofibrinsäure, Carbamazepin, Ibuprofen-Na, Diclofenac-Na, Naproxen-Na, Captopril, Metformin, Propranolol und Metoprolol gegen über Wasserflöhen (*Daphnia magna*), Algen (*Desmodesmus subspicatus*), Wasserlinsen (*Lemna minor*). Zuerst wurde die Toxizität der einzelnen Stoffe gegenüber den Versuchsorganismen ermittelt. Nach der EU-Richtlinie 93/67/EEC können Substanzen in Abhängigkeit ihres EC<sub>50</sub>-Wertes in verschiedene Klassen unterteilt werden: < 1 mg/l (sehr toxisch für aquatische Organismen), 1 – 100 mg/l (toxisch für aquatische Organismen) und 10 – 100 mg/l (gesundheitsgefährdend für aquatische Organismen).<sup>131</sup> Das Ergebnis zeigte, dass alle Substanzen auf mindestens eine Art eine schädigende Wirkung hatten.

Tab.1: EC<sub>50</sub> (mg/l) der getesteten Arzneimittel, die in den Tests mit *D. magna*, *D. Subspicatus* und *Lemna minor* erreicht wurden (Cleuvers, 2003, S. 189)

Test-Substanzen	EC <sub>50</sub> (mg/l)		
	<i>Daphnia</i>	<i>Desmodesmus</i>	<i>Lemna</i>
Clofibrinsäure	72	115	12,5
Carbamazepin	> 100	74	25,5
Ibuprofen – Na	108	315	22
Diclofenac – Na	68	72	7,5
Naproxen – Na	174	> 320	24,2
Captopril	> 100	168	25
Metformin	64	> 320	110
Propranolol	7,5	5,8	114
Metoprolol	> 100	7,3	> 320

Da Arzneimittel jedoch selten einzeln in der Umwelt auftreten, wurden in weiteren Versuchen die Synergieeffekte zwischen Clofibrinsäure und Carbamazepin sowie die zwischen Ibuprofen und Diclofenac an *Daphnia* und *Desmodesmus* in verschiedenen Konzentrationen getestet.

Es konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Clofibrinsäure und Carbamazepin auf *Daphnia* sehr viel stärker wirkte als die Summe der Einzelsubstanzen, welche auch in hohen Konzentrationen nur sehr niedriges Toxizitätspotential aufwiesen. Die Wirkung auf *Desmodesmus* lag etwa auf dem

<sup>130</sup> Cleuvers, 2003, S.185 - 194

<sup>131</sup> ARGE - Elbe, 2003, S.33

Wirkungsniveau von Carbamazepin als Einzelsubstanz. Die Kombination von Ibuprofen und Diclofenac zeigte gegenüber beiden Spezies sehr viel stärkere Wirkung als die Einzelsubstanzen.

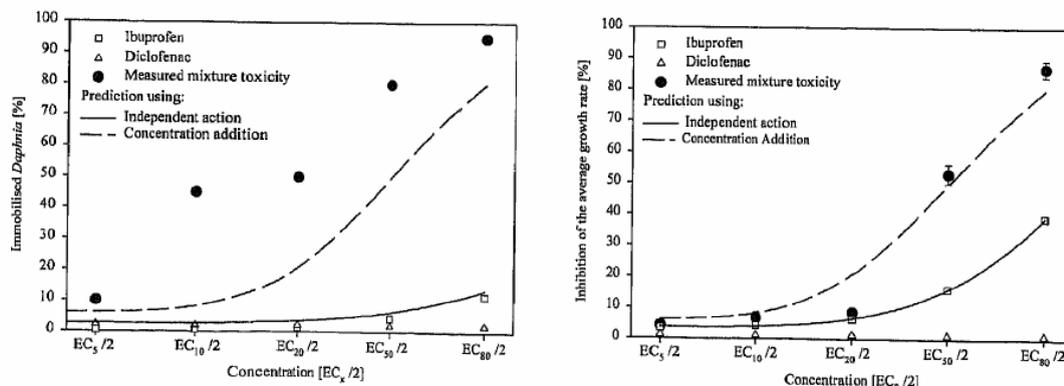


Abb.14: Synergieeffekte zwischen Ibuprofen und Diclofenac und deren Auswirkung auf die Mobilität von Daphnia und die durchschnittliche Wachstumsrate von Desmodesmus bei unterschiedlichen Konzentrationen

Die Auswirkung auf die Daphnia folgte bei beiden Kombinationen dem Konzept der Konzentrationssummierung nach der Formel  $\sum_{i=1}^n \frac{c_i}{EC_{x_i}} = 1$  die generell nur für ähnlich wirkende Substanzen gilt<sup>132</sup>.

Dieser Versuch hat auch gezeigt, dass die individuellen NOECs nicht für die Einschätzung der Toxizität von Arzneimittelgemischen geeignet sind.

## 17. Brandenburger Studie

Abbas et al.<sup>133</sup> entwickelten auf Grundlage einer landesspezifischen Verbrauchsmengenerhebung für das Land Brandenburg im Jahr 1999 einen Bewertungsansatz für das Gefährdungspotential von Arzneimitteln für die aquatische Umwelt, der sich an den Leitfadentwurf der EMEA zur Umweltrisikoprüfung anlehnt.

Davon ausgehend, dass es sich bei Arzneimitteln um hochaktive Stoffe handelt, die zum Teil in ähnlichen Konzentrationen wie Pflanzenschutzmittel auftreten, wurde die Frage einer eventuellen Schädigung auf Nicht-Zielorganismen in der aquatischen Umwelt behandelt.

<sup>132</sup> Cleavers, 2003, S. 186

<sup>133</sup> Abbas et al., 1999, S.223 - 238

Im ersten Schritt wurden die mengenmäßig relevanten Arzneimittel erhoben und ihre ökotoxikologischen Wirkungsdaten gesammelt. Für diese sollten dann mit Hilfe von Sicherheitsfaktoren, die von der Datendichte abhängen, die für einzelne Stoffe zur Verfügung standen, Schwellenwerte definiert werden. Die Sicherheitsfaktoren sollten desto höher angesetzt werden, je weniger Datenmaterial zum Umweltverhalten der Wirkstoffe bekannt war. Daraus wurden nun stoffspezifische Schwellenwerte für schädliche Auswirkungen auf das aquatische Ökosystem definiert. Nun wurden die Wirkstoffe, die in die Analyse gelangen sollten, nach verschiedenen Gesichtspunkten ausgewählt und deren Umweltrelevanz ermittelt. Hiernach wurden sie dann nach vier verschiedenen Wichtigkeitsgraden eingeteilt.

In die Prioritätengruppe A kamen all die Stoffe, deren PEC-BRB:PNEC  $\sim 1$  oder  $> 1$ , sie sollten routinemäßigen Kontrollen unterzogen werden. In Priorität B kamen jene Stoffe, welche zwar nicht die Konzentrationen von Stoffen der Priorität A erreichten, deren Oktanol/Wasserkoeffizient  $> 1000$  ist oder bei denen ein Biokonzentrationsfaktor von  $> 100$  für aquatische Organismen vorliegt und durch die somit eine beachtliche Bioakkumulation möglich ist und die Halbwertszeit des Wirkstoffes im Oberflächengewässer mehr als zwei Monate beträgt. Für diese Stoffe wird empfohlen, stichprobenartige Untersuchungen durchzuführen. Priorität C umfasst Wirkstoffe, für die keine Daten zur Umweltrelevanz vorliegen und die aus diesem Grund ein eventuelles Umweltgefährdungspotential bergen. Daten zu diesen Stoffen sollten deshalb zeitnah ermittelt werden. Sie sollten stichprobenartig im Rahmen eines Analyseprogramms untersucht werden. Priorität 0 ist die Gruppe, für die es keine Anhaltspunkte zu einer Umweltrelevanz auf Grund von Daten gibt.

