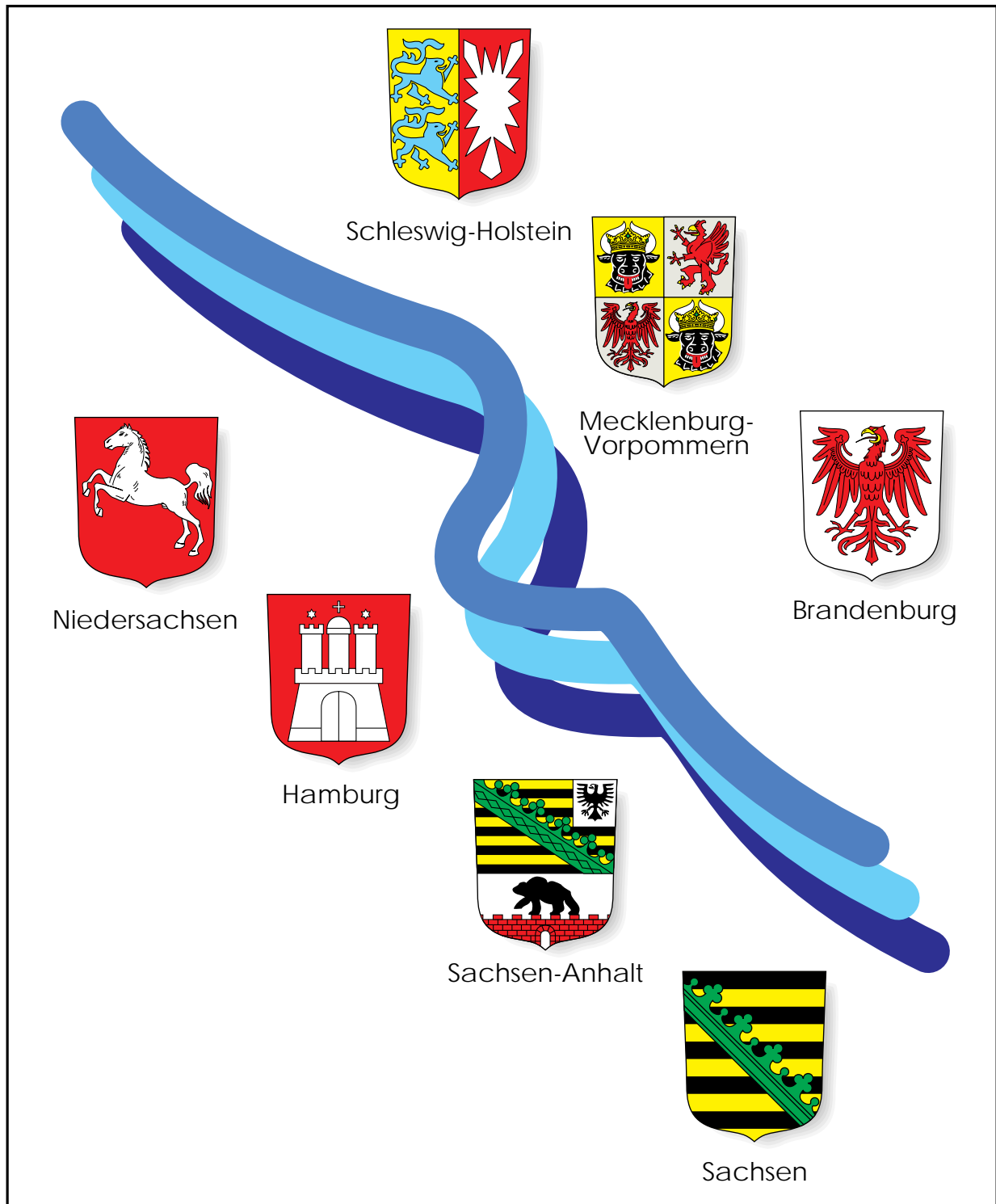


# Arbeitsgemeinschaft für die Reinhaltung der Elbe



## Arzneistoffe in Elbe und Saale

## Arzneistoffe in Elbe und Saale

Ministerium für Landwirtschaft,  
Umweltschutz und Raumordnung  
des Landes Brandenburg  
Heinrich-Mann-Allee 103  
14473 Potsdam

Behörde für Umwelt und Gesundheit  
Billstraße 84  
20539 Hamburg

Umweltministerium Mecklenburg-Vorpommern  
Schloßstraße 6 - 8  
19053 Schwerin

Niedersächsisches Umweltministerium  
Archivstraße 2  
30169 Hannover

Sächsisches Staatsministerium  
für Umwelt und Landwirtschaft  
Wilhelm-Buck-Straße 2  
01097 Dresden

Ministerium für Landwirtschaft und Umwelt  
des Landes Sachsen-Anhalt  
Olvenstedter Straße 4  
39108 Magdeburg

Ministerium für Umwelt, Natur und Forsten  
des Landes Schleswig-Holstein  
Mercatorstraße 1 - 3  
24106 Kiel

Bearbeitet:

**Dr. Simone Wiegel**  
Dipl.-Biologin  
Hauptstraße 13  
21376 Gödenstorf

**Dr. Heinz Harms**  
Universität Hamburg - Institut für Allgemeine  
Botanik und Botanischer Garten  
Abteilung für Mikrobiologie  
Ohnhorststraße 18  
22609 Hamburg

**Dr. Burkhard Stachel**  
Wassergütestelle Elbe  
Neßdeich 102-121  
21129 Hamburg

**Robert Brockmeyer, Dr. Ralf Schmidt**  
Umweltbundesamt - Fachbereich Umwelt und  
Gesundheit - Wasser-, Boden-, Lufthygiene, Öko-  
logie  
Schichauweg 58  
12307 Berlin

**Dr. Armin Aulinger**  
GKSS Forschungszentrum GmbH  
Institut für Küstenforschung - Physikalische und  
Chemische Analytik  
Max-Planck-Strasse 1  
21502 Geesthacht

**Dr. Wolf von Tjallinging**  
UFZ-Umweltforschungszentrum Leipzig/Halle  
GmbH - Sektion Gewässerforschung Magdeburg  
Brueckstraße 3 a  
39114 Magdeburg

Aufgestellt:

**Prof. Dr. Heinrich Reincke**  
Wassergütestelle Elbe  
Neßdeich 120-121  
21129 Hamburg



# VORWORT

In dem vorliegenden Sonderbericht der ARGE ELBE werden umfangreiche Untersuchungsergebnisse zum Vorkommen, zur Verteilung und zum Verbleib von Arzneistoffen und ihren Metaboliten in der Elbe und Saale dargestellt. Seit diese Substanzen im Jahre 1991 erstmals in Berliner Trink- und Oberflächenwasser nachgewiesen wurden, wird in Wissenschaft und Politik über mögliche toxische Wirkungen auf aquatische Ökosysteme und den Menschen diskutiert.

Viele Arzneistoffe werden in der Bundesrepublik Deutschland in der Human- und Veterinärmedizin jährlich in einer Menge von mehr als 100 t verbraucht. Nach der humanmedizinischen Anwendung gelangen Wirkstoffe und im Körper gebildete Metaboliten mit den Ausscheidungen ins Abwasser und werden nach Passage der Klärwerke mit dem gereinigten Abwasser in beträchtlicher Menge in Oberflächengewässer eingebracht. In der Veterinärmedizin eingesetzte Arzneistoffe werden mit den Ausscheidungen der Tiere als Gülle oder Dung auf Felder verbracht. Durch Abschwemmung oder Versickerung gelangen sie schließlich in die Gewässer.

Zunächst wird ein allgemeiner Überblick über Arzneimittel und ihre pharmakologischen Wirkungen gegeben, der auch für den medizinischen Laien verständlich ist. Eine Zusammenstellung der chemischen Eigenschaften von Arzneistoffen, ökotoxikologischer Daten und wesentlicher Ergebnisse zum Vorkommen dieser Substanzen in Oberflächen-, Grund- und Trinkwasser liefert einen umfassenden Überblick über bisher veröffentlichte Untersuchungsergebnisse.

Der Bericht stellt außerdem dar, welche Aspekte des Umweltschutzes bei Umgang und Zulassung von Arzneimitteln in den rechtlichen Regelungen auf EU- und nationaler Ebene verankert sind und in welchem Bereich eine Verschärfung der Bestimmungen für den Umweltschutz notwendig wäre.

Unabhängig von der Problematik, inwieweit Arzneistoffe in Gewässern eine Gefährdung für die Umwelt darstellen, können diese Kontaminationen als (Fäkal-)Indikator für eine anthropogen bedingte Gewässerverschmutzung und eine nicht nachhaltige landwirtschaftliche Nutztierproduktion angesehen werden. Da viele Arzneistoffe zu den schwer abbaubaren Xenobiotika zählen, sollten auch aus ökologischen Gründen die Gewässerbelastungen durch Arzneimittel auf ein Minimum reduziert werden.

Der Geschäftsleiter der Wassergütestelle Elbe



Prof. Dr. Heinrich Reincke



# Inhalt

<b>1</b>	<b><u>EINLEITUNG</u></b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b><u>BESTANDSAUFNAHME</u></b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>BEGRIFFSBESTIMMUNG</b>	<b>3</b>
<b>2.2</b>	<b>ZUSAMMENSTELLUNG BEDEUTENDER ARZNEIMITTEL</b>	<b>4</b>
2.2.1	ANWENDUNGSMENGEN	7
<b>2.3</b>	<b>METABOLISMUS VON ARZNEISTOFFEN IM MENSCHLICHEN ORGANISMUS</b>	<b>10</b>
2.3.1	APPLIKATION.....	10
2.3.2	RESORPTION UND VERTEILUNG.....	11
2.3.3	WIRKUNG.....	11
2.3.4	AUSSCHIEDUNG UND BIOTRANSFORMATION.....	11
2.3.5	ACETYLSALICYLSÄURE.....	12
2.3.6	METAMIZOL.....	13
2.3.7	CARBAMAZEPIN.....	16
<b>2.4</b>	<b>STRUKTUR UND THERAPEUTISCHE ANWENDUNG WICHTIGER ARZNEISTOFFE</b>	<b>16</b>
2.4.1	ANALGETIKA.....	16
2.4.2	ANTIRHEUMATIKA.....	18
2.4.3	ANTIBIOTIKA (ANTIINFEKTIVA) .....	19
2.4.4	ANTIEPILEPTIKA.....	21
2.4.5	ANTIPARASITIKA.....	22
2.4.6	ANTIMYKOTIKA.....	22
2.4.7	BETABLOCKER ( $\beta$ -ADRENOREZEPTOR-ANTAGONISTEN) .....	23
2.4.8	BRONCHOSPASMOLYTIKA.....	23
2.4.9	DIURETIKA.....	24
2.4.10	EXPEKTORANTIEN.....	24
2.4.11	LIPIDSENKER.....	25
2.4.12	PARASYMPATHOMIMETIKA.....	26
2.4.13	SEXUALHORMONE UND ANALOGA.....	27
2.4.14	SYMPATHOMIMETIKA UND ANTISYMPATHOTONIKA.....	28
2.4.15	VASODILATOREN.....	29
2.4.16	ZYTOSTATIKA UND ZYTOSTATISCH WIRKSAME HORMONE.....	29
<b>2.5</b>	<b>EIGENSCHAFTEN VON ARZNEISTOFFEN</b>	<b>31</b>
2.5.1	WASSERLÖSLICHKEIT.....	31
2.5.2	VERTEILUNGSKOEFFIZIENTEN.....	33
<b>2.6</b>	<b>EINTRAG IN AQUATISCHE ÖKOSYSTEME</b>	<b>33</b>
<b>2.7</b>	<b>ARZNEISTOFFE IN KLÄRWERKEN</b>	<b>35</b>
2.7.1	EINTRAG.....	35
2.7.2	BIOLOGISCHER ABBAU.....	36
2.7.3	ADSORPTION.....	40

---

2.7.4	ELIMINATION.....	40
2.8	ARZNEISTOFFE IN FLIEßGEWÄSSERN	40
2.9	ARZNEISTOFFE IN GRUND- UND TRINKWASSER	42
2.10	ÖKOTOXIZITÄT	44
<b>3</b>	<b><u>ARZNEISTOFFE IN ELBE, SAALE UND IN NEBENFLÜSSEN</u></b>	<b>47</b>
3.1	PROBLEMSTELLUNG	47
3.2	MESSSTELLEN UND ARZNEISTOFFE	48
3.2.1	SAALE 2000.....	48
3.2.2	ELBE 1998.....	48
3.2.3	ELBE 1999.....	48
3.2.4	ELBE 2000.....	49
3.3	ANALYSEMETHODEN	49
3.4	SUBSTANZSPEKTRUM	49
3.5	ARZNEISTOFFE IN DER SAALE	54
3.5.1	SUBSTANZSPEKTRUM.....	56
3.5.2	VERTEILUNG IM LÄNGSPROFIL.....	56
3.5.2.1	Faktoranalysen.....	56
3.5.2.2	Verteilung im Längsprofil ausgewählter Arzneistoffe.....	59
3.5.2.2.1	Metoprolol (Faktor 1) .....	59
3.5.2.2.2	Clofibrinsäure (Faktor 2) .....	61
3.5.2.2.3	Diclofenac (Merkmale von Faktor 1 und Faktor 2) .....	62
3.5.2.2.4	In der statistischen Auswertung auf Grund von Fehlstellen im Längsprofil nicht berücksichtigte Verbindungen.....	63
3.5.2.3	Hierarchische Clusteranalyse.....	63
3.6	FAZIT DER SAALEUNTERSUCHUNGEN	64
3.7	DIE SAALE ALS EINTRAGSPFAD FÜR ARZNEISTOFFE IN DIE ELBE	65
3.8	ORIENTIERENDE UNTERSUCHUNGEN IN DER ELBE 1998	66
3.8.1	VERTEILUNG IM LÄNGSPROFIL.....	67
3.9	ARZNEISTOFFE IN DER ELBE 1999	72
3.9.1	SUBSTANZSPEKTRUM.....	72
3.9.2	VERTEILUNG IM LÄNGSPROFIL.....	75
3.9.2.1	Faktoranalysen.....	75
3.9.2.2	Verteilung ausgewählter Arzneistoffe im Längsprofil.....	76
3.9.2.2.1	Phenazon (Faktor 1) .....	76
3.9.2.2.2	Paracetamol (Faktor 2) .....	76
3.9.3	UNTERSCHIEDE IM QUERPROFIL.....	78
3.10	ARZNEISTOFFE IN DER ELBE 2000	80
3.10.1	SUBSTANZSPEKTRUM.....	80
3.10.2	VERTEILUNG IM LÄNGSPROFIL.....	82
3.10.2.1	Faktoranalysen.....	82
3.10.2.2	Verteilung ausgewählter Arzneistoffe im Längsprofil.....	86

---

3.10.2.2.1 Phenazon und Clofibrinsäure (Faktor 1) .....	86
3.10.2.2.2 FAA und AAA (Faktor 2) .....	88
3.10.2.2.3 Diclofenac (Faktor 3) .....	90
3.10.2.2.4 Paracetamol und Ibuprofen.....	92
3.10.2.3 Hierarchische Clusteranalyse.....	92
3.10.3 ARZNEISTOFFKONZENTRATION IN DER ELBE 1999 UND 2000.....	93
<b>3.11 FAZIT DER ELBEUNTERSUCHUNGEN</b>	<b>94</b>
<b>3.12 VERGLEICH DER ARZNEISTOFFKONZENTRATIONEN IN ELBE UND SAALE</b>	<b>95</b>
<b>4 WERTUNG DER ERGEBNISSE</b>	<b>96</b>
<hr/>	
<b>4.1 SITUATION IN DER ELBE IM VERGLEICH MIT ANDEREN GEWÄSSERN</b>	<b>96</b>
<b>4.2 RECHTLICHE ASPEKTE</b>	<b>98</b>
4.2.1 TIERARZNEIMITTEL.....	99
4.2.1.1 EG-Recht.....	99
4.2.1.2 Deutsches Recht.....	102
4.2.2 HUMANARZNEIMITTEL.....	102
4.2.2.1 EG-Recht.....	102
4.2.2.2 Deutsches Recht.....	104
4.2.3 IN VERKEHR BEFINDLICHE ARZNEISTOFFE.....	105
4.2.3.1 Einige ausgewählte Ergebnisse zur Risikobewertung von Stoffen.....	106
4.2.3.2 Stand der Diskussion.....	106
4.2.4 FORDERUNGEN.....	107
<b>4.3 EMPFEHLUNGEN FÜR DIE ELBE</b>	<b>108</b>
4.3.1 SUBSTANZSPEKTRUM.....	109
4.3.2 MESSSTELLEN.....	109
4.3.3 PROBENAHMEFREQUENZ.....	110
4.3.4 PROBENMATRIZES.....	110
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>111</b>
<hr/>	
<b>6 LITERATUR</b>	<b>114</b>



## Tabellenverzeichnis

- Tab. 1 Die meistverkauften Arzneimittel in der Bundesrepublik im Jahr 2000 (nach GLAESKE, 2001)
- Tab. 2 Die verordnungstärksten Arzneistoffgruppen in der Bundesrepublik Deutschland im Jahr 2000 (nach SCHWABE UND PAFFRATH, 2001)
- Tab. 3 Verbrauch von Arzneistoffen (>10 kg/a) des Carl-Thiem Klinikums Cottbus im Jahr 1999 (nach ABBAS und KRATZ, 2000)
- Tab. 4 Verbrauchsmengen ausgewählter Arzneistoffe im Jahre 1997 (nach TERNES, 2000a)
- Tab. 5 Verbrauchsmengen ausgewählter Arzneistoffe in der Bundesrepublik Deutschland im Jahre 1999, Abschätzung auf Grundlage der Verbrauchsmengen des Bundeslandes Brandenburg (ABBAS und KRATZ, 2000)
- Tab. 6 Wasserlöslichkeit und log Kow-Werte ausgewählter Arzneistoffe und Metaboliten (M) (nach: SRC, 2002), \* = Daten von MONS et al., 2000, k.A. = keine Angabe
- Tab. 7 Arzneistoffe im Zu- und Ablauf kommunaler Klärwerke [ng/L], \* = Einzelwert, BG = Bestimmungsgrenze, – = nicht untersucht
- Tab. 8 Biologische Abbaubarkeit ausgewählter Arzneistoffe und Metaboliten und ihre Elimination bei der Klärwerkspassage, – = nicht untersucht
- Tab. 9 Konzentrationsbereiche von Arzneistoffen in hessischen Fließgewässern (nach TERNES et al., 1999), M = Metabolit.
- Tab. 10 Konzentration von Arzneistoffen in Grundwasser\* und Trinkwasser, BG= Bestimmungsgrenze, <10 = unterhalb der analytischen Bestimmungsgrenze von 10 ng/L, n.n.= nicht nachweisbar, <sup>2</sup>= Proben von zwei Dresdener Wasserwerken (Uferfiltrat der Elbe)
- Tab. 11 Ökotoxikologische Eigenschaften von Arzneistoffen, A = Alge, B = Bakterium, K = Krebs, F = Fisch, EC = Effektkonzentration, LC = Letalkonzentration, NOEC = Konzentration ohne nachweisbaren Effekt, MIC = minimale Hemmkonzentration
- Tab. 12 Arzneistoffe und Metaboliten in Elbe (1998-2000) und Saale (2000). Die analysierten Substanzen wurden mit einem X markiert
- Tab. 13 Vorkommen von Arzneistoffen und Metaboliten (M) in Elbe (1998-2000) und Saale (2000) ohne Berücksichtigung der Quelle; BG = Bestimmungsgrenze CZ = Positivbefunde nur in der Tschechischen Republik)
- Tab. 14 Probenahmestellen der Saale (s. Abb.33)
- Tab. 15 Konzentration von Arzneistoffen in der Elbe und in Elbenebenflüssen im April 1998, alle Angaben in ng/L, n.n. = nicht nachweisbar, <50 = Konzentration unterhalb der analytischen Bestimmungsgrenze von 50 ng/L
- Tab. 16 Konzentration von Arzneistoffen in der Elbe (A) und in Elbenebenflüssen (B) im August 1999, alle Angaben in ng/L, \* = Metabolit, n.n. = nicht nachweisbar, <50 = Konzentration unterhalb der analytischen Bestimmungsgrenze von 50 ng/L
- Tab. 17 Faktoranalyse der Elbebeprobung 2000; Faktorladungen der Arzneistoffe und Metaboliten auf den ersten drei Faktoren; Arzneistoffe/Metaboliten mit hoher Faktorladung durch Fettdruck markiert
- Tab. 18 Konzentration persistenter Arzneistoffe in der Saalemündung und im Unterlauf der Elbe (Station Seemannshöft), Angaben in ng/L, n.b. = Arzneistoff in dem Jahr nicht bestimmt, <25 = Wert unterhalb einer analytischen Bestimmungsgrenze von 25 ng/L
- Tab. 19 Arzneistoffe in Oberflächengewässern, Angaben in ng/L, ( ) = Median, – = nicht bestimmt, n.n. = nicht nachweisbar, <1 = Konzentration unterhalb einer analytischen Bestimmungsgrenze von 1 ng/L

## **Abbildungsverzeichnis**

- Abb. 1     Arzneimittelmärkte der Bundesrepublik Deutschland, Umsatz im Jahr 2000 zu Apothekenabgabepreisen (\*Herstellerabgabepreise), GKV = Gesetzliche Krankenversicherung.
- Abb. 2     Verbleib eines Arzneimittels im Körper nach oraler Gabe (nach MUTSCHLER et al., 2001).
- Abb. 3     Metabolismus von Arzneistoffen im menschlichen Organismus (nach MUTSCHLER et al., 2001, verändert).
- Abb. 4     Metabolismus von Acetylsalicylsäure (nach BAYER, 1997).
- Abb. 5     Metabolismus von Metamizol (nach MUTSCHLER et al., 2001).
- Abb. 6     Metabolismus von Carbamazepin (nach RÖMBKE et al., 1996, verändert).
- Abb. 7     Strukturformel von Paracetamol.
- Abb. 8     Strukturformel von Diclofenac.
- Abb. 9     Strukturformel von Ibuprofen.
- Abb. 10    Grundstruktur der Penicilline.
- Abb. 11    Strukturformel von Erythromycin.
- Abb. 12    Strukturformel von Chloramphenicol.
- Abb. 13    Strukturformel von Sulfamethoxazol.
- Abb. 14    Strukturformel von Trimethoprim.
- Abb. 15    Strukturformel von Metronidazol.
- Abb. 16    Strukturformel von Clotrimazol.
- Abb. 17    Strukturformel von Metoprolol.
- Abb. 18    Strukturformel von Clenbuterol.
- Abb. 19    Strukturformel von Furosemid.
- Abb. 20    Strukturformel von Bromhexin.
- Abb. 21    Strukturformel von Acetylcystein.
- Abb. 22    Strukturformel von Clofibrat.
- Abb. 23    Strukturformel von Pilocarpin.
- Abb. 24    Strukturformeln des weiblichen Sexualhormons 17 $\beta$ -Östradiol (A) und der Metaboliten Östriol (B) und Östron (C).
- Abb. 25    Strukturformel des 17 $\beta$ -Ethinylöstradiols.
- Abb. 26    Strukturformel von Xylometazolin.
- Abb. 27    Strukturformel von Clonidin.
- Abb. 28    Strukturformel von Pentoxifyllin.
- Abb. 29    Struktur von Cyclophosphamid (A) und N,N-Bis(2-chlorethyl)-phosphorsäure-diamid (B).
- Abb. 30    Strukturformel von Ifosfamid.
- Abb. 31    Strukturformel von Fluorouracil.
- Abb. 32    Potenzielle Eintragswege von Human-, Veterinärpharmaka und Futtermittelzusatzstoffen in die aquatische Umwelt (nach TERNES, 1998).
- Abb. 33    Einzugsgebiet der Saale mit der Lage der kommunalen Klärwerke und den Probenahmestellen (Nummerierung siehe Tab. 15), berücksichtigt wurden Klärwerke mit mehr als 1.000 EW.
- Abb. 34    Faktoranalyse der Saalebeprobung 2000. Ladungen der Arzneistoffe auf den ersten beiden Faktoren gegeneinander aufgetragen.

- Abb. 35 Faktorwerte der ersten beiden Faktoren im Längsprofil der Saale.
- Abb. 36 Verteilung von Metoprolol im Längsprofil der Saale von der Quelle bis zur Mündung und in den Mündungsbereichen verschiedener Nebenflüsse im Jahr 2000, n.n. = nicht nachweisbar.
- Abb. 37 Verteilung von Clofibrinsäure im Längsprofil der Saale von der Quelle bis zur Mündung und in den Mündungsbereichen verschiedener Nebenflüsse im Jahr 2000, n.n. = nicht nachweisbar.
- Abb. 38 Verteilung von Diclofenac im Längsprofil der Saale von der Quelle bis zur Mündung und in den Mündungsbereichen verschiedener Nebenflüsse im Jahr 2000, n.n. = nicht nachweisbar.
- Abb. 39 Clusterbaum der hierarchischen Clusteranalyse der Saalebeprobung 2000.
- Abb. 40 Konzentration von Metoprolol (A), Clofibrinsäure (B) und Diclofenac (C) in der Elbe vor (= Strom-km 287) und nach Einmündung der Saale (= Strom-km 291 und 318), dargestellt durch blaue Säulen. Die schwarze Säule zeigt die Konzentration in der Saalemündung.
- Abb. 41 Messstellen der Elbelängsbeprobung des Jahres 1998.
- Abb. 42 Kommunale Klärwerke im Einzugsgebiet der Elbe und der Nebenflüsse Havel, Mulde und Saale.
- Abb. 43 Verteilung von Carbamazepin im Längsprofil der Elbe zwischen Schmilka und Grauerort und im Mündungsbereich von Mulde und Saale im Jahr 1998, <30 = unterhalb der analytischen Bestimmungsgrenze von 30 ng/L.
- Abb. 44 Verteilung von Ibuprofen im Längsprofil der Elbe zwischen Schmilka und Grauerort und im Mündungsbereich von Mulde und Saale im Jahr 1998, <20 = unterhalb der analytischen Bestimmungsgrenze von 20 ng/L.
- Abb. 45 Verteilung von Diclofenac (A) und Sulfamethoxazol (B) im Längsprofil der Elbe zwischen Schmilka und Grauerort und im Mündungsbereich von Mulde und Saale im Jahr 1998.
- Abb. 47 Faktoranalyse der Elbebeprobung 1999. Ladungen der Arzneistoffe auf den ersten beiden Faktoren gegeneinander aufgetragen.
- Abb. 48 Verteilung von Phenazon (A) und Paracetamol (B) im Längsprofil der Elbe zwischen der Quelle und dem Wehr Geesthacht und in der Mündung verschiedener Nebenflüsse im Jahr 1999.
- Abb. 49 Konzentration von Arzneistoffen am rechten und linken Ufer von Schmilka (A), Zehren (B), Domnitzsch (C) und Magdeburg (D).
- Abb. 51 Anteil einzelner Substanzen an der Gesamtkonzentration (478 ng/L) der untersuchten Arzneistoffe und Metaboliten in der Elbe, Messstelle Magdeburg, September 2000.
- Abb. 52 Faktoranalyse der Elbebeprobung 2000. Ladungen der Arzneistoffe auf den ersten drei Faktoren gegeneinander aufgetragen.
- Abb. 53 Faktorwerte der ersten drei Faktoren im Längsprofil der Elbe.
- Abb. 54 Verteilung von Phenazon (A) und Clofibrinsäure (B) im Längsprofil der Elbe zwischen der Quelle und Seemannshöft und in der Mündung verschiedener Nebenflüsse im Jahr 2000.
- Abb. 55 Verteilung von N-Formyl-4-aminoantipyrin (FAA) (A) und N-Acetyl-4-aminoantipyrin (AAA) (B) im Längsprofil der Elbe zwischen der Quelle und Seemannshöft und in der Mündung verschiedener Nebenflüsse im Jahr 2000.
- Abb. 57 Verteilung von Diclofenac im Längsprofil der Elbe zwischen der Quelle und Seemannshöft und in der Mündung verschiedener Nebenflüsse im Jahr 2000.
- Abb. 58 Verteilung von Paracetamol (A) und Ibuprofen (B) im Längsprofil der Elbe zwischen der Quelle und Seemannshöft und in der Mündung verschiedener Nebenflüsse im Jahr 2000.
- Abb. 59 Clusterbaum der Clusteranalyse der Elbebeprobung 2000.
- Abb. 60 Gesamtkonzentration (ng/L) neutral anreicherbarer Arzneistoffe und Metaboliten im Längsprofil der Elbe 1999 und 2000.

## Abkürzungsverzeichnis

AA	4-Aminoantipyrin
AAA	N-Formyl-4-aminoantipyrin
AMG	Arzneimittelgesetz (= Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln)
ARGE ELBE	Arbeitsgemeinschaft für die Reinhaltung der Elbe
BCF	Bioconcentration Factor (Biokonzentrationsfaktor)
<BG	unterhalb der Bestimmungsgrenze
BLAC	Bund-Länderausschuss für Chemikaliensicherheit
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
ChemG	Chemikaliengesetz (= Gesetz zum Schutz vor gefährlichen Stoffen)
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CSTEE	Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment
CYP	Cytochrom-P450
EC	Effect Concentration (Effektkonzentration)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln)
EU	Europäische Union
EW	Einwohnerwerte
EWG	Europäische Wirtschaftsgemeinschaft (ab 1995: EG = Europäische Gemeinschaft)
Fa.	Firma
FAA	N-Formyl-4-aminoantipyrin
FEDESA	European Federation of Animal Health
GC	Gaschromatographie
GefStoffV	Gefahrstoffverordnung
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography (Hochdruckflüssigkeitschromatographie)
IKSE	Internationale Kommission zum Schutz der Elbe
KW	Klärwerk
K <sub>ow</sub>	Verteilungskoeffizient Octanol-Wasser
LC	Lethal Concentration (Letalkonzentration)
LOEC	Lowest Observed Effect Concentration (niedrigste einen Effekt auslösende Konz.)
M	Metabolit
MAA	N-Methyl-4-aminoantipyrin
MIC	Minimal Inhibiting Concentration (minimale Hemmstoffkonzentration)
MS	Massenspektroskopie
n. n.	nicht nachweisbar
NOEC	No Observed Effect Concentration (Konzentration, bei der kein Effekt beobachtet wird)
n. b.	nicht bestimmt
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (nicht-steroidale Antiphlogistika)
OECD	Organization for Economic Cooperation and Development
PEC	Predicted Environmental Concentration (voraussichtliche Umweltkonzentration)
PNEC	Predicted No Effect Concentration (voraussichtliche Konzentration, die keinen Effekt auslöst)
RL	Richtlinie
SMUL	Sächsisches Staatsministerium für Umwelt und Landwirtschaft
Strom-km	Stromkilometer
UBA	Umweltbundesamt
UFZ	Umweltforschungszentrum
UMK	Umweltministerkonferenz
VICH	International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (internationale Vereinigung zur Harmonisierung von veterinärmedizinischen Produkten)
VO	Verordnung



## 1 Einleitung

Arzneimittel werden in der Human- und Veterinärmedizin in großer Menge eingesetzt. Nach § 2 des Arzneimittelgesetzes sind sie u.a. dazu bestimmt „*durch ihre Anwendung am oder im menschlichen oder tierischen Körper Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen.*“ Diese unbestritten positive Zweckbestimmung führte dazu, dass sich die Diskussion über Probleme im Zusammenhang mit Arzneimitteln lange Zeit auf mögliche unerwünschte Nebenwirkungen im Zielorganismus und auf die Frage der Kostenbudgetierung im Rahmen der Gesundheitsreform beschränkte. Die Frage nach den Folgen des Arzneimittelkonsums für die Umwelt spielte dabei keine Rolle.

Die Einschätzung änderte sich, als 1991 sozusagen zufällig im Rahmen eines Routineprogramm zum Nachweis des Herbizids Mecoprop die dieser Verbindung isomere Clofibrinsäure (Metabolit von drei Lipidsenkern) im Berliner Trink-, Grund- und Oberflächenwasser nachgewiesen wurde (STAN et al., 1994). Die Konzentration des Arzneimittelmetaboliten lag zum Teil deutlich über der der Herbizidrückstände. Es wurden bis zu 120 ng/L Clofibrinsäure gefunden, während die Konzentration von Mecoprop und Dichlorprop, die zu den meistverwendeten Herbiziden in Deutschland gehören, mit 20 ng/L bzw. 15 ng/L deutlich niedriger war. Damit rückte die Frage nach dem Verbleib von Arzneimitteln in der Umwelt in den Blickpunkt des öffentlichen Interesses.

In der Folge zeigten zahlreiche Untersuchungen, dass es sich beim Auftreten von Arzneistoffen in der Umwelt keineswegs nur um ein regionales Problem oder den Einzelstoff Clofibrinsäure handelte. Inzwischen wurden zahlreiche Arzneistoffe in Gewässern der gesamten Bundesrepublik Deutschland nachgewiesen, u. a. in Rhein, Mulde, Elbe und Donau (TERNES ET AL., 1999). Positive Befun-

de gab es auch in Großbritannien (RICHARDSON und BOWRON, 1985), den Niederlanden (MONS et al., 2000), Dänemark (STUER-LAURIDSEN et al., 2000), Italien (ZUCCATO, 2000), Österreich (HOHENBLUM, 2001), Griechenland (ENDS, 2000), Spanien, Kroatien, der Schweiz, und den USA (HEBERER, 2002). Insgesamt wurden bisher mehr als 80 verschiedene Arzneistoffe und zahlreiche Metaboliten in der aquatischen Umwelt nachgewiesen (HEBERER, 2002). Arzneimittel sind somit nicht als vereinzelt auftretende Verunreinigung der Umwelt sondern als ubiquitäre Kontamination aufzufassen (BERTHOLD et al., 1998, TERNES et al., 1998, THORNTON et al., 2001, HEBERER, 2002).

Vor allem der Nachweis von Arzneistoffen im Trinkwasser löste eine öffentliche Diskussion aus. Die Presse griff das Thema mit Schlagzeilen wie „Die Männlichkeit ist in Gefahr“ (KÖLNER STADT-ANZEIGER, 1995), „Die Pille im Brunnen“ (DER SPIEGEL, 1996) oder „Die Apotheke im Wasserhahn“ (SÜDDEUTSCHE ZEITUNG, 1998) auf. Eine direkte Gefährdung der menschlichen Gesundheit kann aufgrund der geringen Konzentration der Arzneistoffe zwar derzeit ausgeschlossen werden (DVGW, 1999; WILKEN und TERNES, 2002). Da das Trinkwasser aber keinerlei Xenobiotika enthalten sollte, werden von den Wasserversorgungsunternehmen zusätzliche Anstrengungen unternommen, um das Auftreten von Arzneistoffen im Trinkwasser zu verhindern (WILKEN und TERNES, 2002). Einige Arzneistoffe können im Rahmen der Wasseraufbereitung durch Ozonierung bzw. Aktivkohlefiltration aus dem Rohwasser eliminiert werden (SACHER und BRAUCH, 2000).

Obwohl die Notwendigkeit des Einsatzes von Arzneimitteln außer Frage steht, sollte aus der Sicht eines nachhaltigen Umweltschutzes die Belastung der Umwelt mit Arzneimitteln so weit wie möglich verringert werden. Folgende Wirkstoffklassen sind in diesem Zu-

sammenhang von besonderer Bedeutung (KÜMMERER, 2001):

**Antibiotika**, da sie bei regelmäßigem Vorkommen an natürlichen Standorten zur Bildung von Resistenzen bei potenziell humanpathogenen Mikroorganismen führen können. Aufgrund ihrer bakteriziden Wirkung werden auch mögliche Funktionsbeeinträchtigungen von Kläranlagen diskutiert.

**Zytostatika**, da sie ein hohes toxisches Potential besitzen (zytotoxische, mutagene, kanzerogene und teratogene Eigenschaften)

**Hormonell wirksame Arzneistoffe (synthetische Sexualhormone und Analoga, zytostatisch wirksame Hormone)**, da diese Substanzen bereits in geringer Konzentration eine hohe Effektivität aufweisen und meist viel persistenter sind als ihre natürlich vorkommenden Analoga. Als Beispiel sei das Ethinylöstradiol erwähnt, das als Xenooörogen Gegenstand intensiver internationaler Forschungsvorhaben wurde. Es kann schon in geringster Konzentration (ng/L-Bereich und darunter) bei Fischen zu Hormonstörungen führen und bei männlichen Fischen die Produktion von Vitellogenin (Eidotterprotein) induzieren (PURDOM et al., 1994; SCHWEINFURTH et al., 1997). Im Zusammenhang mit hormonell wirksamen Arzneistoffen besteht somit die Möglichkeit endokrintoxischer Wirkungen, die sich auf mehrer Generationen auswirken könnten.

**Röntgenkontrastmittel**, da es sich um stark hydrophile Verbindungen handelt, die in der medizinischen Diagnostik in großer Menge eingesetzt werden und meist nicht oder nur schwer abbaubar sind.

In Deutschland wurde die Diskussion über Arzneimittel in der Umwelt durch die Hamburger Umweltbehörde angeregt, die das Thema im Frühjahr 1995 in die Umweltministerkonferenz (UMK) einbrachte. Daraufhin wurde der Bund-Länderausschuss für Chemikaliensicherheit (BLAC) beauftragt, einen Bericht zum derzeitigen Kenntnisstand der

Umweltproblematik und den rechtlichen Regelungen zu erarbeiten. Die Ergebnisse dieses Berichtes (BLAC, 1998) führten zum Beschluss der 51. UMK vom November 1998 zur Entwicklung eines bundesweit abgestimmten Untersuchungsprogramms, dessen Schwerpunkte die Untersuchung von Arzneistoffen in Wasser und Boden und der maßgeblichen Eintragspfade in die Umwelt umfasste. Der BLAC entwickelte ein Konzept für ein bundesweites Monitoring in Oberflächengewässern, kommunalem Abwasser, speziellen Abwässern (Krankenhausabwasser, Deponiesickerwasser) und im Grundwasser. Bei Oberflächengewässern wurde zwischen Gewässern mit „typischem“ und „hohem“ Abwasseranteil differenziert. Bei Grundwasserproben wurde „repräsentatives“ Grundwasser von „exponiertem“ unterschieden. Als exponiert wurde Grundwasser bezeichnet, das aus Uferfiltrat, Grundwasseranreicherung, Abwasserverregnung oder aus Bereichen mit defekter Abwasserkanalisation stammte (BLAC, 1999).

Das Konzept wurde im Oktober 1999 von der 53. UMK beschlossen und in den Jahren 2000 und 2001 umgesetzt. Zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Berichtes (März, 2003) lag der Bericht des BLAC noch nicht vor. Diese Ergebnisse konnten daher nicht berücksichtigt werden.

Trotz zahlreicher Untersuchungen der letzten Jahre kann somit zur Zeit noch keine abschließende Beurteilung möglicher Wirkungen von Arzneistoffen in der Umwelt erfolgen. Bisher wurde in den Untersuchungen nur ein Bruchteil der insgesamt in der Medizin verwendeten etwa 3.000 verschiedenen Wirkstoffe erfasst. Außerdem wurde kaum berücksichtigt, dass nicht nur der Wirkstoff selbst sondern häufig auch die vom Patienten gebildeten Metaboliten in beträchtlicher Menge in die Umwelt gelangen.

Im vorliegenden Bericht wird zunächst ein allgemeiner Überblick über Arzneimittel, ihre pharmakologischen Wirkungen und ihr Verhalten in der Umwelt gegeben. Dazu wurden

die mengenmäßig bzw. toxikologisch relevanten Substanzen ausgewählt, ihre therapeutische Anwendung, ihr Metabolismus und die Ausscheidung beschrieben. Die chemisch-physikalischen Eigenschaften von Arzneistoffen und Daten zur Ökotoxikologie sind in Tabellen zusammengestellt. Außerdem werden die Eintragswege von Arzneimitteln in aquatische Ökosysteme aufgezeigt und die Ergebnisse verschiedener Studien zum Vorkommen dieser Substanzen in Abwasser, Oberflächen-, Grund- und Trinkwasser vorgestellt.

Im zweiten Teil des Berichtes werden die Ergebnisse von drei im Auftrag der ARGE ELBE 1998-2000 durchgeführten Elbe-Messreihen und die Ergebnisse einer vom UFZ-Umweltforschungszentrum Leipzig/Halle

durchgeführten Untersuchungskampagne der Saale aus dem Jahr 2000 dargestellt und die Ergebnisse diskutiert.

Im dritten Berichtsteil erfolgt eine Einordnung der Arzneistoffkonzentration im Vergleich zu anderen Gewässern. Anschließend wird ein kurzer Überblick über das geltende Arzneimittelrecht auf europäischer und bundesdeutscher Ebene gegeben. Dabei werden auch Perspektiven und Initiativen zu Änderungen der rechtlichen Grundlagen erörtert. Abschließend werden die wesentlichen derzeit diskutierten Fragen im Zusammenhang mit Arzneistoffen und häufig erhobene Forderungen aufgeführt. Außerdem werden Vorschläge zur Durchführung weiterer Untersuchungen in der Elbe unterbreitet.

## 2 Bestandsaufnahme

### 2.1 Begriffsbestimmung

Arzneimittel sind nach § 2 des Arzneimittelgesetzes (AMG, 2000) definiert als „*Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die dazu bestimmt sind, durch Anwendung am oder im menschlichen oder tierischen Körper*

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

Einem Vorschlag des BLAC folgend werden diese Stoffe im vorliegenden Bericht als

**Arzneistoffe** bezeichnet (BLAC, 1998). Dadurch wird eine Unterscheidung zu Stoffen möglich, deren Umgang über andere Gesetze geregelt wird (z. B. das Gesetz zum Schutz vor gefährlichen Stoffen, das sog. Chemikaliengesetz).

Einige Arzneistoffe zählen zu den **endokrin wirksamen Substanzen**. Unter diesem Begriff werden Stoffe zusammengefasst, die den Hormonhaushalt von Lebewesen beeinflussen. Dazu zählen die natürlichen Hormone (z. B. Östrogene) aber auch Stoffe mit Hormonwirkung, die keine Hormone im eigentlichen Sinne sind (Xenoöstrogene). Arzneimittel wie die Kontrazeptiva oder die Antidiabetika werden in der Medizin aufgrund ihrer hormonellen Wirksamkeit gezielt eingesetzt. Zur Zeit sind etwa 100 Substanzen bekannt, die eine endokrine Wirkung haben, darunter auch Pestizide und Industriechemikalien, (HEGEMANN und BUSCH, 2000). Für die meisten Arzneistoffe sind im Rahmen ihrer medizinischen Anwendung jedoch keine endokrinen Wirkungen bekannt.



In Deutschland waren im Jahr 1999 ca. 45.000 Humanarzneimittel registriert. Etwa 3.000 Substanzen waren als Wirkstoffe in der Humanmedizin zugelassen. Die hohe Zahl der Arzneimittel erklärt sich aus der speziellen deutschen Zählweise. Aus Gründen der Arzneimittelsicherheit wird jede einzelne Dosierungsstärke (z. B. 0,5 oder 1 Milligramm), jede Darreichungsform (Tablette, Zäpfchen, Ampulle) sowie gleiche Stoffe mit verschiedenen Bezeichnungen gesondert aufgeführt. Dadurch können aus einem Wirkstoff ohne weiteres 20 oder mehr Arzneimittel werden. Außerdem umfasst der Arzneimittelbegriff in Deutschland auf Grund der sehr weiten Definition von § 2 AMG auch Heilwässer, Desinfektionsmittel, Stärkungsmittel und Heilbäder. Die aufgeführten Arzneimittel stammen jeweils zur Hälfte aus industrieller (sog. Fertigarzneimittel) bzw. nicht-industrieller Produktion (Apotheken, Drogerien etc.). Nach

Bereinigung der Liste entspricht der deutsche Arzneimittelmarkt dem anderer Industriestaaten (RÖMBKE et al., 1996).

Im Gegensatz zur hohen Zahl registrierter Humanarzneimittel ist die Menge der regelmäßig verordneten Präparate deutlich niedriger. Die in Deutschland zugelassenen Fertigarzneimittel sind in der sogenannten Roten Liste® aufgeführt, die von vier Verbänden der pharmazeutischen Industrie herausgegeben wird und als Nachschlagewerk nur Ärzten und Apothekern zugänglich ist. Im Jahr 2002 enthielt die Rote Liste® insgesamt 9.684 Arzneimittel von 482 Unternehmen (Rote Liste®, 2002). Dabei entfielen auf ca. 2.000 Arzneimittel etwa 90 % des Gesamtumsatzes (IMS, 2001). In einer durchschnittlichen Arztpraxis werden nur 200-300 Mittel regelmäßig verordnet (RÖMBKE et al., 1996).

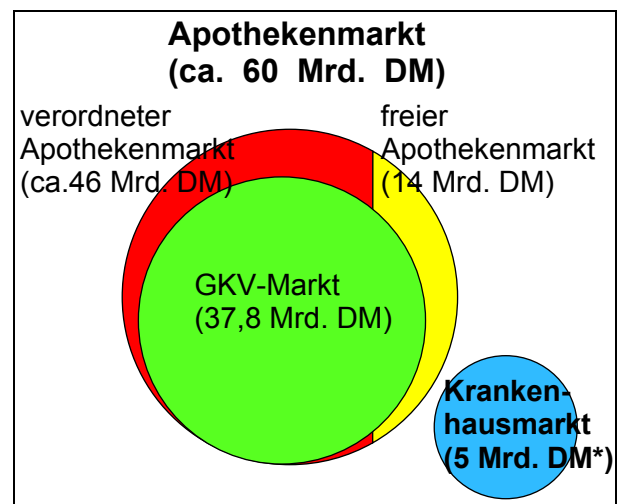
## 2.2 Zusammenstellung bedeutender Arzneimittel

In Deutschland wurden im Jahr 2000 ca. 1,6 Mrd. Packungen Medikamente verbraucht (GLAESKE, 2001). Auf jeden Einwohner entfielen damit etwa 20 Packungen, gemessen am Inhalt rund 1.250 Pillen, Kapseln, Tabletten oder andere Dosierungseinheiten.

Die Arzneimittel werden

- durch einen niedergelassenen Arzt verschrieben
- im Krankenhaus durch einen Arzt verordnet oder
- im Rahmen von Selbstmedikation rezeptfrei in einer Apotheke oder Drogerie gekauft.

Der Arzneimittelmarkt in der Bundesrepublik setzt sich aus unterschiedlichen, teilweise einander überlappenden Teilmärkten zusammen (Abb. 1).



**Abb. 1 Arzneimittelmärkte der Bundesrepublik Deutschland, Umsatz im Jahr 2000 zu Apothekenabgabepreisen (\*Herstellerabgabepreise), GKV = Gesetzliche Krankenversicherung.**

Der Apothekenmarkt umfasst rezeptpflichtige Medikamente (= **verordneter Apothekenmarkt**) und freiverkäufliche Medikamente (= **freier Apothekenmarkt**). Der Apothekenumsatz belief sich im Jahr 2000 insgesamt

auf rund 60 Mrd. DM (GLAESKE, 2001). Davon waren 939 Millionen Packungen Medikamente im Verkaufswert von ca. 41,6 Mrd. DM durch niedergelassene Ärzte an die Mitglieder der gesetzlichen Krankenkassen verordnet worden (BPI, 2001). Lediglich für diese verordneten Medikamente gibt es gesicherte Zahlen. Die Zahl der Verordnungen wird jährlich im sogenannten „Arzneiverordnungsreport“ veröffentlicht (aktuell: SCHWABE und PAFFRATH, 2001). Die Kosten der verschriebenen Medikamente werden durch die gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV-Markt = 37,8 Mrd. DM) und die Zuzahlungen der Versicherten (= 3,8 Mrd. DM) aufgebracht.

Die Menge der zur Selbstmedikation verwendeten Arzneimittel des sogenannten frei-

en Apothekenmarktes ist im Arzneiverordnungsreport nicht erfasst. Die rezeptfreien Arzneimittel hatten im Jahr 2000 einen Gesamtumsatz von 14 Mrd. DM, wovon Präparate im Wert von ca. 8,8 Mrd. DM von den Patienten selbst finanziert wurden. Auf der Grundlage der Packungseinheiten wurden sogar 71 % der rezeptfreien Medikamente vom Patienten bezahlt (GLAESKE, 2001).

Für den gesamten Apothekenmarkt liegen lediglich Verkaufszahlen für einzelne Präparate vor. Die meistverkauften Medikamente des Jahres 2000 sind in Tab. 1 aufgeführt. Hauptsächlich wurden Präparate gekauft, die gegen Kopfschmerzen, bei Husten und Erkältungskrankheiten eingenommen werden. Diese Präparate werden vor allem zur Selbstmedikation verwendet.

**Tab. 1 Die meistverkauften Arzneimittel in der Bundesrepublik im Jahr 2000 (nach GLAESKE, 2001)**

Rang	Arzneimittel (Handelsname)	Umsatz in Packungen	Anwendungsgebiet	Hauptwirkstoff
1	Thomapyrin	17,6 Mio.	Schmerzen	Paracetamol
2	Paracetamol-ratiopharm	17,3 Mio.	Schmerzen/Fieber	Paracetamol
3	Aspirin	14,7 Mio.	Schmerzen	Acetylsalicylsäure
4	Olynth	14,7 Mio.	Erkältung/Schnupfen	Xylometazolin-HCl
5	ACC Hexal	14,6 Mio.	Hustenlöser	Acetylcystein
6	Voltaren *)	14,3 Mio.	Rheumatische Beschwerden	Diclofenac
7	Aspirin plus C	12,8 Mio.	Schmerzen	Acetylsalicylsäure
8	Bepanthen	12,7 Mio.	Wundheilung	Dexpanthenol
9	ASS-ratiopharm	12,1 Mio.	Schmerzen	Acetylsalicylsäure
10	Dallmanns	10,7 Mio.	Lutschpastillen	pflanzl. Substanzen
11	Nasenspray-ratiopharm	10,6 Mio.	Erkältung/Schnupfen	Xylometazolin-HCl
12	Otriven	8,1 Mio.	Erkältung/Schnupfen	Xylometazolin-HCl
13	Mucosolvan	8,1 Mio.	Hustenlöser	Ambroxol-HCl
14	Dolormin	7,8 Mio.	Schmerzen	Ibuprofen
15	Sinupret	7,1 Mio.	Erkältung/Schnupfen	pflanzl. Substanzen
16	L-Thyroxin Hennig *)	6,8 Mio.	Schilddrüsenhormone	Levothyroxin-Natrium
17	Diclofenac-ratiopharm *)	6,2 Mio.	Rheumatische Beschwerden	Diclofenac
18	Dulcolax	5,9 Mio.	Abführmittel	Bisacodyl
19	NAC-ratiopharm	5,8 Mio.	Hustenlöser	Acetylcystein
20	Gelomyrtol	5,3 Mio.	z.B. Nebenhöhlenentzündung	pflanzl. Substanzen

\*) Diese Medikamente sind rezeptpflichtig, alle anderen Präparate sind nicht rezeptpflichtig und werden vor allem zur Selbstmedikation verwendet.

**Tab. 2 Die verordnungsstärksten Arzneistoffgruppen in der Bundesrepublik Deutschland im Jahr 2000 (nach SCHWABE UND PAFFRATH, 2001)**

Rang	Indikationsgruppen	Verordnungen in Packungen	Umsatz in Mio DM
1	Analgetika/Antirheumatika (Schmerz-/Rheumamittel)	87,5 Mio.	2209,6
2	Betarezeptorenblocker Calcium-Antagonisten ACE-Hemmer	48,2 Mio.	2859,8
3	Antibiotika	46,7 Mio.	2282,5
4	Expektorantien/Antitussiva (Schleimlöser/Hustenmittel)	45,6 Mio.	573,5
5	Magen-Darm-Mittel	40,1 Mio.	2.199,2
6	Psychopharmaka	37,9 Mio.	2.039,1
7	Dermatologika	32,1 Mio.	822,0
8	Broncholytika/Antiasthmatica	28,6 Mio.	2.027,8
9	Ophthalmika (Augenmittel)	27,2 Mio.	597,7
10	Antihypertonika (blutdrucksenkende Mittel)	24,8 Mio.	2.810,7
11	Sexualhormone	22,2 Mio.	1.197,7
12	Rhinologika (Nasentropfen u.ä.)	21,7 Mio.	213,3
13	Antidiabetika	21,6 Mio.	1.975,9
14	Diuretika (Entwässerungsmittel)	17,1 Mio.	654,8
15	Schilddrüsentherapeutika	16,9 Mio.	318,0
16	Koronarmittel (Herzmittel)	15,1 Mio.	710,8
17	Mineralstoffpräparate	11,1 Mio.	343,8
18	Hypnotika/Sedativa (Schlaf- und Beruhigungsmittel)	11,0 Mio.	221,9
19	Antiallergika	10,7 Mio.	649,4
20	Antimykotika	10,6 Mio.	458,4

Die im Krankenhaus verabreichten Medikamente werden als „Krankenhausmarkt“ zusammengefasst. Zytostatika, Narkotika und Röntgenkontrastmittel werden nahezu ausschließlich im Krankenhausbereich eingesetzt. Außerdem werden in Krankenhäusern Desinfektionsmittel in großer Menge verwendet. Im Klinikbereich wird somit ein deutlich anderes Wirkstoffspektrum verordnet als von den niedergelassenen Ärzten. Exemplarisch ist in der Arzneimittelverbrauchs des Carl-Thiem Klinikums Cottbus im Jahr 1999 erfasst. (Tab. 3). Aufgeführt sind die Arzneistoffe, deren Verbrauch im Jahr

1999 mehr als 10 kg betrug (ABBAS und KRATZ, 2000).

