



Endokrine Disruptoren – eine komplexe Herausforderung

Maria Fürhacker

Online publiziert: 16. Mai 2017

© Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

Zusammenfassung Eine breite Palette an Chemikalien kann direkt oder indirekt das Hormonsystem negativ beeinflussen bzw. stören. Diese Stoffe werden endokrine Disruptoren genannt. Internationale Organisationen und auch die EU-Kommission hat bereits im Jahr 1999 eine Strategie für Endokrin Disruptive Chemikalien (EDC) oder Endocrine Disruptive Compounds (EDC) (EU 2017) verabschiedet und in einigen geltenden EU-Rechtsvorschriften Vorgangsweisen für EDC definiert. Trotzdem ist die Definition für EDC damals offen geblieben und es wurden formale Kriterien auf EU-Ebene erst 2016 festgelegt, um EDC zu identifizieren. Ziel dieses Artikels ist es die komplexen Zusammenhänge in Hinblick auf EDC und die Probleme bei der Methodenauswahl und Standardsetzung aufzuzeigen. EDC können die Fortpflanzungsfunktion und fötale Entwicklung, aber auch das Nervensystem und Verhalten, das Immunsystem und die metabolischen Systeme, Genexpression, Leber, Knochen und viele andere Organe, Drüsen und Gewebe, den Stoffwechsel, die Fettablagerung, die Knochenentwicklung und das Immunsystem beeinflussen. Derartige Wirkungen, wie Auswirkungen auf die Reproduktion, Inzidenz verschiedener Krebsarten, Typ 2 Diabetes, Fettleibigkeit und Herzerkrankungen; Verhaltensauffälligkeit und Schilddrüsen- und Immunsystem-Dysfunktionen sind nicht nur beim Menschen, sondern auch bei Wildtieren zu beobachten. Die OECD hat eine Vorgangsweise (Conceptual Framework CF (OECD 2012)) zur Bewertung von EDC auf 5 verschiedenen Ebenen vorgelegt, die sich aber im Wesentlichen auf Östrogen/

Androgen/Schilddrüse/Steroidogenese beschränken und bestimmte Wirkungen auf das Kortikosteroidsystem von Wildtierarten oder epigenetische Effekte noch nicht berücksichtigen. Die Listen der als EDC erkannten Stoffe sind sehr unterschiedlich und es gibt noch keine international konsolidierte Liste. Das Vorkommen von EDC bei der Trinkwasser- und Abwasserbehandlung kann in vielen Fällen wegen der notwendigen tiefen Bestimmungsgrenze nicht mit ausreichender Sicherheit chemisch analytisch ermittelt werden, jedoch stehen sensitive bioanalytische Methoden zur Wirkungserfassung zur Verfügung. Eine Studie zeigt aber, dass der Einfluss von EDC auf Mensch und Umwelt potentiell mit enormen Kosten verbunden ist.

Schlüsselwörter Endokrine Disruptoren · EDC · Wirkungsspektrum von EDC · *In-vitro*-Testsysteme

Endocrine disruptors – A very complex issue

Abstract There is a wide range of chemicals which can directly or indirectly affect or interfere with the hormone system – the so called endocrine disruptors. In 1999 international organizations and the European Commission have already adopted a strategy for endocrine disruptive compounds (EDCs) (EU 2017) and have defined procedures how to handle EDCs in some EU legislation. Nevertheless, the EDC definition was left open, and formal criteria for EDCs at EU level were not set until 2016. The aim of this article is to highlight the complex situation with regard to EDCs and the problems of method selection and standard setting. EDCs can affect not only the reproductive functions and fetal development, but also the nervous system and behavior, immune system and metabolic systems, gene expression, liver, bone and many other organs, glands and tissues, metabolism, fat deposition, bone development and immune system. Therefore, EDCs have been suspected to be associated with

altered reproductive function in males and females, increased incidence of breast cancer, abnormal growth patterns and neurodevelopmental delays in children, as well as changes in immune function (WHO and UNEP 2013). Such effects can be observed not only in humans, but also in wildlife. The OECD has presented a conceptual framework (OECD 2012) for the evaluation of EDCs at 5 different levels, but these are mainly limited to estrogen/androgen/thyroid/steroidogenesis; certain effects on the corticosteroid system of wild animals or epigenetic effects are not yet taken into account. The lists of substances recognized as EDCs are very different depending on the organization and there is no internationally consolidated list. The presence of EDCs in drinking water and treated waste water cannot be determined with sufficient certainty by chemical analysis in many cases, because of the required low limit of detection and quantification; but sensitive bioanalytical methods are available for the detection of these effects. However, a study shows that the impact of EDCs on humans and the environment is potentially associated with tremendous costs.

1 Einleitung

Endokrin aktive Substanzen (EAS) sind Stoffe, die auf die normale Hormonaktivität Einfluss nehmen oder sie stören können. Führt dies zu adversen Beeinträchtigungen, werden sie als *endokrine Disruptoren* (EFSA 2017) oder „endocrine disruptive substances“ (EDS) bezeichnet. Seit ca. 40 Jahren beschäftigen sich verschiedene internationale Organisationen, darunter die Europäische Kommission, das Europäische Parlament, die US-Umweltschutzbehörde (USEPA), das WHO-Programm für chemische Sicherheit, mehrere Nichtregierungsorganisationen und die chemische Industrie mit den möglichen Auswirkungen von Xenobiotika, die das menschliche und tierische endokrine System modulieren können. Auch die EU-Kommission hat bereits im Jahr

Ao.Univ.-Prof. DI Dr. M. Fürhacker (✉)
Department für Wasser,
Atmosphäre und Umwelt,
Institut Siedlungswasserbau,
Industriewasserwirtschaft und
Gewässerschutz, Universität
für Bodenkultur Wien,
Muthgasse 18, 1190 Wien, Österreich
maria.fuerhacker@boku.ac.at

1999 eine Strategie für EDC (EU 2017) verabschiedet und in einigen geltenden EU-Rechtsvorschriften, wie bei der Zulassung von chemischen Substanzen, die in Pflanzenschutzmitteln, Biozidprodukten, Chemikalien (REACH) und Kosmetika eingesetzt werden sollen, berücksichtigt. Es stellt sich die Frage, warum dann doch keine formalen Kriterien auf EU-Ebene festgelegt wurden, um EDC zu identifizieren. Deshalb reichte auch Schweden 2014 vor dem Europäischen Gerichtshof Klage gegen die Europäische Kommission ein. Am 15. Juni 2016 legte die Europäische Kommission Entwürfe für Kriterien zur Identifizierung von EDC auf dem Gebiet der Pflanzenschutzmittel und Biozide vor (EU 2016, SWD 2016). Als Basis für die Identifizierung wird die WHO-Definition für endokrin schädigende Stoffe herangezogen (WHO 2002): „Ein endokriner Disruptor ist ein exogener Stoff oder Gemisch, welcher/s die Funktion(en) eines endokrinen Systems ändert und daher nachteilige Gesundheitsauswirkungen im intakten Organismus oder seinen Nachkommen oder (Sub)populationen hat.“ Zusätzlich wird die Kommission die Definition von „nachteiligen Auswirkungen“ des Internationalen Programms für chemische Sicherheit (WHO 2009) verwenden. Dies ist eine „Veränderung der Morphologie, der Physiologie, des Wachstums, der Entwicklung, der Reproduktion oder der Lebensdauer eines Organismus, eines Systems oder einer (Sub-)Population, die zu einer Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit führt, zu einer Beeinträchtigung der Fähigkeit, zusätzlichen Stress zu kompensieren bzw. die Anfälligkeit für andere Einflüsse erhöht“. Für die Beurteilung von EDC ist es entscheidend über die momentanen Beurteilungskonzepte hinauszugehen, wobei eine besondere Herausforderung die (öko)toxikologische Identifikation endokriner Disruptoren, vor allem die Unterscheidung gegenüber anderen endokrin aktiven, jedoch nicht schädlich wirkenden Substanzen (z. B. Phytoöstrogene, die häufig in Nüssen, Ölsamen und Sojaprodukten vorkommen und eine hormonelle Aktivität aufweisen können), darstellt (AGES 2016).

Ziel dieses Artikels ist es, die komplexen Zusammenhänge in Hinblick auf EDC und die Probleme bei der Methodenauswahl, Listenerstellung und Standardsetzung aufzuzeigen.

2 Hormone und ihre Wirkung

Das endokrine System ist ein System von Drüsen und Hormonen (wie Insulin, Thyroxin, Östrogen und Testosteron), das die Funktionen im Körper wie Wachstum, Reaktion auf Stress, sexuelle Entwicklung und Verhalten, Produktion und Nutzung von Insulin, Stoffwechsel, Intelligenz und Verhalten und Reproduktionsfähigkeit regelt (USEPA 2017). Hormone interagieren mit spezifischen Zielzellen nach einem Schlüssel-und-Schloss-Prinzip und lösen dadurch spezifische biologische Wirkungen aus. Hormone sind chemische Botenstoffe, die in den Blutstrom freigesetzt werden, um auf ein Organ in einem anderen Teil des Körpers, der mit Zielzellen mit entsprechendem kompatiblen Rezeptoren ausgerüstet ist, zu wirken. Beim Menschen und anderen Wirbeltieren wurden über 50 Hormone identifiziert, die in ihrer Funktion als Botenstoffe oft in außergewöhnlich niedrigen Mengen im Körper agieren, aber sehr potent in ihrer Wirksamkeit sein können.