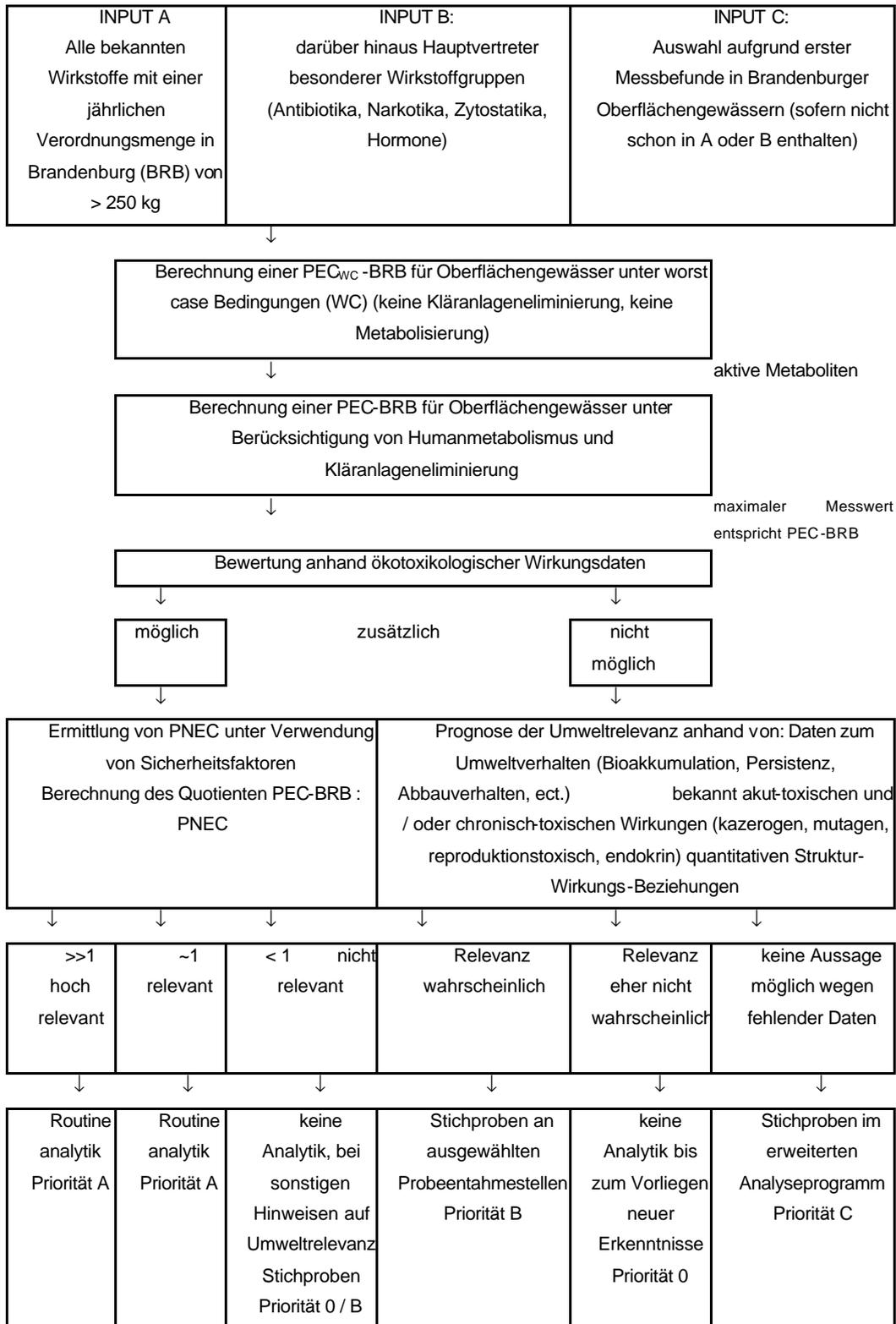


Abb. 15: Verfahrensschema zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimitteln (Abbas et al., 2004, S. 225)

Bei der Gefährdungsabschätzung traf man für die Berechnungen einige Annahmen:

- zeitlich gleichmäßige Verteilung der Einnahme und somit auch der Ausscheidung über das ganze Jahr
- örtliche Gleichverteilung im Oberflächengewässer
- kein späterer Abbau im Oberflächengewässer

- der Eintragspfad über die Kläranlagen stellt den allgemeinen Eintragspfad dar.

So konnte man den  $PEC_{(worst\ case)}-BRB$  errechnen konnte. Sofern Daten zum Metabolismus und zur Kläranlagen-Eliminierung vorlagen wurden diese beachtet und eine genauere Berechnung des PEC-BRB konnte vorgenommen werden. Der PNEC wurde auf Grund der Daten ermittelt und um so höher gesetzt, je weniger Daten zu den Humanarzneimitteln vorhanden waren.

Zur Berechnung der möglichen Umweltrelevanzen wurde das Verhältnis von PEC-BRB/PNEC ermittelt. Bei elf Humanarzneimitteln: Ciprofloxacin-HCl, Clarithromycin, Carbamazepin, Benzalkoniumchlorid, Cocospropylendiaminguaniacetat, Glucoprotamin, Laurylpropylendiamin, Polyvidon-Iod, Ethinylestradiol, Metformin-HCl und Clofibrinsäure wurden Werte von ca. 1 oder darüber errechnet. Somit lässt sich für diese nach dem Kriterium ökotoxikologischer Wirkungsdaten, aber auch unter Beachtung sonstiger Umwelteigenschaften ein Umweltgefährdungspotential für Brandenburger Oberflächengewässer ableiten.<sup>134</sup>

Besonders hoch ist der Wert des Sexualhormones Ethinylöstradiol, welches aufgrund seiner Wirkung auf die aquatische Umwelt und hier insbesondere auf männliche Fische durch die Erhöhung der Vitellogeninkonzentrationen zu einer geringeren Reproduzierbarkeit und einer Verweiblichung führt.<sup>135</sup>

## **18. Umweltrelevanz**

„Die Umweltrelevanz . . . [von Arzneimitteln] bezogen auf das Schutzgut Wasser erschließt sich aus verschiedenen Blickwinkeln:

- dem nachhaltigen Schutz von Lebensgrundlagen
- dem Umweltverhalten von Arzneimitteln
- der Toxikologie von Arzneimitteln
- der Sicherstellung der Trinkwasserversorgung“<sup>136</sup>

Diese Blickwinkel erschließen sich aus den verschiedenen Schutzgütern oberirdischer Gewässer, die da sind:

„- aquatische Lebensgemeinschaften

---

<sup>134</sup> Abbas et al., 2004, S. 223-238

<sup>135</sup> Nakari, 2004, S. 207-215

<sup>136</sup> Merkel, 2004 S. 126 -127

- Trinkwasserversorgung
- Berufs- und Sportfischerei
- Schwebstoffe und Sedimente
- Bewässerung landwirtschaftlicher Flächen
- Freizeit und Erholung
- Meeresumwelt<sup>137</sup>

Die Auswirkungen auf diese Güter durch Arzneimittel machen sich auf unterschiedliche Weise bemerkbar:

1. Auf die aquatischen Lebensgemeinschaften: Sie sind durch den Eintrag von Arzneimitteln betroffen, da sie diesen durch die unzureichende Entfernung in Kläranlagen ständig ausgesetzt sind. Zum Beispiel können Populationen von Fischen in ihrer Reproduktionsfähigkeit durch die Einwirkung von synthetischen Hormonen gestört werden, da diese die Funktion der Milch männlicher Fische negativ beeinflussen kann.
2. Bei der Trinkwasserversorgung: Sie ist die für den Menschen wichtigste Funktion des Wassers. Diese kann durch Arzneimittel beeinflusst werden, wenn die Arzneimittel sich über Uferfiltrate im Grundwasser ansammeln und wenn bei der Trinkwassergewinnung aus Oberflächengewässern nicht mit der nötigen Sorgfalt die Reinigung des Wassers vollzogen wird.
3. In der Berufs- und Sportfischerei: Hier sind es die gut akkumulierenden Substanzen, die sich im Fisch anreichern können und eventuell Lebensmittelgrenzwerte übersteigen.<sup>138</sup> Es sind aber auch die Hormone, die sich negativ auf die Fischpopulation auswirken können.
4. Auf die Schwebstoffe und Sedimente: Sie können durch gut akkumulierende Substanzen in ihrem Bestehen verändert werden<sup>139</sup> oder bei Überschwemmungen auf Flächen Schaden anrichten.
5. Bei der Bewässerung landwirtschaftlicher Flächen: Hier z.B. durch das Verwenden von mit Antibiotika belasteten Wassern, die eventuell eine Schädigung auf die Mikroflora des Bodens ausüben.
6. Auf das Schutzgut Freizeit und Erholung: Es könnte dadurch beeinträchtigt werden, dass es beim Baden zum Verschlucken des verunreinigten Wassers kommen könnte, was sich auf lange Sicht als schädigend herausstellen

---

<sup>137</sup> Seel, 1998, S. 2

<sup>138</sup> Seel, 1998, S. 2

<sup>139</sup> BLAC<sub>3</sub>, 2003, S. 67 - 68

kann.<sup>140</sup> Auch die Erholungsgebiete könnten durch Arzneimittel negativ beeinflusst werden.

7. Auf das Schutzgut Meeresumwelt: Dieses wird gleich auf mehrere Arten beeinflusst: Die Fische werden durch das kontaminierte Wasser belastet, diese wiederum werden von Seevögeln gefressen, die auf diese Art die Arzneimittel aufnehmen, was zu einer eventuellen Verhaltensänderung führen kann, „aber auch der Mensch [kann durch den] . . . Verzehr kontaminierter Meerestiere [eventuell beeinträchtigt] . . . werden“.<sup>141</sup>

Für manche Arzneimittel ist die Umweltrelevanz höher einzustufen als für andere; hierzu gehören:

- Antibiotika, da sie durch ihr Vorkommen an Standorten zur Entstehung von Resistenzen führen können. Aufgrund ihrer bakteriziden Wirkung ist auch eine Beeinflussung der Flora von Kläranlagen möglich.
- Zytostatika aufgrund ihrer mutagenen, kanzerogenen und teratogenen Eigenschaften.
- „. . . synthetische Sexualhormone . . .“, da diese Substanzen bereits in geringen Konzentrationen [(im ng/l Bereich und darunter)] eine hohe Effektivität aufweisen und meist viel persistenter sind als ihre natürlich vorkommenden Analoga.“<sup>142</sup>
- Röntgenkontrastmittel, da sie in großen Mengen eingesetzt werden und darüber hinaus eine hohe Persistenz aufweisen und zusammen mit der AOX-Konzentration im Abwasser und Oberflächenwasser wirken.