Insgesamt wurden in diesem Krankenhaus 360 verschiedene Wirkstoffe eingesetzt. Zytostatika fehlen in der Zusammenstellung, da der Jahresverbrauch aufgrund der hohen Wirksamkeit dieser Verbindungen deutlich unterhalb von 10 kg lag. Die am häufigsten verwendeten Zytostatika waren Fluorouracil mit 2,3 kg/a und Ifosfamid mit 0,8 kg/a. Wegen ihres hohen toxischen Potentials sollten aber auch diese Substanzen bei Untersuchungen von Arzneistoffen in der Umwelt einbezogen werden.

**Tab. 3 Verbrauch von Arzneistoffen (>10 kg/a) des Carl-Thiem Klinikums Cottbus im Jahr 1999 (nach ABBAS und KRATZ, 2000)**

Arzneistoff	Indikation
Phenoxypropanol Glucopotamin Cocospropylendiaminguaniacetat Polyvidon-Iod Glutaral Laurylpropylendiamin Benzalkoniumchlorid Glyoxal Formaldehyd Dodecylbispropylentriamin Phenoxyethanol	Desinfektionsmittel
Iodixanol Lysinamidotrizoat Bariumsulfat	Röntgenkon-trastmittel
Paracetamol Metamizol Ibuprofen Acetylsalicylsäure	Schmerz- und Rheumamittel
Acetylcystein	Hustenmittel
Dimeticon	Dermatikum
Pentoxifyllin	Durchblutungsmittel
Ampicillin Mezlocillin Piperacillin Sultamicillin Sulbactam	Antibiotika

### 2.2.1 Anwendungsmengen

Nach NEYE (2001) produziert die Pharmaindustrie in Deutschland pro Jahr zwischen 30.000 und 35.000 t Arzneimittel. Einer Schätzung des Umweltbundesamtes zufolge wurden in Deutschland im Jahr 2000 etwa 29.000 t Humanarzneimittelwirkstoffe verkauft. Davon waren 7.000 t synthetische Wirkstoffe. Dazu kamen noch 2.320 t Tierarzneimittel (VISTAVERDE, 2002).

Die Produktions- und Verbrauchsmengen einzelner Wirkstoffe sind nicht frei zugänglich. Daher kann der Arzneistoffverbrauch nur aus indirekten Angaben abgeschätzt werden. Nach GLAESKE (1998) kann der Verbrauch einzelner Arzneistoffe aus der Zahl der verkauften Arzneimittelpackungen und der durchschnittlichen Menge von Wirkstoff pro Packung errechnet werden.

Abschätzungen von TERNES (2000a) aus der Verordnungshäufigkeit des Jahres 1997 ergaben die in Tab. 4 aufgeführten Verbrauchsmengen. Nach dieser Abschätzung war Acetylsalicylsäure mit mehr als 500 t der in der größten Menge verbrauchte Wirkstoff. Ebenfalls eine hohe Verbrauchsmenge von mehr als 100 t/a wiesen das Antirheumatikum Ibuprofen (180 t) und das Röntgenkontrastmittel Iopromid (130 t) auf. Insgesamt wurden nach TERNES (2000a) von den hochpersistenten, jodierten Röntgenkontrastmitteln etwa 500 t verbraucht. Von Carbamazepin, dem Basistherapeutikum bei Epilepsieerkrankungen wurden 80 t verbraucht (Tab. 4). Für das Antirheumatikum Diclofenac wurde ein Verbrauch von 75 t errechnet. Bei dieser Berechnung wurde berücksichtigt, dass Diclofenac neben der Tablettenform häufig auch als Wirkstoff in Salben enthalten ist. Von den

Antibiotika war Sulfamethoxazol mit einer Verbrauchsmenge von 60 t der am häufigsten eingesetzte Wirkstoff. Hierbei war jedoch nicht der Verbrauch in der Veterinärmedizin berücksichtigt.

**Tab. 4 Verbrauchsmengen ausgewählter Arzneistoffe im Jahre 1997 (nach TERNES, 2000a)**

Arzneistoff	Verbrauch pro Jahr
Acetylsalicylsäure	>500 t
Ibuprofen	180 t
Iopromid	130 t
Carbamazepin	80 t
Diclofenac	75 t
Sulfamethoxazol	60 t
Metoprolol	52 t
Bezafibrat	45 t
Ethinylöstradiol	0,05 t

Das Landesumweltamt Brandenburg führte für das Jahr 1999 eine Erhebung zum Arzneimittelverbrauch durch (ABBAS und KRATZ, 2000). Dabei wurden der freie Apothekenmarkt, der verordnete Apothekenmarkt und der Krankenhausverbrauch berücksichtigt. Auf der Grundlage der Einwohnerzahl wurden die für Brandenburg ermittelten Mengen zur Abschätzung des Arzneimittelverbrauchs auf die gesamte Bundesrepublik hochgerechnet. Die Ergebnisse sind in Tab. 5 zusammengestellt.

Der höchste Verbrauch wurde im Jahr 1999 mit 1.100 t für die Analgetika berechnet, die vorrangig zur Selbstmedikation eingesetzt wurden. In den Krankenhäusern hatten Desinfektionsmittel mit 625 t den höchsten Verbrauch. Von den Hustenlösern wurden im Rahmen der Selbstmedikation ca. 330 t verbraucht. Der Verbrauch von Antirheumatika

wurde auf etwa 100 t geschätzt. Diese Medikamente sind überwiegend rezeptpflichtig. Wirkstoffe, die auf das Nervensystem wirken, wie Sedativa, Psychopharmaka und Antiepileptika, wurden in Mengen von 20 t verabreicht. Auffällig war die Vielzahl einzelner Wirkstoffe. Narkosemittel wurden zu etwa 3 t verbraucht und stammten ausschließlich aus dem Krankenhausbereich. Für die Zytostatika, die ausschließlich in den Krankenhäusern eingesetzt wurden, wurde ein Verbrauch von 1,8 t geschätzt.

Weitere wichtige Wirkstoffgruppen wie Antidiabetika, Betarezeptorenblocker, Diuretika, Vasodilatoren, Antiasthmatica, Koronarmitel, Calciumkanalblocker und Gichtmittel wurden überwiegend im verordneten Apothekenmarkt abgegeben (Tab. 5). Die Verordnung im Krankenhaus trug nur in geringem Maße zum Verbrauch dieser Wirkstoffgruppen bei. Nach Berechnungen auf Grundlage der Erhebungen in Brandenburg durch ABBAS und KRATZ (2000) wurden 1999 in Deutschland insgesamt etwa 3.200 t Arzneistoffe verbraucht.

Nach Schätzung von KÜMMERER (2001) wurden in Deutschland in der Humanmedizin im Jahr 1999 insgesamt 411 t Antibiotika verwendet, davon 105 t in Krankenhäusern.

Berechnungen auf Grundlage der Verkaufszahlen des Jahres 2000 (Tab. 1) ergaben dass mit den zwanzig meistverkauften Medikamenten in den Apotheken 590 t Acetylsalicylsäure, 326 t Acetylcystein, 240 t Paracetamol, 44 t Diclofenac, 31 t Ibuprofen, 9,1 t Ambroxol, 1,9 t Dexpantenol, 0,3 t Xylometazolin und 0,011 t Levothyroxin-Natrium verkauft wurden. Hinzu kommt die in den Krankenhäusern verbrauchte Menge.

**Tab. 5 Verbrauchsmengen ausgewählter Arzneistoffe in der Bundesrepublik Deutschland im Jahre 1999, Abschätzung auf Grundlage der Verbrauchsmengen des Bundeslandes Brandenburg (ABBAS und KRATZ, 2000)**

Indikationsgruppe	Verbrauch pro Jahr	wichtigster Abgabeweg
Analgetika	1100 t	Selbstmedikation
Desinfektionsmittel	625 t	Krankenhäuser
Hustenlöser	330 t	Selbstmedikation
Antidiabetika	266 t	Verordnungen
Antirheumatika	100 t	Verordnungen
Betarezeptorenblocker	96 t	Verordnungen
Diuretika*	95 t	Verordnungen
Vasodilatoren**	92 t	Verordnungen
Antiasthmatica	87 t	Verordnungen
Koronarmittel	73 t	Verordnungen
Calciumkanalblocker	64 t	Verordnungen
Gichtmittel	53 t	Verordnungen
Sedativa, Psychopharmaka, Antiepileptika	20 t	Verordnungen (50 %) und Krankenhäuser (50 %)
Narkotika	3 t	Krankenhäuser
Corticoide	2,3 t	Verordnungen
Zytostatika	1,8 t	Verordnungen

\* Entwässerungsmittel

\*\* durchblutungsfördernde Medikamente

Auch für das europäische Ausland liegen Daten zum Verbrauch von Arzneistoffen vor. Europaweit wurden in den 90er Jahren nach Angabe der FEDESA (European Federation of Animal Health) jährlich 10.000 t Antibiotika verbraucht (FEDESA, 1997). Davon wurde etwa die Hälfte in der Veterinärmedizin eingesetzt. 1.500 t wurden Futtermitteln als sogenannte Leistungsförderer zugesetzt. Dieser prophylaktische Einsatz von Antibiotika zur Ertragssteigerung wurde in den letzten Jahren in einigen europäischen Staaten verboten. In Staaten ohne ein solches Verbot ist der Anteil der in der Viehwirtschaft verbrauchten Antibiotika höher als der in der Humanmedizin. Beispielsweise wurden in der Schweiz im Jahr 1997 insgesamt 90 t Antibiotika verbraucht, davon 56 t in der Veterinärmedizin. Nach einem generellen Verbot des Antibiotikaeinsatzes als Leistungsförderer in diesem Land im Jahr 1999 sank der Verbrauch in der Veterinärmedizin auf 39 t (Gesamtverbrauch: 73 t, MAC ARDELL et al., 2002).

In Deutschland sind antibiotische Leistungsförderer bislang nicht verboten. Im landwirtschaftlich geprägten Bundesland Brandenburg wurde die Menge der in der Viehwirtschaft eingesetzten Antibiotika im Jahr 1999 auf 9,5 t geschätzt, während in der Humanmedizin im selben Zeitraum nur 2,1 t verbraucht wurden (ABBAS et al., 2000).

Aus diesen Abschätzungen kann abgeleitet werden, dass viele Arzneistoffe jährlich in Tonnen-Mengen verbraucht werden. Da ein großer Teil der aufgenommenen Wirkstoffe unverändert wieder ausgeschieden wird (z. B. 50 % bei Bezafibrat), ist mit einem verbreiteten Auftreten von Arzneistoffen im kommunalen Abwasser zu rechnen (TERNES, 2000b).

## 2.3 Metabolismus von Arzneistoffen im menschlichen Organismus

Die Wirkung eines Arzneimittels ist das Ergebnis zahlreicher, meist sehr komplexer Prozesse im Organismus. In Abb. 2 sind die

wichtigsten Vorgänge zusammengestellt, die nach oraler Gabe eines Arzneimittels im Organismus ablaufen können.

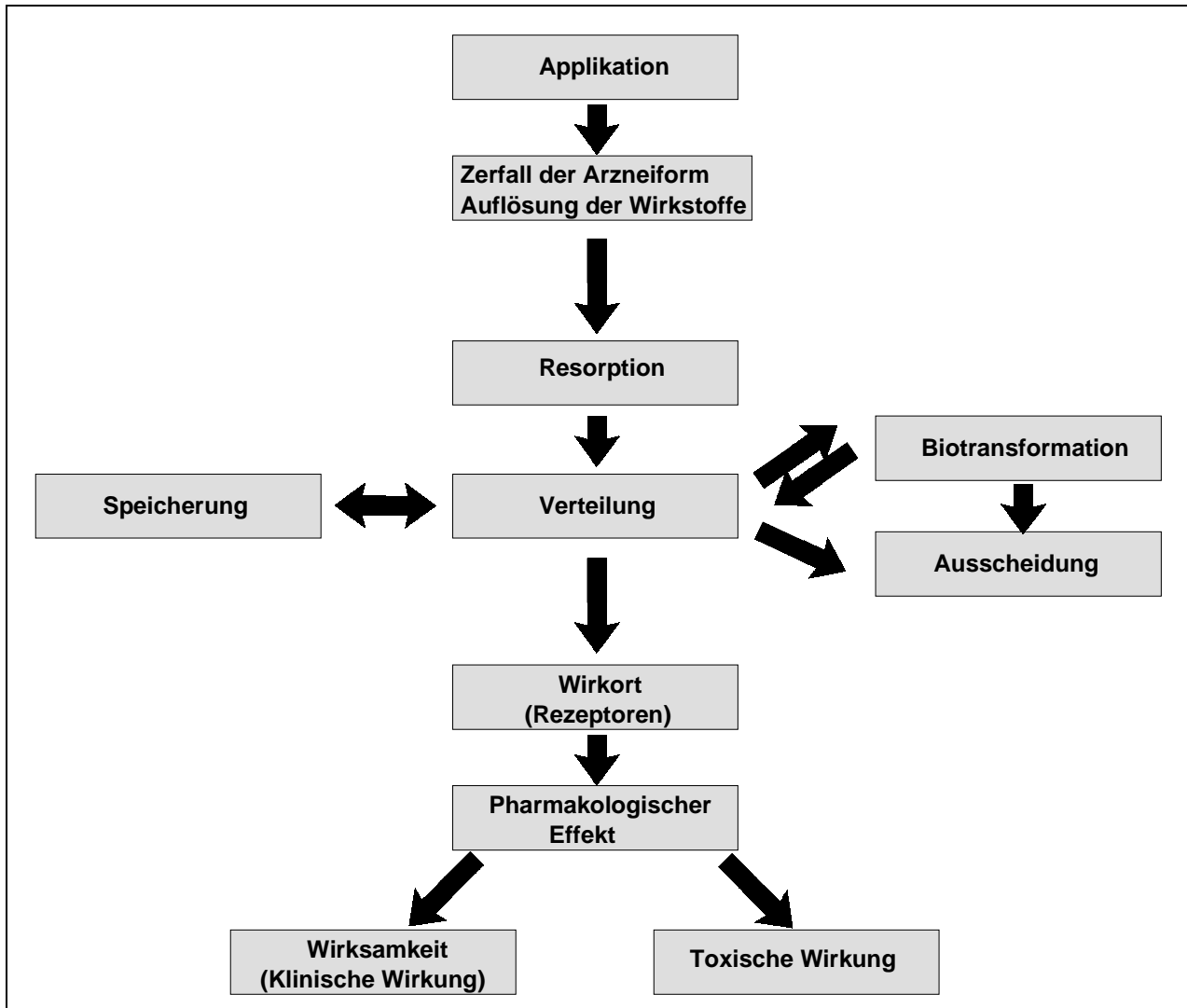


Abb. 2 Verbleib eines Arzneimittels im Körper nach oraler Gabe (nach MUTSCHLER et al., 2001).

### 2.3.1 Applikation

Am häufigsten werden Arzneimittel oral auf die Magen- bzw. Darmschleimhaut appliziert (Tabletten, Kapseln). Außerdem können Arzneistoffe in die Nase (nasale Applikation = Nasensprays), in den Mund (sublinguale Applikation = Lutschtabletten), in den After (rektale Applikation = Zäpfchen), auf die Haut (dermale Applikation = Salben), in die

Lunge (pulmonale Applikation = Aerosol), in Augen und Ohren (Tropfen) appliziert werden. Eine weitere wichtige Applikationsform ist die Injektion des Arzneistoffs in das Körperinnere mit Hilfe perforierender Instrumente wie Injektionsspritzen oder Impfpistolen (parenterale Applikation).

### 2.3.2 Resorption und Verteilung

Die Aufnahme eines Arzneistoffes von der Körperoberfläche ins Körperinnere wird als Resorption bezeichnet. Sie erfolgt vor allem über die Schleimhäute. Nach der Resorption werden die Arzneistoffe durch das Blut im Körper verteilt und zum Wirkort transportiert. Zunächst wird das gesamte venöse Blut des Magen-Darm-Kanals und damit auch alle darin enthaltenen Substanzen über die Pfortader in die Leber geleitet. Erst von dort wird

der Arzneistoff im Blut über das Herz in den Lungen- und Körperkreislauf transportiert. Für die Wirksamkeit eines Arzneistoffs ist von entscheidender Bedeutung, ob und in welchem Umfang er bei dieser ersten Passage durch die Leber metabolisiert und/oder in der Leber zurückgehalten wird. Man spricht in diesem Zusammenhang vom sog. „first-pass-Effekt“.

### 2.3.3 Wirkung

Der angestrebte therapeutische Effekt eines Arzneistoffs ist von seiner Konzentration am Wirkort abhängig. Die Wirkung eines Arzneistoffs setzt erst dann ein, wenn die minimale therapeutische Konzentration, am Wirkort erreicht und damit die sog. Wirkungsschwelle überschritten wird. Die Arzneistoffkonzentration am Wirkort kann zumeist nicht direkt bestimmt werden, sondern wird über die Messung der Arzneistoffkonzentration im Blutplasma abgeschätzt (Plasmakonzentration). Der angestrebte therapeutische Konzentrationsbereich liegt zwischen der Wir-

kungsschwelle und der minimalen toxischen Konzentration (d. h. der niedrigsten Konzentration, die im Organismus toxische Auswirkungen hat). Die pharmakologische Wirkung eines Arzneistoffs hält an, bis seine Konzentration durch Biotransformation und/oder Ausscheidung unter die minimale therapeutische Konzentration gefallen ist. Die Geschwindigkeit des Arzneistoffabbaus am Wirkort kann aus der Plasmahalbwertszeit abgeleitet werden. Damit wird die Zeit bezeichnet, in der die Plasmakonzentration auf die Hälfte des ursprünglichen Wertes abfällt.

### 2.3.4 Ausscheidung und Biotransformation

Die Hauptausscheidungswege für Arzneistoffe beim Menschen sind Urin, Fäzes, Haut und Ausatemluft. Lipophile Substanzen können über die Niere (renale Ausscheidung) nur langsam ausgeschieden werden. Sofern sie chemisch nicht verändert werden, besteht die Gefahr, dass sie im Körper verbleiben und sich im Fettgewebe anreichern. Daher besitzt der Organismus Enzymsysteme, die lipophile Xenobiotika in hydrophile, leichter ausscheidbare Stoffe umwandeln. Umwandlungsprozesse von Fremdstoffen werden als Biotransformationen bezeichnet. Diese erfolgen vor allem in der Leber aber auch in anderen Organen (z. B. Darm, Niere, Lunge, Milz, Haut, Muskulatur oder Blut).

Der Metabolismus von Arzneistoffen läuft in der Regel in zwei Phasen ab (Abb. 3):

Als **Phase-I-Reaktionen** werden Biotransformationen bezeichnet, bei denen der Arzneistoff durch Oxidation, Reduktion oder Protolyse verändert wird. Von besonderer Bedeutung sind die Oxidationsreaktionen. Hieran sind vor allem Monooxygenasen beteiligt, die Hämproteine vom Typ des Cytochrom-P450 enthalten (sogenannte Cytochrom-P450(=CYP)-Enzyme). Die größte Menge an CYP-Enzymen kommt in der Leber vor.

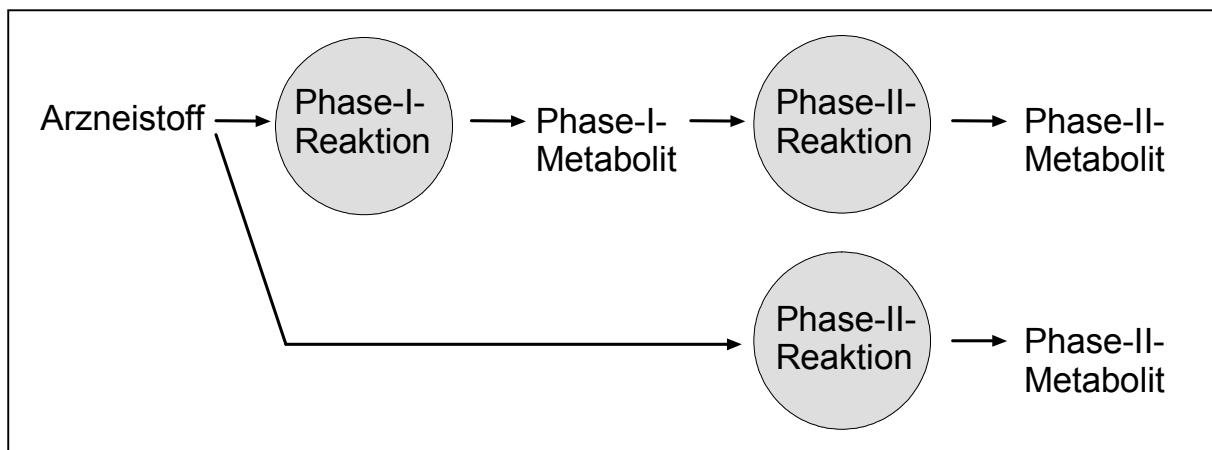
Bei den **Phase-II-Reaktionen** erfolgt eine Kopplung (Konjugation) eines Phase-I-Metaboliten an körpereigene Substanzen, an der meist spezifische Transferasen beteiligt



sind. Man unterscheidet Konjugationsreaktionen, bei denen Verbindungen mit Hydroxylgruppen, Sulfhydrylgruppen, Amino- und Carboxylgruppen mit einer energiereichen (= aktivierten) körpereigenen Substanz verbunden werden und solche, bei denen die Kopplung nach Aktivierung des Fremdstoffs mit einer (nicht aktivierten) körpereigenen Verbindung erfolgt. Die wichtigsten Phase-II-Reaktionen sind die Konjugation mit Glucuronsäure (Glucuronidierung), Sulfat (Sulfatierung), Aminosäuren (insbesondere Glycin), Oligopeptiden, Essigsäure und S-Adenosylmethionin (MUTSCHLER et al., 2001). Wenn der Arzneistoff bereits eine oder mehrere der

oben genannten Gruppen besitzt, kann eine Phase-II-Reaktion auch direkt ablaufen.

Exemplarisch ist die Biotransformation von drei Substanzen dargestellt. Acetylsalicylsäure wurde ausgewählt, da dieser Arzneistoff die höchste Verbrauchsmenge aufweist. Der Metabolismus von Metamizol wird gezeigt, da Metaboliten dieser Substanz in der Elbe nachgewiesen wurden. Außerdem wird die Biotransformation von Carbamazepin dargestellt, da am Beispiel dieser Substanz gezeigt werden kann, wie aus einem Arzneistoff im menschlichen Körper eine große Zahl von Metaboliten gebildet wird.



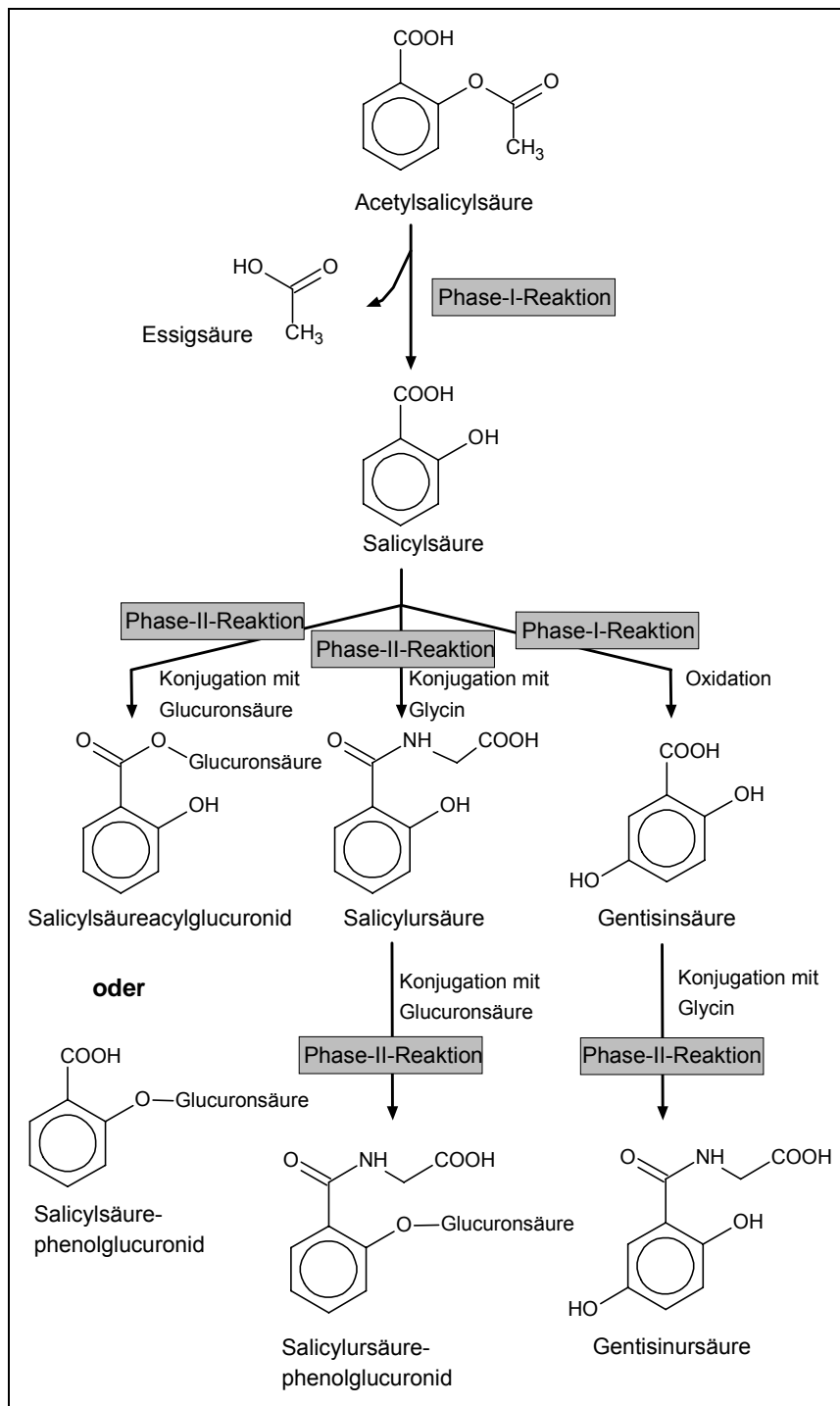
**Abb. 3 Metabolismus von Arzneistoffen im menschlichen Organismus (nach MUTSCHLER et al., 2001, verändert).**

### 2.3.5 Acetylsalicylsäure

Das saure Analgetikum Acetylsalicylsäure wird nach oraler Verabreichung rasch und vollständig resorbiert. Der Acetylrest wird teilweise bereits bei der Schleimhautpassage abgespalten (Phase-I-Reaktion, Abb. 4). Die entstehende Salicylsäure ist ebenfalls analgetisch wirksam. In der Leber werden durch Phase-II-Reaktionen Esterglucuronide (Salicylsäureacylglucuronid) und Etherglucuronide (Salicylsäurephenolglucuronid, Salicylur-

säurephenolglucuronid) sowie das Glycinat der Salicylsäure, die Salicylursäure, gebildet (Abb. 4).

Letztere ist der Hauptmetabolit. Im Urin werden ca. 70 % der Dosis als Salicylursäure, etwa 10 % als Salicylsäure und 20 % als Glucuronide ausgeschieden. Außerdem wird ein geringer Teil als Gentisinsäure oder als Gentisinursäure ausgeschieden.



**Abb. 4 Metabolismus von Acetylsalicylsäure (nach BAYER, 1997).**

### 2.3.6 Metamizol

Auch Metamizol gehört zu den Analgetika. Metamizol wird zunächst im Gastrointestinaltrakt protolytisch gespalten. Das dabei gebildete N-Methyl-4-aminoantipyrin (MAA) wird vollständig resorbiert. Intrazellulär wird MAA durch Entalkylierung am Ami-

nostickstoff in vierer Stellung weiter zu 4-Aminoantipyrin (AA) transformiert (Phase-I-Reaktion). Beide Metaboliten sind pharmakologisch wirksame Substanzen (SISTOVARIS und POLA, 1983).

MAA wird weiter zu N-Formyl-4-aminoantipyrin (FAA) oxidiert (Phase I-Reaktion). 4-Aminoantipyrin kann mit Acetat zu N-Acetyl-4-aminoantipyrin (AAA), konjugiert werden (Phase-II-Reaktion, MEDPHANO-ARZNEIMITTEL GMBH, 1994). Die beiden letztgenannten Metaboliten gelten als pharmakologisch inaktiv bzw. sehr viel schwächer wirksam (SCHMIDT und BROCKMEYER, 2002).

Insgesamt werden 60-70 % der applizierten Dosis in die eben beschriebenen vier Metaboliten (Abb. 5) transformiert und mit dem Urin ausgeschieden. Bei den Ausscheidungsprodukten haben AAA (26 %) und FAA (23 %) den größten Anteil (HOECHST MARION ROUSSEL GMBH, 2000).

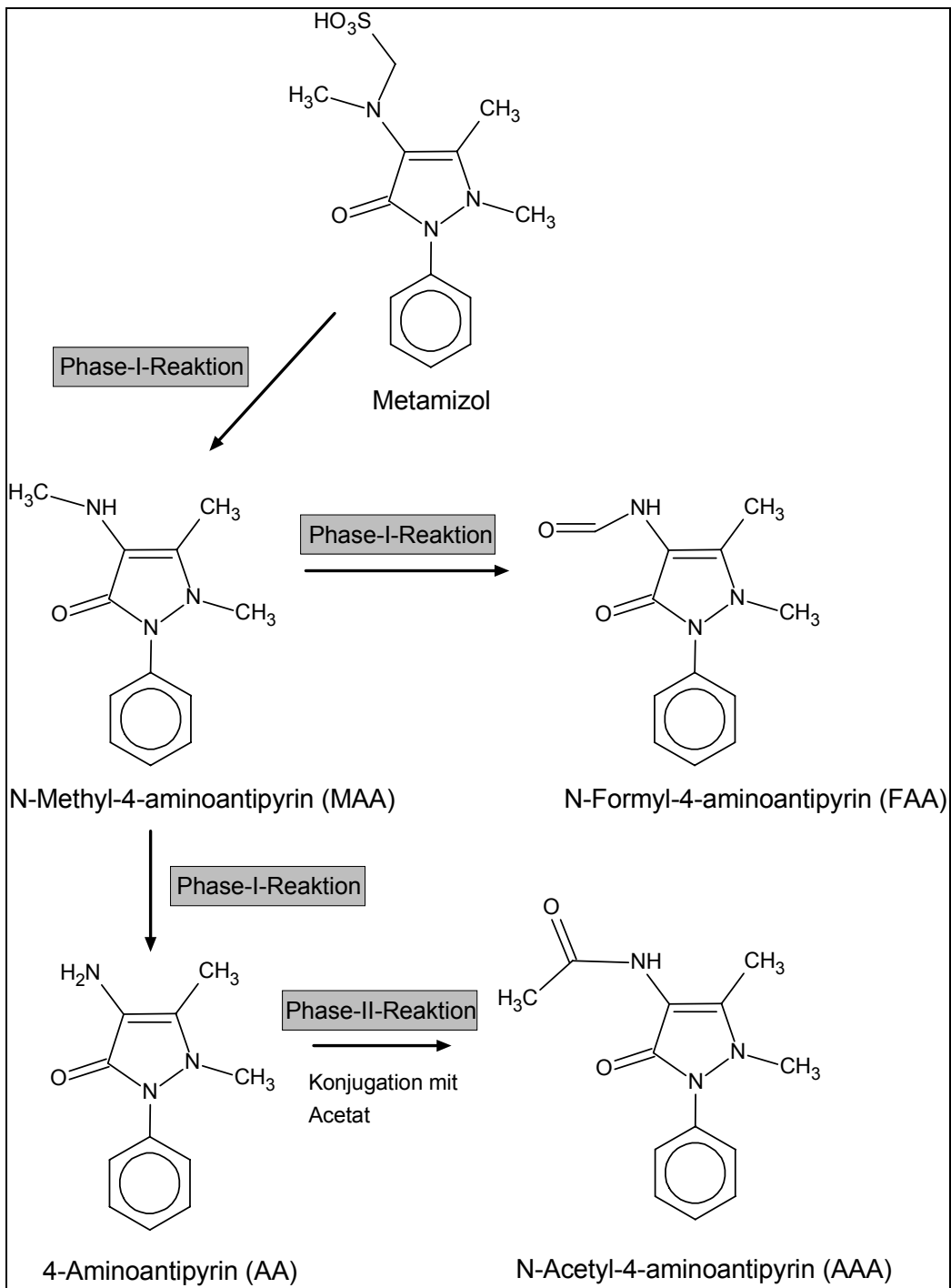


Abb. 5 Metabolismus von Metamizol (nach MUTSCHLER et al., 2001).

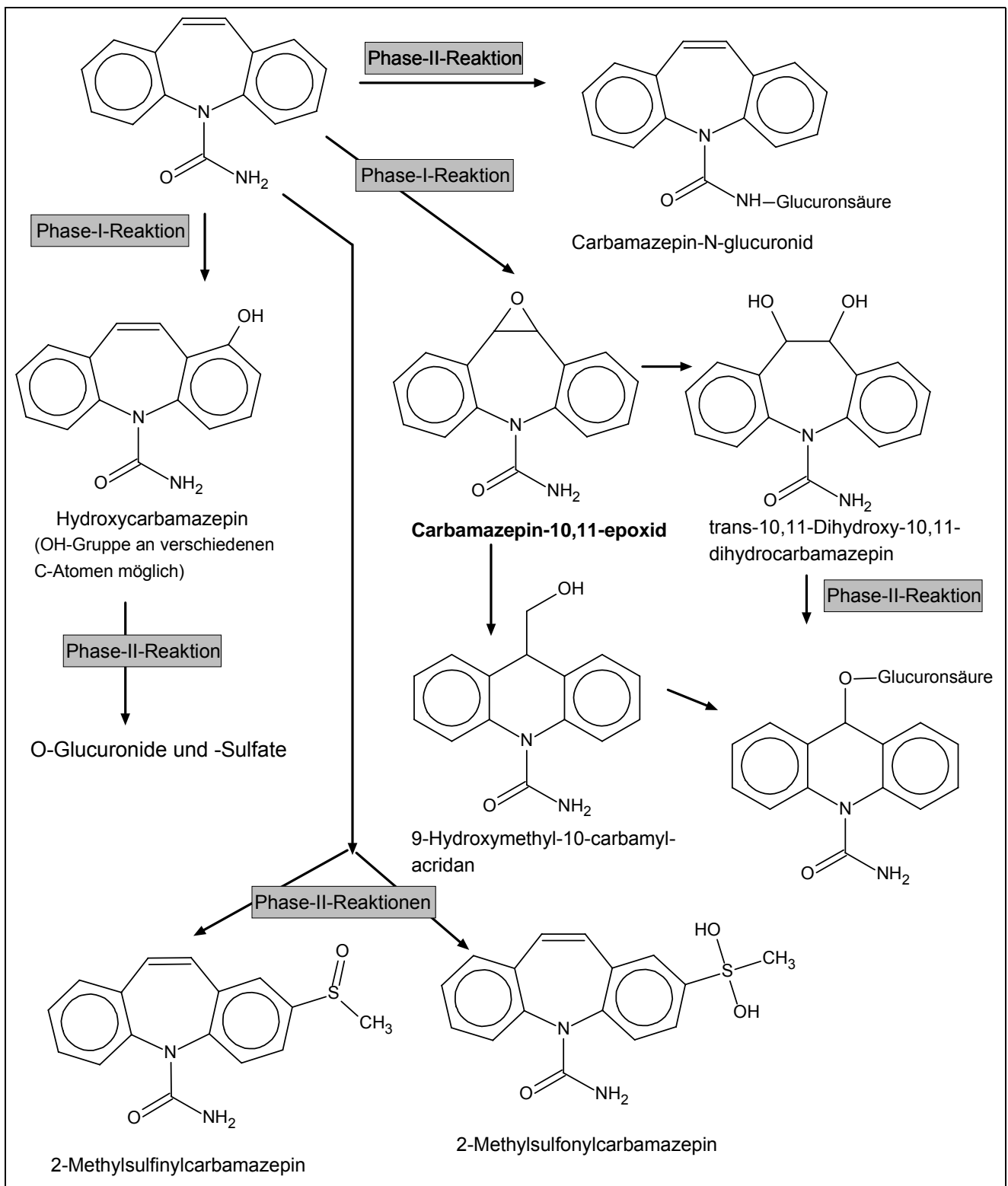


Abb. 6 Metabolismus von Carbamazepin (nach RÖMBKE et al., 1996, verändert).

### 2.3.7 Carbamazepin

Das Antiepileptikum Carbamazepin wird nach oraler Verabreichung relativ langsam, aber fast vollständig resorbiert. Carbamazepin wird auf vier Hauptwegen metabolisiert (FAIGLE und FELDMANN, 1982, Abb. 6). Der weitaus größte Anteil wird zu Carbamazepin-10,11-epoxid oxidiert. Dieser Metabolit wies im Tierexperiment eine ähnliche Wirkungsstärke auf wie Carbamazepin selbst (RÖMBKE et al., 1996). Das Epoxid wird anschließend durch Hydrolyse am siebener Ring weiter zum pharmakologisch inaktiven trans-10,11-Dihydroxy - 10,11 - dihydrocarbamazepin (35 % der mit dem Urin ausgeschiedenen Menge) umgesetzt bzw. zu 9-Hydroxymethyl-10-carbamylacridan (5 %) reduziert.

Ein weiterer Weg führt über phenolische Oxidation zur Bildung von Hydroxycarbamazepin, das etwa 25 % der über den Urin ausgeschiedenen Menge bestreitet. Die phenolischen Derivate werden zum größten Teil

als O-Glucuronide und Sulfate ausgeschieden (Abb. 6). Carbamazepin kann aufgrund einer reaktiven Aminogruppe auch direkt in Phase-II-Reaktionen metabolisiert werden. Durch Konjugation mit Glucuronsäure an der Aminogruppe wird das N-Glucuronid gebildet (15 % der über den Urin ausgeschiedenen Menge). 5 % der über den Urin ausgeschiedenen Menge sind durch Konjugation mit Sulfat gebildete S-haltige Metaboliten (Abb. 6). Insgesamt werden 72 % der Dosis über den Urin und 28 % mit den Fäzes ausgeschieden.

Diese Beispiele belegen, dass aus einem Arzneistoff im Organismus eine Vielzahl verschiedener Metaboliten entstehen kann, die teilweise ebenfalls pharmakologisch wirksam sind. Außerdem wird deutlich, dass zumeist der größte Anteil der Arzneimitteldosis vom Organismus nach Biotransformation als Metaboliten ausgeschieden wird.

## 2.4 Struktur und therapeutische Anwendung wichtiger Arzneistoffe

Im folgenden Kapitel werden die wichtigsten Arzneistoffe geordnet nach Indikationsgruppen beschrieben, wobei alle in der Elbe analysierten Wirkstoffgruppen berücksichtigt werden. Für die einzelnen Indikationsgruppen wird jeweils exemplarisch die chemische Struktur eines repräsentativen Vertreters dargestellt und seine therapeutische Anwen-

dung beschrieben. Die Darstellung der Strukturformel und CAS-Nummer aller in Elbe und Saale untersuchten Substanzen ist im Anhang (Tab.A1-A 13) aufgeführt.

Die Indikationsgruppen sind nachfolgend alphabetisch geordnet.

### 2.4.1 Analgetika

Analgetika sind Substanzen, die in therapeutischen Dosen die Schmerzempfindung verringern bzw. unterdrücken, ohne eine allgemein narkotische Wirkung zu besitzen. Sie gehören zu den am meisten eingesetzten Arzneimitteln in der Humanmedizin. Aufgrund von Wirkungsstärke und Wirkungsmechanismus werden zwei Gruppen unterschieden:

- **Opioid-Analgetika** („stark wirkende Analgetika“) mit vorwiegend zentraler Wirkung. Sie werden vor allem zur Behandlung von traumatischen, postoperativen und Tumorschmerzen eingesetzt. In diese Gruppe gehören Morphin und seine Derivate, Codein und Methadon.
- **Nicht-opioide Analgetika** („kleine Analgetika“) mit peripherer und zentraler Wirkung, die in großen Mengen verord-

net werden. Neben der analgetischen weisen sie auch eine antipyretische (= fiebersenkende) Wirkungskomponente auf.

In Elbe und Saale wurde ausschließlich das Vorkommen der sog. kleinen Analgetika untersucht (Tab A1). Sie werden in zwei Gruppen eingeteilt (MUTSCHLER et al., 2001):

- **Nicht-steroidale Antiphlogistika**  
(NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs)
- **Nicht-saure antipyretische Analgetika**

Als **nicht-steroidale Antiphlogistika** werden Substanzen bezeichnet, die neben der analgetischen und antipyretischen auch eine ausgeprägte antiphlogistische (= entzündungshemmende) Wirkung besitzen. Diese Analgetika sind zumeist saure Verbindungen. Ihr Wirkungsmechanismus beruht im Wesentlichen auf einer Blockade der Synthese von Prostaglandinen. Dabei handelt es sich um hormonähnliche Substanzen, die in starkem Maße an Fieber, Schmerz und entzündlichen Reaktionen beteiligt sind. Die NSAIDs haben einen lipophilen und einen hydrophilen Molekülteil und sind zu über 99 % an Plasmaproteine gebunden. Chemisch handelt es sich um Salicylate (z. B. Acetylsalicylsäure), Essigsäurederivate (z. B. Diclofenac) und Propionsäurederivate (z. B. Ibuprofen, Naproxen).

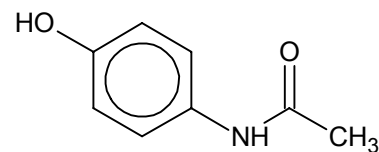
Acetylsalicylsäure ist der mengenmäßig bedeutendste Wirkstoff und in den meistverkauften, rezeptfreien Schmerzmitteln enthalten (vgl. Tab. 1). Die Dosierung beträgt bei Schmerzen und Fieber täglich 1.500-3.000 mg, bei rheumatischen Erkrankungen sind 4.600-6.000 mg pro Tag erforderlich. Acetylsalicylsäure hemmt außerdem die Thrombozytenaggregation und wird daher auch zur Vorbeugung arterieller Thrombosen in einer Dosierung von 30-100 mg/Tag eingesetzt (sog. Herzinfarktprophylaxe). Resorption und Metabolismus von Acetylsalicylsäure wurden bereits beschrieben (Abb. 4, S. 12).

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend in Form von Metaboliten.

Auch die sog. Antirheumatika gehören zur Gruppe der nicht-steroidalen Antiphlogistika (aufgrund ihrer wichtigen therapeutischen Bedeutung werden sie unter 2.4.2 gesondert betrachtet).

**Nicht-saure antipyretische Analgetika** wirken in therapeutischer Dosierung nicht entzündungshemmend. Die Substanzen sind neutral oder schwach basisch. Die Bindung an Plasmaproteine erfolgt nur in geringerem Maße als bei den NSAIDs. Zu diesen Analgetika gehören Paracetamol und Metamizol, die in der Verordnungshäufigkeit der Analgetika an zweiter und dritter Stelle liegenden Wirkstoffe.

Paracetamol (Abb. 7) wird in einer Dosis von jeweils 500-1.000 mg oral verabreicht. Der Wirkstoff wird rasch und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und zu ca. 90 % in der Leber metabolisiert. Nur zu einem sehr geringen Prozentsatz (ca. 5 %) wird Paracetamol unverändert über die Nieren ausgeschieden (HSDB, 2001). Die pharmakologisch unwirksamen Hauptmetaboliten sind das Glucuronid (55 %) und das Sulfat (35 %) (STADAPHARM GMBH, 2000).



**Abb. 7** Strukturformel von Paracetamol.

Metamizol ist aufgrund eines Methansulfonsäurerestes gut wasserlöslich. Intravenös appliziert ist es auch bei starken Schmerzen und infolge einer zusätzlichen spasmolytischen Wirkung bei Kolikschmerzen gut wirksam. Die Einzeldosis beträgt bei oraler Applikation 500-1.000 mg und bei Injektion 1.000-2.500 mg.

Die Aufnahme und der Metabolismus von Metamizol wurden bereits in Kapitel 2.3.6 beschrieben (Abb. 5, S.13). Die Strukturfor-

#### 2.4.2 Antirheumatika

Als Antirheumatika werden die gegen rheumatische Beschwerden eingesetzten Arzneistoffe zusammengefasst. Sie gehören, wie bereits erwähnt, zu den nicht-steroidalen Antiphlogistika. Die Strukturformeln aller in Elbe und Saale untersuchten Substanzen sind im Anhang aufgeführt (Tab. A3).

Diclofenac (Abb. 8) ist ein besonders häufig verwendeter Wirkstoff, der bei der Therapie rheumatischer Erkrankungen in Deutschland einen Marktanteil von etwa 65 % besitzt. Bei oraler Applikation beträgt die Tagesdosis beträgt 50-150 mg. Aus dem Gastrointestinaltrakt wird Diclofenac nahezu vollständig resorbiert. Häufig wird Diclofenac auch in Salben direkt auf die Haut aufgetragen. Bei dieser Applikationsform ist die Resorptionsrate nur gering. Im Organismus wird Diclofenac durch Hydroxylierung der aromatischen Ringe oder Konjugation mit Glucuronsäure an der Seitenkette rasch metabolisiert (STIERLIN UND FEIGLE, 1979). Die Ausscheidung erfolgt zu 70 % renal, zu 30 % mit den Fäzes. Hauptmetaboliten sind 4'-Hydroxydiclofenac (40 %), 5-Hydroxydiclofenac, 3'-

Hydroxydiclofenac, 4',5-Dihydroxydiclofenac (jeweils 5-20 %). Etwa 15 % der Dosis werden als Konjugat ausgeschieden (TODT UND SORKIN, 1988).

Ibuprofen (Abb. 9) ist ein freiverkäufliches Analgetikum, das in zunehmendem Maße in der antirheumatischen Therapie eingesetzt wird. Diese Substanz hat von allen nicht-steroidalen Antiphlogistika das geringste Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen. Die Tagesdosis von Ibuprofen beträgt in der antirheumatischen Therapie bis zu 2.400 mg, da die Substanz nur eine kurze Plasmahalbwertszeit von maximal 2 Stunden besitzt (MUTSCHLER et al., 2001). Hauptmetaboliten sind 2,4'-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)-phenylpropionsäure (Ibuprofen-OH) und 2,4'-(2-Carboxypropyl) - phenylpropionsäure (Ibuprofen-COOH). Beide Hauptmetaboliten sind pharmakologisch inaktiv (DAB, 1997). 60-90 % werden als Metaboliten oder deren Konjugate (HSDB, 2001), nur etwa 1 % wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden (MARTINDALE, 1997).

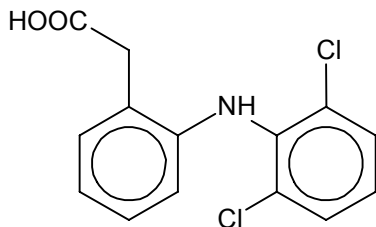


Abb. 8 Strukturformel von Diclofenac.

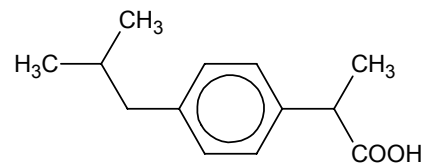


Abb. 9 Strukturformel von Ibuprofen.

### 2.4.3 Antibiotika (Antiinfektiva)

Antibiotika sind Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen (Schimmelpilze, Bakterien), die zur Therapie von Infektionskrankheiten eingesetzt werden. Lange Zeit wurden die mikrobiell gebildeten Antibiotika von chemisch synthetisierten sog. Antiinfektiva abgegrenzt. Auf Grund einer Vielzahl neuer chemischer Synthesemöglichkeiten, die auch die Synthese von zuvor ausschließlich biologisch herstellbaren Antibiotika ermöglichen, ist diese Unterteilung heute weitgehend aufgegeben worden (MUTSCHLER et al., 2001). Als Antibiotika werden daher in diesem Bericht alle antimikrobiell wirksamen Substanzen bezeichnet, wobei zwischen bakterizider (Bakterien abtötender) und bakteriostatischer (das Bakterienwachstum hemmender) Wirkung unterschieden wird.

Die wesentlichen Angriffspunkte der Antibiotika im Stoffwechsel von Mikroorganismen sind die Zellwandsynthese ( **$\beta$ -Lactam-Antibiotika**), Proteinsynthese (**Makrolide**, **Chloramphenicol**, **Tetrazykline**), Nukleinsäuresynthese (**Sulfonamide**, **Gyrasehemmer**) und die Permeabilität der Zytoplasmamembran (**Polypeptid-Antibiotika**). Alle in Elbe und Saale untersuchten Antibiotika sind im Anhang zusammengestellt (Tab. A4).

**$\beta$ -Lactam-Antibiotika** besitzen eine einheitliche Grundstruktur, die durch einen viergliedrigen  $\beta$ -Lactamring gekennzeichnet ist. Zu dieser Substanzklasse bakterizid wirkender Antibiotika gehören Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme und Monobactame. Das Toxizitätspotential gegenüber Säugern ist gering. Seit 1991 hat die Gruppe der  $\beta$ -Lactam-Antibiotika ihre führende Position in der Behandlung bakterieller Infektionen in Deutschland kontinuierlich ausgebaut.

Amoxicillin, ein Aminopenicillin mit breitem Wirkungsspektrum, ist das Antibiotikum mit der in Deutschland höchsten Verbrauchsmenge. Es hat gegenüber anderen  $\beta$ -Lactam-Antibiotika auf Grund einer hohen Resorp-

tionsrate von 70-80 %, den Vorteil von geringen gastrointestinalen Nebenwirkungen. Amoxicillin wird in einem Dosisbereich von 3.000-6.000 mg pro Tag verabreicht. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend renal, aber auch über Galle und Fäzes. Dabei wird der größte Teil der Dosis unverändert ausgeschieden, nur etwa 10 % werden metabolisiert.

**Makrolide** sind komplex aufgebaute Antibiotika mit 14-16 gliedrigem Lactonring. Zu dieser Gruppe gehören Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Iosamycin, Roxithromycin und Spiramycin. Die von *Streptomyces*-Arten synthetisierten Antibiotika bzw. ihre partiellsynthetischen Analoga wirken bakteriostatisch. Sie hemmen die Proteinbiosynthese durch reversible Bindung an die größere Untereinheit der bakteriellen Ribosomen. Ihr Wirkungsspektrum erstreckt sich hauptsächlich auf aerobe und anaerobe grampositive Erreger. Sie werden vor allem gegen Bakterien eingesetzt, die gegen  $\beta$ -Lactam-Antibiotika und Tetracycline resistent sind. Alle Makrolide zeichnen sich durch eine gute Gewebepenetration aus und werden in Makrophagen angereichert. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend nach Biotransformation durch bilinäre Sekretion bzw. Ausscheidung mit den Fäzes.

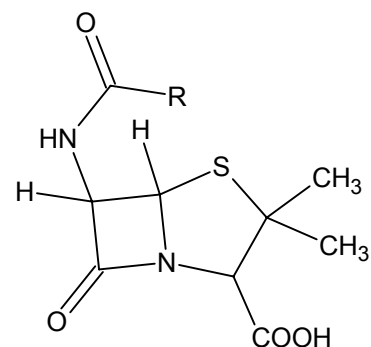


Abb. 10 Grundstruktur der Penicilline.



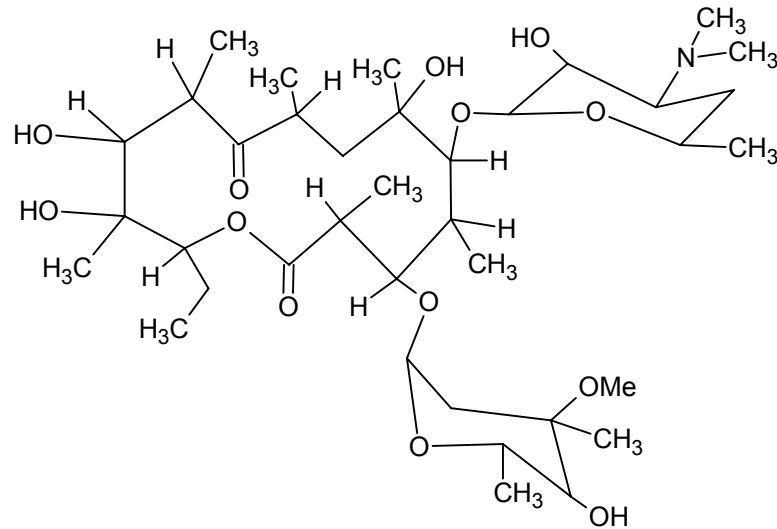


Abb. 11 Strukturformel von Erythromycin.

Erythromycin wird in einer durchschnittlichen Tagesdosis von 2.000 mg oral verabreicht. Im sauren Magenmilieu wird die Verbindung rasch durch chemische Spaltung inaktiviert. Zur Verbesserung der Resorption wird dies Antibiotikum daher bei oraler Gabe in veresterter Form eingesetzt.

Clarithromycin, Roxithromycin und Azithromycin unterscheiden sich von Erythromycin durch eine höhere Säurestabilität und demzufolge bessere Resorption im Gastrointestinaltrakt. Außerdem werden sie mit geringerer Geschwindigkeit ausgeschieden, was eine Verringerung der Tagesdosis ermöglicht. Die durchschnittliche Tagesdosis von Roxithromycin beträgt 300 mg. Dieser Wirkstoff wird nur zu einem geringen Teil metabolisiert, ca. 12 % der Dosis werden im Urin, der überwiegende Teil mit den Fäzes ausgeschieden (HOECHST MARION ROUSSELL, 1999).

Auch die Wirkung von **Chloramphenicol** beruht auf einer Hemmung der Proteinbiosynthese nach Bindung an die bakteriellen Ribosomen. Es wirkt überwiegend bakteriostatisch, nur bei sehr empfindlichen Bakterien auch bakterizid. Chloramphenicol dient zur Behandlung von Typhus, Paratyphus und bakterieller Meningitis. Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 40-80 mg/kg.

Es wird nur noch selten eingesetzt, da als Nebenwirkung vereinzelt schwere Knochenmarksschädigungen auftraten. Die Ausscheidung erfolgt vor allem als Glucuronidkonjugat.

