

Nachhaltigkeit und Vorsorge bei der Risikobewertung und beim Risikomanagement von Chemikalien

Teil II: Umweltchemikalien, die auf das Hormonsystem
wirken

- Belastungen, Auswirkungen, Minderungsstrategien -

Umweltchemikalien, die auf das Hormonsystem wirken

– Belastungen, Auswirkungen, Minderungsstrategien –

Autoren: Andreas Gies, Christa Gottschalk, Petra Greiner, Wolfgang Heger,
 Marike Kolossa, Bettina Rechenberg, Elke Rosskamp,
 Christa Schroeter-Kermani, Klaus Steinhäuser, Christine Throl

<u>Inhalt</u>	<u>Seite</u>
1. Einleitung	2
2. Bewertung vorliegender Ergebnisse zur Beeinträchtigung der menschlichen Gesundheit	3
2.1 Männliche Reproduktionsfunktionen	4
2.1.2 Spermienqualität	4
2.1.2 Hodenkarzinome	7
2.1.3 Prostatakarzinom	10
2.1.4 Männliche genitale Fehlbildungen	11
2.2 Weibliche Gesundheit	12
2.2.1 Brustkrebs	12
2.2.2 Frühe Pubertät	14
2.3 Weitere geschlechtsgebundene Veränderungen	15
2.3.1 Geschlechterverhältnis	15
2.4 Verhaltensänderungen und endokrin wirksame Stoffe	16
2.5 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse zur Beeinträchtigung der menschlichen Gesundheit	18
3. Belastung von Umweltmedien und Beeinträchtigung von Ökosystemen infolge von hormonell wirksamen Stoffen	19
3.1 Beeinträchtigung aquatischer Ökosysteme	19
3.2 Vorkommen hormonell wirksamer Stoffe in Gewässern	23
4. Hormonell wirksame Umweltchemikalien und Möglichkeiten zu ihrer Identifizierung	28
4.1 Prüfverfahren zur Feststellung hormoneller Wirksamkeit	28
4.2 Hormonell wirksame Umweltchemikalien	31
4.3 Hormon-Arzneimittel	41
4.4 Phytoöstrogene	42
5. Maßnahmen	44
5.1 Allgemeine (nicht auf bestimmte Stoffe bezogene) Maßnahmen	45
5.2 Stoffbezogene Maßnahmen	47
5.2.1 Pestizide und Biozide	47
5.2.2 Arzneimittel	48
5.2.3 Industriechemikalien	48

1. Einleitung

Das erste Fachgespräch des Umweltbundesamtes zu Umweltchemikalien mit endokriner Wirkung (UBA-Texte 65/95) fand 1995 statt. Seitdem dauert in Deutschland eine intensive Diskussion über Wirkmechanismen, die Belastungssituation und daraus resultierende Risiken für die menschliche Gesundheit und die Umwelt an. Nach wie vor liegen die Einschätzungen nicht nur der verschiedenen Interessengruppen, sondern auch im wissenschaftlichen Bereich über die das Endokrinium beeinflussenden Umweltchemikalien weit auseinander. Das internationale Verzeichnis laufender Forschungsprojekte in diesem Bereich weist Deutschland mit 50 Projekten als das aktivste europäische Land aus. Sowohl die intensive Forschungstätigkeit als auch die Diskussion über die Bewertung der Risiken haben dazu geführt, dass – trotz immer noch großer Erkenntnislücken – heute eine sehr viel detailliertere Einschätzung der Relevanz dieses Problems in Deutschland möglich ist, als dies früher der Fall war.

Darüber hinaus haben in den vergangenen Jahren die Europäische Kommission und das Europäische Parlament sowie die Regierungen zahlreicher Mitgliedstaaten der EU die Frage hormonell wirkender Stoffe als Schwerpunkt erkannt und fordern eine Ausweitung der Aktivitäten und eine stärkere Integration in die Programme zur Chemikaliensicherheit. Als wesentliches Dokument ist insbesondere die Mitteilung der EG-Kommission „Gemeinschaftsstrategie für Umwelthormone“ vom 17.12.1999 (KOM (1999) 706 endg.) zu nennen. Darin werden die Notwendigkeit weiterer Forschungen, die Notwendigkeit der Unterrichtung der Öffentlichkeit und die Notwendigkeit politischer Maßnahmen herausgestellt. Als kurzfristige Maßnahmen werden die Erstellung einer Prioritätenliste von Stoffen, die vorrangig hinsichtlich der mit ihrer hormonellen Wirksamkeit verbundenen Risiken bewertet werden sollen, die Anwendung bestehender gesetzlicher Vorschriften (z. B. Bewertung prioritärer Stoffe i. R. der AltstoffV) sowie die Festlegung von Überwachungsprogrammen, internationale Koordination und Öffentlichkeitsarbeit vorgeschlagen. Mittelfristig sollen die Fremdstoffe mit endokrinen Wirkungen ermittelt und bewertet sowie die Forschung und Entwicklung mit dem Ziel einer verbesserten Folgenabschätzung vorangetrieben werden. Mit diesen Aktivitäten wurde bereits begonnen. Langfristig wird ggf. eine Anpassung der gemeinschaftlichen Rechtsgrundlagen zu Chemikalien, Pflanzenschutzmitteln und Bioziden erforderlich.

Der Deutsche Bundestag hat im August 1999 (Drucksache 14/1471 vom 04.08.2000) in einem Beschluss die Bundesregierung in Anlehnung an die Entschließung des Europäischen Parlaments zu endokrine Störungen verursachenden chemischen Stoffen vom 26. Januar 1999 gebeten, den Eintrag von Chemikalien, die nachweislich auf das endokrine System wirken, stufenweise drastisch zu verringern. Ferner sollen solche Chemikalien, die zudem in das Grund- und Trinkwasser gelangen können und dort regelmäßig nachweisbar sind, verboten

und Trinkwassergrenzwerte festgelegt werden. Auch der Einsatz von Umweltchemikalien, bei denen es begründete Verdachtsmomente auf endokrine Wirksamkeit gibt, soll reduziert werden. Besondere Maßnahmen auf nationaler Ebene sollen für Alkylphenol(ethoxylat)e, Phthalate und Tributylzinnverbindungen ergriffen werden. Das Europäische Parlament hat in seiner EntschlieÙung vom 26. Oktober 2000 nochmals eindringlich die Kommission gemahnt, bei hormonell wirksamen Stoffen nicht weitere Tests abzuwarten, sondern Maßnahmen zur Risikominderung rasch zu ergreifen.

Die stärkere Betonung der Umweltvorsorge, die u. a. auch im Weißbuch der EU-Kommission zum Vorsorgeprinzip vom 02. Februar 2000 (COM 2000 (1)) zum Ausdruck kommt, macht es notwendig zu prüfen, ob der derzeitige Kenntnisstand zu hormonell wirksamen Umweltchemikalien die Ergreifung vorsorglicher Minderungsstrategien gebietet.

Vor diesem Hintergrund werden in dem nachfolgenden Bericht

- die vorliegenden epidemiologischen Erkenntnisse im Hinblick auf die Beeinträchtigung der menschlichen Gesundheit bewertet,
- die Belastungssituation der Umweltmedien mit wichtigen hormonell wirksamen Umweltchemikalien kurz skizziert,
- der aktuelle Stand der Entwicklung von Verfahren zur Prüfung auf hormonelle Wirkungen wiedergegeben,
- die derzeit im Rahmen der EU als hormonell wirksam betrachteten Umweltchemikalien genannt und hinsichtlich ihres Regelungsbedarfs eingeschätzt und
- Maßnahmen zur direkten und indirekten Verhaltenssteuerung, zur Verbesserung der Erkenntnissituation und zur Minderung von Risiken vorgeschlagen.

2. Bewertung vorliegender Ergebnisse zur Beeinträchtigung der menschlichen Gesundheit

Es ist unstrittig, dass mehrere Umweltchemikalien in hormonell gesteuerte Prozesse eingreifen können mit der Möglichkeit, Entwicklung und Reproduktion zu stören oder eine Krebserkrankung zu fördern¹. Für eine abschließende Risikobewertung ist es jedoch wichtig abzuschätzen, mit welcher Wahrscheinlichkeit derartige Substanzen in Lebensmitteln, Trinkwasser oder Umweltkompartimenten in biologisch relevanten Konzentrationen vorkommen oder vorgekommen sind, ob sie also unter realistischen Expositionsbedingungen tatsächlich schädigende Wirkungen bei Mensch und Tier auslösen können. Um diese Frage beantworten zu können, müssen für eine wegen ihres endokrinen Wirkpotentials relevante Substanz Informationen vorliegen, die einerseits Aussagen über ihre Wirkungsstärke, d. h. die Dosis- bzw.

Konzentrationsabhängigkeit, erlauben und andererseits vorkommende Konzentrationen und damit die Belastung von Mensch und Tier beschreiben.

Auch heute liegen jedoch für die meisten der bisher als endokrin wirksam beschriebenen Substanzen keine wissenschaftlich zuverlässigen, auf unterschiedliche Tierspezies oder den Menschen übertragbare Daten über ihre Wirkpotenz zur Auslösung kritischer Effekte vor. Ergebnisse aus *in vitro*- Systemen mit isolierten Hormonrezeptoren oder kultivierten Zellen, wie sie bisher für viele Xenoöstrogene vorliegen, sind hierfür aus verschiedenen Gründen nicht ausreichend.²

Es ist daher erstaunlich, dass das BUA 1999 und ihm folgend 1999 der Sachverständigenrat für Umweltfragen in seinem Sondergutachten "Umwelt und Gesundheit" die Ansicht vertraten, dass „die Bedeutung endokrin wirksamer Chemikalien für die menschliche Gesundheit überschätzt wurde“³.

Zur Einschätzung der für den Menschen relevanten Beeinträchtigungen, die in Zusammenhang mit der Wirkung endokriner Disruptoren gebracht werden, sind folgende Aspekte von Bedeutung:

2.1 Männliche Reproduktionsfunktionen

2.1.1 Spermienqualität

Auslöser der Diskussion über mögliche Beeinträchtigungen der menschlichen Gesundheit durch Stoffe, die auf das Hormonsystem wirken, war ein postulierter Rückgang der männlichen Spermienqualität in industrialisierten Ländern. Die ursprünglichen Ergebnisse einer Metaanalyse von Carlsen und anderen⁴ war, dass die Spermienkonzentration im Ejakulat der Probanden von 1938 bis 1990 um circa 50 Prozent zurückgegangen sei. Eine ausführliche Diskussion über die Signifikanz der Ergebnisse und die Wahrscheinlichkeit, dass Umweltschadstoffe an dieser Entwicklung beteiligt seien, folgte in der wissenschaftlichen Literatur⁵. Unter Einbeziehung der genannten Kritikpunkte erfolgte von Swan und anderen⁶ eine Reevaluierung der Daten, die für Westeuropa und Nordamerika einen Rückgang der Spermienkonzentration bestätigte (nicht jedoch für die nichtwestlichen Länder) und statistische Verfälschungen durch Auswahl und Methodik ausschloss. Die Autoren resümieren jedoch: "We have not addressed the cause(s) of this decline or assumed an environmental etiology" und in ihrer späteren Arbeit: "Although few of these trend studies have examined possible causes, common environmental exposures are plausible."⁷ Auch von anderen Autoren, die das Phänomen verminderter Spermienqualität beschreiben, werden allgemeine kulturelle, sozioökonomische sowie Umwelt-Faktoren als mögliche Ursachen diskutiert.

Mittlerweile ist durch eine koordinierte Studie belegt, an der sich Zentren in Finnland, Schottland, Dänemark, Frankreich und Japan beteiligten, dass die Spermienqualität geographische Unterschiede aufweist.^{8,9} Für die Bewertung der Situation in Deutschland kommt daher den hier erhobenen Befunden besondere Bedeutung zu. Inzwischen liegen drei Studien aus Deutschland vor, die an jeweils mehreren tausend Probanden aus Fertilitätssprechstunden die zeitlichen Trends der Spermienqualität untersuchten. Bei den Probanden aus Hamburg¹⁰, Leipzig¹¹ und Magdeburg¹² zeigten sich deutlich abnehmende Parameter der Spermienqualität, die vergleichend zur errechneten Trendlinie von Swan für Westeuropa in der Abb. 1 dargestellt sind.

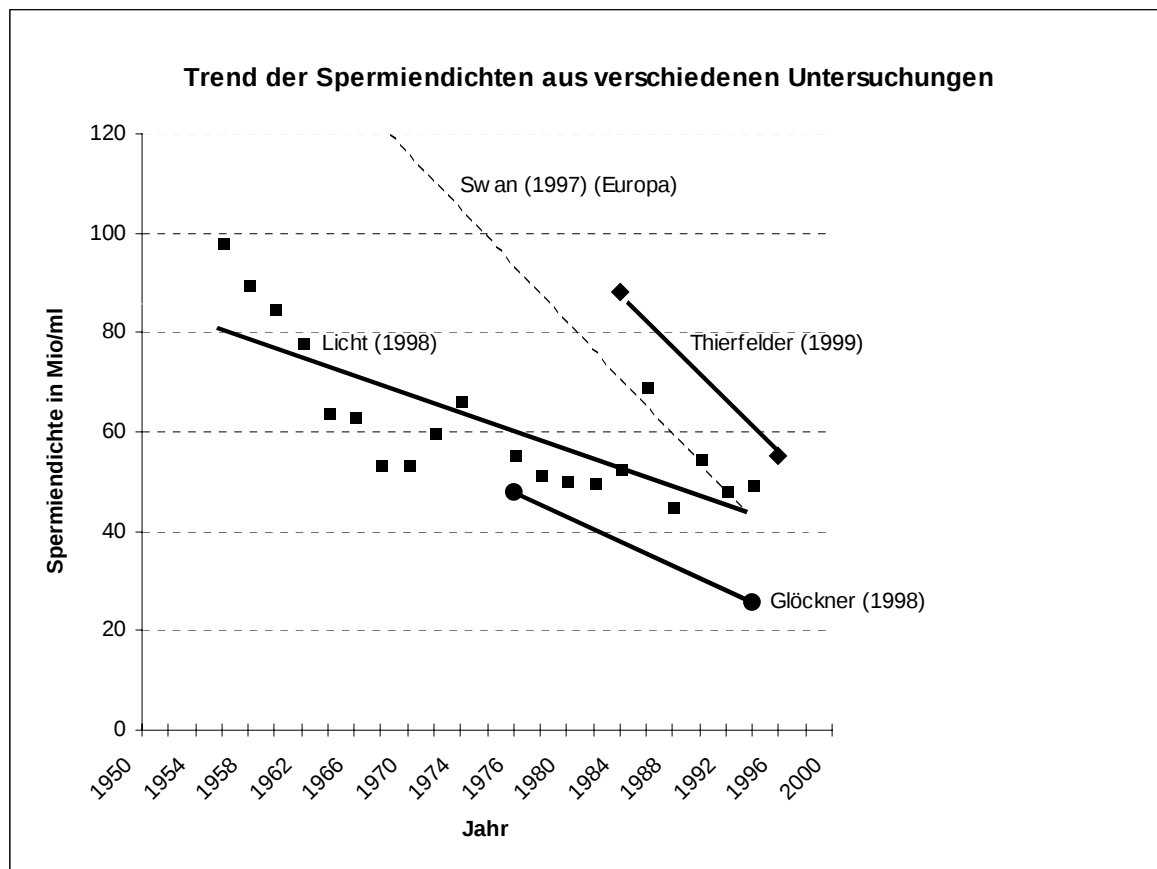


Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf der Spermindichten in verschiedenen deutschen Untersuchungen mit linearisierter Trenddarstellung. Quellen: siehe Text.

Zu der Interpretation dieser Beobachtungsergebnisse ist folgendes zu bemerken:

- Die Studien umfassen jeweils mehrere tausend Probanden. Sie gehören damit weltweit zu den größten. Entsprechend hoch zu bewerten ist damit ihre Aussagekraft. Untersucht wurden Männer, die eine Fertilitätssprechstunde aufgesucht haben. Sie entsprechen somit nicht der Gesamtbevölkerung. Trotzdem zeigen ähnlich große Erhebungen, z. B. in Frankreich, bei denen die Probanden die Gesamtbevölkerung eher wider-

spiegeln, vergleichbare Ergebnisse¹³. Zumindest in der von Thierfelder durchgeführten Studie wurden die Spermacharakteristika der Männer, bei denen kein Befund vorlag, der ursächlich in Zusammenhang mit dem unerfüllten Kinderwunsch stand, separat betrachtet.

- Das Absinken der Spermienqualität ist in den neuen und den alten Bundesländern festzustellen, scheint im Westen jedoch eher einzusetzen als im Osten. Aus den Daten aus Hamburg lässt sich in den letzten zehn Jahren eine Stabilisierung auf niedrigem Niveau im Bereich der von der WHO für die Fertilität als kritisch bezeichneten Konzentration von 20 Mio/ml ablesen. Ähnliche Spermienkonzentrationen wie in Hamburg zeigen sich in einer neuen Studie aus Dänemark¹⁴, bei der nicht vorausgewählte Rekruten untersucht wurden. Auch dies deutet darauf hin, dass die in Fertilitätssprechstunden in Deutschland erhobenen Daten indikativen Charakter für die Gesamtbevölkerung haben.
- Die Verminderung der Spermiedichte ist anscheinend mehr vom Geburtsjahrgang abhängig als vom Zeitpunkt der Probenahme. Dies führt dazu, dass entgegen der Erwartung relativ alte Männer eine bessere Spermienqualität haben als junge. Eine Schädigung vor der Geburt oder während der Entwicklung ist somit wahrscheinlich.
- Das Tragen enger Hosen oder der zunehmende Konsum von phytoöstrogenreichen Mahlzeiten auf Sojabasis, die teilweise als Erklärungsmuster diskutiert, aber nicht mit Studienergebnissen belegt wurden³, scheinen daher wenig geeignet, die beobachteten³ Phänomene zu interpretieren, da diese Lebensstil-Faktoren in der DDR nicht vorlagen. Demgegenüber werden - allerdings nicht unstrittig- (auch in der DDR übliche) Genussmittel wie Alkohol, Zigaretten und Coffein als mögliche Ursachen erwogen.
- Die in westlichen Ländern beobachteten geographischen Unterschiede könnten auch auf den Einfluss noch unbekannter Lebensstil- oder bisher unbekannter Umweltfaktoren hindeuten.
- Es stellt sich die Frage, inwieweit die gefundene Verminderung der Spermienkonzentration Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit der deutschen männlichen Bevölkerung hat. Die Weltgesundheitsorganisation hat in ihren Richtlinien eine Spermienkonzentration von weniger als 20 Mio/ml als unnormale definiert¹⁵. Diese Definition senkte die Grenze gegenüber früheren Normalwerten¹⁶ (40 Mio/ml) deutlich. Dänische Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Spermienqualität und Fertilität haben gezeigt, dass die Fertilität bei Männern negativ beeinflusst ist, wenn die Spermienkonzentration unter 40 Mio/ml liegt.¹⁷

- Die Ursachenhypothese einer stofflichen Beeinflussung hat insgesamt an Wahrscheinlichkeit gewonnen.

Bewertung:

Gibt es in Deutschland Änderungen der Spermienqualität, die durch Umweltfaktoren verursacht sein könnten?

Ja, in mehreren unabhängigen Studien wurde eine deutliche Verschlechterung der Spermienqualität bei Männern in West- und in Ostdeutschland gefunden.

Gibt es Hinweise bei Söhnen von Frauen, die in der Schwangerschaft mit dem künstlichen Östrogen Diethylstilbestrol (DES) behandelt wurden, dass ähnliche Phänomene aufgetreten sind?

Ja, in mehreren Studien wurde bei Söhnen DES-behandelter Frauen eine um circa ein Drittel signifikant niedrigere Spermiedichte gefunden als in Kontrollpopulationen¹⁸.

Gibt es Befunde aus epidemiologischen Studien oder Tierexperimenten, die darauf hinweisen, dass Phytoöstrogene diese Entwicklung verursacht haben könnten?

Nein, es gibt keine Hinweise darauf.¹⁹

Gibt es Befunde aus epidemiologischen Studien oder Tierexperimenten, die darauf hinweisen, dass Industriechemikalien oder Pestizide diese Entwicklung verursacht haben könnten?

Ja, im Tierexperiment wurden bei geringen Dosen von östrogenen Umweltchemikalien (z.B. Bisphenol A²⁰) und Antiandrogenen (wie z.B. Dibutylphthalat²¹) Störungen der Spermio-genese nachgewiesen. Diese Ergebnisse sowie das gewählte Testdesign werden allerdings kontrovers diskutiert.

2.1.2 Hodenkarzinome

Die altersstandardisierte Erkrankungsrate an Hodenkrebs nimmt offensichtlich weiter stetig zu. Hodenkrebs gehört zwar nach wie vor nicht zu den häufigen Tumorarten. Da er jedoch auch in jüngerem Alter auftritt, kommt dem Phänomen hohe gesellschaftliche Bedeutung zu. Es wird vermutet, dass Lebensstil und Umwelteinflüsse neben genetischen Ursachen sowie Belastungen am Arbeitsplatz eine Rolle bei der Entstehung von Hodenkarzinomen spielen. Hinweisend dafür sind neben dem steigenden Trend die erheblichen geografischen Unterschiede²². In Dänemark nahm z.B. die Inzidenz zwischen 1943 und 1996 um ca. 2,6 % pro Jahr zu. Diese Zuwachsraten sind jedoch in letzter Zeit (seit ca. 1985) insbesondere bei Männern, die nach 1963 geboren wurden, tendenziell geringer. In den USA wiederum stieg die Hoden-Tumorraten nur bei den weißen Männern an, nicht jedoch bei den schwarzen. Dies deutet auf die Wichtigkeit genetischer Prädisposition hin.²³

Die Entwicklung der Geschlechtsorgane ist hormonabhängig. Deshalb ist es plausibel, dass Effekte auf die hormonelle Kontrolle der Entwicklung auch auf die Entstehung des Hodenkrebses Auswirkungen haben können. Experimentelle Belege liegen bisher nicht vor, da es für die häufigste Hodenkrebsform beim Menschen (Seminoma) kein geeignetes Tiermodell gibt. Allerdings ist auf der Basis einer Metaanalyse von Toppari et al.²⁴ die pränatale Exposition gegenüber therapeutischen Dosen von Diethylstilbestrol DES, ein signifikanter Risikofaktor für Hodenkrebs. Das Risiko an Hodenkrebs zu erkranken, lag für die Söhne DES-behandelter Mütter um den Faktor 2,6 höher als in der Allgemeinbevölkerung.