## **19. Abwasseraufbereitungsverfahren**

Die Aufbereitung von Abwassern in Kläranlagen ist ein wichtiger Schritt. Da die Verschmutzung desselben durch die Nutzung sehr vielfältig ist, müssen zum Teil viele Aufbereitungsstufen durchlaufen werden, um eine Beeinträchtigung der Umwelt so gering wie möglich zu halten.

---

<sup>140</sup> Seel, 1998, S. 3

<sup>141</sup> Seel, 1998, S. 3

<sup>142</sup> ARGE - Elbe, 2003 S. 2

## 19.1 Sechs-Stufen-Abwasseraufbereitung

Rohabwasser werden über die Kanalisation gebündelt und gelangen so in Kläranlagen, wo sie in sechs Stufen zu geklärtem Abwasser aufbereitet werden.

Zuerst gelangt das Rohabwasser in die Rechenanlage, dort wird es von Grobstoffen befreit und gesammelt. In der nächsten Stufe kommt es in den Sandfang, dessen Fließgeschwindigkeit möglichst gering gehalten wird, damit sich mitgeführter Sand und andere schwere Stoffe absetzen können. Nun gelangt das Rohabwasser in die Vorklärung, bei der die Fließgeschwindigkeit so gering gehalten wird, dass sich die restlichen Feststoffe absetzen oder aufschwimmen können. Durch die Vorklärung entsteht Primärschlamm, der abgetrennt, gesiebt und in die Faulung gegeben wird. Nach dieser Aufbereitungsstufe wird das Abwasser weiter in die Belebungsanlage überführt, wo mithilfe der dort vorhandenen Mikroorganismen die Kohlen- und Stickstoffverbindungen unter starker Belüftung auf biologische Weise abgebaut werden. Wobei der Abbau von Kohlenstoff und Stickstoff nicht gleichzeitig abläuft, da sich die Mikroorganismen, die Stickstoff abbauen können, wesentlich langsamer vermehren. Im Belebungsbecken besteht die Gefahr, dass Arzneimittelrückstände negativen Einfluss auf die gewünschte Mikroflora haben. Nach der Belebungsbeckenpassage wird das Wasser ins Nachklärbecken geleitet, wo das Phosphat z.B. mit Hilfe von Eisen-III-Chlorid-Sulfat ausgefällt wird, anschließend muss der entstandene Belebtschlamm abgetrennt werden. Nun kann das geklärte Abwasser in Oberflächengewässer eingeleitet werden, wo es durch eben dieses verdünnt wird, selten wird es im Anschluss bei der Bewässerung von Feldern eingesetzt.

Viele Arzneimittelwirkstoffe oder ihre ausgeschiedenen Abbauprodukte sind polare Substanzen, die kaum oder gar nicht biologisch abbaubar sind und ebenso wenig Partikel sorbieren. Beim Durchlauf der Kläranlage werden sie nur unbedeutend eliminiert und gelangen mit dem Kläranlagenabfluss in die Gewässer.<sup>143</sup>

## 19.2 Membranverfahren

Membranverfahren sind Techniken zur physischen Trennung von Stoffgemischen, bei denen die Membrane ähnlich wie Siebe eingesetzt werden.<sup>144</sup>

---

<sup>143</sup> Siegrist, 2003, S. 7-10

<sup>144</sup> Hemberger, 2004 S.43

Diese Technik gestattet es, Teilchen aus Gasen oder wässrigen Lösungen nach dem rein physikalischen „Sieb-Prinzip“ abzutrennen.<sup>145</sup> Membranverfahren finden in der Abwasseraufbereitung breite Anwendung. Die Ultrafiltration findet in der normalen Abwasseraufbereitung breite Anwendung und wird deshalb hier beschrieben.

### 19.2.1 Ultrafiltration

Ultrafiltration wird innerhalb der Membranverfahren zwischen Mikrofiltration und Nanofiltration angesiedelt.

Für die Ultrafiltration werden Membrane mit einem Porendurchmesser von 10 – 30nm eingesetzt, diese geringe Porengröße ermöglicht es, nicht nur Moleküle und Partikel zurückzuhalten, sondern auch Bakterien und Viren. Die eingesetzten Membrane lassen nur noch Wasser, Ionen und kleine Moleküle durch. „Die wesentliche Triebkraft des Verfahrens ist der Druckunterschied zwischen Roh- und Reinwasser. Erst wenn dieser Druckunterschied größer ist als der Druckverlust, der aus Membran und Deckschicht resultiert, kann das Wasser die Membran durchdringen.“<sup>146</sup>

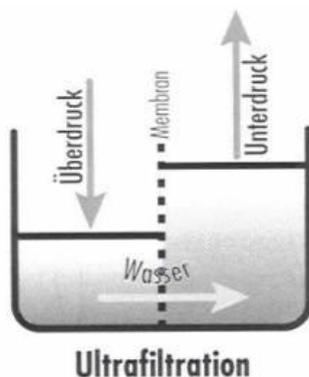


Abb. 16: Prinzip der Ultrafiltration

Wird Ultrafiltration als einzige Aufbereitungsstufe eingesetzt, muss das Rohwasser, das sogenannte Feed, schon eine sehr hohe Qualität aufweisen, die nur bei Quell- und Grundwassern aus tieferen Schichten gegeben ist. Nach dessen Filtration erhält man Reinwasser, sog. Permeat.

Aufgrund der Porengröße der Membran werden nicht alle gelösten Stoffe aus dem Rohwasser entfernt, zu ihnen gehören auch die Arzneimittelrückstände, deshalb ist dieses Aufbereitungsverfahren in der Abwasseraufbereitung nicht allein geeignet. Als

---

<sup>145</sup> Günther et al. 2004, S. 3-2

<sup>146</sup> Günther et al. 2004, S. 3-4

einzigster Aufbereitungsschritt sollte es nur bei schon sehr sauberem Grund- und sauberem Quellwassern eingesetzt werden, die nicht mit Arzneimittelrückständen belastet ist.

### **19.3 Einsatz von Kleinkläranlagen und kompakten Membranbioreaktoren**

Kleinkläranlagen können überall da zum Einsatz kommen, wo entweder noch kein Anschluss ans kommunale Abwassernetz besteht oder vom Anschluss aus wirtschaftlichen Gründen abgesehen wird. „Kleinkläranlagen sind nur für den Schmutzwasseranfall eines einzelnen oder mehrerer Gebäude mit max. 50 Einwohnern b.z.w. Einwohnerwerten zulässig“<sup>147</sup> Kleinkläranlagen erfüllen oft nicht die Anforderungen, die allgemein an Abwasserbeseitigungsanlagen gestellt sind. „Zwar [soll] eine Kleinkläranlage . . . nach heutigen Maßstäben aus einer mechanischen und einer biologischen Behandlungsstufe bestehen . . .“<sup>148</sup> diese sind jedoch nicht vollständig zur Entfernung von Arzneimittelrückständen geeignet. Sollte der Bedarf bestehen, können weitere Reinigungsstufen hinzugezogen werden. Da viele Arzneimittel jedoch nur zeitweise eingenommen werden, ist es schwierig diese Reinigungsstufen als nötig zu erachten.

Kompakte Membranbioreaktoren werden oft eingesetzt, wenn wenig Raum für eine Aufbereitungsanlage vorhanden ist, z.B. auf Schiffen. Sie kommen jedoch auch in Hotels zur Brauchwasseraufbereitung zum Einsatz.<sup>149</sup> Fäkalien und Viren können mit dieser Technik gut abgetrennt werden, sie sind jedoch nicht geeignet, auch Arzneimittel aus Abwassern zu entfernen. Da diese Anlagen meist nur in kleinem Maßstab eingesetzt werden, sind sie als Eintragsquelle eine zu vernachlässigende Größe.

