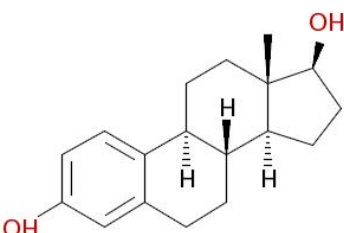


Stoffdatenblattentwurf für 17-beta-Estradiol nach Gutachten (Stand 23/12/2010, update 04/03/11)

Art	QK (µg/L)	Label für Mischungsrisikobeurteilung
CQK (AA-EQS)	0.0004	V
AQK (MAC-EQS)	nicht vorgeschlagen	

Physikochemische Parameter

Tab. 1: Geforderte Identitäts- und physikochemische Parameter nach dem TGD for EQS für 17-beta-Estradiol. Zusätzliche Eigenschaften wurden kursiv angegeben. Die angegebenen Werte wurden soweit möglich zwischen experimentellen Werten (exp) und abgeschätzten, modellierten Werten (est) unterschieden.

Eigenschaften	Wert	Referenz
IUPAC Name	17-beta-Estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol	ARCEM 2003
<i>Pharmazeutische Produktgruppe</i>	ATC code: G03CA03	http://www.who.cn/atcddd/index/
<i>Chemische Gruppe</i>	steroidale Hormone	
Strukturformel		http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis
CAS-Nummer	50-28-2	http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis
EINECS-Nummer	200-023-8	http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis
Summenformel	C ₁₈ H ₂₄ O ₂	http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis
SMILES-code	[H]C23(c1ccc(O)cc1CCC2([H])C4([H])(CCC(O)C4(C)(CC3)))	http://sparc.chem.uga.edu/sparc
Molekulargewicht (g·mol ⁻¹)	272.4	US-EPA 2008
Schmelzpunkt (°C)	221.5 (exp)	US-EPA 2008
Siedepunkt (°C)	395.47 (est)	US-EPA 2008
Dampfdruck (Pa)	2.65 E-07(est)	US-EPA 2008
Henry's-Konstante (Pa·m ³ ·mol ⁻¹)	3.69 E-06 (est); 1.43E-07(est), 8.82 E-07 (est)	US-EPA 2008
Wasserlöslichkeit (mg·L ⁻¹)	3.6 (exp); 3.9 (exp); 1.7 (exp)	Yalkowski und Dannenfelser 1992; Schering AG 2000
pK _a	10.54 (est)	http://sparc.chem.uga.edu/sparc
<i>n</i> -Octanol/Wasser Verteilungskoeffizient(log K _{ow})	log K _{ow} =4.01 (exp); log K _{ow} =4.03 (exp)	Hansch et al. 1995; Schering AG 2000
Sediment/ Wasser Verteilungskoeffizient	log K _{oc} =2.9 (est); log K _{oc} =3.4 (exp)	US-EPA 2008;

Eigenschaften	Wert	Referenz
(log K_{oc} or log K_p)		Bayer Schering Pharma AG 2007

Allgemeines

Anwendung: Natürliches Estrogen (Ausscheidung über den Urin); Behandlung von Wechseljahresbeschwerden (Sächsisches Landesamt für Umwelt und Geologie 2005). Als Hauptquelle sind Exkrete, die über das Abwasser in die aquatische Umwelt gelangen, anzusehen. Als weitere Quelle natürlicher Steroid-Hormone sind Abläufe aus landwirtschaftlichen Nutzflächen in Betracht zu ziehen (Paumann und Vetter 2003).

Wirkungsweise: 17-beta-Estradiol bindet agonistisch an Estrogenrezeptoren.

Analytik: Eine derzeitige Bestimmungsgrenze kann durch SPE-LC-MS/MS Methoden mit 0.2 ng/l für Oberflächengewässer angegeben werden (Santos et al. 2010).

Ökotoxikologische Parameter

Tab.2: Effektdatensammlung für 17-beta-Estradiol. Literaturdaten die in grau dargestellt wurden können nach dem TGD for EQS nicht direkt zur EQS-Herleitung verwendet werden, sollen aber als zusätzliche Information genannt werden. Eine Bewertung der Validität wurde nach den Klimisch-Kriterien (Klimisch et al. 1997) durchgeführt. Eine Unterscheidung in nominale und tatsächliche Testkonzentration wurde in der Tabelle nicht vollzogen, aber für die EQS-relevanten Studien (siehe Tab. 3 + 4) wurden nur Studien verwendet bei denen eine signifikante Abweichung unwahrscheinlich ist. (GSI:= gonadosomatischer Index, VTG=: Vitellogenin, F0=: Parentalgeneration; F1=: erste Filialgeneration, usw.)