Eine gemeinsame Ätiologie verminderter Spermienqualität und der Entstehung von Hodenkrebs legen unter anderem neuere Studien von Moller²⁵ und Jacobsen²⁶ nahe. Als Hinweise dafür stellen die Autoren heraus:

- Männer, die Kinder gezeugt haben, haben ein signifikant reduziertes Risiko, an Hodenkrebs zu erkranken.
- Männer mit schlechten Spermiencharakteristika haben ein erhöhtes Hodenkrebsrisiko.
- Männer mit niedriger relativer Fertilität (d.h. weniger Kinder als der Durchschnitt bezogen auf das Lebensalter) haben ein doppelt so hohes Risiko, an Hodenkrebs zu erkranken.
- aber: während niedrige relative Fertilität mit Hodenkrebs assoziiert werden kann, haben Männer mit überdurchschnittlicher Fertilität kein verringertes Hodenkrebsrisiko.
- Männer aus Ehepaaren mit Fertilitätsproblemen entwickeln mit höherer Wahrscheinlichkeit Hodenkrebs.
- Geringe Spermienkonzentration, geringe Spermienmobilität und ein erhöhter Anteil morphologisch abnormer Spermatozoen sind mit einem erhöhten Hodenkrebsrisiko korreliert.

Diese Daten sind aus Sicht der Autoren konsistent mit der Hypothese, dass männliche Subfertilität und schlechte Spermiencharakteristika gemeinsame ätiologische Faktoren mit Hodenkrebs haben.

Zeitliche Entwicklung der Indikatoren Hodenkrebs, Männer, DDR/neue Bundesländer

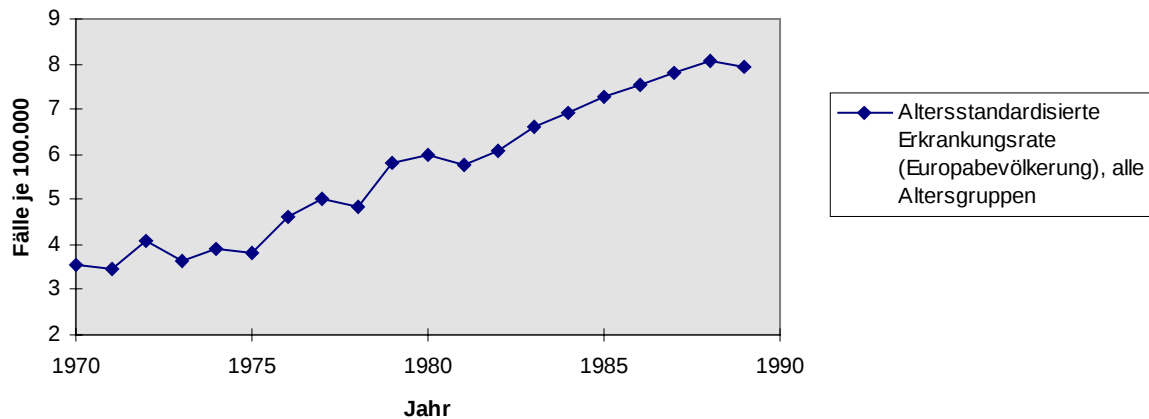


Abbildung 2: Altersstandardisierte Inzidenz von Hodenkrebs in der DDR.

Quelle: Krebsatlas der DDR²⁷

In der oben genannten Pilotstudie²² wird die Inzidenz von Hodenkrebs in der DDR auf der Grundlage des DDR-Krebsatlas für den Zeitraum von 1961 bis 1989 dargestellt. Danach vervierfachte sich die altersstandardisierte Inzidenz in der DDR in diesen 28 Jahren kontinuierlich von 2 auf 8 Fälle je 100000 Einwohner. Dies entspricht einer jährlichen Zunahme von 5 %. In Stadtkreisen wird das Erkrankungsrisiko gegenüber den Landkreisen als 25 % erhöht angegeben.

Zeitliche Entwicklung der Indikatoren Hodenkrebs, Männer, Saarland

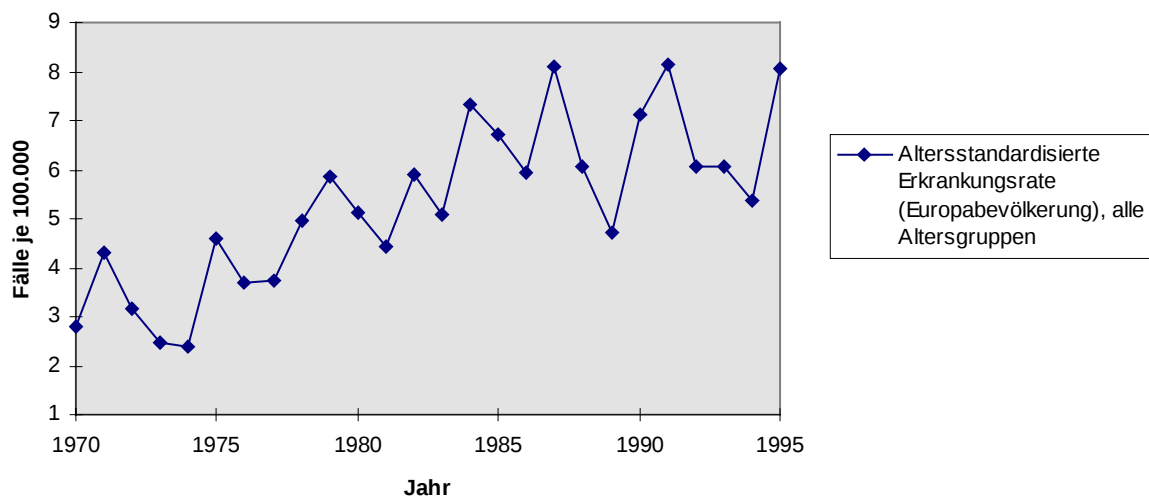


Abbildung 3: Altersstandardisierte Erkrankungsrate an Hodenkrebs im Saarland 1970-1995. Quelle RKI

Das Krebsregister des Saarlandes weist von 1970 bis 1995 eine Zunahme der Neuerkrankungen an Hodenkrebs von 2,8 auf 8,1 Fälle je 100.000 Einwohner auf.

Bewertung:

Wie in den meisten anderen Industrieländern ist in Deutschland eine Zunahme der Neuerkrankungen an Hodenkrebs zu verzeichnen. In neueren Arbeiten wird diskutiert, dass die Beeinträchtigungen der Spermienqualität und die Zunahme dieser Erkrankungen eine gemeinsame Ätiologie haben könnten. Eine Beteiligung östrogen wirksamer Chemikalien erscheint durch die Befunde eines erhöhten Hodenkrebsrisikos bei Männern, die *in utero* DES exponiert waren, plausibel. Der Beweis von Kausalitäten ist allerdings wegen des Fehlens prospektiver Studien, der langen Latenzzeit für das Auftreten der Krankheit nach pränataler Exposition und des Fehlens von Tiermodellen für diese Krebsart nicht möglich.

2.1.3 Prostatakarzinom

Die Inzidenz von Prostatakarzinomen verdoppelte sich in der DDR im Zeitraum von 1961 bis 1989 von 12 auf 24 Fälle je 100.000 Einwohner. Im Saarland stieg die Rate der Neuerkrankungen von 33 auf 62 Fälle je 100.000 Einwohner.

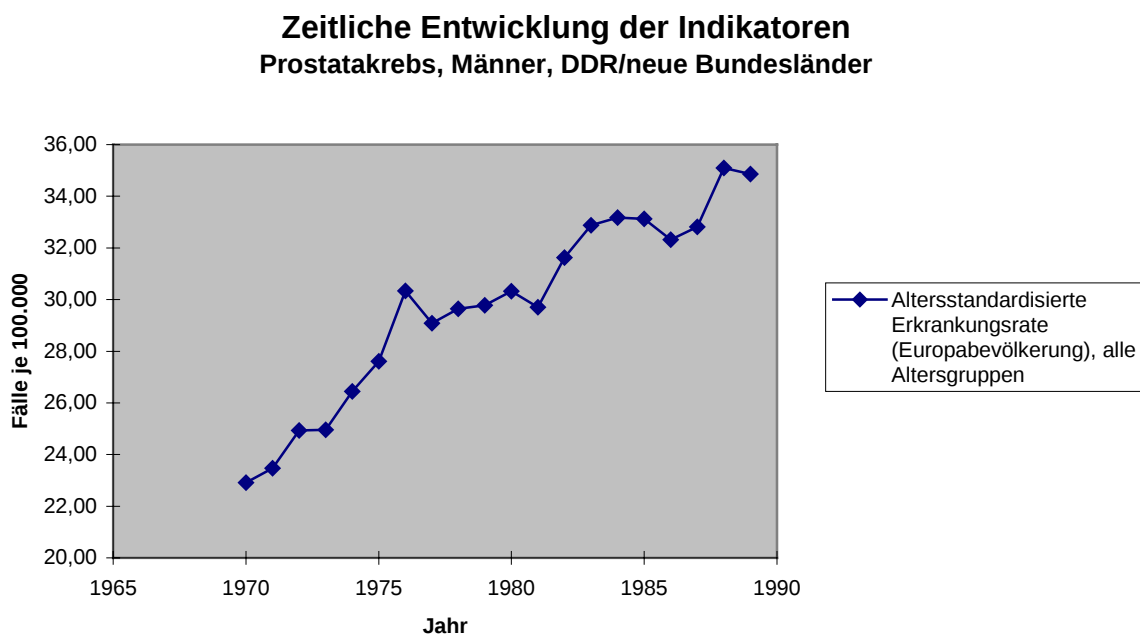


Abbildung 4: Altersstandardisierte Inzidenz von Prostatakrebs in der DDR 1961-1989.

Quelle: Krebsatlas der DDR²⁷

Inzidenzerhöhungen werden auch bei Hinzuziehung der anderen deutschen Krebsregister bestätigt²⁸. Zunahmen der Inzidenz und der Mortalität bei dieser Krankheit sind international überall zu finden, wobei es sehr große regionale Unterschiede bei den Erkrankungsraten gibt²⁹. Regionen mit hoher Inzidenz von Prostatakrebskrankungen bei Männern korrelieren mit hohen Brustkrebsraten bei Frauen³⁰. In mehreren epidemiologischen Studien wird beschrieben, dass Anwender von Pestiziden ein signifikant erhöhtes Risiko haben, an Prostatakrebs zu erkranken^{31,32,33,34}. Unter anderem wird dies auf die hormonellen Wirkungen der eingesetzten, jedoch nicht näher bekannten Pestizide zurückgeführt³⁵.

Ferner existiert ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Östrogenspiegel der Mutter während der Schwangerschaft und Neoplasien der Prostata bei männlichen Nachkommen. Zelluläre Veränderungen in der Prostata während prä- und perinatalen Entwicklungsphasen können dazu führen, dass diese Zellen später besonders empfindlich für die tumorpromovierende Wirkung von Testosteron und Östrogen sind³⁶. Ein möglicher Zusammenhang zwischen Xenoöstrogenen und erhöhten Erkrankungsinzidenzen fände damit eine plausible Erklärung.

Bewertung:

Es liegen derzeit keine Beweise für einen kausalen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber endokrin wirksamen Stoffen und dem Anstieg der Prostatakrebsinzidenzen vor. Die Zunahme der Häufigkeit von Neuerkrankungen an Prostatakrebs wäre jedoch mit der Hypothese einer Verursachung durch hormonell wirksame Chemikalien erklärbar.

2.1.4 Männliche genitale Fehlbildungen

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten genitaler Fehlbildungen, insbesondere von Kryptorchismus (Hodenhochstand) und Hypospadie (Fehlbildung der Harnröhre) und dem pränatalen Einwirken von hormonell wirksamen Umweltchemikalien wurde von verschiedenen Autoren postuliert²⁴. Eine epidemiologische Studie aus Spanien weist auf den möglichen Zusammenhang zwischen Pestizidapplikation und der Häufigkeit von Fehlbildungen der männlichen Genitalien hin³⁷. Um die Frage zu klären, ob sich aus den in Deutschland vorliegenden Untersuchungen und Beobachtungen ein zeitlicher Trend bei der Häufigkeit des Auftretens genitaler Fehlbildungen ableiten lässt, wurde vom Umweltbundesamt die „Pilotstudie: Prävalenz genitaler Fehlbildungen - Datenbasis - Auswertung - Ursachenhypothese“²² in Auftrag gegeben, deren Ergebnisse nunmehr vorliegen. Genitale Fehlbildungen wurden als Symptome ausgewählt, weil hier ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen möglichen externen Faktoren und der Schädigung vorliegt und somit am ehesten zu erwarten ist, dass eine Korrelation zwischen Exposition und Wirkung zu erkennen ist.

Die Pilotstudie konnte jedoch keine einheitlichen zeitlichen Trends in der Häufigkeit des Vorkommens genitaler Fehlbildungen nachweisen. Die verwendeten Erhebungsmethoden sind innerhalb Deutschlands und im europäischen Ausland uneinheitlich und nicht der hier vorliegenden Fragestellung angepasst. Die festgestellten Häufigkeiten unterscheiden sich zwischen den erhebenden Institutionen um ein Mehrfaches. Zur weiteren Untersuchung regionaler und zeitlicher Trends plädieren die Autoren der Studie für ein nationales bundeseinheitliches Fehlbildungsregister und weisen in diesem Zusammenhang auch auf die Möglichkeit der Nutzung der bereits bestehenden kindlichen Vorsorgeuntersuchungen hin.

Bewertung:

Auf Grund der derzeit vorliegenden Erhebungen ist nicht zu beurteilen, ob genitale Fehlbildungen bei männlichen Neugeborenen gehäuft gegenüber früheren Perioden vorkommen. Ein Fehlbildungsregister, dass diese Anomalien einheitlich und mit der notwendigen Genauigkeit aufnimmt, fehlt bislang. Nicht zuletzt weil immer wieder Beziehungen zwischen einem gehäuften Auftreten von Fehlbildungen und Umweltbelastungen hergestellt werden, wäre ein solches Register dringend wünschenswert.

2.2 Weibliche Gesundheit

2.2.1 Brustkrebs

Brustkrebs ist die am häufigsten auftretende Krebsform bei der Frau. Exposition gegenüber Östrogen ist einer der Risikofaktoren für das Auftreten dieser Krankheit. Dabei ist zu beachten, dass Tumore der Brust in östrogen-empfindliche und solche, die nicht östrogen-sensibel sind, eingeteilt werden können. Nach Glass und Hoover stieg die Inzidenz der östrogen-sensiblen Tumoren in den letzten Jahrzehnten deutlich stärker an, als die der übrigen Brustkrebsarten³⁸. Seit der Veröffentlichung der Studie von Wolff 1993³⁹, die die Körpergehalte von DDT und seiner Metaboliten mit der Häufigkeit des Auftretens von Brustkrebs assoziiert hat, gibt es eine intensive Diskussion um die Bedeutung von Xenoöstrogenen bei der Entstehung von Brustkrebs. Normalerweise liegen zwischen Exposition und Auftreten der Krankheit Jahre oder Jahrzehnte. Retrospektive Studien haben daher große methodische Schwierigkeiten, einen Zusammenhang zwischen Exposition und gehäuften Auftreten der Erkrankung zu erfassen. Da persönliche Einflussfaktoren - z.B. die Ernährung oder der Hormonstatus in verschiedenen Lebensphasen – das Krebsgeschehen ebenfalls beeinflussen, gestaltet sich das Planen geeigneter Studien zusätzlich schwierig.

Keine der größeren vorliegenden retrospektiven Studien und der neueren prospektiven Studien konnten den Verdacht eines Zusammenhanges von DDT-Exposition und Häufigkeit weiblicher Brustkrebserkrankungen erhärten^{40,41,42,43,44}. Ähnliches gilt für entsprechende Untersuchungen bezüglich PCB und Brustkrebs.

Über diese zwei Stoffklassen hinaus gibt es nur wenige Untersuchungen über den Einfluss hormonell wirksamer Chemikalien auf die Brustkrebsinzidenz. Zwei neuere prospektive Studien aus den USA⁴³ und Dänemark⁴² zeigen, dass möglicherweise Hexachlorbenzol und Dieldrin Risikofaktoren für das Auftreten von Brustkrebs sind.

Zeitliche Entwicklung der Indikatoren Brustkrebs, Frauen, DDR/neue Bundesländer

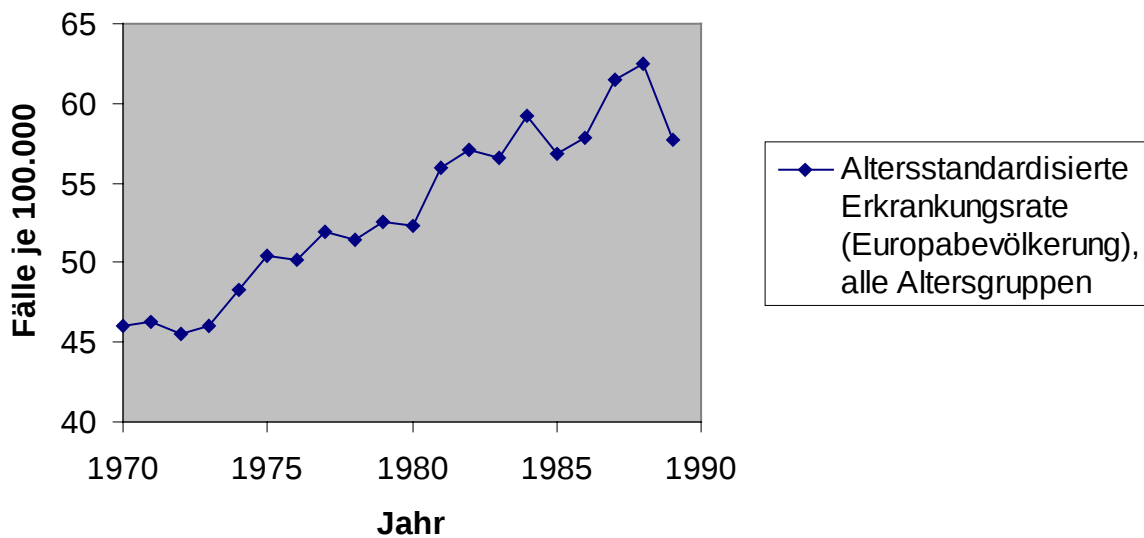


Abbildung 5: Altersstandardisierte Inzidenz von Brustkrebs in der DDR 1961-1989.

Quelle: Krebsatlas der DDR²⁷

In Deutschland ist ein ansteigender Trend der Brustkrebsneuerkrankungen zu verzeichnen. In der DDR betrug dieser Anstieg 27 Fälle 1991 auf 45 Fälle 1995 je 100.000 Einwohner.

Zeitliche Entwicklung der Indikatoren, Brustkrebs, Frauen, Saarland

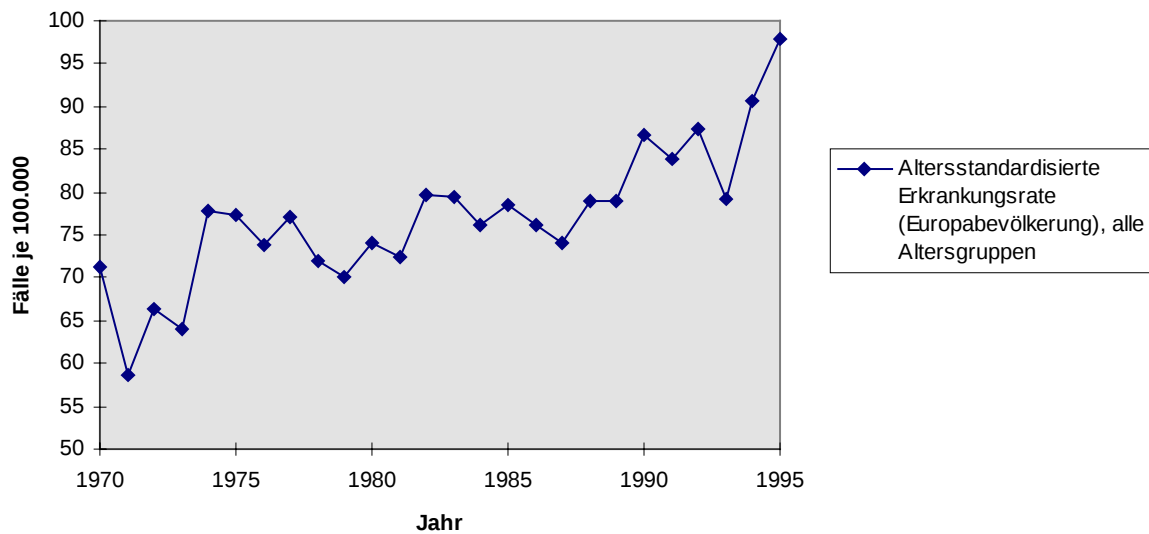


Abbildung 6: Alterstandardisierte Erkrankungsrate an Brustkrebs im Saarland 1970-1995. Quelle: RKI

Das saarländische Krebsregister weist einen Anstieg von 71 im Jahre 1971 auf 98 Fälle je 100.000 Einwohner 1997 auf.

Unstrittig ist jedoch, dass Faktoren wie die genetische Prädisposition und der Lebensstil in den westlichen Industrienationen (Ernährung, Tabak- und Alkoholkonsum sowie mangelnde körperliche Aktivität) eine herausragende Rolle bei der Entstehung des Brustkrebses spielen. Weitere wichtige Einflussfaktoren sind der Zeitpunkt der Menarche sowie Beginn der Menopause, Zahl der Geburten, Alter der Gebärenden sowie spezielle Hormonbehandlungen.

Bewertung:

Bisher haben sich Studien weitgehend auf Zusammenhänge zwischen DDT und Brustkrebs beschränkt. Ein Zusammenhang scheint nach der weit überwiegenden Anzahl von Studien (insbesondere derer mit hoher Qualität) nicht zu bestehen. Neuere prospektive Studien, die positive Zusammenhänge bei anderen Pestiziden finden, lassen weitere Studien sinnvoll erscheinen.

2.2.2 Frühe Pubertät

Es gibt sehr wenige Untersuchungen zu der Frage, ob frühes Eintreten der Pubertät mit Exposition durch Chemikalien verknüpft sein könnte. In einer Mitteilung in der Zeitschrift „Nature“ weisen Howdeshell et al. darauf hin, dass die östrogene Industriechemikalie Bisphenol A in sehr geringen perinatal verabreichten Dosen zu einem früheren Eintreten der

Pubertät bei Versuchstieren führt⁴⁵; eine genaue Versuchsbeschreibung liegt jedoch nicht vor. In Mitteleuropa beobachtet man, dass die Erstmenstruation pro Dekade durchschnittlich drei Monate früher einsetzt.

2.3 Weitere geschlechtsgebundene Veränderungen

2.3.1 Geschlechterverhältnis

Es ist bekannt, dass das Geschlechterverhältnis bei Neugeborenen circa 106 Jungen zu 100 Mädchen beträgt⁴⁶. Dieses Geschlechterverhältnis wird durch die parentale Hormonkonzentration zurzeit der Empfängnis stabilisiert. Änderungen des Gonadotropin- oder des Steroidspiegels können sich in einem geänderten Geschlechterverhältnis auswirken. Es ist bekannt, dass Männer nach Dioxinexposition einen signifikant niedrigeren Testosteron- und einen höheren Gonadotropinspiegel aufweisen.⁴⁷ Untersuchungen der Population, die vom Seveso-Unglück 1976 betroffen war, haben ergeben, dass bei Nachkommen von hoch exponierten Personen eine deutliche Überrepräsentation von Mädchen bestand⁴⁸. Ähnliche Verschiebungen zugunsten der weiblichen Geburten wurden beobachtet, wenn die Väter hohen Dosen des antiandrogenen Pestizids Vinclozolin⁴⁹ oder von chlororganischen Pestiziden⁵⁰ ausgesetzt waren.