Hormone kontrollieren oder regulieren viele biologische Prozesse wie:

- Blutzuckersteuerung (Insulin),
- Differenzierung, Wachstum und Funktion der Fortpflanzungsorgane (Testosteron (T) und 17- β -Östradiol (E2)) und
- Körperwachstum und Energieproduktion (Wachstumshormon und Schilddrüsenhormon).

Die endokrinen Systeme von Wirbeltieren teilen sich weitgehend molekulare Mechanismen wie die Fähigkeit, bestimmte Chemikalien an Steroidrezeptoren zu binden (Iguchi und Katsu 2008). Die physiologischen Konsequenzen dieser Mechanismen – zum Beispiel für die Geschlechtsdifferenzierung – unterscheiden sich jedoch in verschiedenen Klassen von Wirbeltieren. Östrogen ist bei der Entwicklung von Eierstöcken in Fischen, Amphibien und Reptilien sehr wichtig und spielt auch bei Vögeln sehr wahrscheinlich eine Rolle. Die kritischen Entwicklungsfenster unterscheiden sich aber zwischen den Wirbeltierarten, obwohl die grundlegenden Funktionsweisen phylogenetisch gut konserviert vorliegen. Bei Insekten und Krebstieren werden Reproduktion und Entwicklung hauptsächlich durch andere Steroide gesteuert, die als Ecdysteroide bezeichnet werden, wie Ecdyson und juvenile

Hormone. Die Funktionen dieser Steroide sind bei einigen Modellarten von Insekten (*Drosophila*) und in einigen Krebstierarten gut verstanden, bei anderen aber nicht. Daraus ergibt sich, dass ein besseres Verständnis für das endokrine System und seiner Funktionen notwendig ist.

3 Wirkungsspektrum von EDC

Endokrine Disruptoren sind sowohl natürlich vorkommende als auch anthropogene Stoffe, die die Funktion des Hormonsystems stören und dadurch schädigende Wirkung bei Menschen oder Tieren hervorrufen können.

Die Bewertung der EDC stellt eine besondere Herausforderung dar, da ihre Wirkungen sowohl von der *Konzentration* als auch vom *Zeitpunkt der Exposition* abhängen. Kritisch ist vor allem wenn eine Exposition während der Entwicklung auftritt; d. h. es sind insbesondere Kinder, schwangere Frauen und die fruchtbare Population betroffen.

Endokrine Störungsmechanismen umfassen die Blockade oder die Aktivierung der Hormonrezeptoren durch falsche Substanzen, den Einfluss auf bindende Hormontransportproteine oder auf andere Proteine, die an Signalwegen beteiligt sind, Enzyme hemmen oder induzieren, die die Aufnahme und den Export aus Zellen stören und die Genexpression modifizieren (Kortenkamp et al. 2012). Laut WHO-Studie „Endocrine Disrupting Chemicals“ (WHO und UNEP 2013) können derartige Chemikalien neben der Fortpflanzungsfunktion (Unfruchtbarkeit und reduzierte Samenqualität und -menge) und fötalen Entwicklung auch das Nervensystem und Verhalten, das Immun- und die metabolischen Systeme, Genexpression, Leber, Knochen und viele andere Organe, Drüsen und Gewebe, den Stoffwechsel, die Fettablagerung, die Knochenentwicklung und das Immunsystem beeinflussen. Die Wirkungen beim Menschen umfassen auch noch Brust-, Hoden- und Prostatakrebs; Typ-2-Diabetes, Fettleibigkeit und Herzkrankungen; Verhaltensauffälligkeit und Schilddrüsen- und Immunsystem-Dysfunktionen (UNEP SAICM 2012).

Die Wirkungen auf Menschen haben wichtige Parallelen in einigen Wildtierpopulationen. Z. B. wurde bei 68 % der Männchen in einer Schwarzwildpopulation in Alaska, aber auch in Montana, Hodenhochstand beobachtet.

tet. Es gibt Hinweise auf neurologische Störungen bei Pferden und Rindern, die in der Nähe von Industrieanlagen leben. Einige sehr toxische Stoffe, wie z. B. Quecksilber, chlorierte organische Verbindungen oder organische Zinnverbindungen können auch endokrine Systeme mitbeeinflussen. Nachteilige neurologische Effekte durch Quecksilber wurden in lokalen Wildtierarten in der Minimata Bay (Japan) beobachtet, bevor sie an den BewohnerInnen detektiert wurden (WHO und UNEP 2013). Es gibt auch eine hohe Inzidenz von Myomen in Seehundpopulationen in der Ostsee durch die Exposition – insbesondere gegenüber PCB und Organochlor-Pestiziden. Einer der bekanntesten Fälle ist der vom Apopka-See (Florida, USA) im Jahr 1980, wo Alligatoren hohen Konzentrationen von Pestiziden wie Dicofol (ein Pestizid, das chemisch mit DDT verwandt ist), DDT selbst und Metaboliten DDD und DDE ausgesetzt waren, was eine tiefgreifende negative Wirkung auf die ansässige Alligatorenpopulation hatte. Es gibt Hinweise, dass der reduzierte Fortpflanzungserfolg bei weiblichen Vögeln, Fischen und Gastropoden mit der Exposition gegenüber PCB, Organochlor-Pestiziden, Tributylzinn (TBT) und Dioxinen zusammenhängt (WHO und UNEP 2013). Als die Exposition gegenüber diesen EDC sank, erholte sich auch die Fortpflanzung der Wildpopulationen. Für Mollusken wurde die lokale Extinktion von Meeresschneckenpopulationen aufgrund von imosex-induzierter Unfruchtbarkeit in Bereichen, in denen TBT als Antifoulingmittel verwendet wurde, berichtet (WHO und UNEP 2013).

4 Stoffe mit ED-Wirkung

Von vielen Organisationen wurden Listen von „potenziellen EDC“ veröffentlicht, aber häufig sind die Grundlagen bzw. minimalen Voraussetzungen (positiv in *In-vitro*- oder *In-vivo*-Testsystemen) für die Aufnahme oder für die Prioritätensetzung nicht eindeutig angegeben. Während lange Listen von Chemikalien verfügbar sind und elektronisch durchsucht werden können, ist es schwierig potenzielle EDC herauszufiltern, weil es nicht leicht möglich ist, passende quantitative Struktur-Wirkungsbeziehungen (QSARs) für endokrine Effekte zu finden.

Chemikalien mit hormoneller Aktivität, d. h. potenzielle endokrine Disruptoren, umfassen (EU 2016):

- Natürliche Hormone wie 17- β -Östradiol (E2), die aus Menschen und Tieren in die Umwelt freigesetzt und z. B. durch Abwasserreinigungsanlagen reaktiviert und emittiert werden können;
- Natürliche Chemikalien einschließlich Toxinen, die durch Pflanzen (die sogenannten Phytoöstrogene, wie Genistein oder Coumestrol) oder bestimmte Pilze (Mykoöstrogene) produziert werden;
- Synthetisch hergestellte Arzneimittel (wie 17- α -Ethinylöstradiol (EE2)), die stark hormonell wirken, z. B. die empfängnisverhütende Pille oder Behandlungen für hormonempfindliche Krebserkrankungen;
- Anthropogene Chemikalien und Nebenprodukte, die in die Umwelt freigesetzt werden. Endokrine Effekte wurden in Laborexperimenten ermittelt von: Pestiziden (z. B. DDT und andere chlorierte Verbindungen), Chemikalien in Konsumenten- und Medizinprodukten (z. B. einige Kunststoffadditive) und einer Anzahl von industriellen Chemikalien (z. B. polychlorierte Biphenyle (PCBs), Dioxine). Die hormonelle Aktivität dieser Chemikalien ist vielfach schwächer als die körpereigenen natürlich vorhandenen Hormone, z. B. Nonylphenol (ein Abbauprodukt von Alkylphenoethoxyat-Tensiden), das in einigen Flüssen in Europa als niedergradige Verunreinigung gefunden wird, hat eine östrogene Aktivität von nur etwa einem Zehntausendstel des natürlichen Hormons Östrogen. Es trägt aber zu einer kumulativen Exposition und einem kumulativen Risiko bei und führt zu reproduktionstoxischen Wirkungen in Fischen und Mollusken.

Ausgehend von zwei EU-Workshops 1996 und 2001 wurden von der *EU Listen* mit „verdächtigen endokrinen Disruptoren“ erstellt und die Mengen der in der Umwelt vorhandenen Stoffe (Produktionsmengen, Einfuhr-/Ausfuhrmengen) bewertet. Die Prioritätsliste sollte in zwei Phasen festgelegt werden: erstens erfolgte eine unabhängige Überprüfung der Nachweise für endokrine Störungen und der Exposition von Menschen/Tierwelt und zweitens eine Prioritätsfestlegung. Die

Stoffe wurden in drei Kategorien eingeteilt:

- Kategorie 1 – Nachweis einer endokrinen Störung in mindestens einer Art mit intakten Tieren;
- Kategorie 2 – zumindest einige *In-vitro*-Beweise für biologische Aktivität im Zusammenhang mit endokrinen Störungen;
- Kategorie 3 – keine Hinweise auf endokrine Störung oder keine Daten verfügbar.