EFFEKTDATENRECHERCHE										
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert	Einheit	Validität	Literaturquelle
akute Effektdaten										
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstum	72	h	EC50	>	3100	µg/l	1	Schering 2002
Krebstiere	<i>Acartia tonsa</i>	Mortalität	48	h	LC50	≥	1000	µg/l	2	Andersen et al. 2001
Fische	<i>Cyprinus carpio</i>	VTG-Induktion in Hepatocysten	3	d	EC50	=	24.52	µg/l	2	Segner et al. 2003
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Mortalität	96	h	LC50	>	500	µg/l	1	Schering AG 1995
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	VTG-Induktion in Hepatocysten	3	d	EC50	=	7.08	µg/l	2	Segner et al. 2003
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Ei- und Embryo-Mortalität	72	h	LC50	=	460	µg/l	2	Kashiwada et al. 2002
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Adulte	72	h	LC50	=	3500	µg/l	2	Kashiwada et al. 2002
subchronische und chronische Daten										
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstum	72	h	NOEC	>	3100	µg/l	1	Schering 2002
Algen	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Wachstum	72	h	NOEC	>	526	µg/l	2	Winther-Nielsen et al. 2002
Arthropoda	<i>Balanus amphrite</i>	larvale Besiedlung	2	d	NOEC	<	0.1	µg/l	2	Billinghurst et al. 1998
Krebstiere	<i>Acartia tonsa</i>	Entwicklung	5	d	EC10	=	370	µg/l	2	Andersen et al. 2001
Krebstiere	<i>Acartia tonsa</i>	Entwicklung	5	d	EC50	=	720	µg/l	2	Andersen et al. 2001
Krebstiere	<i>Acartia tonsa</i>	Reproduktion	21	d	NOEC	≥	368	µg/l	2	Björnstad et al. 2002
Krebstiere	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Reproduktion	7	d	NOEC	>	10000	µg/l	2	Tatarazako et al. 2002
Copepoda	<i>Nitocra spinipes</i>	Reproduktion	18	d	NOEC	≥	160	µg/l	2	Breitholtz und Bengtsson 2001
Copepoda	<i>Tisbe battagliai</i>	Reproduktion	21	d	NOEC	≥	100	µg/l	2	Hutchinson et al. 1999
Amphibien	<i>Xenopus laevis</i>	Verweiblichung	84	d	LOEC	=	2.74	µg/l	2	Kloas et al. 1999
Amphibien	<i>Rana pipiens</i>	Intersex	162	d	LOEC	≤	1	µg/l	2	Mackenzie et al. 2003
Fische	<i>Cyprinodon variegatus</i>	Anteil lebensfähiger Eier F1 und F2	280	d	LOEC	=	0.04	µg/l	2	Cripe et al. 2009
Fische	<i>Cyprinodon variegatus</i>	Anteil lebensfähiger Eier F1 und F2	280	d	NOEC	=	0.01	µg/l	2	Cripe et al. 2009
Fische	<i>Danio rerio</i>	veränderte Gonadenhistologie, Geschlechterverhältnis	21	d	LOEC	=	0.1	µg/l	2	Brion et al. 2004
Fische	<i>Danio rerio</i>	veränderte Gonadenhistologie, Geschlechterverhältnis	21	d	NOEC	=	0.025	µg/l	2	Brion et al. 2004
Fische	<i>Danio rerio</i>	Reproduktion	200	d	NOEC	≥	0.005	µg/l	2	Nash et al. 2004
Fische	<i>Danio rerio</i>	Eizahl im Gelege	21	d	NOEC	=	0.087	µg/l	2	Van der Ven et al. 2007
Fische	<i>Gabiocypris rarus</i>	Geschlechterverhältnis	21	d	LOEC	=	0.025	µg/l	2	Liao et al. 2009
Fische	<i>Gabiocypris rarus</i>	Geschlechterverhältnis	21	d	NOEC	=	0.005	µg/l	2	Liao et al. 2009
Fische	<i>Gambusia holbrooki</i>	Fortpflanzungserfolg	84	d	LOEC	=	0.1	µg/l	2	Doyle und Lim 2005
Fische	<i>Gambusia holbrooki</i>	Fortpflanzungserfolg	84	d	NOEC	=	0.02	µg/l	2	Doyle und Lim 2005
Fische	<i>Melanotaenia fluviatilis</i>	Eiproduktion	14	d	LOEC	=	0.3	µg/l	2	Polino et al. 2008

Fische	<i>Melanotaenia fluviatilis</i>	Eiproduktion	14	d	NOEC	=	0.1	µg/l	2	Pollino et al. 2007
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Sperma-Volumen, Spermien-Dichte und Befruchtungserfolg	35-50	d	LOEC	=	0.001	µg/l	2	Lahnsteiner et al. 2006
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Sperma-Volumen, Spermien-Dichte und Befruchtungserfolg	35-50	d	NOEC	=	0.0005	µg/l	2	Lahnsteiner et al. 2006
Fische	<i>Oryzias javanicus</i>	Fruchtbarkeit der Eier	187	d	LOEC	=	0.016	µg/l	2	Imai et al. 2005
Fische	<i>Oryzias javanicus</i>	Fruchtbarkeit der Eier	187	d	NOEC	=	0.0095	µg/l	2	Imai et al. 2005
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Geschlechterverschiebung (testis-ova)	90	d	LOEC	=	0.1	µg/l	2	Metcalf et al. 2001
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Geschlechterverschiebung (testis-ova)	90	d	NOEC	=	0.01	µg/l	2	Metcalf et al. 2001
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Gesamtstudie	90	d	LOEC	=	0.004	µg/l	3	Metcalf et al. 2001
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Gesamtstudie	90	d	NOEC	=	0.0004	µg/l	3	Metcalf et al. 2001
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Verweiblichung	200-300	d	NOEC	=	0.1	µg/l	2	Tabata et al. 2001
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	reduzierte Fruchtbarkeit	59	d	NOEC	=	0.0029	µg/l	2	Seki et al. 2005
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Verweiblichung	28	d	LOEC	≤	0.01	µg/l	2	Nimrod und Benson 1998
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Eizahl	14	d	NOEC	=	0.272	µg/l	2	Shioda und Wakabayashi 2000
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	reduzierte Fruchtbarkeit	21	d	NOEC	=	0.227	µg/l	2	Kang et al. 2002
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Schlupfzeitpunkt	20	d	LOEC	=	0.034	µg/l	2	Hirai et al. 2006
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	diverse Reproduktionsendpunkte	14	d	NOEC	=	0.379	µg/l	3	Jukosky et al. 2008
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	Verweiblichung und Gewichtszunahme	91	d	LOEC	=	0.0279	µg/l	1	Schering AG 1995
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	Verweiblichung und Gewichtszunahme	91	d	NOEC	=	0.0087	µg/l	1	Schering AG 1995
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	reduzierte Eiproduktion	19	d	EC10	=	0.0066	µg/l	2	Kramer et al. 1998
Fische	<i>Poecilia reticulata</i>	Verweiblichung (GSI, Geschlechterverhältnis)	90	d	LOEC	=	0.5	µg/l	2	Toft et al. 2003
Fische	<i>Poecilia reticulata</i>	Verweiblichung (GSI, Geschlechterverhältnis)	90	d	NOEC	=	0.1	µg/l	2	Toft et al. 2003
Fische	<i>Pomatoschistus minutus</i>	Reproduktion	240	d	NOEC	=	0.097	µg/l	2	Robinson et al. 2007
Fische	<i>Thymallus thymallus</i>	Sperma-Volumen, Beweglichkeit der Samenzellen	50	d	LOEC	≥	0.001	µg/l	2	Lahnsteiner et al. 2006