**Sulfonamide**, wie Sulfamethoxazol, Sulfalen oder Sulfadiazin, sind Amide der Sulfanilsäure mit bakteriostatischer Wirkung. Diese Substanzen greifen in die Folsäurebiosynthese ein. Säuger können Folsäure nicht selbst synthetisieren, sondern müssen sie mit der Nahrung aufnehmen. Daher sind Sulfonamide für Säuger nicht toxisch. Aufgrund der Zunahme resistenter Erregerstämme ist die humanmedizinische Anwendung der Sulfonamide rückläufig. Eine Monotherapie wird heute nur noch beim Trachom, einer Augeninfektion mit *Chlamydia trachomatis* durchgeführt.

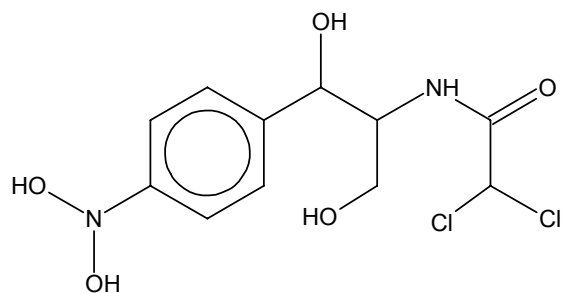
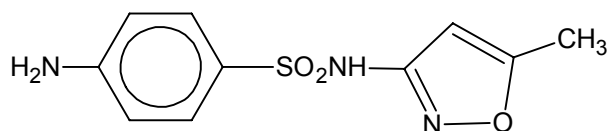


Abb. 12 Strukturformel von Chloramphenicol.



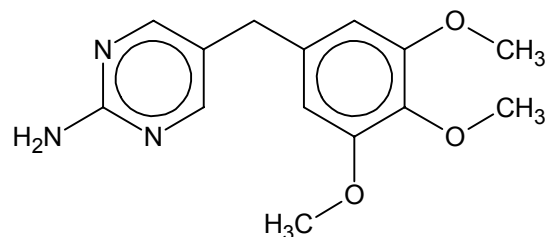
**Abb. 13 Strukturformel von Sulfamethoxazol.**

Sulfamethoxazol (Abb. 13) wird zur Behandlung von Harn- und Atemwegsinfektionen in einer täglichen Dosierung von 1.600–2.400 mg zusammen mit 80–160 mg Trimethoprim verabreicht. Das Antibiotikum wird rasch und vollständig resorbiert. Durch N-4-Acetylierung oder Oxidation wird Sulfamethoxazol teilweise metabolisiert. Die Acetyl-derivate weisen keine bakteriostatischen Eigenschaften auf und werden fast ausschließlich renal ausgeschieden (MUTSCHLER et al., 2001).

Die bakteriostatisch wirksamen **Diaminobenzylpyrimidine** hemmen bei sensiblen Erregern spezifisch die Dihydrofolsäure-reduktase. Dadurch wird die für die Zellteilung notwendige Synthese von Thymin bzw. Purinen blockiert. Im Gegensatz zu den als Zytostatika eingesetzten Folsäureantimetaboliten sind Diaminobenzylpyrimidine für den Menschen nur wenig giftig, da sie zum bakteriellen Enzym eine um mehrere Zehnerpotenzen höhere Affinität als zum entsprechenden Enzym bei Mensch und Tier besitzen.

#### 2.4.4 Antiepileptika

**Antiepileptika** sind chemisch eng verwandt mit Substanzen aus der Gruppe der Psychopharmaka, werden aber nicht zu diesen gezählt (MUTSCHLER et al., 2001). Carbamazepin ist das Basistherapeutikum bei Epilepsieerkrankungen. Die Tagesdosis beträgt 600–2.400 mg. Die Aufnahme und der Metabolismus dieser Substanz wurden bereits beschrieben (Abb. 6, S. 14). Die Ausscheidung erfolgt zu etwa 97 % in Form von Metaboli-



**Abb. 14 Strukturformel von Trimethoprim.**

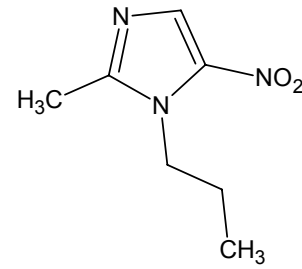
Hauptvertreter dieser Gruppe ist Trimethoprim, das gegen zahlreiche aerobe grampositive und gramnegative Bakterien wirksam ist. Als Monotherapie wird Trimethoprim zur Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfekte eingesetzt. Meistens wird es zusammen mit Sulfamethoxazol verabreicht. Bei oraler Gabe wird Trimethoprim rasch und gut resorbiert. Seine Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 10 Stunden. Das Antibiotikum wird überwiegend unverändert renal ausgeschieden.

Die aus Bakterien isolierten **Polypeptid-Antibiotika**, wie Polymyxin B, Colistin, Thyrothricin oder Bacitracin, wirken bakterizid. Sie zerstören die Semipermeabilität der mikrobiellen Zytoplasmamembran, da sich die Polypeptide wie kationische Detergentien in der Membran anreichern. Polypeptid-Antibiotika werden ausschließlich lokal bei Infektionen der Haut oder der Schleimhäute eingesetzt, da sie bei Aufnahme ins Blut zu erheblichen Nebenwirkungen im Bereich des Nervensystems und der Nieren führen.

Die zweitwichtigste Substanz in der Mono- und Kombinationstherapie der Epilepsie ist die Valproinsäure. Chemisch handelt es sich um 2-Propylvaleriansäure, die Tagesdosis beträgt 1.200–1.800 mg. Valproinsäure wird vollständig resorbiert, die Plasmahalbwertszeit beträgt 7–15 Stunden. Der größte Teil der Substanz wird oxidiert. Etwa 20 % werden in Form von Glucuroniden über die Nieren ausgeschieden.

### 2.4.5 Antiparasitika

Als Antiparasitika werden Stoffe zur Behandlung von Protozoeninfektionen und Wurmbefall zusammengefasst. Die drei in der Elbe untersuchten Antiparasitika gehören zur Stoffklasse der Nitroimidazole (Tab. A5). **Nitroimidazole** interferieren mit dem Stoffwechsel von Organismen, die in Körperregionen mit schlechter Sauerstoffversorgung leben. Unter anaeroben Bedingungen bilden sich reaktive Zwischenprodukte, die essenzielle Zellbestandteile -insbesondere die DNA- zerstören und die Zellen damit abtöten. Das Wirkungsspektrum der Nitroimidazole umfasst neben Protozoen wie *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis* und *Giardia lamblia* auch verschiedene obligat anaerobe Bakterien (z. B. *Helicobacter pylori*).



**Abb. 15** Strukturformel von Metronidazol.

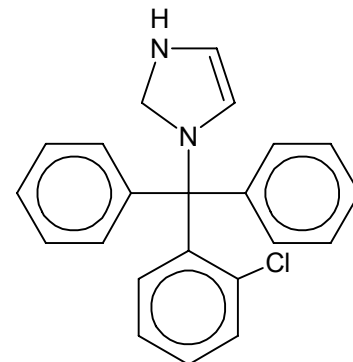
Metronidazol (Abb. 15) ist der wichtigste Vertreter dieser Gruppe. Die tägliche Dosierung beträgt bei Protozoeninfektionen 2.000 mg, bei bakteriellen Infektionen durchschnittlich 1.200 mg. Die Substanz wird hauptsächlich renal ausgeschieden. Rund 20 % der Dosis werden unverändert ausgeschieden. Metaboliten werden durch Seitenkettenoxidation und Glucuronidierung gebildet.

### 2.4.6 Antimykotika

Antimykotika sind Wirkstoffe zur Behandlung von Pilzinfektionen. Dabei kann es sich um „äußere“ Pilzkrankungen der Haut oder „innere“ Pilzinfektionen der Lunge oder des Magen-Darm-Traktes handeln. Aus dieser Substanzklasse wurde in der Elbe exemplarisch Clotrimazol aus der Gruppe der Azol-Antimykotika untersucht (Tab A5).

Die **Azol-Antimykotika** sind als Breitspektrum-Antimykotika bei verschiedenen Pilzkrankungen wirksam. Alle Wirkstoffe dieser Gruppe wirken fungistatisch durch Hemmung der Biosynthese von Ergosterol, einem essenziellen Bestandteil der Zellmembran von Pilzen. Durch Hemmung der Lanosterolmethylase kommt es zur Einlagerung „falscher“ Sterole, was insbesondere die Funktion membranständiger Enzyme beeinträchtigt.

Dieses gilt auch für die Chitinsynthetase, die für das Wachstum von Pilzen essenziell ist. Da die Wirkung der Azole vergleichsweise langsam eintritt, eignen sie sich nicht zur Behandlung von akut lebensbedrohlichen Pilzinfektionen. Clotrimazol (Abb. 16, Tab. A5), der Prototyp dieser Stoffklasse, ist ein Chlor substituiertes Triphenylimidazol, das gegen sämtliche humanpathogenen Pilze wirkt. Es wird nur lokal zur äußerlichen Behandlung in Form 1%iger Zubereitungen eingesetzt.



**Abb. 16** Strukturformel von Clotrimazol.

### 2.4.7 Betablocker ( $\beta$ -Adrenorezeptor-Antagonisten)

Die **Betablocker** hemmen kompetitiv  $\beta$ -Adrenorezeptoren. Dadurch wird am Herzen die kontraktilitäts- und frequenzsteigernde Wirkung der Katecholamine (Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin) aufgehoben. Betablocker werden bei koronarer Herzkrankheit (Angina pectoris), funktionellen Herz-Kreislauf-Störungen, Herzinsuffizienz (Herzschwäche), Herzrhythmusstörungen und Hypertonie (Bluthochdruck) eingesetzt. Alle Betablocker haben eine einheitliche chemische Grundstruktur, bestehend aus einer Ethanolamin-Komponente und einem aromatischen bzw. heteroaromatischen Rest. Die in Elbe und Saale analysierten Substanzen dieser Wirkstoffklasse sind im Anhang aufgeführt (Tab. A6).

Man unterscheidet zwischen **nicht-selektiven Betablockern** (z. B. Carazolol, Timolol, Sotalol) und den „kardioselektiven“  **$\beta_1$ -Blockern** (z. B. Metoprolol, Betaxolol, Atenolol).  **$\beta_1$ -Blocker** besitzen eine höhere Affinität zu  $\beta_1$ -Rezeptoren als zu  $\beta_2$ -Rezeptoren und wirken überwiegend am Herzen, da die  $\beta_1$ -Rezeptordichte dort besonders hoch ist.

### 2.4.8 Bronchospasmolytika

Bronchospasmolytika, wie die  **$\beta_2$ -Sympathomimetika** und **Theophyllin**, führen zu einer Erschlaffung der Bronchialmuskulatur und bewirken dadurch eine Erweiterung spastisch verengter Bronchien und Bronchiolen, wodurch die Lungenbelüftung verbessert wird. Die in der Elbe analysierten Substanzen sind im Anhang (Tab. A8) zusammengestellt.

**$\beta_2$ -Sympathomimetika** aktivieren als Adrenorezeptor-Antagonisten vorwiegend  $\beta_2$ -Rezeptoren, was eine Erschlaffung der Bronchial- und Uterusmuskulatur sowie eine Gefäßerweiterung zur Folge hat. Diese relative Selektivität bewirkt eine weitgehende Reduktion der kardialen Nebenwirkungen. Chemisch weisen  $\beta_2$ -Sympathomimetika eine ähnliche Struktur wie die Betablocker auf. Sie

Ein häufig eingesetzter Wirkstoff dieser Substanzklasse ist **Metoprolol**. Die mittlere orale Einzeldosis beträgt 100-200 mg (MUTSCHLER et al., 2001). Die Substanz gehört zu den lipophilen Betablockern und wird rasch und vollständig resorbiert. Nur 3-10 % werden unverändert, ca. 85 % als Metaboliten ausgeschieden, wobei Metoprololsäure der Hauptmetabolit ist (HEUMANN PHARMA GMBH, 1997).

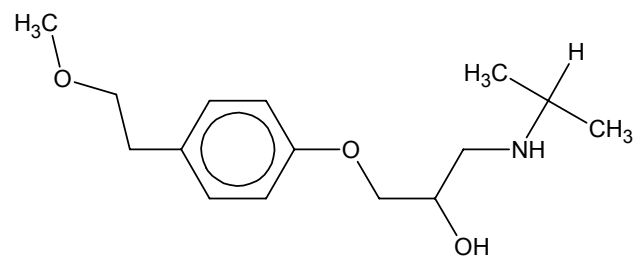


Abb. 17 Strukturformel von Metoprolol.

werden vor allem zur Behandlung von Asthma bronchiale eingesetzt und zur Erweiterung der Bronchien bei akutem Bedarf inhaliert.  $\beta_2$ -Sympathomimetika werden außerdem bei drohenden Frühgeburten zur Wehenhemmung, bei Herzrhythmusstörungen - insbesondere bei Bradykardien - und bei Durchblutungsstörungen eingesetzt.

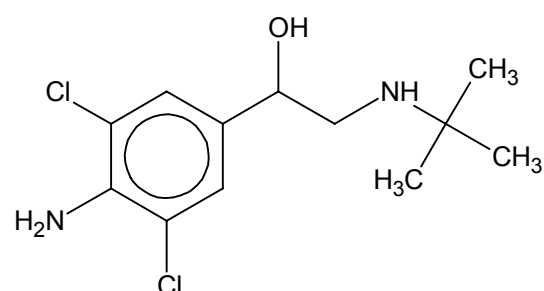


Abb. 18 Strukturformel von Clenbuterol.

Clenbuterol (Abb. 19) ist ein häufig verwendetes  $\beta_2$ -Sympathomimetikum. Diese Substanz wird vorwiegend über die Nieren ausgeschieden, davon 10 % in unveränderter Form.

**Theophyllin** ist ein Xanthin-Derivat und wird ebenfalls zur Erweiterung der Bron-

#### 2.4.9 Diuretika

Als Diuretika werden Substanzen bezeichnet, die eine vermehrte Harnausscheidung bewirken. Sie erhöhen die Ausscheidung bestimmter Ionen, insbesondere von Natrium- und Chloridionen, und steigern damit die Exkretion von Wasser. Klinisch werden sie vor allem zur Förderung der Ausschwemmung extrazellulärer Flüssigkeit bei Ödemen und als Antihypertonika zur Behandlung der Hypertonie angewandt. Die gebräuchlichsten Diuretika sind die sogenannten **Thiazide** (Benzothiadiazine) und Analoga, die **kaliumretinierenden Diuretika** und die stark wirkenden **Schleifendiuretika** (Furosemid-Typ).

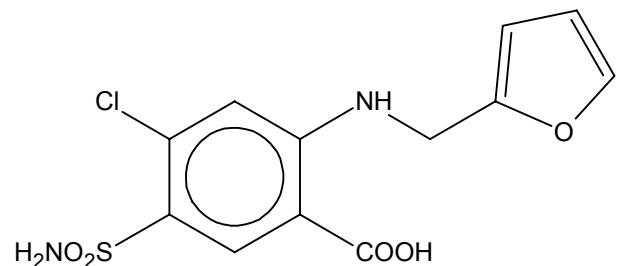
**Schleifendiuretika** blockieren reversibel einen  $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ -Carrier in der Niere und wirken auch bei verminderter Nierenleistung rasch. Daher werden Schleifendiuretika vor allem bei akutem Nierenversagen oder akuten Lungenödemen eingesetzt.

#### 2.4.10 Expektorantien

In der Arzneistoffgruppe der Expektorantien werden Arzneistoffe zusammengefasst, die die Entfernung von Bronchialsekret aus den Bronchien und der Trachea erleichtern. Diese Substanzen werden bei Erkältungen als Schleim- und Hustenlöser verschrieben und in großer Menge verbraucht. Die bedeutendsten Expektorantien sind Bromhexin und sein Metabolit Ambroxol sowie Acetylcystein. Die in der Elbe untersuchten Substanzen und Metaboliten sind im Anhang zusammengestellt (Tab A9).

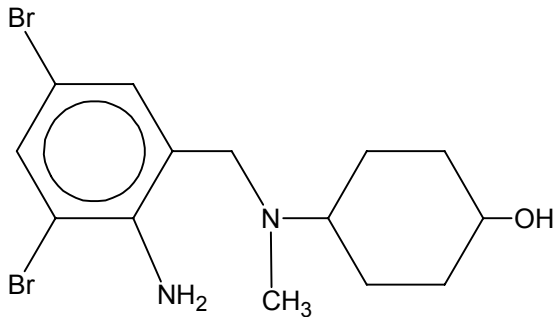
chien bei der Behandlung von Asthma bronchiale eingesetzt. Der Wirkungsmechanismus beruht auf einer Hemmung der Phosphodiesterase. Dadurch wird die cAMP-Konzentration (cAMP = Cyclisches Adenosinmonophosphat) in der Zelle erhöht, was eine Bronchodilatation bewirkt.

Furosemid, das gebräuchlichste Schleifendiuretikum, hat eine Sulfanilamidstruktur (Abb. 19) und eine starke Natrium-, Chlorid- und Wasser ausscheidende Wirkung. Die Einzeldosis beträgt 20-80 mg. Furosemid wird zu etwa 70 % aus dem Gastrointestinaltrakt aufgenommen und hauptsächlich in Form der Ausgangssubstanz ausgeschieden. Aus dieser Substanzklasse wurde in der Elbe nur ein potentieller Metabolit verschiedener Diuretika, das Methyl-2-(methylsulfonamido) benzoat analysiert (Tab. A7).



**Abb. 19** Strukturformel von Furosemid.

Bromhexin (Abb. 20) und Ambroxol regen seröse Drüsenzellen zur Schleimbildung an. Dabei ist Ambroxol der durch eine Phase-I-Reaktion gebildete Hauptmetabolit von Bromhexin. Bei Sekretvermehrung verringert sich die Sputumviskosität. Gleichzeitig bewirkt Bromhexin den Abbau saurer Mucopolysaccharide. Ambroxol erleichtert das Abhusten des Bronchialsekrets, da als zusätzliche Wirkungskomponente eine Erniedrigung der Oberflächenspannung des Schleims durch Bildung eines Surfactans hinzukommt. Die Einzeldosen betragen 8 mg Bromhexin bzw. 30 mg Ambroxol. Bromhexin wird nur



**Abb. 20** Strukturformel von Bromhexin.

zu etwa 1 % unverändert ausgeschieden. Die Ausscheidungsrate von unverändertem Ambroxol beträgt etwa 10 %. Hauptausscheidungsprodukte beider Wirkstoffe sind Glucuronidkonjugate und das mit Na873 bezeichnete 6,8-Dibrom-3-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin (JAUCH et al., 1978; SCHMID, 1987).

Acetylcystein (Abb. 21) ist ein Aminosäure-abkömmling. Die Substanz erniedrigt die Viskosität des Bronchialschleims durch Spaltung von Disulfidbrücken im Proteinanteil

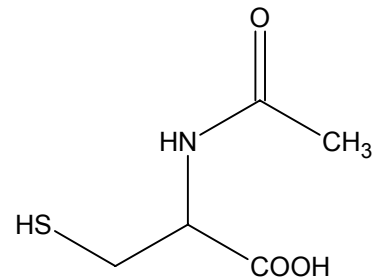
#### 2.4.11 Lipidsenker

Ein erhöhter Cholesterinspiegel im Blut gilt als der wesentliche Risikofaktor der Arteriosklerose. Zur Prophylaxe und Therapie von Lipidstoffwechselstörungen werden Lipidsenker eingesetzt, die in folgende Wirkstoffgruppen unterteilt werden:

- **Fibrate** (Aryloxyalkancarbonsäure-Derivate)
- **Ionenaustauscherharze**
- **Statine** (Cholesterin-Synthesehemmer, CSE-Hemmer)

Die in Elbe und Saale untersuchten Lipidsenker und Lipidsenkermetaboliten sind im Anhang aufgeführt (Tab. A10).

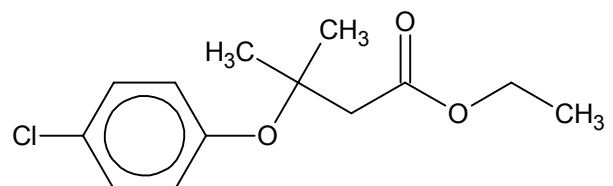
Clofibrat (Abb. 22) ist der Prototyp der Fibrate, das auch lange Zeit der Hauptvertreter dieser Arzneistoffgruppe war. Clofibrat stellt



**Abb. 21** Strukturformel von Acetylcystein.

der Schleimmoleküle. Infolge eines hohen first-pass-Effekts (vgl. 2.3.2) erreichen nur 10 % des Wirkstoffs den Kreislauf in unveränderter Form. Daher ist mit 200 mg eine deutlich höhere Einzeldosis erforderlich als bei Behandlung mit Ambroxol oder Bromhexin. Hauptmetabolit ist die Aminosäure Cystein, daneben werden in der Leber Diacetylcystein und Cystin sowie gemischte Disulfide gebildet. Die Ausscheidung erfolgt über Urin und Fäzes.

ein sogenanntes „Prodrug“ dar. Ein Prodrug ist eine in vitro nahezu unwirksame Verbindung, die erst im Organismus (enzymatisch oder nicht-enzymatisch) in die eigentliche Wirkform umgewandelt wird. Die Wirkform von Clofibrat ist die durch Protolyse gebildete Clofibrinsäure. Diese erniedrigt einen erhöhten Triglycerid-Blutspiegel um 30-50 % und den Cholesterin-Blutspiegel um etwa 10 %. Die Dosierung beträgt 1.500-2.000 mg Clofibrat pro Tag. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal (90 % der Dosis innerhalb von 24 Stunden). 40-70 % werden als



**Abb. 22** Strukturformel von Clofibrat.

Glucuronide ausgeschieden (STADAPHARM GMBH, 1997). Aufgrund erheblicher Nebenwirkungen bei der Langzeittherapie wird Clofibrat heute kaum noch eingesetzt.

Clofibrat-Analoga, die noch therapeutische Bedeutung besitzen, sind Bezafibrat, Fenofibrat und Gemfibrozil. Bezafibrat wird nahezu vollständig resorbiert. Die Ausscheidung erfolgt zu 94 % über den Urin und zu 1,7 % mit den Fäzes. Im Urin wurden mehr als 40 % der verabreichten Dosis in unveränderter Form und etwa 20 % als Glucuronide gefunden. Als weiterer Metabolit wurde Hydroxybezafibrat identifiziert (HEUMANN PHARMA GMBH, 1999).

Fenofibrat wird nahezu vollständig resorbiert und danach im Körper zu Fenofibrinsäure metabolisiert. 60 % der Dosis werden als Fenofibrinsäure mit dem Urin und 25 % mit den Fäzes ausgeschieden (RATIOPHARM GMBH, 2000).

#### 2.4.12 Parasympathomimetika

Am Parasympathikus werden vor allem Reaktionen hervorgerufen, die der Restitution des Organismus dienen. Die Erregung wird über den Neurotransmitter Acetylcholin übertragen. Dieser Stoff besitzt therapeutisch keine Bedeutung, da er im Organismus äußerst rasch durch die Acetylcholinesterase abgebaut wird.

Parasympathomimetika sind Stoffe mit ähnlicher Molekülstruktur wie Acetylcholin, die analog zu diesem die parasymphathischen Rezeptoren erregen, aber langsamer abgebaut werden. Im annähernd gleichen Abstand wie bei Acetylcholin sind im Molekül ein kationisches Zentrum und eine Estergruppe enthalten. Aus dieser Substanzklasse wurde in der Elbe lediglich Pilocarpin untersucht (Tab. A 11).

**Ionenaustauscherharze** binden Gallensäuren fest in einer polymeren Netzstruktur. Colestyramin ist ein Ionenaustauscherharz mit großer Bindungskraft zu Gallensäuren, die dann mit dem nicht resorbierbaren Colestyramin ausgeschieden werden. Die orale Dosierung ist sehr hoch und beträgt 12.000-24.000 mg täglich.

Die neue Wirkstoffgruppe der **Statine** (Cholesterin-Synthesehemmer, CSE-Hemmer) gewinnt in der Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen zunehmend an Bedeutung. Ihre Wirkung beruht auf einer Blockade der Cholesterinbiosynthese. Die wichtigsten Vertreter dieser Gruppe sind Atorvastatin, Cerivastatin, Lovastatin, Fluvastatin, Pravastatin und Simvastatin. Die Ausscheidung dieser Wirkstoffe erfolgt über die Fäzes (60-<95 %) und den Urin (<5-30%) (KOSTNER, 1988).

Pilocarpin (Abb. 23), das Hauptalkaloid der Jobaridblätter, wird vor allem lokal zur Behandlung des „Grünen Stars“ verwendet. Außerdem dient es bei oraler Dosierung von 5 mg pro Tag zur Steigerung der Tränen- und Speichelsekretion beim Sjögren-Syndrom (eine Gefäßerkrankung, die durch Trockenheit der Schleimhäute charakterisiert ist).

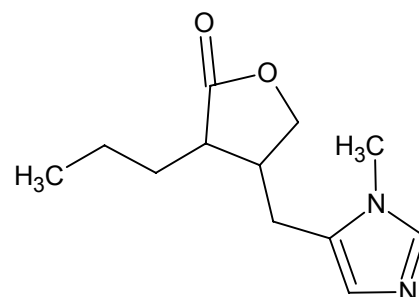


Abb. 23 Strukturformel von Pilocarpin.

### 2.4.13 Sexualhormone und Analoga

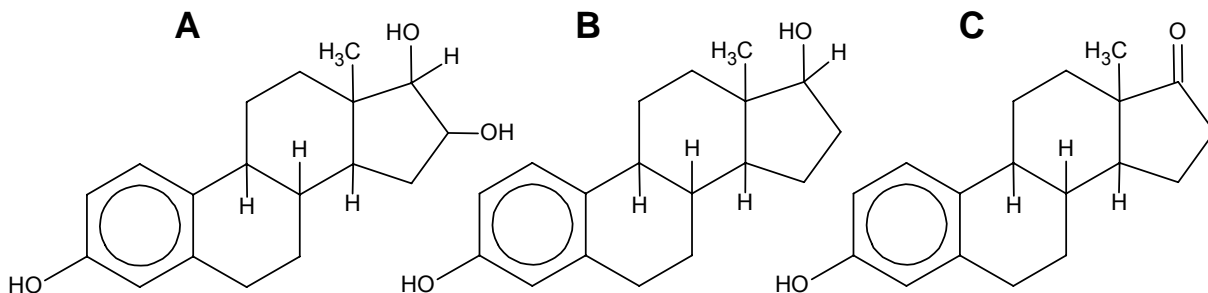
Die Ovarien und die Hoden sind die Bildungsstätten der Sexualhormone, die zur Gruppe der Steroidhormone gehören. In der Medizin kommen natürliche Hormone und zahlreiche synthetische Hormonderivate zum Einsatz. Die wichtigsten natürlichen Sexualhormone sind:

- **Östrogene**, die weiblichen Sexualhormone, die für die Regulation der Reproduktion und für die Ausprägung der sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale verantwortlich sind.
- **Gestagene**, die im allgemeinen Sprachgebrauch als Schwangerschaftshormone bezeichnet werden und für die Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft unbedingt erforderlich sind.

- **Androgene**, die männlichen Sexualhormone.

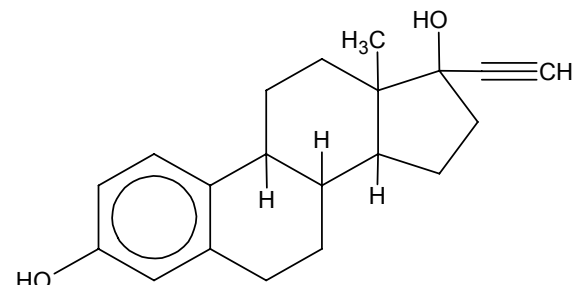
Östrogene werden bei Östrogenmangel infolge einer Ovarialinsuffizienz, im Klimakterium und bei Amenorrhö (Ausbleiben der monatlichen Regelblutung) verordnet. Östrogene werden vor allem in der Leber rasch metabolisiert. Bei oraler Applikation beträgt der first-pass-Effekt weit über 90 % (MUTSCHLER et al., 2001). Im Rahmen der Hormonersatztherapie werden daher häufig Depots von Östradiolestern wie Östradiolvalerat intramuskulär verabreicht.

Das wichtigste **Östrogen** ist das 17 $\beta$ -Östradiol (Abb. 24A) mit den Hauptmetaboliten Östriol und Östron (Abb. 24, B,C).



**Abb. 24** Strukturformeln des weiblichen Sexualhormons 17 $\beta$ -Östradiol (A) und der Metaboliten Östriol (B) und Östron (C).

Ethinylöstradiol (Abb. 25, Tab. A11) ist ein synthetisches Östrogenderivat, das in der Leber mit sehr viel geringerer Geschwindigkeit metabolisiert wird als Östradiol und daher oral gut wirksam ist. Hauptanwendungsgebiet von Ethinylöstradiol ist die orale Konzeptionsverhütung Empfängnisverhütung, sog. „Pille“). Die in oralen Kontrazeptiva enthaltene Menge bewegt sich zwischen 20 und 30  $\mu$ g pro Tablette. Die relative östrogene Potenz von Ethinylöstradiol ist etwa 10 mal größer als die von 17 $\beta$ -Östradiol.



**Abb. 25** Strukturformal von Ethinylöstradiol



Ethinylöstradiol wird rasch und vollständig resorbiert und nahezu vollständig metabolisiert. Dabei werden Schwefelsäurekonjugate (EE<sub>2</sub>-Sulfate) und hydroxylierte Konjugate mit Schwefel- und Glucuronsäure gebildet (SCHERING AG PHARMA, 1993). Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt zu ca. 60 % bilinär, zu ca. 40 % renal. In unveränderter Form werden bis zu 28 % ausgeschieden.

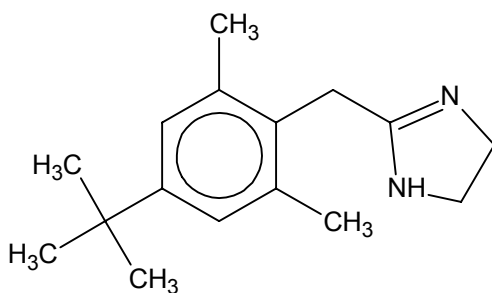
Progesteron ist das wichtigste natürliche **Gestagen**, das wie Östradiol zur oralen Gabe nicht geeignet ist, da es einen hohen first-pass-Effekt besitzt und in der Leber schnell abgebaut wird. Progesteron wird überwiegend als Glucuronid mit dem Urin ausgeschieden. Oral applizierbare synthetische Gestagene werden durch Einführung von Hydroxyl-, Methyl- und Ethinylgruppen in das Molekül erhalten. Synthetische Gestagene wie z. B. Norethisteron sind neben Ethinylöstradiol der zweite Wirkstoff, der zur oralen Konzeptionsverhütung eingesetzt

wird. Die erforderliche Dosis liegt im Bereich von 0,5 bis 1 mg pro Tag.

Die natürlichen **Androgene** werden in den Hoden gebildet. Das wichtigste Androgen ist das Testosteron, das die Spermienproduktion reguliert, zur Entwicklung der sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale führt, die Libido erhöht und anabole Wirkung zeigt. Die Ausscheidung von Testosteron erfolgt hauptsächlich über den Urin in Form von Glucuroniden. In Folge eines hohen first-pass-Effekts ist Testosteron bei oraler Applikation weitgehend unwirksam. Um oral applizierbare Androgene zu erhalten, wurden analoge Molekülveränderungen wie bei den weiblichen Sexualhormonen durchgeführt. Beim Mann werden Androgene zur Substitutionstherapie bei Androgenmangel eingesetzt. Bei Frauen werden sie zur Behandlung von inoperablen Mammakarzinomen verwendet. Testosteronderivate werden auch als Anabolika bei Eiweißmangel und zur Vermehrung der Muskelmasse eingesetzt.

#### 2.4.14 Sympathomimetika und Antisymphotonika

Die Leistung von Herz, Kreislauf und Atmung wird über das vegetative Nervensystem des Sympathikus aktiviert. Als **Sympathomimetika** werden Substanzen bezeichnet, die durch Erregung von adrenergen Rezeptoren ähnliche Wirkungen wie die Stimulation sympathischer Nerven bzw. wie Noradrenalin und/oder Adrenalin hervorrufen. Die in der Elbe untersuchten Verbindungen



**Abb. 26** Strukturformel von Xylometazolin.

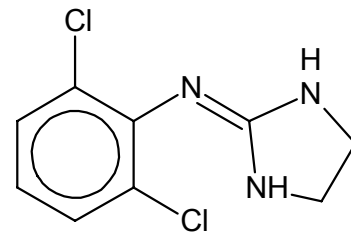
dieser Wirkstoffklasse sind im Anhang aufgeführt (Tab. A12).

Es handelt sich um Substanzen, die wie die Überträgerstoffe Adrenalin und Noradrenalin, sympathische  $\alpha$ -Rezeptoren erregen. Die Interaktion kann dabei direkt mit den Rezeptoren oder indirekt durch extrazelluläres Eingreifen in den Stoffwechsel der genannten Überträgerstoffe erfolgen. Eine wichtige Wirkstoffgruppe sind die in 2-Stellung substituierten Imidazoline. Sie werden lokal zur Schleimhautabschwellung bei unspezifischer und allergischer Augenbindehautentzündung, Nasennebenhöhlenentzündung und anderer Entzündungen des Nasen/Rachenraums eingesetzt.

Xylometazolin (Abb. 26) ist das am häufigsten verwendete Imidazolin und der Wirkstoff in den meistverkauften Schnupfenmitteln (MUTSCHLER et al., 2001).

Unter dem Begriff **Antisymphotonika** werden die den Sympathikus hemmenden Stoffe Clonidin, Clonidin-Analoga und Methyldopa zusammengefasst. Sie hemmen die Synthese, Speicherung und Freisetzung von Noradrenalin. Infolge der Abnahme des Widerstands der peripheren Gefäße senken diese Substanzen bereits in niedrigen Dosen den Blutdruck und die Herzfrequenz. In der Elbe wurde aus dieser Substanzklasse nur der Hauptvertreter Clonidin analysiert (Tab. A 12, Abb. 27).

Clonidin dringt aufgrund seiner Lipophilie rasch ins zentrale Nervensystem ein und erregt  $\beta_2$ -Adrenorezeptoren an einer zentralen

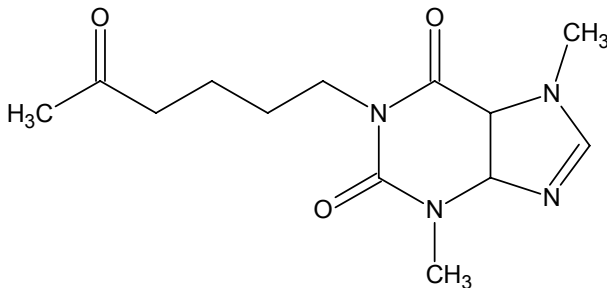


**Abb. 27 Strukturformel von Clonidin.**

Umschaltstelle, dem Nucleus tractus solitarii. Dieser Wirkstoff wird vor allem bei arterieller Hypertonie (Bluthochdruck) verordnet. Die Einzeldosis beträgt 0,075-0,3 mg. Die Substanz wird gut resorbiert und vorwiegend renal ausgeschieden.

#### 2.4.15 Vasodilatoren

Als **Vasodilatoren** werden gefäßerweiternde Substanzen bezeichnet, die auch die Fließeigenschaften des Blutes verbessern können. Sie werden zur medikamentösen Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen eingesetzt.



**Abb. 28 Strukturformel von Pentoxifyllin.**

Pentoxifyllin (Abb. 28, Tab. A12) ist die Leitsubstanz der Vasodilatoren und der einzige in der Elbe untersuchte Arzneistoff dieser Substanzklasse. Es besitzt strukturelle Ähnlichkeit mit Koffein. Die orale Einzeldosis beträgt 400 mg. Pentoxifyllin wird in der Leber nahezu vollständig metabolisiert. Der Hauptmetabolit 1-(5-Hydroxyhexyl)-3,7-dimethylxanthin ist pharmakologisch genauso wirksam wie die Ursprungssubstanz. Der Wirkstoff wird überwiegend in Form von polaren Phase-I-Metaboliten renal ausgeschieden, Konjugatbildung erfolgt nicht. Unverändertes Pentoxifyllin erscheint im Urin nur in Spuren (MUTSCHLER et al., 2001).

#### 2.4.16 Zytostatika und zytostatisch wirksame Hormone

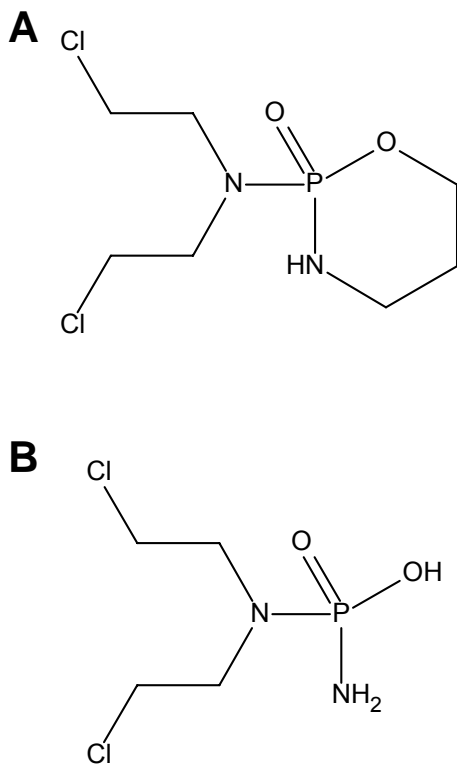
Zytostatika werden zur Schädigung bzw. Zerstörung von Tumorzellen verabreicht. Die hohe zytotoxische Wirkung ist oft sehr unspezifisch und kann zu massiven Nebenwirkungen führen, insbesondere in Geweben mit hoher Zellteilungsrate (Knochenmark, Magen- und Darmschleimhaut, Haarwurzel). Die Angriffspunkte der Zytostatika auf das Zellwachstum und die Zellteilung sind vielfältig. Die wichtigsten Wirkungsgruppen sind:

- **Alkylierende Zytostatika** (z. B. Cyclophosphamid, Ifosfamid, Carboplatin)
- **Antimetaboliten** (z. B. Fluorouracil, Methotrexat)
- **Hormone und Hormonantagonisten** (z. B. Flutarid, Tamoxifen)
- **Mitosehemmstoffe** (z. B. Vinblastin, Vincristin)

In den Elbeuntersuchungen wurden lediglich die alkylierenden Zytostatika Cyclophosphamid und Ifosfamid berücksichtigt (Tab. A13).

**Alkylierende Zytostatika** bewirken eine Alkylierung von Nukleinsäuren. Dadurch wird die Nukleinsäurenreduplikation und damit die Zellteilung beeinträchtigt (MUTSCHLER et al., 2001).

Cyclophosphamid (Abb. 29A) ist die bekannteste und zugleich am häufigsten eingesetzte Substanz dieser Gruppe. Der Wirkstoff wird zur Behandlung zahlreicher Tumorformen verwendet. Von besonderer Bedeutung ist Cyclophosphamid im Rahmen der Hochdosis-Chemotherapie vor einer Knochenmarkstransplantation. Wegen seiner stark immunsuppressiven Wirkung wird der Wirkstoff auch in niedriger Dosis zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten verwendet. Cyclophosphamid wird intravenös oder peroral in einer täglichen Dosis von 200-300 mg verabreicht. Die Substanz wird schnell resorbiert.

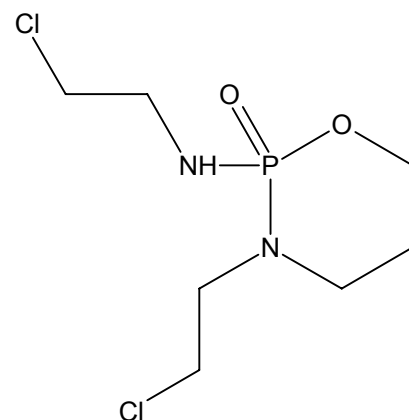


**Abb. 29** Struktur von Cyclophosphamid (A) und N,N-Bis(2-chlorethyl)-phosphorsäure-diamid (B).

Sie stellt ein Prodrug dar. In der Leber wird durch Hydroxylierung 4-Hydroxycyclophosphamid gebildet, das nicht-enzymatisch unter Abspaltung von Acrolein, zu N,N-Bis(2-chlorethyl)-phosphorsäurediamid (Abb. 29B) metabolisiert wird. Diese stark alkylierende Verbindung wird auch als Phosphoramid-Lost bezeichnet. Weitere Metaboliten sind 4-Oxocyclophosphamid und Carboxyphosphamid. Die Ausscheidung erfolgt ausschließlich renal. 10-40 % der aufgenommenen Dosis werden unverändert ausgeschieden, der Rest in Form von Metaboliten (ASTA MEDICA AG, 2001a).

Ifosfamid ist ein Cyclophosphamid-Isomer, das in analoger Weise bioaktiviert wird. (Abb. 30). Haupteinsatzgebiete sind zahlreiche Tumorformen wie Hodentumoren, Bronchial-, Mamma- und Ovarialkarzinome. Ifosfamid wird intravenös in einer täglichen Dosis von 50-60 mg/kg über einen Behandlungszeitraum von jeweils fünf Tagen verabreicht. 57-83 % der Dosis werden als Metaboliten, 15-53 % unverändert mit dem Urin ausgeschieden (ASTA-MEDICA AG, 2001b).

**Antimetaboliten** verdrängen natürliche Stoffwechselbausteine (Metaboliten) und führen zur Bildung funktionsunfähiger Makromoleküle, oder sie blockieren Enzyme durch Komplexbildung. In beiden Fällen werden dadurch der Stoffwechsel und die



**Abb. 30** Strukturformel von Ifosfamid.

Zellteilung gestört. Große therapeutische Bedeutung haben dabei Antagonisten von Purin- und Pyrimidinbasen. Das mengenmäßig bedeutendste Zytostatikum dieser Gruppe ist Fluorouracil (5-FU), das als Antimetabolit der Purinbasen Uracil bzw. Thymin essenziell in die DNA- und RNA-Synthese eingreift (Abb. 31).

**Hormone und Hormonantagonisten** wirken nur bei Tumorarten, deren Wachstum hormonabhängig ist (z. B. Mamma- und Prostatakarzinom). Sie haben also eine gänzlich andere Wirkungsweise als die eigentlichen Zytostatika. Die wichtigsten Vertreter sind das Antiöstrogen Tamoxifen (Verdrängung der körpereigenen Östrogene durch Bindung

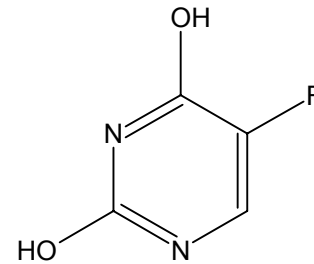
## 2.5 Eigenschaften von Arzneistoffen

### 2.5.1 Wasserlöslichkeit

Das Verhalten einer organischen Substanz in Gewässern und im Boden wird vor allem durch ihre Persistenz, ihre Wasserlöslichkeit, sowie ihre Adsorbierbarkeit an Feststoffe bestimmt. Diese Parameter sind von den chemisch-physikalischen Stoffeigenschaften abhängig.

In Tab. 6 ist die Wasserlöslichkeit ausgewählter Arzneistoffe zusammengestellt. Ein Stoff wird als „gut wasserlöslich“ eingeordnet, wenn er sich im Bereich von einigen mg/L bis g/L in Wasser löst (BMI, 1985). Nach dieser Definition sind die meisten Arzneistoffe „gut wasserlöslich“. Analgetika wie Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Phenazon lösen sich beispielsweise im Bereich von 4,6-150 g/L in Wasser.

Andere Arzneistoffe sind dagegen deutlich schlechter in Wasser löslich. So beträgt die



**Abb. 31** Strukturformel von Fluorouracil.

an die Östrogenrezeptoren) und die Antian-drogene Flutamid und Cyproteronacetat.

**Mitosehemmstoffe** (z. B. Vinblastin, Vincristin) hemmen die Zellteilung durch Blockade des zellulären Kernspindelapparates. Dieser dient zur Trennung homologer Chromosomen vor der Zellteilung.

Wasserlöslichkeit der Antirheumatika meist nur wenige Milligramm pro Liter (z. B. Diclofenac mit 2,37 mg/L). Auch das Antiepileptikum Carbamazepin, das Kontrazeptivum Ethinylöstradiol und das Antibiotikum Erythromycin sind nur im Milligramm-Bereich in einem Liter Wasser löslich. Nach der Definition des BMI können aber auch diese Arzneistoffe noch als „gut wasserlöslich“ eingeordnet werden. Lediglich das Antirheumatikum Indometacin (0,94 mg/L) ist als „schlecht wasserlöslich“ einzustufen.

Gut wasserlösliche Stoffe werden in Gewässern vor allem in gelöster Form transportiert. Da nahezu alle in Tab. 5 dargestellten Arzneistoffe als gut wasserlöslich eingestuft wurden, dürfte der Eintrag von Arzneistoffen in die Umwelt mit dem Wasser und der Transport vorwiegend in gelöster Form erfolgen.

**Tab. 6 Wasserlöslichkeit und log Kow-Werte ausgewählter Arzneistoffe und Metaboliten (M)**  
(nach: SRC, 2002), \*= Daten von MONS et al., 2000, k.A. = keine Angabe

Indikationsgruppe	Arzneistoff	Löslichkeit bei Temp. [mg/l]	log K <sub>OW</sub>
Analgetika	Acetylsalicylsäure	4.600 (25°C)	1,19
	Gentisinsäure (M)	k.A.	0,40
	Paracetamol	14.000 (25°C)	0,27 *
	Phenazon	14.000 (25°C)	0,46
	Dimethylamino-phenazon (M)	54.000 (30°C)	0,18 *
	Propyphenazon	2.000 (25°C)	2,05
	Metamizol	k.A.	0,00 *
Antirheumatika	Diclofenac	2,37 (25°C)	4,51
	Diclofenac-Na	21.300 (25°C)	1,10 *
	Ibuprofen	21 (25°C)	3,97
	Indometacin	0,94 (25°C)	4,27
	Ketoprofen	51 (22°C)	3,12
	Naproxen	15,9 (25°C)	3,18
	Phenylbutazon	47,5 (30°C)	3,16
	Oxyphenbutazon (M)	60 (30°C)	2,72
	Tolfenaminsäure	0,78 (25°C)	5,17
	Antibiotika	Amoxicillin	3.430 (25°C)
Chloramphenicol		2.500 (25°C)	1,14
Erythromycin		1,44 (25°C)	3,06
Roxithromycin		k.A.	2,50
Sulfamethoxazol		610 (37°C)	0,89
Trimethoprim		400 (25°C)	0,91
Antiepileptikum	Carbamazepin	17,7 (25°C)	2,45
Antiparasitika	Metronidazol	9.500 (25°C)	-0,02
	Ronidazol	2.900 (25°C)	-0,38
	Dimetridazol	18.300 (25°C)	0,31
Bronchospas- molytika	Salbutamol	k.A.	0,01 *
	Terbutalin	k.A.	0,48 *
Betablocker	Metoprolol	4.777 (25°C)	1,88
	Betaxolol	450,7 (25°C)	2,81
	Bisoprolol	2.240 (25°C)	1,87
	Nadolol	22.400 (25°C)	0,81
	Propranolol	609,4 (25°C)	3,48
	Timolol	2.741 (25°C)	1,83
	Gemfibrozil	k.A.	3,90 *
Lipidsenker	Clofibrat	k.A.	3,62 *
	Clofibrinsäure (M)	583 (25°C)	2,57 *
	Bezafibrat	k.A.	4,25 *
	Gemfibrozil	k.A.	3,90 *
	Fenofibrat	k.A.	5,19 *
	Fenofibrinsäure (M)	k.A.	2,90 *
Herztherapeutika	Clonidin	13.600 (25°C)	1,59
	Pentoxifyllin	150.000 (25°C)	0,21
Zytostatika	Ifosfamid	3.780 (25°C)	0,86
	Cyclophosphamid	40.000 (20°C)	0,63
	Fluorouracil	12.000 (20°C)	-0,70
Sexualhormon	Ethinylöstradiol	11,3 (27°C)	3,67

### 2.5.2 Verteilungskoeffizienten

Für die Abschätzung der Adsorbierbarkeit einer Substanz an Feststoffe wird der sogenannte Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient ( $K_{OW}$ -Wert) bestimmt. Der  $K_{OW}$ -Wert beschreibt den Verteilungskoeffizienten ( $K$ ) einer Substanz in den zwei Phasen *n*-Octanol und Wasser. Er ermöglicht eine Abschätzung, inwieweit sich lipophile Stoffe in Schwebstoffen, Sedimenten bzw. im Fettgewebe von Organismen anreichern könnten. *n*-Octanol wird in diesem System als Referenz verwendet, da dieser Alkohol nicht mit Wasser mischbar ist und ähnliche Stoffeigenschaften aufweist wie typische, in der Natur vorkommende organische Substanzen (z. B. Huminstoffe) oder Organismen (Lipide der Zellmembran). Der Verteilungskoeffizient berechnet sich wie folgt:

$$K_{OW} = c_O / c_W$$

$c_O$  = Stoffkonzentration in der *n*-Octanolphase [ng/L]

$c_W$  = Stoffkonzentration in der Wasserphase [ng/L]

Der  $K_{OW}$ -Wert wird meist als dekadischer Logarithmus (=  $\log K_{OW}$ ) angegeben. Die Adsorbierbarkeit kann nach ROGERS (1996) in folgende Gruppen unterteilt werden:

$\log K_{OW} < 2,5$  geringes Adsorptionspotential (hydrophile Substanz)

$\log K_{OW} > 2,5$  und  $< 4,0$  mittleres Adsorptionspotential

$\log K_{OW} > 4,0$  hohes Adsorptionspotential (lipophile Substanz)

In Tab. 6 sind die Verteilungskoeffizienten verschiedener Arzneistoffe aufgeführt. Die  $\log K_{OW}$ -Werte der Analgetika Paracetamol, Phenazon und Metamizol, der Antibiotika Amoxicillin, Sulfamethoxazol und Trimethoprim sowie der aufgeführten Antiparasitika, Bronchospasmolytika und Zytostatika liegen in der Regel unterhalb von 1 bzw. weisen negative Werte auf (dissoziierte Verbindungen). Dies belegt die hydrophilen Eigenschaften dieser Arzneistoffe, die demnach überwiegend in der Wasserphase gelöst vorkommen dürften. Außerdem zeigt Tab. 6 Beispiele dafür, dass die durch Biotransformation gebildeten Metaboliten (M) meist polarer und damit hydrophiler sind als die Ausgangssubstanz: siehe Gentisinsäure (M) und Acetylsalicylsäure, Dimethylaminophenazon (M) und Phenazon, Clofibrinsäure (M) und Clofibrat sowie Fenofibrinsäure (M) und Fenofibrat.

Lediglich für verschiedene Antirheumatika (mit Ausnahme des Salzes Diclofenac-Na) und Lipidsenker werden  $\log K_{OW}$ -Werte von 2,57 – 5,19 angegeben, die auf ein mittleres bis hohes Adsorptionspotential schließen lassen (Tab. 6). Diese Arzneistoffe könnten damit zu einem relevanten Anteil auch an Feststoffe adsorbieren.

## 2.6 Eintrag in aquatische Ökosysteme

Die im Rahmen ihrer medizinischen Anwendung verbrauchten Arzneistoffe werden unverändert oder als Metaboliten vom Organismus wieder ausgeschieden. Die Ausscheidung erfolgt größtenteils mit Urin und Fäzes, die mit dem häuslichen Abwasser entsorgt werden. Ausscheidung über die Haut und Ausatemluft spielt mengenmäßig nur eine

geringe Rolle (MUTSCHLER et al., 2001). Arzneistoffe, wie die Antirheumatika Ibuprofen und Diclofenac, die als Inhaltsstoffe von Salben auf die Haut aufgetragen werden, gelangen beim Waschen der Haut zu einem großen Teil unverändert ins Abwasser, da die Resorptionsrate über die Haut sehr gering ist.

Auch bei der Herstellung pharmazeutischer Produkte fallen Abwässer mit Arzneimittelresten an. Die Reinigung dieser Abwässer erfolgt bei größeren Produktionsbetrieben in separaten Betriebskläranlagen (Direkteinleiter). Kleinere Hersteller reinigen ihr Abwasser in den kommunalen Klärwerken (Indirekteinleiter). Die punktförmigen Einträge als Folge der Arzneimittelproduktion sind jedoch in der Regel mengenmäßig zu vernachlässigen (HEBERER und STAN, 1998).

Mit dem Abwasser werden die Arzneistoffe in die Klärwerke transportiert. Bereits beim Abwassertransport kann über undichte Kanalisationssysteme eine Infiltration von Substanzen ins Grundwasser erfolgen (Abb. 32). Dieser Eintragspfad ist nicht zu vernachlässigen, da nach BERTHOLD et al. (1998) mindestens 15 % der Kanalisation sanierungsbedürftig sind.

Die meisten Arzneistoffe werden in den kommunalen Klärwerken nicht vollständig aus dem Abwasser entfernt (vgl. Kap. 2.7). Beträchtliche Mengen gelangen mit dem gereinigten Abwasser in die als Vorfluter genutzten Oberflächengewässer. Dieser Weg stellt den bedeutendsten Eintragspfad von Humanarzneimitteln in die Umwelt dar (TERNES et al., 1999, Abb. 32).