Es wurden 564 Chemikalien gelistet, die von verschiedenen Organisationen, in Papers oder Berichten als vermutete EDC vorgeschlagen wurden. Davon wurden 147 als persistent in der Umwelt oder in hohen Mengen produziert, qualifiziert. Aber nur von 66 Stoffen wurde ein deutlicher Beweis für eine endokrine Wirkung (zugeordnete Kategorie 1 nach den in der Studie angewandten Kriterien) festgestellt, wobei davon 60 Stoffe wahrscheinlich auch den Menschen belasten. Weitere 52 Chemikalien zeigten einige Hinweise auf potenzielle Aktivitäten (Kategorie 2). Im Anschluss an diese erste Priorisierung wurden 12 Stoffe – neun industrielle Verbindungen und drei natürliche/synthetische Hormone (Östron (E1), EE2 und E2) – einer eingehenden Bewertung unterzogen (WRc-NSF 2002).

Auf der *ECHA Kandidatenliste* für besonders besorgniserregende Stoffe (SVHC Substances of Very High Concern) befinden sich, wegen ihrer endokrinen schädigenden Eigenschaften, zurzeit fünf Chemikalien (UBA 2017):

- 4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol,
- 4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol, ethoxiliert,
- 4-Nonylphenol, verzweigt und linear,
- 4-Nonylphenol, verzweigt und linear, ethoxiliert und
- Bis (2-ethylhexyl)phthalat (DEHP).

Auch in den USA bemüht sich die *USEPA* (USEPA 2017) in ihrem „*Endocrine Disruptor Screening Program*“ (EDSP) seit 1998 in einem 2-stufigen Ansatz eine Liste von EDC zu erstellen:

- Tier-1-Screening-Daten: Identifikation von Substanzen mit EDC-Potenzial; Die Testbatterie besteht aus elf Assays, die eine breite Palette von Endpunkten einschließlich Rezeptorbindung, Steroidogenese, Amphibienmetamorphose, Fischreproduktion, Schilddrüsenfunktion und Effekte auf die pubertäre Entwicklung auswertet.

Tab. 1 Kategorien von EDC, wie sie in der WHO-Liste zu finden sind. (WHO und UNEP 2013)

Klassifizierung	EDC
Persistente und bioakkumulative Chemikalien	PCDDs/PCDFs, PCBs, HCB, PFOS, PBDEs, PBBs, Chlordan, Mirex, Toxaphen, DDT/DDE, Lindan, Endosulfan, HBCDD, SCCP, PFCA (e. g. PFOA), Oktachlorstyrol, PCB, Methylsulfone
Weichmacher und andere Additive	Phthalatester (DEHP, BBP, DBP, DiNP), Triphenylphosphat, Bis(2-ethylhexyl)adipat, <i>n</i> -Butylbenzol, Triclocarban, Butyliertes Hydroxyanisol
Polycyclische aromatische Chemikalien	Benzo(a)pyren, Benzo(a)anthracen, Pyren, Anthracen
Halogenierte phenolische Chemikalien (HPCs)	2,4-Dichlorphenol, Pentachlorphenol, Hydroxy-PCBs, Hydroxy-PBDEs, Tetrabrombisphenol A, 2,4,6-Tribromphenol, Triclosan
Nicht-halogenierte phenolische Chemikalien (Non-HPCs)	Bisphenol A, Bisphenol F, Bisphenol S, Nonylphenol, Octylphenol, Resorcinol
Pestizide	2,4-D, Atrazin, Carbaryl, Malathion, Mancozeb, Vinclozolin, Prochloraz, Procymidon, Chlorpyrifos, Fenitrothion, Linuron
Pharmazeutika, Wachstumsförderer und Körperpflegeprodukte	Endokrin aktiv (e. g. Diethylstilbestrol, EE2, Tamoxifen, Levonorgestrel), Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRIs; e. g. Fluoxetin), Flutamid, 4-, Methylbenzylidencampher, Octylmethoxycinnamat, Parabene, Cyclische Methylsiloxane (D4, D5, D6), Galaxolid, 3-Benzylidencampher
Metalle und metallorganische Chemikalien	Arsen, Cadmium, Blei, Quecksilber, Methylquecksilber, TBT, Triphenylzinn
Natürliche Hormone	E2, Estron, Testosteron
Phytoöstrogene	Isoflavone (z. B. Genistein, Daidzein), Coumestane (z. B. Coumestrol), Mykotoxine (z. B. Zearale-non), Prenylflavonoide (z. B. 8-Prenylnaringenin)

- Tier-2-Testdaten: Ermittlung der quantitativen Beziehung zwischen der Dosis und dieser nachteiligen Wirkung und Kombination mit anderen Gefahreninformationen und Expositionsbeurteilungen zur Risikobewertung und Regulierungsentscheidung.

2010 wurde von der USEPA ein Entwurf einer Liste (für Tier-1-Screening) mit 109 als EDC identifizierten Chemikalien, von denen 41 Pestizid-Wirkstoffe und 68 Chemikalien sind, die im Rahmen des Safe Drinking Water Acts (SDWA) identifiziert wurden, veröffentlicht (USEPA 2014). Diese Chemikalien sind als Kandidatenstoffe zumindest für Screening-Zwecke zu sehen. Ab dem Jahr 2012 begann ein mehrjähriger Übergang auf das „Endocrine Disruptor Screening Program EDSP21“ – EDSP 21. Jahrhundert –, das auch computer-gestützte Analysen (*In-silico*-Modelle) und molekulare *In-vitro*-Hochdurchsatz-Screening-(HTS-)Assays verwendet, um vorerst 1800 Chemikalien zu priorisieren und zu screenen, um ihr Potenzial zur Interaktion mit der Bioaktivität vom Östrogen-, Androgen- oder Schilddrüsen-system (E, A oder T) zu bestimmen. Diese Anforderungen sollen routinemäßig in das Pestizidregistrierungs-Review-Verfahren und ins Screening von Chemikalien für den Safe Drinking Water Act einbezogen werden (USEPA 2017).

In der WHO-Studie „State of the science of endocrine disrupting chemicals – 2012“ (WHO und UNEP 2013) ist ebenfalls eine Liste mit EDC (Tab. 1) enthalten.

Auf internationaler Ebene existiert derzeit keine konsolidierte Liste von Chemikalien mit potenziellen EDC (UNEP SAICM 2012). Eine derartige öffentlich verfügbare Liste würde den Informationsaustausch stark erleichtern und dazu beitragen, dass die EDC durch entsprechende Mechanismen detektiert werden. Die UNEP empfiehlt auf bereits vorhandene Listen, wie der *TEDX-Liste* (TEDX 2017) von Theo Colborn, die bereits vor 30 Jahren begonnen hat über EDC zu forschen, aufzubauen. Eine solche Liste würde dazu beitragen, dringende Maßnahmen zum Gesundheitsschutz schnell ergreifen zu können, Produzenten und Anwendern vorbeugende Maßnahmen zur Vermeidung von gefährlichen Chemikalien zu ermöglichen und Chemiehersteller zu veranlassen, EDC auszutauschen. Für ein wirksames Umweltmanagement fehlen aber auch für bekannte oder potenzielle EDC Daten zu Produktion und Verwendung. Das beschränkt die Möglichkeit sie Produkten, Materialien und Waren zuzuordnen, um zu ermitteln, wo und wie viel EDC und Metaboliten in der Umwelt oder in Wildtieren und im Menschen anzutreffen sind. Zusätzlich ist der Mangel an geeigneten Methoden zur Messung von vielen industriellen Chemikalien, Pestiziden, Arzneimitteln, etc. ein großes Hindernis für Expositionsbeurteilungen potenzieller EDC (WHO und UNEP 2013).

5 Analyse von EDC

5.1 Chemische Analytik

Die chemische Analyse von Verbindungen mit hormoneller Aktivität in Wasser-, Abwasser-, Grund- und Oberflächenwasserproben erfolgt üblicherweise durch chromatografische Verfahren wie Gaschromatografie (GC) und Hochleistungsflüssigchromatografie (HPLC). Diese Trennverfahren sind hocheffizient und selektiv, wenn sie an hochempfindliche Detektoren wie Massenspektrometer (MS) oder Tandem-Massenspektrometer (MS/MS) gekoppelt sind (Locatelli et al. 2016). Ein besonderes Problem für die Bestimmung von EDC ist die Notwendigkeit der Bestimmung von Konzentrationen im oder unterhalb des ng/L-Bereichs. Die Komplexität einiger Wässer (z. B. Oberflächenwasser, Abwasser oder Meerwasser) kann die Identifizierung und Quantifizierung von Zielverbindungen beeinträchtigen. In diesen Fällen ist eine Extraktions- und/oder Aufreinigungstechnik erforderlich. Um die notwendigen niedrigen Bestimmungsgrenzen zu gewährleisten, müssen die Proben angereichert werden. Probenvorbereitungstechniken werden unter Berücksichtigung der physikalisch-chemischen Eigenschaften der Zielverbindungen, ihrer Umwelteinflüsse und der Komplexität der analysierten Matrizen ausgewählt. Es sind sowohl Feststoff-Flüssig-Extraktions-(SLE) oder auch Flüssig-Flüssig-Extraktions-(LLE)-Techniken in Verwendung (Salgueiro-González et al. 2017). Das Analysenergebnis wird entschei-

dend von der Probenvorbehandlung beeinflusst.