Graphische Darstellung der Toxizitätsdaten

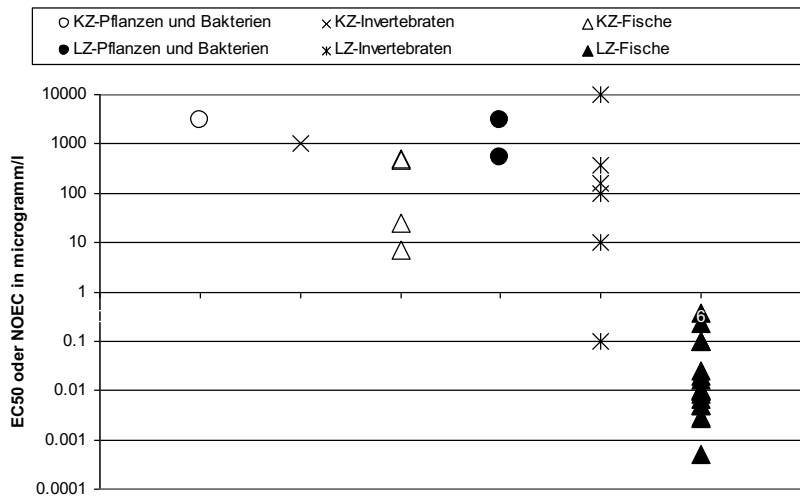


Abb.1: Kurzzeit (KZ) und Langzeit(LZ)-Effektdate von 17-beta-Estradiol für aquatische Organismen. Bei den Langzeit-Tests mit Bakterien können nur Cyanobakterien berücksichtigt werden. Um die Sensitivitätsunterschiede zwischen akuten und (sub)chronischen Daten illustrieren zu können wurden auch EC 50- und NOEC Werte aufgetragen die grösser oder grösser gleich dem numerischen Wert sind (siehe Tab. 2).

Zusammenstellung der kritischen Toxizitätswerte für 17-beta-Estradiol

Tab.3: Übersicht zu den kritischen Toxizitätswerten von 17-beta-Estradiol auf Wasserorganismen aus längerfristigen Untersuchungen.

Gruppe	Spezies	Wert	Konz. in µg/l	Literatur
Algen/Wasserpflanzen	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	NOEC	>526	Winther-Nielsen et al. 2002
Krebstiere	<i>Acartia tonsa</i>	EC10= NOEC	370	Andersen et al. 2001
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	NOEC	0.0005	Lahnsteiner et al. 2006
Weitere	<i>Oryzias latipes</i>	NOEC	0.0029	Seki et al. 2005

Es liegen NOEC-Werte für die Organismengruppen der Algen, Kleinkrebse und Fische vor. Der empfindlichste belastbare Endpunkte liegen bei 0.5 ng/L in signifikanten Veränderungen des Sperma-Volumens, der Spermiedichte und dem Befruchtungserfolg von *Oncorhynchus mykiss*.

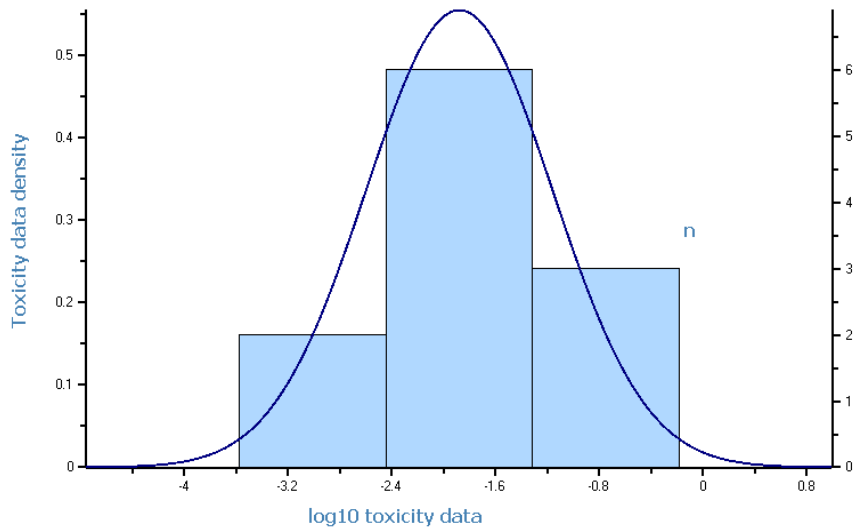
Es ist relativ wahrscheinlich, dass ein signifikanter Rückgang der Spermiedichte und des Spermavolumens populationsrelevante Folgen haben kann, ebenfalls zeigt sich dieses am reduzierten Befruchtungserfolg in dieser Studie. Nach der AF-Methode ergibt sich daraus ein deterministisches Langzeit-Qualitätskriterium von: **AA-EQS = 0.5 ng/l / 10 = 0.05 ng/l**

Um diesen Effekt nicht überzubewerten wurde ebenfalls ein SSD Ansatz mit allen verfügbaren Fischeffektdaten durchgeführt, da dieser als robust gegenüber einer Überbewertung einer einzelnen Studie gilt. Aus anderen vergleichenden Stoffbewertungen für EE2 und E2 ist bekannt, dass Fischspezies trotz ihrer erheblichen Sensitivitätsunterschiede relativ empfindlich auf estrogenen Substanzen reagieren und damit gleichzeitig potentielle Risiken für andere taxonomische Gruppen wie Mollusken oder Amphibien mit abzudecken vermögen, sofern eine ausreichende Anzahl an sensitiven Spezies im SSD Ansatz berücksichtigt werden.