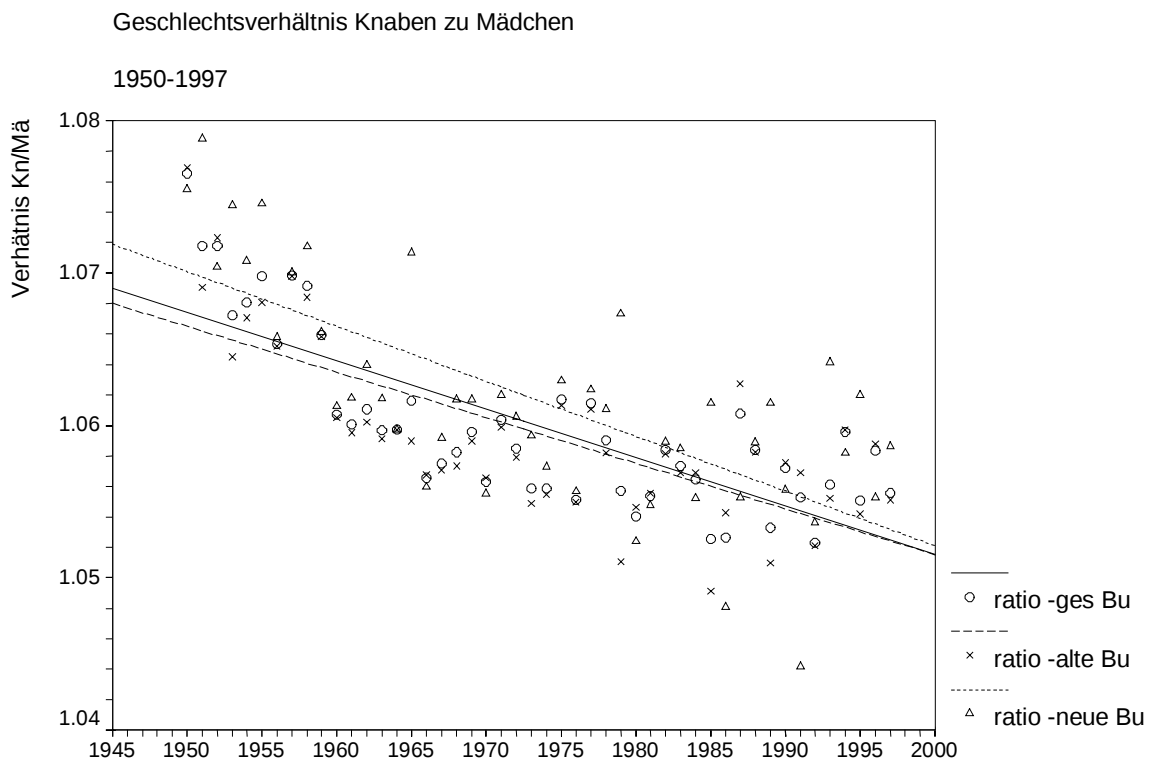


Abbildung 7: Geschlechterverhältnis in Deutschland. Linearisierte Trends im Gesamtbundesgebiet, den alten und den neuen Bundesländern. Quelle: Rösch et al.²²

In verschiedenen Industrieländern wird ein Trend beobachtet, dass der Anteil der Mädchen bei Neugeborenen zunimmt⁵¹. Allerdings wird auch bei diesem Phänomen über geographische Unterschiede berichtet. Astolfi und Zonta finden in italienischen Ballungsgebieten eine Abnahme der männlichen Geburtenrate, während in den ländlichen Gegenden vermehrt Knaben geboren werden. Eine Auswertung der statistischen Daten zum Geschlecht Neugeborener nimmt die Magdeburger Pilotstudie vor.²² Sowohl in Gesamt-Deutschland, als auch jeweils in dem Gebiet der alten und der neuen Bundesländer kann ein Rückgang der Anzahl männlicher Geborener nachgewiesen werden. Diese Veränderungen sind jeweils hochsignifikant. Das Geschlechterverhältnis sinkt von 1950 bis 1997 von 1,08 auf 1,05. Offensichtlich hat diese Veränderung in den 50er Jahren begonnen und setzt sich bis heute fort. Vartiainen et al. untersuchten das Geschlechterverhältnis finnischer Lebendgeburten seit 1751. Während bis 1920 eine Zunahme des Anteils von Knaben festzustellen war, folgte seit Mitte der 40er-Jahre, unterbrochen von Peakwerten vor und nach den Weltkriegen, eine stetige Abnahme. Der Wendepunkt dieser Entwicklung liegt vor der umfassenden Industrialisierung und vor der verbreiteten Einführung von Pestiziden und Hormonarzneimitteln, so dass nach Auffassung der Autoren ein kausaler Zusammenhang wenig wahrscheinlich ist.⁵² Entsprechende Auswertungen aus Deutschland liegen bisher nicht vor.

Bewertung:

Obwohl eine Verschiebung des Geschlechterverhältnisses bei Neugeborenen zugunsten des weiblichen Anteils nicht ohne Weiteres als nachteiliger Gesundheitseffekt gelten kann, so ist dieser Parameter ein sensibler Indikator für die hormonelle Umwelt in der frühen Schwangerschaft. Die Verschiebung des Verhältnisses signalisiert Veränderungen im hormonellen Milieu. Die Hypothese einer Beeinflussung durch hormonell wirksame Stoffe erklärt allerdings nicht die Verschiebungen in vorindustrieller Zeit.

2.4 Verhaltensänderungen und endokrin wirksame Stoffe

Eine Zusammenfassung der wichtigsten Erkenntnisse bezüglich der Beeinflussung von Verhaltensparametern bei Neugeborenen und Kindern durch PCB findet sich in einem jüngst veröffentlichten Artikel von Winneke⁵³:

„PCB sind plazentagängig und exponieren somit vorgeburtlich die menschliche Frucht gegenüber den Belastungen des mütterlichen Fettgewebes. Nach der Geburt wird der Säugling über die Muttermilch relativ hohen PCB-Konzentrationen ausgesetzt. Diese PCB-Konzentrationen in der Muttermilch haben als potenzielles Entwicklungsrisiko erhebliche Aufmerksamkeit gefunden. Nach dem Produktions- und Anwendungsverbot für PCB sind die Konzentrationen in der Muttermilch seit Mitte der 80er Jahre stetig abgesunken, allerdings

langsamer als die anderer Organochlorverbindungen. Unter dem Spektrum biologischer Wirkungen, nämlich Enzyminduktion, Immuntoxizität, Reproduktionstoxizität und Schilddrüsen-Unterfunktion, scheint die entwicklungsbezogene Neurotoxizität dieser Verbindungen eine hervorgehobene Rolle zu spielen, wie aus experimentellen und epidemiologischen Befunden abgeleitet werden kann⁵⁴. Es liegen Schätzungen vor, denen zufolge sogar erhöhte Umweltkonzentrationen im Bereich der oberen 10 % einer typischen Häufigkeitsverteilung der Allgemeinbevölkerung für das sich entwickelnde Nervensystem toxikologisch bedeutsam sein könnten⁵⁵.

Die Bedeutung einer entwicklungsbezogenen Neurotoxizität von PCB-Belastungen beim Menschen wird im wesentlichen durch die folgenden vier Beweislinien gestützt: Hierbei handelt es sich um Ergebnisse der so genannten Michigan-Studie^{56,57,58}, einer Kohorte aus North Carolina^{59,60}, um Ergebnisse einer Vergiftungsepisode aus Taiwan^{61,62}, sowie um zwei Kohorten aus den Niederlanden^{63,64}. Obwohl in all diesen Untersuchungen nachteilige Wirkungen einer frühen PCB-Exposition auf die neurologische oder die kognitive Entwicklung beschrieben wurden, ist die Befundlage hinsichtlich wichtiger Ergebnisaspekte, insbesondere hinsichtlich des Spektrums und der Persistenz beobachteter Defizite keineswegs konsistent⁶⁵.

Aufgrund dieser Inkonsistenzen wurde mit EU-Unterstützung eine vom MIU (Mediz. Institut für Umwelthygiene der Universität Düsseldorf, Anm. d. Verf.) koordinierte, europaweite Studie aufgelegt, an der außer unserer Düsseldorfer Gruppe zwei Gruppen aus den Niederlanden und eine weitere aus Dänemark beteiligt waren. Im Rahmen dieser Studie, die von 1993 bis 1999 finanziert wurde, wurden Neugeborene aus verschiedenen Altersstufen hinsichtlich ihrer neurologischen und kognitiv-motorischen Entwicklung untersucht. Erste Publikationen aus dieser Studie liegen inzwischen vor^{66,67,68,69}. Die bislang vorliegenden Ergebnisse lassen sich dahingehend zusammenfassen, dass negative Zusammenhänge mit prä-/perinataler PCB-Belastung bis zum Alter von 18 Monaten eher schwach ausgeprägt sind, wenngleich vereinzelt signifikant (allerdings im Normbereich, Anm. d. UBA), während im Alter von 30 und 42 Monaten ausgeprägtere negative Zusammenhänge zwischen früher PCB-Belastung und motorischer und die mentaler Entwicklung nachweisbar sind.

Neben der Neurotoxizität der PCB findet neuerdings ihr Potential zur Interaktion mit dem Endokrinsystem hervorgehobene Beachtung⁷⁰. Neben Wirkungen auf Schilddrüsenhormone, die als mögliche Grundlage für die entwicklungsbezogene Neurotoxizität der PCB diskutiert werden, sind offensichtlich auch Interaktionen mit Sexualsteroiden von besonderer Bedeutung. In neuen tierexperimentellen Untersuchungen unserer Gruppe, die von Lilienthal und Mitarbeitern, im Rahmen eines PUG-geförderten Vorhabens (Projekt Umwelt und Gesundheit des Landes Baden-Württemberg, Anm. d. Verf.) durchgeführt wurden, konnten pränante,

persistierende antiandrogene PCB-Wirkungen hormonell und im Verhalten an Ratten nachgewiesen werden⁷¹. Vergleichbare Befunde liegen im Humanbereich nur sehr begrenzt vor. Eine der wenigen diesbezüglichen Befunde sind Ergebnisse aus der Taiwan-Studie. Hier konnte gezeigt werden, dass in einem Matrizen-Test relativ zu gematchten Kontrollkindern PCB-exponierte Jungen erheblich stärker beeinträchtigt waren als PCB-exponierte Mädchen. Dieser Befund wird von den Autoren als Hinweis auf östrogene bzw. antiandrogene PCB-Wirkung während der frühen Hirnreifung gedeutet. Weitere (schwache) Hinweise auf Interaktionen von PCBs mit Sexualsteroiden sind die in der Taiwan-Kohorte beschriebene verkürzte Penislänge der exponierten Jungen, sowie die von Lanting⁶⁶ beschriebene positive Assoziation zwischen Volumen und Fettgehalt der Muttermilch und der mütterlichen PCB-Belastung.“

Bewertung:

Assoziationen des PCB-Gehaltes in der Muttermilch mit kognitiven Fähigkeiten von Kindern können auch für Deutschland als nachgewiesen gelten. Die Befunde sind zwar signifikant, allerdings liegen die Abweichungen noch im Normbereich. Eine Beteiligung des durch PCB gehemmten transplazentalen Transports von Schilddrüsenhormonen wird als Mechanismus diskutiert. Dies wird durch Tierversuche gestützt. Diese Befunde verlangen eine besondere Beachtung der Stoffe, die das Schilddrüsenhormonsystem beeinflussen. Zusammenhänge mit anderen Xenoöstrogenen sind nicht bekannt.

2.5 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse zur Beeinträchtigung der menschlichen Gesundheit

In Deutschland deuten die oben aufgeführten Indikatoren darauf hin, dass Einflüsse auf die Gesundheit und Entwicklung des Menschen durch hormonell wirksame Stoffe vorhanden sind. Ein Ursachennachweis hierfür steht bislang aus. Mit Hilfe von Forschungsprojekten wird zur Zeit versucht, zumindest für einige wenige synthetische Chemikalien und ausgewählte Phytoöstrogene fundierte *in vivo*- Daten (einschließlich Informationen zur Pharmakokinetik) zu erheben, die als Grundlage für die Beurteilung einer Ursächlichkeit und des Risikos dienen könnten.

Im Prinzip sind die gefundenen Veränderungen jedoch mit der Hypothese konsistent, dass hormonell wirkende Stoffe zu diesen Veränderungen beigetragen haben. Methodische Schwierigkeiten, insbesondere die oftmals lange Latenzzeit zwischen Exposition und Wirkung sowie die ungeklärte Expositionssituation (aktuell, in der Vergangenheit und *in utero*) erschweren erheblich die Klärung möglicher Kausalitäten. Darüber hinaus lässt sich bislang nicht einschätzen, wie sich eine gleichzeitige Exposition gegenüber beispielsweise östrogen und antiöstrogen wirkenden Stoffen auswirkt.

Bei mehreren der oben beschriebenen Fragenkomplexe zeigt sich, dass die in Deutschland vorhandenen Instrumente der Umwelt- und Gesundheitsbeobachtung unzureichend sind.

Insbesondere fehlt es an einem perinatalen Archiv, das es erlaubt, die Exposition Neugeborener retrospektiv zu erfassen. Neben den Umwelt- und Gesundheitssurveys für Erwachsene und dem Kinder- und Jugendsurvey fehlt es an einem Beobachtungsprogramm, das Nabelschnurblut und Placentaprobe sowie Humanmilchproben archiviert, um die Exposition Neugeborener prospektiv oder retrospektiv erheben zu können. Eine entsprechende Erweiterung der Umweltprobenbank um ein Perinatales Archiv wird angeregt.

Die Studie von Rösch²² hat gezeigt, wie wichtig ein nationales Fehlbildungsregister für Neugeborene ist, das qualitätskontrolliert und detailliert Fehlbildungen erfasst. Durch ein Monitoring in einer frühen Phase des Lebens sind möglicherweise verursachende Umweltexpositionen am ehesten zu erfassen.

3. Belastung von Umweltmedien und Beeinträchtigung von Ökosystemen infolge von hormonell wirksamen Stoffen

3.1 *Beeinträchtigung aquatischer Ökosysteme*

Erkenntnisse über Störungen der hormonellen Steuerung freilebender Organismen durch Umweltchemikalien in Deutschland liegen vor allem für aquatische Bereiche vor. Dies ist darin begründet, dass sich die weitaus meisten Forschungsvorhaben auf dieses Medium beschränken. Es gibt aber keinen Grund anzunehmen, dass nicht auch Auswirkungen auf den terrestrischen Bereich auftreten.

Wirbellose:

Als direkte Auswirkungen von Gewässerbelastungen durch Organozinnverbindungen, insbesondere durch Tributylzinn (TBT), gilt das gehäufte Auftreten bestimmter Fertilitäts- und Entwicklungsstörungen bei marinen und limnischen Mollusken, wie Imposex und Intersextadien bei Vorderkiemenschnecken, Schalenmissbildungen und Störung der Larvenentwicklung bei Austern. TBT ist eine nicht-steroidale Verbindung, die u.a. in aufwuchsmindernden Schiffsfarben (Antifoulings) eingesetzt wird. Für die Ausprägung von Imposex - und Intersextadien wurden direkte Korrelationen zu den TBT - Belastungen der Fundorte insbesondere in der Nachbarschaft von Häfen festgestellt^{72,73}.

Ausgehend von den mit Antifoulinganstrichen benetzten Oberflächen der Schiffsrümpfe der deutschen Handelsflotte und einer Leachingrate für TBT von $1\text{mg}/\text{cm}^2/\text{d}$ wurde für den Bereich der Nordsee ein Eintrag von 45 Tonnen TBT pro Jahr hochgerechnet. Unter der Annahme einer gleichmäßigen Verteilung auf das gesamte Wasservolumen resultiert daraus theoretisch eine mittlere Konzentration von ca. $0,24\text{ ng/l}$. Die tatsächlich gemessenen Konzentrationen für Organozinn lagen in der Deutschen Bucht bei $1,2\text{ ng/l}$, im Küstengebiet bei $7,6$, $6,0$ und $2,6\text{ ng/l}$ und in der zentralen Nordsee zwischen ≥ 1 und $0,5 - 0,7\text{ ng/l}$ ⁷⁴.

Die biologische Wirkung beruht darauf, dass über indirekte androgene Steuerungsmechanismen die Bildung von Östrogen verhindert und bei weiblichen Schnecken die Ausbildung männlicher Charakteristika induziert wird. Dieser Effekt, der mit einem signifikanten Anstieg der endogenen Testosterongehalte verbunden ist, kann schon bei einer TBT-Konzentration von 5 ng/l (als Sn) nachgewiesen werden.⁷⁵ Die Tiere sind je nach Ausmaß der Vergiftung aufgrund der anatomischen Entwicklung in ihrer Reproduktion eingeschränkt oder ganz reproduktionsunfähig.

Als Indikatororganismen werden in der Nordsee die Strandschnecken *Littorina littorea* und *Nucella lapillus* und in der Ostsee die Wattschnecke *Hydrobia ulva* beobachtet. Bei *Nucella lapillus* tritt Imposex bereits im Bereich von 1 - 3 ng TBT/l auf.⁷⁶

Die stark bedrohten Bestände der Wellhornschnecke (*Buccinum undatum*) in der Nordsee⁷⁷, die vorwiegend im Sediment der offenen See vorkommen, scheinen sich in Folge der Beschränkung des Gebrauchs von Organozinnverbindungen wieder langsam zu erholen⁷⁸. Für diese Art liegt der niedrigste NOEC für die Reproduktion bei 8,3 ng TBT/l (gemessen über 8 Monate an der Ausbildung von Imposex)⁷⁹.

Auf der Grundlage der konzeptionellen Vorgaben zur Ableitung von Qualitätsnormen anhand des Vorschlages für eine Wasserrahmenrichtlinie der EU wurde nach Bewertung der vorliegenden ökotoxikologischen Wirkdaten die Zielvorgabe zum Schutz der aquatischen Lebensgemeinschaften vor Beeinträchtigungen durch Tributylzinnverbindungen auf 0,1 ng/l, bezogen auf das Tributylzinnsäurekation, festgelegt⁸⁰.

Proben von *Nucella lapillus* mit deutlich ausgeprägtem Imposex aus norwegischen Küstengewässern aus den Jahren 1993-1995 enthielten 48-1096 ng Sn/g TS. Auch hier ergab sich eine direkte Korrelation zwischen TBT-Gehalten im Körper und dem Ausmaß von Impossexstadien, der NOEC-Wert, bei dem keine Fehlentwicklungen mehr festgestellt wurden, lag unterhalb der Nachweisgrenze von 7 ng Sn/g TS und wurde graphisch bei etwa 4 ng Sn/g TS angesetzt⁸¹.

Weltweit sind von diesem Phänomen mehr als 70 marine Arten betroffen⁸².

Zusammenfassung:

Limnische und marine Molluskenarten sind in Deutschland Triorganozinnkonzentrationen ausgesetzt, die deutliche Schädigungen erwarten lassen. Im Bestand dieser Arten gab es in den letzten Jahrzehnten deutliche Einbrüche. Somit muss die Kontamination durch TBT als ursächlich angenommen werden.

Wirbeltiere:

Untersuchungen von Fischen deutscher Binnen- und Küstengewässer zeigen ein gehäuftes Auftreten erhöhter Gehalte an Vitellogenin (Vorstufe des Dottereiweißes) im Blut der Tiere und zwar unabhängig vom Geschlecht und der Fangzeit. Vitellogenin ist ein Indikator für Belastungen durch Östrogene und Stoffe mit östrogenen Wirkung.⁸³

Organismen, die durch externe östrogene Stimuli zur Induktion der Vitellogenese veranlasst werden, weisen jedoch mehr oder weniger ausgeprägte negative Effekte auf. Dazu gehören u. a. Verschiebungen des Steroidstoffwechsels, atrophische Lebern, verzögertes Hodenwachstum mit häufiger auftretenden Eizellen (Ovotestis) bei juvenilen und adulten Männchen, sowie Störungen der Gametenentwicklung verbunden mit vermindertem Reproduktionserfolg^{84,85,86}. Da den männlichen Organismen die notwendigen Zielorgane für das Vitellogenin fehlen, verbleibt es lange Zeit im Blut, was zu Nierenschäden und Kalziummangel führen kann. Darüber hinaus wird durch die außerhalb der normalen Entwicklung ablaufende Biosynthese, insbesondere bei hohem Angebot an östrogenen Stimulantien, sowohl der Energie- als auch der übrige Hormonhaushalt des Körpers stark gestört^{87,88,89,90}. Bei weiblichen Tieren führt ein Überangebot an Östrogenen und östrogen wirkenden Stoffen zu Frühreife und Entwicklungsstörungen bei den Ovarien und Eizellen verbunden mit reduziertem Schlupferfolg der Eier⁹¹.

Als Indikator für ein Überangebot an Östrogen oder östrogen wirkenden Substanzen werden ferner Verschiebungen der Geschlechterverhältnisse zugunsten des weiblichen Anteils bei Fischpopulationen diskutiert. Ein weiterer Hinweis für östrogene Wirkungen ist ein gehäuftes Auftreten von Eizellen in männlichen Hoden (Ovotestis).

Obwohl das Phänomen der Ausbildung einzelner Eizellen in den Hoden von Fischen sowohl bei definierter Züchtung als auch im Freiland häufig zu beobachten ist, konnten gezielt durchgeführte Untersuchungen zeigen, dass durch steigende Belastungen mit Östrogenen oder östrogen wirkenden Schadstoffen die Zahl deutlicher Zwitterformen bis hin zur vollständigen Ausprägung weiblicher Geschlechtsmerkmale gesteigert werden kann.⁹² Diese Möglichkeit wird sogar in der Fischzucht gezielt eingesetzt, um die bei vielen Nutzfischen schneller wachsenden Weibchen zu erzeugen.

Durch Langzeitexposition erwachsener männlicher Forellen und Karpfen gegenüber stufenweise ansteigenden Anteilen von kommunalem Abwasser aus einem Berliner Klärwerk konnte für die Induktion von Vitellogenieiweiß im Blut ein quantitativer Zusammenhang ermittelt werden. Der Laich der Forellen aus dieser Versuchsreihe wurde nach dem Schlupf der Larven für weitere 12 Monate den gleichen Wasserbelastungen ausgesetzt wie die Elterntiere. Die Geschlechterausprägung der Nachkommen verschob sich zunehmend bis zur fast vollständigen Verweiblichung bei einem 40%igen Abwasseranteil^{93,94}. Dieser Abwasseranteil wird in den Sommermonaten durchaus in den Berliner Oberflächengewässern erreicht.