## **20. Möglichkeiten der Entfernung von Arzneimittelrückständen**

---

<sup>147</sup> Höll, 2002, S. 903

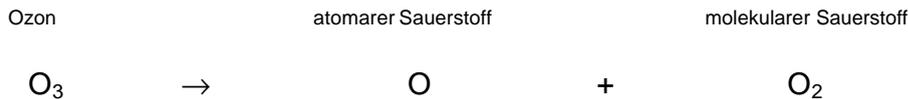
<sup>148</sup> Dorgeloh et al.,2005, S. 173

<sup>149</sup> Gehlert et al.,2003, S. 670

## 20.1 Ozonung

Die älteste Verwendungsmöglichkeit von Ozon ist wohl die der Entkeimung in der Trinkwasseraufbereitung. Heute sorgt das Reaktionspotential dieser Verbindung für seine breite Anwendung bei der Entfernung unerwünschter Stoffe aus Rohwassern.<sup>150</sup>

„[Seine] . . . Wirkung . . . , beruht auf der Freisetzung von atomarem Sauerstoff , der bakterizid bzw. desinfizierend ist.“<sup>151</sup>



Die Wirkung des Ozons auf Arzneimittelrückstände ist abhängig vom Vorhandensein reaktiver funktioneller Gruppen. Manche Arzneimittel, wie z.B. Clofibrinsäure, können durch Ozonung nicht aus Abwassern entfernt werden.

Besonders gute Ergebnisse erzielt man bei der Entfernung von synthetischen Östrogenen wie Ethinylestradiol. Ozon ist ein umweltfreundliches Mittel, da es nach seiner Anwendung zerfällt.<sup>152</sup> In Versuchen, bei denen Abwasser 10/15mg/l Ozon für 18min ausgesetzt war, konnte auch Clofibrinsäure vollständig eliminiert werden.<sup>153</sup> Die vollständige Eliminierung gelang jedoch nicht bei allen getesteten Arzneimitteln.

Obwohl Ozonung nicht geeignet ist, die Entfernung aller Arzneimittelrückstände zu erreichen, kann es eine wichtige Stufe in der Wasseraufbereitung darstellen vor allem deshalb, da es in der Lage ist, synthetische Östrogene zu entfernen, die schon in minimalen Dosen Auswirkungen auf die aquatische Umwelt haben.

## 20.2 Fotochemischer Abbau

Der natürliche fotochemische Abbau durch UV/ Strahlung von Arzneimitteln kann einer der wichtigsten sein, da ja nicht alle Arzneimittel während der Kläranlagenpassage abgebaut werden und so ins Oberflächenwasser gelangen.<sup>154</sup>

Doll et al.<sup>155</sup> führten 2003 Bestrahlungsexperimente zum fotochemischen Abbau mit Carbamazepin, Clofibrinsäure, lomeprol und Iopromid mittels simulierter

---

<sup>150</sup> Thielemann, 2005, S.42 -43

<sup>151</sup> Hopp, 2004, S. 97

<sup>152</sup> Poseidon, 2003, S.56

<sup>153</sup> Merkel, 2004, S. 332

<sup>154</sup> Doll et al., 2003 S. 109

<sup>155</sup> Doll et al., 2003, S. 99 - 110

Sonnenstrahlung durch. Die Bestrahlung wurde für jedes Arzneimittel einzeln, aber auch für Arzneimittelkombinationen durchgeführt. Des Weiteren wurde der Einfluss von NOM auf den fotochemischen Abbau untersucht. „Der fotochemische Abbau der . . . [vier untersuchten Arzneimittel] verlief [zu Anfang] in der Regel . . . annähernd exponentiell“<sup>156</sup>

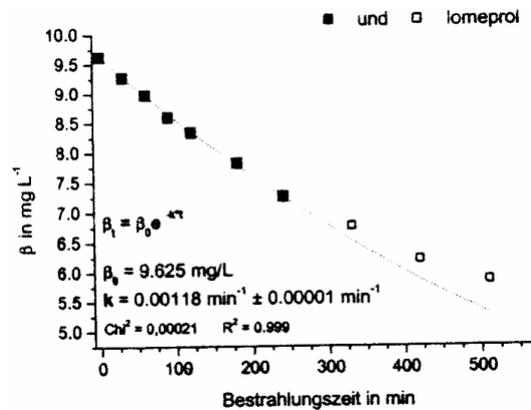


Abb. 17: Konzentrationsabnahme des lomeprols während der Bestrahlung sowie die exponentielle Regressionsanalyse der Werte  $\beta/\beta_0 \geq 0,7$ . ( $n_p(\text{UV}) = 2,45 \cdot 10^{-4} \text{ Einstein m}^{-2} \text{ s}^{-1}$ ).

Bei der gleichzeitigen Anwesenheit von Iopromid und lomeprol verlangsamte sich der Abbau. Die Abbaurate von Clofibrinsäure wurde durch die gleichzeitige Anwesenheit von Carbamazepin eingeschränkt. „Eine Ursache für den wesentlich schlechteren Abbau könnte . . . das Abfangen reaktiver Spezies und eine Stabilisierung durch die molekulare Wechselwirkung der Clofibrinsäure mit dem Carbamazepin sein“.<sup>157</sup> UV – Bestrahlung wird auch zur normalen Desinfektion der Kläranlagenabläufe eingesetzt; die Wirkung der UV – Strahlen kann dabei durch abfiltrierbare Stoffe behindert werden. Auch der fotochemische Abbau der Arzneimittel könnte durch im Wasser vorhandene Schwebstoffe eingeschränkt sein. Der fotochemische Abbau hängt zudem entscheidend von äußeren Faktoren ab, wie z.B. der Temperatur.<sup>158</sup>

### 20.3 Aktivkohlefiltration

Die Aktivkohlefiltration wird unter anderem in der Trinkwasser- Aufbereitung eingesetzt, um unerwünschte Stoffe wie z.B. AOX zu entfernen, auch unerwünschte Geruchs- und Geschmackstoffe sollen durch den Einsatz von Aktivkohlefiltern entfernt

<sup>156</sup> Doll et al., 2003, S. 104

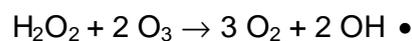
<sup>157</sup> Doll et al., 2003, S. 107

<sup>158</sup> Kümmerer, (Hrsg), 2004, S. 213

werden.<sup>159</sup> Besonders geeignet ist Aktivkohle für die Adsorption von unpolaren Wasserinhaltsstoffen. Während der Adsorption verändert sich die Oberfläche der Aktivkohlefilter ständig.<sup>160</sup> Die Funktion von Aktivkohle ist von verschiedenen Faktoren wie Temperatur und pH-Wert abhängig. Nachdem das Adsorptionspotential der Aktivkohle aufgebraucht ist, können die Filter zum Teil gereinigt und wieder aufbereitet werden.

## 20.4 Erweiterte Oxidationsverfahren

„Unter den erweiterten Oxidationsverfahren (AOP = advanced oxidation process), . . . [versteht man] meistens die Anwendung einer Kombination von Oxidationsmitteln . . . „<sup>161</sup> Um Arzneimittel noch effektiver entfernen zu können, werden hierfür Wasserstoffperoxid/Ozon- Kombinationen eingesetzt. Durch diese Kombination kommt es zur Entstehung freier Radikaler,



die das gewollte Produkt dieser Kombination sind.<sup>162</sup> Durch den Einsatz von  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{O}_3$  können die Abbauraten von fast allen Arzneimittelrückständen deutlich erhöht werden.

## 20.5 Umkehrosmose und Nanofiltration

Umkehrosmose und Nanofiltration gehören zu den vielversprechendsten Techniken Arzneimittel aus Abwassern zu entfernen.<sup>163</sup> Mit der Nanofiltration können Teilchen in Größen von bis zu  $< 0,01\text{nm}$  bei der Aufbereitung zurückgehalten werden, auch einige Arzneimittelrückstände können so herausgefiltert werden. Bei der Umkehrosmose sind die Membrane noch dichter und weisen keine Poren im

---

<sup>159</sup> Seyfarth et al., 1999, S. 2

<sup>160</sup> Höll, 2002, S.752-753

<sup>161</sup> Gilbert et al., 2000, S.759

<sup>162</sup> Kümmerer, (Hrsg), 2004, S. 129

<sup>163</sup> Kümmerer, (Hrsg), 2004, S. 391

herkömmlichen Sinne mehr auf, „sondern eine dichte kontinuierliche Schicht“.<sup>164</sup> Umkehrosmose wird eingesetzt, um den Salzgehalt des Wassers zu verringern. Es können Teilchen mit einer Größe ~ 0,0001nm zurückgehalten werden. Um eine Umkehrosmose zu ermöglichen, muss jedoch weit höherer Druck eingesetzt werden, als bei anderen Filtrationstechniken, damit die Wassermoleküle durch die Umkehrosmose-Membran gepresst werden können.<sup>165</sup> Umkehrosmose eignet sich sehr gut für die Entfernung von Arzneimittelrückständen.