Tab.4: Übersicht der kritischen populationsrelevanten Toxizitätswerte für Fischspezies aus längerfristigen Untersuchungen für 17-beta-Estradiol für den SSD Ansatz. NOECs mit einem * basieren auf einer nominalen Expositionskonzentration, NOECs mit ** basieren auf einer nominalen Expositionskonzentration unter semistatischem Ansatz.

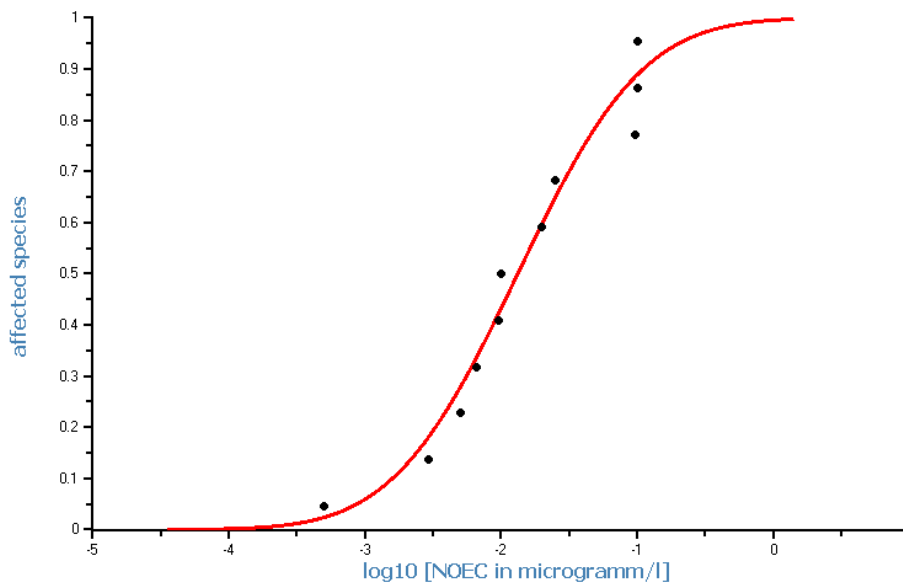
Nummer	Gruppe	Spezies	Versuchszeit	Wert	Konz. in µg/l	Literatur
1	Fische	<i>Cyprinodon variegatus</i>	280 d	NOEC	0.01	Cripe et al. 2009
2	Fische	<i>Danio rerio</i>	21 d	NOEC	0.025	Brion et al. 2004
3	Fische	<i>Gabiocypris rarus</i>	21d	NOEC**	0.005	Liao et al. 2009
4	Fische	<i>Gambusia holbrooki</i>	84 d	NOEC*	0.02	Doyle und Lim 2005
5	Fische	<i>Melanotaenia fluviatilis</i>	14 d	NOEC*	0.100	Pollino et al. 2007
6	Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	50 d	NOEC	0.0005	Lahnsteiner et al. 2006
7	Fische	<i>Oryzias javanicus</i>	187 d	NOEC	0.0095	Imai et al. 2005
8	Fische	<i>Oryzias latipes</i>	59 d	NOEC	0.0029	Seki et a. 2005
9	Fische	<i>Pimephales promelas</i>	19 d	EC10=NOEC	0.0066	Kramer et al. 1998
10	Fische	<i>Poecilia reticulata</i>	90 d	NOEC*	0.1	Toft et al. 2003
11	Fische	<i>Pomatoschistus minutus</i>	240 d	NOEC	0.097	Robinson et al. 2007

SSD Histogram and PDF



Statistiken		
Anderson Darling Test	0.327	accepted
Kolmogorov -Smirnov -Test	0.564	accepted
Cramer von Mises Test	0.0300	accepted

Abb.2: Datenverteilung und Normalitätstests der NOECs aus längerfristigen Untersuchungen für 17-beta-Estradiol. Es handelt sich um eine Normalverteilung der NOECs aus längerfristigen Untersuchungen für 17-beta-Estradiol



r 17-beta-Estradiol.

Aufgrund des spezifischen Wirkmechanismus von 17-beta Estradiol ist die SSD nur mit den sensitivsten taxonomischen Gruppen und populationsrelevanten Endpunkten in Fischspezies durchgeführt worden. Es konnten keine Mollusken- und Amphibienstudien integriert werden, da keine belastbaren NOECs zur Verfügung standen. Insgesamt handelt es sich daher ausschliesslich, um einen auf Fischdaten basierte SSD für populationsrelevante Endpunkte. Der SSD Ansatz entspricht mit 11 NOECs den Anforderungen von 10 NOECs im TGD for EQS wird als robust gegenüber der Überbewertung von Einzelstudien bewertet.

Bei dem Sub Working Group E Meeting (14.12.2010) wurde aufgrund des spezifischen Wirkmechanismus und der vorhandenen Datensatzcharakteristiken für diesen Ansatz ein mittlerer Assessmentfaktor von 3 vorgeschlagen, allerdings konnte im Anschluss für *Oncorhynchus mykiss* eine noch sensitivere valide und relevante Fischstudie gefunden werden sowie ebenfalls eine weitere Fischspezies im SSD Ansatz integriert werden. Daher ist eine Reduzierung des AF von 3 zu 2 auch im Vergleich zum EE2 Dossier gerechtfertigt, da die Datensatzgrößen vergleichbar sind und eine relative Potenz zwischen EE2 und E2 um den Faktor 10 gefunden wurde (Arcem 2003, Young et al. 2004). Neuere Berechnungen bezüglich der apikalen populationsrelevanten Endpunkte lassen ebenfalls einen Faktor zwischen 10-15 abschätzen und stützen damit ebenfalls eine Anpassung des AF von 3 auf 2, solange es keine Indizien für noch sensitivere Studien gibt. Ebenfalls wird jeweils der sensitivste, valide und populationsrelevante Endpunkt im SSD Ansatz verwendet und nicht der geometrische Mittelwert pro Spezies was zu einer höheren Sicherheit führt.

$$\text{AA-EQS}_{\text{SSD}} = \text{HC}_{5-50} / \text{AF} = 0.8 \text{ ng/l} / 2 = 0.4 \text{ ng/l}$$