Untersuchungen der Fischbestände in den Berliner Gewässern durch das Fischereiamt über den Zeitraum von 1985 bis 1995 haben für einige Arten (Zander, Plötze, Rapfen) Verschiebungen der Geschlechterverhältnisse erbracht, während andere Arten unauffällig blieben. Diese im Rahmen von Maßnahmen zur Bestandspflege durchgeführten Fänge richteten sich hauptsächlich auf die Abschöpfung des schnell wachsenden und ökonomisch weniger interessanten Anteils der Arten. Deshalb besteht die Möglichkeit, dass bei dieser Untersuchung zufällig die meist größeren Weibchen erfasst wurden. Die Aufschlüsselung von Fangdaten nach der Gewässerbelastung am Beispiel des wirtschaftlich genutzten Zanders aus dem Jahr 1998 brachte allerdings für stärker belastete Regionen einen deutlich erhöhten Anteil der Weibchen.⁹⁵

Bei der Untersuchung zum Geschlechtsverhältnis und zur Gonadenstruktur von Rotaugen (*Rutilus rutilus*) und Flussbarschen (*Perca fluviatilis*) aus Spree - und Havelgewässern im gleichen Jahr konnten wiederum keine von der Norm abweichenden Ergebnisse festgestellt werden⁹⁵.

In Nordrhein-Westfalen wurden Brassen des Rheins mit der verwandten Art aus der Wahnbachtalsperre verglichen. Bei der histologischen Prüfung der Hoden konnten bei nur drei von 59 Fischen aus dem Niederrhein Eizellen in diesen Organen gefunden werden, die Brassen aus dem Trinkwasserreservoir waren ohne Befunde. Das Geschlechtsverhältnis war bei beiden Fängen ausgeglichen. Die Vitellogeninmengen dagegen waren im Blutplasma der männlichen Rheinbrassen viermal höher als bei den Männchen der Wahnbachtalsperre (980 bzw. 225 µg/l)⁹⁶. Auch die in den Fischen aus dem Trinkwasserreservoir gefundenen Vitellogenin-gehalte sind erhöht, so dass auf eine östrogene Belastung rückgeschlossen werden kann.

Vitellogeninbestimmungen bei männlichen Brassen aus belasteten Abschnitten der Elbe ergaben nur leicht erhöhte Gehalte bis maximal 200 µg/l, d. h. Werte, die denjenigen aus der Wahnbachtalsperre entsprechen. Von 97 untersuchten männlichen Fischen wiesen nur 5 einzelne Oozyten auf^{97,98}.

Die zitierten Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass erhöhte Vitellogeningehalte im Blut von Fischen oder Verschiebungen des Geschlechtsverhältnisses bei den Populationen als Biomarker für den Nachweis östrogenen Belastung dienen können, obwohl zur Bewertung von bestimmten Belastungssituationen eine Kombination aus Vitellogeninbefunden und weiteren Parametern (z. B. histologische Veränderungen oder Induktion mischfunktioneller Oxidasen sowie Konzentrationen von Steroidhormonen) empfohlen wird^{98,99}.

Zusammenfassung:

Die vorliegenden Daten zeigen, dass in Oberflächengewässern Deutschlands verbreitet Belastungen durch östrogene Stoffe vorhanden sind, die zu negativen Veränderungen bei Fischen führen. Die Induktion der Vitellogeninsynthese kann hierbei als Marker für das Vorliegen adverser Effekte dienen.

3.2 Vorkommen hormonell wirksamer Stoffe in Gewässern

In den UBA-Texten 46/97 „Substanzen mit endokriner Wirkung in Oberflächengewässern“ wurde der Kenntnisstand über ca. 200 als endokrin wirksam verdächtigen Umweltchemikalien anhand der Literatur zusammengetragen. Neben der hormonellen Wirksamkeit wurde die Gewässerrelevanz dieser Stoffe anhand von Messdaten aus einer Umfrage bei den Bundesländern und aus den Datenbanken des Umweltbundesamtes und der Flussgebietsgemeinschaften sowie anhand von Erkenntnissen zu Produktion und Verhalten dieser Stoffe in der Umwelt bewertet. Aussagen zur Gewässerrelevanz der Stoffe erwiesen sich jedoch als nur bedingt möglich, da für die Mehrzahl der Stoffe keine Messdaten im Gewässer vorlagen und außerdem die relative Wirksamkeit der Stoffe nicht bekannt war.

Folgende Stoffe scheinen eine besonders hohe Relevanz zu haben:

- Alkylphenoethoxylate und deren Metabolite und Abbauprodukte
Nonylphenol und Octylphenol sowie die Abbauprodukte NP1EO und NP2EO induzieren bei männlichen und weiblichen Fischen die Synthese von Vitellogenin. Die Effektkonzentrationen (LOEC) liegen für Octylphenol bei 5 µg/l, für Nonylphenol bei 20 µg/l sowie für NP1EO und NP2EO bei näherungsweise 30 µg/l. Analytische Untersuchungen haben gezeigt, dass in unbelasteten Flussstrecken die Konzentrationen an Nonylphenol zwischen $\leq 0,01$ bis 0,1 µg/l lagen. Unterhalb von Kläranlagen wurden je nach Bevölkerungsdichte und industrieller Struktur Konzentrationen zwischen 0,7 bis 16,5 µg/l Nonylphenol nachgewiesen. In den Sedimenten liegen in solchen Gewässern Konzentrationen von 1 bis 156 mg/kg vor. Für Octylphenol und NP2EO liegen die Konzentrationen selbst in stark abwasserbeeinflussten Gewässern meist eine Größenordnung unter den Effektkonzentra-

tionen, für NP1EO wurden jedoch Spitzenwerte im Bereich der wirksamen Konzentrationen gemessen. Aufgrund des Stichprobencharakters der Sonderuntersuchungen kann aus den Messergebnissen kein allgemeiner Trend der Belastungsentwicklung abgeleitet werden. Untersuchungen in bayerischen Gewässern zeigten jedoch in den Jahren 1988-1991 im Mittel einen Rückgang der Gewässerbelastung um etwa 50 %¹⁰⁰.

- Die Wirkung von Tributylzinn (TBT), eines Stoffes mit androgener Wirkung, wurde im Freiland an Wasserschnecken beobachtet. In Laborversuchen konnte gezeigt werden, dass die Ausbildung männlicher Geschlechtsorgane bei weiblichen Schnecken (Pseudohermaphroditismus oder Imposex) durch einen Anstieg des Testosteron-Titers infolge einer TBT-bedingten Störung der Hormonsynthese ausgelöst wird (LOEC 0,005 µg/l TBT-Sn für marine Schnecken, 0,08 µg/l TBT-Sn für limnische Schnecken). TBT wird vor allem als Biozid in Antifouling-Anstrichen von Schiffen verwendet. Nur für Boote unter 25 m Länge ist die Anwendung seit 1990 verboten. In deutschen Fließgewässern wird TBT in Schwebstoffen und im Sediment nach wie vor in erhöhten Konzentrationen nachgewiesen. In den Jahren 1987 - 1990 wurden im Rahmen eines UBA-Forschungsvorhabens in verschiedenen Yachthäfen am Bodensee, in Berlin, Hamburg und Kiel Maximalwerte für Tributylzinn von ca. 1 µg/l (0,41 µg/l TBT-Sn) gefunden. Die Medianwerte lagen im Süßwasser bei 0,025 µg/l (0,010 µg/l TBT-Sn), in der Ostsee bei ca. 0,150 µg/l (0,06 µg/l TBT-Sn) und in der Nordsee bei ca. 0,080 µg/l (0,033 µg/l TBT-Sn)¹⁰¹. Untersuchungen der Bundesländer und der Flussgebietsgemeinschaften an Schwebstoffen ergaben teilweise hohe Konzentrationen im Bereich der Effektkonzentration. Dabei erwiesen sich vor allem die Elbe und ihr Nebenfluss Mulde als Belastungsschwerpunkte. Auffällig waren hier auch die durch industrielle Einleitungen bedingten hohen Konzentrationen anderer Butylzinnverbindungen. Die Zielvorgabe zum Schutz aquatischer Lebensgemeinschaften beträgt für TBT-Sn 0,1 ng/l in Wasser und 2 µg/kg TBT-Sn im Schwebstoff. An allen untersuchten Messstellen an Elbe und Mulde wird dieser Wert - soweit die Bestimmungsgrenze der zur Verfügung stehenden Analytik eine Überprüfung gestattet – überschritten.

Die Proben der Umweltprobenbank des Bundes untersuchte Brassen (*Abramis brama*) und Dreikantmuscheln (*Dreissenia polymorpha*) von den Probenahme Flächen in Rhein, Elbe, Saar, Mulde, Saale und Belauer See (Bornhöveder Seenplatte) im Rahmen eines F+E-Vorhabens auf zinnorganische Verbindungen (Tab. 1 und 2)¹⁰². Die Proben stammen aus den Jahren 1992 bis 1998. Es wurden erhöhte Gehalte von Tetrabutylzinn (TTBT), Tributylzinn (TBT), Dibutylzinn (DBT), Monobutylzinn (MBT) und Triphenylzinn (TPhT) gemessen. Zumeist

unter der Bestimmungsgrenze lagen die Monoctylzinn (MOT), Dioctylzinn (DOT) und Tricyclohexylzinn (TCxT). In Elbe und Rhein nehmen die Konzentrationen in den biotischen Proben flussabwärts zu. So wurden die höchsten Konzentrationen an TBT in Proben der PNF Blankenese/Elbe gemessen. Proben aus der Saar waren relativ unbelastet. In Proben aus dem Belauer See wurden relativ hohe Konzentrationen von TPhT in Brassenmuskulatur gemessen.

Tab. 1: Organozinnverbindungen in Dreikantmuscheln der Umweltprobenbank aus Elbe, Rhein und Saar (Angaben in µg Sn/kg FG)

Fluss	MBT	DBT	TBT	TTBT	TPhT	Σ Sn
Elbe (1996) (1 PNF)	8	4	385	4	5	408
Rhein (1996) (4 PNF)	<1-2	<2	2-6	<1	<2-4	4-9
Saar (1995)(2 PNF)	<1/2	<2/<2	3/6	<1/<1	<2/<2	5/6

Tab. 2: Organozinnverbindungen in Brassenmuskulatur der Umweltprobenbank aus Elbe, Saale, Mulde, Belauer See, Rhein und Saar (Angaben in µg Sn/kg FG)

Fluss	MBT	DBT	TBT	TTBT	TPhT	Σ Sn
Elbe (1998) (3 PNF)	<1	2-11	12-168	7-13	<2-26	14-217
Saale (1998) (1 PNF)	<1	<2	18	<1	<2	18
Mulde (1998) (1 PNF)	<1	4	32	8	6	50
Belauer See (1997)	<1	<2	1	<1	9	10
Rhein (1998) (4 PNF)	<1	<2	5-10	<1	<2-18	5-32
Saar (1995)(2 PNF)	<1	<1	6/7	<1	<2	6/7

Zwischen 1993 und 1998 wurde ein allgemeiner Trend zur Abnahme von TBT-Gehalten in Brassen von den binnenländischen Probenahmeflächen der Flüsse festgestellt. Dies gilt jedoch nicht für die Elbmündung (Blankenese), wo die TBT-Gehalte unverändert hoch sind, was vermutlich auf den Einfluss der Werftindustrie und Handelsschifffahrt zurückzuführen ist. Dagegen wurde mit Ausnahme der Elbmündung (Blankenese) ein Anstieg der TPhT-Gehalte nachgewiesen. Dieser Anstieg deutet auf einen verstärkten Einsatz von TPhT als Pflanzenschutzmittelwirkstoff hin.

Darüber hinaus wurden organische Zinnverbindungen in Wasser und Sediment ausgewählter Fließgewässer gemessen¹⁰³. In Elbe, Mulde und Rhein traten erhebliche Konzentrationen auf. Die Sedimentkonzentrationen für die auffälligsten Probenahmeflächen der Flüsse sind in Tabelle 3 aufgeführt. Für TTBT zeichnet sich ein Trend zu niedrigeren Konzentrationen zwischen 1994 und 1996 ab, wogegen die Konzentrationen von TBT und TPhT nahezu unverändert blieben. Für die wässrige Phase liegen nur vereinzelt Daten vor. Für die Probenahmestelle Ems-Herbrum lag die Spannbreite der TBT-Konzentrationen 1996 zwischen < 0,002 und 0,002 µg/l. Bedenklich dabei ist, dass das Maximum von 2 ng/l die Zielvorgabe für das Schutzgut aquatische Lebensgemeinschaften 20fach überschreitet.

Tab. 3: Organozinnverbindungen in Sedimenten von Elbe, Mulde, Rhein und Saale (Angaben in µg OZV/kg TG)

Fluss	TBT	TTBT	TPhT
Elbe (1996) Schnackenburg	<1-80	<1-140	<1
Saale (1995) Groß Rosenburg	4-53	<1-57	<1
Mulde (1996) Dessau	73-427	240-2420	<1
Rhein (1996) Kleve-Bimmen	12-85	<2	<2-7,3

Aus dem marinen Bereich wurden von der Umweltprobenbank des Bundes Blasentang (*Fucus vesiculosus*), Miesmuschel (*Mytilus edulis*), Aalmutter (*Zoarcetes viviparus*) und Eier der Silbermöwe (*Larus argentatus*) von Probenahmeflächen des Nord- und Ostseeküstenbereichs auf zinnorganische Verbindungen im Rahmen eines F+E-Vorhabens¹⁰² untersucht (Tab. 3 und 4). Es wurden erhöhte Gehalte von Tributylzinn (TBT), Dibutylzinn (DBT), Monobutylzinn (MBT), Diphenylzinn (DPhT), und Triphenylzinn (TPhT) gefunden. Die Gehalte an Tetrabutylzinn (TTBT), Monoöctylzinn (MOT), Dioctylzinn (DOT) und Tricyclohexylzinn (TCxT) lagen überwiegend unter der Bestimmungsgrenze. In den Tabellen 4 und 5 sind nur die Gehalte in Miesmuscheln und Aalmuttermuskulatur aufgeführt, da Silbermöweneier und Blasentang relativ geringe Gehalte an Organozinnverbindungen aufwiesen.

Tab. 4: Organozinnverbindungen in Miesmuscheln der Umweltprobenbank aus Nordsee (Eckwarderhörne) und Ostsee (Darßer Ort) (Angaben in µg Sn/kg FG)

	MBT	DBT	TBT	DPhT	TPhT	Σ Sn
Nordsee (1996)	2	<2	8	<1	3	14
Ostsee (1996)	3	<2	7	<1	<2	10

Tab. 5: Organozinnverbindungen in Aalmuttermuskulatur der Umweltprobenbank aus Nordsee (Jadebusen) und Ostsee (Darßer Ort) (Angaben in µg Sn/kg FG)

	MBT	DBT	TBT	DPhT	TPhT	Σ Sn
Nordsee (1998)	<1	<2	4	<1	2	6
Ostsee (1998)	<1	<2	18	<1	<2	18

Die Konzentrationen von TBT blieben über die Jahre in Miesmuscheln (1985-96) und Aalmuttermuskulatur (1994-98) nahezu konstant (vermutliche Quelle von TBT ist hier die Handelsschifffahrt). Dagegen nahmen die TPhT-Konzentrationen in Miesmuscheln und Aalmuttermuskulatur um mindestens die Hälfte ab.

Es gibt Hinweise für besorgniserregend hohe Gehalte an Organozinnverbindungen in Meeressäugern. Beispielsweise sind hohe Gehalt von TBT in Blubber und Leber von Delfinen und Walen belegt (z.B. Indischer Schweinswal *Neophocaena phocaenoides* 770 µg TBT/kg FG).¹⁰⁴ Dabei wird ein Trend zur Abnahme der Gehalte von der Küste

zum offenen Ozean hin gemessen. Neben der Belastung von Blubber und Leber findet offenbar auch eine Anreicherung in ZNS (Gehirn) der Tiere statt.

Erhöhte Gehalte an Organozinnverbindungen in Organismen werden insbesondere in der Nähe von Emittenten, z. B. Bootshäfen, gemessen. Dort wurde nach dem Verbot von Organozinnverbindungen in Antifoulings ein deutlicher Rückgang an TBT-Gehalten beobachtet (vermutlich weil dort die Freizeitschifffahrt die wesentliche Quelle darstellte). Doch, obwohl die Gehalte in emittentenfernen Gebieten deutlich geringer sind, lassen sich noch in den entlegensten küstenfernen Hochseebereichen und in der Tiefsee Organozinnverbindungen in Organismen nachweisen.¹⁰⁵

- Bisphenol A

Bisphenol A ist eine Umweltchemikalie mit östrogenen Wirkung. Nachgewiesen wurde der verweiblichende Effekt auch bei Forellenmännchen. In Deutschland werden bedeutende Mengen (1995: 210.000 Tonnen) hergestellt und vor allem bei der Produktion von Kunststoffen verwendet. Über das Vorkommen in den Gewässern Deutschlands lagen zum Zeitpunkt der Studie kaum Daten vor. Daraufhin durchgeführte Sonderuntersuchungen in verschiedenen Bundesländern ergaben nur eine Belastung der Oberflächengewässer im Bereich $< 1 \mu\text{g/l}$ (häufig $< 10 \text{ ng/l}$, in Elbe und Saale ca. 100 ng/l).

- Phthalsäureester

Aufgrund ihrer verbreiteten Verwendung als Weichmacher in PVC sind die Phthalate ubiquitär verbreitet. Umfangreiche Daten zum Vorkommen dieser Massenschadstoffe in der Umwelt sind in dem Bericht "Handlungsfelder und Kriterien für eine vorsorgende nachhaltige Stoffpolitik am Beispiel PVC" (Beiträge zur nachhaltigen Entwicklung 1, 1999) des Umweltbundesamts publiziert.

- γ -HCH

Eine Folgestudie ergab eine Stimulierung der Vitellogeninsynthese bei juvenilen Fischen durch γ -HCH bei Konzentrationen ab $0,1 \text{ mg/l}$ bzw. ab $0,18 \text{ mg/l}$ ¹⁰⁶. Die im LAWA-Messnetz ermittelte Maximalkonzentration in den Jahren 1993 - 1996 lag bei $0,6 \mu\text{g/l}$ ¹⁰⁷. Die Zielvorgabe der IKSRL für γ -HCH liegt bei $0,1 \mu\text{g/l}$, die toxische Wirksamkeit dieses Stoffes gegenüber Wasserorganismen ist nach dem bisherigen Kenntnisstand allerdings höher als die endokrine Wirksamkeit¹⁰⁸.

Diese Darstellung konzentriert sich auf einige wichtige synthetische Chemikalien. Bei einer Beurteilung der Gesamtbelastung von Gewässern mit endokrin wirksamen Substanzen müssen

auch von Menschen (und Tieren) ausgeschiedene natürliche und synthetische Hormone mit berücksichtigt werden (siehe Kapitel 4.3).

4. Hormonell wirksame Umweltchemikalien und Möglichkeiten zu ihrer Identifizierung

4.1 Prüfverfahren zur Feststellung hormoneller Wirksamkeit

Die Validierung und Standardisierung von Prüfverfahren zur Ermittlung der hormonellen Wirkung von Stoffen befindet sich derzeit im Rahmen der OECD in intensiver Entwicklung, ist aber noch nicht abgeschlossen. Die vorliegenden Erkenntnisse zur hormonellen Wirksamkeit von Stoffen stammen aus:

- *in vitro*-Untersuchungen an Organen, Zellen oder subzellulären Strukturen,
- *in vivo*-Untersuchungen mittels nicht standardisierter Versuchsansätze,
- *in vivo*-Untersuchungen mit standardisierten Testverfahren, z. B. zur Reproduktion, die nicht zur Ermittlung hormoneller Wirkmechanismen durchgeführt werden, aber indirekt Hinweise auf derartige Wirkungen geben können.

Grundsätzlich sind an Verfahren zur Erkennung hormoneller Wirkungen von Stoffen vor allem folgende Anforderungen zu stellen:

- Eignung, Wirkungen auf das endokrine System zu identifizieren,
- Aussagekraft für den intakten Organismus,
- Relevanz der Ergebnisse für andere Organismen,
- Reproduzierbarkeit des Ergebnisses.

In vitro-Tests erfassen die Effekte von Stoffen im zellulären oder subzellulären Bereich oder auf bestimmte Organe/Gewebetypen. Auf relativ einfache und kostengünstige Weise lässt sich mittels solcher Verfahren (z. B. zur Bindung an Hormonrezeptoren, zur Eireifung oder zur Induktion bestimmter hormonell regulierter Proteine oder RNA) eine Wechselwirkung erkennen. Eine Extrapolation solcher Ergebnisse auf eventuelle Hormonwirkungen im Gesamtorganismus ist allerdings nicht möglich, da hierbei die Resorption, Verteilung, evtl. Metabolisierung und Ausscheidung des Stoffes im Organismus ausgeblendet werden.

Es besteht daher in Europa Konsens, auf der Grundlage von *in vitro*-Tests keine abschließenden Stoffbewertungen mit dem Ziel der Regulierung vorzunehmen.

Auch die Verwendbarkeit von *in vitro*-Tests für Screeningversuche ist unter Experten umstritten. Dies kommt z. B. im „Draft Detailed Review Paper: Appraisal of Test Methods for Sex-Hormone Disrupting Chemicals“ der OECD zum Ausdruck. Grundsätzlich könnten *in vitro*-Tests für die Prioritätensetzung geeignet sein, d. h. zur Identifizierung von Stoffen, die danach aufwändigeren Untersuchungen mit *in vivo*-Verfahren unterzogen werden. Außer der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse müssen solche Tests folgende Voraussetzungen erfüllen:

- Geringe Anzahl falsch positiver Ergebnisse, d. h. eine positive Anzeige sollte möglichst eindeutig in Zusammenhang mit einem hormonellen Wirkmechanismus stehen.
- Geringe Anzahl falsch negativer Ergebnisse, d. h. ein hoher Prozentsatz von Verdachtsstoffen sollte mit hinreichender Empfindlichkeit erfasst werden. Da es nicht nur einen, sondern mehrere Mechanismen gibt, wie Stoffe das hormonelle System beeinflussen können, kann diese Anforderung nicht durch einen einzelnen Test, sondern nur durch eine Testbatterie erfüllt werden.

Weitere Erkenntnisse zur Toxikokinetik (Aufnahme, Ausscheidung, Verteilung, Metabolismus) können dann eine weitergehende Prüfung begründen. Für den Zweck einer gezielten Prioritätensetzung ist aus Sicht des Umweltbundesamtes daher die Weiterentwicklung und Validierung von *in vitro*-Testverfahren für die Stoffbewertung sinnvoll.

Exkurs: Kombination von *in vitro*-Tests mit chemischer Analytik:

Zur Identifikation prioritär zu untersuchender Stoffe kann auch eine von B. Hock (TU München) entwickelte Methodik zur „Wirkungsanalytik“ beitragen. Hiernach werden aus natürlichen Wasserproben durch Bindung an Östrogenrezeptoren, die an Trägermaterial fixiert sind, Verdachtsstoffe isoliert und anschließend durch chemische Analytik identifiziert und quantifiziert.¹⁰⁹ Diese Methodik ist geeignet, potenziell östrogen oder antiöstrogen wirksame Stoffe, bei denen eine reale Exposition besteht, für weitergehende Prüfungen mit dem Ziel der Bewertung zu erkennen.