5.2 Wirkanalyse

Neben der chemischen Analytik und Quantifizierung von einzelnen Stoffen, ist die komplexe Wirkung in *In-vitro*- oder *In-vivo*-Testsystemen von Interesse. Derzeit konzentriert sich die Diskussion über die endokrine Wirkungsweise auf die hormonellen Systeme von Östrogenen, Androgenen, Schilddrüsenhormonen und die Steroidgenese – da diese die einzigen Bereiche sind, in denen standardisierte Tests existieren. Allerdings müssen sich zukünftige wissenschaftliche Entwicklungen anpassen und nicht auf diese hormonellen Systeme beschränken (COM 350 2016).

Um Gefahren oder Risiken von möglichen EAS oder EDC zu beurteilen, bedarf es robuster, validierter Testmethoden, die die Störung der endokrinen Systeme ermitteln und Einblicke in die potenziellen nachteiligen apikalen Effekte und Informationen über die Konzentrationen liefern, bei denen diese Effekte auftreten. Weiterhin sollten die Assays in der Lage sein, notwendige Informationen in einer zeitnahen und

kostengünstigen Weise zu erzeugen, die so weit wie möglich die Verwendung von Testtieren minimiert. Es wurden eine Reihe von *In-vivo*-Testsystemen entwickelt, für deren Verwendung es allerdings einige Einschränkungen wie Kosten, Zeit, Personal und die Verwendung von Labortieren, gibt (Mattiessen et al. 2017). Diese Fragen sind besonders problematisch, wenn man berücksichtigt, dass das „Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP)“ in den USA rund 10.000 Chemikalien beauftragt hat. Ein Weg, um diese Herausforderung zu bewältigen, besteht darin, Chemikalien für mögliche *In-vivo*-Tests mit *In-vitro*-Hochdurchsatz-(http)-Assays zu priorisieren, die sich auf eine Reihe von molekularen initiiierenden Ereignissen (MIEs z. B. der Aktivierung von Östrogenrezeptoren bei Säugetieren) konzentrieren. Neue rechnergestützte *In-silico*-Ansätze (Ankley et al. 2010) können helfen mechanistische Informationen zu generieren, die bei der Übersetzung von toxikologischen Informationen in Endpunkte, die die Entwicklung und die Reproduktion in einzelnen Organismen betreffen, aussagekräftig sind. *In-silico*-Berechnungsmodelle umfassen

eine Strukturaktivitätsbeziehung (SAR), quantitative SAR (QSAR), dreidimensionale QSAR (3D-QSAR) und vergleichende Molekularfeldanalyse (CoMFA). In allen Fällen ist es das Ziel, die Rezeptorbindung oder -aktivität aus den Eigenschaften eines Liganden vorherzusagen. Das „adverse outcome pathway“ AOP-Konzept ist ein Konstrukt, das vorhandenes Wissen über die Verknüpfung zwischen einem direkten molekularen initiiierenden Ereignis (MIE) und einem nachteiligen Effekt darstellt.

Die OECD hat 2012 (OECD 2012) eine Vorgangsweise (*Conceptual Framework CF*) zur Charakterisierung von EDC auf 5 verschiedenen Ebenen vorgelegt. Obwohl die Assays in dieser Anleitung auf die meisten derzeit bekannten Arten von EDC (d. h. jene, die über Östrogen/Androgen/Schilddrüse/Steroidgenese operieren) anwendbar sind, sollte man berücksichtigen, dass sie nicht alle Effekte abdecken – z. B. bestimmte Wirkungen auf das Kortikosteroidsystem von Wildtierarten oder epigenetische Effekte (z. B. Histonmodifikationen, DNA-Methylierung, RNA-vermitteltes Gen-Silencing). In dem Dokument werden *in vitro* mechanistische Tests und *In-vivo*-Screeningtests und

Tab. 2 OECD-Screening und Testsysteme des CF der OECD. (OECD 2012)

Conceptual Framework level	In vitro screens	Mammalian in vivo screens and tests	Wildlife in vivo screens and tests
<i>A. Validated assays for which guidance is provided in the main Guidance Document</i>			
2	ER Binding Assay (US EPA OPPTS 890.1250) AR Binding Assay (US EPA OPPTS 890.1150) OECD TG 455: Stably Transfected Human ER α Transcriptional Activation Assay (ER STTA) (including guidance for the antagonism assay – not part of OECD TG) OECD TG 456: H295R Steroidogenesis Assay Aromatase Assay (US EPA OPPTS 890.1200)	Nil	Nil
3	Nil	OECD TG 440: Uterotrophic Bioassay in Rodents (UT Assay) (including OECD GD on the use of the assay to screen for anti-estrogenicity) OECD TG 441: Hershberger Bioassay in Rats (H Assay)	OECD TG 231: Amphibian Metamorphosis Assay (AMA) OECD TG 229: Fish Short Term
4	Nil	Pubertal Development and Thyroid Function Assay in Peripubertal Male Rats (PP male Assay) (US EPA OPPTS 890.1500) Pubertal Development and Thyroid Function Assay in Peripubertal female Rats (PP female assay) (US EPA OPPTS 890.1450) OECD TG 407: Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents OECD TG 415: One-Generation Reproduction Toxicity Study (Guidance for this has been included with that for OECD TG 416)	Fish Sexual Development Test (FSDT) (OECD TG 234) OECD TG 206: Avian Reproduction Test
5	Nil	OECD TG 416: Two-Generation Reproduction Toxicity Study (most recent update [adopted in 2001]) OECD TG 443: Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study	Fish Lifecycle Toxicity Test (FLCTT) (US EPA OPPTS 850.1500)

Tests für Endpunkte, die für Menschen oder Vertebraten (z. B. Fisch, Amphibien und Vögel) wichtig sind, unterschieden. In Tab. 2 sind als Beispiel die von der OECD im Punkt A angeführten Testsysteme aufgelistet, die als validierte OECD- oder nationale Prüfrichtlinien weit verbreitet sind.

Es ist wichtig zu bedenken, dass es sich bei dem CF nicht um eine Teststrategie handelt, die linear von Level 1 bis Level 5 verfolgt werden soll. Vielmehr sollen die Begutachter bei der Dateninterpretation, unter Berücksichtigung der bereits vorhandenen Informationen, unterstützt werden und optionale Vorschläge für die Erlangung zusätzlicher Daten zur Verfügung gestellt werden. Damit soll das Vertrauen in die Schlussfolgerungen über die endokrine Störung erhöht werden.

Seit dem Jahr 2000 gab es erhebliche Fortschritte im Verständnis der *Molekularbiologie des Steroidrezeptor-Signallings, von Imprinting, Epigenetik und der Rolle der Prostaglandine*. Diese neuen Erkenntnisse sollten sich in Zukunft auf die Identifizierung von EDC auswirken (Kortenkamp et al. 2012). Außerdem sind auch kombinierte Expositionen gegenüber EDC zu einem großen Forschungsthema geworden. Alle diese Themen haben erhebliche regulatorische Auswirkungen. Wenn man die epidemiologischen Studien über die Auswirkungen von endokrinen Störungen auf die menschliche Gesundheit wie

- die männliche (Hoden-Dysgenese-Syndrom) und weibliche (z. B. frühere Pubertät, weibliche Fruchtbarkeit, polyzystisches Ovarsyndrom, Fruchtbarkeit, Endometriose und Uterusmyomen) Reproduktionsgesundheit,
- hormonbedingte Krebsarten (z. B. Brust-, Prostata-, Hodenkrebs) sowie
- Neurotoxizität und Adipositas

zusammenfasst, so ist die Eignung von Tiermodellen für viele menschliche Gesundheitseffekte zu diskutieren und es stellt sich die Frage, ob nicht entsprechende experimentelle Modelle insgesamt noch fehlen (Kortenkamp et al. 2012).