Tab.5: Übersicht der kritischen Toxizitätswerte für Wasserorganismen aus kurzfristigen Untersuchungen für 17-beta-Estradiol

Gruppe	Spezies	Wert	Konz. in mg/l	Literatur
Algen/ Wasserpflanzen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	EC50	>3.1	Schering 2002
Kleinkrebse	<i>Acartia tonsa</i>	LC50	≥1	Andersen et al. 2001
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	LC50	0.46	Kashiwada et al. 2002
Weitere	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	LC50	>0.5	Schering AG 1995

Tab. 5: Risikoklassierung der akuten aquatischen Toxizität anhand der niedrigsten gemessenen EC 50-Werte nach der Kommission der europäischen Gemeinschaften 2001:

Risikoklasse	niedrigster EC50-Wert	erreichter Wert
nicht eingestuft	>100 mg/l	
schädlich	>10 mg/l; <100mg/l	
giftig	<10 mg/l;>1mg/l	
sehr giftig	< 1mg/l	X

Es liegen EC50-Werte für die Organismengruppen der Algen, Kleinkrebse und Fische vor. Um Kurzzeit-Qualitätskriterien (MAC-EQS) herzuleiten, kann die AF-Methode auf der Datenbasis von akuten Toxizitätsdaten verwendet werden. Allerdings müssen mindestens 3 valide EC50-Kurzzeittestergebnisse von Vertretern der 3 trophischen Ebenen (Fische, Krebstiere, Algen) vorhanden sein um einen Assessmentfaktor von 100 mit den EC 50 der sensitivsten Studie verwenden zu können. Allerdings liegt ein sehr spezifischer Wirkmechanismus der Rezeptorbindung an den Estrogenrezeptor vor, der zu einer wesentlich höheren Sensitivität in den Langzeittests führt (siehe Abb.1). Da weitgehend unbekannt ist bei welcher Expositionszeit diese Rezeptorbindung an aquatische Organismen schon erfolgen kann, wird von der Herleitung eines MAC-EQS abgesehen und ausschliesslich eine Anwendung des AA-EQS empfohlen. Ebenfalls reagiert der Expositionsbiomarker Vitellogenin schon nach wenigen Tagen in Fischen und deren Zellen auf 17-beta-Estradiol (Segner et al. 2003), da dieser direkt nicht belastbar ist, aber als mechanistischer Warnhinweisgeber anzeigt, dass Veränderungen in Fischen auch bei kurzen Expositionszeiten stattfinden können.

Bioakkumulationsabschätzung:

Der experimentelle log Kow liegt über 3 (siehe Tab.1), daher ist eine Bioakkumulationsabschätzung relevant.

Eine Abschätzung des BKF kann mit dem log Kow von 4.03 erstellt werden:

$$\log \text{BKF}_{\text{Fisch}} = 0.85 \times \log \text{Kow} - 0.70 = 2.7255$$

$\text{BKF}_{\text{Fisch}} = 531$, nach dem TGD for EQS entspricht ein BKF < 2000 einem BMF von 1.

Experimentelle Daten belegen, dass *Pimephales promelas* 17-beta-Estradiol bei 19 tägiger Exposition von nominalen Konzentrationen zwischen 27.2 und 2740 ng/L mit einem abgeschätzten BKF von 174 E2 im Plasma von männlichen akkumuliert, aufgrund einer fehlenden Effekt- Konzentrationsbeziehung konnte kein BKF für Weibchen errechnet werden (Kramer et al. 1998). Ein tatsächlicher BKF in aquatischen Organismen bei längeren Expositionszeiten konnte nicht recherchiert werden.

Säugertoxizitätsabschätzung:

Der niedrigste gefundene NOAEL für die reproduktionsrelevanten Parameter liegt bei 0.0025 mg/kg x Körpergewicht / d 17-beta-Estradiol aus einer 90 tägigen Rattenstudie mit einer Nahrungsaufnahme von ungefähr 0.05 mg/kg (Cook et al. 1998 aus EU Draft Dossier 01.02.2011). Die Studie umfasst eine Reihe von Parametern wie Veränderungen des Körpergewichtes, Effekte auf Reproduktionsorgane und Spermaproduktion.

Das TGD for EQS empfiehlt eine Anwendung von Umrechnungsfaktoren und Sicherheitsfaktoren um einen $PNEC_{\text{Oral}}$ zu errechnen, für diesen Fall beträgt der Umrechnungsfaktor 20 und der Sicherheitsfaktor 90.

$PNEC_{\text{Oral}} = \text{NOAEL}_{\text{Oral}} \times \text{Körpergewicht} / \text{tägliche Nahrungsaufnahme} \times \text{Umrechnungsfaktor} / \text{Sicherheitsfaktor}$

$$PNEC_{\text{Oral}} = 0.0025 \text{ mg/kg} \times \text{Körpergewicht} \times 20 / 90 = 0.56 \text{ } \mu\text{g/kg} = EQS_{\text{Biota}}$$

Sekundäres Intoxikationsrisiko:

Eine Umrechnung in einen $EQS_{\text{Süßwasser}}$ basierend auf dem sekundärem Intoxikationsrisiko kann durch Einbezug der Biokonzentration und Biomagnifikation errechnet werden:

$$EQS_{\text{Süßwasser}} (\mu\text{g/l}) = \frac{EQS_{\text{Biota}} (\mu\text{g/kg})}{BKF (l/kg) \cdot BMF_1}$$

Diese Berechnung wurde mit den experimentellen Daten (1) aus (Kramer et al. 1998) sowie mit dem abgeschätztem Bioakkumulationsfaktor (2) durchgeführt:

$$(1) EQS_{\text{Süßwasser}} = 0.56 \text{ } \mu\text{g/kg} / 174 \text{ l/kg} = 3.21 \text{ ng/l}$$

$$(2) EQS_{\text{Süßwasser}} = 0.56 \text{ } \mu\text{g/kg} / 531 \text{ l/kg} = 1.05 \text{ ng/l}$$

Beide $EQS_{\text{Süßwasser}}$ liegen oberhalb des vorgeschlagenen AA-EQS von 0.4 ng/l daher ist ein sekundäres Intoxikationsrisiko nach derzeitigem Wissensstand auszuschliessen.