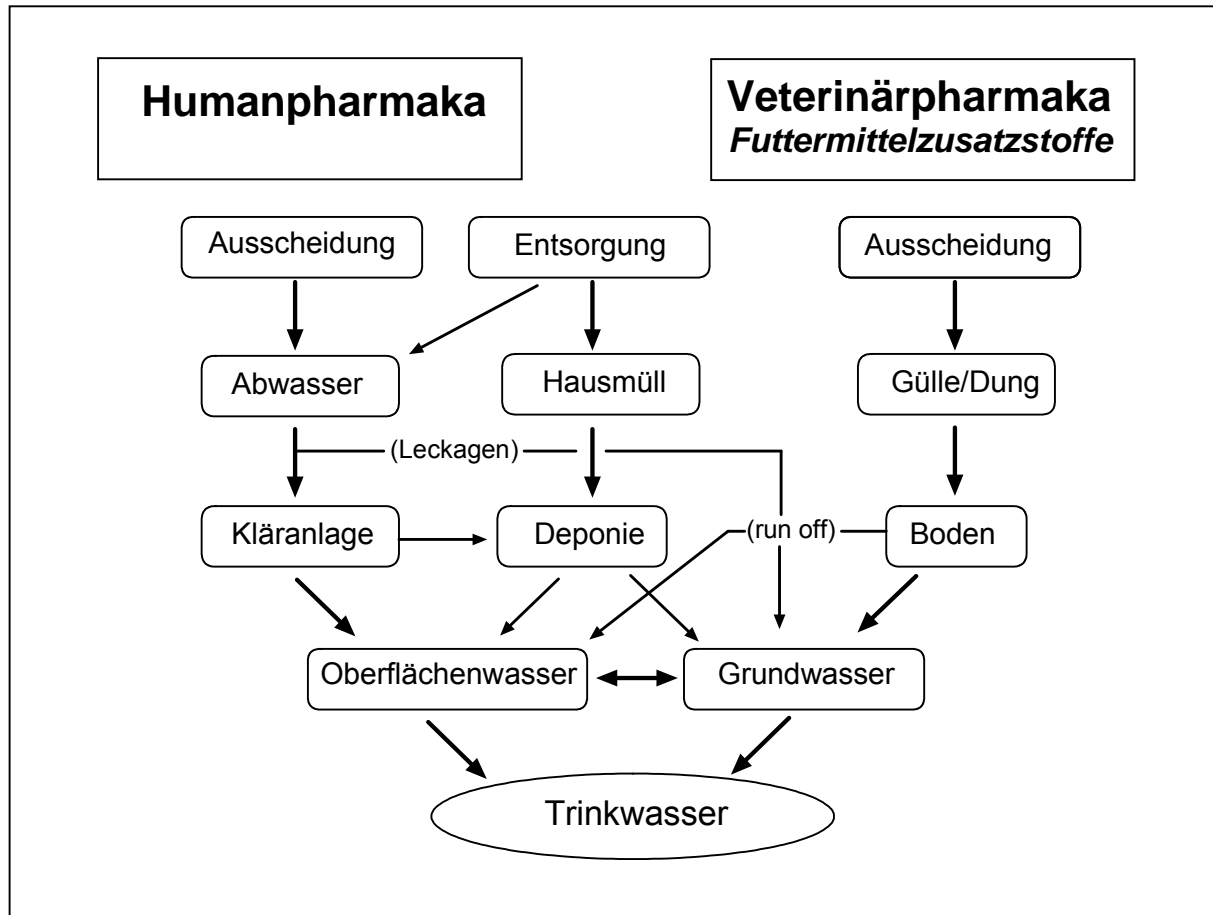
Außerdem gelangen Arzneistoffe durch unsachgemäße Entsorgung von Medikamenten in die Umwelt. Die Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände geht nach vorsichtigen Schätzungen davon aus, dass in Deutschland jedes Jahr rund sechs bis acht Prozent der an den Patienten abgegebenen Medikamente nicht verbraucht werden. Das Berliner Umweltbundesamt gab sogar an, dass bis zu 30 Prozent aller Medikamente – etliche tausend Tonnen – weggeworfen werden (GPM, 2001). Auch GLAESKE (1998) schätzte die Menge nicht verwendeter Medikamente mit 12.000-16.000 t pro Jahr sehr hoch ein.

Diese auch als „Altmedikamente“ bezeichneten Arzneimittel wurden in der Bundesrepu-

blik Deutschland zwischen 1979 und 1989 als getrennt zu entsorgender Sondermüll behandelt. In der EG-Richtlinie von 1994 (94/904/EG, Verzeichnis gefährlicher Abfälle) werden sie jedoch nicht als gefährliche Abfälle aufgeführt und gelten seitdem auch in Deutschland wieder als Hausmüll. Teilweise können Altmedikamente noch in Apotheken abgegeben werden. Sie werden von diesen aber auch meist als Hausmüll an die Müllabfuhr weitergegeben. Eine repräsentative Umfrage in Deutschland ergab, dass Anfang der achtziger Jahre der größte Anteil der Altmedikamente (ca. 58 %) mit dem Hausmüll und 28 % in die Toilette und damit mit dem häuslichen Abwasser direkt in die Klärwerke entsorgt wurden (BAUM und HAIMERL, 1983). Andere Schätzungen gingen davon aus, dass etwa die Hälfte aller Chemikalien im Haushalt (einschließlich Altmedikamente) in das Abwasser und die andere Hälfte in den Hausmüll gelangten (KEHRMANN, 1983). Im europäischen Ausland wurde der Anteil nicht-verwendeter Medikamente auf eine ähnliche Größenordnung geschätzt (8,3 % Niederlande, 5 % Belgien, DERKSEN, 2000). Die Entsorgung von Altmedikamenten in die Toilette stellt somit eine weitere bedeutende Eintragsquelle von Arzneistoffen ins Abwasser dar (Abb. 32).

Mit dem Hausmüll entsorgte Altmedikamente werden auf Deponien verbracht. Dorthin gelangen auch an Klärschlamm adsorbierte lipophile Arzneistoffe. Bei Undichtigkeiten im Deponieuntergrund kann eine Infiltration von Arzneistoffen ins Grundwasser bzw. bei Abschwemmung ein Eintrag von Pharmaka in Oberflächengewässer erfolgen (Abb. 32).

Wenn Oberflächenwasser zur Trinkwassergewinnung genutzt wird, besteht die Gefahr einer Kontamination des Trinkwassers. Durch Versickerungsvorgänge kann außerdem ein Eintrag von Arzneistoffen ins Grundwasser erfolgen (Abb. 32).



**Abb. 32** Potenzielle Eintragswege von Human-, Veterinärpharmaka und Futtermittelzusatzstoffen in die aquatische Umwelt (nach TERNES, 1998).

Der Eintragsweg von Veterinärpharmaka unterscheidet sich deutlich von dem der Humanpharmaka, da Ausscheidungen von Nutztieren nicht in Klärwerken behandelt sondern zumeist als Gülle oder Dung auf landwirtschaftlich genutzte Flächen ausgebracht werden. Die mit Urin und Fäzes ausgeschiedenen Arzneistoffe gelangen somit vor allem in den Boden und können durch Versickerung ins Grundwasser bzw. durch

Abschwemmung (= „run off“) von Flächen in Oberflächengewässer eingetragen werden (Abb. 32). Erhebungen im Land Brandenburg ergaben, dass im Rahmen der Intensivtierhaltung u.a. Tetracycline in großer Menge eingesetzt wurden, so dass aus der Gülle mit erheblichen Einträgen dieser Antibiotika in Böden bzw. Grundwasser zu rechnen ist (LINKE und KRATZ, 2001).

## 2.7 Arzneistoffe in Klärwerken

### 2.7.1 Eintrag

Wie bereits dargelegt (Kapitel 2.6), stellen kommunale Klärwerke den wichtigsten Eintragspfad für Arzneistoffe in die aquatische Umwelt dar. Daher soll in diesem Kapitel das Verhalten von Arzneistoffen bei der Abwasserreinigung näher betrachtet werden. Die

Ergebnisse in Tab. 7 zeigen, dass die Konzentration verschiedener Arzneistoffe im Kläranlagenzulauf erheblich sein kann. Die verordnungstärksten Wirkstoffe Paracetamol, Acetylsalicylsäure, Ibuprofen und Diclofenac waren im ungeklärten Abwasser in ei-



ner Konzentration von weit mehr als 1.000 ng/L vorhanden. In der höchsten Konzentration wurde Paracetamol nachgewiesen (19.000 – 35.000 ng/L). Dies Analgetikum zählt neben Acetylsalicylsäure zu den in Deutschland am häufigsten verwendeten Arzneistoffen und ist in zahlreichen freiverkäuflichen Präparaten enthalten. Auch die Konzentration von Clofibrinsäure, Bezafibrat, Carbamazepin und Metoprolol lag regelmäßig oberhalb von 1.000 ng/L.

Arzneistoffe durchlaufen mit dem Abwasser die Reinigungsstufen des Klärwerks. Dabei kann ein Arzneistoff im Abwasser durch **biologischen Abbau** teilweise oder vollständig mineralisiert werden. Außerdem können Arzneistoffe mit lipophilen Eigenschaften an den Klärschlamm adsorbieren (**Adsorption**)

#### 2.7.2 Biologischer Abbau

Über den Abbau von Arzneistoffen in Kläranlagen liegen bislang nur wenige Ergebnisse vor. In einigen Studien wurde der bakterielle Abbau einzelner Substanzen in standardisierten, geschlossenen Testsystemen (OECD, 1992) mit einer Mischpopulation aus dem Kläranlagenablauf untersucht (KÜMMERER et al., 2000; STEGER-HARTMANN et al., 1997). Die Abbaubarkeit einer Substanz wird dabei durch Messung des Sauerstoffverbrauchs (OECD 301 D), der Kohlendioxidbildung (OECD 301 B) oder der Abnahme der Konzentration an gelöstem organischen Kohlenstoff (OECD 301 A) erfasst. Eine Substanz gilt als „leicht biologisch abbaubar“, wenn im Versuchszeitraum von 28 Tagen mindestens

und durch Sedimentation mit Feststoffpartikeln aus dem Abwasser entfernt werden. Als **Elimination** wird die Entfernung von Arzneistoffen aus dem Abwasser durch Abbau und/oder Adsorption bezeichnet. Dieser Parameter wird häufig verwendet, da bei den meisten Untersuchungen zum Verhalten von Arzneistoffen in der Abwasserreinigung lediglich die Konzentrationen des Arzneistoffes im Kläranlagenzulauf und im gereinigten Abwasser miteinander verglichen werden. Dabei kann nicht unterschieden werden, ob die Verringerung der Arzneistoffkonzentration auf biologischen Abbau und/oder auf adsorptive Bindung der Substanz an den Klärschlamm zurückzuführen ist.

60 % des theoretischen Sauerstoffbedarfs erreicht bzw. des Kohlendioxids gebildet wurden oder wenn 70 % des gelösten organischen Kohlenstoffs abgebaut wurden. Ansonsten wird sie als „nicht leicht abbaubar“ eingestuft.

RICHARDSON und BOWRON (1985) untersuchten die Abbaubarkeit von Arzneistoffen mit einer nicht publizierten Methode. Sie verwendeten dabei eine höhere Stoffkonzentration als sie in den OECD-Tests eingesetzt wird. Ihre Einstufungen von Substanzen in „leicht abbaubar“ und „nicht abbaubar“ sind damit nur bedingt mit Ergebnissen der Tests nach OECD-Norm vergleichbar.

**Tab. 7 Arzneistoffe im Zu- und Ablauf kommunaler Klärwerke [ng/L], \* = Einzelwert, BG = Bestimmungsgrenze, - = nicht untersucht**

Indikationsgruppe	Arzneistoff	BG	Zulauf (Minimum)	Zulauf (Maximum)	Ablauf (Minimum)	Ablauf (Median)	Ablauf (Maximum)	Probenzahl	Referenz
Analgetika	Acetylsalicylsäure	50	-	-	<BG	130	1510	39	Stumpf et al., 1996
		100	1500	5000	<BG	220	1500	49	Ternes, 1998
	Paracetamol	500	19000	35000	<BG	<BG	6000	49	Ternes, 1998
	Phenazon	100	120	210	<BG	300	410	30	Ternes, 1998
Antirheumatika	Diclofenac	50	1600	2200	-	810	2100	49	Ternes, 1998
		50	-	2000*	-	750	1590	39	Stumpf et al., 1996
		100	-	-	430	2050	5300	48	SMUL, 2001
	Ketoprofen	50	-	1000*	<BG	180	380	30	Stumpf et al., 1996
	Ibuprofen	50	3700	5200	<BG	370	3400	49	Ternes, 1998
		50	-	13000*	<BG	260	3350	39	Stumpf et al., 1996
		50	mittel = 4300	-	-	340	1900	48	Stumpf et al., 1998
	Indometacin	25	-	-	<BG	355	3500	48	SMUL, 2001
		50	200	400	<BG	270	600	49	Ternes, 1998
	Meclofenamins.	50	-	-	>100	270	520	39	Stumpf et al., 1996
50		-	-	<BG	<BG	<BG	10	Ternes, 1998	
50		-	-	<BG	<BG	<BG	10	Ternes, 1998	
50		-	-	<BG	300	500	39	Stumpf et al., 1996	
50		-	-	<BG	300	520	10	Ternes, 1998	
Naproxen	50	-	-	<BG	66	390	48	SMUL, 2001	
	50	-	-	<BG	300	500	39	Stumpf et al., 1996	
	50	-	-	<BG	300	520	10	Ternes, 1998	
Antibiotika	Erythromycin	20	-	-	2100	2500	6000	10	Hirsch et al., 1999
	Roxithromycin	20	-	-	440	680	1000	10	Hirsch et al., 1999
	Chloramphenicol	20	-	-	<BG	<BG	560	10	Hirsch et al., 1999
	Sulfamethoxazol	20	-	1400*	230	400	2000	10	Hirsch et al., 1999
Antiepileptikum	Carbamazepin	50	1600	2300	-	2100	6300	30	Ternes, 1998
		10	-	-	<BG	735	4623	20	ARGE Weser, 2000
		100	-	-	520	2650	22000	48	SMUL, 2001
Betablocker	Metoprolol	25	5000	15000	<BG	732	2200	25	Hirsch et al., 1996
	Propranolol	25	-	-	<BG	166	286	25	Hirsch et al., 1996
	Bisoprolol	25	150	500	<BG	57	370	25	Hirsch et al., 1996
	Betaxolol	25	600	1000	<BG	63	188	25	Hirsch et al., 1996
	Nadolol	25	-	-	<BG	26	57	25	Hirsch et al., 1996
	Carazolol	25	150	230	<BG	<BG	117	25	Hirsch et al., 1996
	Timolol	25	-	-	<BG	<BG	69	25	Hirsch et al., 1996
	Gemfibrozil	50	-	-	<BG	300	1460	39	Stumpf et al., 1996
Bronchospasmodika	Terbutalin	25	150	500	<BG	65	115	25	Hirsch et al., 1996
	Fenoterol	50	-	-	<BG	<BG	67	25	Hirsch et al., 1996
	Salbutamol	25	44	170	<BG	48	174	25	Hirsch et al., 1996
	Clenbuterol	25	-	-	<BG	<BG	181	25	Hirsch et al., 1996
Lipidsenker	Clofibrinsäure	50	-	14000*	<BG	270	1560	39	Stumpf et al., 1996
		10	-	-	<BG	<BG	110	20	ARGE Weser, 2000
		50	-	-	<BG	175	730	48	SMUL, 2001
	Clofibrat	100	-	-	<BG	<BG	<BG	20	Ternes, 1998
	Bezafibrat	250	-	3000*	<BG	2610	4560	39	Stumpf et al., 1996
		250	3700	7900	<BG	2200	3400	49	Ternes, 1998
		50	-	-	<BG	520	4800	48	SMUL, 2001
	Gemfibrozil	50	800	1200	<BG	400	1500	49	Ternes, 1998
		25	-	-	<BG	<BG	500	48	SMUL, 2001
	Fenofibrinsäure	50	800	1400	<BG	360	1200	49	Ternes, 1998
125		-	-	<BG	360	2100	48	SMUL, 2001	
Fenofibrat	50	-	-	<BG	<BG	300	20	Ternes, 1998	
	10	-	-	<BG	<BG	<BG	5	Drewes et al., 2002	
Zytostatika	Ifosfamid	10	-	-	<BG	<BG	2900	16	Ternes, 1998
		6	7	29	10	-	43	-	Kümmerer, 2000
	Cyclophosphamid	10	-	-	<BG	<BG	20	16	Ternes, 1998
		6	<BG	143	<BG	-	43	-	Kümmerer, 2000

**Tab. 8 Biologische Abbaubarkeit ausgewählter Arzneistoffe und Metaboliten und ihre Elimination bei der Klärwerkspassage, – = nicht untersucht**

Klasse	Arzneistoff	Biologischer Abbau	Referenz	Elimination im Klärwerk	Referenz
Analgetika	Acetylsalicylsäure	leicht abbaubar Photooxidation mögl. 10%	Richardson u. Bowron, 1985 HSDB, 2001	81%	Ternes, 1998
	Paracetamol	leicht abbaubar 94% Abbau vollständiger A.	Richardson u. Bowron, 1985 Henschel et al., 1997 Stuer-Lauridsen et al., 2000	>99%	Ternes et al., 1999
	Phenazon	-	-	33%	Ternes, 1998
	Propyphenazon	nicht leicht abbaubar	Hoechst, 1999	45% Adsorption an Klärschlamm	Möhle et al., 1999
	Dimethylaminophenazon	-	-	38%	Ternes, 1998
	Metamizol	20-50 % Abbau	Hoechst, 1999	-	-
	N-Acetyl-4-aminoantipyrin	kein Abbau	Möhle et al., 1999	-	-
Antirheumatika	Diclofenac	kein wesentlicher Abbau	LAU Baden-Württemberg, 2000	69%	Ternes, 1998
	Diclofenac-Na	nicht leicht abbaubar	BIOCHEMIE GmbH, 1999	-	-
	Ketoprofen	-	-	69%	Stumpf et al., 1999
	Ibuprofen	leicht abbaubar Photochemischer Abbau durch Radikale	Richardson u. Bowron, 1985 HSDB, 2001	58-90% je nach Jahreszeit 75%	Ternes et al., 1999 Stumpf et al., 1999
	Ibuprofen-OH	-	-	11%	LAU Baden-Württemberg, 2000
	Ibuprofen-COOH	-	-	96%	LAU Baden-Württemberg, 2000
	Indometacin	-	-	75% 83%	Ternes, 1998 Stumpf et al., 1999
	Naproxen	nicht abbaubar	Richardson u. Bowron, 1985	66% 78%	Ternes, 1998 Stumpf et al., 1999
Antibiotika	Ampicillin	16% Abbau	Kümmerer, 2000	-	-
	Amoxicillin	38% Abbau	Kümmerer, 2000	-	-
	Roxithromycin	-	-	30-50 %	Ternes et al., 1999
	Erythromycin	nicht abbaubar 50% Abbau(12d)	Richardson u. Bowron, 1985 Galvachin et al., 1994	-	-
	Sulfamethoxazol	nicht abbaubar	Richardson u. Bowron, 1985	-	-
Antiepileptikum	Carbamazepin	kein Abbau	Möhle et al., 1999	7% keine 37% Adsorption an Klärschlamm	Ternes, 1998 Ternes et al., 1999 Möhle et al., 1999
Antiparasitikum	Metronidazol	5% Abbau	Kümmerer, 2000	-	-
Betablocker	Metoprolol	-	-	70%	Hirsch et al., 1996
	Bisoprolol	-	-	67%	Hirsch et al., 1996
	Betaxolol	-	-	80%	Hirsch et al., 1996
	Propranolol	-	-	96%	Hirsch et al., 1996
	Carazolol	-	-	67%	Ternes et al., 1999
	Gemfibrozil	-	-	69%	Ternes, 1998

Fortsetzung S. 39

Fortsetzung Tab. 8

Klasse	Arzneistoff	Biologischer Abbau	Referenz	Elimination im Klärwerk	Referenz
Broncho- spasmolytika	Terbutalin	-	-	67%	Ternes et al., 1999
	Theophyllin	radikalischer Abbau in Wasser und Luft	HZDB, 2001	-	-
	Salbutamol	-	-	100%	Ternes et al., 1999
Herz- mittel	Pentoxifyllin	leicht abbaubar	Aventis Pharma, 2000	27% Adsorptin an Klärschlamm	Möhle et al., 1999
Lipidsenker	Clofibrinsäure	nicht leicht abbaubar	Henschel et al., 1997 Ternes et al., 1999	51% 34%	Ternes, 1998 Stumpf et al., 1999
	Bezafibrat	-	-	75% 50%	Ternes, 1998 Stumpf et al., 1999
	Gemfibrozil	-	-	69% 46%	Ternes et al., 1999 Stumpf et al., 1999
	Fenofibrinsäure	-	-	64% 45%	Ternes, 1998 Stumpf et al., 1999
Zytostatika	Ifosfamid	kein Abbau (57d)	Steger-Hartmann et al., 1997 Halling-Sørensen et al., 1998	-	-
	Cyclophosphamid	kein Abbau	Kümmerer, 2000 Halling-Sørensen et al., 1998	<1%	Halling-Sørensen et al., 1998
	Fluorouracil	kein Abbau	Ternes et al., 1999	-	-
Hor- mon	Ethinylöstradiol	50% Abbau (46d) kein Abbau	Jürgens und Johnson, 1999 Ternes et al., 1999	keine Elimination	Ternes et al., 1999

In Tab. 8 sind die bisher veröffentlichten Ergebnisse zur Abbaubarkeit von Arzneistoffen und zu ihrer Elimination in Klärwerken zusammengestellt. Die meisten Arzneistoffe müssen als schwer oder nicht abbaubar eingestuft werden. Diese Substanzen dürften damit auch im Gewässer persistent sein. Lediglich Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Ibuprofen und Pentoxifyllin waren gut biologisch abbaubar.

Am Beispiel der in großer Menge verbrauchten Acetylsalicylsäure wird die Bedeutung von Metaboliten für die Arzneistoffkonzentration von Gewässern deutlich. TERNES et al. (1999) bestimmten im Klärwerkszulauf 1.500-5.000 ng/L Acetylsalicylsäure und daneben in deutlich höherer Konzentration die Metaboliten, die vom Patienten ausgeschieden werden (vgl. Kap. 2.3.5): Salicylsäure (49.000-68.000 ng/L), Gentisinsäure (3.600-5.500

ng/L) und Salicylursäure (bis zu 12.000 ng/L). Diese exemplarische Untersuchung zeigte, dass neben der Konzentration von Wirkstoffen auch ihre Metaboliten bei der Untersuchung von Arzneistoffen in Gewässern in die Betrachtung einbezogen werden sollten.

Einige der vom Patienten ausgeschiedenen Metaboliten können zudem in Abwasserreinigungsanlagen durch bakterielle Spaltung wieder in ihre ursprüngliche Wirkform überführt werden. Beispielsweise wurden Östrogen-Glucuronidkonjugate wie Ethinylöstradiolglucuronid im Kontakt mit frischem Belebtschlamm rasch wieder in die biologisch aktive Form des Ethinylöstradiols transformiert, da das benötigte Enzym ( $\beta$ -Glucuronidase) von dem Fäkalbakterium *Escherichia coli* gebildet wurde (SCHWEINFURTH et al., 1997).

### 2.7.3 Adsorption

Zur Adsorption von Arzneistoffen sind bisher nur wenige Ergebnisse bekannt. MÖHLE et al. (1999) bestimmten für ausgewählte Arzneistoffe den Anteil, der durch adsorptive

Bindung an Klärschlamm aus dem Abwasser entfernt wurde. Er betrug für Propyphenazon 45%, Carbamazepin 37% und Pentoxifyllin 27%.

### 2.7.4 Elimination

TERNES (1998) und Ternes et al. (1999) bestimmten die Elimination ausgewählter Arzneistoffe in einer kommunalen, hessischen Kläranlage mit ca. 300.000 Einwohnerwerten. Die Reinigungsschritte dieses Klärwerks bestanden aus Vorklärung, aerober Belebtschlammbehandlung mit simultaner Phosphatflockung durch Eisen(III)chloridzugabe und einer Nachklärung. Der Prozentsatz der Arzneistoffelimination variierte zwischen keiner und nahezu vollständiger Elimination (>99%, s. Tab. 8). Stoffe mit einem Eliminationsanteil von mehr als 66 % werden im Folgenden als „gut eliminierbar“ eingestuft.

Betablocker und Bronchospasmolytika konnten als gut eliminierbar eingestuft werden (Tab. 8). Dies dürfte vor allem auf adsorptive Bindung zurückzuführen sein.

Erwartungsgemäß wurden die biologisch abbaubaren Substanzen zu einem hohen Anteil eliminiert. Aber auch Antirheumatika,

Clofibrinsäure, Phenazon, Dimethylaminophenazon und Roxithromycin wurden dagegen nur zu einem geringen Teil eliminiert (Tab. 8). Diese hydrophilen Substanzen wurden nicht mineralisiert und adsorbierten auch nicht an den Klärschlamm. Keine Elimination bzw. nur eine äußerst geringe Elimination (<10 %) wurden für Carbamazepin, Cyclophosphamid und Ethinyl-östradiol ermittelt. Diese persistenten Stoffe sind für die Umwelt von größter Relevanz, da sie in nahezu unveränderter Konzentration mit dem gereinigten Abwasser in die Oberflächengewässer gelangen.

## 2.8 Arzneistoffe in Fließgewässern

Nach dem ersten Nachweis von Arzneistoffen in Berliner Gewässern (STAN et al., 1992 und 1994) wurden zahlreiche Fließgewässer auf das Vorkommen von Arzneistoffen untersucht. Die höchsten Konzentrationen wurden in kleineren Fließgewässern mit hohem Abwasseranteil bestimmt. Aber auch in größeren Gewässern (wie z. B. dem Rhein) war ein Anstieg der Arzneistoffkonzentration infolge der Einleitung von geklärtem Abwasser deutlich nachweisbar. Die Konzentration von Arzneistoffen in Gewässern betrug in der Regel etwa ein Zehntel der im Klärwerksablauf ermittelten.

geförderten Forschungsvorhaben wurden in Hessen von 1996 bis 1998 vierzig Fließgewässer auf das Vorkommen von 55 Arzneistoffen und neun Metaboliten untersucht (TERNES et al., 1999).

In einem gemeinsam vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und dem Hessischen Ministerium für Umwelt

31 Arzneistoffe und 5 Metaboliten wurden zumindest in einer Probe nachgewiesen (Tab.9). Der Medianwert von 12 Substanzen lag oberhalb von 50 ng/L, wobei die maximale Konzentration mehr als 1.000 ng/L betrug. Diese Arzneistoffe müssen nach Einschätzung von TERNES et al. (1999) als ubiquitär verbreitet eingestuft werden. Dabei handelte es sich um vier Röntgenkontrastmittel, drei Analgetika, zwei Lipidsenker, Carbamazepin und die Metaboliten Dehydrato-Erythromycin und Clofibrinsäure.

**Tab. 9 Konzentrationsbereiche von Arzneistoffen in hessischen Fließgewässern (nach TERNES et al., 1999), M = Metabolit.**

Indikationsgruppe	Median >50 ng/L	Median 10-50 ng/L	Median<BG 90-Perzentil>BG	90-Perzentil<BG Maximum>BG
Analgetika und Antirheumatika	Diclofenac Ibuprofen Naproxen	Indometacin Phenazon	Ketoprofen Salicylsäure (M) Gentisinsäure (M)	Dimethylamino-phenazon
Antibiotika	Dehydrato-Erythromycin (M)	Sulfamethoxazol	Clarithomycin Roxithromycin Trimethoprim	Chloramphenicol
Betablocker		Metoprolol Propranolol	Bisoprolol Carazolol Timolol	Betaxolol
Bronchospasmolytika				Salbutamol Fenoterol Clenbuterol
Lipidsenker	Bezafibrat Gemfibrozil Clofibrinsäure (M)	Fenofibrinsäure (M)		
Röntgenkontrastmittel	Diatrizoat Iopamidol Iopromid Iomeprol	Ioxithalaminsäure		
Antiepileptikum	Carbamazepin			
Zytostatika				Cyclophosphamid Ifosfamid

Für acht weitere Substanzen wurde ein Medianwert im Bereich von 10 bis 50 ng/L ermittelt (Tab. 9, Spalte 2). Dabei handelte es sich um zwei Analgetika, ein Antibiotikum, zwei Betablocker, ein Röntgenkontrastmittel und einen Lipidsenker-Metaboliten. Auch diese Arzneistoffe müssen nach TERNES et al. (1999) als ubiquitär verbreitet eingestuft werden. Außerdem lag der 90-Perzentilwert von

neun weiteren Substanzen über der Bestimmungsgrenze. Acht Arzneistoffe wurden in weniger als 10% der Proben in einer Konzentration oberhalb der Bestimmungsgrenze gefunden.

Diese umfangreichen Ergebnisse beweisen, dass Arzneistoffe in deutschen Fließgewässern ubiquitär verbreitet sind.

## 2.9 Arzneistoffe in Grund- und Trinkwasser

Bereits im Jahr 1985 wurde von RICHARDSON und BOWRON ein von Arzneimitteln ausgehendes Grundwassergefährdungspotenzial diskutiert. In den 90er Jahren wurden Arzneimittel in verschiedenen Grundwasserproben nachgewiesen, wobei es sich aber meist um Proben von belasteten Standorten handelte.

So waren Arzneistoffe dann im Grundwasser nachweisbar, wenn dieses in Kontakt mit Abwasser kam. In Berlin wird in großer Menge gereinigtes Abwasser verrieselt, um den Grundwasserspiegel anzuheben. Dies ist ein Verfahren, dass vor allem in Ballungsgebieten zur Trinkwasserversorgung eingesetzt wird. In diesem sog. angereicherten Grundwasser wurden bis zu 7.300 ng/L Clofibrinsäure bestimmt (HEBERER et al., 1997). Im US-Bundesstaat Nevada erfolgte eine Entsorgung von häuslichem Abwasser über Sickerschächte. SEILER et al. (1999) fanden im Grundwasser unterhalb solcher Anlagen die Arzneistoffe Chlorpropamid, Phensuximid und Carbamazepin.

Auch durch die agrarwirtschaftliche Nutzung von Gülle gelangen Arzneistoffe ins Grundwasser. HIRSCH et al. (1999) wiesen in Grundwasserproben aus Regionen mit intensiver Landwirtschaft das in der Viehwirtschaft eingesetzte Antibiotikum Sulfamethazin in zwei Proben nach (Tab. 10). In den USA wurden im Grundwasser unterhalb von Güllegruben Tetrazykline und Sulfonamide gefunden (MEYER et al., 2000), was die Autoren auf eine Versickerung von Gülle zurückführten.

Außerdem erfolgte aus Deponien eine Infiltration von Arzneistoffen ins Grundwasser. In Dänemark wurden unterhalb einer Deponie, auf der große Mengen an Pharmaka lagerten, Sulfonamide und Analgetika im Grundwasser nachgewiesen. Die Konzentration dieser Arzneistoffe nahm mit zunehmender Entfernung von der Deponie stark ab (HOLM et al., 1995). HIRSCH et al. (1999) fanden unterhalb

einer Klärschlammdeponie Sulfamethoxazol im Grundwasser (Tab. 10).

Im Trinkwasser waren Arzneistoffe regelmäßig nachweisbar, wenn die Trinkwassergewinnung aus arzneistoffhaltigem Rohwasser erfolgte. Erstmals im Jahr 1991 wurde in Berliner Trinkwasser, das aus angereichertem Grundwasser gewonnen wurde, Clofibrinsäure nachgewiesen (STAN und LINKERHÄGNER, 1992). Bei weiteren großräumigen Untersuchungen wurde diese Substanz regelmäßig im Berliner Trinkwasser gefunden (HEBERER et al., 1995, Tab. 10). Daneben waren auch Diclofenac, Phenazon, Isopropylphenazon, Ibuprofen und Fenofibrat in einer Konzentration bis zu 1.465 ng/L nachweisbar (HEBERER et al., 1997; Tab. 10).

Auch Trinkwasser aus Anlagen, die Oberflächenwasser oder Uferfiltrat zur Trinkwassergewinnung nutzten, enthielt häufig Arzneistoffe. STUMPF et al. (1996) fanden Clofibrinsäure in 16 von 25 solcher Trinkwasserproben in einer maximalen Konzentration von 70 ng/L. In acht Trinkwasserproben wurden Diclofenac (1-6 ng/L), in drei Proben Ibuprofen (1-3 ng/L) und in einer Probe Bezafibrat (27 ng/L) gefunden. HIRSCH et al. (1996) konnten dagegen bei einer Untersuchung von 16 Trinkwasserproben, die aus Oberflächenwasser gewonnenen wurden weder Betablocker noch Bronchospasmolytika nachweisen.

In Dresden wird Trinkwasser zu einem Teil aus Uferfiltrat der Elbe gewonnen. Im Dresdener Rohwasser wurden 160 ng/L Ibuprofen, 140 ng/L Gemfibrozil, 13 ng/L Bezafibrat und 24 ng/L Carbamazepin bestimmt (DREWAG, 2001). Im Trinkwasser der Wasserwerke Dresden-Hosterwitz und Dresden-Tolkewitz wurde dagegen nur ein Positivbefund von 6 ng/L Ibuprofen erhalten (DREWAG, 2001, Tab. 11). Insgesamt wurden die Proben auf 14 Arzneistoffe analysiert. Allerdings lag die Bestimmungsgrenze (BG) zwischen 5 und 25 ng/L und war damit für

viele Arzneistoffe so hoch, dass schon aufgrund der BG keine Positivbefunde zu erwarten waren.

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass Arzneistoffe während der Bodenpassage aufgrund ihrer hohen mikrobiellen Persistenz und einer geringen Adsorption an die Bodenmatrix nicht aus dem Wasser eliminiert werden. Bei der Trinkwasseraufbereitung können diese Substanzen zwar soweit aus dem Rohwasser

entfernt werden, dass nicht von einer direkten Gesundheitsgefährdung auszugehen ist (BLAC, 1999). Arzneistoffe in Trinkwasser sind jedoch Indikatoren für eine Kontamination der Trinkwasserquellen mit Abwasser, so dass Pharmaka im Trinkwasser schon aus hygienischen Aspekten vermieden werden müssen.

**Tab. 10 Konzentration von Arzneistoffen in Grundwasser\* und Trinkwasser, BG= Bestimmungsgrenze, <10 = unterhalb der analytischen Bestimmungsgrenze von 10 ng/L, n.n.= nicht nachweisbar, <sup>2</sup>= Proben von zwei Dresdener Wasserwerken (Uferfiltrat der Elbe)**

Substanzklasse	Arzneistoff	BG	Probenzahl	Bundesland	Konzentrationsbereich [ng/L]	Referenz
Analgetika	Acetylsalicylsäure	10	25	Hessen	n.n.	Stumpf et al., 1996
	Phenazon	10	17	Berlin	<10-1250	Heberer et al., 1997
	Indometacin	5	4	Sachsen <sup>2</sup>	<5	DREWAG, 2001
	Isopropylphenazon	10	17	Berlin	n.n.-1465	Heberer et al., 1997
Antirheumatika	Diclofenac	10	17	Berlin	n.n.-380	Heberer et al., 1997
		1	25	Hessen	n.n.-6	Stumpf et al., 1996
		20	4	Sachsen <sup>2</sup>	<20	DREWAG, 2001
	Ibuprofen	10	17	Berlin	n.n.-200	Heberer et al., 1997
		5	4	Sachsen <sup>2</sup>	1Positivbefund = 6	DREWAG, 2001
Fenoprofen	5	4	Sachsen <sup>2</sup>	<5	DREWAG, 2001	
Antibiotika	Penicillin G,V	20	59*	Hessen	n.n.	Hirsch et al., 1999
	Erythromycin	20	59*	Hessen	n.n.	Hirsch et al., 1999
	Sulfamethazin		59*	Hessen	2 Positivbefunde = 80;160	Hirsch et al., 1999
		20				
Sulfamethoxazol	20	59*	Hessen	2 Positivbefunde = 470;40	Hirsch et al., 1999	
Antiepileptika	Carbamazepin	20	4	Sachsen <sup>2</sup>	<20	DREWAG, 2001
Lipidsenker	Clofibrinsäure	10	17	Berlin	70-7300	Heberer et al., 1997
		5	64	Berlin	7-165	Stan et al., 1994
		5	16	Berlin	<BG-270	Heberer u Stan, 1996
		1	25	Hessen	n.n.-70	Stumpf et al., 1996
		10	4	Sachsen <sup>2</sup>	<10	DREWAG, 2001
	Bezafibrat	25	25	Hessen	1Positivbefund = 27	Stumpf et al., 1996
		10	4	Sachsen <sup>2</sup>	<10	DREWAG, 2001
		10	17	Berlin	n.n.-45	Heberer et al., 1997
Gemfibrozil	5	4	Sachsen <sup>2</sup>	<5	DREWAG, 2001	



## 2.10 Ökotoxizität

Für viele Arzneistoffe liegen bisher keine oder nur wenige Angaben zur Ökotoxizität vor, da eine Prüfung umweltrelevanter Eigenschaften derzeit vom Gesetzgeber nicht gefordert wird (vgl. Kapitel 4.2). Die wenigen Ergebnisse wurden größtenteils mit standardisierten Tests gewonnen (HALLING-SØRENSEN et al., 1998, HENSCHERL et al., 1997). Diese werden mit Testorganismen verschiedener Trophiestufen (z. B. Bakterien, Algen, Krebse, Fische) durchgeführt. Meist wird nach den OECD-Richtlinien in Kurzzeittests von maximal 96 Stunden Dauer die sog. „akute Toxizität“ bestimmt. Dabei werden die Auswirkungen verschiedener Konzentrationen einer Substanz untersucht. Der  $EC_{50}$ -Wert (Effect Concentration) gibt die Konzentration an, bei der z. B. im Daphnientest 50% der Testorganismen bewegungsunfähig sind. Der  $LC_{50}$ -Wert (LC = Lethal Concentration) ist die Konzentration, bei der nach einmaliger Verabreichung 50% der Tiere sterben. Der NOEC-Wert (= No Observed Effect Concentration) beschreibt die höchste Konzentration, bei der keine signifikanten Effekte zu beobachten sind. In Tab. 11 sind Ergebnisse zur Ökotoxikologie von Arzneistoffen zusammengestellt (DERKSEN et al., 2001; HANISCH et al., 2002).

Für die meisten Arzneistoffe wurden in Kurzzeittests (akute Toxizität) NOEC-Werte im mg/L-Bereich bestimmt (Ibuprofen = 3-10 mg/L, Diclofenac-Na = 18 mg/L). Die  $EC_{50}$ -Werte waren nochmals deutlich größer (Ibuprofen = 12-173 mg/L, Diclofenac = 26 mg/L). Für einige Substanzen wurden dagegen geringere NOEC- und  $EC_{50}$ -Werte und damit eine höhere akute Toxizität bestimmt. Chloramphenicol wies gegenüber dem Bakterium *Vibrio harveyi* einen  $EC_{50}$ -Wert von 0,16 mg/L auf. Die Zellteilung von Bakterien wurde bereits durch 0,1-3,1 mg/L Metronidazol gehemmt. Für Clofibrat wurde gegenüber verschiedenen Bakterien und Algen ein NOEC-Wert von 0,005-0,04 mg/L und für Fluorouracil gegenüber *Vibrio fisheri*

ein  $EC_{50}$ -Wert von 0,122 mg/L bestimmt (Tab. 11). Über die Effekte von Arzneistoffen bei längerer Exposition (sog. „chronische Toxizität“) ist zumeist nichts oder nur wenig bekannt.

Die ökologischen Standardtestsysteme zur Bestimmung der akuten Toxizität von Substanzen gegenüber definierten Testorganismen geben vermutlich die Umwelttoxizität von Arzneistoffen nur unzureichend wieder, da sie keine spezifischen Arzneistoffwirkungen erfassen (HENSCHERL et al., 1997). Das bekannteste Beispiel ist das Hormon Ethinylöstradiol, das im Daphnientest eine akute Toxizität von  $EC_{50} = 5.700$  ng/L besitzt. In einem wirkungsbezogenen Toxizitätstest wurden aber bereits bei 0,1-1 ng/L endokrine Wirkungen bei Regenbogenforellen (Erhöhung der Plasmavitellogeninsynthese, KÜMMERER, 2001), eine Erniedrigung der Fruchtbarkeitsrate und Veränderungen von Leber- und Hodenultrastruktur von Elritzen und eine Verringerung der Fertilitätsrate von Zebrafischen (BRAUNBECK et al., 2001) festgestellt. Diese Ergebnisse belegen, dass die in den gegenwärtig zur Umweltverträglichkeitsprüfung nach dem Chemikaliengesetz, Pflanzenschutzgesetz oder der Biozidrichtlinie verwendeten Ökotoxizitätstests die Umweltgefährdung durch Ethinylöstradiol nur unzureichend beschreiben, da die endokrinen Wirkungen dieser Substanz nicht berücksichtigt werden.

Daher sollten bestehende Testsysteme so modifiziert werden, dass auch spezifische Wirkungen von Arzneistoffen erfasst werden können. Eine wirkstoffbezogene Testauswahl scheint dabei ein sinnvoller Weg zur Erfassung des Gefährdungspotenzials zu sein (HENSCHERL et al., 1997).

**Tab. 11 Ökotoxikologische Eigenschaften von Arzneistoffen, A = Alge, B = Bakterium, K = Krebs, F = Fisch, EC = Effektkonzentration, LC = Letalkonzentration, NOEC = Konzentration ohne nachweisbaren Effekt, MIC = minimale Hemmkonzentration**

Klasse	Arzneistoff	Testorganismus	Toxizität	Effekt auf	Referenz
Analgetika	Acetylsalicylsäure	<i>Vibrio fischeri</i> (B)	EC <sub>50</sub> = 26 mg/L (5 min)	Biolumineszenz	Rippen (Hrsg.), 1990
		<i>Daphnia magna</i> (K)	EC <sub>50</sub> = 1468 mg/L	Mobilität	Römbke et al., 1996
		<i>Daphnia magna</i> (K)	LC <sub>50</sub> = 167,5 mg/L	Vitalität	Römbke et al., 1996
		<i>Daphnia magna</i> (K)	EC <sub>50</sub> = 61-68 mg/L (21d)	Reproduktion	Römbke et al., 1996
		<i>Rotatoria</i>	LC <sub>50</sub> (24h) = 141 mg/L	Vitalität	Rippen (Hrsg.), 1990
	Paracetamol	<i>Vibrio fischeri</i> (B)	EC <sub>50</sub> = 650 mg/L (0,5h)	Biolumineszenz	Henschel et al., 1997
		<i>Daphnia magna</i> (K)	EC <sub>50</sub> = 50 mg/L (48h)	Mobilität	Henschel et al., 1997
		<i>Daphnia magna</i> (K)	EC <sub>50</sub> = 9,2 mg/L (48h)	Mobilität	US EPA, 1999
		<i>Daphnia magna</i> (K)	EC <sub>50</sub> = 41-136 mg/L	Mobilität	Lilius et al., 1994
		<i>Scenedesmus subspicatus</i> (A)	EC <sub>50</sub> = 134 mg/L (72h)	Wachstum	Henschel et al., 1997
<i>Brachydanio rerio</i> (F), Zellen		EC <sub>50</sub> = 378 mg/L (48h) EC <sub>50</sub> = 19 mg/L	Vitalität	Henschel et al., 1997	
Propyphenazon	<i>Pseudomonas putida</i> (B)	EC <sub>50</sub> >1000 mg/L	Zellteilung	Hoechst, 1999	
	<i>Brachydanio rerio</i> (F)	LC <sub>50</sub> = 332 mg/L (48h) LC <sub>50</sub> = 220 mg/L (96h)	Vitalität	Hoechst, 1999	
Metamizol	<i>Leuciscus idus</i> (F)	LC <sub>50</sub> >500 mg/L (96h)	Vitalität	Hoechst, 1999	
	<i>Pseudomonas putida</i> (B)	EC <sub>50</sub> >>1000 mg/L (48h)	Zellteilung	Hoechst, 1999	
Antirheumatika	Ibuprofen	<i>Staphylococcus aureus</i> (B)	MIC = 50 mg/L (pH 6) MIC = 150 mg/L (pH7)	keine Angabe	Elvers u. Wright, 1995
		<i>Vibrio fischeri</i> (B)	EC <sub>50</sub> = 12,3 (5 min)	Biolumineszenz	Knoll, 1995
		<i>Daphnia magna</i> (K)	EC <sub>50</sub> = 9,1-11,5 (48h)	Vitalität	Halling-Sørensen et al., 1997
		<i>Daphnia magna</i> (K)	NOEC = 3 mg/L (48h)	Vitalität	Halling-Sørensen et al., 1997
		<i>Leponis macrochirus</i> (F)	LC <sub>50</sub> = 173 mg/L (96h) NOEC = 10 mg/L	Vitalität	Halling-Sørensen et al., 1997
	Diclofenac-Na	Bakterien im Belebtschlamm	EC <sub>50</sub> > 100 mg/L	Sauerstoffverbrauch	BIOCHEMIE GmbH, 1999
		<i>Daphnia magna</i> (K)	EC <sub>50</sub> = 26 mg/L (24h) NOEC = 18 mg/L (24h)	Vitalität	BIOCHEMIE GmbH, 1999
Indometacin	<i>Brachydanio rerio</i> (F)	LC <sub>50</sub> = 214 mg/L (96 h) NOEC = 110 mg/L (96h)	Vitalität	BIOCHEMIE GmbH, 1999	
	Fische	LC <sub>50</sub> = 5,8 mg/L	Vitalität	Schüürmann, 2001	
Naproxen	<i>Daphnia magna</i> (K)	EC <sub>50</sub> = 140 mg/L (24h)	Mobilität	Kümmerer, 2001	
	<i>Leponis macrochirus</i> (F)	LC <sub>50</sub> = 560 mg/L	Vitalität	Kümmerer, 2001	
	<i>Onchorynchus mykiss</i> (F)	LC <sub>50</sub> = 690 mg/L	Vitalität	Kümmerer, 2001	
Antibiotika	Ampicillin	<i>Vibrio fischeri</i> (B)	EC <sub>50</sub> = 163 mg/L (24h)	Biolumineszenz	Backhaus, 1999
	Amoxicillin	<i>Salmonella typhimurium</i> (B)	LOEC = 20 mg/L (0,5 h)	Zellteilung	Hartmann et al., 1998
	Chloramphenicol	<i>Vibrio fischeri</i> (B)	EC <sub>50</sub> = 0,064 mg/L (24h)	Biolumineszenz	Backhaus, 1999
		<i>Vibrio harveyi</i> (B)	EC <sub>50</sub> = 0,16 mg/L	Biolumineszenz	Thomulka et al., 1993
		<i>Daphnia magna</i> (K)	EC <sub>50</sub> = 1095 mg/L (24h)	Mobilität	Calleja et al., 1993
Erythromycin	<i>Onch. mykiss</i> (F), Leberzellen	EC <sub>50</sub> = 3,55 mg/L (3h)	Genotoxizität	Lilius et al., 1994	
	<i>Daphnia magna</i> (K)	EC <sub>50</sub> = 388 mg/L (24h)	Mobilität	di Delupis et al., 1992	
	<i>Daphnia magna</i> (K)	LC <sub>50</sub> = 211 mg/L	Vitalität	Römbke et al., 1996	

Fortsetzung S. 46

Fortsetzung Tab. 11

Klasse	Arzneistoff	Testorganismus	Toxizität	Effekt	Referenz
Antibiotika	Roxithromycin	Fische	LC <sub>50</sub> > 100 mg/L NOEC = 100 mg/L	Vitalität	Hoechst, 1999
	Sulfamethoxazol	<i>Pseudomonas putida</i> (B) Pathogene Bakt.	MIC <sub>50</sub> = 256 mg/L (16h) MIC <sub>50</sub> = 0,002-250 mg/L	Wachstum Wachstum	Al-Ahmad et al., 1999 Al-Ahmad et al., 1999
	Trimethoprim	<i>Selenastrum capricornutum</i> (A) <i>Rhodomonas salina</i> (A) <i>Onchorynchus mykiss</i> (F), Leberzellen	EC <sub>50</sub> = 130 mg/L (72h) EC <sub>50</sub> = 16 mg/L (72h) EC <sub>50</sub> = 3,55 mg/L (3h)	Wachstum Wachstum Genotoxizität	Holten-Lützhøft et al., 1999 Lilius et al., 1994
Antiparasitikum	Metronidazol	Anaerobe, Gram-positive Bakt. (B)	MIC= 0,1- 3,1 mg/L	Zellteilung	Tally u. Sullivan, 1981
		Gram-negative Bakterien (B)	MIC= 0,1mg/L	Zellteilung	Tally u. Sullivan, 1981
		<i>Escherichia coli</i> (B)	NOEC=1,8 mg/L (max2h)	Genotoxizität	Kümmerer et al., 2000
		<i>Ps. putida</i> (B)	NOEC= 64 mg/L (16h)	Wachstum	Kümmerer et al., 2000
		<i>S. typhimurium</i> (B)	LOEC= 50 mg/L (0,5h)	Genotoxizität	Hartmann et al., 1998
		<i>Daphnia magna</i> (K)	LOEC= 1000 mg/L (48h)	Mobilität	Wollenberger, 2000
		<i>Chlorella</i> sp. (A)	EC <sub>50</sub> = 12-45 mg/L (72h)	Wachstum	Lanzky u. Halling-Sørensen, 1997
<i>Selenastrum capricornutum</i> (A)	EC <sub>50</sub> = 40 mg/L (72h)	Wachstum			
<i>Brachydanio rerio</i> (F)	NOEC = 500 mg/L (96h)	Vitalität	Lanzky u. Halling-Sørensen, 1997		
Röntgenkontrastmittel	Iopromid	<i>Vibrio fisheri</i> (B)	NOEC<10000 mg/L (0,5h)	Biolumineszenz	Steger-Hartmann et al., 1998
		<i>Daphnia magna</i> (K)	NOEC<10000 mg/L (48h)	Mobilität	
		<i>Brachydanio rerio</i> (F)	NOEC<10000 mg/L (96h)	Vitalität	
Herztherapeutika	Pentoxifyllin	Bakterien (Belebtschlamm)	EC <sub>50</sub> >1000 mg/L	Wachstum	Aventis Pharma, 2000
		<i>Brachydanio rerio</i> (F)	LC <sub>50</sub> = 100-220 mg/L (96h)	Vitalität	Aventis Pharma, 2000
Lipidsenker	Clofibrat	Bakterien/Algen	NOEC=0,005-0,04 mg/L	Reproduktion	Kalbfus u. Kopf, 1997
		<i>Daphnia magna</i> (K)	LC <sub>50</sub> = 28,2 mg/L	Vitalität	Ternes et al., 1999
		<i>Daphnia magna</i> (K)	NOEC = 0,01 mg/L	Mobilität	Ternes et al., 1999
	Clofibrinsäure	<i>Daphnia magna</i> (K)	EC <sub>50</sub> = 0,106 mg/L	Reproduktion	Ternes et al., 1999
		Algen	EC <sub>50</sub> = 12 mg/L	Wachstum	Kopf, 1997
Fenofibrins.	Fische	<i>Vibrio fisheri</i> (B)	EC <sub>50</sub> = 100 mg/L (0,5h)	Biolumineszenz	Henschel et al., 1997
		<i>Daphnia magna</i> (K)	EC <sub>50</sub> = 106 mg/L (48h)	Mobilität	
		<i>Desmodesmus subspicatus</i> (A)	EC <sub>50</sub> = 144 mg/L (48h)	Wachstum	Cleuvers, 2001
Bezafibrat	Fische	<i>Brachydanio rerio</i> (F)	EC <sub>50</sub> = 126 mg/L (48h) EC <sub>50</sub> = 86 mg/L (48 h)	Pulsrate Vitalität	Henschel et al., 1997
			LC <sub>50</sub> = 4,7 mg/L	Vitalität	Schüürmann, 2001
Zytostatika	Ifosfamid	<i>Pseudomonas putida</i> (B)	EC <sub>10</sub> >10.000 mg/L (16h)	Zellteilung	Asta Medica AG, 2001
		<i>Daphnia magna</i> (K)	EC <sub>50</sub> = 162 mg/L (48h)	Mobilität	Schecker et al., 1998
		<i>Salmo gairdneri</i> (F)	LC <sub>50</sub> > 1000 mg/L NOEC (96 h) = 555 mg/L	Vitalität	Schecker et al., 1998 Asta Medica AG, 2001

Fortsetzung S. 47

Fortsetzung Tab. 11

Klasse	Arzneistoff	Testorganismus	Toxizität	Effekt	Referenz
Zytostatika	Cyclophosphamid	<i>Pseudomonas putida</i> (B)	EC <sub>10</sub> > 10.000 mg/L (16h)	Zellteilung	Asta Medica AG, 2001
		<i>Daphnia magna</i> (K)	NOEC > 987 mg/L (48h)	Mobilität	Asta Medica AG, 2001
		<i>Salmo gairdneri</i> (F)	NOEC > 984 mg/L (96h)	Vitalität	Asta Medica AG, 2001
	Fluorouracil	<i>Vibrio fisheri</i> (B)	EC <sub>50</sub> = 0,122 mg/L (24h)	Biolumineszenz	Backhaus u. Grimme, 1999
	<i>Desmodesmus subspicatus</i> (A)	EC <sub>50</sub> = 21,3 mg/L (48h)	Wachstum	Cleuvers, 2001	
Sexualhormone	Ethinyl- östradiol	<i>Daphnia magna</i> (K)	EC <sub>50</sub> = 5,7 mg/L (48h)	Mobilität	Ternes et al., 1999
		<i>Daphnia magna</i> (K)	EC <sub>50</sub> = 0,105 mg/L (48h)	Reproduktion	Rippen (Hrsg.), 1990
		Algen	EC <sub>50</sub> = 0,84 mg/L	Wachstum	Ternes et al., 1999
		<i>Onchorynchus mykiss</i> (F)	LOEC = 0,1 ng/L (10d)	Plasmavitellogenin-Synthese	Kümmerer (Hrsg.), 2001
		<i>Brachydanio rerio</i> (F)	EC <sub>50</sub> = 1,1 ng/L	Fertilität	Schäfers et al., 2001

### 3 Arzneistoffe in Elbe, Saale und in Nebenflüssen

#### 3.1 Problemstellung

Nach dem ersten Nachweis eines Arzneistoffs in Oberflächengewässern (STAN et al., 1992), wurden in den folgenden Jahren verschiedene Fließgewässer Deutschlands in Stichproben auf das Vorkommen von Arzneistoffen untersucht. Häufig wurde eine Gesamtmenge an Arzneistoffen von mehr als 1.000 ng/L gefunden. Die Arzneistoffkonzentration lag damit in ähnlicher Größenordnung wie die von Pflanzenschutzmitteln. Da letztere jedoch anwendungsbedingt große jahreszeitliche Schwankungen zeigen, wurden für Arzneistoffe größere Frachten vermutet als für Pflanzenschutzmittel (BLAC, 1998).