In der Frage des *Umweltmonitorings* ist, wegen der komplexen möglicherweise additiven Reaktionen und Wirkungen der EDC, die Ermittlung von Konzentrationen einzelner Chemikalien nicht zielführend. Dennoch können wirkungsbasierte Summenparame-

ter (biologische Äquivalenzkonzentrationen) mit Zielwerten, sogenannten Triggerwerten verglichen werden, die einen ausreichenden Schutz für aquatische Lebewesen nach derzeitigem Kenntnisstand ermöglichen (Kase et al. 2017, in prep). Aufwändiger erweist sich eine effektorientierte Analyse (EDA) als Kombination von Biotests, sequenzieller Fraktionierung und anschließender analytischer Identifizierung von toxischen Stoffen. Diese Vorgangsweise wurde erfolgreich in komplexen Umweltgemischen, einschließlich Wasser, Sediment und sogar Biota, angewendet (Brack et al. 2016; Wernersson et al. 2015). Die Anwendung eines Sets an effektorientierten bioanalytischen Testmethoden könnte dazu beitragen, die Lücke zwischen chemischer Kontamination und den spezifischen Wirkungen zu überbrücken und Hinweise auf toxische Chemikalien als wahrscheinliche Ursache für eine Verschlechterung des ökologischen Status geben. Bei Überschreitung bestimmter Triggerwerte können einerseits die Stoffe quantifiziert und die Quellen gesucht werden oder Risikomanagementmaßnahmen eingesetzt werden. Allerdings fehlt noch eine konsequente Strategie zur Ermittlung von derartigen Ursachen-Wirkungs-Beziehungen als Teil der Überwachung in der EU (Brack et al. 2017).

6 Probleme bei der Beurteilung von EDC

Momentan werden Einzelstoffe mit definierten Methoden auf ihre Wirkung bezüglich einzelner Endpunkte mit Dosis-Wirkungskurven bestimmt. Für die Beurteilung von EDC müssen besonders die Eigenschaften der endokrinen Systeme verschiedener Spezies, die gestört werden, bekannt sein, um auch Effekte von niedrig dosierten Stoffen, nicht-monotonen Dosis-Wirkungskurven, gewebespezifischen Effekten und die Exposition während spezieller Entwicklungsphasen interpretieren zu können.

Die *Society of Environmental Toxicology and Chemistry (SETAC)* hat in einem Konsenspapier wissenschaftliche Informationen über *die besten Praktiken bei der Bewertung von Gefahren und Risiken* für Wildtierpopulationen von EAS und EDC zusammengestellt (Matthiessen et al. 2017). Die wichtige Frage ist, wie man Risikobewertungen dieser Substanzen durchführt und ob

dies in der jetzigen Form angemessen ist, bzw. ob EDC wie persistente organische Schadstoffe (POPs), persistente, bioakkumulative und toxische (PBT) Stoffe oder genotoxische Karzinogene, behandelt werden sollen. Die Gefährdungsabschätzung ist aus folgenden Gründen besonders schwierig:

- das gelegentliche Auftreten von nicht-monotonen Dosis-Wirkungs-Reaktionen,
- das mögliche Fehlen von Schwellenwerten in einigen Fällen,
- die mögliche Unempfindlichkeit der derzeitigen toxikologischen und ökotoxikologischen Tests, um bestimmte Arten der endokrinen Systemstörung zu erkennen und
- die Möglichkeit, dass kurzfristige Expositionen gegenüber EDC zu langfristigen (d. h. latenten) Konsequenzen führen können, die während der Prüfung nicht behandelt wurden.

Anhand von 6 Stoffen, EE2, Perchlorat, Propiconazol, 17 β -Trenbolon, TBT und Vinclozolin mit unterschiedlichen endokrinen Wirkmechanismen (Östrogen-Agonismus, Schilddrüsen-Antagonismus, Steroid-Genese Hemmung, Androgen-Agonismus, Retinoid-Rezeptor Modulation und Androgen-antagonismus), wird eine Anleitung zu wissenschaftlich begründeten Beurteilungsverfahren beschrieben. Die Daten über Effekte, die für die Bewertung der endokrinen Achsen relevant sind, wurden zusammengestellt, wobei der OECD-Rahmen (CF) für die Prüfung und Bewertung von endokrinen Disruptoren (OECD 2012) als Leitfaden verwendet wurde. Die Gruppe nutzte einen evidenzbasierten Bewertungsansatz „weight-of-evidence-approach“ (WoE), um verschiedene Interaktionen mit endokrinen Systemen und potenzielle nachteilige Wirkungen zu bestimmen. Dieser Ansatz kann angewandt werden, wenn genügend Informationen aus mehreren unabhängigen Quellen vorhanden sind, die den Schluss zulassen, dass ein Stoff eine bestimmte gefährliche Eigenschaft hat oder nicht. Es wurden verschiedene Verfahren eingesetzt: analog zur USEPA (USEPA 2011) oder nach dem von Becker et al. (Becker et al. 2015) empfohlenen Hypothesentestverfahren oder anhand der „adverse outcome pathways“ (AOP, die die Verbindung von biologischen Vorgängen und adversen Effekten beschreiben), wobei das Verständnis des primären Wirkmechanismus im Zusammenhang

mit der Störung eines endokrinen Systems (d. h. des molekularen initiierenden Ereignisses (MIE)) notwendig ist (Ankley et al. 2010).

Ein Problem, dass sich für die *Europäische Kommission* bei der Festlegung der Definition von EDC ergab, war, dass die Pflanzenschutzmittel-Verordnung (EG) 1107/2009 (PPPR) und die Biozid-Produkte-Verordnung (EU) 528/2012 (BPR) bereits vor Definition der Kriterien die *regulatorischen Konsequenzen* für Stoffe festgelegt haben. Die Festlegung der Kriterien für die EDC und der Bestimmungsmethoden definiert die Liste der in Zukunft wegen EDC-Eigenschaften zu verbotenden Pestizide und Biozide (ob viele oder wenige der Stoffe verboten werden) und hat damit einen massiven wirtschaftlichen Einfluss. Deshalb wurden vier verschiedene Optionen für die Definition von wissenschaftlichen Kriterien zur Identifizierung von EDC nach den Pestizid-(PPP)- und Biozid-(BP)-Vorschriften vorgeschlagen und eine Folgenabschätzung mit drei Optionen für regulatorische Konsequenzen entwickelt. Aus den verschiedenen Kombinationen ergeben sich unterschiedliche Schutzniveaus für die menschliche Gesundheit und die Umwelt sowie Belastungen für die sektorale Wettbewerbsfähigkeit einschließlich Landwirtschaft und Handel.

7 ARCEM

In Österreich wurde das Wirkpotenzial der EDC schon früh erkannt und im Jahr 2000 startete das dreijährige Forschungsvorhaben ARCEM „Austrian Research Co-operation on Endocrine Modulators (ARCEM)“. Es wurde von WissenschaftlerInnen der Universität Wien, der Veterinärmedizinischen Universität Wien, der Technischen Universität Wien, der Universität für Bodenkultur und VertreterInnen des Umweltbundesamtes und des Bundesministeriums für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft eine Bewertung des aktuellen Risikos hormonwirksamer Stoffe in österreichischen Gewässern und des Managements vorgenommen (ARCEM 2003). Folgende Schwerpunkte wurden bearbeitet:

- Analysen der relevantesten Stoffströme hormonwirksamer Stoffe in Österreich als Basis zur Vermeidung des Eintrages in die Gewässer.
- Flächendeckende Erhebung der Konzentrationen der wichtigsten hormonwirksamen Stoffe in österreichi-

schen Oberflächen- und Grundwässern.

- Beschreibung der Belastung ausgewählter Fließgewässer in Österreich durch hormonwirksame Stoffe mit Fischen als Indikatororganismen.
- Bewertung des Risikos für die einheimische Fischfauna und für die menschliche Gesundheit (Verzehr von Fisch, Konsum von Trinkwasser).
- Untersuchung des technischen Potenzials verschiedener Verfahren zur Entfernung hormonwirksamer Stoffe bei der Trinkwasseraufbereitung und bei der Abwasserbehandlung.

Als hormonwirksame Stoffe wurden folgende Substanzgruppen identifiziert: natürliche und synthetische Östrogene aufgrund ihrer hohen Wirkung und die Industriechemikalien Bisphenol A und Nonylphenol (z. B. in Kunststoffen, Klebern, Harzen, Pflanzenschutzmitteln) aufgrund der hohen Einsatzmengen. Im Monitoringteil wurden mehr als 400 Einzelproben aus Grund- und Oberflächenwässern einerseits chemisch, andererseits zum Teil auch mit Wirktests analysiert. EE2 konnte nur in vier Fällen eindeutig oberhalb der Bestimmungsgrenze detektiert werden. In mehr als der Hälfte der Fließgewässerproben wurden E2 und E1 nachgewiesen. In ca. 50 % der Grundwasserproben ($n = 112$) konnten E2 und E1 gemessen werden. Bisphenol A wurde in rund 25 % der Proben positiv bestimmt. In Fließgewässern wurden im Vergleich zum Grundwasser die Nonylphenolcarboxylate häufiger und in deutlich höheren Konzentrationen als die Nonylphenolethoxylyate gefunden; Nonylphenolethoxylyate und -carboxylate wurden in rund einem Drittel der Proben nachgewiesen. In den Screening-Assays (Hefezell-Assay, MCF7-Assay) konnte eine signifikante Korrelation mit den Ergebnissen aus den chemischen Analysen nicht abgeleitet werden; die Ergebnisse aus den Screening-Assays wurden nicht für die toxikologische Risikobewertung herangezogen. Das Modul Bioindikation verwendete die in Europa weit verbreitete und häufig anzutreffende Fischart *Leuciscus cephalus*, Aitel bzw. Döbel, und konnte keine Verschiebungen in den Geschlechterverhältnissen nachweisen. Die an den Aitel-Fischen untersuchten Indikatoren wiesen für Leitha und Wienfluss auf eine Belastung mit östrogen wirksamen Substanzen unterhalb des Schwellenbe-

reiches, im Fall der Schwechat jedoch oberhalb des Schwellenbereiches hin (Stand 2003). In Hinblick auf das Risikomanagement wurde ermittelt, dass die Substanzen in schwach belasteten Kläranlagen, mit Nitrifikation und Denitrifikation, besser aus dem Abwasser entfernt werden als in höher belasteten Kläranlagen. Entscheidend sind ein ausreichendes Schlammalter und die Abfolge unterschiedlicher Sauerstoffbedingungen (aerob, anoxisch, anaerob). Zusammenfassend ist zu sagen, dass am Stand von 2003, d. h. vor Ausbau großer Kläranlagen wie z. B. Wien, für die Mehrzahl der österreichischen Fließgewässer negative Effekte an Fischen durch EE2 und Nonylphenol nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden können. Hieraus ergab sich, dass die Emissionen dieser Substanzen in die genannten Oberflächengewässer vermindert werden sollten.