Zahlreiche, bereits standardisierte *in vivo*-Testverfahren (z. B. Testrichtlinien der OECD, US EPA, FIFRA, IOBC, EPPO) zielen zwar nicht unmittelbar auf endokrine Wirkungen, können aber indirekte Hinweise darauf geben:

Bei Säugetieren:

Subakute Toxizität (28 Tage Exposition)

Subchronische Toxizität (90 Tage Exposition)

Chronische Exposition (18 bzw. 24 Monate Exposition) meist an 2 Tierarten

Mehrgenerationen-Studie

Teratogenitätstest an 2 Tierarten

Bei Vögeln:

Reproduktionsstudie an Wachteln

Bei Fischen:

Early life-stage Test (z.B. *Danio rerio*)

Full life-cycle Test (z.B. *Danio rerio*)

Bei aquatischen Invertebraten:

Daphnienreproduktionstest

Sedimentorganismtest mit Chironomiden (Larvalentwicklung)

Bei terrestrischen Invertebraten:

Aleochara bilineata (Kurzflügelkäfer): Reproduktion

Aphidius rhopalosiphi (Blattlaus-parasitierende Wespe): Reproduktion

Chrysoperla carnea (Grüne Florfliege): Fertilität

Coccinella septempunctata (Marienkäfer): Fertilität

Folsomia candida (Springschwanz): Reproduktion

Poecilus cupreus Larventest (Kupferiger Schulterläufer): Larvenentwicklung

Syrphus corollae (Schwebfliege): Fertilität

Trichogramma cacoeciae (Erzwespe): Parasitierungsleistung und Fertilität

Typhlodromus pyri (Raubmilbe): Fekundität und Fertilität

Eisenia foetida (Kompostwurm): Reproduktion

Die höchste Aussagekraft haben aber *in vivo*-Untersuchungen, die gezielt Endpunkte im Zusammenhang mit hormonellen Wirkungen einbeziehen, wobei Lebensstadien, bei denen eine hohe Empfindlichkeit erwartet wird, erfasst werden sollten. Zahlreiche Stoffe, deren hormonelle Wirksamkeit heute als gesichert gilt, wurden durch derartige Untersuchungen, die valide, aber (noch) nicht standardisiert sind, identifiziert. Hierzu zählen u. a. Reproduktionsuntersuchungen an Collembolen und Florfliegen, Messungen der Vitellogeninsynthese an Fischen und der Metamorphose bei Amphibien sowie zahlreiche Untersuchungen an Säugetieren. Einige Methoden, die sich in besonderer Weise eignen, wurden von der so genannten EDTA-Arbeitsgruppe (EDTA: Endocrine disruptor testing and assessment), die als "Task Force" im Rahmen des OECD-Prüfrichtlinienprogramms eingerichtet worden ist, zur Standardisierung ausgewählt.

Im Bereich der Wirkungen auf Säugetiere wurde bereits 1998 eine so genannte "Validation Management Arbeitsgruppe" (VMG) zur Validierung von neuen und überarbeiteten Testmethoden in Bezug auf die hormonellen Wirkungen eingerichtet. Der Schwerpunkt der

Arbeiten besteht derzeit in der Validierung von zwei Kurzzeittests zur Identifizierung von östrogenen oder androgenen Wirkungen (Uterotropher und Hershberger Assay) sowie der hierfür erweiterten 28-Tage-Studie zur oralen Rattentoxizität bei wiederholter Dosis (enhanced TG 407). Der Abschluss der umfangreichen Untersuchungen und Auswertungen kann vorläufig noch nicht terminiert werden.

Bei den Methoden im Bereich der Ökotoxikologie wird seitens der EDTA Task force der Schwerpunkt bei der Prüfung auf hormonelle Wirkungen bei Fischen gesehen. Aber auch Fortschritte bei den Prüfrichtlinien zur Vogelreproduktion sind in Sicht. Zur Koordination der weiteren Entwicklung und Validierung wurde kürzlich die Einrichtung einer der "VMG-mammalian" entsprechenden "VMG-eco" beschlossen. Nach den Empfehlungen des 2. OECD-Fisch-Expertentreffens sollen bei Fischen ein Kurzzeittest (junge und erwachsene Fische), ein Test im frühen Entwicklungsstadium (basierend auf dem OECD-210-Test), ein Fortpflanzungstest sowie ein full-life-cycle-test entwickelt und validiert werden. Deutschland ist hierbei aktiv eingebunden. Bei den Arbeiten zur Vogelreproduktion wird zunächst der Abschluss des Vergleichs der Empfindlichkeiten zwischen den verschiedenen Wachtelarten abgewartet. Mittelfristig soll auch der Bedarf an und die Eignung von Prüfmethoden für Amphibien untersucht werden (z. B. Krallenfroschtest).

Das Umweltbundesamt hat mit dem Forschungsvorhaben 297 65 001/04 "Entwicklung eines biologischen Tests mit *Marisa cornuarietis* (Gastropoda: Prosobranchia) zur Erfassung von Umweltchemikalien mit hormoneller Wirkung" die Entwicklung eines Testverfahrens zum Erkennen von hormonellen Wirkungen mit Vorderkiemenschnecken angestoßen. Die bisherigen Ergebnisse zeigen eine potenziell hohe Empfindlichkeit eines solchen Testsystems nicht nur gegenüber Triorganozinnverbindungen an. Allerdings sind die Anforderungen an die Validität der Ergebnisse noch nicht erfüllt, so dass eine Heranziehung der Daten für regulatorische Zwecke zurzeit nicht möglich ist.

4.2 *Hormonell wirksame Umweltchemikalien*

Gülden et al. legten eine Liste von Stoffen in Oberflächenwasser, die im Verdacht stehen, hormonell wirksam zu sein, vor.² Diese mehr als 200 Stoffe umfassende Liste enthält zahlreiche Stoffe, bei denen infolge mangelnder valider *in vivo*-Studien keine gesicherte Aussage möglich ist.

Es ist herauszustellen, dass auch die Stoffe, die gesichert als endokrine Disruptoren gelten, eher eine Zufallsauswahl darstellen, da systematische, breit angelegte Untersuchungsprogramme (auch wegen des Fehlens standardisierter Methoden) fehlen. Weiterhin lassen sich die hormonell wirksamen Stoffe nicht auf klar beschreibbare chemische Strukturmerkmale

eingrenzen. Insoweit ist eine Prognose der Gesamtzahl der hormonell wirksamen Stoffe heute nicht möglich.

Im Auftrag der EU-Kommission (DG ENV) haben BKH Consulting Engineers Delft, NL, und TNO Nutrition and Food Research, Zeist, NL, im Juni 2000 einen Bericht „Towards the establishment of a priority list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption“ vorgelegt. Die Ergebnisse dieses Berichts wurden durch die EU-Kommission bereits beim Joint Meeting der Competent Authorities (DOC/ENV/D 720257/00 NOTIF/23/2000) am 31.05.2000 präsentiert. Ausgehend von 564 Substanzen wurden in einem vierstufigen Verfahren 60 Substanzen mit hoher Priorität identifiziert. Diese haben sich in mindestens einer *in vivo*-Studie als endokrin wirksam gezeigt, sind entweder als persistent oder als Chemikalien mit hohem Produktionsvolumen zu betrachten, und es besteht vermutlich eine Exposition von Mensch oder Umwelt. Am 08./09. November 2000 fand ein Expertenmeeting zu dieser Vorlage statt, bei dem die Kommission aufgefordert wurde, rasch einen Zeitplan für weitere Handlungsschritte vorzulegen und insbesondere bei den bisher nur als hormonell wirksam verdächtigen Stoffen die Datenlage zu vervollständigen, um baldmöglichst zu einer Einstufung zu gelangen. In der nachfolgenden Tabelle 6 sind diese Stoffe aufgeführt.

Tabelle 6: Hormonell wirksame Stoffe hoher Priorität

No	Chemical name	CAS No
1	Chlordane	12789-03-6
2	Chlordane (cis- and trans-)	57-74-9
3	Kepone (Chlordecone)	143-50-0
4	Mirex	2385-85-5
5	Toxaphene = Camphechlor	8001-35-2
6	DDT (technical) = clofenotane	50-29-3
7	p,p'-DDT = clofenotane	50-29-3
8	Tetrachloro DDT = 1,1,1,2-Tetrachloro-2,2-bis(4-chlorophenyl)ethane	3563-45-9
9	Vinclozolin	50471-44-8
10	Maneb	12427-38-2
11	Metam Natrium	137-42-8
12	Thiram	137-26-8
13	Zineb	12122-67-7
14	Gamma-HCH (Lindane)	58-89-9
15	Linuron (Lorox)	330-55-2
16	Atrazine	1912-24-9
17	Acetochlor	34256-82-1
18	Alachlor	15972-60-8
19	Styrene	100-42-5
20	Hexachlorobenzene (HCB)	118-74-1
21	Butylbenzylphthalate (BBP)	85-68-7
22	Di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP)	117-81-7
23	Di-n-butylphthalate (DBP)	84-74-2
24	2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)propan = 4,4'-isopropylidenediphenol = Bisphenol A	80-05-7
25	PCB	1336-36-3
26	PCB 153 (2,2',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl)	35065-27-1
27	PCB 169 (3,3',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl)	32774-16-6
28	PCB 47 (2,2',4,4'-Tetrachlorobiphenyl)	2437-79-8
29	PCB 77 (3,3',4,4'-Tetrachlorobiphenyl)	32598-13-3
30	PCB Aroclor 1242	53469-21-9
31	PCB Aroclor 1248	12672-29-6
32	PCB Aroclor 1254	11097-69-1

33	PCB Aroclor 1260 (Clophen A60)	11096-82-5
34	PBBS = Brominated Flame retardants = PBB (mixed group of 209 Congeners)	59536-65-1
35	1,2,3,7,8-Pentachlorodibenzodioxin	40321-76-4
36	2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (2,3,7,8-TCDD)	1746-01-6
37	2,3,7,8-TCDF	51207-31-9
38	Tributyltin compounds	
39	Tributyltin hydride	688-73-3
40	Tributyltin oxide = bis(tributyltin) oxide	56-35-9
41	2-propenoic acid, 2-methyl-, methyl ester = Stannane, tributylmethacrylate	26354-18-7
42	Methoxyethylacrylate tributyltin, copolymer	26354-18-7
43	Phenol, 2-[[tributylstannyl]oxy]carbonyl]-	4342-30-7
44	Stannane, (benzoyloxy)tributyl-	4342-36-3
45	Stannane, [1,2-phenylenebis(carbonyloxy)]	4782-29-0
46	Tributyltin naphthalate	36631-23-9
47	Stannane, tributyl-, mono(naphthenoyloxy)	85409-17-2
48	Stannane, tributyl[(1-oxo-9,12-octadecadienyl)oxy]-, (Z,Z)-	24124-25-2
49	Stannane, tributyl[(1-oxo-9-octadecenyl)oxy]-, (Z)-	3090-35-5
59	Stannane, tributyl[[[1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-decahydro-1,4°-dimethyl-7-(1-methylethyl)-1-phenanthrenyl]carbonyl]oxy]-, [1R-(1.alpha., 4a.beta., 4b.alpha., 10°.alpha.)]-	26239-64-5
51	Stannane, tributylfluoro-	1983-10-4
52	Tributyl[(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)oxy]stannane	2155-70-6
53	Tributyltin carboxylate	
54	Tributyltin naphthalate	26636-32-8
55	Tributyltin polyethoxylate	
56	Tri-n-propyltin (TPrT)	2279-76-7
57	Triphenyltin	
58	Fentin acetate = triphenyltin acetate	900-95-8
59	3,4-Dichloroaniline	95-76-1
60	Resorcinol	108-46-3

Während der Bewertung der Relevanz dieser Stoffe im Hinblick auf hormonelle Wirkung – d. h. der Einstufung in Kategorie I – weitgehend gefolgt werden kann, entbehrt die Aussonderung von sechs Kategorie I-Stoffen aufgrund vermuteter geringer Exposition einer tragfähigen Grundlage. Diese in Tabelle 7 zusammengestellten Stoffe sollten deshalb vorläufig weiter als prioritär betrachtet werden.

Tabelle 7: Kategorie I-Stoffe, die wegen vermuteter geringer Exposition nicht als prioritär angesehen werden		
1.	Amitrol	61-82-5
2.	4-tert. Octylphenol	140-66-9
3.	4-Nonylphenol	25154-52-3
4.	Nitrofen	1836-75-5
5.	Tetrabutylzinn	1461-25-2
6.	4-Nitrotoluene	99-99-0

Weiterhin sind folgende weitere Stoffe grundsätzlich als prioritär (Kategorie I) anzusehen:

Alkylphenoethoxylate (APEO)	Grund: Abbau zu Nonyl-/Octylphenol
Diuron	Grund: Abbau zu 3,4-Dichloroanilin
Phenanthren, Chrysen, Benzantracen, Dibenz[a,h]anthracen	Grund: Für diese Polyzyklischen Aromatischen Kohlenwasserstoffe liegt ein positiver <i>in-vivo</i> -Test ¹¹⁰ (Allen-Doisy-Test) auf Östrogenität bei Nagern vor.

Bei der weiteren Diskussion über diese ca. 70 Stoffe sollte zunächst geprüft werden, inwieweit auf EU-Ebene potenziell überhaupt Handlungsbedarf besteht. Nicht der Fall ist dies bei den Stoffen, die entweder bereits verboten sind (z. B. Chlordan, Mirex, DDT und Metabolite, PCBs) oder deren Emissionen als unbeabsichtigte Nebenprodukte bereits sehr weitgehenden Beschränkungen unterliegen (z. B. Polychlorierte Dioxine und Furane sowie polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)). In Tabelle 8 sind die verbleibenden Stoffe/ Stoffgruppen sowie ihr (hauptsächlicher) Anwendungsbereich zusammengestellt.

Tabelle 8			
No	Chemical name	Wichtigster Anwendungsbereich	Regelungsstatus
1	Vinclozolin	Pflanzenschutzmittel	EG-VO 3600/92; Entscheidung offen. National zugel. bis 2002
2	Maneb	Pflanzenschutzmittel	EG-VO 3600/92; Monographie noch nicht erstellt. National zugel. bis 2008
3	Metam Natrium	Pflanzenschutzmittel	National keine Zulassung In Anlage 3 der PflSchAnwendungsVO
4	Thiram	Pflanzenschutzmittel	EG-VO 3600/92; Entscheidung offen. National zugel. bis 2007 (als Beizmittel)
5	Zineb	Pflanzenschutzmittel	EG-VO 3600/92; Monographie noch nicht erstellt. National keine Zulassung
6	Gamma-HCH (Lindane)	Pflanzenschutzmittel und Schädlingsbekämpfungsmittel	<i>Pflanzenschutzmittel:</i> EG-VO 3600/92; Entscheidungsvorschlag: Keine Aufnahme in Anhang 1; National keine Zulassung <i>In Anlage 3 der PflSchAnwendungsVO;</i> <i>Schädlingsbekämpfungsmittel:</i> zugelassen nach § 18 InfSchG
7	Linuron (Lorox)	Pflanzenschutzmittel	EG-VO 3600/92; Entscheidung offen. National keine Zulassung
8	Atrazine	Pflanzenschutzmittel	EG-VO 3600/92; Entscheidung offen. National verboten (Anlage 1 der PflSchAnwendungsVO)
9	Acetochlor	Pflanzenschutzmittel	National keine Zulassung
10	Alachlor	Pflanzenschutzmittel	EG-VO 3600/92; Entscheidung offen. National keine Zulassung
11	Styrene	Industriechemikalie (Vorprodukt für Polymere)	1. Prioliste gemäß EG-AltstoffV 793/93/EG
12	Butylbenzylphthalate (BBP)	Industriechemikalie (Weichmacher)	3. Prioliste gemäß EG-AltstoffV 793/93/EG
13	Di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP)	Industriechemikalie (Weichmacher)	2. Prioliste gemäß EG-AltstoffV 793/93/EG
14	Di-n-butylphthalate (DBP)	Industriechemikalie (Weichmacher)	1. Prioliste gemäß EG-AltstoffV 793/93/EG
15	2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)propan = 4,4'-isopropylidenediphenol = Bisphenol A	Industriechemikalie (Oxidationsinhibitor, Kunststoffadditiv)	3. Prioliste gemäß EG-AltstoffV 793/93/EG

16	PBBS = Brominated Flame retardants = PBB (mixed group of 209 Congeners)	Industriechemikalie (Flammschutz)	Polybromierte Biphenyle werden in Europa nicht mehr hergestellt. ^{a)}
17	Tributyltin compounds	Biozid (Antifouling)	Gemäß ChemVerbotsV für Schiffe < 25 m Länge verboten; umfassendes nationales Verbot angestrebt (siehe Bericht März 2000)
18	Tributyltin hydride	Biozid (Antifouling)	s. o.
19	Tributyltin oxide = bis(tributyltin) oxide	Biozid (Antifouling)	s. o.
20	2-propenoic acid, 2-methyl-, methyl ester = Stannane, tributylmethacrylate	Biozid (Antifouling)	s. o.
21	Methoxyethylacrylate tributyltin, copolymer	Biozid (Antifouling)	s. o.
22	Phenol, 2-[[[(tributylstannyl)oxy]carbonyl]-	Biozid (Antifouling)	s. o.
23	Stannane, (benzoyloxy)tributyl-	Biozid (Antifouling)	s. o.
24	Stannane, [1,2-phenylenebis(carbonyloxy)	Biozid (Antifouling)	s. o.
25	Tributyltin naphthalate	Biozid (Antifouling)	s. o.
26	Stannane, tributyl-, mono(naphthenoxyloxy)	Biozid (Antifouling)	s. o.
27	Stannane, tributyl[(1-oxo-9,12-octadecadienyl)oxy]-, (Z,Z)-)	Biozid (Antifouling)	s. o.
28	Stannane, tributyl[(1-oxo-9-octadecenyl)oxy]-, (Z)-	Biozid (Antifouling)	s. o.
29	Stannane, tributyl[[[1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-decahydro-1,4°-dimethyl-7-(1-methylethyl)-1-phenanthrenyl]carbonyl]oxy]-, [1R-(1.alpha., 4a.beta., 4b.alpha., 10°.alpha.)]-	Biozid (Antifouling)	s. o.
30	Stannane, tributylfluoro-	Biozid (Antifouling)	s. o.
31	Tributyl[(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)oxy]stannane	Biozid (Antifouling)	s. o.
32	Tributyltin carboxylate	Biozid (Antifouling)	s. o.
33	Tributyltin naphthalate	Biozid (Antifouling)	s. o.
34	Tributyltin polyethoxylate	Biozid (Antifouling)	s. o.
35	Tri-n-propyltin (TPrT)	Unklar	
36	Triphenyltin	Pflanzenschutzmittel, früher: Biozid (Antifouling)	EG-VO 3600/92; Entscheidung offen. National zugel. bis 2003
37	Fentin acetate = triphenyltin acetate	Pflanzenschutzmittel	EG-VO 3600/92; Entscheidung offen. National keine Zulassung
38	3,4-Dichloroaniline	Abbauprodukt mehrerer PSM-Wirkstoffe, Industriechemikalie (Zwischenprodukt)	1. Priorliste gemäß EG-AltstoffV 793/93 EG (Risikobewertung abgeschlossen)
39	Resorcinol	Industriechemikalie	
40	Amitrol	Pflanzenschutzmittel	
41	4-tert. Octylphenol	Industriechemikalie, Ausgangs- und Abbauprodukt vor allem für Emulgatoren und Tenside	

42	4-Nonylphenol	Industriechemikalie, Gleitmittel, Ausgangs- und Abbauprodukt vor allem für Emulgatoren und Tenside	1. Prioliste gemäß EG-AltstoffV 793/93/EG (Risikobewertung abgeschlossen)
43	Nitrofen	Pflanzenschutzmittel	National verboten (Anlage 1 PflSchAnwendungsVO)
44	Tetrabutylzinn	Industriechemikalie (Zwischenprodukt für Tri-, Di- und Monobutylzinnverb.)	
45	4-Nitrotoluene	Industriechemikalie (Zwischenprodukt)	
46	Diuron	Pflanzenschutzmittel	National zugel. bis 2008 In Anlage 3 der PSM-AnwendungsVO
47	Alkylphenoethoxylate	Industriechemikalie (Emulgator, Tensid)	Nonylphenoethoxylate durch Altstoffbewertung von 4-Nonylphenol erfasst.

- a) Die wesentlichen Vertreter der strukturell ähnlichen polybromierten Diphenylether (PBDE), Penta-, Octa- und Decabromdiphenylether, werden i.R. des europäischen Altstoffprogramms gemäß EG-AltstoffV 793/93/EG derzeit prioritär bewertet.

Soweit die nähere Betrachtung dieser Stoffe eine Expositionsrelevanz ergibt, sind sie zügig zu bewerten und gegebenenfalls zu regulieren. In Tabelle 8 ist in der letzten Spalte vermerkt, ob im Rahmen der Richtlinie 91/414/EWG bzw. der Verordnung 793/93/EG bereits eine Risikobewertung vorgesehen ist. In diese Bewertungen sind die Erkenntnisse zur hormonellen Wirkung einzubeziehen.

Nicht notwendigerweise ist allerdings die hormonelle Wirkung für die Bewertung ausschlaggebend. Teilweise liegen die geschätzten oder berechneten Expositionskonzentrationen erheblich unter den Wirkkonzentrationen oder sind andere toxikologische oder ökotoxikologischen Endpunkte empfindlicher. Dann hat nach den derzeitigen Richtlinien zur Stoffbewertung die hormonelle Wirksamkeit auf das Bewertungsergebnis und damit auf die evtl. erforderlichen Reduzierungsmaßnahmen keinen Einfluss. Die Stoffe 4-Octylphenol, Resorcinol, Tri-n-propylzinn(verb.) und Nitrotoluene sind derzeit auf keiner Liste zur prioritären Bewertung. Allerdings ist nicht bekannt, ob (die den Tributylzinnverbindungen sehr ähnlichen) Tripropylzinnverbindungen überhaupt eine technische Bedeutung haben. In Bezug auf 4-Octylphenol (und die damit zusammenhängenden Octylphenoethoxylate) wird das Vereinigte Königreich im Rahmen der Erarbeitung einer Risikoreduktionsstrategie für 4-Nonylphenol eine gezielte Risikobewertung (targeted risk assessment) erarbeiten. Als Ergebnis wird erwartet, dass die für Nonylphenol vorgesehenen Maßnahmen auf Octylphenol und seine Derivate übertragen werden. Somit bleibt die Notwendigkeit, Resorcinol und 4-Nitrotoluene prioritär zu bewerten. Das Programm der internationalen Chemieindustrie (ICCA) zu prioritären Altstoffen ist zur Prüfung der Risikorelevanz der endokrinen Wirkungen nicht geeignet, da entsprechende Endpunkte dabei nicht obligatorisch angefordert werden. Es ist in diesem

Zusammenhang allerdings nochmals deutlich auf die bestehende Ineffizienz des europäischen Altstoffprogramms hinzuweisen. Bei den in Tabelle 8 aufgeführten Industriechemikalien, die in diesem Rahmen bewertet werden, sind alle Möglichkeiten zur Beschleunigung des Verfahrens zu nutzen (siehe Teil I). Um Verzögerungen zu vermeiden, sollte in Fällen, bei denen ein Abschluss der umfassenden Bewertung nicht absehbar ist, eine gezielte Risikobewertung mit dem Schwerpunkt auf hormonelle Wirkungen angestoßen werden.