Inwieweit das Vorkommen von Arzneistoffen in Gewässern eine toxische Gefahr für aquatische Lebensgemeinschaften darstellen könnte, konnte aus den ersten Ergebnissen nicht abgeschätzt werden. Zur Beantwortung die-

ser Frage wurde in den Jahren 1999-2000 ein deutschlandweites Umweltmonitoring durchgeführt (BLAC, 1999).

Auch für das Flusssystem der Elbe lagen bis 1998 nur Messungen von Stichproben aus dem Hamburger Raum vor (UMWELTBEHÖRDE HAMBURG, 1997). Daher wurden durch die ARGE ELBE in den Jahren 1998-2000 das Auftreten und die Verteilung von Arzneistoffen im gesamten Längsverlauf der Elbe untersucht, um die Datenbasis zu verbreitern. Außerdem werden die Ergebnisse einer Untersuchungskampagne des UFZ Leipzig im Elbenebenfluss Saale dargestellt. Diese Ergebnisse zu wesentlichen Eintragsquellen und die ermittelten Verteilungsmuster verschiedener Arzneistoffe sollten eine Interpretation der Elbeergebnisse unterstützen.

## 3.2 Messstellen und Arzneistoffe

### 3.2.1 Saale 2000

Die Saale als ein wichtiger Nebenfluss der Elbe auf deutschem Gebiet beeinflusst die Gewässergüte für eine Reihe von Messgrößen, wie z. B. den Salzgehalt, nachhaltig. Um einen Überblick über den allgemeinen Belastungszustand der Saale mit Pharmaka zu erhalten und mögliche Punktquellen aufzudecken, wurden durch die Sektion Gewässerforschung Magdeburg des Umweltforschungszentrums Leipzig/Halle GmbH (UFZ) 26 Wasserproben im Längsverlauf der Saale untersucht. Die Proben wurden zwischen dem 29. 11. und dem 01. 12. 2000 genommen. Beprobte wurde die Saale von der

Quelle bis zur Mündung. Auch die Mündungsbereiche der Saale-Nebenflüsse Schwarza, Ilm, Unstrut, Weiße Elster, Wipper und Bode wurden in die Untersuchungen einbezogen. Damit die Ergebnisse im Bezug auf die Gewässergüte der Elbe gewertet werden konnten, wurden zusätzlich drei Wasserproben aus der Elbe vor und nach der Einmündung der Saale analysiert. Das Einzugsgebiet der Saale mit der Lage der Probenstellen ist in Abb. 33 (S. 55) dargestellt. Insgesamt wurden 13 neutral und sauer anreicherbare Arzneistoffe untersucht (Tab. 12).

### 3.2.2 Elbe 1998

In einer orientierenden Untersuchung der Elbe wurden Wasserproben auf das Vorkommen verschiedener Arzneistoffe analysiert. Dazu wurden am 01. 04. 1998 sechs Messstellen des deutschen Elbeabschnitts (Schmilka, Scharfenberg, Magdeburg, Schnackenburg, Seemannshöft, Grauerort) ufernah beprobt. Außerdem wurden Proben aus dem Mündungsbereich von Mulde und Saale ge-

nommen. Die Lage der Messstellen ist in Abb. 41 (S. 66) dargestellt. Das Spektrum der Arzneistoffe entsprach im Wesentlichen dem vom BLAC (1999) für das Umweltmonitoring vorgeschlagenen. Die durch das ESWE-Institut für Wasserforschung und Wassertechnologie GmbH (Stadtwerke Wiesbaden) untersuchten Substanzen sind in Tab. 12 (Spalte 2) zusammengestellt.

### 3.2.3 Elbe 1999

Vom Umweltbundesamt Berlin (UBA) wurden im Rahmen eigener Untersuchungen wässrige Umweltproben auf das Vorkommen von Arzneistoffen und Metaboliten untersucht (SCHMIDT und BROCKMEYER, 2002). Dabei wurden auch Wasserproben aus der Elbe analysiert. Die Beprobung der Messstellen erfolgte vom 30. 08. bis zum 02. 09. 1999 und wurde im Rahmen der jährlichen Längsprofilbeprobung des gesamten Elbeverlaufes mit einem Hubschrauber durchgeführt (KRINITZ et al., 2000). Aus dem tschechischen Elbeabschnitt wurden die Stationen Pramen Labe (Quelle), Vary, Klavary (KA Kolin) und die Mündungsbereiche der Nebenflüsse Jizera, Ohre, Vlatava (Moldau) und Bilina beprobt.

Im deutschen Elbeabschnitt wurden an den Messstellen Schmilka, Zehren, Dommitzsch und Magdeburg jeweils Proben von beiden Ufern entnommen, während die Probenahme am Wehr Geesthacht in der Strommitte lokalisiert war. Außerdem wurden die Mündungsbereiche der Nebenflüsse Schwarze Elster, Mulde, Saale und Havel einbezogen. Die Lage der Messstellen aus ist Abb. 46 (S.73) zu ersehen.

Die Auswahl der 14 Arzneistoffe und 10 Metaboliten erfolgte auf Grund von verfügbaren Informationen zu Stoffeigenschaften und Biotransformationsprodukten im Körper, Ordnungszahlen sowie UBA-spezifischen

Fragestellungen (SCHMIDT, pers. Mitt.). Das 1999 untersuchte Substanzspektrum zeigte

dabei wenig Übereinstimmungen zu dem von 1998 (Tab. 12).

#### 3.2.4 Elbe 2000

Im Jahr 2000 wurde das Elbe-Programm vom UBA fortgesetzt und ausgeweitet. Zusätzlich zu den 1999 analysierten, neutral anreicherbaren Arzneistoffen wurden einige sauer anzureichernde Substanzen in die Untersuchungen einbezogen, so dass 24 Arzneistoffe und 13 Metaboliten analysiert wurden (Tab. 12). Die Wasserproben wurden, wie schon 1999, während der jährlichen Längsprofilbe- probung mit einem Hubschrauber entnom- men, die vom 14. 08. bis zum 17. 08. 2000 durchgeführt wurde. Dabei handelte es sich weitgehend um dieselben Probenahmestellen

wie im Vorjahr. Allerdings waren die unter- suchten Stationen auf tschechischer Seite um die Messstellen Filirovice Verdek, Lysa, Obristvi und Dobkovice erweitert worden. Im deutschen Elbeabschnitt wurden die bereits 1999 untersuchten Messstellen Schmilka, Domnitzsch und Magdeburg nur noch an einem Ufer beprobt. Zusätzlich wurden an den Messstellen Wittenberg, Schönebeck und Seemannshöft Proben entnommen. Die Lage der Probenahmestellen ist aus Abb. 50 (S. 81) zu ersehen.

### 3.3 Analysemethoden

Die Arzneistoffe wurden jeweils nach Fest- phasen-anreicherung bei neutralem (pH 7,5) oder saurem pH-Wert (pH 2,0) und anschlie- ßender Derivatisierung mittels GC/MS (TERNES et al., 1998a,b, SCHMIDT und BROCK-

MEYER, 2002) bzw. LC/MS/MS (TERNES et al., 1998a, HIRSCH et al., 1998) bestimmt. Die Me- thoden sind im Anhang im Detail beschrie- ben.

### 3.4 Substanzspektrum

Bei den durchgeführten vier Unter- suchungsreihen wurde jeweils ein unter- schiedliches Substanzspektrum analysiert. Dies war vor allem darauf zurückzuführen, dass die Untersuchungen von verschiedenen Stellen konzipiert wurden (ARGE ELBE, UBA, UFZ), die unterschiedliche Fragestel- lungen verfolgten. Außerdem verfügten die jeweils mit der Analyse beauftragten Labora- torien über unterschiedliche methodische Möglichkeiten, was zu großen Unterschieden in der analytischen Bestimmungsgrenze der Arzneistoffe führte.

Deshalb soll zunächst ein Überblick über das untersuchte Substanzspektrum gegeben wer- den, wobei insbesondere die Positivbefunde und damit die für Elbe und Saale relevanten Arzneistoffe herausgestellt werden. An- schließend erfolgt eine detaillierte Diskus- sion der Ergebnisse der einzelnen Untersuchs- reihen. Dabei wird auch die Verteilung der Stoffe im Längsverlauf von Elbe und Saale beschrieben. In Elbe und Saale war eine Viel- zahl von Arzneistoffen vorhanden. 24 Arz- neistoffe und 6 Metaboliten wurden in zu- mindest einer Probe nachgewiesen (Tab. 12).

**Tab. 12 Arzneistoffe und Metaboliten in Elbe (1998-2000) und Saale (2000). Die analysierten Substanzen wurden mit einem X markiert**

Substanzklasse	Arzneistoff bzw. Metabolit	Metabolit von	Elbe 1998	Elbe 1999	Elbe 2000	Saale 2000
Analgetika	Acetylsalicylsäure		x			
	Paracetamol			x	x	
	Phenazon		x	x	x	x
	Isopropylphenazon			x	x	
	N-Formyl-4-aminoantipyrin	Metamizol		x	x	
	4-Hydroxyantipyrin	Metamizol			x	
	N-Acetyl-4-aminoantipyrin	Metamizol		x	x	
	N,N'-Dimethyl-4-aminoantipyrin	Metamizol	x	x	x	
	4-Aminoantipyrin	Metamizol		x	x	
	N-Methyl-4-aminoantipyrin	Metamizol		x	x	
Antirheumatika	Diclofenac		x		x	x
	Fenoprofen		x		x	x
	Ketoprofen		x		x	x
	Ibuprofen		x		x	x
	Indometacin		x		x	
	Naproxen		x		x	
	Phenylbutazon			x	x	
	Oxyphenbutazon	Phenylbutazon		x	x	
	Meclofenaminsäure		x			
	Tolfenaminsäure		x			
Antibiotika	Clarithromycin		x			
	Chloramphenicol		x			
	Erythromycin		x			
	Roxithromycin		x			x
	Sulfamethoxazol		x			x
	Trimethoprim		x			
Antiepileptikum	Carbamazepin		x			x
Antiparasitika	Dimetridazol			x	x	
	Metronidazol			x	x	
	Ronidazol			x	x	
Antimykotika	Clotrimazol			x	x	
Betablocker	Betaxolol		x			
	Bisoprolol		x			
	Carazolol		x			
	Metoprolol		x			x
	Nadolol		x			
	Propranolol		x			x
	Timolol		x	x	x	
Bronchospas- molytika	Clenbuterol		x			
	Fenoterol		x			
	Salbutamol		x			
	Terbutalin		x			
Diuretika	Methyl-2-(methylsulfonamido)- benzoat	verschiedene Diuretika		x	x	

Fortsetzung S. 51

Fortsetzung Tab. 12

Substanzklasse	Wirkstoff	Metabolit von	Elbe 1998	Elbe 1999	Elbe 2000	Saale 2000
Expektorantien	Ambroxol			x	x	
	Bromhexin			x	x	
	3,5-Dibromanthranilsäure	Ambroxol und Bromhexin			x	
	Dibromanthranilsäuremethylester Na873 = 6,8-Dibromo-3-(trans-4- hydroxycyclohexyl)-1,2,3,4- tetrahydro-quinazolin	Bromhexin Ambroxol und Bromhexin		x x	x x	
Sympathomimetika	Pentoxifyllin		x			
	Clonidin			x	x	
	Oxymetazolin			x	x	
	Naphazolin				x	
	Xylometazolin			x	x	
Lipidsenker	Bezafibrat		x		x	
	Clofibrinsäure	Clofibrat	x		x	x
	Fenofibrat					x
	Fenofibrinsäure	Fenofibrat	x		x	
	Gemfibrozil		x		x	x
Parasympathomimetikum	Pilocarpin		x	x		
Zytostatika	Ifosfamid		x			
	Cyclophosphamid		x			

Für die Konzentration von Arzneistoffen in einem Gewässer dürften vor allem folgende Faktoren eine Rolle spielen:

- **Wassertemperatur:** Für biologisch abbaubare Arzneistoffe ist die Temperatur von großer Bedeutung, da Zahl und Aktivität der am Abbau beteiligten Mikroorganismen stark temperaturabhängig sind.
- **Abflussrate:** Für die Konzentration der Inhaltsstoffe eines Gewässers ist der Oberwasserabfluss von großer Bedeutung. Bei Anstieg der Abflussrate nimmt die Konzentration der Stoffe im Wasser infolge der Verdünnung ab.
- **Verbrauchsmenge (Verordnungshäufigkeit und Selbstmedikation):** Die Verbrauchsmenge verschiedener Arzneistoffe unterliegt saisonalen Schwankungen, da einige Krankheiten (z. B. Erkältungskrankheiten) vor allem in der kälteren Jahreszeit auftreten. Möglicherweise

bestanden aufgrund der Unterschiede im Gesundheitssystem zwischen der Bundesrepublik Deutschland und der Tschechischen Republik Unterschiede in der Verordnungshäufigkeit und Selbstmedikation. Beispielsweise sind Medikamente mit dem Wirkstoff Ibuprofen in der Bundesrepublik Deutschland frei verkäuflich, während der Wirkstoff in der Tschechischen Republik rezeptpflichtig ist (ROHWEDER, pers. Mitt.).

- **Bestimmungsgrenze (BG):** Die Konzentration einzelner Arzneistoffe beträgt in Gewässern zumeist nur wenige ng/L. Eine Herabsetzung der BG hat somit nach WILKEN und TERNES (2002) häufig eine Zunahme der Positivbefunde zur Folge.

Im Jahr 1998 erfolgte die Probenahme im Frühling (April). Die Untersuchungsreihen 1999 und 2000 wurden im Spätsommer (August bzw. September) durchgeführt und die Probenahmen aus der Saale im Spätherbst



(November 2000). Hinsichtlich der Wassertemperaturen und der Abflusssituation bestanden somit deutliche Unterschiede.

Die Ergebnisse in Tab. 13 zeigen, dass die BG für die Zahl der Positivbefunde von großer Bedeutung war. Besonders anschaulich lässt sich dieser Zusammenhang für die Antirheumatika aufzeigen. 1998 wurden bei einer BG von 10-30 ng/L von den acht untersuchten Arzneistoffen dieser Gruppe nur zwei (Diclofenac und Ibuprofen) nachgewiesen. Da im Jahr 2000 ein Analyseverfahren mit einer BG von 1-5 ng/L eingesetzt wurde, konnten Positivbefunde von vier weiteren Antirheumatika festgestellt werden: Fenopfen, Ketoprofen, Indometacin und Naproxen. Diese Arzneistoffe wurden in den meisten Proben in einer Konzentration unterhalb von 10 ng/L gefunden (Anhang, Tab. A 16). Phenylbutazon wurde bei einer BG von 10 ng/L lediglich in einer Probe aus dem Jahr 2000 nachgewiesen. Oxyphenbutazon, Meclofenaminsäure und Tolfenaminsäure waren vermutlich aufgrund der Bestimmungsgrenzen von 20 bzw. 25 ng/L in der Elbe nicht nachweisbar (Tab. 13). Auch das Fehlen von Positivbefunden für die Zytostatika Cyclophosphamid und Ifosfamid war vermutlich auf die hohe BG von 30 ng/L und die vergleichsweise geringen Anwendungsmengen zurückzuführen.

Einige Arzneistoffgruppen waren trotz hoher Verordnungszahlen (vgl. Tab. 2) nicht in der Elbe nachweisbar (Tab. 13), wie z. B. die Be-

tablocker. Weitere Beispiele sind die zur Asthmatherapie in großen Mengen verordneten Bronchospasmolytika Clenbuterol, Fenoterol, Terbutalin und Salbutamol. Vermutlich konnten diese Substanzen wegen einer hohen BG von 25 ng/L nicht nachgewiesen werden.

Das Fehlen von Positivbefunden für die in großer Menge verbrauchten Expektorantien (BG 5-50 ng/L) dürfte zusätzlich auf den Zeitpunkt der Probenahme im Sommer (Mitte August bzw. Anfang September) zurückzuführen sein. Die Wirkstoffe dieser Klasse werden zur Behandlung von Erkältungskrankheiten eingesetzt und überwiegend in den Wintermonaten verbraucht.

Für andere Substanzen wurden dagegen trotz hoher BG Positivbefunde erhalten. Im Jahre 1998 wurden verschiedene Antibiotika, Carbamazepin und Pentoxifyllin bei einer BG von 30 ng/L in der Elbe gefunden (Tab. 13). Diese Wirkstoffe wurden in den Folgejahren nicht analysiert. Aufgrund der Positivbefunde im Jahr 1998 sollten diese Arzneistoffe in zukünftigen Untersuchungen unbedingt berücksichtigt werden.

Nachfolgend werden allgemeine Prinzipien zum Eintrag von Arzneistoffen in Gewässer und die wesentlichen Eintragsquellen anhand der Messreihe aus der Saale aufgezeigt. Anschließend werden mit Hilfe dieser in der Saale ermittelten Prinzipien die Ergebnisse der Elbe-Messreihen analysiert und diskutiert.

**Tab. 13 Vorkommen von Arzneistoffen und Metaboliten (M) in Elbe (1998-2000) und Saale (2000) ohne Berücksichtigung der Quelle; BG = Bestimmungsgrenze CZ = Positivbefunde nur in der Tschechischen Republik)**

	Arzneistoff bzw. Metabolit (M)	Elbe 1998 (8 Proben)		Elbe 1999 (19 Proben)		Elbe 2000 (24 Proben)		Saale 2000 (28 Proben)	
		BG [ng/L]	Positivbefunde	BG [ng/L]	Positivbefunde	BG [ng/L]	Positivbefunde	BG [ng/L]	Positivbefunde
Analgetika	Acetylsalicylsäure	50	0%						
	Paracetamol			5	79%	5	58%		
	Phenazon	30	0%	10	68%	10	92%	5	100%
	Isopropylphenazon			2	95%	2	96%		
	N-Formyl-4-aminoantipyrin (M)			50	89%	50	92%		
	N-Acetyl-4-aminoantipyrin (M)			20	100%	20	100%		
	N,N'-Dimethyl-4-aminoantipyrin (M)	30	0%	20	11% (CZ)	5	4% (CZ)		
	4-Aminoantipyrin (M)			5	0%	20	0%		
	4-Hydroxyantipyrin (M)					100	0%		
	N-Methyl-4-aminoantipyrin (M)			50	0%	20	0%		
Antirheumatika	Diclofenac	10	100%			1	88%	1	100%
	Ketoprofen	20	0%			2	4% (CZ)	1	21%
	Fenoprofen	20	0%			2	79%	1	58%
	Ibuprofen	20	50%			2	67%	2	88%
	Indometacin	20	0%			5	42%		
	Naproxen	10	0%			1	58%		
	Phenylbutazon			10	0%	10	4%		
	Oxyphenbutazon (M)			20	0%	20	0%		
	Meclufenaminsäure, Tolfenamins.	25	0%						
Antibiotika	Clarithromycin	30	25%						
	Chloramphenicol	30	0%						
	Erythromycin	30	100%						
	Roxithromycin	30	50%					5	100%
	Sulfamethoxazol	30	88%					5	100%
	Trimethoprim	30	38%						
Beta-blocker	Metoprolol	25	0%					1	100%
	Propranolol	25	0%					1	29%
	Timolol	25	0%	5	0%	5	0%		
	Betaxolol, Bisoprolol, Carazolol, Nadolol		0%						
Expektoranzen	Ambroxol			20	0%	50	0%		
	Bromhexin			5	0%	5	0%		
	3,5-Dibromanthranilsäure (M)					1	50%		
	3,5-Dibromanthranilsäuremethylester (M)			1	0%	1	0%		
	Na873 (M)			10	0%	20	4%		
Lipidsenker	Clofibrinsäure (M)	10	88%			1	75%	1	96%
	Bezafibrat	50	50%			50	50%		
	Gemfibrozil	50	0%			2	50%	2	42%
	Fenofibrat							1	83%
	Fenofibrinsäure (M)	20	0%			10	4% (CZ)		
weitere	Carbamazepin	30	88%					1	100%
	Ronidazol			20	0%	10	4%(CZ)		
	Metronidazol			10	0%	10	4%(CZ)		
	Pentoxifyllin	30	13%						
	Fenoterol, Terbutalin, Salbutamol, Clenbuterol	25	0%						
	Cyclophosphamid, Ifosfamid	30	0%						
	Xylometazolin, Oxymetazolin			1	0%	1	0%		
	Methyl-2-methylsulfonamidobenzoat (M)			5	0%	2	0%		
	Clotrimazol			5	0%	5	0%		
	Pilocarpin, Dimetridazol			20	0%	50	0%		
	Clonidin			50	0%	50	0%		
	Naphazolin			200	0%	200	0%		

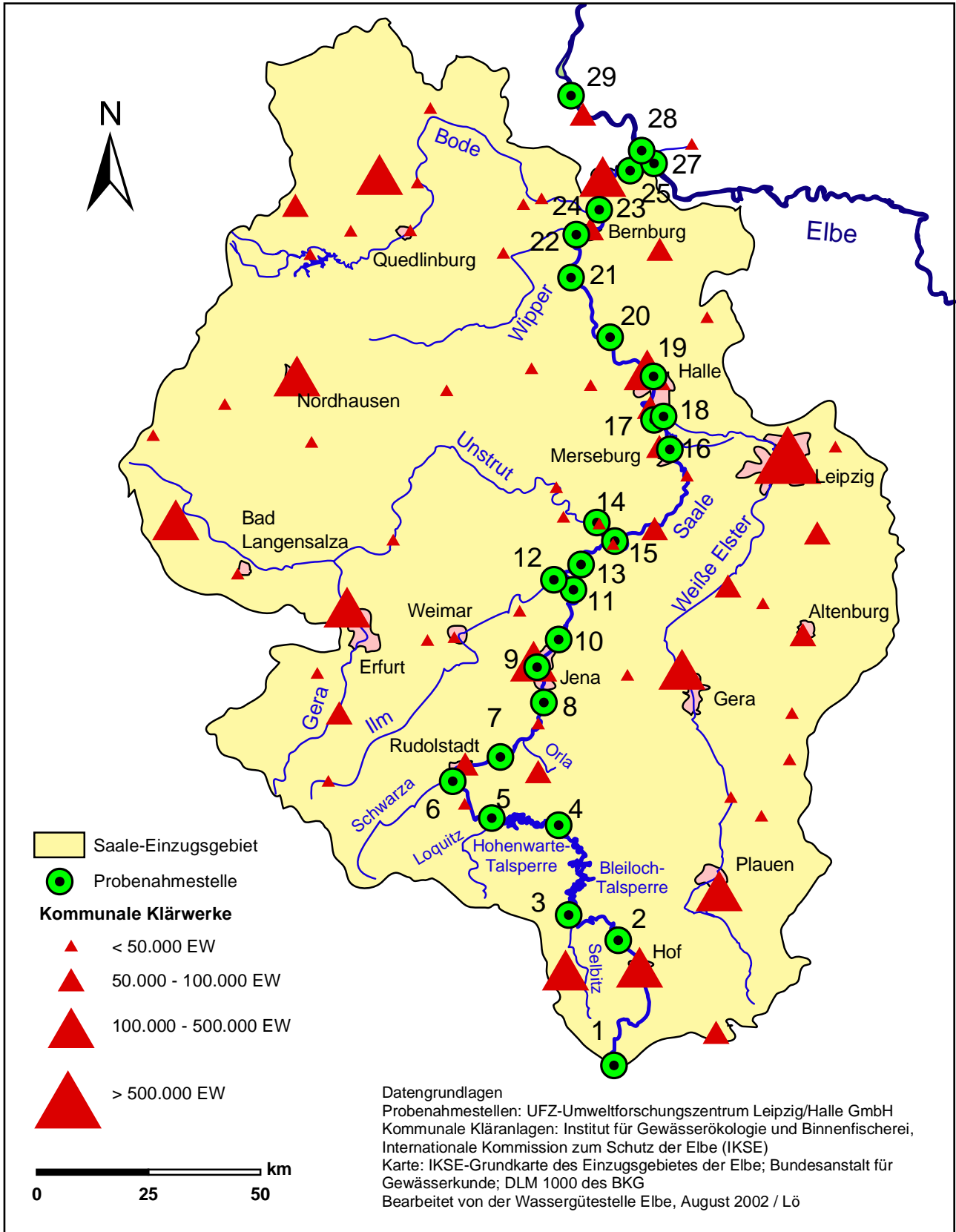
### 3.5 Arzneistoffe in der Saale

In der Saale wurde eine Längsprofiluntersuchung durchgeführt, um lokale bzw. regionale Quellen und Senken aufzufinden und zu beschreiben. Aus der Verteilung der Substanzen im Längsverlauf sollten die wesentlichen Eintragsquellen und das Verhalten verschiedener Substanzen im Wasserkörper abgeleitet werden. Als Eintragsquellen dürften vor allem die Abwassereinleitungen kommunaler Klärwerke von Bedeutung sein (vgl. Kap. 2.6). Die Lage und Größe der kommunalen Klärwerke im Einzugsgebiet der Saale ist aus

Abb. 33 zu entnehmen. Daneben könnten auch industrielle Abwässer pharmazeutischer Betriebe und ein Eintrag durch landwirtschaftliche Bodennutzung eine Rolle spielen. In Tab. 14 sind die Probenahmestellen aufgeführt. Neben den Stationen der Saale wurden auch die Mündungen der wichtigsten Nebenflüsse beprobt, um den Arzneistoffeintrag durch die Nebenflüsse in die Saale zu ermitteln (Abb. 33).

**Tab. 14 Probenahmestellen der Saale (s. Abb.33)**

Nummer	Messstelle	Gewässer	Bundesland	Probenahmestelle
1	Saalequelle	Saale	Bayern	bei Zell
2	Joditz	Saale	Bayern	Straßenbrücke nach Isaar
3	Harra	Saale	Thüringen	Straßenbrücke
4	Ziegenrück	Saale	Thüringen	Straßenbrücke
5	Eichicht	Saale	Thüringen	Straßenbrücke
6	Schwarza	Schwarza	Thüringen	Mdg. in die Saale
7	Oberkrossen	Saale	Thüringen	Straßenbrücke
8	Orlamünde	Saale	Thüringen	Straßenbrücke
9	Jena	Saale	Thüringen	Straßenbrücke 1
10	Porstendorf	Saale	Thüringen	Teichanlagen
11	Stöben	Saale	Thüringen	Straßenbrücke
12	Ilm	Ilm	Thüringen	Mdg.in die Saale (Groß Heringen)
13	Bad Kösen	Saale	Sachsen-Anhalt	Straßenbrücke
14	Unstrut	Unstrut	Sachsen-Anhalt	Mdg. in die Saale (Klein Jena)
15	Naumburg	Saale	Sachsen-Anhalt	Straßenbr. Neuhaus
16	Merseburg	Saale	Sachsen-Anhalt	Straßenbr. Neumarkt
17	Planena	Saale	Sachsen-Anhalt	Schleuse
18	Weißer Elster	Weißer Elster	Sachsen-Anhalt	Mdg. in die Saale (Halle-Beesen)
19	Halle	Saale	Sachsen-Anhalt	Straßenbrücke Krällwitz
20	Wettin	Saale	Sachsen-Anhalt	Brücke
21	Alsleben	Saale	Sachsen-Anhalt	Straßenbrücke
22	Wipper	Wipper	Sachsen-Anhalt	Mdg. in die Saale
23	Nienburg	Saale	Sachsen-Anhalt	Straßenbrücke
24	Bode	Bode	Sachsen-Anhalt	Mdg. in die Saale
25	Groß Rosenberg	Saale	Sachsen-Anhalt	Fähre
26	Elbe km 287	Elbe	Sachsen-Anhalt	Strom-km 287
27	Saalemündung	Saale	Sachsen-Anhalt	Strom-km 290,7
28	Elbe km 291	Elbe	Sachsen-Anhalt	Strom-km 291
29	Elbe km 318	Elbe	Sachsen-Anhalt	Strom-km 318



**Abb. 33** Einzugsgebiet der Saale mit der Lage der kommunalen Klärwerke und den Probenahmestellen (Nummerierung siehe Tab. 15), berücksichtigt wurden Klärwerke mit mehr als 1.000 EW.

### 3.5.1 Substanzspektrum

Diclofenac und Carbamazepin wiesen mit 184 ng/L bzw. 167 ng/L die höchsten Medianwerte auf und wurden wie auch Metoprolol (Median: 43,5 ng/L), Sulfamethoxazol (Median: 40 ng/L), Roxithromycin (Median: 22 ng/L), Ibuprofen (Median: 28 ng/L), Phenazon (Median: 24 ng/L) und Clofibrinsäure (Median: 18 ng/L) in mehr als der Hälfte der Wasserproben nachgewiesen.

### 3.5.2 Verteilung im Längsprofil

#### 3.5.2.1 Faktoranalysen

Zunächst wurden statistische Berechnungen durchgeführt, um auf dieser Grundlage die Verteilungsmuster der Arzneistoffe im Längsprofil der Saale zu charakterisieren und ggfs. Übereinstimmungen bzw. wesentliche Unterschiede im Verteilungsmuster herauszustellen. Nach Durchführung einer Faktoranalyse können Stoffe, deren Konzentrationsmuster über den Längsverlauf des Flusses miteinander korreliert sind, zusammengefasst werden. Über den Grad der Korrelationen der Arzneistoffe untereinander geben die in der Faktoranalyse berechneten Faktorladungen Aufschluss. Haben mehrere Stoffe hohe Ladungen auf einem bestimmten Faktor, bedeutet dies, dass sie untereinander hoch korreliert sind und gemeinsam durch den betreffenden Faktor beschrieben werden können. Zur Beschreibung des Faktors werden außer den Ladungen Faktorwerte berechnet. Die Faktorwerte können über den Flusskilometern aufgetragen werden und beschreiben somit das Längsprofil der durch einen Faktor beschriebenen Arzneistoffe. Damit stellen die Faktorwerte eine Zusammenfassung der Längsprofile mehrerer untereinander korrelierter Substanzen dar. Die Auswertung aufgrund der Faktoranalysen ermöglichte damit erste Rückschlüsse über Einleitungen und Abbaueigenschaften der Arzneistoffe.

Allerdings konnten nicht alle in der Saale nachgewiesenen Stoffe in die Faktoranalyse

Diese Stoffe können nach TERNES et al. (1999) in der Saale als ubiquitär verbreitet betrachtet werden. Dagegen waren Ketoprofen und Gemfibrozil in weniger als der Hälfte aller Proben vorhanden, Propanolol wurde nur vereinzelt gefunden. Sämtliche untersuchten Substanzen wurden jedoch in mindestens einer Probe nachgewiesen (Tab. A 17).

einbezogen werden, da einige Stoffe nicht an allen Probenahmestellen nachweisbar waren, bzw. die Konzentrationen unterhalb der Bestimmungsgrenze lagen. Für Faktoranalysen sollten die Datenmatrizen jedoch lückenlos sein. Wenn durch Auslassen einiger weniger Stationen die Einbeziehung eines Arzneistoffes doch noch möglich wurde, wurde dieser Weg gewählt. Die Faktoranalysen berücksichtigten die Messstellen Joditz, Harra, Ziegenrück, Eichicht, Schwarza, Oberkrossen, Orlamünde, Jena, Porstendorf, Stöben, Ilm, Bad Kösen, Unstrut, Naumburg, Merseburg, Plana, Weiße Elster, Halle, Wettin, Alsleben, Wipper, Nienburg, Bode und Groß Rosenberg sowie die Arzneistoffe Ibuprofen, Phenazon, Metoprolol, Carbamazepin, Diclofenac, Clofibrinsäure, Sulfamethoxazol, Roxithromycin und Fenofibrat.

Aus den Faktoranalysen ergaben sich zwei Gruppen von korrelierten Variablen = Substanzen (Abb. 34). Die erste Gruppe umfasste Phenazon, Metoprolol, Carbamazepin, Sulfamethoxazol und Roxithromycin. Das entscheidende gemeinsame Merkmal dieser Arzneistoffe war ihre Persistenz (vgl. Kap. 2.7.2). Die Verteilung dieser Substanzen konnte durch die Faktorwerte des ersten Faktors beschrieben werden (Abb. 35, Faktor 1). Die Konzentrationen der persistenten Substanzen nahm von der Quelle bis zur Mündung zu, was einen kontinuierlichen Eintrag ins Flusssystem anzeigte. Als besonders deut-

liche Eintragsquellen erwiesen sich die Ilm und die Weiße Elster.

Die zweite Gruppe bestand aus Ibuprofen und Clofibrinsäure. Die Verteilung dieser Substanzen konnte durch den zweiten Faktor beschrieben werden (Abb. 35, Faktor 2). Dabei handelte es sich um Stoffe, die ebenfalls kontinuierlich durch verschiedene Quellen in die Saale gelangten. Die Konzentration stieg jedoch nicht von der Quelle bis zur Mündung an. Daher ist zu vermuten, dass diese Substanzen vermutlich nur kurze Zeit im Flusswasser verblieben, sei es, weil sie abgebaut wurden, oder weil sie an Schwebstoffe gebunden zu Boden sanken. Besonders auffällig an der Verteilung der Substanzen des zweiten Faktors waren die niedrigen Werte in der Ilm.

Das Verhalten von Diclofenac beinhaltete Komponenten aus beiden Faktoren. Die Konzentration von Diclofenac nahm gemäß dem ersten Faktor von der Quelle zur Mündung kontinuierlich zu. Die Eintragsquellen ähnelten jedoch wegen der relativ hohen Konzentration im Saaleoberlauf und der niedrigen Konzentration in der Ilm eher denen des zweiten Faktors.

Fenofibrat hatte auf beiden Faktoren so geringe Ladungen, dass eine Zuordnung nicht möglich war. Das ist so zu interpretieren, dass die Konzentration von Fenofibrat in der Saale im Rahmen des Analysenfehlers um einen Mittelwert schwankte.

### Faktorladungsplot

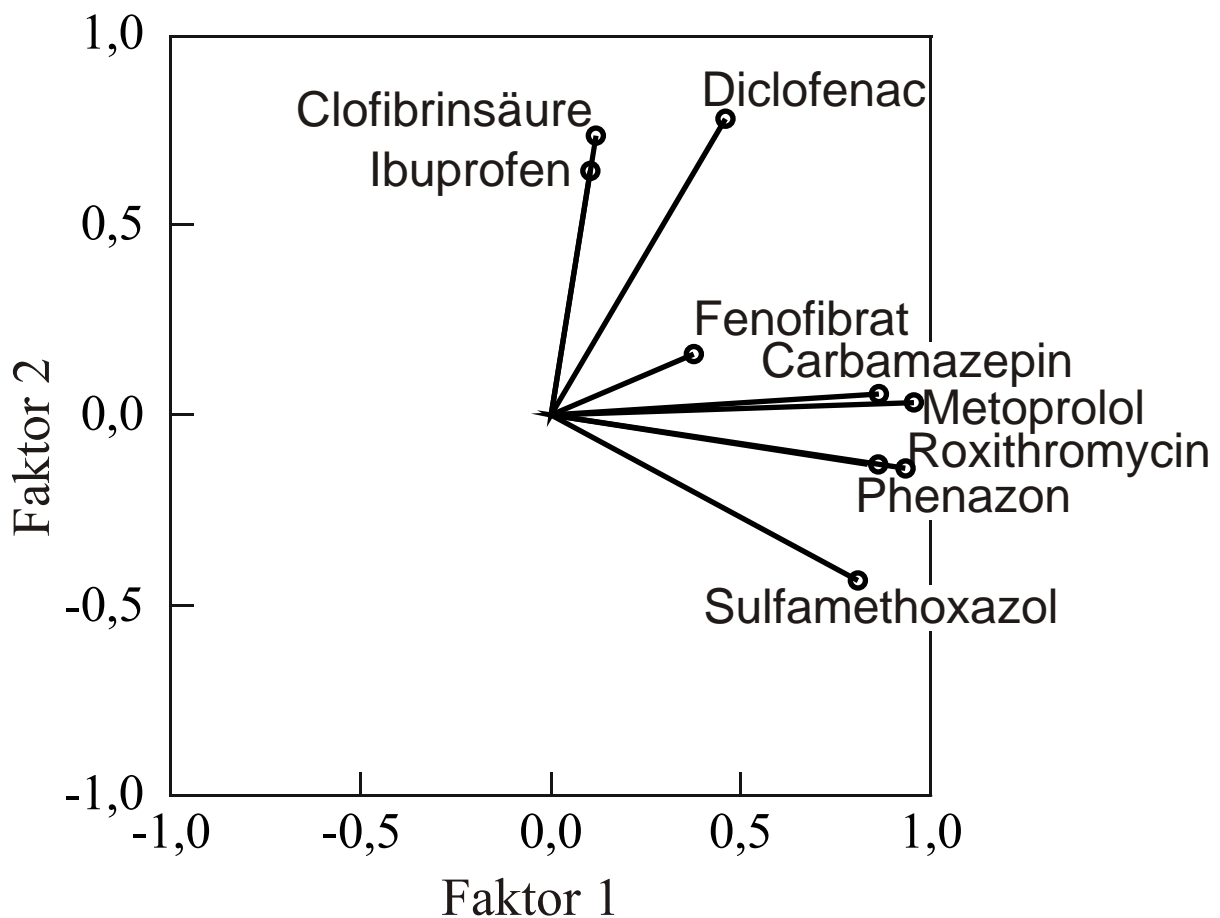


Abb. 34 Faktoranalyse der Saalebeprobung 2000. Ladungen der Arzneistoffe auf den ersten beiden Faktoren gegeneinander aufgetragen.

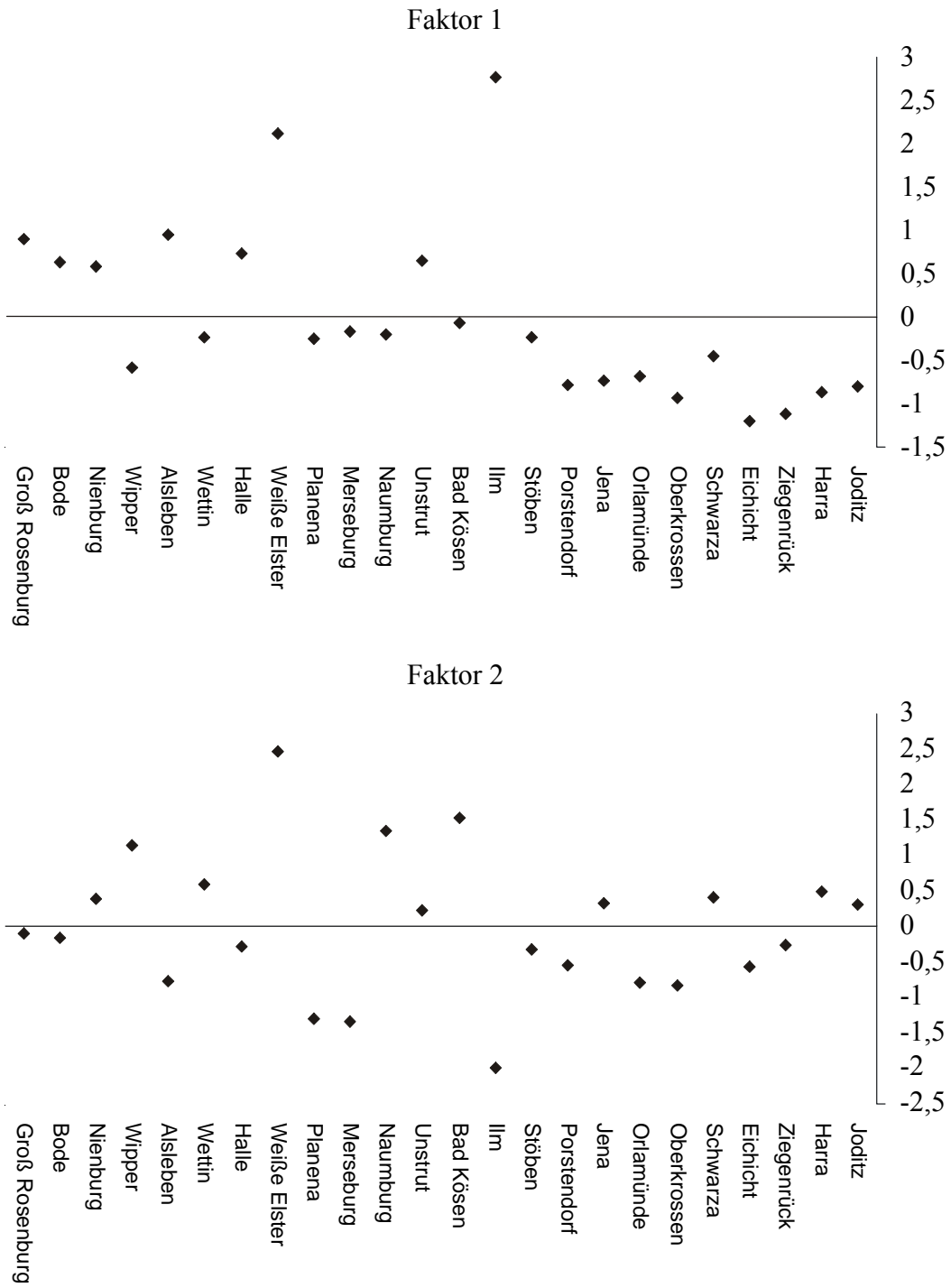


Abb. 35 Faktorwerte der ersten beiden Faktoren im Längsprofil der Saale.

### 3.5.2.2 Verteilung im Längsprofil ausgewählter Arzneistoffe

Da durch die Faktoranalyse mehrere Substanzen in ihrem Verhalten zusammenfassend charakterisiert werden, ist die Beschreibung der Längsprofile im vorherigen Abschnitt vereinfacht. Nachfolgend soll das Verteilungsmuster ausgewählter Substanzen betrachtet werden, um dabei insbesondere die wichtigsten Eintragsquellen bzw. Senken zu lokalisieren. Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei nahezu jeder Probenahmekampagne Werte auftreten, die nicht interpretierbar sind.

Da vermutlich die kommunalen Klärwerke die wesentlichen Eintragsquellen waren, sollte insbesondere der Frage nachgegangen werden, inwieweit eine Konzentrationserhöhung von Arzneistoffen auf die Abwassereinleitung einzelner Klärwerke zurückzuführen war. Die Saaletalsperren stellten dagegen eine

#### 3.5.2.2.1 Metoprolol (Faktor 1)

Die Verteilung im Längsprofil der auf dem ersten Faktor zusammengefassten, biologisch schwer abbaubaren, persistenten Arzneistoffe soll am Beispiel von Metoprolol betrachtet werden. Insbesondere persistente Arzneistoffe sind gut geeignet, um Eintragsquellen zu lokalisieren.

In Abb. 36 ist die Metoprolol-Konzentration im Längsverlauf der Saale und in den Mündungen der Saalenebenflüsse dargestellt. In der Quelle wurde kein Metoprolol gefunden. Die beiden Klärwerke mit mehr als 100.000 EW im Oberlauf der Saale (Kläranlagenzweckverband Sächsische Saale in Hof, Klärwerkszweckverband Selbitz) führten zum Anstieg der Konzentration auf 6 ng/L an der Station Ziegenrück (Abb. 36). Nach dem Durchgang durch das Talsperrensystem war die Metoprolol-Konzentration auf 1 ng/L gesunken, was im Wesentlichen eine Folge der durch die Zunahme der Wassermenge erfolgenden Verdünnung sein dürfte. Im weiteren Flussverlauf war zwischen Oberkrossen und Stöben ein sehr starker Anstieg der Me-

Arzneistoffsenke dar. Im Oberlauf des Flusses wird die Saale zwischen den Messstellen Harra (Nr. 3) und Eichicht (Nr. 5) auf einem 76 km langen Abschnitt durch ein Talsperrensystem geprägt. Die Saaletalsperren sind mit einem Stauraum von 415 Mio. m<sup>3</sup> das größte als Einheit bewirtschaftete Talsperrensystem Deutschlands. Es besteht aus insgesamt sieben Einzelspeichern. Die Großtalsperren Bleiloch und Hohenwarte (siehe Abb. 33) haben das größte Fassungsvermögen. Das Talsperrensystem war für die Arzneistoffkonzentration von großer Bedeutung, da zum einen aus der Zunahme der Wassermenge aus zahlreichen kleineren unbelasteten Zuflüssen ein Verdünnungseffekt resultierte und zum anderen aufgrund der verlängerten Aufenthaltszeit des Wassers ein Abbau von Arzneistoffen erfolgen konnte.

toprolol-Konzentration von 2 ng/L auf 47 ng/L festzustellen. In diesem Flussabschnitt durchfließt die Saale ein dichtbesiedeltes Gebiet, in dem aus vielen kleineren Klärwerken (<1000 EW) und dem KW Jena (>100.000 EW) gereinigtes Abwasser in den Fluss eingeleitet wird.

Das Wasser der Ilm (Nr. 12) enthielt eine hohe Arzneistoffkonzentration, obwohl nur wenige Klärwerke <50.000 EW (Abb. 33) diesen Nebenfluss als Vorfluter nutzen. Allerdings führte der Eintrag durch die Ilm nicht zu einer messbaren Konzentrationserhöhung in der Saale.

Auch die Unstrut (Nr. 14) wies eine gegenüber der Saale deutlich erhöhte Metoprolol-Konzentration auf. In diesen Nebenfluss entwässern drei Klärwerke mit einer Größe von mehr als 100.000 EW (Erfurt, Nordhausen, Mühlhausen). Der Arzneistoffeintrag über die Unstrut führte zur Erhöhung der Metoprolol-Konzentration an der Station Naumburg (Nr. 15).

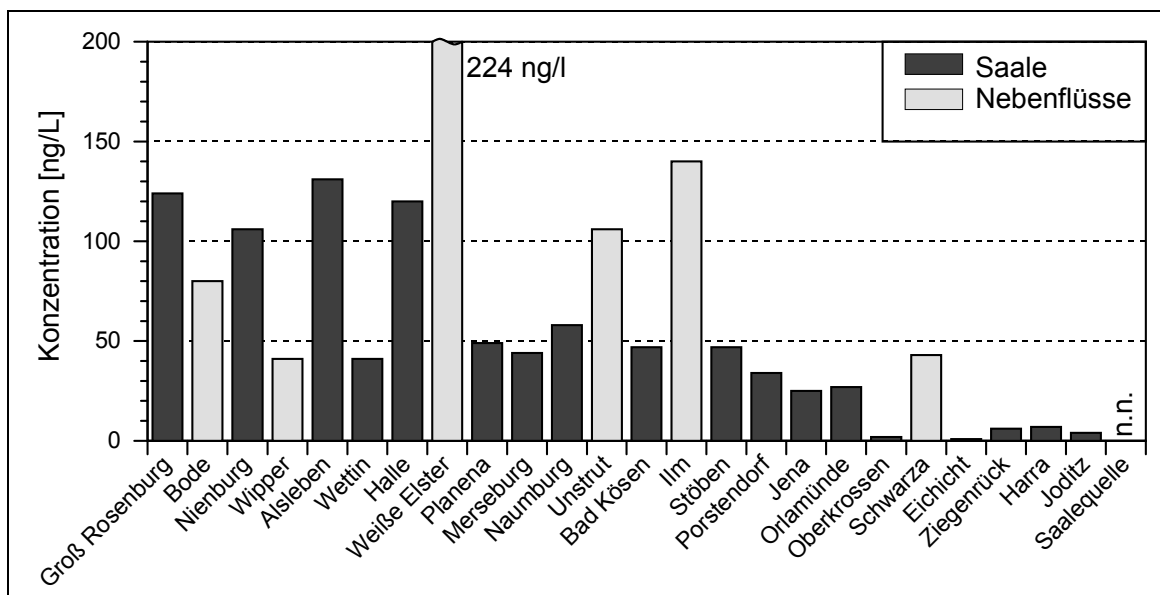


Besonders deutlich kann der Abwassereinfluss am Beispiel der Weißen Elster aufgezeigt werden. In diesen Nebenfluss wird das gereinigte Abwasser des größten Klärwerks im Einzugsgebiet der Saale, des KWs Leipzig-Rosenthal mit mehr als 500.000 EW, eingeleitet. Außerdem entwässern mit Plauen und Gera zwei weitere große KW mit mehr als 100.000 EW in die Weiße Elster. Dieser hohe Abwassereintrag führte in der Mündung der Weißen Elster zur höchsten gemessenen Metoprolol-Konzentration im Einzugsgebiet der Saale. Als Folge des Zuflusses der Weißen Elster war eine deutliche Erhöhung der Arzneistoffkonzentration der Saale an der Messstation Halle (Nr. 19) festzustellen.

An der Station Wettin (Nr. 20) ging die Konzentration dagegen deutlich zurück und stieg anschließend wieder stark an (Station Alsleben, Nr. 21). Diese großen Konzentrationsunterschiede können nicht interpretiert werden, da die Saale zwischen den Stationen nur einen wenige Kilometer langen Flussabschnitt ohne besondere Eintragsquellen oder Senken durchfließt.

In den Nebenfluss Wipper entwässern nur wenige Klärwerke (Abb. 33). Die Metoprolol-Konzentration in der Wipper-Mündung (Nr. 22) war geringer als in der Saale, so dass der Zufluss zu einer Verdünnung der Konzentration in der Saale führte. Dies lässt sich am Rückgang der Metoprolol-Konzentration an der Messstelle Nienburg (Nr. 23) ableiten. Auch die Bode dürfte aufgrund der geringen Konzentration eher zu einer Verdünnung des Saalewassers geführt haben. Dies konnte aber an der Messstelle Groß Rosenberg (Nr. 25) nicht erfasst werden, da vermutlich das in die Saale entwässernde Klärwerk Calbe zum Anstieg der Metoprolol-Konzentration führte.

Die Metoprolol-Verteilung im Längsprofil der Saale zeigt deutlich, dass dieser Arzneistoff mit gereinigtem Abwasser in die Saale eingetragen wurde, wobei insbesondere die großen Klärwerke von Bedeutung waren. Der Abwassereintrag erfolgte dabei direkt oder über Nebenflüsse. Einige Nebenflüsse führten zu einer messbaren Erhöhung (Weiße Elster, Unstrut) bzw. Verdünnung (Wipper, Bode) der Metoprolol-Konzentration in der Saale. Als Senken konnten die Saaletalsperren identifiziert werden.



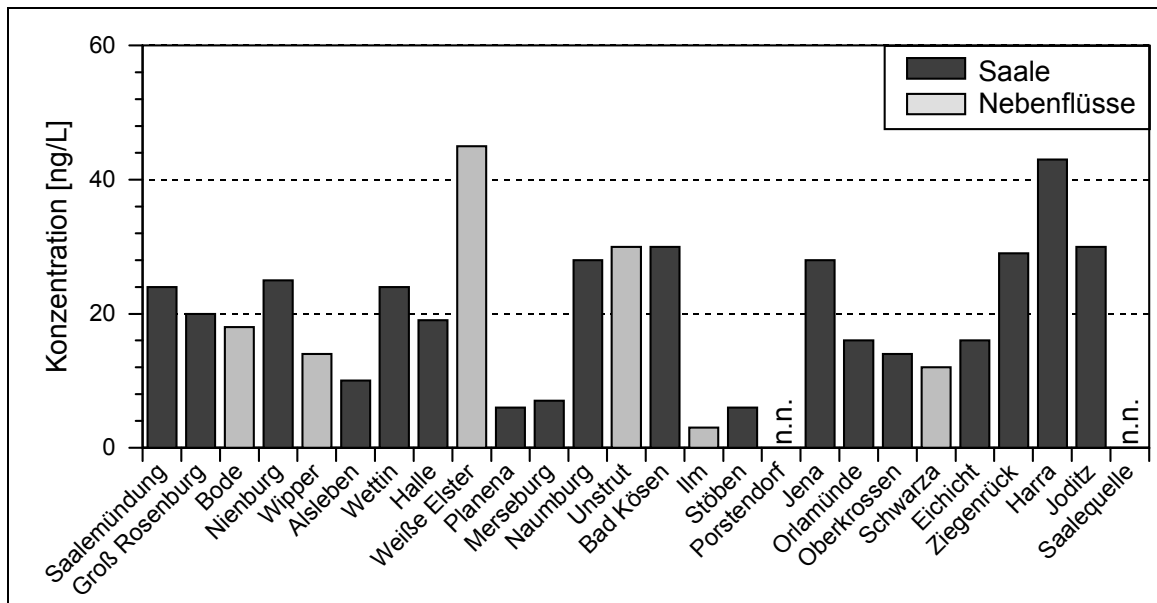
**Abb. 36** Verteilung von Metoprolol im Längsprofil der Saale von der Quelle bis zur Mündung und in den Mündungsbereichen verschiedener Nebenflüsse im Jahr 2000, n.n. = nicht nachweisbar.

**3.5.2.2.2 Clofibrinsäure (Faktor 2)**

Die auf dem zweiten Faktor zusammengefassten Substanzen werden nach der Faktorberechnung ebenfalls kontinuierlich in das Flusssystem eingetragen. Beispielhaft ist die Verteilung von Clofibrinsäure in Abb. 37 gezeigt.