Im Nachbarland der Schweiz wurden im Jahr 2008 in einem 5-jährigen nationalen Forschungsprogramm zu endokrinen Disruptoren ähnliche Befunde in einem Konsensstatement zusammengefasst (FNSNF 2008). Darin wird gefordert, dass durch den Ausbau und Betrieb der Kläranlagen, durch Spitalabwasserbehandlung, Maßnahmen zur Optimierung der Regenwasser- und Kanalnetzabwasserbehandlung und durch standortgerechte Bewirtschaftung von Landwirtschaftsflächen eine möglichst weitgehende Elimination hormonaktiver und anderer gewässerrelevanter Stoffe gewährleistet wird.

8 Verhalten von ausgewählten EDC bei der Wasser- und Abwasseraufbereitung

8.1 EDC in Trinkwasser

In den USA untersuchten Benotti et al. (Benotti et al. 2009) das Vorkommen von 20 Pharmazeutika, 25 bekannten oder potenziellen EDC und 6 anderen Abwasserkontaminanten im Rohwasser, aufbereitetem Trinkwasser und im Netz von 19 Trinkwasseraufbereitungsanlagen zwischen 2006 und 2007. Mindestens eine Verbindung wurde in allen 19 Rohwässern detektiert. Die 11 Verbindungen, die in mehr als der Hälfte der Rohwässer nachgewiesen wurden, waren Atenolol, Atrazin, Carbamazepin, Estron, Gemfibrozil, Meprobamat, Naproxen, Phenytoin, Sulfamethoxazol, TCEP und Trimethoprim. Die medianen Konzentrationen dieser Verbindungen

dungen betragen weniger als 10 ng/L, mit Ausnahme von Sulfamethoxazol (12 ng/L), TCEP (120 ng/L) im Rohwasser und Atrazin im Rohwasser (32 ng/L), dem fertigen Trinkwasser (49 ng/L) und im Verteilungssystem (49 ng/L). Atrazin wurde auch weit entfernt von der Landwirtschaft gefunden. Das Auftreten von Verbindungen in aufbereitetem Trinkwasser war von der Art der chemischen Oxidation (Ozon oder Chlor) abhängig. Atenolol, Atrazin, DEET, Estron, Meprobamat und Trimethoprim können als Indikatorverbindungen dienen, die potenzielle Kontaminationen aus anderen Arzneimitteln und EDC darstellen, und die die Wirksamkeit von Behandlungsprozessen beurteilen lassen (Benotti et al. 2009). In einer anderen Studie wurde die endokrine Aktivität von Flusswasser und Trinkwasser im Zulauf und Ablauf einer Trinkwasseraufbereitungsanlage unter Anwendung einer Chlorung und Chloraminierung untersucht. Die Desinfektion durch Chlor führte zu Desinfektionsnebenprodukten, die im Vergleich zum Rohwasser deutliche Antworten in 15 der 101 Bioassays erzeugten. Die Bildung von chlorierten Desinfektions-Nebenprodukten führte zu oxidativen Stressreaktion, die auch eine Genotoxizität verursachen kann. Zur Untersuchung sollte immer ein Panel von Assays maßgeschneidert werden, um die Bedürfnisse jeder Anwendung zu erfüllen (Escher et al. 2014). In einer Schweizer Studie (FNSNF 2008) kam man zu dem Schluss, dass im Allgemeinen die über das Trinkwasser aufgenommenen hormonaktiven Stoffe für die menschliche Gesundheit nicht als kritisch einzustufen sind, aber punktuell höhere Belastungen von Grund- und Trinkwasser fallspezifisch beurteilt werden müssen.

8.2 Emissionen von Kläranlagen

Mit kommunalen und industriellen Abwässern wird eine Mischung von EDC, wie natürliche und synthetische Hormone (Östrogene, Androgene), Wirkstoffe in Arzneimitteln, Metalle, Pestizide, Körperpflege-Produktzusätze und Industriechemikalien, in die aquatische Umwelt emittiert. Die Entfernung von Östrogenen (E1, E2 und EE2) wurde in verschiedenen kommunalen Abwasserbehandlungsverfahren in Batch- und in Großanlagen (konventionelle Aerobanlagen, Membranbioreaktor und Festbettreaktor) untersucht. Die Ergebnisse zeigen eine >90 %ige Entfernung aller

Östrogene in den Belebtschlammprozessen, vor allem unter nitrifizierenden Bedingungen (bei Schlammalter von 12–15 Tagen). Die prozentuale Entfernung konnte aber wegen der niedrigen Zulaufkonzentrationen und der analytischen Quantifizierungsgrenze nicht besser angegeben werden und stellt daher ein beobachtbares Minimum dar. Im Festbettreaktor konnten ebenfalls Wirkungsgrade von 77 % bzw. ≥90 % für E1 bzw. E2 bei einer hydraulischen Retentionszeit von 35 min beobachtet werden. Die Abscheideleistung von E1 und EE2 hängt eindeutig von den Redox-Bedingungen ab, wobei die maximale Entfernrungsrate unter aeroben Bedingungen auftritt (Joss et al. 2004). Die Abbauleistungen von Abwasserreinigungsanlagen für EDC können stark unterschiedlich sein. Auch wenn E2 und EE2 als gut abbaubar gelten, muss man feststellen, dass herkömmliche Kläranlagen nicht zur Spurenstoffelimination entworfen wurden und daher begrenzte Kapazitäten zur Entfernung von E2 und EE2 aufweisen. Deshalb müssen bestehende Abwasserbehandlungsprozesse mit alternativen Methoden wie Aktivkohleadsorption, Ozonbehandlung, Advanced Oxidation oder Membrantechniken aufgerüstet werden (Schröder et al. 2016). Einen guten Überblick über 78 Europäische Abwässer und deren Belastung an steroidalen Östrogenen bieten Jarošová et al. (Jarošová et al. 2014).

In Flüssen wird in der Nähe der Ausläufe von Papierfabriken und anderen Abwasserbehandlungsanlagen immer wieder eine Maskulinisierung und Feminisierung von männlichen Fischen beobachtet (Tyler und Jobling 2008). Obwohl die Auswirkungen der Exposition gegenüber östrogenhaltigem Abwasser am häufigsten in männlichen Fischen berichtet werden, zeigen viele Labor- und mehrere Feldstudien deutlich, dass die Östrogenexposition auch Auswirkungen auf Weibchen, wie eine reduzierte Fruchtbarkeit, Veränderungen im Zeitpunkt der Geschlechtsreife und Reproduktion, hat (Tyler und Jobling 2008; Jobling et al. 2002). Maskulinisierende Wirkungen auf weibliche Fische sind anscheinend weniger verbreitet. Um den tatsächlichen Einfluss auf die Fischerei zu bewerten, wurden in UK Fischereidaten – die durchschnittliche Dichte (Fisch/m²/Jahr) für *Rutilus rutilus*, *Alburnus alburnus*, *Leuciscus leuciscus* und *Perca fluviatilis* aus 38 verschie-

denen Standorten, die über 7–17 Jahre gesammelt wurden, mit der modellierten Östrogen-Fracht verglichen, die durch die ansässige menschliche Bevölkerung eingetragen wird. Es konnte keine Korrelation zwischen Östrogen/Abwasser und Fischdichte für eine der Arten gefunden werden. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass in den vergangenen zehn Jahren Abwasser- und Östrogen-Exposition nicht zu einem katastrophalen Rückgang bei diesen vier Arten von Cyprinidenfischen geführt haben (Johnson and Chen 2017). In einer Schweizer Studie (Burkhardt-Holm et al. 2005) wird von einem Rückgang des Forellenfangs in Strömen und Flüssen seit den frühen 80er-Jahren um 60 % berichtet, wobei ein Rückgang des Fischereierfolges auch von dänischen und französischen Gewässern bekannt ist. Die Ursachen sind nicht leicht feststellbar und sind auf eine Kombination von Stressoren – u. a. potenziell auch auf EDC – zurückzuführen.