Exkurs: Sind hormonelle Wirkungen *per se*, d. h. unabhängig von der Wirkkonzentration, gefährlich?

Im Rahmen von Teil I dieses Berichts sind stoffbezogene Handlungsziele beschrieben. Hiervon lautet das zweite: „*Der irreversible Eintrag von Fremdstoffen mit kanzerogenen, mutagenen und reproduktionstoxischen Wirkungen (CMR-Stoffe) in die Umwelt ist vollständig zu vermeiden. Dies gilt auch für Stoffe, deren Metabolite solche Eigenschaften haben.*“ Da derartige Stoffe in der Lage sind, irreversible Veränderungen in Organismen und Ökosystemen hervorzurufen, besteht ungeachtet der Höhe der Exposition ein Risiko, dessen Minderung anzustreben ist. Die wissenschaftliche Meinung, ob auch endokrine Disruptoren dieser Kategorie zuzuordnen sind, ist geteilt: Vielfach wird darauf verwiesen, dass in der Regel auch hormonelle Wirkmechanismen durch Überschreitung einer Schwellendosis ausgelöst werden. Sheehan et al. konnten jedoch zeigen, dass bereits geringste Dosen an exogenem Östradiol (und hydroxylierten PCB) auf Eier der Rotwangenschildkröte appliziert das Geschlechterverhältnis verschieben und kein Schwellenwert festgestellt werden kann (Sheehan, 1999).¹¹¹ Ein bereits aktiviertes System wird beeinflusst. Dies würde bedeuten, dass hormonell wirksame Stoffe ähnlich wie z. B. genotoxische Stoffe zu behandeln sind. Bei sehr wenigen Stoffen sind bisher endokrine Wirkungen im Niedrigdosisbereich nachgewiesen worden. Eine völlige Abkehr vom Konzept des Expositions-Wirkungs-Vergleichs zur Beschreibung des Risikos ist aus Sicht des Umweltbundesamtes bei hormonell wirksamen Stoffen zurzeit nicht ausreichend begründet. Die bestehenden Hinweise geben Anlass, die Niedrigdosiseffekte besonders zu prüfen.

Für eine besondere Vorsicht bei der Bewertung hormoneller Wirkmechanismen sprechen außerdem folgende Argumente:

- Hormonell vermittelte Effekte treten häufig mit besonderer Empfindlichkeit in bestimmten Lebensstadien, z. B. pränatal, auf. Nicht notwendigerweise werden bei den bisher erfolgten Untersuchungen diese Lebensstadien abgedeckt.

- Es gibt Hinweise, dass Konzentrations-(Dosis-)-Wirkungs-Beziehungen bei hormonellen Effekten nicht immer monoton steigend sind, d. h. unterhalb eines Bereiches ohne Wirkung treten wiederum Effekte auf (U-Form). Derartige Beziehungen werden in der Pharmakologie zuweilen beobachtet. Allerdings existieren bisher nur wenige Daten, die diese Art einer Chemikalienwirkung belegen. Es wird vermutet, dass solche Kurven multiple Wirkungsmechanismen wie Homöostase oder die Aktivierung von kompensatorischen oder schützenden Reaktionen zugrunde liegen.¹¹² Schilddrüsenaktive Wirkungen von TCDD und die östrogene Aktivität von Bisphenol A können hier als Beispiele für derartige Dosis-Wirkungskurven genannt werden.
- Synergistische Wirkungen, d. h. mehr als additive, sich gegenseitig verstärkende Wirkungen könnten bei hormonell wirksamen Stoffen verbreitet sein. Nach dem Widerruf von Mc Lachlan¹¹³ gibt es allerdings keine stichhaltigen Hinweise, dass hormonelle Wirkungen sich hierin signifikant von anderen Wirkungen unterscheiden. Additive Wirkungen sind beim Vorliegen gleicher Wirkmechanismen allerdings wahrscheinlich, was bedeutet, dass Stoffe auch unterhalb ihrer individuellen Schwellendosis einen Beitrag zur Gesamtwirkung leisten können.

Ansichts der derzeit noch sehr lückenhaften Erkenntnislage zu hormonellen Wirkmechanismen ist vorläufig folgende differenzierte Vorgehensweise bei der Bewertung angemessen:

- Stoffe, die hormonell wirksam und persistent sind, stellen unabhängig von Emissionsmengen ein Risiko dar, wenn sie in die Umwelt eingetragen werden. Angesichts der hohen Bewertungsunsicherheiten ist ein langfristiger Verbleib in der Umwelt mit Langzeitfolgen nicht auszuschließen. Entsprechende Aussagen in Teil I in Bezug auf die Eigenschaftskombinationen persistent/bioakkumulierbar und persistent/hochmobil werden damit ergänzt.
- Stoffe, die hormonell wirksam, aber nicht persistent sind, stellen ein Risiko in Abhängigkeit von ihrer gemessenen oder errechneten Exposition dar. Allerdings geben die offenen Bewertungsfragen Anlass, höhere Sicherheitsfaktoren oder "margins of safety" (MOS) bei der Ableitung von PNEC- oder TDI-Werten anzuwenden.

Eine grundsätzliche Abkehr vom Konzept des Expositions-Wirkungs-Vergleichs wie bei genotoxischen Stoffen ist zurzeit nicht ausreichend begründet.

Das hier skizzierte Bewertungskonzept soll bei der Fortschreibung europäischer Bewertungsrichtlinien (z. B. TGD) vorgeschlagen werden.

4.3 *Hormon-Arzneimittel*

Nicht nur Umweltchemikalien, die hormonell wirksam sind (Xenohormone), sondern auch Hormonarzneimittel werden in die Umwelt eingetragen. Insbesondere sind hier Östrogene zu nennen, die als Kontrazeptiva sowie als Hormonersatztherapeutika sowohl Menschen als auch Tieren verabreicht werden.

In den letzten Jahren wurde vermehrt auf die grundsätzliche Problematik der Umwelteinträge von Arzneimitteln hingewiesen. Arzneimittel treten verbreitet in Konzentrationen im Bereich von 0,01 µg/l bis zu mehr als 1 µg/l in Kläranlagen und kleineren Vorflutern auf. Von den hormonell wirksamen Arzneimitteln wurde insbesondere das synthetische Östrogen 17α-Ethinylestradiol in Kläranlagenabläufen und Fließgewässern, aber auch in Klärschlamm und Fischen gefunden. Aufgrund eines Beschlusses der 51. Umweltministerkonferenz 1998 (UMK) sollen Belastungen durch Arzneistoffe in der Umwelt sowie die maßgeblichen Eintragspfade in einem bundesweit abgestimmten Untersuchungsprogramm der Länder erfasst werden. Aus der Gruppe der Steroidhormone werden hierbei voraussichtlich je drei natürlich vorkommende und synthetische Östrogene einbezogen werden.

Repräsentative Daten zu verabreichten Mengen an Hormonarzneimitteln im Human- und Veterinärbereich liegen zurzeit noch nicht vor. Die in Deutschland verabreichten Mengen an 17 α-Ethinylestradiol werden auf nur ca. 50 kg/a geschätzt.¹¹⁴

Eine Zusammenstellung der gemessenen Konzentrationen von östrogenen Wirkstoffen aus Arzneimitteln in Kläranlagenabläufen zeigt, dass die Konzentrationen im Mittel ca. 1 ng/l beträgt; für das natürliche Östron wurden maximal 70 ng/l gemessen.

In 15 untersuchten Fließgewässern wurde nur Östron mit maximal 1,6 ng/l gefunden.¹¹⁵ Noch nicht vollständig publizierte Untersuchungen des Fraunhofer-Instituts in Schmallenberg bezüglich der Wirkungen östrogenen Substanzen (17β-Östradiol, Ethinylestradiol) im Rahmen von Multigenerationsstudien bei umweltrelevanten Konzentrationen haben für die Reproduktion von *Danio rerio* (Zebrafisch) folgendes ergeben: Während die verwendeten Ethinylestradiol-Konzentrationen praktisch keinen Einfluss auf das Überleben der Embryos, Schlupfrate und Geschlechterverhältnis hatten, wurde bei 1,1 ng/l eine signifikante Abnahme der Befruchtungsrate durch Störungen der physiologischen Prozesse in den männlichen Tieren beobachtet. Für diesen als empfindlichsten identifizierten Endpunkt wird ein NOEC von 0,3 ng/l abgeleitet.¹¹⁶

Aufgrund dieser vorläufigen Untersuchungsergebnisse kann gefolgert werden, dass die vergleichsweise sehr niedrigen Umweltkonzentrationen von Ethinylestradiol im unteren ng/l-Bereich häufig bereits oberhalb o. g. Wirkungsschwellen bezüglich der Reproduktion von Fischen liegen dürfte. Ein deutlicher Einfluss von Hormonarzneimitteln auf die in Umweltmedien beobachteten Effekte (Kapitel 3) ist nach diesen Daten wahrscheinlich, wenn auch derzeit nicht zu quantifizieren. Es ist außerdem zu erwarten, dass verschiedene Umweltorganismen sehr unterschiedlich reagieren. Als Beispiel mag dienen, dass Goldfischweibchen mittels des in das Außenmedium abgegebenen Östrogens 17α , 20β -Dihydroxy-4-pregnen-3-on Männchen anlocken (Urich, 1990).¹¹⁷

Auf der Grundlage der derzeitigen Regelungen zum Schutz der Umwelt im Rahmen der Zulassungen für Arzneimittel werden zumindest im Bereich der Humanarzneimittel mittelfristig keine emissionsmindernden Maßnahmen zu erwarten sein, da diesbezügliche Auflagen nicht praktikabel sind oder eine Versagung der Zulassung von Kontrazeptiva oder von Hormonersatztherapeutika aus Umweltgründen unrealistisch ist. Vielmehr sollte geprüft werden, ob sich Verabreichungsformen, Dosierungen etc. von Arzneimitteln mit Umweltisiko so verändern und weiterentwickeln lassen, dass Umwelteinträge gemindert werden. Ferner wäre zu untersuchen, ob durch Fortentwicklung und Einsatz moderner Abwasserreinigungstechnologie eine verbesserte Eliminierung erreicht werden kann.

4.4 Phytoöstrogene

Phytoöstrogene sind natürliche Substanzen in Pflanzen, die über die Nahrung aufgenommen werden können. Die östrogenartigen Substanzen pflanzlicher Herkunft lassen sich – chemisch betrachtet – in zwei Hauptgruppen einordnen: die Flavonoide (z. B. Genistein, Coumestrol u. a.) und Lignane. Soja ist bei weitem die größte Quelle für Pflanzenöstrogene; es findet in der Nahrungsmittelindustrie in vielen Fällen als Proteinquelle Verwendung. Dies gilt auch für die Produktion von Milchersatzstoffen in Babynahrung.

Von einigen Phytoöstrogenen, z. B. Isoflavonen, ist bekannt, dass sie eine antikanzerogene und damit für die Gesundheit positive Wirkung haben. Wenig wusste man bisher über die Auswirkungen einer Humanexposition durch Nahrungsaufnahme von Phytoöstrogenen wie Coumestrol oder Genistein während kritischer Phasen der prä- und perinatalen Entwicklung und während der Kindheit. In einer neueren Studie¹¹⁸ hat sich nun gezeigt, dass Söhne von Frauen, die sich während der Schwangerschaft vegetarisch ernährten, ein fünffach höheres Risiko einer genitalen Fehlbildung hatten als Söhne von Frauen mit einer gemischten Ernährungsweise. Die Autoren sehen durch diesen Befund die These gestützt, dass

Phytoöstrogene einen schädigenden Einfluss auf das sich entwickelnde männliche Genitalsystem haben. Weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet sind dringend erforderlich.

Aus dem landwirtschaftlichen Bereich ist eine Vielzahl von Fällen dokumentiert, bei denen es durch Fehler bei der Zusammenstellung des Futters oder bei frei gehaltenem Weidevieh durch übermäßige Aufnahme von Phytoöstrogenen zu erheblichen Verlusten gekommen ist. Beispielsweise wurden bei weiblichen Schafen in Australien und Neuseeland sowie Finnland und Israel Reproduktionsschäden bekannt, die auf die Aufnahme von Pflanzen mit hohen Anteilen an Phytoöstrogenen (z. B. Roter Klee) zurückgeführt werden konnten. Die Humanrelevanz dieser Daten ist unklar.

In der Landwirtschaft wird die nach langer Winterstallhaltung zu Beginn der Weidezeit einsetzende deutlichere Ausprägung der Brunst sowie die Zunahme der Konzeptionsrate und der Milchleistung vermutlich durch Phytoöstrogene in gewissen Leguminosen und Gräsern günstig beeinflusst. Andererseits können Kohl und Sumpfschachtelhalm nach längerer Verfütterung zu Fruchtbarkeitsstörungen beim weiblichen Rind führen.¹¹⁹

In der öffentlichen Diskussion um die Risikobewertung hormonell aktiver Umweltchemikalien wird oft auf die täglichen Aufnahmemengen von Phytoöstrogenen verwiesen. Manche Wissenschaftler behaupten, dass hormonell aktive Umweltchemikalien gegenüber Pflanzenstoffen mit hormoneller Wirkung hinsichtlich Aufnahmemenge und Wirkung (auf der Basis ihrer relativen hormonellen Aktivität *in vitro*) vernachlässigt werden können. Hierzu ist festzustellen, dass ein Vergleich von Umweltchemikalien mit Phytoöstrogenen – auf der Basis ihrer relativen Potenzen (Östrogenität) *in vitro* – nicht hinreichend ist für die quantitative Risikobeurteilung. Für eine Risikobewertung ist eine differenzierte Expositionsbetrachtung notwendig; hierbei stellt die Aufnahmemenge lediglich eine von vielen Teilgrößen dar. Eine vergleichende Risikoabschätzung allein auf der Basis von „Aufnahmemenge“ und „Wirkungsstärke *in vitro*“ ist daher wissenschaftlich nicht tragfähig.

Für eine Risikobewertung müssen die notwendigen Expositions- und Wirkungsangaben (*in vivo*) berücksichtigt werden. Diese sind im Einzelfall sehr unterschiedlich, weshalb auf ganze Stoffgruppen pauschal abhebende Angaben nicht möglich sind, zumal auch die Phytoöstrogene selbst hinsichtlich wichtiger Expositions- und Wirkungsfaktoren eine sehr inhomogene Stoffgruppe bilden.

Bei einer vergleichenden Bewertung müssen folgende Expositionsfaktoren berücksichtigt werden: Quellen und Vorkommen in der Umwelt, Expositionswege, Aufnahmemengen, Konzentrationen in der Umwelt, Konzentrationen in Organismen, Abbauverhalten, Bioakkumulation und Geoakkumulation.

Wirkungsseitig sind es die Bereiche: Wirkungsmechanismus, Bioverfügbarkeit, Metabolisierung, Ausscheidungswege und –geschwindigkeit, Speicherung, Toxikodynamik und Wirkungsstärken. Gegen einen einfachen Risikovergleich von Phytoöstrogenen und Umweltchemikalien sprechen vor allem:

- Im Gegensatz zu einigen Industriechemikalien gibt es bei Phytoöstrogenen – sowohl bei Coumestrol als auch bei Genistein – keine Hinweise für eine Geo- oder Bioakkumulation. Sie werden im Gegenteil leicht metabolisiert.
- Hinsichtlich des Abbauverhaltens gibt es für Phytoöstrogene keine Hinweise auf Persistenz in der Umwelt im Gegensatz zu mehreren hormonell wirksamen Umweltchemikalien.
- Die Wirkmechanismen von Phyto- und Xenoöstrogenen sind nicht immer gleich, d. h. auch wenn man interne Körperkonzentrationen vergleicht, ist eine Bewertung allein auf der Grundlage der unterschiedlichen Bindungsstärken an Hormonrezeptoren nicht zielführend.

Nach dem bisherigen Kenntnisstand ist allerdings nicht auszuschließen, dass die Konzentrationen von Phytoöstrogenen in der Nahrung oder in der Umwelt im Bereich der Wirkungen liegen können. Dies gilt insbesondere für Personen mit besonderen Ernährungsgewohnheiten (z. B. Vegetarier mit hohem Soja-Anteil in der Diät) oder beruflich exponierte Personen (z. B. Hopfenpflückerinnen). Auch im Umweltbereich sind relevante Konzentrationen, z. B. in Abwasser von Zellstofffabriken, als Auslöser für Störungen bei standorttreuen aquatischen Organismen gut dokumentiert.

Insgesamt bedarf das Vorkommen und die Wirkung von Phytoöstrogenen in Umwelt und Nahrung weiterer sorgfältiger Beobachtung. Eine Bewertung des östrogenen Potenzials von Xenobiotika mittels eines einfachen, relativen Wirkungsvergleichs mit Phytoöstrogenen ist aber wissenschaftlich nicht tragfähig.

5. Maßnahmen

In Teil I sind Vorschläge unterbreitet, wie die Stoffbewertung und –management der Europäischen Union effizienter gestaltet und stärker am Vorsorgeprinzip ausgerichtet werden können. Im Hinblick auf hormonell wirksame Substanzen sind folgende Aspekte besonders hervorzuheben:

- Bei ausreichend begründetem Verdacht sind notwendige Regulierungsmaßnahmen ggf. vorläufig zu ergreifen, auch wenn noch offene Fragen zu klären sind.
- Die Substitutionspflicht gemäß § 16 Abs. 2 GefStoffV sollte auf umweltbezogene Risiken erweitert werden.
- Negativlisten besonders kritischer, aber noch nicht regelungsrelevanter Stoffe sollten zur Verbesserung der Information von Anwendern, Verbrauchern und Öffentlichkeit kommuniziert werden.
- Basisdaten für Stoffe mit einem Produktions-/Verkehrungsvolumen > 1000 t/a (und nachfolgend geringeren Verkehrungsmengen) sind zu festgelegten Zeitpunkten vorzulegen. Diese Basisdaten sollten Angaben zu wichtigen Endpunkten hinsichtlich hormoneller Wirksamkeit umfassen. (Dies ist auch für Biozid-Produkte gemäß EG-Verordnung 1896/2000 zu fordern).
- Stoffe sollten möglichst zu Gruppen mit ähnlichen Struktur- und Wirkungsmerkmalen zusammengefasst werden, um gemeinsame Bewertungen und ggf. daraus folgende Maßnahmen ausführen zu können.
- Aussagekräftige Expositionsdaten, auch zu so genannten "Down-stream users", werden benötigt.
- International arbeitsteilige Monitoringprogramme sollten zur gezielten Erfassung von Umweltbelastungen durch (hormonell wirksame) Stoffe genutzt werden.
- Die Bewertungsgrundlagen sind (auch im Hinblick auf die Bewertung hormoneller Wirkungen) fortzuentwickeln.

5.1 *Allgemeine (nicht auf bestimmte Stoffe bezogene) Maßnahmen*

In Bezug auf hormonell wirksame Stoffe erscheinen hieraus sowie aus den Darlegungen in den vorausgehenden Kapiteln folgende Maßnahmen prioritär:

- Validierung und Fortentwicklung von Testverfahren zur Ermittlung hormoneller Wirkungen: Die Standardisierung von Testverfahren im Rahmen der OECD ist ein wesentlicher und unerlässlicher Schritt, um systematisch Stoffe prüfen zu können, ob sie bezüglich ihres endokrinen Potenzials gefährliche Merkmale haben. Die Ergänzung der bisher ausgewählten Verfahren durch Methoden bei Wirbellosen ist vordringlich.

- Aufnahme solcher Prüfanforderungen in das Anmeldeverfahren für Neustoffe und die Zulassungsverfahren für Pflanzenschutzmittel und Biozide.
- Vordringliche Überprüfung der zahlreichen Stoffe, bei denen sich aufgrund von *in vitro*-Tests Hinweise auf hormonelle Aktivität ergeben haben, durch valide *in vivo*-Tests. Bei der Prioritätenauswahl zu weitergehenden Untersuchungen sollten die Expositionsrelevanz, die Persistenz und Erkenntnisse zur Toxikokinetik herangezogen werden. (Hinweis: Auch ohne Abschluss der Standardisierungsbemühungen der OECD stehen bereits heute valide *in vivo*-Verfahren zur Verfügung, um den Verdacht auf hormonelle Wirkung zu erhärten oder zu widerlegen.)
- Überprüfung und Fortentwicklung der Bewertungsgrundsätze für Industriechemikalien (TGD) und Pflanzenschutzmittel. Insbesondere ist hier anzustreben, dass in Bezug auf hormonelle Endpunkte höhere Sicherheitsfaktoren (Vorschlag: zusätzlicher Faktor von 2 bis 5) vereinbart werden. Falls solche Stoffe zusätzlich persistent sind, ist aufgrund des bestehenden Langzeitrisikos eine Substitution aller umweltoffenen Anwendungen anzustreben.
- Stoffe, deren endokrines Potenzial *in vivo*-Tests festgestellt wurden, bei denen aber die Datenlage (noch) nicht zu ordnungsrechtlichen Beschränkungs- und Verbotsmaßnahmen ausreicht, sollten in Form von Listen bekannt gemacht werden. Für darin genannte Stoffe sollte eine Substitutionspflicht gemäß § 16 Abs. 2 GefStoffV gelten. Auch für Verdachtsstoffe kann eine Listung einen Anreiz zur Substitution geben. Außerdem ist zu prüfen, ob für endokrine Disruptoren eine eigene Gefahrenkennzeichnung geschaffen werden soll.
- Bestehende chemisch-analytische Monitoringprogramme sollten gezielt fortentwickelt werden, um repräsentative Daten zur Exposition mit hormonell wirksamen Stoffen zu erhalten.
- Zur Erfassung der Gesamtbelastung von Ökosystemen mit endokrinen Disruptoren sind die chemisch-analytischen Monitoringprogramme durch ein biologisches Monitoring bei Organismen (z. B. Geschlechterverhältnisse, Vitellogeningehalt) sowie durch chemisch/biologische Kombinationsmethoden ("wirkungsspezifische Analytik") zu ergänzen.
- Zur Beurteilung der Wirkungen auf den Menschen sollte im Rahmen der Umweltprobenbank ein perinatales Archiv aufgebaut werden (Muttermilch-, Plazenta-,

Nabelschnurblutproben), um später das Maß der Belastung mit heute noch nicht als wirksam erkannten Stoffen feststellen und um Wirkungsdaten interpretieren zu können.