## **21. Rechtliche Regelungen**

### **21.1 Europäische Regelungen**

Eine rechtliche Grundlage für das Zulassungsverfahren von Arzneimitteln wurde 1965 auf europäischer Ebene mit der Richtlinie 65/65/EWG gelegt. Die ersten Richtlinien für eine Umweltrisikoprüfung 90/676/EWG und 93/39/EWG wurden 1990 für Tierarzneimittel bzw. 1993 für Humanarzneimittel eingeführt. Sie waren auf den nationalen Ebenen in die betreffenden rechtlichen Regelungen zu überführen. Es gibt jedoch bis jetzt nur durch die Richtlinie 2001/82/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel, die die Richtlinie 90/676 /EWG für Tierarzneimittel abgelöst hat. Diese Richtlinie beinhaltet die Möglichkeit, ein Tierarzneimittel aus umweltrelevanten Gründen nicht zuzulassen. Für Tierarzneimittel ist mit der Richtlinie 92/18/EWG jetzt Anhang I Teil 3 ein genaues Prüfschema vorgeschrieben.<sup>166</sup> Allerdings ist fraglich ob eine festgestellte Umweltgefährlichkeit bei der Entscheidung zur Zulassung berücksichtigt werden muss.<sup>167</sup>

Die Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel regelt den genauen Umgang und die Bedingungen der Verbringung sowie Sicherheitsmaßnahmen, die unter anderem im Zusammenhang mit der Entsorgung zu treffen sind.

In Deutschland wurden die genannten Richtlinien weitestgehend durch die 6., 7. und 8. Novellierung des AMG umgesetzt.<sup>168</sup> Mit dem § 28 (1) ist es den zuständigen

---

<sup>164</sup> Günther, 2004, S.4 Kap. 31

<sup>165</sup> <http://www.gesundheitswasser-osmose.de/...> S.2

<sup>166</sup> Kolossa-Gehring et al., 2002, S. 4

<sup>167</sup> Kern, 2004, S.8

<sup>168</sup> Salomon, 2005, S. 50-53

Behörden möglich, die Zulassung eines Arzneimittels, wenn auf Grund der Umweltverträglichkeit Bedenken bestehen, mit zusätzlichen Auflagen zum Schutz der Umwelt zu versehen.

## 21.2 Deutsche Regelungen

### 21.2.1 AMG

Das AMG enthält alle wichtigen Vorschriften, die das In-den-Verkehr-Bringen von Arzneimitteln, sowohl von Humanarzneimitteln als auch von Veterinärarzneimitteln, betreffen.

In Deutschland werden Arzneimittel oft als Fertigarzneimittel in den Verkehr gebracht. Fertigarzneimittel dürfen grundsätzlich nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie durch die zuständige Bundesbehörde zugelassen sind.<sup>169</sup> Die Neuzulassung eines Arzneimittels verlangt nach dem deutschen AMG § 22 Abs.1 und 2 die Vorlage einiger Unterlagen, die den Antragsteller und das Produkt betreffen, z.B.: Hersteller, Bezeichnung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln und die Packungsgröße. Auch Ergebnisse von physikalischen, chemischen, biologischen oder mikrobiologischen Versuchen unter Angabe der Ermittlungsmethoden sind vorzulegen, dazu kommen Ergebnisse aus pharmakologischen und toxikologischen Untersuchungen, sowie Ergebnisse aus klinischen, ärztlichen und ähnlichen Erprobungen. In Nr.3c gibt es besondere Hinweise zum Umgang mit Arzneimitteln, was ihre Aufbewahrung Anwendung und Beseitigung betrifft, um Gefahr für Gesundheit, Mensch Tier oder Pflanze zu vermeiden.<sup>170</sup> Dieses ist z.B. eine wichtige Regelung für den Umgang mit Zytostatika.

Nach § 25 Abs. 2 kann Arzneimitteln aus bestimmten Gründen die Zulassung versagt werden , allerdings sind unter den Versagungsgründen keine, die den Umweltschutz betreffen.<sup>171</sup>

---

<sup>169</sup> Kern, 2004, S.6

<sup>170</sup> AMG, 1998, § 22, Abs. 1- 3c

<sup>171</sup> Kern, 2004, S. 7

## 21.2.2 Wasserhaushaltsgesetz (WHG)

In § 1a (2) des WHG wird jedermann dazu verpflichtet „ bei Maßnahmen, mit denen Einwirkungen auf ein Gewässer verbunden sein können, die nach den Umständen erforderlichen erforderliche Sorgfalt anzuwenden, um eine Verunreinigung des Wassers oder eine sonstige nachteilige Veränderung seiner Eigenschaften zu verhüten“<sup>172</sup> Das bedeutet zum Beispiel auch, dass man, so weit es geht, eigenständig den Eintrag von Arzneimitteln zum Beispiel über die Toilette verhindern sollte, indem man seine Arzneimittelreste entweder an Apotheken zurückgibt oder diese über Recyclinghöfe entsorgt.

Der § 7a sagt, dass Wasser dann eingeleitet werden darf, wenn es durch in Betracht kommende Verfahren nach dem Stand der Technik aufbereitet wurde. Die Anforderungen an den Stand der Technik legt der Bundesrat fest. Zur Zeit gewährt dieser Stand der Technik jedoch nicht, dass Abwasser so aufbereitet wird, dass es von Verunreinigungen durch Arzneimittel nicht beeinträchtigt wird. Hierzu „müssten Anlagenteile zur Nanofiltration oder aufwändige Oxidationsverfahren unter Einsatz von Ozon oder Peroxid zuzüglich einer Aktivkohlefiltration nachgeschaltet werden“.<sup>173</sup>

## 21.3 Regelungen in den USA

Die Grundlage für die rechtlichen Regelungen in den USA werden durch den Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FFDCA) und den National Environmental Policy Act (NEPA) gelegt.<sup>174</sup>

Die amerikanische Zulassungsbehörde für Arzneimittel, die Food and Drug Administration (FDA) verlangt schon seit 1985 für die Neuzulassung eines Arzneimittels Unterlagen zu dessen Auswirkung auf die Umwelt. Es ist jedoch nicht so, dass ein Arzneimittel, dessen Überprüfung auf Grundlage des NEPA eine Umweltgefährdung ergibt, automatisch nicht zugelassen wird. Im Konfliktfall wird dem FFDCA ein größere Priorität zugesprochen.<sup>175</sup>

---

<sup>172</sup> WHG,2004,§1 Abs. 2.

<sup>173</sup> Salomon, 2005, S. 53

<sup>174</sup> Kümmerer, (Hrsg) , 2004, S. 271

<sup>175</sup> Kümmerer, (Hrsg) , 2004, S. 271-273

## **22. Richtlinien**

### **22.1 Richtlinien für die Umweltrisikobeurteilung**

**Die Einschätzung eines potentiellen Risikos durch Arzneimittel für die Umwelt ist ein schrittweises Verfahren, das eventuell begrenzt ist, wenn nicht genügend Informationen und Daten vorliegen, die entweder das Arzneimittel als unbedenklich oder als Risiko für die Umwelt einschätzen.**<sup>176</sup>

#### **22.1.1 Richtlinie für die Umweltrisikobeurteilung von Humanarzneimitteln**

Die Richtlinie 2001/83/EG ist das Fundament der Leitlinie für die Umweltrisikobewertung für Humanarzneimittel.<sup>177</sup> Bis jetzt liegt für diese jedoch nur ein Entwurf vor, der aber eine stark bindende Auswirkung für die Neuzulassung von Arzneimitteln hat. Er ist in zwei Phasen unterteilt; wobei die Phase II in Stufe A und B unterteilt ist. „Kernstück des [Bewertungskonzepts] . . . für Humanarzneimittel ist ein konzentrationsabhängiger Schwellenwert („Trigger“), der eine eher oberflächliche Stoff- und Expositionsbeurteilung (Phase I) von einer vertieften Umweltbewertung (Phase II) trennt.“<sup>178</sup>

In Phase I soll die PEC ermittelt werden. Hierzu wird die Vermarktungsmenge des Arzneimittels zur Feststellung einer möglichen Umweltgefährdung abgeschätzt, um eine Konzentrationsvoraussage für Oberflächengewässer einer vorher festgelegten Region z.B. Deutschland treffen zu können. Bei der Konzentrationsabschätzung werden Faktoren wie Metabolismus im menschlichen Körper, Kläranlagenleistung und biologischer Abbau nicht in die erste Berechnung mit einbezogen.<sup>179</sup> „Nur wenn [die] . . . berechnete mögliche Konzentration des Humanarzneimittels den Triggerwert von 0,01 µg Wirkstoff/l Oberflächengewässer überschreitet, wird eine vertiefte Umweltprüfung – die sog. Phase II eingeleitet.“<sup>180</sup>

In Phase II werden Untersuchungen zu Abbau und Auswirkung der Arzneimittel in der Umwelt angestellt. Hierbei ist es wichtig, dass man auch auf schon vorhandene Daten

---

<sup>176</sup> EMEA Draft, 2005, S. 3

<sup>177</sup> EMEA Draft, 2005, S. 3

<sup>178</sup> Kolossa-Gehring, 2002, S. 3

<sup>179</sup> EMEA Draft, 2005, S. 5 - 6

<sup>180</sup> Kern, 2004, S.10 - 11

in Bezug auf Pharmakokinetik und Ähnliches zurückgreift. Phase II wird weiter in Stufe A und B unterteilt. Stufe A umfasst die Basisdatenerforschung des Abbauverhaltens und die Auswirkung der Pharmaka auf den aquatischen Lebensraum und die Kläranlage. Die ermittelten Informationen erlauben eine Aussage über die Toxizität des medizinischen Produkts für Umweltorganismen, seine Abbaubarkeit in der Kläranlage, den biologischen Abbau in der aquatischen Umwelt, sein Absorptionsverhalten und sein Akkumulationspotential. Wurde in Stufe A ein Risiko für die Umwelt festgestellt, wird eine vertiefende Untersuchung in Stufe B durchgeführt.