Schutz der aquatischen Organismen

Der Effektdatensatz für 17-beta-Estradiol umfasst alle 3 trophischen Ebenen bei den Kurzzeit- und Langzeittoxizitäten. Bei den Kurzzeiteffektstudien und bei den Langzeiteffektstudien stellen Fische die empfindlichste Organismengruppen dar.

Der hergeleitete **AA-EQS** von **0.4 ng/l** sollte einen ausreichenden Schutz für aquatische Organismen unterschiedlicher trophischer Ebenen bieten.

Aufgrund des spezifischen Wirkmechanismus von E2 und der Unkenntnis bei welcher Expositionszeit eine Rezeptorbindung an aquatische Organismen erfolgen kann, wird von der Herleitung eines MAC-EQS wie bei EE2 abgesehen und ausschliesslich eine Anwendung des AA-EQS empfohlen.

Anhand umfangreicher Expositionsmessungen der steroidal Hormone EE2, E2 und E1 wird insgesamt abgeschätzt, dass E1 und E2 einen grösseren Beitrag zur rezeptorvermittelten Estrogenität beitragen kann als EE2 und andere Industriechemikalien (Danish-EPA 2005). Daher erfolgte 2010 auch die Empfehlung an die WG E Estron als zusätzliche prioritäre Substanz mit E2 aufzunehmen (Danish-EPA 2010). Es wird daher empfohlen auch die relevanten Metaboliten zu berücksichtigen.

Bestehende Arbeiten zur estrogenen Potenz zwischen dem natürlichen Hormon E2 und dem Metaboliten E1 postulieren eine ca. 3-5 fach niedrige Potenz (Arcem 2003 und Young et al. 2004), bzw. eine 2-5 fach niedrigere Potenz von E1 gegenüber E2 (Routledge et al. 1998), die Abschätzungen erfolgten hauptsächlich anhand des Expositionsbiomarkers der Vitellogenininduktion. Die Vitellogenininduktion von E1 kann schon in relativ niedrigeren Konzentrationen erfolgen und die resultierenden niedrigsten NOECs liegen zwischen 3.2 ng/L (Thorpe et al. 2001) und 9.9 ng/L (Panter et al. 1998). Vergleichsweise liegen die apikalen definitiv populationsrelevanten Endpunkte, die nach dem TGD for EQS direkt belastbar sind mit ihren entsprechend sensitivsten NOECs von 36 und 40 ng/L (Holbeck et al. 2006, Petersen et al. 2002) ca. eine Konzentrationsgrössenordnung oberhalb der NOECs für Vitellogenininduktion.

Insgesamt ist für eine Beurteilung der Gesamtestrogenität in Gewässern, eine integrative Erfassung der Einzelestrogenitäten mittels Mischungsvorhersagemodellen oder Biotestbewertungen (Kase et al. 2009) erforderlich und das Konzept der Konzentrationsadditivität für Estrogene mit ähnlichem Wirkmechanismus ist ausreichend präzise und auch für regulatorische Anforderungen abgesichert (Kortenkamp 2007). Da eine Gesamtbeurteilung der Estrogenität nicht immer möglich ist sollte als erster Schritt zumindest die Einhaltung der einzelnen AA-EQS für unterschiedliche Estrogene für eine Beurteilung der chemischen Qualität herangezogen werden und zusätzlich biologische Screeningverfahren vorgeschaltet werden, um estrogen Potentiale frühzeitig anzeigen zu können (Kase et al. 2011).

Liegen für Umweltproben ausreichend Monitoring Daten für estrogen Substanzen mit ähnlichem Wirkmechanismus vor, so kann eine einfache aber zuverlässige Risikoabschätzung über die Konzentrationsadditivität, bzw. über die Summation der Risikoquotienten oder dem „Toxic Unit approach“ erfolgen.

Literatur

Andersen H R, Wollenberger L, Halling-Sørensen B, Kusk K O (2001): "Development of copepod nauplii to copepodites - a parameter for chronic toxicity including endocrine disruption." *Environmental Toxicology and Chemistry* 20(12): 2821-2829.

ARCEM (2003): *Hormonwirksame Stoffe in Österreichs Gewässern - ein Risiko?* Wien, Bundesministerium für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft.

Bayer Schering Pharma AG (2007): *Estradiolhemihydrat/ ZK 5018/ Report on physico-chemical properties/ Estimation of the adsorption coefficient (KOC) on soil and sewage sludge (HPLC method).* Report A39007.

Billinghurst Z, Clare A S, Fileman T, McEvoy J, Readman J, Depledge M.H. (1998): "Inhibition of barnacle settlement by the environmental oestrogen 4-nonylphenol and the natural oestrogen 17-beta-oestradiol." *Marine Pollution Bulletin* 36(10): 833-839.

Bjørnstad E (2002): *Chronic toxicity test of 17 beta-Estradiol (CAS No. 50-28-2) with the crustacean *Acartia tonsa*.* Rapport fra DHI Vand & Miljø.

Breitholtz M und Bengtsson B E (2001): "Oestrogens have no Hormonal Effect on the Development and Reproduction of the Harpacticoid Copepod *Nitocra spinipes*." *Marine Pollution Bulletin* 42(10): 879-886.

Brion F, Tyler C R, Palazzi X, Laillet B, Porcher J M, Garric J, Flammarion P (2004): "Impacts of 17-beta-estradiol, including environmentally relevant concentrations, on reproduction after exposure during embryo-larval-, juvenile- and adult-life stages in zebrafish (*Danio rerio*)." *Aquatic Toxicology* 68(3): 193-217.

Cripe G M, Hemmer B L, Goodman L R, Fournie J W, Raimondo S, Vennari J C, Danner R L, Smith K, Manfredonia B R, Kulaw D H, Hemmer M J (2009): "Multigenerational exposure of the estuarine sheepshead minnow (*Cyprinodon variegatus*) to 17-beta-estradiol. I. Organism-level effects over three generations." *Environmental Toxicology and Chemistry* 28(11): 2397-2408.