- Der Aufbau eines nationalen Fehlbildungsregisters sollte im Rahmen des Aktionsprogramms Umwelt und Gesundheit (APUG) vorangetrieben werden.

5.2 *Stoffbezogene Maßnahmen*

5.2.1 *Pestizide und Biozide*

Generell ist festzustellen, dass *Pflanzenschutzmittel* im Hinblick auf Umweltwirkungen am umfassendsten untersucht werden. Gemäß § 15 Abs. 1 Nr. 3 PflSchG müssen endokrine Wirkungen von Pflanzenschutzmitteln bei der Zulassung im Rahmen der Prüfung auf sonstige nicht vertretbare Auswirkungen ausdrücklich berücksichtigt werden. Entsprechend hoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass aus den eingereichten Prüfunterlagen erkennbar wird, ob ein begründeter Verdacht auf endokrine Wirkungen besteht. Die künftig zur Verfügung stehenden OECD-Testverfahren, die gezielt hormonelle Wirkaktivitäten erfassen, sollten in das Prüfprogramm inkorporiert werden. Zahlreiche in Kapitel 4.2 aufgeführte Wirkstoffe mit endokriner Aktivität sind in Deutschland nicht mehr zugelassen. Die noch zugelassenen Stoffe werden im europäischen Wirkstoffprogramm bewertet. Dabei sollten die hormonellen Wirkungen besonders beachtet werden. Ein besonderes Augenmerk ist dabei den Wirkstoffen zu widmen, bei denen die Zielvorgaben für Oberflächengewässer häufig überschritten werden.¹²⁰ Bei den meisten der noch zugelassenen Wirkstoffe ist allerdings festzustellen, dass andere Endpunkte empfindlicher sind als die endokrine Wirksamkeit (selbst falls man dafür erhöhte Sicherheitsfaktoren berücksichtigt). Insofern wird die endokrine Wirkung in der Regel nicht die Zulassung für bestimmte Anwendungen in Frage stellen. Nach derzeitiger Datenlage gilt dies auch (noch) für Triphenylzinn als Fungizid im Kartoffelanbau. Hier sind jedoch weitergehende Prüfungen notwendig.

Bei *nichtagrarischen Bioziden* ist der Umfang der vorzulegenden Untersuchungen gemäß EG-Biozid-RL noch nicht endgültig festgelegt. Es ist in jedem Fall darauf zu achten, dass hormonelle Endpunkte einbezogen werden. Von besonderer Wichtigkeit sind hier die Tributylzinnverbindungen, insbesondere deren Verwendung in Antifouling-Anstrichen. Ein Totalverbot und eine strikte Begrenzung von Tributylzinn in Dibutylzinnverbindungen nach dem Stand der Technik, zunächst auf nationaler Ebene, sind anzustreben. Tetrabutylzinn, das Zwischenprodukt zur Herstellung von Tri-, Di- und Monobutylzinnverbindungen, ist den Ergebnissen des Expertenhearings von UBA und BgVV im März 2000 zufolge kaum

expositionsrelevant. Es wurde nur im Schwebstoff und Sediment der Mulde, im Abstrom eines Herstellers, in erhöhter Konzentration gemessen.

5.2.2 Arzneimittel

Arzneimittel werden vor der Zulassung intensiv geprüft. Insoweit liegen (nicht nur bei Hormonarzneimitteln) bei Zulassung auch Erkenntnisse zur hormonellen Aktivität vor. Diese beschränken sich allerdings auf den Human-/Säugetierbereich. Bei der Umweltprüfung von Veterinärarzneimitteln, an der das Umweltbundesamt beteiligt ist, liegen Daten zur hormonellen Aktivität gegenüber Umweltorganismen in der Regel nicht vor. Humanarzneimittel werden mangels europäischer Ausführungsleitlinien derzeit noch nicht hinsichtlich Umwelt Risiken bewertet. Hier herrscht deutlicher Nachholbedarf. Außerdem sind Daten über Einsatzmengen und Verabreichungswege von Human- und Tierarzneimitteln zu erheben. Auch auf das Bund-/Länderuntersuchungsprogramm zum Vorkommen von Arzneimittelwirkstoffen in der Umwelt ist hinzuweisen. Hormon-Arzneimittel sind Bestandteil des Programms, so dass zu hoffen ist, dass sich der Einfluss von Hormonarzneimittelrückständen auf verschiedene Beeinträchtigungen künftig besser einschätzen lässt.

5.2.3 Industriechemikalien

Bei *Neustoffen* werden in der Grundstufe entsprechend dem Mengenschwellenkonzept keine Untersuchungsergebnisse vorgelegt, die Rückschlüsse auf ein endokrines Wirkpotenzial zuließen. Erst ab Stufe 1 liegen Daten vor, aus denen sich ggf. Hinweise auf derartige Wirkungen ableiten lassen. Sobald die Standardisierung und Validierung der OECD-Prüfmethoden für endokrine Wirkungen abgeschlossen ist, sollten diese in die Prüfanforderungen für Neustoffe aufgenommen werden mit dem Ziel, zumindest ab Stufe 1 derartige Wirkungen erkennen und abklären zu können.

Bei *Altstoffen* herrscht generell ein eklatanter Datenmangel zu Wirkungen und Verhalten von Stoffen (siehe Teil I). Sind Stoffe aufgrund der bestehenden Datenlage verdächtig, endokrine Disruptoren zu sein und ist dies ggf. entscheidungsrelevant, können offene Fragen durch zusätzliche Untersuchungen geklärt werden. Diese sind von den Herstellern innerhalb bestimmter Fristen vorzulegen. Werden diese Fristen überschritten oder wird durch die weitergehenden Untersuchungen der Verdacht bestätigt, sind die Stoffe auf einer Negativliste bekannt zu geben, verbunden mit der Aufforderung an Anwender, auf diese Stoffe freiwillig zu verzichten.

Die überwiegende Anzahl der in Kapitel 4.2 aufgeführten Industriechemikalien wird in den ersten drei Prioritätslisten des europäischen Altstoffprogramms genannt. Im Rahmen der Erarbeitung der Risikobewertungen werden auch die vorliegenden Erkenntnisse zur hormonellen Wirkung einbezogen. Sie sind aber nur dann entscheidungsrelevant, wenn nicht andere Wirkungen empfindlicher sind. Stoffe, die auf europäischer Ebene bewertet werden, entziehen sich – von eng begrenzten Ausnahmen abgesehen – nationalen Regulierungsmaßnahmen. Der Beitrag Deutschlands sollte so aussehen, dass im Rahmen der Risikobewertung auf die Berücksichtigung endokriner Wirkpotenziale geachtet und auf die rasche Umsetzung evtl. notwendiger Regulierungsmaßnahmen gedrungen wird. Sollten hierbei nicht zu rechtfertigende Verzögerungen auftreten, sollte Deutschland vorhandene nationale Spielräume – ggf. im Verein mit anderen EU-Staaten – nutzen, um dadurch Maßnahmen auf europäischer Ebene zu beschleunigen.

4-Octylphenol, 4-Nitrotoluol und Resorcinol werden nicht im europäischen Altstoffprogramm genannt. 4-Nitrotoluol und Resorcinol sollten unverzüglich und vordringlich im Rahmen des europäischen Altstoffprogramms einer gezielten Risikobewertung (targeted risk assessment) nach § 12 (2) AltstoffV 793/93/EG unterzogen werden, wobei das endokrine Wirkpotenzial zu klären und die Expositionssituation zu evaluieren ist. Die Hersteller sollten kurzfristig aufgefordert werden, den Anfangsverdacht, dass minderungsbedürftige Umweltrisiken bestehen, zu widerlegen; andernfalls vorläufige Beschränkungsmaßnahmen auf europäischer oder – bei Verzögerungen im europäischen Prozess – auf nationaler Ebene ergriffen werden. 4-Octylphenol ist in Zusammenhang mit anderen Alkylphenolen/Alkylphenoethoxylaten zu sehen.

Bereits 1997 hat das Umweltbundesamt nationale Maßnahmen gemäß § 17 ChemG in Bezug auf *Alkylphenole* und *Alkylphenoethoxylate* (Alkyl = Butyl/C4 bis Nonyl/C9) vorgeschlagen, da trotz freiwilliger Selbstverpflichtung nach wie vor ein erhebliches Umweltrisiko besteht und ein Abschluss der sich auf 4-Nonylphenol beschränkenden Risikobewertung zum damaligen Zeitpunkt nicht erkennbar war. In seiner EntschlieÙung vom August 1999 (BT-Drucksache 14/1471) hat der Deutsche Bundestag die Bundesregierung aufgefordert, die Selbstverpflichtung der Wasch- und Reinigungsmittelindustrie betreffs des Einsatzes von Alkylphenoethoxylaten zu überprüfen, eine Gesamtlösung für Alkylphenole und Alkylphenoethoxylate anzustreben und die erforderlichen Beschränkungsmaßnahmen und Verbote unverzüglich auf nationaler Ebene zu erlassen, um somit ein EU-weites Handeln zu beschleunigen. Der Verbrauch an APEO in Wasch- und Reinigungsmitteln ist aufgrund einer freiwilligen Selbstverpflichtung im Vergleich zu den 80er-Jahren um etwa 90 % zurückgegangen, was als großer Erfolg zu werten ist. Gleichwohl sind nach wie vor beachtliche Restmengen von vermutlich mehr als 100 t/a auf dem Markt, insbesondere von Unternehmen aus dem Ausland und solchen, die nicht Mitglied der deutschen Industrieverbände sind, so

dass es weiterer Maßnahmen bedarf, um die Erfolge der Vereinbarung dauerhaft zu sichern. Als Ergebnis einer Anhörung durch das Umweltbundesamt im Juni und Dezember 1998 wurde unter anderem festgestellt, dass für einen Großteil der Einträge von APEO in die Umwelt der diffuse Eintrag über den Verwendungs-/Produktbereich verantwortlich gemacht werden muss. Eine Quantifizierung der Mengen und Emissionen auf dieser Ebene ist jedoch mangels eines geeigneten Produktregisters nicht möglich. Inzwischen ist die europäische Risikobewertung zu 4-Nonylphenol mit dem Ergebnis abgeschlossen, dass Umweltrisiken in zahlreichen Verwendungsbereichen bestehen (allerdings basierend auf der hohen Daphnientoxizität – die unterschiedliche Ursachen haben kann - und nicht aufgrund des endokrinen Wirkpotenzials). Eine Risikominderungsstrategie wird derzeit von UK erarbeitet. Gegenüber 1997 ist erreicht worden, dass die Nonylphenolethoxylate und deren Abbauprodukte (insbesondere NP1EO und NP2EO) mitberücksichtigt werden. Nicht einbezogen werden allerdings Alkylphenol(ethoxylat)e mit kürzeren Alkylketten (C4 bis C8). Es wurde jedoch beschlossen, dass UK im Rahmen der Erarbeitung der Risikominderungsstrategie eine gezielte Bewertung von 4-Octylphenol(ethoxylat)en vornimmt. Dies lässt auf rasches Handeln auf europäischer Ebene hoffen. Sollte sich diese Erwartung nicht bestätigen, ist entsprechend der Bundestagsentschließung zunächst auf nationaler Ebene zu handeln. Die Bedeutung der noch kürzerkettigen Alkylphenole ist noch näher zu prüfen. Als Ergebnis der Anhörung vom Juni 1998 ist festzustellen, dass 4-tert-Butyl- und 4-tert-Amylphenol weniger zu Ethoxylaten weiterverarbeitet werden, sondern vielmehr im Kunststoffbereich (z.B. für Phenolharze und -lacke) Verwendung finden. Die Industrie ist aufzufordern, hierzu aussagekräftige Bewertungsdaten vorzulegen. (Hinweis: Im Rahmen der Stoffliste für die Wasser-Rahmenrichtlinie wird derzeit die Aufnahme von Decylphenol diskutiert, das – soweit relevant – in die Stoffgruppe einbezogen werden sollte.)

Die Alkylphenol(ethoxylat)e sind ein Musterbeispiel, wie der einzelstoffbezogene Ansatz des europäischen Chemikalienprogramms an seine Grenzen stößt und zu einer tendenziellen Unterschätzung des Risikos führt. Die Alkylphenole und ihre ethoxylierten Derivate kommen gemeinsam in der Umwelt vor und wirken dort gemeinsam. Es ist deshalb ein Stoffgruppenansatz bei der Risikobewertung anzustreben. Das Modell der Konzentrationsadditivität ist dazu geeignet, in solchen Fällen angewendet zu werden und der gleichen Wirkungsweise Rechnung zu tragen.^{121,122} Dieser Bewertungsansatz ist auszuarbeiten und bei der derzeit laufenden Revision des TGD zu implementieren.

Über eine aktive, kritische und auf rasche Beschlüsse drängende Begleitung der Aktivitäten auf europäischer Ebene hinaus ist von deutscher Seite in Bezug auf Alkylphenol(ethoxylat)e

- zu prüfen, inwieweit sich für kürzerkettige Alkylphenole (Butyl bis Heptyl) – evtl. auch für das längerkettige Decylphenol – zusätzlicher nationaler Handlungsbedarf (ggf. Verbotsverordnung nach § 17 ChemG) ergibt;
- zu klären, ob sich unter Anwendung eines *stoffgruppenbezogenen* Bewertungsansatzes (Konzentrationsadditivität) bei Nonyl- und Octylphenol ein weitergehender Handlungsbedarf ergibt als nach der derzeitigen *Einzelstoffbetrachtung*.

In den letzten Jahren wurde in der wissenschaftlichen Öffentlichkeit teilweise erbittert darüber diskutiert, ob die von der Arbeitsgruppe vom Saal gefundenen Niedrigdosiseffekte von *Bisphenol A* (verfrühte Pubertät, verringerte Spermaproduktion, Vergrößerung der Prostata, verändertes Verhalten von Mäusen) im Bereich weniger $\mu\text{g/kg KGW}$ so verlässlich sind, dass eine Risikobewertung auf ihnen aufgebaut werden kann.^{20,123,124,125} Die Arbeitsgruppe von Ibrahim Chahoud am Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie der FU Berlin^{126,127} sowie eine US-Forschungsgruppe¹²⁸ konnten inzwischen ebenfalls bei Ratten Effekte im Niedrigdosisbereich (20 bis 100 $\mu\text{g/kg KGW}$) bei männlichen und weiblichen Nachkommen zeigen. Versuche von Oehlmann mit Vorderkiemenschnecken der Art *Marisa cornuarietis* ergaben Hinweise auf Effekte bei der ungewöhnlich niedrigen Konzentration von unter 1 $\mu\text{g/l}$.¹²⁹ Große Unsicherheiten bestehen auch im Hinblick auf die Exposition. Die von den Herstellern erhältlichen Angaben ergeben kein geschlossenes Bild, wo dieser Stoff verwendet/emittiert wird und welche Risiken damit verbunden sind. Der vorliegende europäische Risikoberichtsentwurf von UK zeigt bereits Umweltrisiken und Handlungsbedarf in einigen Verwendungsbereichen auf. In Gesprächen mit der Industrie hat das Umweltbundesamt das Expositionsmuster von Bisphenol A näher untersucht. Hierbei wurden insbesondere die Verwendungen in Thermopapier sowie als Zusatzstoff in PVC (Antioxidans/Inhibitor) als kritisch erfasst. Die von der europäischen PVC-Industrie verkündete Selbstverpflichtung von März 2000 umfasst keine Zusagen im Hinblick auf Bisphenol A. Weiterhin werden Verwendungen in der Landwirtschaft geprüft, da der Stoff in Gülle gefunden wurde. Dieser Befund wird allerdings noch überprüft. In Bezug auf diesen bereits seit Jahren in der Diskussion befindlichen Stoff wird empfohlen:

- Rascher vorläufiger Abschluss der europäischen Risikobewertung mit dem Ziel, unverzüglich Risikominderungsmaßnahmen in den Bereichen zu ergreifen, wo bereits heute ein PEC/PNEC-Verhältnis > 1 besteht und eine rasche Klärung offener Fragen nicht erwartet werden kann (siehe RAR-draft vom Juni 2000).
- Aktive Beteiligung an einem Forschungsprogramm, das zur Klärung der offenen Fragen in Bezug auf östrogene Wirkungen im Niedrigdosisbereich (sowohl bei Wirbeltieren als auch bei Wirbellosen) beiträgt.

- Überprüfung/Revision der vorläufigen europäischen Risikobewertung, wenn umfassende Daten zur Exposition und Wirkung im Niedrigdosisbereich vorliegen.

6. Literature

- 1 Degen, G.H., Foth, H., Kahl, R., Kappus, H., Neumann, H.G., Oesch, F., Schulte-Hermann, R. (1999) Hormonell aktive Substanzen in der Umwelt: Xenoöstrogene. Stellungnahme der Beraterkommission der Sektion Toxikologie der DGPT. DGPT-Forum 24, 30-36.
- 2 Gülden, M., Turan, A. und H. Seibert (1997) Substanzen mit endokriner Wirkung in Oberflächengewässern. UBA- Texte 46/97, Umweltbundesamt Berlin.
- 3 Beratergremium für Altstoffe (BUA) der Gesellschaft Deutscher Chemiker (1999) Biologische Bedeutung synthetischer und natürlicher endokrin wirkender Stoffe- Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit. BUA- Stoffbericht 212, S. Hirzel Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft,
- 4 Carlsen, E. Giwercman, A.; Keiding, N.; Skakkebaek, N.E. (1992).; Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. Brit. Med. J. 305, 609-613
- 5 Golden, R.J. Noller, K.L.; Titus-Ernstoff, L.; Kaufman, R.H.; Mittendorf, R.; Stillman, R.; Reese, E.A. (1998). Environmental endocrine modulators and human health: an assessment of the biological evidence. Crit Rev Toxicol.; 28, 109-227
- 6 Swan, S.H. Elkin, E.P.; Fenster, L. (1997): Have sperm densities declined? A reanalysis of global trend data.; Environ. Health Perspect. 105, 1228-1232
- 7 Swan S.H., Elkin E.P., Fenster L. (2000): The Question of Declining Sperm Density Revisited: An Analysis of 101 Studies Published 1934 – 1996, Environ. Health Perspect. 108, 991 - 996
- 8 Jouannet, P. (2000) Trends in semen quality in Europe and world wide, RH Workshop Hormones and Endocrine Disrupters in Food and Water: Possible Impact on Human Health, Copenhagen, 27-30 May 2000
- 9 Iwamoto, T. (2000) Semen Quality of fertile Japanese men, RH Workshop Hormones and Endocrine Disrupters in Food and Water: Possible Impact on Human Health, Copenhagen, 27-30 May 2000
- 10 Licht, M., (1998) Retrospektive Untersuchung der zwischen 1956 und 1995 in der Abteilung für Andrologie des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf erhobenen Spermogramme. Dissertation, Universität Hamburg
- 11 Thierfelder, W. Seher, Ch.; Dortsch, R.; Engel, S. (1999): Abnahme der Spermienqualität bei gesunden Männern aus ungewollt kinderlosen Partnerschaften. Bundesgesundheitsbl. 42, 471-478.
- 12 Glöckner, D, Gaever, K, Kleinstein, J, (1998) Declining sperm quality in men of childless couples. Andrologia; 30, 55
- 13 De Mouzon, J., Spira, A, Thonneau, P, Multigner, L. (1996): Declining sperm count. BMJ; 313:43
- 14 Andersen, A.G., Jensen, T.K., Carlsen, E., Jørgensen, N., Andersson, A.M., Krarup, T., Keiding, N., Skakkebaek, N.E. (2000): High frequency of sub-optimal semen quality in an unselected population of young men. Hum Reprod. 15: 366-372
- 15 World Health Organisation (1992) : WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm - cervical mucos interaction. Cambridge University Press, Cambridge

- 16 MacLeod, J. (1946) The semen specimen. Laboratory examination. In: Engle, E.T. (ed.) Conference on Diagnosis in Sterility, Charles C. Thomas Springfield, IL, 3-15
- 17 Bonde JP, Kold Jensen T, Brixen Larsen S, Abell A, Scheike T, Hjollund NH, Kolstad HA, Ernst E, Giwercman A, Skakkabaek NE, Keiding N & Olsen J (1998) Year of birth and sperm count in 10 Danish occupational studies. *Scand. J. Work Environ. Hlth.* 24: 407-413.
- 18 Gill W.B, Schumacher G.F.B., Bibbo M. (1978): Genital and Semen Abnormalities in Adult Males two and one-half decades after in utero exposure to diethylstilbestrol. In: intrauterine Exposure to Diethylstilbestrol in the Human. (Ed. A.L. Herbst) p. 53, American College of Obstetricians and Gynecologists, Chicago
- 19 BUA-Berichtsentwurf: Biologische Bedeutung von Phytoöstrogenen- Auswirkung auf Umwelt und menschliche Gesundheit am Beispiel von Genistein (Fassung Oktober 1999)
Der Bericht ist inzwischen erschienen, bitte einfügen
- 20 vom Saal, FS, Cooke, PS, Buchanan, DL, Palanza, P, Thayer, K.A., Nagel, SC, Parmigiani, S, Welshons, WV (1998): A physiological based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of the reproductive organs, daily sperm production and behavior. *Toxicol. Ind. Health* 14, 239-260
- 21 Mylchreest, E, Sar, M, Cattley, RC, Foster PM: Disruption of androgen-regulated male reproductive development by di(n-butyl) Phthalate during late gestation in rats is different from flutamide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 156, 81-95 (1999)
- 22 Rösch, C., Vetter, E., Götz, D., Steinbicker, V. (1999): Pilotstudie: Prävalenz genitaler Fehlbildungen - Datenbasis - Auswertung - Ursachenhypothese. UBA- Texte 39/00, Umweltbundesamt ed.
- 23 Möller, H. (2000) Trends in incidence of testicular cancer and prostate cancer, RH Workshop Hormones and Endocrine Disrupters in Food and Water: Possible Impact on Human Health, Copenhagen, 27-30 May 2000
- 24 Toppari, J. Larsen, J.C.; Christiansen, P.; Giwercman, A.; Grandjean, P.; Guillelte, L.J.; Jegou, B.; Jensen, T.K.; Jouannet, P.; Keiding, N.; Leffers, H.; McLachlan, J.A.; Meyer, O.; Muller, J.; Rajpert-De Meyts, E.; Scheike, T.; Sharpe, R.; Sumpter, J.; Skakkebaek, N.E. (1995). Male reproductive effects and environmental chemicals with estrogenic effects, Ministry of Environment and Energy, Denmark, Miljöprojekt nr. 290
- 25 Moller, H., Skakkebaek, N.E., (1999): Risk of testicular cancer in subfertile men: case-control study, *BMJ*, 318: 559-562
- 26 Jacobsen R., Bostoff E., Engholm G. Hansen J., Olsen J.H., Skakkebaek N.E., Moller H. (2000): Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study, *BMJ* 30; 321, 789 - 792
- 27 Möhner, M et al. (eds.) (1994) Atlas der Krebsinzidenz in der DDR 1961-1989, Ullstein Mosby, Berlin
- 28 Schuz J, Schon D, Batzler W, Baumgardt-Elms C, Eisinger B, Lehnert M, Stegmaier C: (2000) Cancer registration in Germany: current status, perspectives and trends in cancer incidence 1973-93. *J Epidemiol Biostat*; 5: 99-107
- 29 Hsing A.W., Tsao L., Devesa SS. (2000): International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 85: 60-67
- 30 Joossens, J.V., Kesteloot, H. (2000): Cancers, mainly male, as population biomarkers for breast cancer mortality. *Prev. Med.* 30: 167-173
- 31 Dich, J., Wiklund, K. (1998): Prostate cancer in pesticide applicators in Swedish agriculture: *Prostate* 34: 100-112
- 32 Morrison H, Savitz D, Semenciw R, Hulka B, Mao Y, Morison D, Wigle D. (1993): Farming and prostate cancer mortality. *Am. J. Epidemiol.* 137: 270-280