9 Einfluss von EDC auf die Gesundheit und geschätzte Kosten

Trasande et al. (2016) ermittelten die Belastung durch Krankheiten und Behinderungen und die Kosten der Exposition gegenüber endokrinen Chemikalien in der Europäischen Union. Ziel war es, Gesundheits- und Wirtschaftskosten zu ermitteln, die auf endokrine Störungen zurückzuführen sind. Experten beurteilten die epidemiologische Daten, indem sie angepasste Kriterien aus der WHO-Arbeitsgruppe (WHO Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group) und Labor- und Tierversuchsergebnisse für endokrine Störungen heranzogen. Die Abschätzung erfolgte in einer Delphi-Methode. Die Experten halten für wahrscheinlich (>20 %), dass endokrine Störungen durch chemische Stoffe für IQ-Verlust und damit verbundene geistige Behinderung; Autismus; Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung; Endometriose; Myome; Kindheitsfettleibigkeit; Erwachsenen-Fettleibigkeit; Erwachsenen-Diabetes; Kryptorchismus; männliche Unfruchtbarkeit und Mortalität mit reduziertem Testosteron, assoziiert sein können. Dadurch können sich jährliche Kosten von 163 Mrd. Euro (1,28 % des EU-Bruttoinlandsprodukts) (Mittelwert über 1000 Simulationen) ergeben. Daraus lässt sich schließen,

dass endokrine Störungen durch die Exposition gegenüber EDC in der EU erheblich zur Erkrankung und Funktionsstörung im gesamten Lebensverlauf beitragen können. Diese Schätzungen betrachten aber nur jene EDC, die mit der höchsten Wahrscheinlichkeit als Verursacher in Betracht kommen.

10 Schlussfolgerungen

Wegen der Komplexität der Wirkung von EDC mit unterschiedlichen Angriffspunkten innerhalb des Hormonsystems ist es schwierig eine geeignete Definition zu finden, die eine einfache Umsetzung zulässt. In der Zulassung sind neben den bisher vorhandenen *In-silico*-, *In-vitro*- und *In-vivo*-Methoden Testsysteme zu definieren, die wichtige Endpunkte für humane und ökologische Wirkungen in den entscheidenden Entwicklungsphasen und molekulare initiiierende Ereignisse abbilden. Diese komplexen Informationen müssen dann einer geeigneten Risikobewertung, insbesondere unter Berücksichtigung von chemischen Gemischen, zugeführt werden, um auch Risikominderungsoptionen durchführen zu können.

Es wäre wichtig, die gesetzlichen Vorgaben für EDC zwischen umwelt-, chemisch- und produktspezifischen Rechtsrahmen zu harmonisieren. Auf der Umweltrisikobewertungsseite gibt es seit ARCEM (2003) deutliche Fortschritte durch kostengünstige und standardisierte *In-vitro*-Verfahren, die wertvolle Instrumente für das Oberflächengewässermonitoring und auch zur Abwasserbewertung sein können und zum regulatorischen Risikomanagement beitragen werden, sofern harmonisierte wirkungsbasierte Triggerwerte international erarbeitet werden. Die Methoden sind in der Lage relevante Mischungseffekte zu detektieren und die analytischen Nachweisprobleme von EE2 und E2 zu umgehen; sie sind auch als Screening-Werkzeuge für die Priorisierung von Wasserkörpern geeignet und erlauben den für den ökotoxikologischen Status relevantesten „mode of action“ von EDC zu messen. Momentan befasst sich die EU WG Chemicals mit diesem Anliegen in einer separaten Untergruppe und ein Einsatz für die EU „watch list“ für die steroidalen Östrogene befindet sich in Vorbereitung.

Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit, die das Wissen aus Wildtierunter-

suchungen, experimentellen Tier- und Humanstudien zusammenbringt, ist notwendig, um einen ganzheitlicheren Ansatz zur Identifizierung von Chemikalien, die für die erhöhte Inzidenz von endokrin bedingten Erkrankungen und Dysfunktionen verantwortlich sind, zu schaffen. Aus diesen Erkenntnissen könnten Maßnahmen zur Risikominderung umgesetzt werden, um die nachteiligen Auswirkungen von Chemikalien auf die Gesundheit von Kindern, schwangeren Frauen und anderen gefährdeten Gruppen zu reduzieren.

Open access funding provided by University of Natural Resources and Life Sciences Vienna (BOKU).

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. ■

Literatur

- AGES (2016): <https://www.ages.at/themen/endokrin-wirksame-substanzen/endokrine-disruptoren-regulation/> (assessed 16.3.2017)
- ARCEM (2003): Hormonwirksame Stoffe in Österreichs Gewässer – Ein Risiko? <http://www.umweltbundesamt.at/arcem>
- Ankley, G.T., Bennett, R.S., Erickson, R.J., Hoff, D.J., Hornung, M.W., Johnson, R.D., Mount, D.R., Nichols, J.W., Russom, C.L., Schmieder, P.K., Serrano, J.A., Tietge, J.E., Villeneuve, D.L. (2010): Adverse outcome pathways: A conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment. *Environmental Toxicology and Chemistry* 29, 730–741.
- Becker, R.A., Ankley, G.T., Edwards, S.W., Kennedy, S.W., Linkov, I., Meek, B., Sachana, M., Segner, H., Van Der Burg, B., Villeneuve, D.L., Watanabe, H., Barton-Maclaren, T.S. (2015): Increasing Scientific Confidence in Adverse Outcome Pathways: Application of Tailored Bradford-Hill Considerations for Evaluating Weight of Evidence. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 72, 514–537.
- Benotti, M.J., Trenholm, R.A., Vanderford, B.J., Holady, J.C., Stanford, B.D., Snyder, S.A. (2009): Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in U.S. drinking water. *Environmental Science and Technology* 43, 597–603.
- Brack, W., Ait-Aissa, S., Burgess, R.M., Busch, W., Creusot, N., Di Paolo, C., Escher, B.I., Mark Hewitt, L., Hilscherová, K., Hollender, J., Hollert, H., Jonker, W., Kool, J., Lamoree, M., Muschket, M., Neumann, S., Rostkowski, P., Ruttikes, C., Schollee, J., Schymanski, E.L., Schulze, T., Seiler, T.B., Tindall, A.J., De Aragão Umbuzeiro, G., Vrana, B., Krauss, M. (2016): Effect-directed analysis supporting monitoring of aquatic environments – An in-depth overview. *Science of the Total Environment* 544, 1073–1118.
- Brack, W., Dulio, V., Ågerstrand, M., Allan, I., Altenburger, R., Brinkmann, M., Bunke, D., Burgess, R.M., Cousins, I., Escher, B.I., Hernández, E.J., Hewitt, L.M., Hilscherová, K., Hollender, J., Hollert, H., Kase, R., Klauer, B., Lindim, C., Herráez, D.L., Miège, C., Munthe, J., O’Toole, S., Posthuma, L., Rüdél, H., Schäfer, R.B., Sengl, M., Smedes, F., van de Meent, D., van den Brink, P.J., van Gils, J., van Wezel, A.P., Vethaak, A.D., Vermeirssen, E., von der Ohe, P.C., Vrana, B. (2017): Towards the review of the European Union Water Framework management of chemical contamination in European surface water resources. *Science of the Total Environment* 576, 720–737.
- Burkhardt-Holm, P., Giger, W., Güttinger, H., Ochsenbein, U., Peter, A., Scheurer, K., Segner, H., Staub, E., Suter, M.J.E. (2005): Where have all the fish gone? *Environmental Science and Technology* 39, 441A–447A.
- COM 350 (2016): Communication From The Commission To The European Parliament And The Council on endocrine disruptors and the draft Commission acts setting out scientific criteria for their determination in the context of the EU legislation on plant protection products and biocidal products http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/endocrine_disruptors/docs/com_2016_350_en.pdf
- EFSA (2017): <https://www.efsa.europa.eu/de/topics/topic/endocrine-active-substances> (assessed 16.3.2017)
- Escher, B.I., Allinson, M., Altenburger, R., Bain, P.A., Balaguer, P., Busch, W., Crago, J., Denslow, N.D., Dopp, E., Hilscherová, K., Humpage, A.R., Kumar, A., Grimaldi, M., Jayasinghe, B.S., Jarosova, B., Jia, A., Makarov, S., Maruya, K.A., Medvedev, A., Mehinto, A.C., Mendez, J.E., Poulsen, A., Prochazka, E., Richard, J., Schifferli, A., Schlenk, D., Scholz, S., Shiraiishi, F., Snyder, S., Su, G., Tang, J.Y.M., Burg, B.V.D., Linden, S.C.V.D., Werner, I., Westerheide, S.D., Wong, C.K.C., Yang, M., Yeung, B.H.Y., Zhang, X., Leusch, F.D.L. (2014): Benchmarking organic micropollutants in wastewater, recycled water and drinking water with in vitro bioassays. *Environmental Science and Technology* 48, 1940–1956.
- EU (2016): http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/definitions/affect_en.htm (assessed 16.3.2017)
- EU (2017): http://ec.europa.eu/health/endocrine_disruptors/policy_en (assessed 16.3.2017)
- FNSNF 2008: Nationales Forschungsprogramm „Hormonaktive Stoffe“. Öffentlicher Schlussbericht (Juni 2008). http://www.snf.ch/SiteCollectionDocuments/nfp/nfp50/nfp50_oeffentlicher_schlussbericht_d.pdf
- Iguchi, T., Katsu, Y. (2008): Commonality in signaling of endocrine disruption from snail to human. *BioScience* 58, 1061–1067.
- Jarošová, B., Bláha, L., Giesy, J.P., Hilscherová, K. (2014): What level of estrogenic activity deter-

mined by in vitro assays in municipal waste waters can be considered as safe? *Environment International* 64, 98–109.