Stufe B beinhaltet die Ermittlung spezifischer Effekte auf Mikroorganismen, die Fähigkeit zur Bioakkumulation, das Abbauverhalten in der Umwelt, eine genauere Ermittlung des PEC<sub>Oberflächenwassers</sub> sowie das Abbauverhalten und die Effekte auf den Boden und die Mikroorganismen im Boden.<sup>181</sup>

### **22.1.2 Richtlinie für die Umweltrisikobeurteilung von Veterinärarzneimitteln**

Die Richtlinie für die Umweltrisikobeurteilung von Tierarzneimitteln wird, wie die Richtlinie für Humanarzneimittel, in zwei Phasen unterteilt. Der Leitfaden für die Phase I wurde am 15. Juni 2000 verabschiedet. Der Leitfaden für die Phase II soll im Oktober 2005 verabschiedet werden.

#### Phase I

In der ersten Phase kommt es nur zu einer oberflächlichen Stoff- und Expositionsbeurteilung für jedes neu zuzulassende Arzneimittel, die mit Hilfe eines Entscheidungsbaums vollzogen wird.<sup>182</sup> Wenn eine Marktabschätzung ergibt, dass der Arzneimittelgehalt im Boden eine Konzentration von 100µg/kg oder mehr aufweisen wird oder es sich um ein Antiparasitikum handelt, wird eine vertiefende Umweltbewertung in Phase II notwendig.<sup>183</sup>

---

<sup>181</sup> EMEA Draft, 2005, S. 7-13

<sup>182</sup> VICH, 2000, S. 2

<sup>183</sup> Kolossa-Gehring, 2002, S. 3

## Phase II

Phase II wird in die Stufen A und Stufe B unterteilt.

In Stufe A sollen Studien zu physischen und chemischen Eigenschaften, wie der Wasserlöslichkeit, dem Schmelzpunkt, zum Abbauverhalten in Boden und Wasser, zu Effekten auf aquatische Organismen durchgeführt werden. Letzteres muss in drei Trophiestufen erfolgen, für die in diesem Schritt die PNEC ermittelt werden soll. Diese wird dann ins Verhältnis zur PEC gesetzt, dabei wird ein Risikofaktor ermittelt. Wenn dieser  $\geq 1$  ist, wird eine weitere Beurteilung in Stufe B notwendig.

In Stufe B wird das Akkumulationspotential von Stoffen ermittelt, deren  $\log K_{ow} \leq 4$  ist. Die Akkumulation wird mit Fischen als Versuchstieren ermittelt. <sup>184</sup>

## 22.2 Wasserrahmenrichtlinie

**Wasser ist keine übliche Handelsware, sondern ein ererbtes Gut, das geschützt, verteidigt und entsprechend behandelt werden muss ...  
... es ist erforderlich, eine integrierte Wasserpolitik in der Gemeinschaft zu entwickeln.  
(Auszug aus den Erwägungsgründen der europäischen Wasserrahmenrichtlinie)**

„Die Gewässerschutzpolitik der europäischen Gemeinschaft hat seit Ende des Jahres 2000 ein neues Fundament: die Richtlinie 2000/60/EG, . . . kurz Wasserrahmenrichtlinie.“<sup>185</sup> Das oberste Ziel dieser Richtlinie ist es, einen einheitlich guten Standard für die Gewässer (Grundwasser, Oberflächengewässer, Auen und Küstengewässer) zu erreichen, was daran gekoppelt ist, Gewässer nicht oder nur in geringem Maße einer Belastung auszusetzen.

Die Wasserrahmenrichtlinie lehnt sich in Deutschland an den Artikel 20 des Grundgesetzes: „Der Staat schützt in Verantwortung für die künftigen Generationen die natürlichen Lebensgrundlagen . . .“<sup>186</sup>

Die Richtlinie legt Ziele fest wie: Koppelung ökologischer und ökonomischer Ansprüche, Erreichung eines guten Zustands, Kampf gegen giftige Stoffe, besonderer

---

<sup>184</sup> VICH, 2004, S. 13 - 14

<sup>185</sup> WRRL, 2004, S. 6

<sup>186</sup> WRRL, 2004, S. 32

Schutz des Grundwassers, ehrliche Wasserpreise, sowie den einheitlichen Schutz für alle Gewässer.

Die WRRL ist ziemlich konkret in ihren Zeitvorgaben „Bis 2004 [war] . . . die Bestandsaufnahme der Gefährdung aller Gewässer durchzuführen, bis 2007 folgt das Monitoring und bis Ende 2009 sind Maßnahmenprogramme und Bewirtschaftungspläne aufzustellen, bis 2015 soll in allen Gewässern ein guter Zustand erreicht sein“<sup>187</sup>

Arzneimittel werden auf der Liste der prioritären Stoffe nicht aufgezählt, was unter anderem damit zusammenhängt, dass sich die Mitgliedstaaten der EU über die in die Liste aufzunehmenden Stoffe einigen müssen.

## **23. Diskussion**

Nach heutigem Kenntnisstand ist die Belastung der Abwasser und Oberflächengewässer durch Arzneimittelrückstände eine Tatsache. Die Konzentrationen, die vorliegen stellen jedoch, bis auf die Belastung durch Sexualhormone, keine Gefahr für Menschen und aquatische Organismen dar. Sexualhormone wirken schon in sehr geringen Konzentrationen u.a. auf Regenbogenforellen und *Marisa cornuarietis*. Die Auswirkungen, die Antibiotika eventuell auf die biologischen Reinigungsstufen in Kläranlagen haben, sind noch nicht hinreichend untersucht. Womit auch ein Problem, das während der Bearbeitung des Themas für mich auftauchte, angesprochen ist.

Die erste Literatur sah vielversprechend aus. Ich musste jedoch feststellen, dass es zu vielen Themen, die ich behandelt habe oder behandeln wollte, nur wenig Literatur gab. Die Literatur zu einigen Spezialgebieten, z.B. Antibiotika, ist sehr umfangreich, obwohl die Beschäftigung mit dem Thema noch keine lange Geschichte hat und obwohl in der Literatur auch heute noch Quellen von vor 30 bis 40 Jahren zitiert werden. Die Quellen, die sich mit den Wechselwirkungen zwischen den Arzneimitteln beschäftigen, waren schwer zu finden, da der Hauptfokus zur Zeit noch auf die Auswirkungen gerichtet ist, die einzelne Arzneimittel in der aquatischen Umwelt haben.

---

<sup>187</sup> WRRL, 2004, S. 22

Die rechtlichen Regelungen sind meiner Meinung nach unzureichend. Die Leitlinie für die Umweltbeurteilung von Humanarzneimitteln ist immer noch nicht verabschiedet, dies sollte meiner Meinung nach so schnell wie möglich nachgeholt werden, zudem sollte auch eine verbindliche Umweltprüfung für sogenannte „Altarzneimittel“ durchgeführt werden müssen. Es muss auch die Möglichkeit geben, Arzneimittel nicht zuzulassen, auch wenn die Gesunderhaltung des Menschen natürlich oberste Priorität haben sollte. Aber ein Arzneimittel, das eine Gefahr für die Umwelt darstellt, stellt im Endeffekt auch eine Gefahr für die Menschen dar. Eine Regelung wie in Schweden, wo Ärzte eine Tabelle für die Umweltverträglichkeit bei der Auswahl der Medikamente einsetzen können, ist auch für Deutschland anzustreben.

Die Regelungen, die es für Veterinärarzneimittel gibt, sind meines Erachtens ebenfalls noch unzureichend.

Wenn dieses Thema in weiteren Diplomarbeiten behandelt werden würde, wäre ein praktischer Teil aus meiner Sicht empfehlenswert. Wenn ich heute noch einmal anfangen würde, nähme ich einen anderen Blickwinkel. Ich halte dieses Thema für äußerst relevant und würde es noch einmal bearbeiten.