Danish EPA (2005): *Survey of Estrogenic Activity in the Danish Aquatic Environment.* Environmental Project Nr. 977. Miljøprojekt 2005.

Danish EPA, Flemming Ingerslev (2010): *Comment from DK in relation to 17 beta-estradiol as new priority substance under the water framework directive. Statement-Paper for the priority of E2 and E1 in the WG E.*

Doyle C J und Lim R P (2005): *Sexual behavior and impregnation success of adult male mosquitofish following exposure to 17-beta-estradiol.* *Ecotoxicology and Environmental Safety* 61 :392-397.

- Hansch C, Leo A, Hoekman D (1995): Exploring QSAR - Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. Washington, DC., American Chemical Society.
- Hirai N, Nanba A, Koshio M, Kondo T, Morita M, Tatarazako N (2006): Feminization of Japanese medaka (*Oryzias latipes*) exposed to 17 β -estradiol: Formation of testis-ova and sex-transformation during early-ontogeny. *Aquatic Toxicology* 77 (1):78-86.
- Holbech H, Kinnberg K, Petersen G I, Jackson P, Hylland K, Norrgren L, Bjerregaard P(2006): Detection of endocrine disrupters: Evaluation of a Fish Sexual Development Test (FSDT). *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C* 144 (2006) 57–66.
- Hutchinson T H, Pounds N A, Hampel M, Williams T D (1999): Impact of natural and synthetic steroids on the survival, development and reproduction of marine copepods (*Tisbe battagliai*). *The Science of The Total Environment* 233(1-3): 167-179.
- Imai S, Koyama J, Fujii K (2005): Effects of 17 β -estradiol on reproduction of Java medaka (*Oryzias javanicus*), a new test fish. *Mar Poll Bull* 51: 708–714.
- Jukosky J A, Watzin M C, Leiter J C (2008a): The effects of environmentally relevant mixtures of estrogens on Japanese medaka (*Oryzias latipes*) reproduction. *Aquatic Toxicology* 86:323–331.
- Kang I J, Yokota H, Oshima Y, Tsuruda Y, Yamaguchi T, Maeda M, Imada N, Tadokoro H, Honjo T (2002): Effect of 17-beta-estradiol on the reproduction of Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Chemosphere* 47(1): 71-80.
- Kashiwada et al. (2002): Fish test for endocrine disruption and estimation of water quality of Japanese rivers. *Water Research* 36: 2161-2166.
- Kase R, Kunz P, Gerhardt A(2009): Identifikation geeigneter Nachweismöglichkeiten von hormonaktiven und reproduktionstoxischen Wirkungen in aquatischen Ökosystemen. *Umweltwiss Schadst Forsch* 21(4): DOI 10.1007/s12302-009-0072-2.
- Kase R, Eggen R I L, Junghans M, Götz C, Hollender J (2011): Assessment of micropollutants from municipal wastewater - Combination of exposure and ecotoxicological effect data for Switzerland. In: *Waste Water*, García Einschlag, F.S., Ed., InTech - Open Access Publisher, ISBN 978-953-307-837-3. February 2011.
- Klimisch H J, Andreae M, Tillmann U (1997): A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 25:1-5.
- Kloas W, Lutz I and Einspanier R (1999): Amphibians as a model to study endocrine disruptors: II. Estrogenic activity of environmental chemicals *in vitro* and *in vivo*. *Science of The Total Environment* 225: 59-68.
- Kommission der europäischen Gemeinschaften (2001): Richtlinie 2001/59/EG der Kommission vom 6. August 2001 zur 28. Anpassung der Richtlinie 67/548/EWG des Rates zur Angleichung

der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe an den technischen Fortschritt. Annex 6. Amtsblatt der europäischen Gemeinschaften L225/263.

[http://eur-](http://eur-lex.europa.eu/JOIndex.do?year=2001&serie=L&textfield2=225&Submit=Search&submit=Search&ihmlang=en)

[lex.europa.eu/JOIndex.do?year=2001&serie=L&textfield2=225&Submit=Search&submit=Search&ihmlang=en](http://eur-lex.europa.eu/JOIndex.do?year=2001&serie=L&textfield2=225&Submit=Search&submit=Search&ihmlang=en)

Kortenkamp, A (2007): Ten years of mixing cocktails: a review of combination effects of endocrinedisrupting chemicals. Environ. Health Persp 115, Suppl. 1: 98-105.

Kramer V J, Miles-Richardson S, Pierens S L, Giesy J P (1998): Reproductive impairment and induction of alkaline-labile phosphate, a biomarker of estrogen exposure, in fathead minnows (*Pimephales promelas*) exposed to waterborne 17-beta-estradiol. Aquatic Toxicology 40(4): 335-360.

Lahnsteiner F, Berger B, Kletzl M, Weismann T (2006): Effect of 17 β -estradiol on gamete quality and maturation in two salmonid species. Aquatic Toxicology. 79:124–131.

Liao T, Guo Q L, Jin S W, Cheng W, Xu Y(2009): Comparative responses in rare minnow exposed to 17 β -estradiol during different life stages, Fish Physiol. Biochem. 35: 341–349.

Mackenzie C A, Berrill M, Metcalfe C, Pauli B D (2003): Gonadal differentiation in frogs exposed to estrogenic and antiestrogenic compounds. Environmental Toxicology and Chemistry. Volume 22, Issue 10: 2466–2475.

Metcalfe C D, Metcalfe T L, Kiparissis Y, Koenig B, Khan C, Hughes R J, Croley T R, March R E , Thomas P. (2001). Estrogenic potency of chemicals detected in sewage treatment plant effluents as determined by in vivo assays with Japanese medaka (*Oryzias latipes*). Environmental Toxicology and Chemistry 20(2): 297-308.