Jobling, S., Beresford, N., Nolan, M., Rodgers-Gray, T., Brighty, G.C., Sumpter, J.P., Tyler, C.R. (2002): Altered sexual maturation and gamete production in wild roach (*Rutilus rutilus*) living in rivers that receive treated sewage effluents. *Biology of Reproduction*, 66(2), 272–281.

Johnson, A.C., Chen, Y. (2017): Does exposure to domestic wastewater effluent (including steroid estrogens) harm fish populations in the UK? *Science of the Total Environment* 589, 89–96.

Joss, A., Andersen, H., Ternes, T., Richle, P.R., Siegrist, H. (2004): Removal of estrogens in municipal wastewater treatment under aerobic and anaerobic conditions: Consequences for plant optimization. *Environmental Science and Technology* 38, 3047–3055.

Kase, R., Javurkova, B., Simon, E., Swart, K., Carere, M., Könemann, S., Buchinger, S., Hollert, H., Werner, I., Perceval, O., Schlüsener, M., Dulio, V., Escher, B.I., Schaen, S., Ait-Aissa, S., Behnisch, P., di Paolo, C., Olbrich, D., Tavazzi, S., Sychrova, E., Gundlach, M., Kunert, K., König, M., Leborgne, L., Valsecchi, S., Polesello, S., Clara, M., Scheffknecht, C., Marneffe, Y., Chalou, C., Tusil, P., Soldan, P., von Danwitz, B., Schwaiger, J., Moran Palao, A., Bersani, F., Vermeirssen, E., Kienle, C., Hilscherova, K., Reifferscheid, G., Clayton, H., Werner, I. (2017): Screening and risk management solutions for steroidal oestrogens in surface and wastewater. Draft revised 03/05/17 in prep.

Kortenkamp, A., Evans, R., Martin, O., McKinlay, R., Orton, E., Rosivatz, E. (2012): State Of The Art Assessment Of Endocrine Disrupters Final Report Project, Contract Number 070307/2009/550687/SER/D3, Annex 1 Summary Of The State Of The Science. Available at: http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/sota_edc_final_report.pdf (assessed 13.3.2017)

Locatelli, M., Sciascia, F., Cifelli, R., Malatesta, L., Bruni, P., Croce, F. (2016): Analytical methods for the endocrine disruptor compounds determination in environmental water samples. *Journal of Chromatography A* 1434, 1–18.

Matthiessen, P., Ankley, G.T., Biever, R.C., Bjerregaard, P., Borgert, C., Brugger, K., Blankinship, A., Chambers, J., Coady, K.K., Constantine, L., Dang, Z., Denslow, N.D., Dreier, D.A., Dungey, S., Gray, L.E., Gross, M., Guiney, P.D., Hecker, M., Holbech, H., Iguchi, T., Kadlec, S., Karouna-Renier, N.K., Katsiadaki, I., Kawashima, Y., Kloas, W., Krueger, H., Kumar, A., Lagadic, L., Leopold, A., Levine, S.L., Maack, G., Marty, S., Meador, J., Mihaich, E., Odum, J., Ortego, L., Parrott, J., Pickford, D., Roberts,

M., Schaefer, C., Schwarz, T., Solomon, K., Verslycke, T., Weltje, L., Wheeler, J.R., Williams, M., Wolf, J.C., Yamazaki, K. (2017): Recommended approaches to the scientific evaluation of ecotoxicological hazards and risks of endocrine-active substances. *Integrated Environmental Assessment and Management* 13, 267–279.

OECD (2012): Organisation for Economic Co-operation and Development. 2012c. Guidance document on standardised test guide lines for evaluating chemicals for endocrine disruption. OECD Environmental Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment No. 150. Organisation for Economic Co-Operation and Development, Paris (FR). <http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono%282012%2922&doclanguage=en>

Salgueiro-González, N., Muniategui-Lorenzo, S., López-Mahía, P., Prada-Rodríguez, D. (2017): Trends in analytical methodologies for the determination of alkylphenols and bisphenol A in water samples. *Analytica Chimica Acta* 962, 1–14.

Schröder, P., Helmreich, B., Škrbić, B., Carballa, M., Papa, M., Pastore, C., Emre, Z., Oehmen, A., Langenhoff, A., Molinos, M., Dvarioniene, J., Huber, C., Tsagarakis, K.P., Martínez-Lopez, E., Pagano, S.M., Vogelsang, C., Mascolo, G. (2016): Status of hormones and painkillers in wastewater effluents across several European states – considerations for the EU watch list concerning estradiols and diclofenac. *Environmental Science and Pollution Research* 23, 12835–12866.

SWD (2016): 212 final Executive Summary Of The Impact Assessment Accompanying the document Impact Assessment Defining Criteria For Identifying Endocrine Disruptors In The Context Of The Implementation Of The Plant Protection Products Regulation And Biocidal Products Regulation https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/endocrine_disruptors/docs/2016_impact_assessment_annex_en.pdf

TDEX (2017): TEDX List of Potential Endocrine Disruptors <http://endocrinedisruption.org/endocrine-disruption/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/overview>

Trasande, L., Zoeller, R.T., Hass, U., Kortenkamp, A., Grandjean, P., Myers, J.P., DiGangi, J., Hunt, P.M., Rudel, R., Sathyanarayana, S., Belanger, M., Hauser, R., Legler, J., Skakkebaek, N.E., Heindel, J.J. (2016): Burden of disease and costs of exposure to endocrine disrupting chemicals in the European Union: an updated analysis. *Andrology* 4, 565–572.

Tyler CR, Jobling S (2008): Roach, sex, and gender-bending chemicals: The feminization of wild fish in English rivers. *Bioscience*, 58(11), 1051–1059.

UBA (2017): <http://www.umweltbundesamt.at/umweltsituation/chemikalien/ed/> (assessed 16.3.2017)

UNEP SAICM (2012): Endocrine Disruptors as a SAICM Emerging Issue: IPEN Position & Priorities. <http://www.ipen.org/sites/default/files/documents/ipen-edc-emerging-saicm-en.pdf> (assessed 16.3.2017)

USEPA (2011): Endocrine disruptor screening program. Weight-of-evidence: Evaluating results of EDSP tier 1. Screening to identify the need for tier 2 testing. US Environmental Protection Agency Washington, DC. <http://www.regulations.gov/#/documentDetail;D=EPA-HQ-OPPT-2010-0877-0021>

USEPA (2014): Final Second List of Chemicals for Tier 1 Screening <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-08/documents/1.pdf>

USEPA (2017): Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP) Overview <https://www.epa.gov/endocrine-disruption/endocrine-disruptor-screening-program-edsp-overview#tab-2>

Wernersson, A.S., Carere, M., Maggi, C., Tusil, P., Soldan, P., James, A., Sanchez, W., Dulio, V., Broeg, K., Reifferscheid, G., Buchinger, S., Maas, H., Van Der Grinten, E., O'Toole, S., Ausili, A., Manfra, L., Marziali, L., Polesello, S., Lacchetti, I., Mancini, L., Lilja, K., Linderoth, M., Lundeberg, T., Fjällborg, B., Porsbring, T., Larsson, D.G.J., Bengtsson-Palme, J., Förllin, L., Kienle, C., Kunz, P., Vermeirssen, E., Werner, I., Robinson, C.D., Lyons, B., Katsiadaki, I., Whalley, C., den Haan, K., Messiaen, M., Clayton, H., Lettieri, T., Carvalho, R.N., Gawlik, B.M., Hollert, H., Di Paolo, C., Brack, W., Kammann, U., Kase, R. (2015): The European technical report on aquatic effect-based monitoring tools under the water framework directive. *Environmental Sciences Europe* 27, 1–11.

WHO (2002): Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors (2002). World Health Organisation International Program on Chemical Safety, WHO/PCS/EDC/02.2.

WHO (2009): World Health Organisation. International Program on Chemical Safety, Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. (Environmental Health Criteria).

WHO & UNEP (2013): State of the science of endocrine disrupting chemicals – 2012 Edited by Åke Bergman, Jerrold J. Heindel, Susan Jobling, Karen A. Kidd and R. Thomas Zoeller <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/WRC-NSF>

WRC-NSF (2002): Final Report Study On The Scientific Evaluation Of 12 Substances In The Context Of Endocrine Disruptor Priority List Of Actions http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/wrc_report.pdf