Im Oberlauf der Saale erfolgte bis zur Station Harra (Nr. 3) ein starker Anstieg der Clofibrinsäure-Konzentration, was auf die Abwassereinleitungen der Klärwerke Hof und den Kläranlagezweckverband Selbitz zurückzuführen sein dürfte. Der Konzentrationsanstieg der Station Jena gegenüber Orlamünde dürfte vor allem auf das Abwasser des KWs Jena zurückzuführen sein. Auch im Flussabschnitt von Planena (Nr. 17) bis Wettin (Nr. 20) stieg die Clofibrinsäure-Konzentration in der Saale an. Dies war auf den Arzneistoffeintrag durch die Weiße Elster (KW Leipzig-Rosenthal, Gera und Plauen) und das KW Halle zurückzuführen. Auch für Clofibrinsäure konnte aus dieser Verteilung ein Eintrag mit dem gereinigten Abwasser der Klärwerke abgeleitet werden.

Allerdings nahm die Clofibrinsäure-Konzentration im Wasserkörper mehrfach stark ab. Die erste deutliche Verringerung der Konzentration wurde in den Saaletalsperren beobachtet. Stromab der Station Jena (Nr. 9) sank die Konzentration so stark ab, dass sie bei Porstendorf (Nr. 10) unter die Nachweisgrenze fiel. Auch zwischen den Stationen Naumburg (Nr. 15) und Merseburg (Nr. 16), sowie zwischen Wettin (Nr. 20) und Alsleben (Nr. 21) ging die Clofibrinsäure-Konzentration in der Saale jeweils deutlich zurück. Da Clofibrinsäure als schwer abbaubar eingestuft wurde (vgl. Tab. 8), war diese Konzentrationsabnahme vermutlich nicht auf biologischen Abbau zurückzuführen. Möglicherweise erfolgte eine Bindung von Clofibrinsäure an Partikel und anschließende Sedimentation mit dem Feststoff. Allerdings fehlen bislang Untersuchungen zum Adsorptionsverhalten von Clofibrinsäure im Wasserkörper, so dass in dieser Frage noch Forschungsbedarf besteht.



**Abb. 37** Verteilung von Clofibrinsäure im Längsprofil der Saale von der Quelle bis zur Mündung und in den Mündungsbereichen verschiedener Nebenflüsse im Jahr 2000, n.n. = nicht nachweisbar.

Nicht zu interpretieren war hingegen der Konzentrationsanstieg auf der Fließstrecke zwischen Stöben (Nr. 11) und Bad Kösen (Nr. 13), obwohl nur eine äußerst geringe Konzentration in der Ilm (Nr. 12) bestimmt wurde. Auch die Ursache für die gegenüber der Messstelle Alsleben (Nr. 21) höhere Konzentration an der Station Nienburg (Nr. 23) konnte nicht geklärt werden, da der Wipperzufluss aufgrund der geringen Konzentration

### 3.5.2.2.3 Diclofenac (Merkmale von Faktor 1 und Faktor 2)

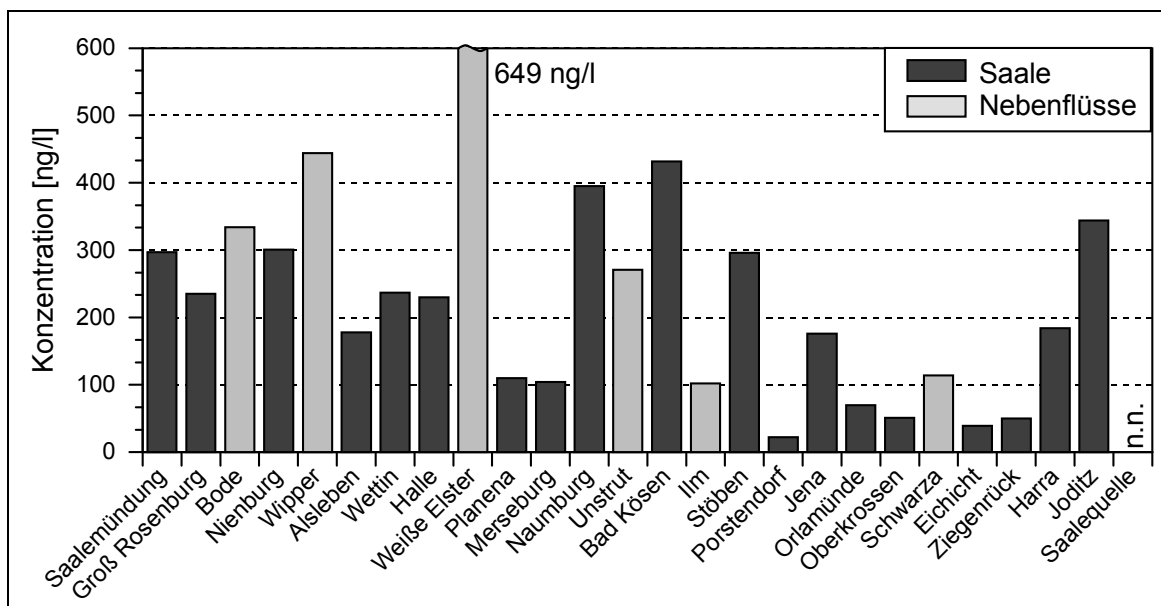
Nach der Faktoranalyse wies der Arzneistoff Diclofenac Merkmale beider Faktoren auf. Aus der in Abb. 38 dargestellten Verteilung ist ersichtlich, dass die Diclofenac-Konzentration wie bei den Substanzen des ersten Faktors zur Mündung hin anstieg. Von Merseburg bis zur Mündung nahm die Konzentration in der Saale jeweils zu. Vor allem über die Weiße Elster wurde Diclofenac in diesen Flussabschnitt der Saale transportiert. Als Eintragsquellen waren somit wie beim ersten Faktor die kommunalen Klärwerke von großer Bedeutung.

Der starke Konzentrationsanstieg zwischen den Stationen Jena (Nr. 9) und Bad Kösen

eher zu einer Verdünnung in der Saale geführt haben dürfte.

Das mit Clofibrinsäure auf dem zweiten Faktor zusammenfasste Ibuprofen ist dagegen biologisch gut abbaubar. Daher dürfte die starke Abnahme in Flussabschnitten mit geringem Abwassereintrag vor allem auf den Abbau dieser Substanz auf der Fließstrecke zurückzuführen sein (Tab A 2).

(Nr. 13) konnte allerdings nicht zu interpretiert werden, da in diesen Flussabschnitt keine größeren Klärwerke entwässern und auch die Konzentrationen in Ilm (Nr. 12) und Unstrut (Nr. 14) so gering waren, dass sie eher zu einer Verdünnung der Diclofenac-Konzentration in der Saale geführt haben dürften. Neben dem Ansteigen der Diclofenac-Konzentration auf der Fließstrecke wurde auch mehrfach ein starker Rückgang festgestellt, was ein wesentliches Merkmal für die auf dem zweiten Faktor zusammengefassten Substanzen war. Konzentrationsabnahmen wurden vor allem in den Saaletalsperren und in den Flussabschnitten stromab von Jena (Nr. 9) und Naumburg (Nr. 15) ermittelt.



**Abb. 38** Verteilung von Diclofenac im Längsprofil der Saale von der Quelle bis zur Mündung und in den Mündungsbereichen verschiedener Nebenflüsse im Jahr 2000, n.n. = nicht nachweisbar.

Aufgrund dieser Konzentrationsabnahmen ist zu vermuten, dass Diclofenac analog zu den durch den zweiten Faktor beschriebenen Substanzen auf der Fließstrecke aus dem Wasserkörper entfernt wird. Dafür spricht auch, dass Diclofenac im Klärwerk zu nahezu 70 % eliminiert wurde (TERNES, 1998). Da dieser Arzneistoff aber -wie Clofibrinsäure- als schwer abbaubar eingestuft wurde, ist zu vermuten, dass Diclofenac adsorptiv an Fest-

stoffe gebunden wurde und anschließend mit diesen sedimentierte. Ein Indiz hierfür ist auch der hohe  $\log K_{OW}$ -Wert von 4,51. Allerdings lässt die insgesamt im Flussverlauf ansteigende Konzentration darauf schließen, dass mehr Diclofenac in die Saale eingetragen als durch Sedimentation aus dem Wasserkörper entfernt wurde, bzw. dass das an Feststoffe adsorbierte Diclofenac relativ schnell wieder remobilisiert werden konnte.

#### **3.5.2.2.4 In der statistischen Auswertung auf Grund von Fehlstellen im Längsprofil nicht berücksichtigte Verbindungen**

Die Verteilung der bei den statistischen Auswertungen nicht berücksichtigten Verbindungen Ketoprofen, Gemfibrozil und Propranolol ist im Anhang dargestellt (Abb. A5). Diese Substanzen wurden lediglich im Unterlauf der Saale nachgewiesen. Die höchste Konzentration wurde für diese Arzneistoffe in der Mündung der Weißen Elster bestimmt. Dagegen war Fenopropfen an Stationen im gesamten Längsverlauf nachweisbar, wobei die Konzentration häufig unter die Nach-

weisgrenze fiel (Abb. A5). Die höchste Fenopropfen-Konzentration wurde im Oberlauf an der Station Joditz (Nr. 2) gefunden. Aus der geringen Zahl von Positivbefunden kann aber keine Aussage über das Verhalten dieser Arzneistoffe im Wasserkörper (wie z. B. Adsorption an Feststoffe), abgeleitet werden. Um gesicherte diesbezügliche Aussagen treffen zu können, sind weitere Untersuchungen erforderlich.

#### **3.5.2.3 Hierarchische Clusteranalyse**

Mit Hilfe einer zusätzlich durchgeführten Clusteranalyse sollten Probenahmestellen der Saale, die ein ähnliches Konzentrationsmuster aufwiesen, zu Gruppen zusammengefasst werden. Als Methode wurde die hierarchische Clusteranalyse nach Ward mit dem quadrierten euklidischen Abstand als Ähnlichkeitsmaß verwendet. Die Auswertung ergab drei voneinander getrennte Gruppen (Abb. 39).

Zunächst wurden die Probenahmestellen aus dem Oberlauf der Saale abgetrennt. Das lag daran, dass die meisten – wenn auch nicht

alle – Stoffe im Oberlauf der Saale in vergleichsweise geringer Konzentration vorlagen, die im Flussverlauf zunahm. Der zweite, größere Cluster konnte weiter in zwei Untercluster unterteilt werden. Im ersten Untercluster verlief die Zunahme der Konzentrationen relativ gleichmäßig. Als zweiter Untercluster wurden die Mündungen der Flüsse Ilm und Weiße Elster abgetrennt, da sie sich durch außerordentlich hohe Arzneistoffkonzentrationen auszeichneten, bzw. im Falle der Ilm besonders niedrige Konzentrationen für einige wenige Substanzen aufwiesen.

### 3.6 Fazit der Saaleuntersuchungen

Die Ergebnisse belegen, dass kommunale Klärwerke die wesentliche Eintragsquelle von Arzneistoffen in die Saale darstellten. In den Mündungen der Nebenflüsse Ilm, Unstrut und Weiße Elster wurde zumeist eine hohe Arzneistoffkonzentration gefunden, die einen Stoffeintrag in die Saale belegen. Allerdings waren die Ergebnisse von Proben der Ilm-mündung widersprüchlich, da einige Arzneistoffe in diesem Nebenfluss nur in sehr niedriger Konzentration nachgewiesen wurden. Die Ursache hierfür konnte nicht ermittelt werden.

Das Verteilungsmuster der Arzneistoffe im Längsprofil der Saale wurde stark durch die biologische Abbaubarkeit der Substanzen beeinflusst. Außerdem war für den Arzneistoffgehalt der Saale von Bedeutung, ob die Nebenflüsse eine geringe (Verdünnung) bzw. hohe Arzneistoffkonzentration enthielten. Eine besondere Rolle spielten die Saale-talsperren im Oberlauf, in denen die Arzneistoffkonzentration aufgrund der Zunahme der Wassermenge durch diverse arzneistoff-

freie Zuflüsse verdünnt wurde. Außerdem konnten im Talsperrensystem aufgrund der hohen Retentionszeit auch biologische Abbauprozesse ablaufen. Bei den Stoffen, die durch biologischen Abbau oder mögliche Sedimentation auf der Fließstrecke aus dem Gewässer eliminiert wurden, wies die Arzneistoffkonzentration im Längsprofil große Konzentrationsunterschiede durch Eliminierung und Einträge auf. Bei den schwer abbaubaren, persistenten Arzneistoffen stieg die Konzentration dagegen von der Quelle bis zur Mündung an.

Die Konzentrationsverteilungen gaben keine Hinweise auf weitere Einträge, die z. B. aus Betrieben der Arzneimittelproduktion stammten. Auch Abschwemmungen aus der agrarwirtschaftlichen Bodennutzung scheiden als Eintragsquelle zum Zeitpunkt der Probenkampagne vom 29. 11. 00 - 01. 12. 00 aus. Aufgrund der geltenden Gülle-Verordnung darf vom 15. November bis zum 15. Januar keine Gülle auf Flächen ausgebracht werden.

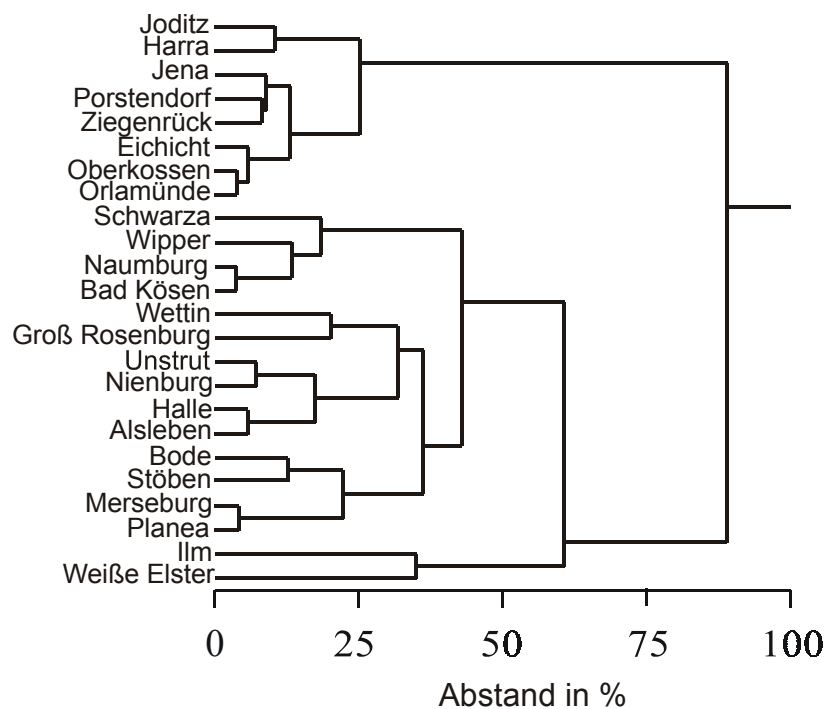


Abb. 39 Clusterbaum der hierarchischen Clusteranalyse der Saalebeprobung 2000.

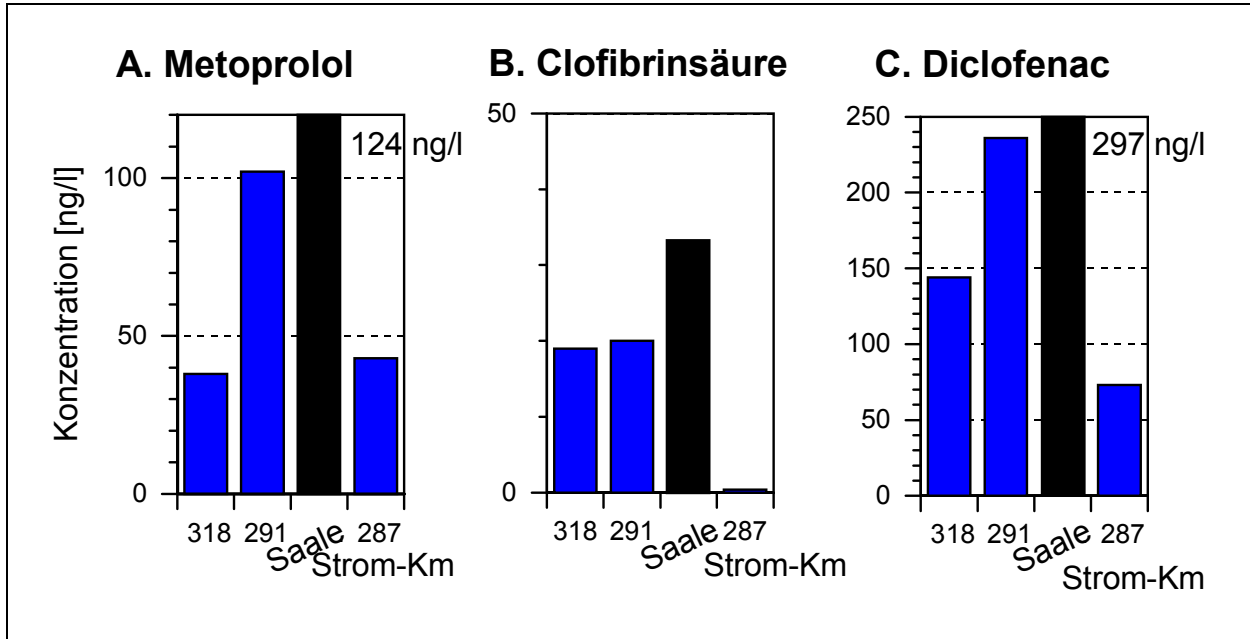
### 3.7 Die Saale als Eintragspfad für Arzneistoffe in die Elbe

Zur Abschätzung, wie sich der Stoffeintrag von der Saale auf die Arzneistoffkonzentration in der Elbe innerhalb einer relativ kurzen Fließstrecke auswirkt, wurde die Arzneistoffkonzentration von Elbeproben oberhalb der Saalemündung (Strom-km 287, Messstelle Nr. 26, Abb. 33), 300 m unterhalb der Saalemündung (Strom-km 291, Messstelle Nr. 28) und im weiteren Flussverlauf nach einer Fließstrecke von ca. 17 km an der Station Magdeburg (Strom-km 318, Messstelle Nr. 29) sowie einer Probe aus der Saalemündung (Strom-km 290,7, Messstelle Nr. 27) untersucht. Die Gesamtergebnisse sind im Anhang aufgeführt (Tab. A 17 und Abb. A6).

Exemplarisch sind in Abb. 40 die Ergebnisse für drei Arzneistoffe mit unterschiedlichem Verteilungsmuster dargestellt: Metoprolol (Faktor 1), Clofibrinsäure (Faktor 2) und Diclofenac (Faktor 1+2). Nach Zufluss der Saale war die Konzentration in der Elbe bei Strom-km 291 gegenüber der Station bei Strom-km 287 stromauf der Saalemündung stark erhöht. Dies zeigt, dass das Saalewasser in der Elbe eine Fahne bildete, die bei der Station bei Strom-km 291 erfasst wurde. Im weiteren Stromverlauf ist bis zur Station Magdeburg (Strom-km 318) eine Konzentrationsabnahme infolge der Durchmischung

der Wasserkörper von Elbe und Saale zu konstatieren. Allerdings waren die Wasserkörper auch an dieser Station noch nicht homogen durchmischt. Dies war auch an der unterschiedlichen Leitfähigkeit an beiden Ufern abzulesen (s. Kapitel 3.9.3).

Die Konzentrationen von Clofibrinsäure und Diclofenac waren in der Elbe bei Magdeburg höher als vor der Einmündung der Saale (Abb. 40). Für diese Stoffe konnte somit aus den Ergebnissen belegt werden, dass die Einmündung der Saale zu einer Konzentrationserhöhung in der Elbe führte. Dagegen fiel die Konzentration von Metoprolol auf einen geringeren Wert als vor Einmündung der Saale. Diese Konzentrationsabnahme wurde nicht nur im Verteilungsmuster von Metoprolol sondern bei allen persistenten Substanzen erhalten (Abb. A6). Der starke Rückgang stellte ein unerwartetes Ergebnis dar, da etwa 20 % der Wassermenge bei Magdeburg aus der Saale stammen. Auf Grund der hohen Konzentration in der Saalemündung war vielmehr ein Anstieg der Konzentration in der Elbe zu erwarten. Inwieweit die Menge der Arzneistoffe der Saale zu einer Konzentrationserhöhung in der Elbe führen, kann daher aus diesen Ergebnissen nicht abgelesen werden.

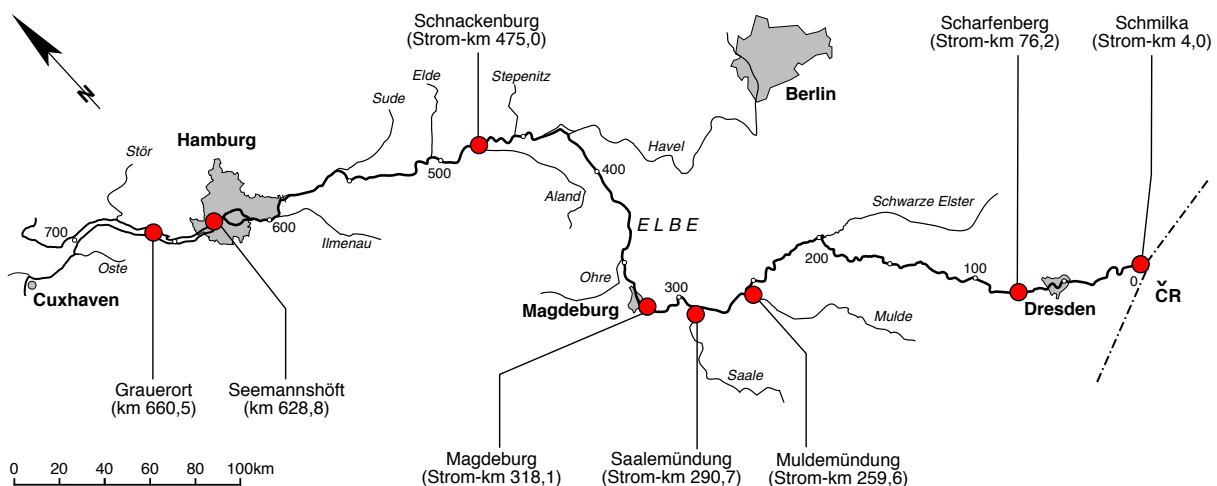


**Abb. 40** Konzentration von Metoprolol (A), Clofibrinsäure (B) und Diclofenac (C) in der Elbe vor (= Strom-km 287) und nach Einmündung der Saale (= Strom-km 291 und 318), dargestellt durch blaue Säulen. Die schwarze Säule zeigt die Konzentration in der Saalemündung.

### 3.8 Orientierende Untersuchungen in der Elbe 1998

Eine erste Messreihe wurde im April 1998 durchgeführt. Dabei wurde in acht Wasserproben aus dem deutschen Elbeabschnitt das Vorkommen von 37 verschiedenen Arzneistoffen bzw. Metaboliten untersucht. Die Lage der Probenahmestellen zeigt Abb. 41.

In dieser Kampagne wurden elf Arzneistoffe und ein Metabolit oberhalb der Bestimmungsgrenze nachgewiesen. Eine Auswahl der Ergebnisse ist in Tab. 15 zusammengefasst, alle Daten sind im Anhang aufgeführt (Tab. A 14).



**Abb. 41** Messstellen der Elbelängsbeprobung des Jahres 1998.

**Tab. 15** Konzentration von Arzneistoffen in der Elbe und in Elbenebenflüssen im April 1998, alle Angaben in ng/L, n.n. = nicht nachweisbar, <50 = Konzentration unterhalb der analytischen Bestimmungsgrenze von 50 ng/L

Substanz	Elbe						Nebenflüsse	
	Grauerort	Seemannshöft	Schnackenburg	Magdeburg,	Scharfenberg	Schmilka	Saale	Mulde
Bezafibrat	50	70	<50	70	<50	n.n.	130	<50
Carbamazepin	70	70	70	60	40	<30	140	40
Clarithromycin	n.n.	<30	<30	30	<30	<30	40	<30
Clofibrinsäure	20	20	10	20	10	<10	40	10
Diclofenac	30	40	20	40	20	10	50	20
Erythromycin	30	40	40	40	30	30	70	40
Ibuprofen	<20	<20	<20	30	60	70	40	<20
Pentoxifyllin	n.n.	n.n.	n.n.	<30	30	<30	<30	n.n.
Roxithromycin	<30	<30	<30	30	40	30	30	<30
Sulfamethoxazol	50	50	30	40	50	70	40	<30
Trimethoprim	<30	<30	<30	<30	30	30	40	<30

### 3.8.1 Verteilung im Längsprofil

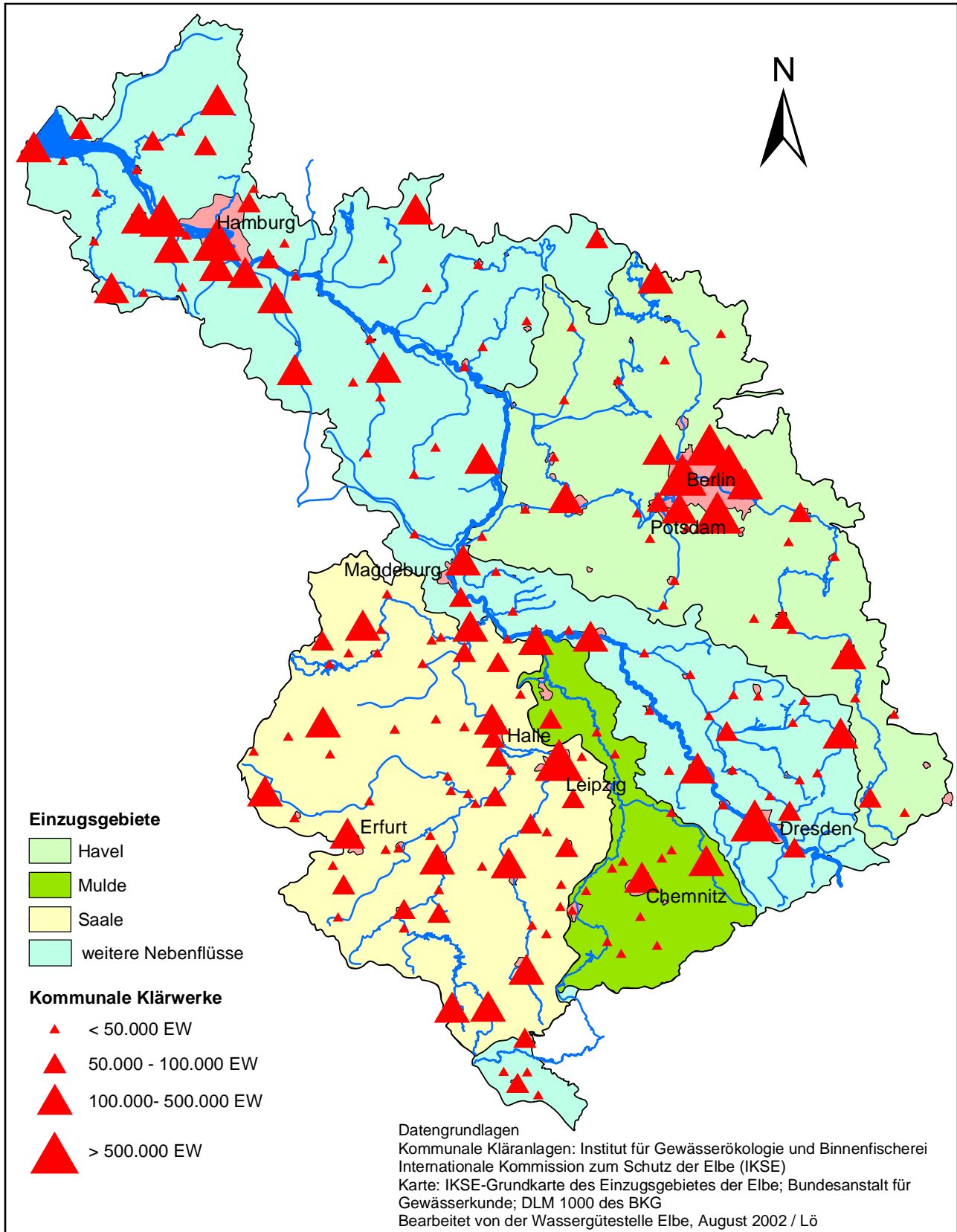
Für gesicherte statistische Aussagen war die Anzahl der nachgewiesenen Arzneistoffe bzw. die Zahl der Messstellen mit Positivbefunden zu gering. Daher konnte für diese Untersuchung keine multivariat statistische Auswertung zum Vergleich der Verteilungsmuster im Längsprofil der Elbe durchgeführt werden.

Zunächst sollte geprüft werden, inwieweit die aus der Saaleuntersuchung abgeleiteten Verteilungsmuster von Arzneistoffen im Längsprofil auch für die Elbe gültig sind. Da in der Saale die Persistenz für die Verteilung von Arzneistoffen ein bedeutender Faktor war und persistente Arzneistoffe im Längsprofil signifikante Verteilungsunterschiede gegenüber den eliminierbaren aufwiesen, wurde aus der Elbe-Messreihe des Jahres 1998 zunächst die Verteilung von Carbamazepin (Abb. 43) als Beispiel für einen persistenten Arzneistoff und die von Ibuprofen

(Abb. 44) als Beispiel für einen biologisch gut abbaubaren Arzneistoff diskutiert. Die Ergebnisse sind in Tab. A 14 zusammengestellt.

Da die Saaleuntersuchungen außerdem ergeben hatten, dass der Eintrag von Arzneistoffen in den Fluss mit dem gereinigten Abwasser kommunaler Klärwerke erfolgte, sollte geprüft werden, ob ein Einfluss zwischen Abwassereinleitungen und den Arzneistoffkonzentrationen der Elbe bestand. Zur Abschätzung der Abwassereinträge in einzelne Elbeabschnitte sind in Abb. 42 alle Klärwerke des deutschen Teils des Elbeeinzugsgebietes mit einer Größe von mehr als 1.000 Einwohnerwerten eingetragen. Auf der Karte wurden zudem die Einzugsgebiete der großen Elbenebenflüsse Saale, Mulde und Havel hervorgehoben, um den Abwassereintrag in die Nebenflüsse grob abschätzen zu können.





**Abb. 42 Kommunale Klärwerke im Einzugsgebiet der Elbe und der Nebenflüsse Havel, Mulde und Saale.**

Im gesamten deutschen Elbeeinzugsgebiet sind große Klärwerke vorhanden. Wie Abb. 42 zeigt, wird allem aus dichtbesiedelten Gebieten gereinigtes Abwasser von vielen Klärwerken in die Elbe und ihre Nebenflüsse eingeleitet. Die Elbe lässt sich hydrologisch in einen Ober-, einen Mittel- und einen Unterlauf unterteilen (KRINITZ, 2000). Der Oberlauf erstreckt sich von der Elbequelle bis zum Schloss Hirschstein (Strom-km 96) unterhalb der Station Zehren. Der Mittellauf von dort bis zum Wehr Geesthacht und der Unterlauf (Tideelbe) vom Wehr Geesthacht bis zur Mündung in die Nordsee.

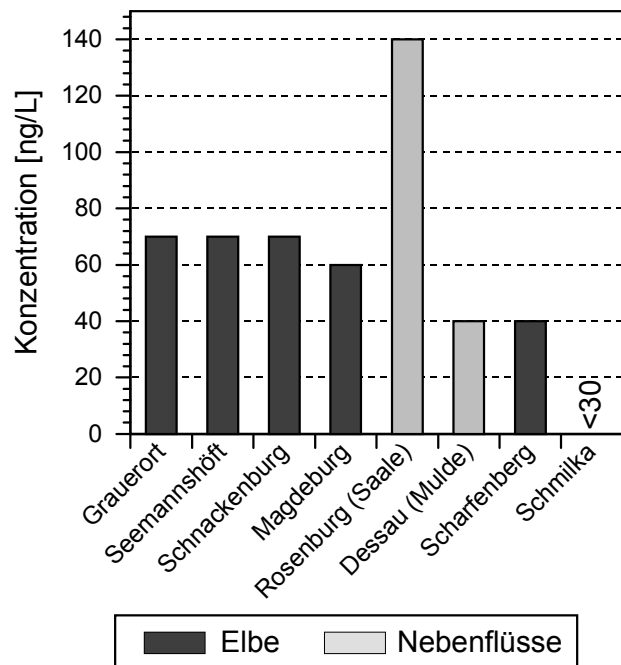
Wie aus Abb. 42 ersichtlich, liegen am deutschen Abschnitt des Oberlaufs und am Mittellauf der Elbe einige Klärwerke mit mehr als 100.000 EW: Dresden-Kaditz, Meißen, Wittenberg und Magdeburg-Gerwisch. Mit dem gereinigten Abwasser dieser Klärwerke dürften Arzneistoffe in großer Menge in die Elbe gelangen. In die Tideelbe entwässert vor allem der Großraum Hamburg. Das Hamburger Klärwerk Köhlbrandhöft/Dradenau und das KW Hetlingen leiten gereinigtes Abwasser direkt in die Elbe. Über Nebenflüsse entwässern in die Tideelbe außerdem die KW Lüneburg, Winsen/Luhe, Buxtehude und Stade.

Hinsichtlich der Nebenflüsse wird aus Abb. 42 deutlich, dass insbesondere das Einzugsgebiet der Saale eine große Dichte an Klärwerken aufweist, was auf einen vergleichsweise hohen Abwasseranteil hinweist. In die Havel leiten vor allem die großen Berliner Klärwerke gereinigtes Abwasser ein. In die Mulde entwässern zwar die Klärwerke Chemnitz und Dessau mit mehr als 100.000 EW, insgesamt dürfte der Abwassereintrag aber geringer sein als in Saale oder Havel.

Auf der Grundlage dieser Überlegungen zu wesentlichen Eintragsquellen soll zunächst die Verteilung von Carbamazepin im Längsverlauf der Elbe diskutiert werden. Aus Abb. 43 ist ersichtlich, dass die Konzentration in der Elbe im Flussverlauf anstieg.

Während die Carbamazepin-Konzentration an der tschechischen Grenze unterhalb der analytischen Bestimmungsgrenze (30 ng/L) lag, wurden an der Station Scharfenberg 40 ng/L bestimmt (Abb. 43), was vor allem auf den Abwassereintrag durch das Klärwerk Dresden-Kaditz unterhalb von Dresden zurückzuführen sein dürfte. In der Muldemündung war die Konzentration nicht höher als bei Scharfenberg in der Elbe. Die Mulde trug somit nicht zu einer Erhöhung der Carbamazepin-Konzentration bei.

Ein wesentlicher Eintrag erfolgte dagegen über die Saale. In der Saalemündung wurde die höchste Konzentration (140 ng/L) bestimmt. Nach dem Saalezufluss stieg die Konzentration in der Elbe deutlich an (Messstelle Magdeburg). Aufgrund der großen Wassermenge (etwa 20 % des Oberwasserabflusses am Pegel Magdeburg stammen aus der Saale) stellte die Saale somit eine wesentliche Eintragsquelle von Arzneistoffen in die



**Abb. 43** Verteilung von Carbamazepin im Längsprofil der Elbe zwischen Schmilka und Grauerort und im Mündungsbereich von Mulde und Saale im Jahr 1998, <30 = unterhalb der analytischen Bestimmungsgrenze von 30 ng/L.

Elbe dar. In die Saale entwässern insgesamt 12 Klärwerke mit mehr als 100.000 EW (Leipzig, Erfurt, Hof, Plauen, Calbe) und zahlreiche kleinerer Klärwerke (Abb. 42).

Stromab von Magdeburg stieg die Konzentration auf 70 ng/L an, was auf das Klärwerk Magdeburg-Gerwisch zurückzuführen sein könnte. Im weiteren Flussverlauf blieb die Konzentration von Carbamazepin bei 70 ng/L, da auf der Fließstrecke keine größeren Klärwerke in die Elbe entwässern (Abb. 42). Die Messstelle Seemannshöft liegt im Bereich der Tideelbe. Trotz der Verdünnung des Wasserkörpers im Tidebereich nahm die Carbamazepin-Konzentration nicht ab. Die Station Seemannshöft wird durch die Abwasserfahne des Klärwerks Köhlbrandhöft Dresdenau charakterisiert, während die Proben der Messstelle Grauerort den möglichen Abwassereintrag des Klärwerks Stade beinhalten.

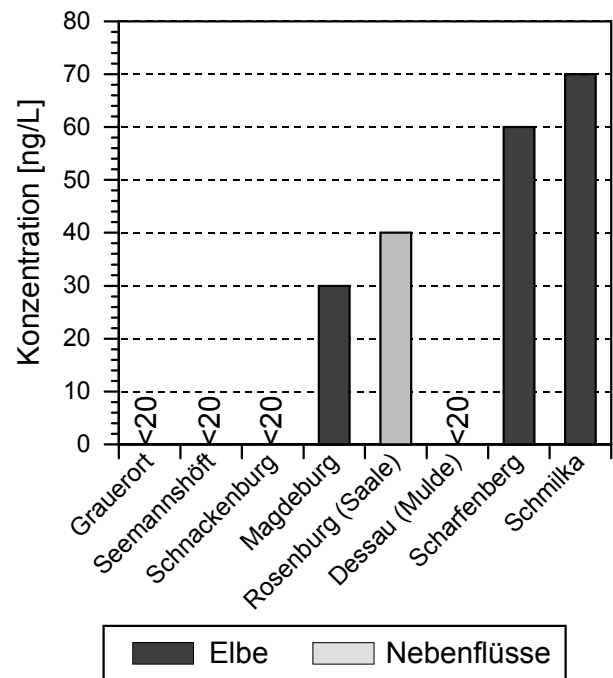
Die Verteilung von Ibuprofen in der Elbe zeigte große Unterschiede zu der von Carbamazepin. Die höchste Konzentration wurde an der Messstelle Schmilka (70 ng/L) bestimmt (Abb. 44). Die Eintragsquellen sind daher stromauf von Schmilka in der Tschechischen Republik lokalisiert. Dies könnte auf höhere Verbrauchsmengen von Ibuprofen und/oder auch eine geringere Eliminationsrate von diesem Arzneistoff in Tschechischen Klärwerken zurückzuführen sein. Stromab von Schmilka nahm die Ibuprofen-Konzentration im Wasserkörper deutlich ab. An der Station Magdeburg wurden nur noch 30 ng/L bestimmt.

In der Mulde lag die Ibuprofen-Konzentration unterhalb der Bestimmungsgrenze. Auch in der Saale wurden nur 40 ng/L Ibuprofen gefunden. Auch über die Saale wurden somit nur vergleichsweise geringe Mengen Ibuprofen in die Elbe transportiert.

Im weiteren Elbeverlauf lag die Ibuprofen-Konzentration jeweils unterhalb der Bestimmungsgrenze, was auf den biologischen Ab-

bau dieser Substanz zurückzuführen sein dürfte.

Die Verteilung der Arzneistoffe Ibuprofen und Carbamazepin folgte somit in Elbe und Saale dem gleichen Verteilungsmuster, soweit das aus den wenigen ermittelten Konzentrationen dieser exemplarischen Beprobung abgeleitet werden konnte.



**Abb. 44** Verteilung von Ibuprofen im Längsprofil der Elbe zwischen Schmilka und Grauerort und im Mündungsbebereich von Mulde und Saale im Jahr 1998, <20 = unterhalb der analytischen Bestimmungsgrenze von 20 ng/L.

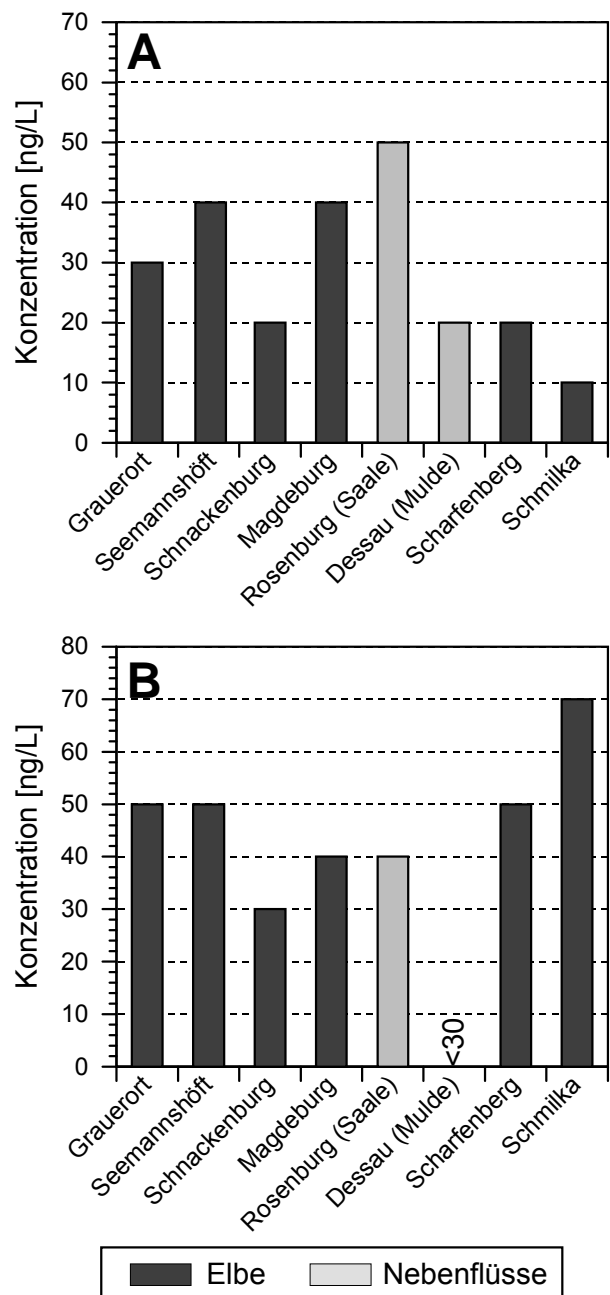
Nachfolgend soll nun die Verteilung von Diclofenac in der Elbe diskutiert werden, da dieser Arzneistoff in der Saale Merkmale der Verteilungen von Carbamazepin und Ibuprofen gezeigt hatte. Die Verteilung von Diclofenac zeigte einen Anstieg der Konzentration in der Elbe von Schmilka (10 ng/L) bis Magdeburg (40 ng/L, Abb. 45A). Die höchste Konzentration wurde in der Saale bestimmt (50 ng/L). Die Verteilung von Diclofenac wies somit wesentliche Elemente des Verteilungsmusters von Carbamazepin auf.

Stromab der Stationen Magdeburg und Seemannshöft nahm die Konzentration jeweils ab. Dies könnte auf eine Elimination dieses Arzneistoffes hinweisen. Allerdings ist dieser Zusammenhang nicht gesichert.

Sulfamethoxazol war die einzige bei den Analysen nachgewiesene Substanz, die sowohl in der Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin eingesetzt wird. Das Antibiotikum wird vor allem in der Viehwirtschaft prophylaktisch als Futtermittelzusatzstoff in großer Menge verbraucht, so dass diffuse Eintragswege z. B. über Abschwemmungen von mit Gülle gedüngten Feldern vorliegen könnten.

Daher sollte geprüft werden, ob die Verteilung des Stoffes in der Elbe Hinweise für einen Eintrag von landwirtschaftlichen Flächen geben könnte. Die höchste Sulfamethoxazol-Konzentration wurde an der Messstelle Schmilka (70 ng/L) bestimmt. Dies weist auf hohe Einträge in der Tschechischen Republik hin. Dafür könnten die bereits bei Ibuprofen diskutierten Unterschiede im Gesundheitssystem und/oder der Klärwerksausbaustufe verantwortlich sein. Möglich wäre aber auch ein Eintrag infolge Gülleausbringung.

Im weiteren Verlauf der Elbe sank die Konzentration von Sulfamethoxazol bis auf 30 ng/L bei Schnackenburg. Dies könnte eine Elimination bedeuten. Angaben zur Elimination von Sulfamethoxazol in Kläranlagen liegen nicht vor. SATTELBERGER (1999) berichtete



**Abb. 45** Verteilung von Diclofenac (A) und Sulfamethoxazol (B) im Längsprofil der Elbe zwischen Schmilka und Grauerort und im Mündungsbereich von Mulde und Saale im Jahr 1998.

jedoch, dass Sulfonamide in hohem Maße an Bodenpartikel adsorbieren. Möglicherweise erfolgte in der Elbe eine Bindung an Mineralpartikel der Schwebstoffe und eine anschließende Sedimentation mit dem Feststoff. Bei Seemannshöft stieg die Konzentration von Sulfamethoxazol auf 50 ng/L, was auf den

Abwassereintrag des Hamburger Klärwerks Köhlbrandhöft/Dradenau zurückzuführen sein könnte, aber auch aus diffusem Eintrag auf der Fließstrecke resultieren könnte. Aus der Verteilung von Sulfamethoxazol kann aus den wenigen Ergebnissen ein möglicher Eintrag dieser Substanz aus der veterinärmedizinischen Anwendung noch nicht nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse der ersten Probenkampagne in der Elbe zeigen, dass kommunale Klär-

### 3.9 Arzneistoffe in der Elbe 1999

#### 3.9.1 Substanzspektrum

Im Jahr 1999 wurde eine weitere Messreihe in der Elbe durchgeführt, um die ersten Ergebnisse der Elbeuntersuchung aus dem Jahre 1998 durch Vergrößerung des untersuchten Elbeabschnitts zu ergänzen. Ende August/Anfang September 1999 wurden zwanzig Wasserproben aus einer Hubschrauberbe-  
probung von der Elbequelle bis zum Wehr Geesthacht auf das Vorkommen von einigen der verbrauchsstärksten Arzneistoffe und ihrer Metaboliten analysiert. Antibiotika und Carbamazepin wurden dabei jedoch nicht berücksichtigt. Die Lage der mit dem Hubschrauber beprobten Messstellen ist in Abb. 46 dargestellt.

Bei den Untersuchungen wurden Positivbefunde nur für die Analgetika Phenazon,

werke und die Saale die wesentliche Eintragspfade von Arzneistoffen in die Elbe sind. Im deutschen Elbeabschnitt waren vor allem die Klärwerke Dresden-Kaditz, Meißen, Wittenberg, das Klärwerk Magdeburg-Gerwisch, das Hamburger Klärwerk Köhlbrandhöft/Dradenau und die stromab von Hamburg gelegenen Klärwerke Hetlingen und Stade von Bedeutung, die jeweils eine Leistung von mehr als 100.000 EW aufweisen.

Isopropylphenazon und Paracetamol sowie für N-Formyl-4-aminoantipyrin (FAA), N-Acetyl-4-aminoantipyrin (AAA), N-Methyl-4-aminoantipyrin (MAA) erhalten, die bei der Biotransformation von Metamizol gebildet werden (vgl. Kapitel 2.3.6). Außerdem wurde vereinzelt der Metabolit und N,N'-Dimethyl-4-aminoantipyrin gefunden (Tab. 17). Die höchste Konzentration wurde jeweils für AAA bzw. FAA bestimmt.

Weitere siebzehn Arzneistoffe verschiedener Indikationsgruppen (Expektorantien, Antimykotika, Antiparasitika, Herztherapeutika u.a., Aufstellung siehe Tab. 12) waren nicht nachweisbar. Alle Analyseergebnisse sind im Anhang (Tab. A 15) zusammengestellt.

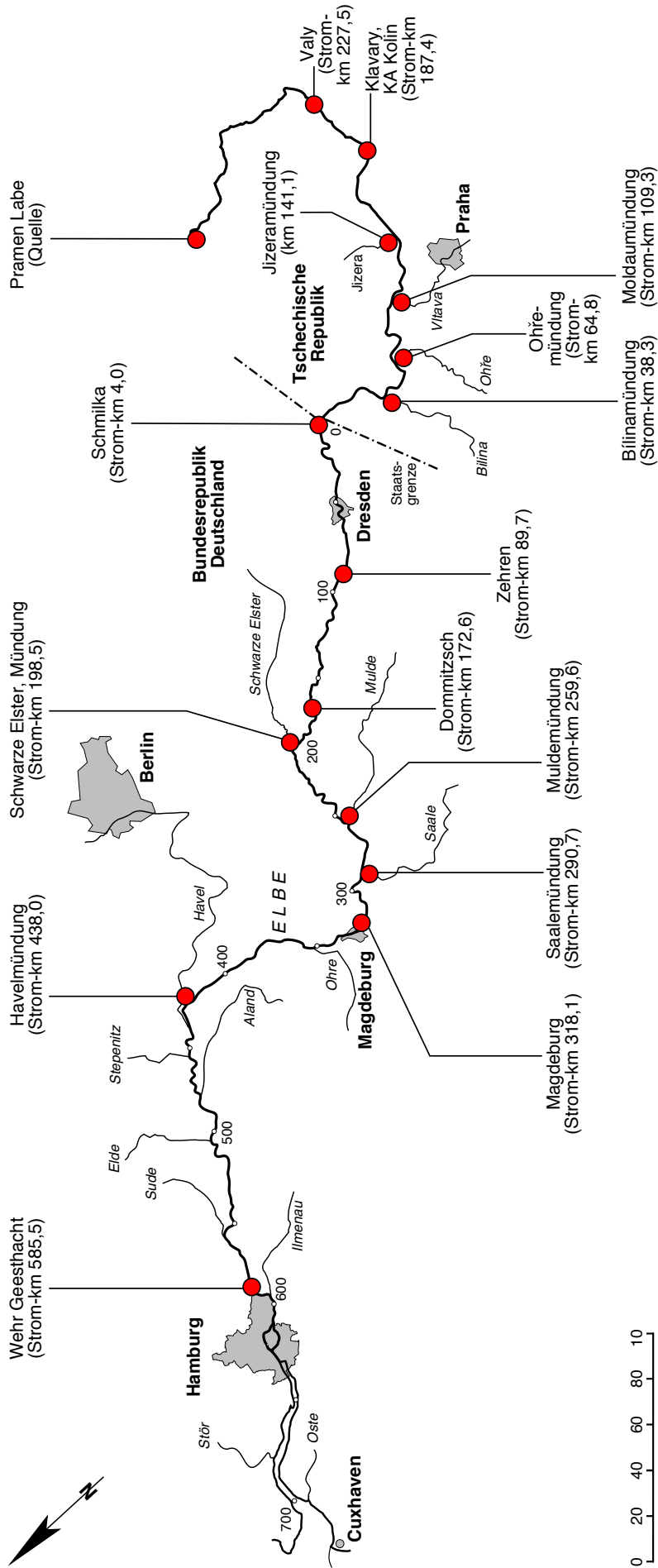


Abb. 46 Messstellen der Elbelängsbeprobung (Hubschrauber) des Jahres 1999.

**Tab. 16 Konzentration von Arzneistoffen in der Elbe (A) und in Elbenebenflüssen (B) im August 1999, alle Angaben in ng/L, \* = Metabolit, n.n. = nicht nachweisbar, <50 = Konzentration unterhalb der analytischen Bestimmungsgrenze von 50 ng/L**

<b>A Elbe</b>								
Substanz	Geesthacht	Magdeburg	Domnitzsch	Zehren	Schmilka	Klavary	Valy	Pramen Labe (Quelle)
AAA*	517	466	353	133	939	303	255	n.n.
N,N'-Dimethyl-4-aminoantipyrin*	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	133	506	n.n.
FAA*	264	257	186	n.n.	803	210	68	n.n.
Isopropylphenazon	13	28	49	20	69	8	8	n.n.
MAA*	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	97	368	n.n.
Paracetamol	<5	n.n.	15	16	106	39	15	n.n.
Phenazon	39	64	45	20	n.n.	35	23	n.n.

<b>B Nebenflüsse</b>								
Substanz	Havel	Saale	Mulde	Schwarze Elster	Bilina	Ohre	Vlatava (Moldau)	Jizera
AAA*	301	96	38	672	346	56	461	218
N,N'-Dimethyl-4-aminoantipyrin*	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
FAA*	245	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	210	<50
Isopropylphenazon	14	32	9	9	24	<2	13	4
MAA*	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	<10	n.n.
Paracetamol	n.n.	20	<5	n.n.	65	6	9	15
Phenazon	49	61	16	19	<10	n.n.	n.n.	n.n.

### 3.9.2 Verteilung im Längsprofil

#### 3.9.2.1 Faktoranalysen

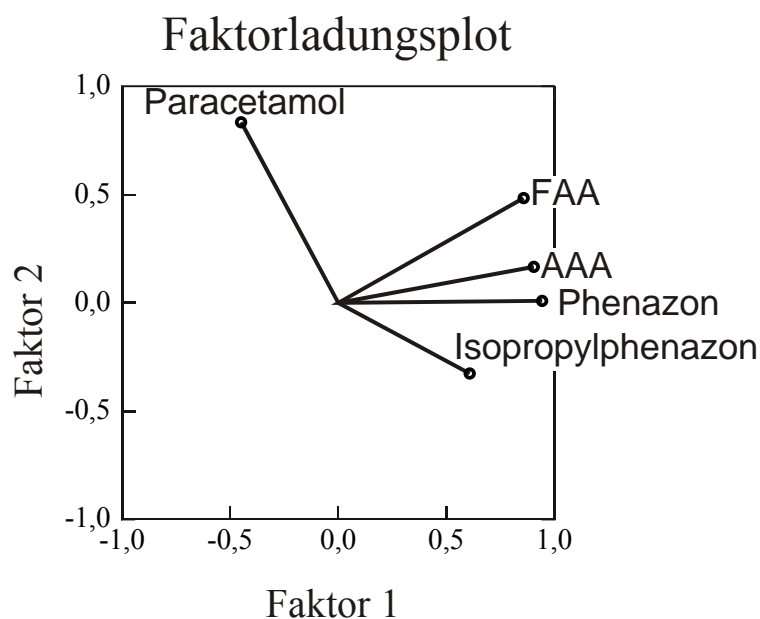
Auf der Grundlage der 1999 erhaltenen Ergebnisse wurden analog zur Untersuchung der Arzneistoffverteilung in der Saale auch für die Elbe statistische Berechnungen durchgeführt, um die Verteilungsmuster der Arzneistoffe im Längsprofil zu ermitteln.