Nash J P, Kime D E, van der Ven L T M , Wester P W , Brion F , Maack G, Stahlschmidt-Allner P. and Tyler C.R. (2004): Long-Term Exposure to Environmental Concentrations of the Pharmaceutical Ethynylestradiol Causes Reproductive Failure in Fish. Environmental Health Perspectives 112(17): 1725-1733.

Nimrod A C und Benson W H (1998): Reproduction and development of *Japanese medaka* following an early life stage exposure to xenoestrogens. Aquatic Toxicology 44(1-2): 141-156.

Panter G H, Thompson R S, Sumpter J P (1998): Adverse reproductive effects in male fathead minnows (*Pimephales promelas*) exposed to environmentally relevant concentrations of the natural oestrogens, oestradiol and oestrone. Aquatic Toxicol 42: 243–253.

Paumann R und Vetter S (2003):Hormonwirksame Stoffe in Österreichs Gewässern - ein Risiko ? Ergebnisse aus drei Jahren Forschung. ARCEM (Austrian research cooperation on endocrine disruptors).

Petersen, G I (2002): Zebrafish chronic toxicity test with Estrone [CAS No. 53-16-7] Report from DHI Water & Environment. Geprüft im Draft assessment report for estrone. Danish EPA 2003.

Pollino C A, Georgiades E., Holdway D A (2007): USE OF THE AUSTRALIAN CRIMSON-SPOTTED RAINBOWFISH (*MELANOTAENIA FLUVIATILIS*) AS A MODEL TEST SPECIES FOR INVESTIGATING THE EFFECTS OF ENDOCRINE DISRUPTORS. *Environmental Toxicology and Chemistry*, Vol. 26, No. 10: 2171–2178

Robinson C D, Brown E, Craft J A, Davies I A, Megginson C, Miller C, Moffat C F (2007): Bioindicators and reproductive effects of prolonged 17-beta-oestradiol exposure in a marine fish, the sand goby (*Pomatoschistus minutus*). *Aquatic Toxicology* 81: 397–408.

Routledge E J, Sheahan D, Desbrow C, Brighty G C, Waldock M, Sumpter J P (1998): Identification of estrogenic chemicals in STW effluent. 2. In vivo responses in trout and roach. *Environmental Science and Technology* 32: 1559-1565.

Sächsisches Landesamt für Umwelt und Geologie (2005): Arzneimittelwirkstoffe in Abwassereinleitungen und Gewässern in Sachsen.

Santos L H M L M, Araújo A N, Fachini A, Pena A, Delerue-Matos C, Montenegro M C B S M. (2010): Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Journal of Hazardous Materials* 175(1-3): 45-95.

Schering AG (1995): Acute toxicity of 17beta-estradiol with the rainbow trout. Report A05662.

Schering AG (2000): Estradiol/ZK 5018/Report on physicochemical properties/Water solubility/N-octanol/water partition coefficient. Report A02014.

Schering AG (2002). Growth inhibition test with estradiol (ZK 5018) on the green algae *Desmodesmus subspicatus*. Report A30506.

Segner H, Navas J M, Schäfers C, Wenzel A (2003): Potencies of estrogenic compounds in in vitro screening assays and in life cycle tests with zebrafish in vivo. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 54:315-322.

Seki M, Yokota H, Maeda M, Kobayashi K (2005): Fish full life-cycle testing for 17-beta-estradiol on medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology and Chemistry* 24(5): 1259-1266.

Shioda T und Wakabayashi M. (2000): Effect of certain chemicals on the reproduction of medaka (*Oryzias latipes*). *Chemosphere* 40(3): 239-243.

Tabata A, Kashiwada S, Ohnishi Y, Ishikawa H, Miyamoto N, Itoh M, Magara Y (2001): "Water Science and Technology. 43 2:109-116.

Tatarazako N, Takao Y, Kishi K, Onikura N, Arizono K, Iguchi T. (2002): Styrene dimers and trimers affect reproduction of daphnid (*Ceriodaphnia dubia*)." *Chemosphere* 48(6): 597-601.

TGD for EQS 2009/2010: CHEMICALS AND THE WATER FRAMEWORK DIRECTIVE: TECHNICAL GUIDANCE FOR DERIVING ENVIRONMENTAL QUALITY STANDARDS. Draft 2010. Draft version 6.0, 23 February 2010.

Thorpe K, Brighty G, Cumming R, Hutchinson T, Scholze M, Sumpter J, Tyler C (2001): Steroidal oestrogens: relative potencies and additive effects in fish. Poster presented at the 11th Annual Meeting of SETAC Europe, 6-10 May 2001, Madrid, Spain.

Thorpe K L, Benstead R, Hutchinson T H, Cummings R I, Tyler C R (2003): Reproductive effects of exposure to oestrone in the fathead minnow. *Fish Physiology and Biochemistry* 28: 451–452.

Toft G und Battrup E (2003): Altered sexual characteristics in guppies (*Poecilia reticulata*) exposed to 17 β -estradiol and 4-tert-octylphenol during sexual development. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 56: 228–237.

US-EPA (2008): EPI Suite, v. 4, EPA's office of pollution prevention toxics and Syracuse Research Corporation (SRC).

Van der Ven LTM, Van den Brandhof E-J, Vos HJ, Wester PW (2007) Effects of the estrogen agonist 17 β -Estradiol and antagonist tamoxifen in a partial life-cycle assay with zebrafish (*Danio rerio*). *Environ Tox Chem* 26(1):92-99.

Winther-Nielsen M (2002): Algal growth inhibition test of 17-beta-Estradiol with micro alga *Pseudokirchneriella subcapitata*. Rapport fra DHI - Institut for Vand & Miljø.

Yalkowsky S H und Dannenfelser R M (1992): The AQUASOL database of Aqueous Solubility. Fifth ed. Tucson, AZ, Univ AZ, College of Pharmacy.

Young W F; Whitehouse P; Johnson I; Sorokin N (2004): Proposed Predicted-No-Effect-Concentrations (PNECs) for Natural and Synthetic Steroid Oestrogens in Surface Waters," 2004, R&D Technical Report P2-T04/1, Environment Agency, Bristol, UK WRc-NSF Report No.: EA5098.