## **24. Zusammenfassung**

Arzneimittel sind eine potentielle Gefahr für die Umwelt, deshalb beschäftigt man sich seit kurzem weltweit mit dieser Problematik. Sie kommen abhängig von ihrer Einsatzmenge in der Umwelt vor. Humanarzneimittel kommen ubiquitär im Abwasser und in Oberflächengewässern vor; Veterinärarzneimittel spielen dort nur eine untergeordnete Rolle. Die Eintragspfade über kommunale Abwasser und durch Auswaschungen aus Böden sind weitgehend geklärt. Zur Zeit sind die Arzneimittelkonzentrationen in der aquatischen Umwelt - bis auf wenige Ausnahmen - noch so gering, dass nach jetzigem Kenntnisstand keine schädlichen Auswirkungen auf Abwasser und Oberflächengewässer zu befürchten sind. Auswirkungen, die z.B. Antibiotika auf die Mikroflora in den biologischen Aufbereitungsstufen in Kläranlagen ausüben können, sind bis jetzt nicht hinreichend erforscht. Auch die Konzentrationen, die erreicht werden müssten, um schädliche Wirkung auf Organismen zu haben, sind mit Ausnahme der Konzentration bei den Sexualhormonen nach jetzigem Kenntnisstand nicht erreicht. Letztere wirken schon bei einer Konzentration < 1 ng/l schädigend auf einige tierische Organismen, z.B. Apfelschnecken. Die Wechselwirkungen, welche die verschiedenen Arzneimittel auf einander ausüben, sind abgesehen von einigen nicht hinreichend erforscht.

Viele Arzneimittel werden während der normalen Kläranlagenpassage nicht oder nur teilweise abgebaut, sodass sie über diesen Weg in die Gewässer gelangen, wo sie zum Teil auf natürlichem Wege abgebaut werden, aber auch verbleiben und sich anlagern oder weiter ins Grundwasser gelangen. Es gibt Methoden, mit denen Arzneimittel gut aus dem Abwasser entfernt werden können, auf diese wird jedoch meist aus Kostengründen verzichtet. Anstelle dessen werden andere Problemlösungsstrategien entwickelt, wie der Verbreitung von Arzneimitteln entgegen zu wirken ist.

Die rechtlichen Regelungen für Veterinärarzneimittel, die es bisher gibt, sind unzureichend, da auch Arzneimittel, die ein Gefährdungspotential aufweisen, in Ausnahmefällen eingesetzt werden dürfen. In der Humanmedizin gibt es bis jetzt nur einen Entwurf der EMEA für die Umweltbeurteilung von Arzneimitteln, der die einzige Orientierungslinie in Europa ist, aber keine Gesetzeskraft hat.

## 24.1 Abstract

Pharmaceuticals are a potential risk for the environment, therefore a preoccupation worldwide arises. Pharmaceuticals are found all over the environment, depending on the quantities of their use. Human pharmaceuticals are found everywhere in sewage and in surface water. Veterinary medicinal products in the environment are to neglect. The entering of pharmaceuticals via the sewage and runoff soil are known seriously. The concentration of pharmaceuticals in the aquatic environment is so low today, that - with some exceptions-, the state of knowledge is, that it has no harmful effects on sewage and surface water. Effects that pharmaceuticals have, for example antibiotics, on the microflora in biological treatment in sewage treatment plants are not widely explored yet. Also the concentrations, that have to be reached to damage the organism, are not reached at the moment, except some active agents like sex hormones. The trigger of this kind of pharmaceuticals is under  $1 \text{ ng/l}^{-1}$  for example on marisa cornuarietis. The interaction of different active substances is not explored by now, with some exceptions. Many pharmaceuticals are persistent on sewage treatment plants, so they can reach surface water, where they are partly degraded naturally or accumulate or running to the ground-water. There are methods of removing pharmaceuticals from sewage water, but they are too expensive for extensive use. For that reason new strategies to prevent their occurrence in the environment are developed.

The laws for veterinary medicinal products are insufficient, as pharmaceuticals can be allowed for use, by way of exception, even if they are dangerous for the environment. In human medicine just a draft from EMEA about the environmental risk assessment for pharmaceuticals is published until now. At the moment there is now other guidance in Europe, but it has no justice relevance.

## **25. Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1	Eintragswege von Arzneimitteln in die Umwelt	S. 12
Abb. 2	Metabolismus von Carbamacepin	S. 17
Abb. 3	Grundstruktur von zwei $\beta$ -Laktam-Antibiotika	S. 19
Abb. 4	Strukturformel des Clindamycins	S. 20
Abb. 5	Strukturformel des Erythromycins	S. 20
Abb. 6	Strukturformel des Ciproflaxacins	S. 21
Abb. 7	Grundstruktur der Tetracycline	S. 22
Abb. 8	Strukturformel des Sulfamethoxazols	S. 23
Abb. 9	Strukturformel Metronidazol	S. 23
Abb. 10	Marisa cornuarietes, Fotografie der äußeren weiblichen Geschlechtsteile, a und b	S. 30
Abb. 11	Basisstruktur jodhaltiger Röntgenkontrastmittel	S. 32
Abb. 12	Grundstruktur der $\beta$ -Rezeptorenblocker	S. 36
Abb. 13	Strukturformel der Clofibrinsäure	S. 38
Abb. 14	Synergieeffekte zwischen Ibuprofen und Diclofenac und deren Auswirkung auf die Mobilität von Daphnia und die durchschnittliche Wachstumsrate von Desmodesmus	S. 41
Abb. 15	Verfahrensschema zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimitteln	S. 43
Abb. 16	Prinzip der Ultrafiltration	S. 48
Abb. 17	Konzentrationsabnahme des lomeprols	S.51

## **26. Tabellenverzeichnis**

Tab. 1	EC <sup>50</sup> (ml/l) der getesteten Arzneimittel, die in den Tests mit D. magna, D. Subspicatus und Lemna minor erreicht wurden	S. 40
--------	--	-------

## **27. Literaturverzeichnis**

Abbas, B., et al.: Humanarzneimittel im aquatischen Ökosystem – Bewertungsansatz zur Abschätzung des ökotoxikologischen Risikos von Arzneimittelrückständen, in: UWSF – Umweltchemie Ökotoxikologie 16 (2004) 4

AbwAG Abwasserabgabengesetz in der Fassung vom 03.11.1994, in Umweltrecht, München (dtv) 2004

Alexy, R.; Kümmerer, K.: Antibiotika in der Umwelt, in: KA – Abwasser, Abfall 52 (2005) 5

AMG (Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln): Neugefasst durch Bek. v. 11.12.1998 I 3586; zuletzt geändert durch Art. 17 G v. 21. 6.2005 I 1818

ARGE-Elbe (Arbeitsgemeinschaft für die Reinhaltung der Elbe): Arzneistoffe in Elbe und Saale 2003 (Hrsg.: Reincke, H.), Potsdam, Hamburg, Schwerin, Hannover, Dresden, Magdeburg, Kiel, 2003

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: BfArM ordnet Widerruf von ionischen Röntgenkontrastmitteln (Amidotrizoesäure, Iotalaminsäure) zur intravasalen Anwendung an, in: Deutsches Ärzteblatt 33 (2000)

Baumann, W. et al.: Isolierung von Ibuprofen-Metaboliten und deren Bedeutung als Kontaminant der aquatischen Umwelt, in: VOM WASSER; Band 91, Weinheim (WILEY-VCH), 1998

Beforth, H.: Ultrafiltrationsmembran für die Trinkwasseraufbereitung, in: WLB, Wasser, Luft und Boden (2000) 3

Behrendt J.; Otterpohl R.. Alternative Abwasserreinigung; In: UmweltMagazin, (2005), Januar - Februar

Bendt, T.: Antibiotikaresistente Keime in einem Klärwerk, Herkunft und Verbleib, in: KA- Wasserwirtschaft, Abwasser, Abfall 49 (2002)1

Bennie, D. et al. ; Occurrence of neutral and acidic drugs in the effluents of canadian sewage treatment plants, in : Environmental Toxicology and Chemistry, 22 (2003) 12

Bergmann A.: Arzneimittelrückstände im Wasser, in: UmweltMagazin (2004) Juni

BLAC<sub>2</sub>: Arzneimittel in der Umwelt – Konzept für ein Untersuchungsprogramm, Hamburg 1999

BLAC<sub>3</sub>: Arzneimittel in der Umwelt: Auswertung der Untersuchungsergebnisse Hamburg 2003

Brinker, L. et al.: Röntgenkontrastmittel, Quelle für die AOX-Belastung des Abwassers durch Krankenhäuser, in: RöFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin 169 (1998) 4

Cleuvers, M.: Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects, in : Toxicology letters 142 (2003)

Doll T.; Frimmel F: Verhalten von Carbamazepin, Clofibrinsäure, Iomeprol und Iopromid in der Umwelt – Fotochemischer Abbau mittels simulierter solarer UV-Strahlung; In: Vom Wasser, Band 100, (Weinheim) 2003

Dorgeloh, E. et al.: Qualitätskriterien für den Einsatz von Kleinkläranlagen, in : KA-Abwasser, Abfall 52 (2005) 2

EMA: Draft: Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use, London 2005

Feuerpfeil, I.: Antibiotika- resistente Bakterien und Antibiotika in der Umwelt, in: Bundesgesundheitsblatt- Gesundheitsforschung- Gesundheitsschutz Berlin, Heidelberg (Springer-Verlag) 1999