Durch Faktoranalysen wurden Stoffe, deren Verteilungsmuster über den Längsverlauf des Flusses miteinander korreliert waren, zusammengefasst. Dabei sollten die Datenmatrizen lückenlos sein. Daher blieben für eine multivariat statistische Auswertung sog. „Leerstellen“, d.h. Konzentrationen unterhalb der analytischen Bestimmungs- und Nachweisgrenze, unberücksichtigt. Unter diesen Voraussetzungen konnte nur die Verteilung von fünf Substanzen (AAA, FAA, Phenazon, Isopropylphenazon und Paracetamol) an sechs Probenahmestellen (Valy, Klavary, Zehren, rechtes Ufer, Domnitzsch, rechtes Ufer, Domnitzsch, linkes Ufer, Magdeburg, rechtes Ufer) in die statistische Auswertung einbezogen werden.

Die Verteilung der Arzneistoffe kann mit Hilfe von zwei Faktoren beschrieben werden

(Abb. 47). Auf dem ersten Faktor waren die Arzneistoffe Phenazon, Isopropylphenazon und die Metaboliten AAA und FAA gruppiert. Diese Substanzen sind persistente Verbindungen, da sie in kommunalen Klärwerken nur zu einem geringen Anteil eliminiert werden (TERNES, 1998; MÖHLE et al., 1999). Somit zeigt die Faktoranalyse, dass persistente Substanzen große Übereinstimmungen im Verteilungsmuster aufwiesen. Auf dem zweiten Faktor war einzig Paracetamol hoch geladen. Paracetamol ist gut biologisch abbaubar und wird von den Klärwerken zu mehr als 90 % eliminiert (TERNES, 1998).

Dies Ergebnis belegt, dass die Verteilung von Arzneistoffen im Längsprofil der Elbe wesentlich von der Persistenz der Verbindungen abhängig war. Dieser Zusammenhang wurde bereits bei den Saale-Ergebnissen festgestellt. Bei der Interpretation ist allerdings zu berücksichtigen, dass sich die Berechnungen auf lediglich sechs Probenahmestellen stützen und somit nur mit Einschränkung auf das gesamte Längsprofil übertragen werden können.



**Abb. 47** Faktoranalyse der Elbebeobachtung 1999. Ladungen der Arzneistoffe auf den ersten beiden Faktoren gegeneinander aufgetragen.



### 3.9.2.2 Verteilung ausgewählter Arzneistoffe im Längsprofil

Durch die Faktoranalyse konnten die Substanzen in der Elbe in zwei Gruppen zusammengefasst werden. Nachfolgend soll exemplarisch das Verteilungsmuster eines Vertreters jeder Gruppe dargestellt und diskutiert

#### 3.9.2.2.1 Phenazon (Faktor 1)

Die Konzentration des persistenten Analgetikums Phenazon stieg im Elbeverlauf an (Abb. 48A). Im Oberlauf wurde dieser Arzneistoff lediglich an den Messstellen Klavary und Valy gefunden. Der Eintrag in die Elbe dürfte in diesem Abschnitt über die Klärwerke von Hradec Kralove und Kolin erfolgt sein. Die auf tschechischem Gebiet einmündenden Nebenflüsse transportierten kein Phenazon, so dass diese zu einer Verdünnung der Konzentration geführt haben dürften. Demzufolge war Phenazon an der Messstelle Schmilka nicht mehr in der Elbe nachweisbar. Stromab von Schmilka war Phenazon in allen Proben vorhanden, wobei die Konzentration von Zehren (20 ng/L) bis Magdeburg (64 ng/L)

#### 3.9.2.2.2 Paracetamol (Faktor 2)

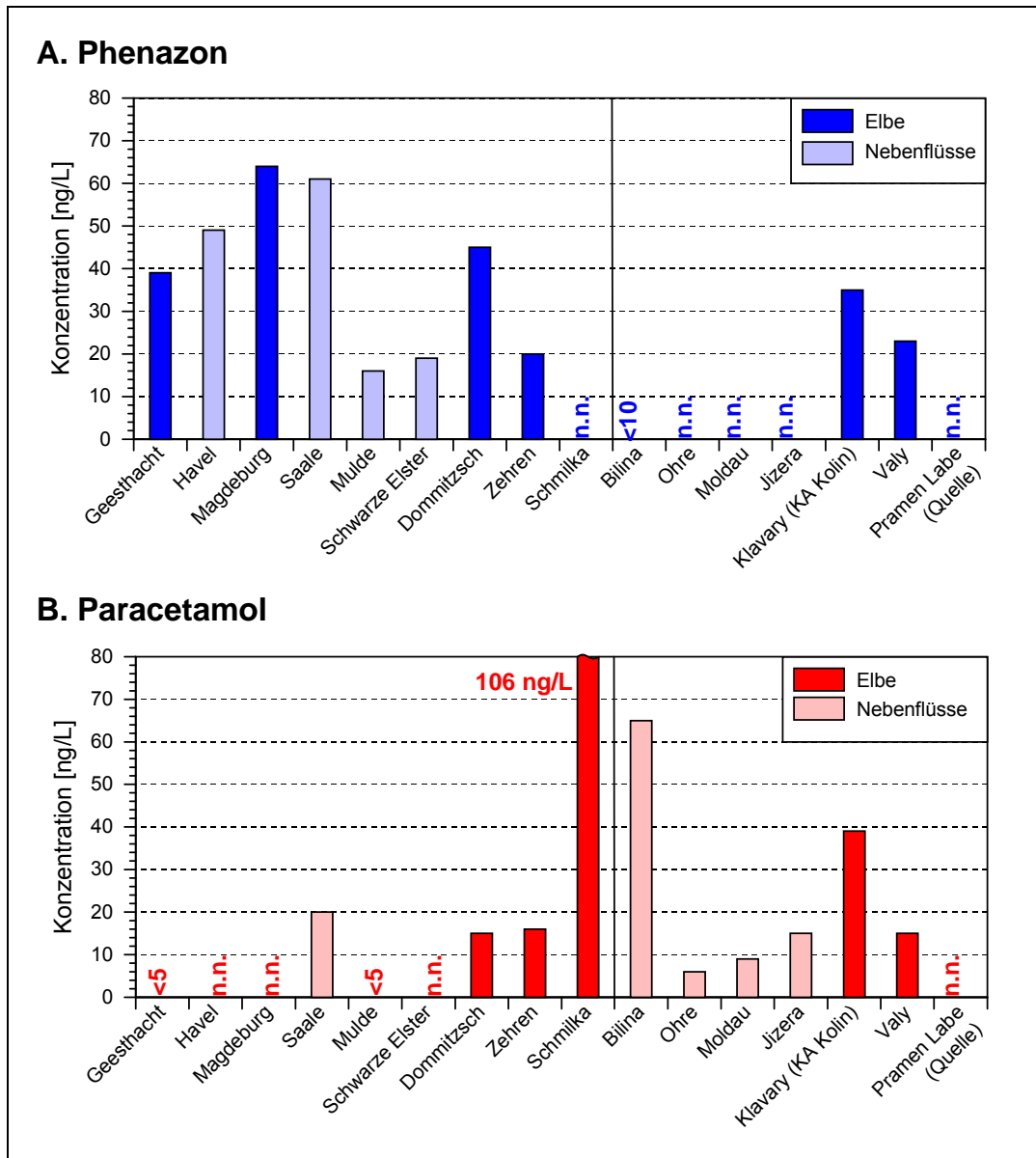
Das biologisch gut abbaubare Paracetamol wurde durch den zweiten Faktor beschrieben. Mit Ausnahme der Elbequelle wurde dieser Arzneistoff in allen Proben aus der Tschechischen Republik gefunden (Abb. 48B). Der Konzentrationsanstieg im Elbeoberlauf bei Valy und Klavary war vermutlich analog zu Phenazon auf die Klärwerke von Hradec Kralove und Kolin zurückzuführen. Paracetamol wurde in allen tschechischen Nebenflüssen in unterschiedlicher Konzentration gefunden, wobei in der Bilinamündung die höchste Konzentration (65 ng/L) bestimmt wurde. Der starke Anstieg der Konzentration auf 106 ng/L Paracetamol am linken Ufer der Messstelle Schmilka weist auf eine bedeutende Eintragsquelle hin. Ein Eintrag von Paracetamol dürfte über die Bilina erfolgt sein. Da die Konzentration in der Bilinamündung aber geringer war als bei Schmilka, muss aus einer weiteren Quelle Paracetamol in die Elbe ge-

werden, um die wichtigsten Eintragsquellen zu ermitteln. Die Verteilung der übrigen Substanzen im Längsprofil ist im Anhang dargestellt (Abb. A 7).

anstieg. Als Eintragsquellen sind zunächst die Klärwerke Dresden-Kaditz und Meißen zu nennen. Auch über die Nebenflüsse Saale (61 ng/L) und Havel (49 ng/L) wurde Phenazon in die Elbe transportiert. In den Mündungsbereichen von Mulde (16 ng/L) und Schwarzer Elster (19 ng/L) wurde dagegen nur eine sehr geringe Konzentration gefunden, so dass die Wasserkörper dieser Nebenflüsse zu einer Verdünnung der Arzneistoffkonzentration in der Elbe geführt haben dürften. Auch die Konzentrationsabnahme zwischen den Stationen Magdeburg und Geesthacht könnte auf die Einmündung von gering belasteten Nebenflüssen zurückzuführen sein.

langt sein. Dabei könnte es sich um das Klärwerk der Stadt Usti handeln. Von Schmilka bis Zehren nahm die Konzentration von Paracetamol in der Elbe ab, war bis Dommitzsch etwa konstant und sank an der Messstelle Magdeburg unter die Bestimmungsgrenze. Dieser Konzentrationsrückgang in der Elbe dürfte auf einen Abbau von Paracetamol auf der Fließstrecke von Dommitzsch bis Magdeburg zurückzuführen sein.

Auch stromab von Magdeburg war Paracetamol nicht mehr in der Elbe nachweisbar. Mit dem Saalewasser wurden 20 ng/L Paracetamol in die Elbe eingetragen. Aber bereits an der Station Magdeburg war kein Paracetamol mehr in der Elbe nachweisbar. Dies weist auf eine sehr geringe Paracetamol-Konzentration in der Elbe vor dem Zufluss der Saale bzw. eine hohe Abbaurate hin.



**Abb. 48** Verteilung von Phenazon (A) und Paracetamol (B) im Längsprofil der Elbe zwischen der Quelle und dem Wehr Geesthacht und in der Mündung verschiedener Nebenflüsse im Jahr 1999.

Diese Ergebnisse zeigen, dass persistente Substanzen wie Phenazon im Flusswasser akkumulieren und daher in höherer Konzentration im Mittellauf der Elbe nachgewiesen wurden. Das biologisch abbaubare Paracetamol wurde dagegen vor allem im Oberlauf der Elbe gefunden. Dies weist auf hohe Eintragsmengen in der Tschechischen Republik hin, die aus einer erhöhten Verbrauchsmenge und/oder einer geringeren Elimination in den tschechischen Klärwerken resultieren könnten. Ein ähnlicher Zusammenhang wurde bereits bei der Interpretation der Untersu-

chungen des Jahres 1998 für Ibuprofen diskutiert (s. 3.8.1).

Allerdings war die Konzentrationsverteilung der auf dem ersten Faktor zusammengefassten Substanzen in der Elbe nicht so einheitlich wie in der Saale. Dafür war vor allem die geringe Zahl der in die Berechnungen einbezogenen Messstellen verantwortlich. FAA, AAA und Isopropylphenazon waren im Unterschied zu Phenazon im Oberlauf regelmäßig nachweisbar. Die höchste Konzentration in

der Elbe wurde jeweils an der Station Schmilka ermittelt. Bis zur Messstelle Dommitzsch ging die Konzentration in der Elbe zurück. Weiter stromab wurde für AAA und FAA ein Anstieg im Flussverlauf bestimmt (Tab. 17; Abb. A7, A+B). Dagegen nahm die Konzentration von Isopropylphenazon von der Messstelle Schmilka bis zur Station Geesthacht ab. (Tab. 17, Abb. A7 C). Die Metaboliten MAA und der N,N'-Dimethyl-4-aminoantipyrin wurden lediglich an den Stationen Valy und Klavary nachgewiesen (Tab. 17).

### 3.9.3 Unterschiede im Querprofil

Nach dem Zufluss von Nebenflüssen bzw. der Einleitung durch Direktleitungen erfolgt die homogene Durchmischung der beiden Wasserkörper je nach den hydrologischen Gegebenheiten häufig erst nach einer Fließstrecke von vielen Kilometern. Es bilden sich sogenannte „Fahnen“ (z. B. Abwasserfahnen) aus, die zu Konzentrationsunterschieden an den beiden Ufern der Elbe führen können. An vier Messstellen wurde im Jahr 1999 jeweils das rechte und linke Ufer parallel beprobt um zu prüfen, inwieweit der Wasserkörper der Elbe an diesen Stationen homogen durchmischt war. Einen ersten Hinweis auf eine Fahnenbildung stellt eine unterschiedliche Leitfähigkeit des Wassers zwischen beiden Ufern dar. Daher wurden die Ergebnisse von Leitfähigkeitsmessungen im Rahmen der Längsprofilbeprobung herangezogen, um den Durchmischungsgrad des Wasserkörpers abschätzen zu können.

An der Messstelle Schmilka wurde am linken Ufer für alle Arzneistoffe mit Ausnahme von Phenazon eine 4-16fach höhere Arzneistoffkonzentration bestimmt als am rechten Ufer (Abb. 48A). Auch die Leitfähigkeit war am linken Ufer erhöht. Die Ursache für diesen großen Konzentrationsunterschied ist nicht bekannt. Eine große Differenz zwischen den beiden Ufern könnte bedeuten, dass die Messung in der Fahne einer nahegelegenen Eintragsquelle erfolgt war. Dafür liegen aber keine Hinweise vor. Möglicherweise könnten

Gleichzeitig waren an diesen Messstellen hohe Konzentrationen der übrigen Substanzen vorhanden, so dass von einem gemeinsamen Eintrag aus den Klärwerken Hradec Kralove bzw. Kolin auszugehen ist.

Für weitergehende Aussagen insbesondere zur Bedeutung der Nebenflüsse für den Arzneistoffgehalt der Elbe war die Zahl der untersuchten Messstellen aber zu gering, da beispielsweise die Elbe im Oberlauf erst nach dem Zufluss von vier Nebenflüssen erneut beprobt wurde.

die hohen Arzneistoffkonzentration noch auf die Klärwerke der Stadt Usti und der Spolchemie zurückzuführen sein, die etwa 40 km stromauf linksseitig in die Elbe entwässern. Außerdem mündet wenige Kilometer stromauf von Schmilka auf der rechten Seite die Kamenice in die Elbe, ein kleiner Gebirgsfluss ohne Abwassereinleitungen, der vermutlich zu einer Verdünnung der Arzneistoffkonzentration am rechten Ufer geführt hat. Im Jahr 2000 wurde die Station Schmilka nur noch am linken Ufer beprobt. Daher konnte nicht verfolgt werden, ob der große Konzentrationsunterschied zwischen den beiden Ufern regelmäßig auftrat. Die Ergebnisse aus dem Jahr 2000 zeigten aber, dass eine derartig hohe Arzneistoffkonzentration wie 1999 nicht permanent am linken Ufer der Station Schmilka vorhanden war. Die Konzentration der einzelnen Substanzen am linken Ufer lag im Jahr 2000 in gleicher Größenordnung wie die des rechten Ufers von 1999. Die Ursache für den großen Konzentrationsunterschied konnte somit nicht aufgeklärt werden.

An den Stationen Zehren und Dommitzsch war die Konzentration von drei Arzneistoffen am rechten Ufer höher, während zwei am linken Ufer einen höheren Wert aufwiesen (Abb. 48B,C). Die Leitfähigkeit wies an diesen Stationen an beiden Ufern keine Unterschiede auf. Damit war kein Hinweis auf eine unterschiedliche Zusammensetzung des Wasserkörpers an den beiden Flussufern vorhanden.

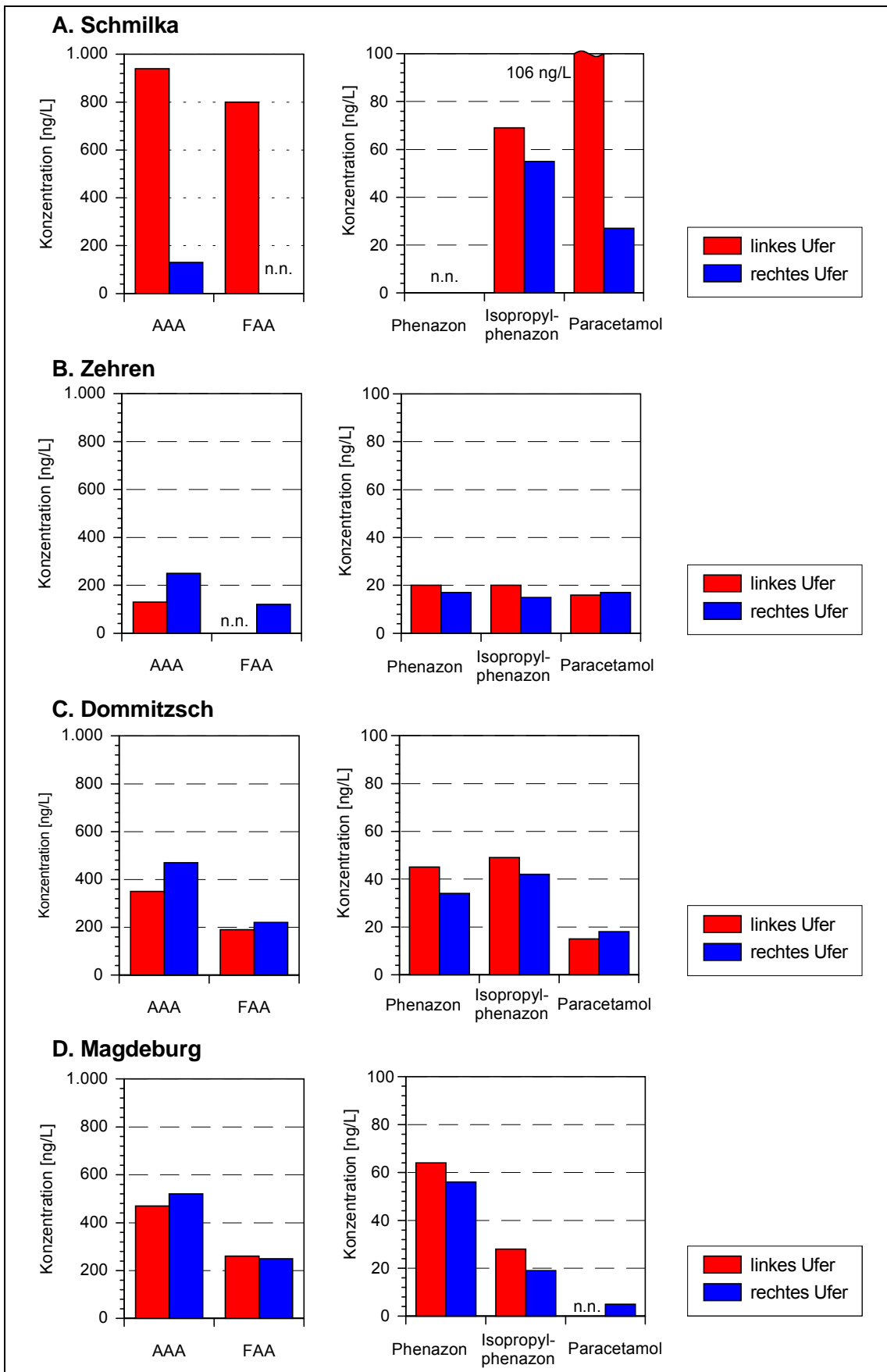


Abb. 49 Konzentration von Arzneistoffen am rechten und linken Ufer von Schmilka (A), Zehren (B), Dommitzsch (C) und Magdeburg (D).

An der Messstelle Magdeburg wurden drei der fünf Arzneistoffe am linken Ufer in höherer Konzentration bestimmt (Abb. 48D). Dort wurde außerdem eine gegenüber dem rechten Ufer stark erhöhte Leitfähigkeit gemessen. Bei Magdeburg war somit das Wasser der Saale, das einen höheren Salzgehalt aufweist als das der Elbe, noch als Fahne nachweisbar. Die Arzneistoffkonzentration zeigte am linken Ufer nur für drei Substanzen erhöhte Werte. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass auch die in der Saalemündung ermittelte Arzneistoffkonzentration nicht über der in der Elbe lag.

### 3.10 Arzneistoffe in der Elbe 2000

Im Jahr 2000 wurden die Arzneistoffuntersuchungen des Vorjahres fortgesetzt und ausgeweitet. Proben der sieben Elbestationen Filirovice Verdek, Lysa, Obristvi, Dobkovice, Wittenberg, Schönebeck und Seemannshöft wurden zusätzlich untersucht, um den Eintrag von Arzneistoffen durch Nebenflüsse

#### 3.10.1 Substanzspektrum

Die Metamizol-Metabolite N-Acetyl-4-Aminoantipyrin (AAA) und N-Formyl-4-Aminoantipyrin (FAA) wiesen mit 210 ng/L bzw. 163 ng/L die höchsten Medianwerte auf und wurden wie auch Isopropylphenazon (Median: 9 ng/L), Diclofenac (Median: 6 ng/L), Clofibrinsäure (Median: 5 ng/L), Paracetamol (Median: 5 ng/L), Ibuprofen (Median: 5 ng/L), Fenoprofen (Median: 3 ng/L), und Phenazon (Median: 3 ng/L), in mehr als der Hälfte der Wasserproben nachgewiesen. Diese genannten Stoffe können nach TERNES et al. (1999) in der Elbe als ubiquitär verbreitet betrachtet werden, so dass zumindest von der Seite der Exposition eine Umweltrelevanz gegeben war.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass die Leitfähigkeit an gegenüberliegenden Ufern der Elbe häufig deutliche Unterschiede aufwies. Diese ist ein eindeutiger Hinweis darauf, dass in weiten Abschnitten der Elbe der Wasserkörper nicht homogen durchmischt war. Einen Hinweis darauf gibt auch die Tatsache, dass bei vielen Stationen an den gegenüberliegenden Ufern unterschiedliche Konzentrationen der Arzneistoffe auftraten. Allerdings stellt sich auch die Frage, inwieweit kleinskalige Unterschiede in der Arzneistoffkonzentration nicht noch innerhalb des zu erwartenden Analysefehlers liegen. Für die weiteren Untersuchungen wurden die Proben jeweils am linken Ufer genommen.

und die Arzneistoffverteilung in der Elbe besser zu dokumentieren. Die Lage der Messstellen zeigt Abb. 42. Außerdem wurden zusätzlich Arzneistoffe und Metaboliten aus der Gruppe der Antirheumatika, Lipidsenker und Betablocker in die Untersuchungen einbezogen.

Exemplarisch ist für die Messstelle Magdeburg das Spektrum der nachgewiesenen Substanzen dargestellt (Abb. 51). AAA und FAA hatten mit etwa 75 % den größten Anteil an der Gesamtmenge der nachgewiesenen Arzneistoffe. Dagegen hatten die drei Wirkstoffe Phenazon und Isopropylphenazon und Paracetamol nur einen Anteil von insgesamt 12 %. Außerdem wurden 7 weitere Substanzen nachgewiesen, von denen nur Diclofenac (3 %) und Clofibrinsäure (2 %) einen höheren Anteil hatten. Die übrigen Substanzen wurden nur in geringer Menge (3-7 ng/L) bestimmt (Abb. 51).

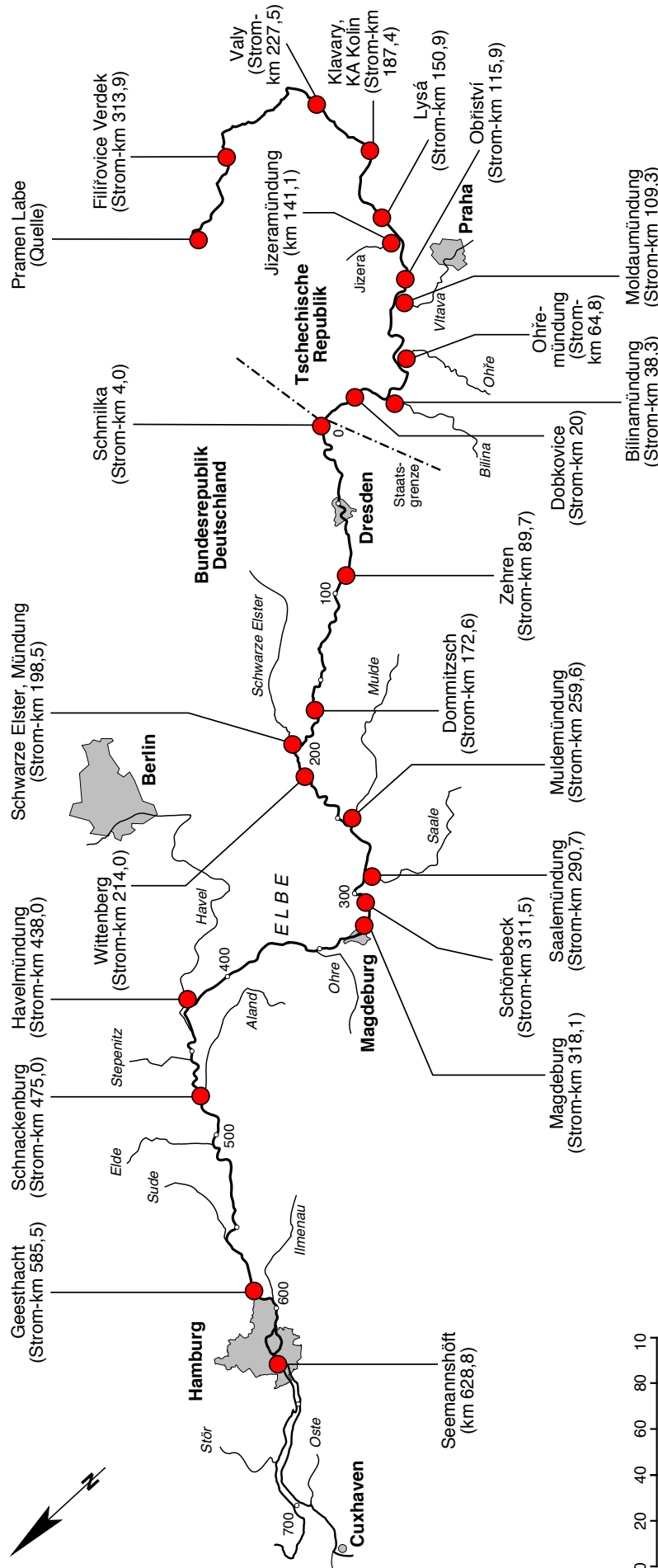
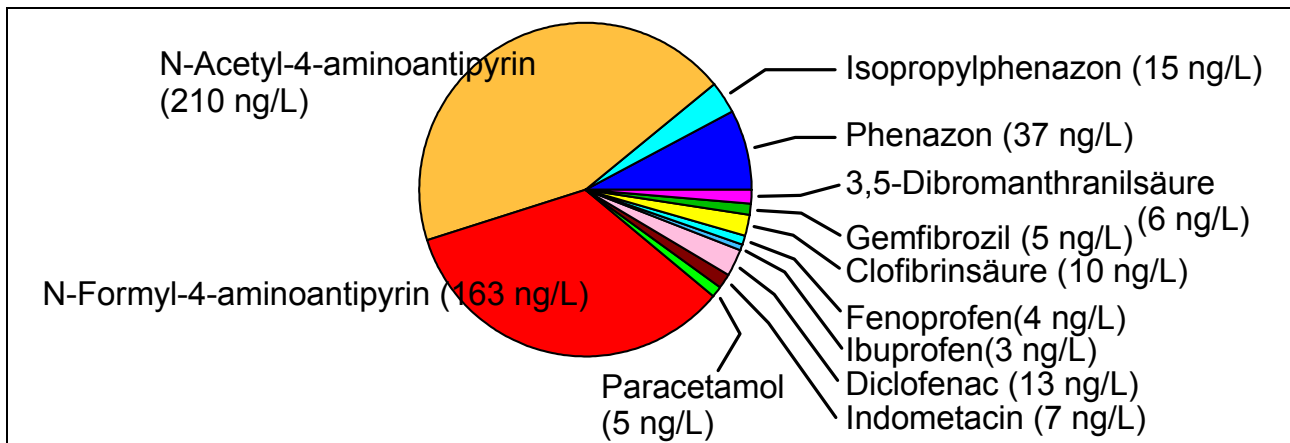


Abb. 50 Messstellen der Elbelängsbeprobung (Hubschrauber) des Jahres 2000.



**Abb. 51 Anteil einzelner Substanzen an der Gesamtkonzentration (478 ng/L) der untersuchten Arzneistoffe und Metaboliten in der Elbe, Messstelle Magdeburg, September 2000.**

### 3.10.2 Verteilung im Längsprofil

#### 3.10.2.1 Faktoranalysen

Wie bereits für die Untersuchungen des Jahres 1999 wurden statistische Berechnungen durchgeführt, um das Verteilungsmuster der Arzneistoffe im Längsprofil der Elbe zu beschreiben und die Arzneistoffe nach ihren Eigenschaften in Gruppen zusammenzufassen.

Auch im Jahre 2000 konnten nicht alle analysierten Stoffe in die Faktoranalysen einbezogen werden, da einige Substanzen nicht an allen Probenahmestellen nachweisbar waren, bzw. die Konzentrationen unterhalb der Bestimmungsgrenze lagen. Um den gesamten Elbelängsverlauf mit der Faktoranalyse auswerten zu können, wurde die Auswahl der Substanzen auf AAA, FAA, Phenazon, Isopropylphenazon, Clofibrinsäure, Diclofenac und Fenoprofen beschränkt. Außerdem wurde die Station in der Bilina-Mündung nicht berücksichtigt, da die Probe die meisten Stoffe in so hoher Konzentration enthielt, dass sie – im Sinne der Faktoranalysen – als Ausreißer betrachtet werden musste.

Das Verhalten der Arzneistoffe im Längsprofil konnte durch drei Faktoren beschrieben werden (Abb. 52). Bei einem Faktormodell mit drei oder mehr Faktoren ist es sinnvoll, die Faktorladungen auch tabellarisch darzu-

stellen. Tab. 17 belegt, dass auf dem ersten Faktor Phenazon, Isopropylphenazon und Clofibrinsäure zusammengefasst waren. Die Faktorwerte und ihre Darstellung über den Längsverlauf ist in Abb. 53 gezeigt. Daraus ist ersichtlich, dass die besonders hohen Werte in der Mulde- und der Saalemündung den ersten Faktor auszeichneten. Da im weiteren Flusslauf keine zusätzlichen, signifikanten Quellen festgestellt werden konnten, ist zu vermuten, dass der Konzentrationsanstieg in der Elbe eine Folge des Arzneistoffeintrags über die Saale und die Mulde war.

Typisch für den zweiten Faktor war ein leichter aber kontinuierlicher Anstieg der Arzneistoffkonzentration vom tschechischen Elbeabschnitt bis in den Hamburger Hafen (Abb. 53).

Ein auffällig hoher Wert war bei Dobkovice zu finden, der den Einfluss der hoch belasteten Bilina zeigte. Die höchste Ladung auf dem zweiten Faktor hatte FAA, aber auch AAA und Fenoprofen waren hoch geladen (Tab. 17). Dies belegt zum einen, dass FAA und AAA durch mehrere Quellen entlang der Elbe ins Flusswasser eingetragen wurden und zum anderen, dass diese Substanzen nicht oder nur zu einem sehr geringen Anteil

abgebaut wurden. AAA hatte außer auf dem zweiten Faktor auch auf dem ersten Faktor eine etwas höhere Ladung (Tab. 17). Das deutet darauf hin, dass AAA zusätzlich zu den Merkmalen des zweiten Faktors auch das Hauptmerkmal des ersten Faktors, nämlich einen Eintrag aus Mulde und Saale, aufwies.

Die Faktorladung von Fenoprofen hatte auf dem zweiten Faktor ein negatives Vorzeichen (Tab. 17). Folglich zeigte Fenoprofen nicht einen leichten Anstieg, sondern einen geringfügigen Rückgang der Faktorwerte in Richtung Elbemündung. Der Hauptunterschied zu FAA und AAA und damit der Hauptgrund für die negative Ladung war jedoch die hohe Konzentration von Fenoprofen in der Ohre, in der die anderen beiden Stoffe niedrige Konzentrationen hatten.

Der dritte Faktor war allein durch Diclofenac bestimmt (Tab. 17). Hauptmerkmal dieses

Faktors war ein hoher Wert bei Zehren. Dies lässt auf eine besondere Eintragsquelle stromauf von Zehren schließen. Nach Einmündung der Havel in die Elbe hatte dieser Faktor besonders niedrige Werte, was darauf schließen ließ, dass dieser Nebenfluss wenig oder gar nicht mit Diclofenac belastet war und daher einen deutlich verdünnenden Einfluss auf diesen Stoff hatte.

Wie bei der Messreihe in der Saale konnte die Verteilung der Substanzen durch insgesamt drei Faktoren beschrieben werden. Allerdings wurden die biologisch abbaubaren Substanzen Ibuprofen und Paracetamol aufgrund vieler Leerstellen bei diesen Berechnungen nicht berücksichtigt. Daher ist von insgesamt vier unterschiedlichen Verteilungsmustern auszugehen

**Tab. 17 Faktoranalyse der Elbebeobachtung 2000; Faktorladungen der Arzneistoffe und Metaboliten auf den ersten drei Faktoren; Arzneistoffe/Metaboliten mit hoher Faktorladung durch Fettdruck markiert**

Arzneistoff/ Metabolit	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3
AAA	0.480	<b>0.585</b>	-0.399
FAA	-0.393	<b>0.824</b>	0.021
Isopropylphenazon	<b>0.878</b>	-0.042	0.113
Phenazon	<b>0.944</b>	0.062	-0.128
Clofibrinsäure	<b>0.921</b>	0.047	0.153
Diclofenac	0.072	0.080	<b>0.933</b>
Fenoprofen	-0.362	<b>-0.680</b>	-0.369



## Faktorladungsplot

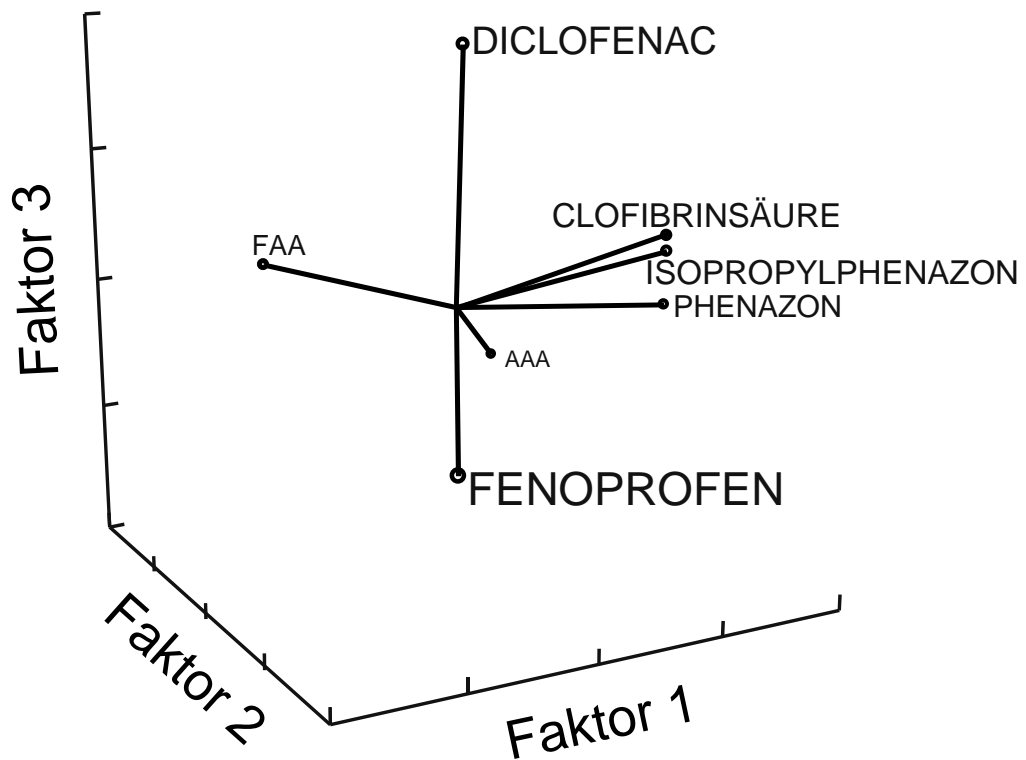


Abb. 52 Faktoranalyse der Elbebeobachtung 2000. Ladungen der Arzneistoffe auf den ersten drei Faktoren gegeneinander aufgetragen.

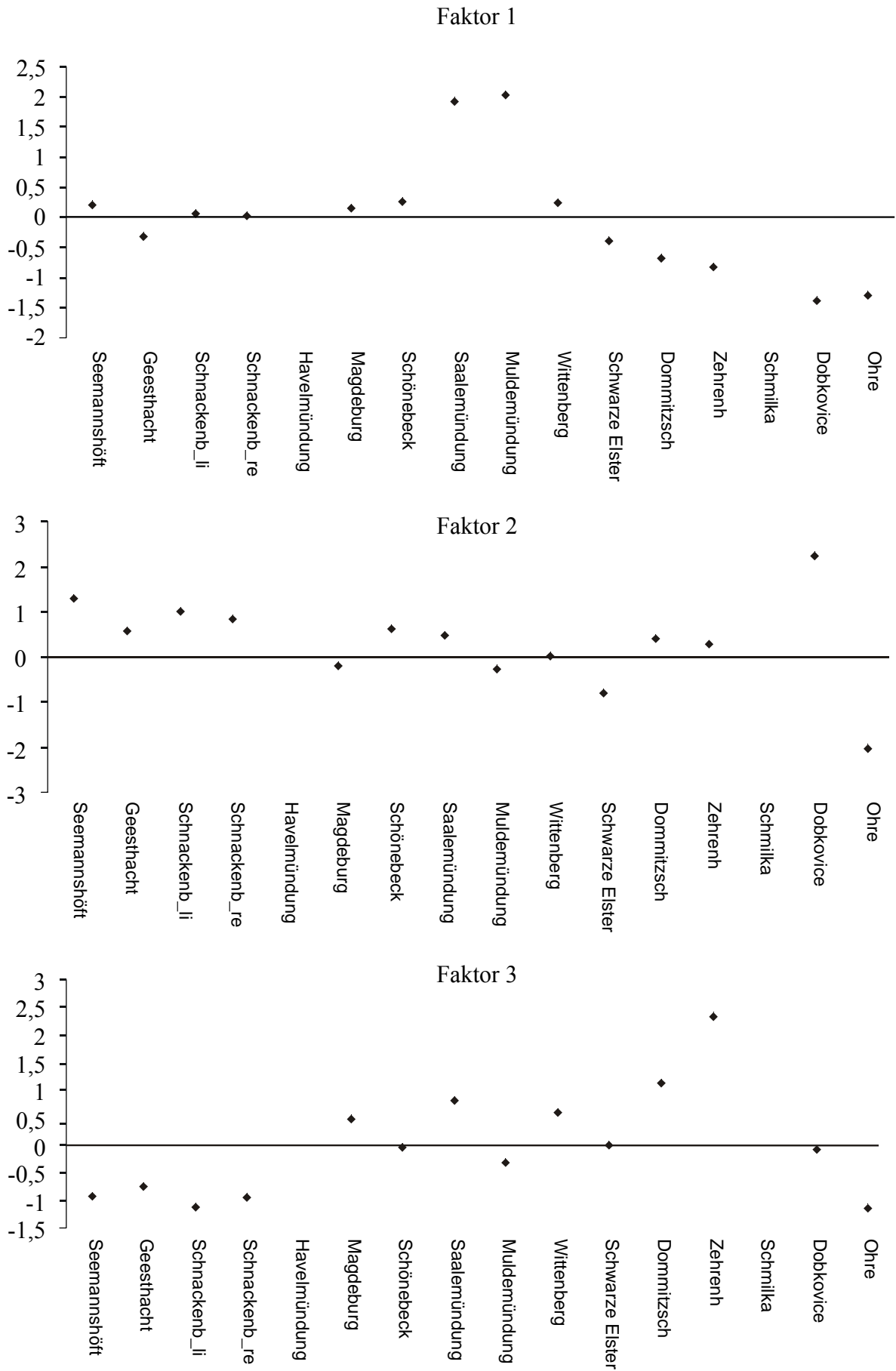


Abb. 53 Faktoranalysen der Elbebeprobung 2000; Faktorwerte der ersten drei Faktoren aufgetragen über dem Elbelängsprofil.

### 3.10.2.2 Verteilung ausgewählter Arzneistoffe im Längsprofil

Nachfolgend sollen die Verteilungsmuster der auf den drei Faktoren zusammengefassten Substanzen im Detail dargestellt und diskutiert werden. Dafür wurde das Verteilungsmuster von zwei Vertretern jeder Gruppe ausgewählt, um die wichtigsten Eintrags-

quellen deutlich zu machen. Alle Analyseergebnisse sind im Anhang zusammengestellt (Tab. A 16). Dort ist auch die Verteilung im Längsprofil von Isopropylphenazon und Fenpropfen aufgeführt (Abb. A8).

#### 3.10.2.2.1 Phenazon und Clofibrinsäure (Faktor 1)

Aus der Konzentrationsverteilung von Phenazon sind zwei wesentliche Eintragsquellen für diese Substanz abzuleiten. Ein Eintrag erfolgte stromauf der Messstelle Valy (Abb. 55 A). Das an dieser Station nachgewiesene Phenazon (46 ng/L) könnte aus den Klärwerken von Hradec Kralove und Pardubice oder aber auch aus dem Klärwerk des chemisch-pharmazeutischen Betriebes VCHZ Synthesia in die Elbe gelangt sein. Wie bereits für die Ergebnisse des Jahres 1999 diskutiert, gab es im Oberlauf keine weiteren größeren Eintragsquellen. Die Nebenflüsse enthielten nur geringe Phenazon-Konzentrationen, so dass die Konzentration in der Elbe infolge der Verdünnung bis zur Messstelle Schmilka auf 17 ng/L zurückging.

Von Dommitzsch (18 ng/L) bis Schönebeck (39 ng/L) stieg die Konzentration in der Elbe erneut an. Dies war vor allem auf die Einträge aus der Mulde (85 ng/L) und Saale (61 ng/L) zurückzuführen, die somit die zweite wesentliche Eintragsquelle darstellten. Hohe Konzentrationen in diesen beiden Nebenflussmündungen stellten außerdem das charakteristische Merkmal für die auf dem ersten Faktor zusammengefassten Substanzen dar. Auch in der Havel wurden 84 ng/L Phenazon gefunden. Nach der Einmündung der Havel stieg die Konzentration in der Elbe trotz der großen Wassermenge dieses Nebenflusses nicht an. An der Messstelle Schnackenburg wurde an beiden Ufern eine mit der Station Magdeburg nahezu übereinstimmende Konzentration von 37 ng/L (linkes Ufer) bzw. 39 ng/L (rechtes Ufer) Phenazon gefunden. An der Station Geesthacht betrug die Phenazon-Konzentration nur noch 30 ng/L.

Dies könnte auf eine Verdünnung durch die in diesem Flussabschnitt einmündenden Nebenflüsse Elde und Sude zurückzuführen sein. Die Abwassereinleitungen des Hamburger Klärwerks Köhlbrandhöft/Dradenau führten zu einem erneuten Konzentrationsanstieg in der Elbe bei Seemannshöft (36 ng/L).

Eintragsquellen für Phenazon waren somit vor allem die Nebenflüsse Saale und Mulde, und einige Klärwerke im Elbeoberlauf. Ein Eintrag erfolgte aber auch durch das Klärwerk Köhlbrandhöft/Dradenau.

Auch Clofibrinsäure wies auf dem ersten Faktor einen hohen Wert auf. Im Unterschied zu Phenazon erfolgte jedoch kein Eintrag dieses Lipidsenker-Metaboliten aus den Klärwerken im Oberlauf der Elbe. Bis zur Station Obristvi lag die Clofibrinsäure-Konzentration unterhalb der Nachweisgrenze. An der Messstelle Dobkovice wurden erstmals 3 ng/L Clofibrinsäure in der Elbe nachgewiesen. Die Eintragsquelle hierfür dürfte die Bilina (16 ng/L) gewesen sein. Auch an der Station Schmilka wurden 3 ng/L bestimmt. Von Schmilka bis Zehren stieg die Clofibrinsäure-Konzentration an, was auf einen Eintrag des Klärwerks Dresden-Kaditz hinweist. Besonders hohe Konzentrationen wurden in den Mündungsbereichen von Mulde (17 ng/L) und Saale (23 ng/L) gefunden. Auch über diese Nebenflüsse erfolgte somit ein relevanter Eintrag von Clofibrinsäure, der zu einer Erhöhung der Konzentration von 5 ng/L (Wittenberg) auf 10 ng/L (Schönebeck) führte. In der Havelmündung wurde eine deutlich geringere Clofibrinsäure-Konzentration als in der Elbe bestimmt. Der

Zufluss der Havel führte somit zu einer Verdünnung und damit einer Abnahme der Clofibrinsäure-Konzentration in der Elbe (Schnackenburg: 7 ng/L). Bei Geesthacht war die Konzentration infolge weiterer Verdünnung (Nebenflüsse Elde und Sude) nochmals gesunken (5 ng/L). Bei Seemannshöft stieg die

Konzentration infolge des Abwassereintrags des Hamburger Klärwerks Köhlbrandhöft/Dradenau wieder auf 7 ng/L an. Eintragsquellen für Phenazon waren somit vor allem die Nebenflüsse Saale und Mulde, sowie einige Klärwerke im Elbeoberlauf.

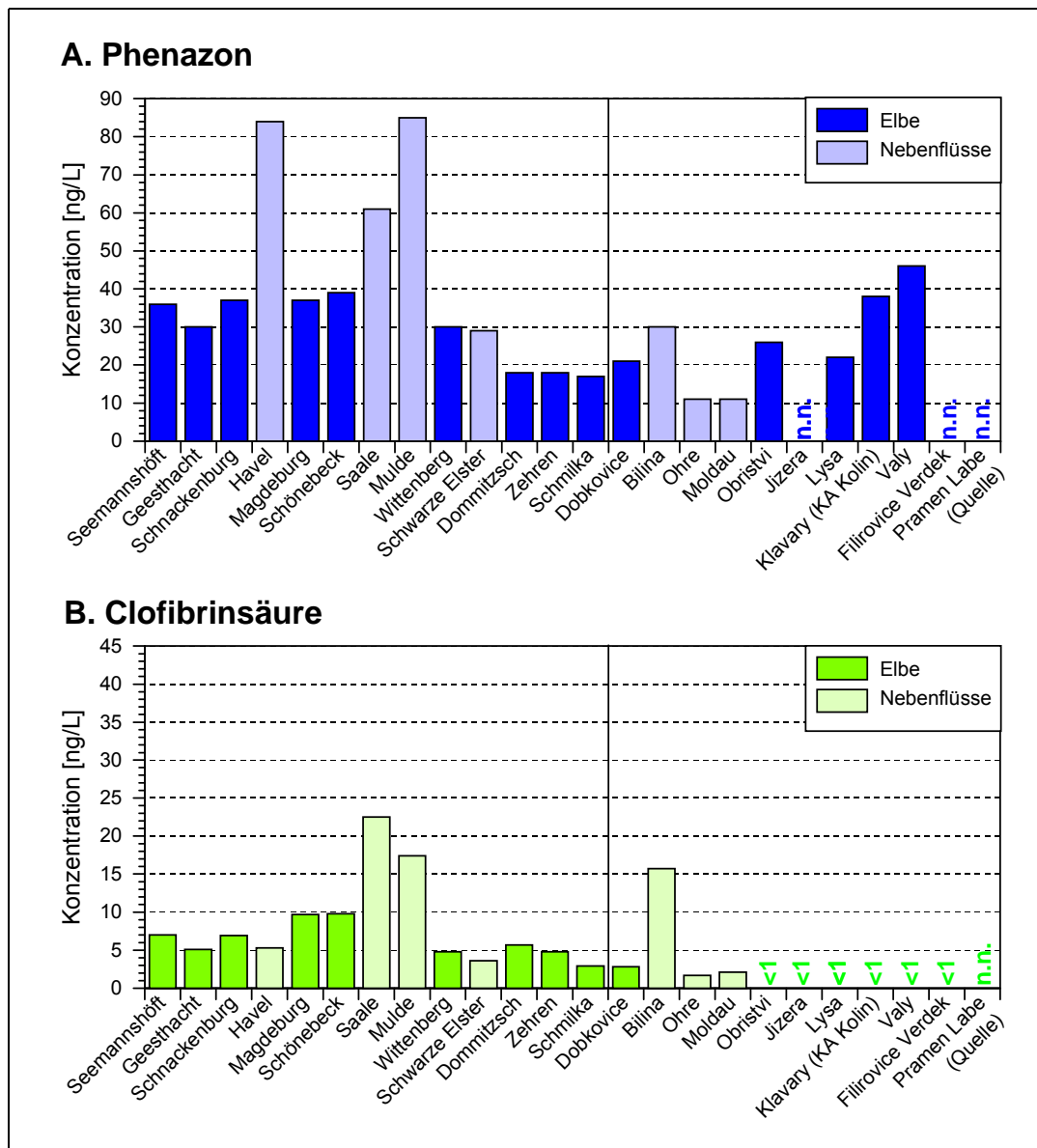


Abb. 54 Verteilung von Phenazon (A) und Clofibrinsäure (B) im Längsprofil der Elbe zwischen der Quelle und Seemannshöft und in der Mündung verschiedener Nebenflüsse im Jahr 2000.

### 3.10.2.2.2 FAA und AAA (Faktor 2)

Das charakteristische Merkmal der auf dem zweiten Faktor zusammengefassten Substanzen war in der Regel ein Konzentrationsanstieg in der Elbe vom Oberlauf bis zur Messstelle Seemannshöft. Diese Verteilung zeigt die Persistenz der Substanzen im Gewässer an. Auch die Konzentration von FAA stieg im Elbeverlauf in den meisten Flussabschnitten an. Der Abschnitt zwischen den Stationen Dobkovice und Schmilka muss aber getrennt betrachtet werden.

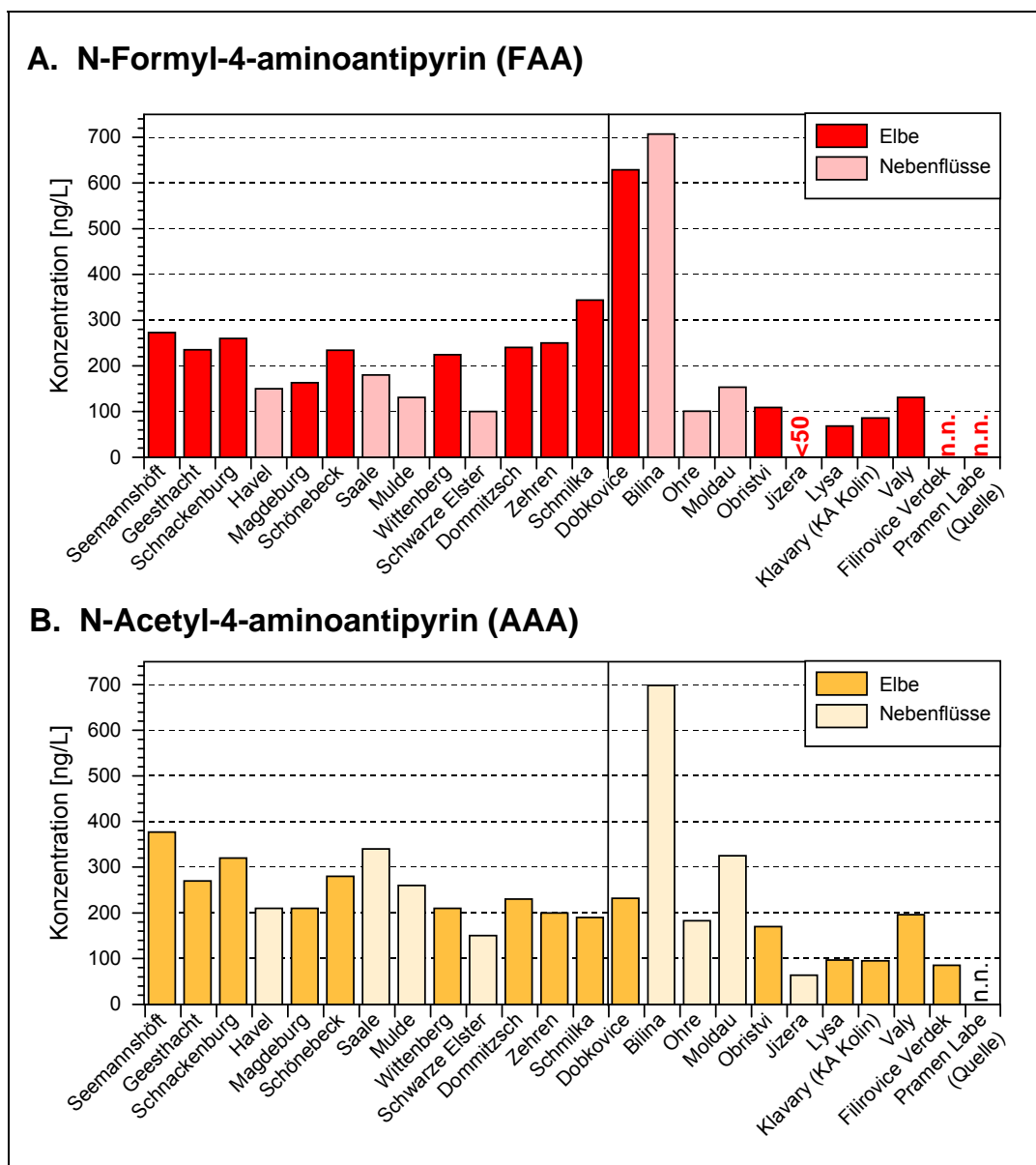
FAA wurde über verschiedene Quellen entlang des Flusses in die Elbe eingetragen, die aufgrund der im Jahr 2000 zusätzlich beprobten Messstellen besser zu lokalisieren waren als 1999. Bis zur Messstelle Filitrovice Verdek, etwa 55 km unterhalb der Quelle, war FAA nicht nachweisbar (Abb. 55A). An der Messstelle Valy wurde eine Konzentration von 131 ng/L bestimmt, was einen Stoffeintrag auf diesem Flussabschnitt belegt. Diese Eintragsquellen waren auch für die bereits diskutierten Substanzen des ersten Faktors von Bedeutung. Es könnte sich dabei um die Klärwerke von Hradec Kralove, Pardubice oder das der VCHZ Synthesia handeln. Bis zur Station Obristvi (101 ng/l) änderte sich die Konzentration in der Elbe nur geringfügig.