- 33 Parker AS, Cerhan JR, Putnam SD, Cantor KP, Lynch CF. (1999): A cohort study of farming and risk of prostate cancer in Iowa. *Epidemiology* 10: 452-455
- 34 Fleming LE, Bean JA, Rudolph M, Hamilton K. (1999): Cancer incidence in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. *Occup Environ Med* 56, 14-21
- 35 Keller-Byrne JE, Khuder SA, Schaub EA. (1997) Meta-analyses of prostate cancer and farming. *Am J Ind Med* 31: 580-586
- 36 Santti R, Newbold RR, Makela S, Pylkkanen L, McLachlan JA (1994): Developmental estrogenization and prostatic neoplasia. *Prostate*;24 67-78
- 37 Garcia-Rodriguez J, Garcia-Martin M, Nogueras-Ocana M, de Dios Luna-del-Castillo J, Espigares Garcia M, Olea N, Lardelli-Claret P(1996): Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association. *Environ Health Perspect*;104:1090-1095
- 38 Huang CS, Chern HD, Chang KJ, Cheng CW, Hsu SM, Shen CY (1999): Breast cancer risk associated with genotype polymorphism of the estrogen-metabolizing genes CYP17, CYP1A1, and COMT: a multigenic study on cancer susceptibility. *Cancer Res* 59, 4870-4875.
- 39 Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, Rivera M, & Dubin N(1993): Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 85, 648-652
- 40 Krieger N, Wolff MS, Hiatt RA, Rivera M, Vogelman J, & Orentreich N(1994): Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study among white, black, and Asian women. *J. Natl. Cancer Inst.*, 86, 589-599.
- 41 Hunter DJ, Hankinson SE, Laden F, Colditz GA, Manson JE, Willet WC, Speizer FE, Wolff M (1997) Plasma organochlorine levels and risk of breast cancer in a prospective study. *N Engl. J. Med.*, 337, 1253-1258.
- 42 Hoyer AP, Grandjean P, Jorgensen T, Brock JW, & Hartvig HB Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *The Lancet*, 352:1816-1820 (1998).
- 43 Dorgan JF, Brock JW, Rothman N, Needham LL, Miller R, Stephenson HE JR, Schussler N, & Taylor PR: Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis (USA). *Cancer Causes and Control*, 10:1.11. (1999)
- 44 López-Carrillo L, Blair A, López-Cervantes M, Cebrián M, Rueda C, Reyes R, Mohar A, Bravo A(1997): Dichlorodiphenyltrichloroethane serum levels and breast cancer risk: A case-control study from Mexico. *Cancer Research*, 57: 3728-3732.
- 45 Howdeshell, KL, Hotchkiss, AK, Thayer, KA, Vandenberg, JG, vom Saal, FS(1999): Exposure to bisphenol A advances puberty:..*Nature*.;401, 763-764.
- 46 James, WH(1995): What stabilizes the sex ratio? *Ann. Human Genet.* 59, 243-249
- 47 Egeland G.M., Sweeney M.H., Fingerhut M.A. Wille K.K. Schnorr T.M, Halperin W.E. (1994): Total Serum Testosterone and Gonadotropins in Workers Exposed to Dioxin. *Am. J. Epidemiol.* 139, 272 - 281
- 48 Mocarelli,P., Brambilla,P., Gerthoux, P.M., Patterson, D.G., Needham, L.L. (1996): Change in sex ratio with exposure to dioxin. *Lancet* 10, 409
- 49 Zober A, Hoffmann G, Ott MG, Will W, Germann C, van Ravenzwaay B. (1995) Study of morbidity of personnel with potential exposure to vinclozolin. *Occup.Environ.Med.*;52:233-241
- 50 James,W.H. (1995). Offspring sex ratio as an indicator of reproductive hazards associated with pesticides. *Occup.Environ.Med.* 52, 429-430.
- 51 Davis, D. L., Gottlieb, M. B. and Stampnitzky, J. R. (1998). Reduced ratio of male to female births in several industrial countries: A sentinel health indicator? *Journal of the American Medical Association* 279, 1018-1023

- 52 Vartiainen, T., Kartovaava, L., Tuomisto, J.(1999):Environmental chemicals and changes in sex ratio: Analysis over 250 years in Finland, *Environ. Health Perspect.* 107, 813 – 815,
- 53 Winneke, G, Borte, M, Dunemann, L, Herbarth, O., Krämer, U, Steingrüber, H.J. Walkowski, J. (2000): Polychlorierte Biphenyle und geschlechtsgebundene kognitive Funktionen bei Kindern in: Vorträge zum BWPLUS Statusseminar 2000, Karlsruhe
- 54 Brouwer A., Longnecker, M-P., Birnbaum, L.S., Coglianò J., Kostyniak, P., Moore J., Schantz S., Winneke, G. (1999)Characterization of potential endocrine-related health effects at low-dose levels of exposure to PCBs. *Environ.Health Perspect.* 107, 639-649,
- 55 Tilson, H.A., Jacobson, J.L., & Rogan, W. J. (1990): Polychlorinated biphenyls and the developing nervous system: Cross species comparisons. *Neurotoxicol. Teratol.*, 12, 239-248,
- 56 Jacobson, S.W., Fein, G., Jacobson, J.L. et al. (1998) The effect of intrauterine PCB exposure on visual recognition memory. *Child. Develop.* 56, 853-860,
- 57 Jacobson, J.C., Jacobson, S.W., Humphrey, H.E.B.(1990) Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children. *J. Pediatr*, 116, 38-45,
- 58 Jacobson, J.L. & Jacobson. S.W. (1996) Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N. Engl. J. Med.* 335, 783-9.,
- 59 Rogan; W.J., Gladen, B.G. et al (1986). Neonatal effects of transplacental exposure to PCBs and DDE.*J. Pediatr.*, 109, 335-341,
- 60 Gladen, B.C., Rogan, W.J., Hardy, P., Thullen, J., Tingelstad, J., Tully, M. (1988)Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene transplacentally and through human milk. *J. Pediatr.*,113,991-995
- 61 Chen, Y.C.J., Guo, Y., L., Hsu, C.C., Rogan, (1992) W.J. Cognitive development of Yu-Cheng (Oil Disease) children prenatally exposed to heat-degraded PCBs. *JAMA*, 268, 32-3218
- 62 Chen, Y.J., Hsu, C.C, (1994) Effects of prenatal exposure to PCBs on the neurological function of children: a neuropsychological and neurophysiological study. *Dev. Med. Child Neurol.*, 36, 312-320
- 63 Koopman-Esseboom, C., Morsen, D.C., Weisglas-Kuperus, N., Lutke-Schipholt, I.J., van der Paauw, C.G., Tuinstra, L.G.M.Th., et al. (1994) Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatr Res.*, 36, 468-473,
- 64 Huisman, M., Koopman-Esseboom, C., Touwen, B.C.L., et al. , (1995) Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins and its effect on neonatal neurological development. *Early Hum.Dev.*, 41, 111-127
- 65 Schantz, S.J. (1996)Developmental neurotoxicity of PCBs in humans: what do we know and where do we go from here? *Neurotoxicol. Teratol.*, 18, 217-228,
- 66 Lanting, C.I. (1999) Effects of perinatal PCB and dioxin exposure and early feeding mode on child development. Thesis. University of Groningen. ISBN 90-367-1002-2,
- 67 Lanting, C.I, Huisman, M., Muskiet, F.A.J., v.d. Paauw, C.G., Essed, C.E, & Boersma, E.R. (1998) Polychlorinated biphenyls in adipose tissue, liver and brain from nine stillborns of varying gestational ages. *Pediatric Res.* 44, 1-4
- 68 Patandin, S. (1999)Effects of environmental exposure to polychlorinated diphenyls and dioxins on growth and development in young children. Dissertation. Erasmus Universiteit Rotterdam
- 69 Winneke, G., Bucholski, A., Heinzow. B., Krämer, U., Schmidt, E. et al. (1998)Developmental neurotoxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs): cognitive and psychomotor function in 7-months old children. *Tox. Lett.* 102/103, 423-428,

- 70 Brouwer A., Longnecker, M.P., Birnbaum, L.S., Cogliano J., Kostyniak, P., Moore J., Schantz S., Winneke, G. (1999) Characterization of potential endocrine-related health effects at low-dose levels of exposure to PCBs. *Environ. Health Perspect.* 107, 639-649,
- 71 Hany J., Lilienthal H., Sarasin A., Roth-Härer A., Fastabend A., Dunemann L., Lichtensteiger W., Winneke G. (1999) Development exposure of rats to a reconstituted PCB-mixture or Arochlor 1254: Effects of organ weights, aromatase activity, sex hormone levels, and sweet preference behavior. *Tox. Appl. Pharmacol.*, 158, 231-243,
- 72 Kalbfus, W. et al. (1991): Gewässergefährdung durch organozinnhaltige Antifouling-Anstriche, F+E-Bericht des UBA, FKZ 126 05 10, UBA-Texte 44/91
- 73 Oehlmann, J. et al. (1996): Tributyl biomonitoring using prosobranchs as sentinel organisms. *Fresenius J. Anal. Chem.*; 354, 540-545
- 74 Isensee, J et al. (1994): Emissions of antifouling-biocides into the North-Sea - an estimation; *Deutsche Hydrographische Zeitschrift*, 46 (4) 355-365
- 75 Bettin C. et al. (1996): TBT-induced imposex in marine neogastropods is mediated by an increasing androgen level. *Helgol. Meeresunters.*, 50, 299-317
- 76 Matthiessen, P., Gibbs, P.E. (1998): Critical appraisal of the evidence for tributyltin-mediated endocrine disruption in mollusks; *Environ. Toxicol. Chem.*, 17, 37-34
- 77 Stroben, E. (1996): Imposex und weitere Effekte von chronischer TBT-Intoxikation bei einigen Mesogastropoden und Bucciniden. Thesis, Westfälische Universität Münster
- 78 Länge, R.: Monitoring of current levels of TBT; - seawater and evaluation of the risk for the environment in the context of recent ecotoxicity data; -The Present Status of TBT-Copolymer Antifouling; Paints-Proceedings-; International Symposium on Antifouling Paints for Ocean-going Vessels, 21.02 1996, The Hague
- 79 Mesinsk et al. (1996): The development of imposex in relation to organotin contamination in the common whelk, *Buccinum undatum*; Nederlands Instituut voor Onderzoek der Zee, NIOZ-Rapport 1996-3
- 80 Kussatz C. et al. (1999): Zielvorgaben für Pflanzenschutzmittelwirkstoffe zum Schutz oberirdischer Binnengewässer, Umweltbundesamt, UBA-TEXTE 76/99,
- 81 Norunn Folsvik et. al. (1999): Quantification of organotin compounds and determination of imposex in populations of dogwhelks (*Nucella lapillus*) from Norway, *Chemosphere*, 38, 691-691
- 82 Fent, K. (1996): Ecotoxicology of organotin compounds; *Critical Reviews in Toxicology*; 26 (1), 1-117,
- 83 Sherry J. et al (1999): Vitellogenin induction in fish as an indicator of exposure to environmental estrogens. In: Roa S.S. *Impact Assessment of Hazardous Aquatic Contaminants; Concepts and Approaches*; Lewis Publishers
- 84 Kime, D.E. (1998): *Endocrine disruption in Fish*. Kluwer Academic Publishers, Boston
- 85 Länge, R. et al. (1997): Growth and reproduction of fathead minnow (*Pimephales promelas*) exposed to the synthetic steroid hormone ethinylestradiol in a life cycle test. 7th Setac-Europe Conference, Amsterdam, April 6-10, 1997
- 86 Arukwe, A. and Goksøyr, A.: Xenobiotics, xenoestrogens and reproduction disturbances in fish. *Sarsia* 83, 225-241, (1998)
- 87 Reinboth, R. (1988): Physiological problems of teleost ambisexuality. *Environ. Biol. Fish.* 22, 249-259
- 88 Herman, R.L. and Kincaid, H.L. (1988): Pathological effects of orally administered estradiol to rainbow trout; *Aquaculture* 72, 165-172
- 89 Cyr, D.G. and Eales, J.G. (1996): Interrelationships between thyroidal and reproductive endocrine systems in fish. *Rev. Fish Biol. Fish.* 6, 165-200,

- 90 Emmersen, J., Korsgaard, B. and Petersen, I. (1979): Dose response kinetics of serum vitellogenin, liver DNA, RNA, protein and lipid after induction by 17- β -estradiol- in male flounders (*Platichthys flesus* L.). *Comp. Biochem. Physiol.* 63B, 1-6,
- 91 Johnson, L.L., Stein, J.E., Collier, T.K., Casillas, E., McCain, B. and Varanasi, U. (1992): Bioindicators of contaminant exposure, liver pathology, and reproductive development in prespawning female winter flounder (*Pleuronectes americanus*) from urban and nonurban estuaries on the northeast Atlantic coast. U.S. Department of Commerce, National Oceanic and Atmospheric Administration, NOAA Technical Memorandum NMFS-NWFSC-1, 76 pp.,.
- 92 Harries J E; Sheahan D A; Jobling S; Matthiessen P; Neall P; Routledge E; Rycroft R; Sumpter J P; Tylor T.(1996): A survey of estrogenic activity in United Kingdom inland waters; *Environ. Toxicol. Chem.* 15, 1993-2002,
- 93 Hansen, P.-D. und Dizer, H. (1999): Die Fische im Berliner Gewässersystem - Bestand, Entwicklung - Erfolgt eine Begrenzung durch endokrin wirksamen Substanzen? In: *Zukunft Wasser*. Hrsg. Stadt Umwelt, Dokumentation zum Symposium zur Nachhaltigkeit im Wasserwesen in der Mitte Europas, Berlin 17.-19. Juni 1998, 51-54
- 94 Hansen P.-D. et al. (1998): Proceedings of the „EU-Workshop on Environmental Technologies“, July 16-19 1998, European Commission (DG XII-D1) and the WAR Institute at the TU Darmstadt,
- 95 Borkmann, J., Untersuchungen zum Geschlechterverhältnis, zum Wachstum und zur Gonadenstruktur von Plötzen (*Rutilus rutilus*) und Barschen (*Perca fluviatilis*) aus Spree- und Havelgewässern. Diplomarbeit Univ. Potsdam, 141 Seiten (1998)
- 96 Lehmann J. et al. (1999): Ökotoxikologische Untersuchungen am freilebenden Brassen (*Abrama brama*) mit Schwerpunkt auf den Einfluss von Xenoöstrogenen in NRW – Ein Vergleich der Fischbestände aus dem Trinkwasserresevoir Wahnbachtalsperre und aus dem Niederrhein (Fluß-km-Strecke 798-804); LÖBF-Jahresbericht, NRW;
- 97 Hecker, M et al. (1999): Erhöhte Vitellogenin- und Steroidkonzentrationen im Blutplasma von Brassen (*Abramis brama*) aus der Elbe: „Endocrine Disruption“ oder natürliche Variabilität? – Poster presentation SETAC Europe, Leipzig
- 98 Schiemenz, P. (1937): Über die Verteilung der Geschlechter bei einigen unserer Süßwasserfische; *Fischerei-Zeitung*, 40, (27), 317-318,
- 99 Environment and Climate Research Programme of the European Commission, DGXII; (1997) Report of Proceedings, EUR 17549, European Workshop on the impact of endocrine disrupters on human health and wildlife; 2-4 December 1996; Weybridge, UK
- 100 Zellner, A.; Kalbfus, W. (1995): Belastung bayerischer Gewässer durch Nonylphenole. In: Bayerisches Landesamt für Wasserwirtschaft: Stoffe mit endokriner Wirkung im Wasser. 50. Fachtagung, 7-8. November 1995, München
- 101 Kalbfus, W.; Zellner, A.; Frey, S.; Stanner, E. (1991): Gewässergefährdung durch organozinnhaltige Antifouling-Anstriche. UBA-Texte 44/91
- 102 Rüdell, H., Böhmer, W., Bruckert, H.-J., Lepper, P., Sohn, H., Steinhänses, J., Wenzel, A. (1999): Verfolgung von Umweltbelastungen durch Alkylphenole, Bisphenol A und organische Zinnverbindungen in repräsentativen Umweltproben: Methodische Entwicklung und aktuelles sowie retrospektives Monitoring. UBA-Forschungsbericht 297 63 155
- 103 Umweltbundesamt(1998): Wasserbeschaffenheit in ausgewählten Fließgewässern der Bundesrepublik Deutschland. UBA-Texte 56/98, Berlin, 368 p..
- 104 Kannan K, Corsolini S, Focardi S, Tanabe S, Tatsukawa R. (1996): Accumulation pattern of butyltin compounds in dolphin, tuna, and shark collected from Italian coastal waters. *Arch Environ Contam Toxicol.*; 31,19-23.

- 105 Lepper, P. (1999), Teilbericht A2: Bewertung der Analysen von organischen Zinnverbindungen. In: Rüdell, H. et al.: Verfolgung von Umweltbelastungen durch Alkylphenole, Bisphenol A und organischen Zinnverbindungen in repräsentativen Umweltproben, FKZ 297 63 155
- 106 Bruhn, T.; Gülden, M.; Ludewig, S.; Seibert, H. (1999): Einstufung von Schadstoffen als endokrin wirksame Substanzen. UBA-Texte 65/99
- 107 LAWA AK „QHF“ (Qualitative Hydrologie der Fließgewässer) (1998): Wasserbeschaffenheit in ausgewählten Fließgewässern der Bundesrepublik Deutschland - Datensammlung Pestizide. UBA-Texte 56/98
- 108 IKS (Internationale Kommission zum Schutze des Rheins) (1994): Aktionsprogramm Rhein - Stoffdatenblätter für die Zielvorgaben.
- 109 Hock, B., Rothe, S., Seifert, M., (2000)"Hormone in der Umwelt" – die Tests im Überblick". Nachr. Chem. 48, 918 – 924,
- 110 Cook J.W., Dodds E.C., Hewett C.L., Lawson W. (1994) The estrogenic activity of some condensed-ring compounds in relation to their other biological activities. Proc. Roy., B., 114: 272 - 286
- 111 Sheehan, D.M., Willingham, E., Gaylor, D. , (1999), Bergeron, J.M., Crews, D.: No Threshold Dose for Estradiol-Induced Sex Reversal of Turtle Embryos: How Little is Too Much?, Environ. Health. Perspect. 107, 155 – 159
- 112 David, J.M. and Svensgaard, U-shaped dose-response curves: their occurrence and implications for risk assessment, J. Toxicol. Environ. Health 30, 71 – 83, 1990
- 113 Mc Lachlan, J. A.: Synergistic Effect of Environmental Estrogens: Report Withdrawn, Science 277, 462 – 463, (1997)
- 114 Ternes T.A. et al.(1999): Nachweis und Screening von Arzneimittelrückständen, Diagnostika und Antiseptika in der aquatischen Umwelt, Abschlussbericht des ESWE Instituts, im Auftrag des BMBF Projekts Nr. 02WU9567/3, März
- 115 Ternes, T.A., Stumpf, N., Müller, J., Haberer, K., Wilken, R.-D. und Servos, M.: Behaviour and Occurrence of Estrogens in Municipal Sewage Treatment Plants – I. Investigation in Germany, Canada and Brazil, The Science of the Total Environment 225 (1999) 81 – 90
- 116 Fraunhofer Institut für Umweltchemie und Ökotoxikologie, Annual Report 1999, S. 49 - 52
- 117 Ulrich, K.(1990): Vergleichende Biochemie der Tiere, G. Fischer Verl. Stuttgart, , S. 577
- 118 North K. Golding J. (2000): A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. The ALSPAC Study Team; Avon longitudinal Study of Pregnancy and Childhood, BJU Int. 85 ,107 - 113
- 119 Rosenberger, G., Dirksen, G., Gründer, H.-W., Stöber, M.(1978).: Pflanzliche Gifte, in: Krankheiten des Rindes, Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg
- 120 Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen(1989): Gewässerschutzbezogene Zielvorgaben für Pflanzenschutzmittel, Materialien 55, Essen
- 121 Payne, J., Rajapakse, N., Wilkins, M. und Kortenkampf, A.(2000): Prediction and assessment of the effects of mixtures of four xenoestrogens, Environ. Health Perspect. 108, 983 – 987,
- 122 Altenburger, R., Bödehar, W., Faust, M., Grimme, L.H., (1993) Aquatic toxicology, analyses of combination effects, in Corn., M. (Ed.): Handbook of Hazardous Materials, 15 – 27, Academic Press, San Diego
- 123 Nagel SC, vom Saal FS, Thayer KA, Dhar MG, Boechler M, Welshons WV. (1997) Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol., Environ. Health Perspect. 105: 70-76

- 124 Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Thayer KA, Vandenberg JG, vom Saal FS. (1999) Exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature*; 401 (6755): 763-764
- 125 Welshons WV, Nagel SC, Thayer KA, Judy BM, Vom Saal FS. (1999) Low-dose bioactivity of xenoestrogens in animals: fetal exposure to low doses of methoxychlor and other xenoestrogens increases adult prostate size in mice. *Toxicol Ind Health*; 15: 12-25
- 126 Fialkowski, O., Merker, H-J, Talsness CE, Chahoud, I.(2000): Histopathological findings in the testes of rat male offspring following prenatal exposure to a low and a high dose of bisphenol A. in: *Hormones and endocrine disrupters in food and water: Possible impact on human health. Workshop, Copenhagen, 27-30 May 2000*, p. 94-95
- 127 Talsness, CE, Merker, H-J, Chahoud, I.(2000): Histopathological findings in the vagina of rat female offspring following prenatal exposure to a low and a high dose of bisphenol A. in: *Hormones and endocrine disrupters in food and water: Possible impact on human health. Workshop, Copenhagen, 27-30 May 2000*, p. 95
- 128 Gupta C (2000): Reproductive malformation of the male offspring following maternal exposure to estrogenic chemicals. *Proc Soc Exp Biol Med*; 224: 61-68
- 129 Oehlmann J; Schulte-Oehlmann U; Tillmann M; Markert B (2000): Effects of endocrine disruptors on prosobranch snails (Mollusca: Gastropoda) in the laboratory. Part I: Bisphenol A and octylphenol as xeno-estrogens. *Ecotoxicology*, 9, 383-397