Friedrich, H.; Hannich, B.; Ries, T.: Kommunale Kläranlagen als Eintragspfad für organische Spurenschadstoffe in die aquatische Umwelt, in: KA – Abwasser, Abfall 52 (2005) 3

Gehlert, G.; Hapke, J.: Aufarbeitung von Modell-, Prozessabwasser, sowie kommunalem Abwasser mit einem kompakten Membranbioreaktor, In: GWF Wasser • Abwasser 144 820039 10

Gies, C. et al.: Nachhaltigkeit und Vorsorge bei der Risikobewertung und beim Risikomanagement von Chemikalien, Teil II: Umweltchemikalien, die auf das Hormonsystem wirken – Belastung, Auswirkung, Minderungsstrategien, (Hrsg: UBA) Berlin (2001)

Gilbert, E.; Wilker, M.: Wasserstoffperoxidverbrauch bei gleichzeitiger Anwendung von Ozon und Wasserstoffperoxid in Oberflächenwässern, in: GWF Wasser Abwasser 11 (2000)

Günther, F.; Krause, St.: Ultrafiltration zur Trinkwasseraufbereitung, Universität der Bundeswehr München Institut für Wasserwesen Mitteilung 93 (2004)

Haberer, K. et al.: Nachweis von Betablockern und Bronchospasmolytika in der aquatischen Umwelt, in: VOM WASSER Band 87, Weinheim, (WILEY-VCH), 1996

Halling-Sørensen, B. et al.: Occurrence, Fate and Effects of Pharmaceutical Substances in the Environment - A Review, in: Chemosphere 36 (1998) 2

Halling-Sorensen, B., Sengelov, G.; Tjornelund, J.: Toxicity of Tetracycline Degradation Products to Environmentally Relevant Bacteria, Including Selected Tetracycline-Resistant Bacteria, in: Archives of Environmental Contamination and Toxicology, New York, (Springer-Verlag), 2002

Halling-Sorensen, B.; Lanzky, P.: The Toxic Effect of the Antibiotic Metronidazole on aquatic organisms, in: Chemosphere 35 (1997) 11

Hemberger, S.: Membrantechnik spart Kosten und Platz, in : UmweltMagazin (2004) 6

Herrmann, T.; Hesse, T.: Vakuumtoilette im Wohnungsbau - Ein Baustein zu nachhaltigen Wasser- und Ressourcenbewirtschaftung, in: GWF Wasser • Abwasser 143 (2002) 4

Höll, A.: Wasser Nutzung im Kreislauf, Hygiene, Analyse und Bewertung (Hrsg: Grohmann, A.), Berlin, New York (Walter de Gruyter), 2002

Hopp V.: Wasser Krise?, Weinheim (WILEY-VCH) 2004

<http://medwell24.at/BildShow/0,2951,5207,00.jpg> (06.09.2005)

Kern K.: Umweltauswirkungen von Arzneimitteln - Bestandsaufnahme und Reformbedarf; in: UFZ –Diskussionspapier; Department Ökonomie, Soziologie und Recht, (2004) 5

Kolossa-Gehring M.; Koschorreck J.; Rönnefahrt I.: Arzneimittel in der Umwelt – Teil 2: Rechtliche Aspekte und Bewertungskonzepte, in: Mitteilungsblatt der Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie 8. Jahrgang (2002) 4

Kümmerer, K. (Hrsg): Pharmaceuticals in the Environment, Sources, Fate, Effects and Risks, Berlin, Heidelberg (Springer-Verlag), 2004

Kümmerer, K.. Resistance in the environment, In : Journal of Antimicrobial Chemotherapy 54 (2004) 2

Lai, K.; Lester, J.; Scrimshaw, M.: The Effects of Natural and Synthetic Steroid Estrogens in Relation to their Environmental Occurrence, in: Critical Reviews in Toxicology 32 (2002) 2

Länge R.; Schweinfurth H. ; Steger-Hartmann T.: Environmental Risk Assessment for the Widely Used Iodinated X-Ray Contrast Agent Iopromide (Ultravist), in: Ecotoxicology and Environmental Safety 42 ( 1999 )

Larsen, T.; Lienert, J.: NoMix Technologie: Wie gut ist die Akzeptanz?, in: EAWAG news 57d (2003)

Maurer M.: Vom Transportsystem zum Gewässerschutzzelement, in: EAWAG news 57d (2003)

Merkel W.: Arzneimittelrückstände in der aquatischen Umwelt – Neue Herausforderungen an Abwasserreinigung und Trinkwasseraufbereitung?, in: GWF Wasser • Abwasser 145 (2004) 5

Nakari, T.: Estrogenicity of Municipal Effluents Assessed in Vivo and in Vitro, in: Environmental toxicology 19 (2004)

Psychrembel Klinisches Wörterbuch 260. Auflage, Berlin (de Gruyter), 2004

Salomon M.: Arzneimittel in der aquatische Umwelt Der Rat von Sachverständigen für Umweltfragen: Handlungsbedarf; in: UWSF – Z Umweltchem Ökotox 17 (2005) 1

Sander, T.: Ökonomie der Abwasserbeseitigung, Wirtschaftlicher Betrieb von kommunalen Abwasseranlagen, Berlin, Heidelberg (Springer-Verlag) 2003

Sattelberger, R.: Arzneimittelrückstände in der Umwelt, Bestandsaufnahme und Problemstellung, Rapport des UBA Österreich 1999

Scharf, S.: Arzneimittelwirkstoffe im Zu- und Ablauf von Kläranlagen UBA Österreich 2002

Seel, P.: Arzneimittel in Gewässern – neue Umweltchemikalien, in: Arzneimittel in Gewässern. Risiko für Mensch Tier und Umwelt? (Hrsg: Hessische Landesanstalt für Umweltschutz), HLFU Schriftenreihe Umweltplanung, Arbeits- und Umweltschutz, Wiesbaden, 253 (1998)

Seyfährth R.; Soiné K.: Kleines Lexikon zur Trinkwasserbeschaffenheit; München Wien (Oldenbourg Verlag), 2000

Siegrist H.: Mikroverunreinigungen- Abwasserversorgung vor neuen Anforderungen, in: EAWAG news 57d (2003)

Straub J.: Environmental risk for new human pharmaceuticals in the European Union according to the draft guideline/discussion paper of January 2001, in: Toxicology Letters Heft 131 (2002)

Ternes T.: Abbau und Verhalten von Pharmaka in aquatischen Systemen, in: Schriftenreihe Wasserforschung Chemische Stressfaktoren in aquatischen Systemen (2000) 6

Ternes T.: Arzneimittelrückstände in Gewässern und Kläranlagen, in: Hessische Landesanstalt für Umweltschutz (Hrsg.) Arzneimittel in Gewässern. Risiko für Mensch Tier und Umwelt? HLFU Schriftenreihe Umweltplanung, Arbeits- und Umweltschutz, Wiesbaden 253 (1998)

Ternes T.: Vorkommen von Pharmaka in Gewässern, in: Wasser und Boden 53 (2001) 4

Thaler, S.: Neue Anforderungen an Abwassereinleitung, in: KA – Abwasser, Abfall 52 (2005) 1

Thielemann, H.: Hygienische Bedeutung der Entfernung von Schad- bzw. Geruchs- und Geschmackstoffen aus Wässern, in: Gesundheits-Ingenieur – Haustechnik – Bauphysik – Umwelttechnik 126 ( 2005 ) 1

VICH (International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products): Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products Phase II Guidance , European Union, Japan; USA, 2004

VICH (International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products): Environmental Impact Assessment (EIAs) for Veterinary Medicinal Products (VMPs) – Phase I, European Union, Japan, USA, 2000

Wasser Abwasser, <http://www.stawigo.de/ta2-98.htm> (06.09.2005)

WBB (Wissenschaftlicher Beirat Bodenschutz beim BMU): Ohne Boden –

bodenlos. Eine Denkschrift zum Boden-Bewusstsein, Berlin 2002

WHG Wasserhaushaltsgesetz in der Fassung vom 19.08.2002, in Umweltrecht, München (dtv) 2004

WRRL Die Wasserrahmenrichtlinie – Neues Fundament für den Gewässerschutz in Europa Kurzfassung, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) Referat Öffentlichkeitsarbeit, Berlin 2004

[www.bafg.de/portale/poseidon/Abstract\\_Book\\_Braunschweig\\_final.pdf](http://www.bafg.de/portale/poseidon/Abstract_Book_Braunschweig_final.pdf)  
(06.09.2005)

[www.gesundheitswasser-osmose.de/src/umkehrosmose/trinkwasser,umkehrosmose/](http://www.gesundheitswasser-osmose.de/src/umkehrosmose/trinkwasser,umkehrosmose/)  
am 12.06. 2005

[www.wasser-wissen.de/uebersichten/historie/Zeitungsartikel01.htm](http://www.wasser-wissen.de/uebersichten/historie/Zeitungsartikel01.htm) (21.06.05)

### Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst und nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Quellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg den

2005

---