An der Messstelle Dobkovice wurde eine sehr hohe Konzentration von 629 ng/L ermittelt. Diese Konzentrationserhöhung ist nicht allein auf den Zufluss der Nebenflüsse Moldau, Ohre und Bilina zurückzuführen sein. Die höchste Konzentration wurde mit 707 ng/L in der Bilinamündung bestimmt. Dieser Fluss ist erheblich mit Schadstoffen belastet (KRINITZ et al., 2000). In diesen Nebenfluss entwässern mehrere kommunale Klärwerke aber auch Betriebe der chemisch-pharmazeutischen Industrie, z. B. die Fa. Spolchemie. Im Mündungsbereich der Moldau wurden 153 ng/L gefunden, was den Einfluss des Klärwerks der tschechischen Hauptstadt Prag belegt. Die Konzentration in der Ohre (109 ng/L) war gegenüber der Elbe nicht erhöht. Somit könnte die Bilina eine Eintrags-

quelle für die bei Dobkovice nachgewiesene FAA-Konzentration sein. Allerdings erscheint die gefundene Konzentration aufgrund der Abflussmenge der Bilina von 5 m<sup>3</sup>/s (gegenüber etwa 120 m<sup>3</sup>/s der Elbe bei Schmilka) unverhältnismäßig hoch. Wie bereits für die Paracetamol-Ergebnisse von 1999 diskutiert (vgl. Kap. 3.9.2.2.2), ist für die FAA-Konzentration der Elbe bei Dobkovice möglicherweise das Klärwerk der Stadt Usti oder eine weitere bislang noch nicht identifizierte lokale Eintragsquelle von größerer Bedeutung.

Im Flussabschnitt von Dobkovice bis Wittenberg sank die Konzentration von 629 ng/L bis auf 224 ng/L FAA. Das ist ein Hinweis, dass in diesem Flussabschnitt keine wesentlichen Eintragsquellen lokalisiert waren. Saale, Mulde und Havel wiesen niedrigere Werte als die Elbe auf, so dass auch diese Nebenflüsse nicht zu einer Erhöhung, sondern zu einer Verringerung der Konzentration in der Elbe führten. Bis Magdeburg sank die FAA-Konzentration auf 163 ng/L und stieg bis Schnackenburg erneut an. Ursache hierfür könnte ein Eintrag durch das Klärwerk Magdeburg-Gerwisch sein. Nach einem geringfügigen Konzentrationsrückgang auf 235 ng/L am Wehr Geesthacht infolge der Verdünnung durch Nebenflüsse, wurden an der Station Seemannshöft infolge des Abwassereintrags des Hamburger Klärwerks Köhlbrandhöft/Dradenau wieder 273 ng/L FAA bestimmt.

Auch AAA hatte auf dem zweiten Faktor eine hohe Ladung, was am kontinuierlichen Konzentrationsanstieg dieser Substanz von der Tschechischen Republik bis in den Hamburger Hafen gut erkennbar ist (Abb. 55B). Im Oberlauf wurde AAA analog zu FAA durch die stromauf von Valy entwässernden Klärwerke und die Nebenflüsse Moldau und Bilina in die Elbe transportiert. Allerdings war die Konzentration von AAA an der Messstelle Dobkovice mit 232 ng/L sehr viel niedriger als die von FAA, obwohl die Kon-



**Abb. 55** Verteilung von N-Formyl-4-aminoantipyrin (FAA) (A) und N-Acetyl-4-aminoantipyrin (AAA) (B) im Längsprofil der Elbe zwischen der Quelle und Seemannshöft und in der Mündung verschiedener Nebenflüsse im Jahr 2000.

zentration beider Substanzen in der Bilina-mündung nahezu übereinstimmend war. Die Ursache hierfür ist unbekannt. Außerdem war AAA auch auf dem ersten Faktor relativ hoch geladen. Dies wird an den hohen Konzentrationen in Mulde und Saale deutlich.

Insgesamt wies die Verteilung von AAA und FAA viele Übereinstimmungen aber auch einige Unterschiede auf. Als wesentliche Eintragsquellen für beide Metaboliten konnten die oben aufgeführten Klärwerke stromauf

von Valy, das KW Magdeburg-Gerwisch und das Hamburger KW Köhlbrandhöft/Dradenau identifiziert werden. Außerdem erfolgte ein Eintrag dieser Substanzen in großer Menge mit der Moldau und zu einem geringeren Teil mit der Bilina. Für AAA konnte außerdem ein Eintrag durch Saale und Mulde belegt werden.

### 3.10.2.2.3 Diclofenac (Faktor 3)

Die Verteilung von Diclofenac wurde durch einen eigenen Faktor beschrieben. Dies Ergebnis wurde auch bei den Untersuchungen der Saale erhalten. Allerdings stieg die Diclofenac-Konzentration in der Elbe im Unterschied zur Saale im Flussverlauf nicht an, sondern sank vor allem im Mittellauf ab. Die Verteilung im Längsprofil ist in Abb. 56 dargestellt.

Diclofenac wurde wie Phenazon und Clofibrinsäure durch die stromauf der Station Valy lokalisierten Klärwerke in die Elbe eingetragen. In der Moldaumündung war diese Substanz nicht nachweisbar, wurde aber in der Mündung von Ohre und Bilina bestimmt. Der Eintrag durch diese tschechischen Nebenflüsse erhöhte die Konzentration von 5 ng/L bei Obristvi auf 9 ng/L an der Station Dobkovice. Als weitere Quelle könnte auch das Klärwerk der Stadt Usti von Bedeutung gewesen sein. Die Diclofenac-Konzentration in der Elbe stieg bis zur Messstelle Zehren auf 33 ng/L. Nach den Ergebnissen der statistischen Auswertung war dieser hohe Wert bei Zehren charakteristisch für die Verteilung von Diclofenac in der Elbe. Ein Konzentrati-

onsanstieg in diesem Elbeabschnitt wurde bereits für andere Substanzen ermittelt und auf den Abwassereintrag des Klärwerks Dresden-Kaditz zurückgeführt. Der starke Anstieg der Diclofenac-Konzentration ist auffällig.

Diclofenac wurde außerdem in erhöhter Konzentration (23 ng/L) in der Saalemündung gefunden. Der Eintrag mit der Saale führte jedoch zu keiner erhöhten Konzentration an den Elbe-Stationen Schönebeck und Magdeburg (13 ng/L). Bis zum Wehr Geesthacht sank die Konzentration auf 2,9 ng/L. An der Station Seemannshöft wurde, infolge des Abwassereintrags des Hamburger Klärwerks, eine Konzentration von 8 ng/L bestimmt.

Aus dieser Verteilung können die stromauf von Valy gelegenen Klärwerke, die Bilina und/oder das KW der Stadt Usti, die KW Dresden-Kaditz und Köhlbrandhöft/Dradenau als wesentliche Eintragsquellen von Diclofenac in die Elbe abgeleitet werden. Die Diclofenac-Konzentration nahm dabei auf der Fließstrecke mehrfach deutlich ab. Dieses

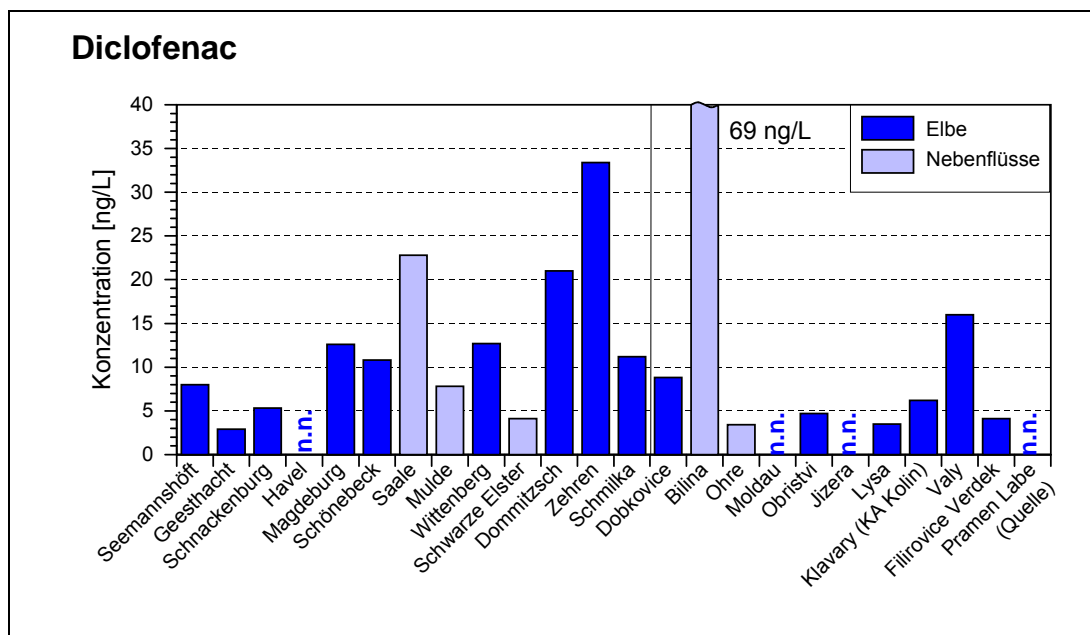


Abb. 56 Verteilung von Diclofenac im Längsprofil der Elbe zwischen der Quelle und Seemannshöft und in der Mündung verschiedener Nebenflüsse im Jahr 2000.

Verhalten im Längsprofil wurde auch in den Saale-Untersuchungen festgestellt. Die Elbe-Ergebnisse bestätigten damit die Vermutung,

dass Diclofenac beim Stromabtransport wahrscheinlich durch Adsorption an Feststoffe aus dem Wasserkörper eliminiert wird.

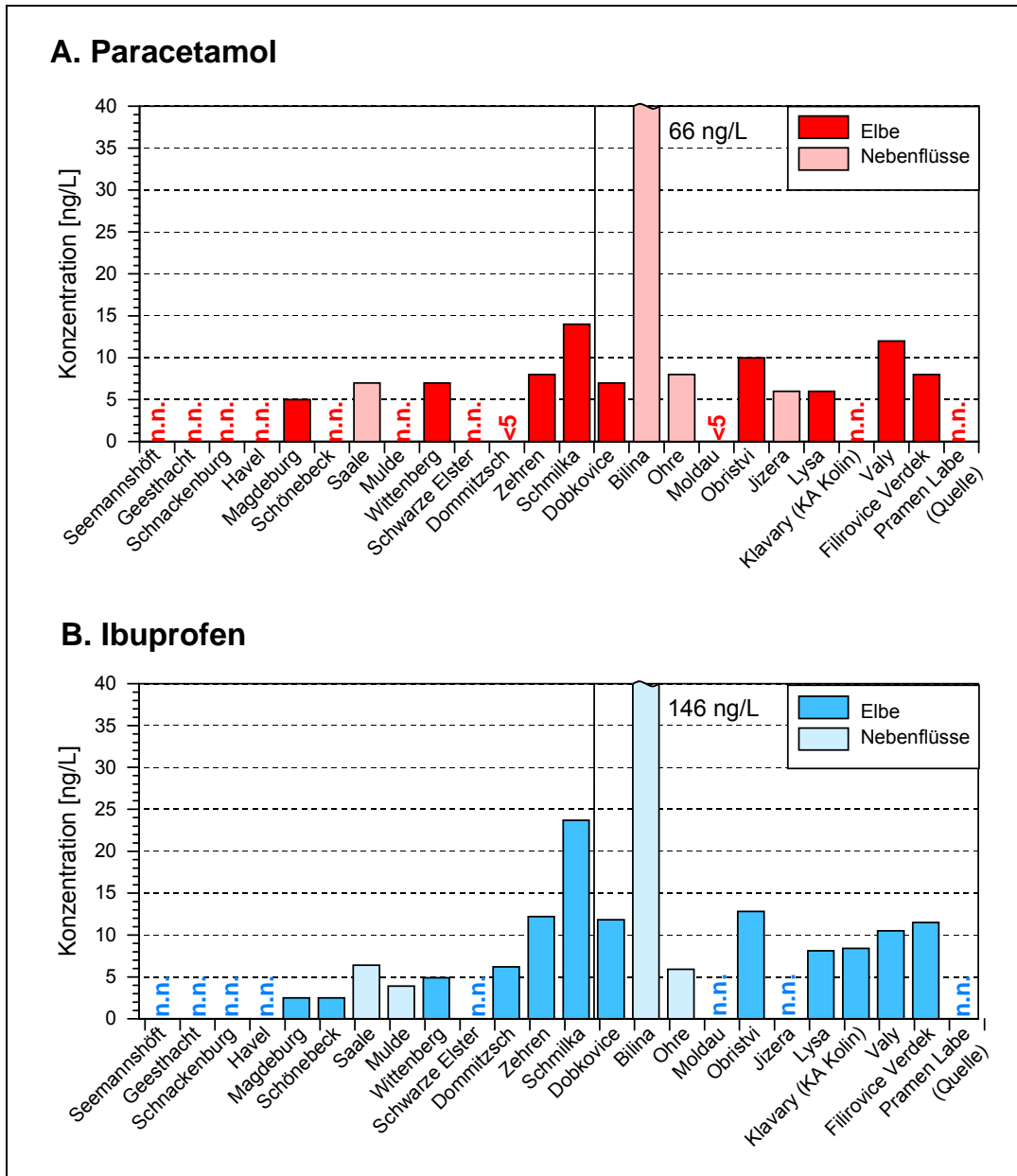


Abb. 57 Verteilung von Paracetamol (A) und Ibuprofen (B) im Längsprofil der Elbe zwischen der Quelle und Seemannshöft und in der Mündung verschiedener Nebenflüsse im Jahr 2000.



### 3.10.2.4 Paracetamol und Ibuprofen

Abschließend soll die Verteilung der biologisch abbaubaren Stoffe beschrieben werden, auch wenn sie aufgrund der vielen Werte unterhalb der Nachweisgrenze nicht in die statistische Auswertung einbezogen werden konnten. Die Messreihen in der Elbe und die der Saale hatten aber gezeigt, dass diese Substanzen im Wasserkörper ein von den persistenten Verbindungen deutlich abweichendes Verteilungsmuster aufwiesen.

Die in Abb. 57 dargestellten Verteilungen von Paracetamol und Ibuprofen zeigen, dass diese Arzneistoffe vor allem im Oberlauf der Elbe gefunden wurden. Damit wurde im Jahre 2000 die Verteilung im Längsprofil für Paracetamol aus dem Jahre 1999 bzw. die von Ibuprofen aus dem Jahre 1998 bestätigt. Da Paracetamol und Ibuprofen auf der Fließstrecke durch biologischen Abbau aus dem Wasserkörper eliminiert wurden, gibt eine Kon-

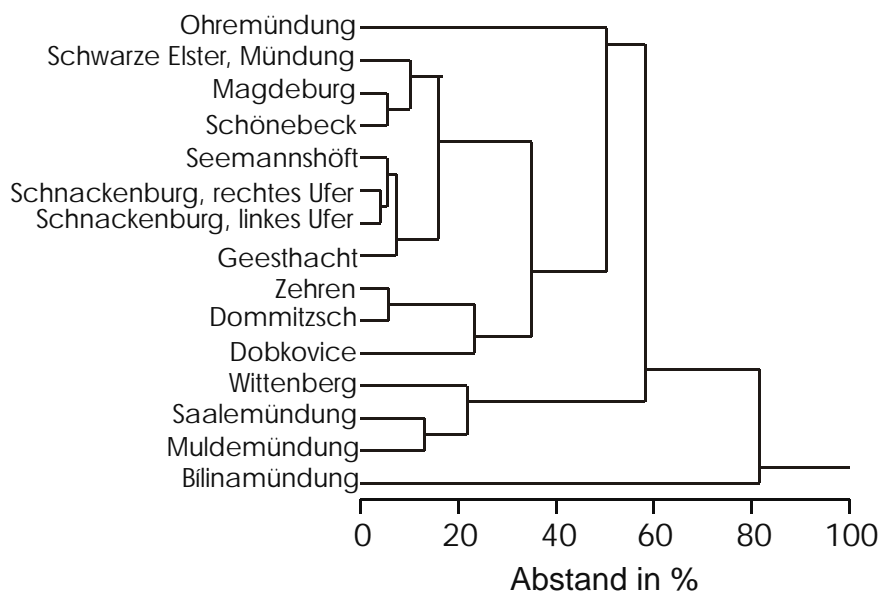
zentration von 6-13 ng/L an den tschechischen Messstellen Hinweise, dass diese Substanzen im Oberlauf der Elbe kontinuierlich eingetragen wurden. In der Bilinamündung wurde mit 66 ng/L Paracetamol und 146 ng/l Ibuprofen jeweils die höchste Konzentration bestimmt. Ursachen für die hohe Konzentration im Oberlauf könnten eine gegenüber den deutschen Klärwerken geringere Eliminationsrate dieses Arzneistoffs in den tschechischen Klärwerken bzw. eine höhere Verbrauchsmenge dieser Wirkstoffe in der Tschechischen Republik sein.

Von Schmilka bis Magdeburg nahm die Konzentration der Arzneistoffe ab, stromab von Magdeburg waren beide Arzneistoffe trotz hoher Verbrauchsmengen auf Grund des biologischen Abbaus in den kommunalen Klärwerken bzw. im Wasserkörper der Elbe nicht mehr nachweisbar.

### 3.10.2.3 Hierarchische Clusteranalyse

Mit Hilfe der Clusteranalyse sollten Probenahmestellen, die ein ähnliches Konzentrationsmuster aufwiesen, zu Gruppen zusammengefasst werden. Als Methode wurde die hierarchische Clusteranalyse nach Ward mit

dem quadrierten euklidischen Abstand als Ähnlichkeitsmaß verwendet. Die Clusteranalyse ergab vier voneinander getrennte Gruppen (Abb. 58).



**Abb. 58 Clusterbaum der Clusteranalyse der Elbebeobachtung 2000.**

Deutlich wurde die Bilinamündung von allen anderen Probenahmestellen getrennt. Das ist darauf zurückzuführen, dass viele der Substanzen in sehr hohen Konzentrationen im Mündungsbereich der Bilina vorhanden waren. Als zweite Gruppe wurden die Messstellen Saalemündung, Muldemündung und Wittenberg abgespalten. Der Grund dafür war, dass einige Stoffe an diesen Stationen

Konzentrationen aufwiesen, die über dem Durchschnitt im Längsprofil lagen. Im einem weiteren Schritt konnte als dritte Gruppe die Mündung der Ohre als gering belastete Probenahmestelle abgetrennt werden, wohingegen die übrigen Probenahmestellen als durchschnittlich belastete Flussabschnitte zur vierten Gruppe zusammengefasst werden konnten.

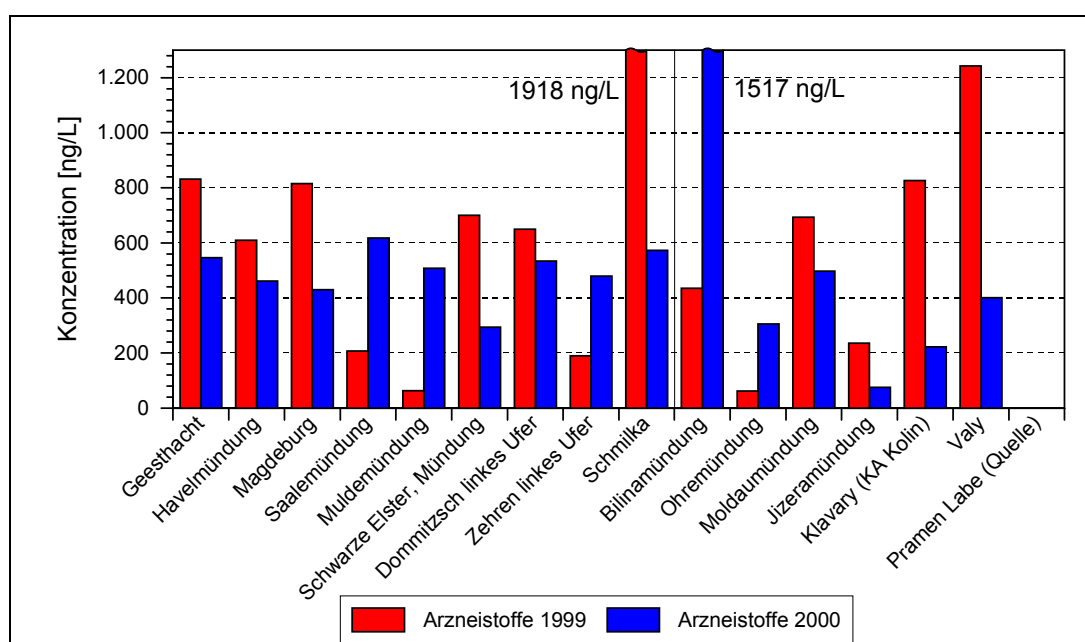
### 3.10.3 Arzneistoffkonzentration in der Elbe 1999 und 2000

Anhand der für die Jahre 1999 und 2000 vorliegenden Daten sollte die Entwicklung der Arzneistoffkonzentration in der Elbe abgeschätzt werden. In den beiden Jahren war zur selben Jahreszeit dasselbe Stoffspektrum mit denselben Methoden untersucht worden. Daher wurde zum Vergleich der beiden Jahre jeweils die Gesamtmenge der neutral extrahierbaren Arzneistoffe errechnet.

Die in Abb. 59 dargestellten Ergebnisse zeigen, dass die Konzentration von Arzneistoffen und Metaboliten in der Elbe mit Ausnahme der Station Zehren im Jahr 1999 jeweils höher war als im Jahre 2000. Insbesondere im Oberlauf der Elbe betrug die Konzentration dieser Substanzen an den Mess-

stellen Valy, Klavary und Schmilka im Jahr 2000 nur noch etwa ein Drittel der Konzentration von 1999. Auch an den Stationen Magdeburg und Geesthacht war die Konzentration im Jahr 2000 deutlich geringer, was auch aus dem geringeren Eintrag dieser persistenten Verbindungen in den Oberlauf resultieren dürfte.

Im Mündungsbereich von Ohre, Bilina, Mulde und Saale war dagegen die Gesamtkonzentration im Jahr 2000 deutlich höher als 1999. Insbesondere in der Bilinamündung wurde im Jahr 2000 eine sehr viel höhere Arzneistoffkonzentration bestimmt. Gleichzeitig nahm die Konzentration bei Schmilka stark ab. Dies könnte auf einen diskontinuier-



**Abb. 59 Gesamtkonzentration (ng/L) neutral anreicherbarer Arzneistoffe und Metaboliten im Längsprofil der Elbe 1999 und 2000.**

lichen Eintrag von Arzneistoffen und Metaboliten in die Bilina zurückzuführen sein. Im Vergleich der beiden Jahre zeigte die Konzentration von Arzneistoffen und Metaboliten in der Elbe und den Nebenflüssen somit eine uneinheitliche Verteilung. Daher ist aus die-

### 3.11 Fazit der Elbeuntersuchungen

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Untersuchungen von 1998-2000, dass die Verteilung von Arzneistoffen und Metaboliten in der Elbe wesentlich von den Eintragsquellen, der Persistenz des Arzneistoffs bzw. seiner Elimination in den kommunalen Klärwerken und auf der Fließstrecke abhängig war.

Von den biologisch abbaubaren Substanzen wurden hohe Konzentrationen vor allem im Oberlauf der Elbe gefunden. Im Mittellauf wurden diese Arzneistoffe zunehmend aus dem Elbewasser eliminiert. Stromab von Magdeburg waren keine abbaubaren Arzneistoffe mehr nachweisbar. Exemplarische Untersuchungen von Klärwerksabläufen in Sachsen bestätigten, dass dem biologisch gut abbaubaren Arzneistoff Ibuprofen im gereinigten Abwasser kommunaler Klärwerke mit Ablaufkonzentrationen von weniger als 1.000 ng/L nur eine untergeordnete Bedeutung zukam (SMUL, 2001). Auch im Ablauf des Hamburger Klärwerks Köhlbrandhöft/ Dradenau wurden maximal 100 ng/L Ibuprofen gefunden (ROHWEDER, PERS. MITT.).

Die Konzentration der lipophilen, persistenten Verbindung Diclofenac zeigte im Längsprofil starke Konzentrationsunterschiede. Charakteristisch waren mehrfach stark steigende und sinkende Konzentrationen im Längsprofil. Ursache für die Konzentrationsabnahme dürfte eine Elimination durch Adsorption an Schwebstoffe und anschließende Sedimentation mit dem Feststoff sein.

Die Verteilung persistenter Stoffe im Längsprofil wies in der Regel große Übereinstimmungen auf, was auf identische Eintragsquellen hinweist. Nach der Verteilung konnte gezeigt werden, dass folgende Klärwerke für

sen Ergebnissen keine Abschätzung möglich, wie sich die Arzneistoffkonzentration in der Elbe in der Zukunft entwickeln dürfte. Zur Beantwortung dieser Frage sind weitere Untersuchungen notwendig.

die Arzneistoffkonzentration der Elbe von großer Bedeutung waren: Hradec Kralove, Pardubice, Kolin, Usti, Dresden-Kaditz, Meißen, Magdeburg-Gerwisch Köhlbrandhöft/Dradenau. Außerdem wurden diese Substanzen in großer Menge auch durch die Nebenflüsse Moldau, Bilina und Saale, in eingeschränktem Maße auch durch die Mulde und Havel in die Elbe transportiert.

Die Bedeutung der Klärwerke für den Eintrag in Gewässer wird durch Untersuchungen von Klärwerksabläufen in Sachsen bestätigt. Diese ergaben, dass vor allem die persistenten Stoffe Carbamazepin und Diclofenac im gereinigten Abwasser der Großkläranlagen Dresden-Kaditz, Leipzig-Rosenthal und Chemnitz in Konzentrationen von deutlich mehr als 1.000 ng/L (max. 22.000 ng/L) vorhanden waren. Eine beispielhaft berechnete Abwasser-Fracht von über 1 kg/d Carbamazepin (KW Dresden-Kaditz) verdeutlicht den Einfluss dieses Klärwerks auf die Carbamazepin-Konzentration in der Elbe (SMUL, 2001). Auch im Ablauf des Hamburger Klärwerks Köhlbrandhöft/Dradenau wurden bis zu 1.000 ng/L Diclofenac und bis zu 4.000 ng/L Carbamazepin bestimmt (ROHWEDER, pers. Mitt.).

Inwieweit außerdem im Einzugsgebiet der Elbe ansässige Direkteinleiter der chemischen bzw. pharmazeutischen Industrie (z. B. die Spolchemie, die VCHZ Synthesia oder die AWDpharma) für die Arzneistoffkonzentration in der Elbe verantwortlich waren, kann nach den vorliegenden Ergebnissen nicht abgeschätzt werden. Darüber hinaus wurden lediglich für Sulfamethoxazol erste Hinweise auf einen möglichen diffusen Eintrag dieser Substanz aus der landwirtschaftlichen Bodennutzung erhalten.

### 3.12 Vergleich der Arzneistoffkonzentrationen in Elbe und Saale

Die Saale stellte nach den bisher dargestellten Ergebnissen eine wesentliche Eintragsquelle für Arzneistoffe in die Mittel-Elbe dar. Zur Prüfung der Frage, ob die Saale insgesamt eine höhere Arzneistoffkonzentration aufwies als die Elbe, sollen nachfolgend die Konzentrationen in Elbe und Saale gegenübergestellt werden. Da die Konzentration persistenter Substanzen von der Quelle bis zur Mündung zunahm, wurden für diesen Vergleich die Arzneistoffkonzentrationen der Saalemündung im Jahre 2000 und vom Unterlauf der Elbe in den Jahren 1998 und 2000 zusammengefasst (Tab. 18).

Die Ergebnisse zeigen, dass im Jahr 2000 persistente Substanzen in der Saalemündung in sehr viel höherer Konzentration gefunden wurden als im Unterlauf der Elbe (Tab. 18). Das ist ein Hinweis darauf, dass die Saale einen deutlich höheren Abwasseranteil aufweist als die Elbe, da die Arzneistoffkonzentration eines Gewässers im Wesentlichen durch seinen Abwasseranteil bestimmt wird (TERNES, 1998).

Die Konzentration abbaubarer Verbindungen in einem Gewässer wird dagegen neben der Eintragsmenge vor allem durch die Abbaurate beeinflusst. Diese ist stark von der Wassertemperatur abhängig. Am 14. August 2000 (Wassertemperatur: 22,9 °C, Oberwasserabfluss 55 m<sup>3</sup>/s) wurden in der Saalemündung 6,4 ng/L Ibuprofen nachgewiesen, während am 1. Dezember 2000 (Wassertemperatur: 7,1 °C, Oberwasserabfluss 52,5 m<sup>3</sup>/s) mit 34 ng/L Ibuprofen im Mündungsbereich der Saale nahezu die fünffache Menge vorhanden war. Dies dürfte auf die im Dezember aufgrund der geringen Wassertemperatur stark herabgesetzte biologische Abbauproduktivität zurückzuführen sein. Im Vergleich dazu war die Konzentration von Clofibrinsäure als Beispiel einer persistenten Verbindung im Mündungsbereich der Saale am 14. 08. 2000 mit 23 ng/L nahezu übereinstimmend mit der am 01. 12. 2000 (24 ng/L). Die Konzentrationen biologisch abbaubarer Substanzen konnten daher auf Grund der großen Unterschiede in der Wassertemperatur für eine vergleichende Beurteilung der Arzneistoffkonzentration von Saale und Elbe nicht geeignet.

**Tab. 18 Konzentration persistenter Arzneistoffe in der Saalemündung und im Unterlauf der Elbe (Station Seemannshöft), Angaben in ng/L, n.b. = Arzneistoff in dem Jahr nicht bestimmt, <25 = Wert unterhalb einer analytischen Bestimmungsgrenze von 25 ng/L**

Arzneistoff	Saale (2000)	Elbe (2000)	Elbe (1998)
Carbamazepin	342	n.b.	70
Diclofenac	297	8	40
Metoprolol	124	n.b.	<25
Sulfamethoxazol	66	50	n.b.
Phenazon	52	36	<25
Clofibrinsäure	24	7	20

## 4 Wertung der Ergebnisse

### 4.1 Situation in der Elbe im Vergleich mit anderen Gewässern

TERNES (1998) bestimmte in einer umfassenden Untersuchung die Arzneistoffkonzentration von Gewässern verschiedener Größenordnung, die einen unterschiedlichem Abwasseranteil aufwiesen. Dabei war eine eindeutige Korrelation zwischen dem Abwasseranteil eines Gewässers und der Konzentration an Arzneistoffen gegeben. Die höchste Arzneistoffkonzentration (6.000 ng/L) fand TERNES (1998) im Winkelbach, einem kleinen Bach im Hessischen Ried mit einem sehr hohen Abwasseranteil (>90 %). Auch in Fließgewässern Baden Württembergs, die sich stark im Abwasseranteil unterschieden (20% bis >90%), war die Arzneistoffkonzentration mit dem Abwasseranteil des Gewässers korreliert (LEHMANN, 1999).

In den meisten Gewässern wurde von TERNES (1998) eine Gesamtarzneistoffkonzentration von mehr als 1.000 ng/L bestimmt. Dagegen lag die Gesamtarzneistoffkonzentration in der Elbe immer unterhalb von 1.000 ng/L. Auch unter Berücksichtigung der von Ternes nicht untersuchten Metamizol-Metaboliten AAA und FAA wurden in der Elbe nur im Jahr 1999 an zwei Stationen mehr als 1.000 ng/L ermittelt (s. Abb. 60).

Da von TERNES (1998) ein anderes Arzneistoffspektrum untersucht wurde als in der Elbe, sollen daher nun verschiedenen Substanzen betrachtet und direkt miteinander verglichen werden. Nach Regressionsberechnungen von BERTHOLD et al. (1998) stellen Clofibrinsäure, Diclofenac, Ibuprofen und Carbamazepin Leitsubstanzen dar anhand derer die Gesamtbelastung oberirdischer Gewässer durch Arzneistoffe beschrieben werden kann. Außerdem stellt Metoprolol eine Leitsubstanz für die Betablocker und Erythromycin für die Antibiotika dar. Die Konzentrationen dieser sechs Arzneistoffe in der Elbe und in anderen Gewässern wurden in Tab. 19 zusammengestellt.

Einige Gewässer wiesen einen deutlich höheren Abwasseranteil und daher auch eine höhere Arzneistoffkonzentration als die Elbe auf. Hierbei sind in erster Linie der Teltowkanal und die Havel (Stadtgebiet von Berlin) zu nennen, in denen u.a. bis zu 960 ng/L Diclofenac und bis zu 460 ng/L Clofibrinsäure gefunden wurden (HEBERER et al., 1998). Auch in verschiedenen kleinen Bayerischen Gewässern traten mit bis zu 450 ng/L Carbamazepin, 300 ng/L Metoprolol und 80 ng/L Erythromycin hohe Konzentrationen der Arzneistoffe auf (StMLU, 2001). In den kleinen Hessischen Gewässern wurden sogar Konzentrationen von bis zu 1100 ng/L Carbamazepin und 2200 ng/L Metoprolol gefunden (TERNES, 1998). Die Elbe enthielt dagegen maximal 263 ng/L Carbamazepin, 236 ng/L Diclofenac und 20 ng/L Clofibrinsäure und damit einen deutlich geringeren Gehalt an Arzneistoffen.

Als nächstes sollen die Arzneistoffkonzentrationen von Elbe und Rhein betrachtet werden. Die Datenlage am Rhein ist besser als für die Elbe, da seit 1996 durch die Arbeitsgemeinschaft Rheinwasserwerke (ARW) regelmäßig Wasserproben auf das Vorkommen verschiedener Arzneistoffe analysiert wurden. Dabei wurden vor allem hohe Konzentrationen an Carbamazepin gefunden. 1996 wurde bei Basel eine maximale Carbamazepin-Konzentration von über 1.000 ng/L nachgewiesen. Dieser hohe Wert konnte auf die Einleitungen eines Arzneimittelherstellerbetriebes zurückgeführt werden. Nach Verbesserung der Abwasserreinigung dieses Betriebes ging die Carbamazepin-Konzentration des Rheins in den Folgejahren deutlich zurück. Trotz dieser Eintragsverringern am Oberrhein war Carbamazepin auch in späteren Untersuchungen bei Düsseldorf in mehr als 90 % der Proben vorhanden, wobei die Konzentration in mehr als der

**Tab. 19** Arzneistoffe in Oberflächengewässern, Angaben in ng/L, ( ) = Median, - = nicht bestimmt, n.n. = nicht nachweisbar, <1 = Konzentration unterhalb einer analytischen Bestimmungsgrenze von 1 ng/L

Herkunft der Probe	Staat	Jahr	Probenzahl	Clofibrinsäure	Diclofenac	Carbamazepin	Metoprolol	Erythromycin	Referenz
Elbe	D	2000	24	<1-22 (4,8)	n.n.-68,5 (6,2)	-	-	-	dieser Bericht
Elbe	D	2000	3	1; 19; 20	73; 144; 236	143; 213; 263	38; 43;102	-	dieser Bericht
Elbe	D	1998	8	<10-40 (20)	10-50 (25)	<30-140 (65)	<25	30-70 (40)	dieser Bericht
Elbe, Dresden	D	2001	k.A.	bis 11	bis 45	<20	-	-	Pietsch et al., 2002
Elbe, Torgau	D	2001	k.A.	<10	bis 54	bis 210	-	-	Pietsch et al., 2002
Elbe, Hamburg	D	1996	4	53-69 (63)	45-68 (57)	-	15-45 (33)	-	Umweltbehörde Hamburg, 1997
Tideelbe, Nordsee	D	2001	8	1,3-12,5 (3)	-	-	-	-	ARGE Elbe, unveröff.
Nordsee	D	2001	k.A.	0,5- 7,8	-	-	-	-	Buser et al., 1998
Fließgewässer, Hamburg	D	1997	k.A.	bis 260	20-70	-	10-45	-	BLAC, 1999
Rhein	D	1996	7	<5-51 (12)	15-304 (132)	-	-	-	Stumpf et al., 1996
Rhein	D	1996	161	<10-200	<20-300 (50)	<20-2100 (290)	-	-	Sacher et al., 1998
Rhein, D	D	1998	13	<10-220	<20-200 (51)	<20-640 (110)	-	-	ARW, 1999
Rhein, Mainz	D	1998	13	<20-220	<20-220 (52)	26-640 (110)	-	-	ARW, 1999
Rhein, Köln	D	1998	104	<50-90	-	<50-410 (180)	-	-	GEW Mitt., 1999
Rhein, Karlsruhe	D	1999	13	<10	<20-90 (35)	<20-170 (67)	-	-	AWBR, 2000
Rhein, D	D	2000	13	<10-27	<20-110 (33)	40-300 (100)	-	-	ARW, 2001
Rhein, Mainz	D	2000	14	<10	<20-72 (24)	66-150 (110)	-	-	ARW, 2001
Rhein, Köln	D	2000	104	<50-190	-	<50-240 (130)	-	-	GEW Mitt., 2001
Donau	D	1996	1	<10	-	50	-	-	TZW Mitteilungen
Donau	AUS	2001	10	n.n.	n.n.	48-294 (201)	-	n.n.	UBA Wien, 2002
Main	D	1996	7	<20-30	70-140 (100)	-	-	-	Ternes, 1998
Teltowkanal	D	1996	7	30-460 (190)	10-960 (350)	-	-	-	Heberer et al., 1998
Havel	D	1996	6	80-190 (123)	20-200 (75)	-	-	-	
Werra, Fulda, Weser	D	1999	20	<5-60,5	-	50-140 (108)	-	-	ARGE Weser, 1999
Gewässer	D	1996	26	<10-550 (66)	bis 1200 (150)	<30-1100 (250)	<10-2200 (45)	-	Ternes, 1998
Gewässer	D	1999	52	-	-	-	-	bis 1700 (150)	Hirsch et al., 1999
Fließgewässer, Hessen	D	1996	24	-	-	-	<3 -1540 (31)	-	Hirsch et al., 1996
Gewässer, Bayern	D	2000	69	-	-	bis 450 (70)	bis 300 (70)	bis 80	StMLU, 2001
Pareiba do sol	BRA	1996	8	<10-30	20-60 (35)	-	-	-	Stumpf et al., 1999
Gewässer	NL/B	1999	11	<10-30 (10)	<10-20	<10-230 (110)	<10-30	<10-30 (10)	Mons et al., 2000
Schweizer Seen	CH	1996	k.A.	1-9	1-12	-	-	-	Buser et al., 1998
Lambro	I	1999	k.A.	<BG	-	-	-	<BG-17,4	Zuccato, 2000
Po	I	1999	k.A.	<BG	-	-	-	0,7-0,9	Zuccato, 2000

Hälfte der Proben über 100 ng/L lag. Auch für Diclofenac wurden bei Basel im Jahr 1998 vereinzelt sehr hohe Konzentrationen (>900 ng/L) gefunden, die möglicherweise durch Produktionsabwässer verursacht wurden (ARW, 1999). Carbamazepin und Diclofenac waren somit im Rhein in höherer Konzentration vorhanden als in der Elbe.

In Donau, Main, Fulda, Werra und Weser lag die Arzneistoffkonzentration dagegen in derselben Größenordnung wie in der Elbe. Auch in verschiedenen Gewässern der Niederlande und Belgiens, sowie zwei Flüssen in Italien und einem in Brasilien wurde eine Arzneistoffkonzentration in derselben Größenordnung wie in der Elbe gefunden (Tab. 19).

In deutlich geringerer Konzentration waren Arzneistoffe dagegen in der Nordsee vorhanden. BUSER et al. (1998) fanden Clofibrinsäure in verschiedenen Proben der Nordsee, wobei die Konzentration von der Entfernung zur Elbemündung abhängig war, was einen Eintrag von Clofibrinsäure mit dem Elbewasser in die Nordsee zeigt. Auch bei Analysen

von Wasserproben von einer Hubschrauberlängsbeprobung der ARGE ELBE aus dem Jahre 2001 wurde Clofibrinsäure in allen Proben der Elbemündung und der Nordsee gefunden (ARGE ELBE, unveröffentlichte Daten). Persistente Arzneistoffe werden somit über die Flüsse auch in die Meere eingetragen und sind somit auch im küstennahen Bereich der Meere vorhanden.

Diese Daten betätigen, dass Arzneistoffe im Oberflächengewässern ubiquitär verbreitet sind. Die Einleitung von gereinigtem, kommunalem Abwasser stellt den wichtigsten Eintragsweg in die Gewässer dar. Die Ergebnisse aus dem Rhein zeigen zudem, dass Arzneistoffe auch in nennenswertem Umfang durch Abwässer der pharmazeutischen Industrie in Gewässer eingetragen werden können. Auch an der Elbe und ihren Nebenflüssen sind Betriebe der chemisch-pharmazeutischen Industrie angesiedelt. Inwieweit dieser Eintragspfad für die Elbe von Bedeutung ist, kann aus den vorliegenden Daten jedoch noch nicht endgültig abgeschätzt werden.

## 4.2 Rechtliche Aspekte

In den letzten Jahren hat zunehmend die Frage der ökotoxikologischen Auswirkungen von Arzneistoffen auf die Umwelt in der öffentlichen Diskussion an Bedeutung gewonnen worden. Daher sollen nachfolgend die entsprechenden Vorschriften im Arzneimittelrecht auf europäischer und deutscher Ebene dargestellt und diskutiert werden. Durch die Europäische Gemeinschaft (EG) wurde das Arzneimittelrecht der Mitgliedsstaaten weitgehend harmonisiert. Die Instrumentarien der EG-Gesetzgebung umfassen Verordnungen und Richtlinien. Eine EG-Verordnung gilt unmittelbar in allen Mitgliedsländern. Eine EG-Richtlinie stellt dagegen ein Rahmengesetz dar, das durch die Mitgliedsländer innerhalb einer bestimmten Frist in nationales Recht umzusetzen ist. Die meisten rechtlichen Vorgaben der Umweltpolitik wurden als Richtlinien verabschiedet,

nur wenige als Verordnungen. Darüber hinaus wurden zahlreiche Empfehlungen ausgesprochen.

Die ersten europäischen Regelungen zur Harmonisierung des Arzneimittelrechtes stammen aus dem Jahr 1965. In der Richtlinie 65/65/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten wurde der Umgang mit Arzneimitteln geregelt. Seitdem wurden zahlreiche weitere EG-Richtlinien verabschiedet und in nationales Recht umgesetzt.

Während sich der Arzneimittelbegriff in der Richtlinie 65/65/EWG zunächst sowohl auf Human- als auch auf Tierarzneimittel erstreckte, sind die Vorschriften zur Zulassung, Anwendung und Entsorgung von Human- bzw. Tierarzneimitteln heute in unterschied-

lichen Richtlinien aufgeführt. Dies gilt insbesondere für die umweltbezogenen Vorschriften. Darin werden Einflüsse und Wirkungen bewertet, die von Arzneistoffen bei Herstellung, Transport, Anwendung und Entsorgung aufgrund ihrer stofflichen Eigenschaften auf die Umwelt ausgehen können.

#### 4.2.1 Tierarzneimittel

##### 4.2.1.1 EG-Recht

Im Jahr 2001 wurden zur Vereinfachung alle Richtlinien, die Tierarzneimittel betreffen, im sog. Gemeinschaftskodex für Tierarzneimittel (Richtlinie 2001/82/EG des europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001) zusammengefasst. Im Gemeinschaftskodex sind folgende Richtlinien aufgegangen:

**Richtlinie 81/851/EWG** des Rates vom 28. September 1981 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Tierarzneimittel (ABl. L 317 vom 6.11.1981, S.1. Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 2000/37/EG (ABl. L 139 vom 10.6.2000, S. 25)).

**Richtlinie 81/852/EWG** des Rates vom 28. September 1981 über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und tierärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Tierarzneimitteln (ABl. L 317 vom 6.11.1981, S. 16. Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 1999/104/EG (ABl. L 3 vom 6.1.2000, S. 18)).

**Richtlinie 90/677/EWG** des Rates vom 13. Dezember 1990 zur Erweiterung des Anwendungsbereichs der Richtlinie 81/851/EWG zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Tierarzneimittel sowie zur Festlegung zusätzlicher Vorschriften für immunologische Tierarzneimittel (ABl. L 373 vom 31.12.1990, S. 26).

**Richtlinie 92/74/EWG** des Rates vom 22. September 1992 zur Erweiterung des Anwendungsbereichs der Richtlinie 81/851/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Tierarzneimittel und zur Festlegung zusätzlicher Vorschriften für homöopathische Tierarzneimittel (ABl. L 297 vom 13.10.1992, S. 12).

Die erste speziell Tierarzneimittel betreffende Richtlinie (RL 81/851/EWG) wurde 1981

Zunächst sollen die für Tierarzneimittel geltenden Regelungen betrachtet werden. Für diese Pharmaka wurden weitergehende Regelungen bezüglich der Umwelt getroffen als für die Humanarzneimittel.

verabschiedet. Eine erste umweltbezogene Vorschrift wurde erst 1990 in RL 90/676/EWG verankert. In der Richtlinie wird gefordert, dass für eine Zulassung auch Angaben über mögliche Risiken, die von dem betreffenden Tierarzneimittel für die Umwelt ausgehen können, vorzulegen sind. In Artikel 5 dieser Richtlinie heißt es:

*„Dem Antrag sind folgende Angaben und Unterlagen beizufügen:*

...

*7. gegebenenfalls Gründe für Vorsichts- und Sicherheitsmaßnahmen bei der Aufbewahrung des Erzeugnisses, seiner Verabreichung an Tiere und der Beseitigung der Abfälle, zusammen mit der Angabe **der Risiken für die Umwelt und die Gesundheit von Menschen, Tieren und Pflanzen, die von dem Produkt ausgehen können. ...**“*

Ökotoxizitätstests wurden damit für eine Zulassung zwingend vorgeschrieben. In RL 81/852/EWG wurde konkret festgelegt, welche Angaben über Umweltrisiken zu erbringen sind, d.h. welche Tests zur Abschätzung des Umweltrisikos durchzuführen sind. In Teil 3 dieser Richtlinie „Unbedenklichkeits- und Rückstandsversuche“ wird einleitend gefordert:

*„ Aus den Unbedenklichkeitsunterlagen soll folgendes hervorgehen:*

*1. Die potentielle Toxizität des Arzneimittels und alle gefährlichen oder unerwünschten Wirkungen, die unter den vorgeschlagenen*



*Anwendungsbedingungen beim Tier auftreten können...*

2. *Die potentiellen schädlichen Auswirkungen von Rückständen der Tierarzneimittel oder Stoffe in von behandelten Tieren stammenden Lebensmitteln auf den Menschen..*

3. *Die potentiellen Risiken, die sich für den Menschen aus dem Umgang mit dem Arzneimittel, beispielsweise bei der Verabreichung an das Tier ergeben können.*

4. *Die potentiellen Risiken für die Umwelt, die sich durch Anwendung des Arzneimittels ergeben können.*“

Die vorgeschriebenen Tests wurden durch die Richtlinie 92/18/EWG an den technischen Fortschritt angepasst. Die Prüfungen sollen mit den Prüfmethoden durchgeführt werden, die im Anhang V zur Richtlinie 67/548/EWG, der grundlegenden EG-Chemikalienrichtlinie, aufgeführt sind. Auf diese Richtlinie verweisen bzgl. der Anforderungen an Prüfmethoden auch die Pflanzenschutzmittel- und Biozidrichtlinie.

In Teil 3 der RL 851/852/EWG wurde ein zweiphasiges Prüfschema zur Risikoabschätzung verbindlich vorgeschrieben. In Phase I muss der Versuchsleiter den potenziellen Grad der Exposition des Wirkstoffes oder relevanter Metaboliten in die Umwelt feststellen. Dabei sollen sowohl Art und Mengen möglicher Arzneistoffeinträge erfasst als auch das Umweltverhalten der Arzneistoffe abgeschätzt werden. Ein wichtiger Parameter ist der PEC-Wert („predicted environmental concentration“ = voraussichtliche Umweltkonzentration).

Wenn den Berechnungen nach Phase I die Überschreitung der festgelegten Grenzwerte erwarten lassen (z. B. 100 µg/L in Gülle), muss in Phase II eine vertiefte Umweltprüfung erfolgen, bei der verschiedene Ökotoxizitätstests vorgeschrieben sind. Dabei sollten Organismen mehrerer Trophiestufen berücksichtigt werden. Im Idealfall werden Versuche mit Bakterien (meist Leuchtbakterientest),

Algen, Krebsen (Daphnientest) und Fischen (verschiedene Testsysteme) durchgeführt, um die Schadwirkungen einer Substanz in Abhängigkeit von der Schadstoffkonzentration zu ermitteln („dose-response-assessment“). Aus den Ergebnissen wird der sogenannte PNEC-Wert („predicted no effect concentration“) errechnet. Dabei wird die niedrigste Konzentration, die einen Effekt in einem der untersuchten Testsysteme ausgelöst hatte, wird durch einen sog. Sicherheitsfaktor dividiert.

Die Verwendung eines Sicherheitsfaktors ist notwendig, da die von an einer begrenzten Anzahl von Testorganismen erhaltenen Ergebnisse auf reale Umweltverhältnisse extrapoliert werden müssen. Der Sicherheitsfaktor liegt- abhängig von der Anzahl der durchgeführten Tests – zwischen 100 (NOEC-Werte von 4 Trophiestufen) und 25.000 (EC<sub>50</sub>-Wert von 1 Trophiestufe). Ein häufig verwendeter Sicherheitsfaktor ist 1.000 (EC<sub>50</sub>-Werte von 3 Trophiestufen) Für die Risikoabschätzung wird schließlich der PEC-Wert mit dem PNEC-Wert verglichen. Sind die voraussichtlichen Umweltkonzentrationen höher als der PNEC-Wert, müssen Maßnahmen zur Risikominderung in Betracht gezogen werden.

Ökotoxikologische Untersuchungen sind somit obligatorisch für die Zulassung eines Tierarzneimittels. Allerdings wurde rechtlich nicht verankert, dass die Umweltgefährlichkeit eines Arzneimittels bei einer Entscheidung über die Zulassung berücksichtigt werden muss. In Richtlinie 90/676/EWG wird lediglich vorgeschrieben (Artikel 11 Nr. 1), dass einem Tierarzneimittel die Zulassung zu versagen ist, wenn

*„...das Tierarzneimittel unter den im Genehmigungsantrag angegebenen Anwendungsbedingungen **schädlich** ist.“*

Der Begriff „schädlich“ dürfte sich dabei in erster Linie auf die Gesundheit des behandelten Tieres und die Gesundheit des Verbrauchers bei Verzehr von Fleisch behandelter Tiere beziehen (GÄRTNER, 1998). Im Einzel-

nen ist der Verbraucherschutz in der sogenannten „Rückstän­deverordnung“ (VO 2377/90/EWG) geregelt. Dort werden Grenzwerte für die Höchstmengen von Arzneimittelrückständen in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs genannt, z. B. 400 µg/kg Erythromycin in Schweinefleisch, 5 mg/kg Neomycin in Nieren. Die Grenzwerte werden regelmäßig aktualisiert und ergänzt. Die letzte Aktualisierung erfolgte durch die Verordnung (EG) 1181/2002 vom 01. Juli 2002. Da die Ökotoxizitätsprüfung fester Bestandteil des Genehmigungsverfahrens ist, kann sich der Begriff „schädlich“ jedoch auch auf die Umwelt beziehen (GÄRTNER, 1998).

Eine größere Bedeutung erhält der Umweltschutz in den Vorschriften zur gegenseitigen Anerkennung von Tierarzneimittelzulassungen (RL 81/851/EWG, ergänzt durch RL 93/40/EWG). Diese besagen, dass eine Zulassung, die von der zuständigen Behörde eines Mitgliedsstaates erteilt worden ist, auf Antrag auch von den anderen Mitgliedsstaaten jeweils ohne eigene Prüfung anzuerkennen ist, es sei denn gewichtige, in der Richtlinie aufgeführte Ausnahmetatbestände sprechen dagegen. Gemäß der RL 93/40/EWG kann die gegenseitige Anerkennung dann verweigert werden, wenn

*„Anlass zu der Annahme besteht, daß die Genehmigung des Tierarzneimittels eine **Gefahr<sup>1</sup> für die Gesundheit von Mensch und Tier oder die Umwelt darstellt.**“*

Diese Vorschrift ist in allen relevanten Artikeln, die die gegenseitige Anerkennung und Folgeregulungen betreffen, enthalten. Hierdurch wurde erstmals festgelegt, dass mögliche Gefahren, die von einem Tierarzneimittel für die Umwelt ausgehen können, bei der behördlichen Entscheidung über die Zulassung auch berücksichtigt werden können.

Von der Europäischen Arzneimittelagentur EMEA (= European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (London), geschaffen durch die Verordnung 2309/93/EWG), wurde ein Leitfaden zur Durchführung der geforderten umweltbezogenen Prüfungen aufgestellt (EMEA/CVMP/055/96). Derzeit wird dieser Leitfaden im Rahmen des VICH-Prozesses umfassend überarbeitet (VICH, 2000). VICH ist eine trilaterale Kommission, die die Zulassungsvoraussetzungen und damit auch die Bewertungskonzepte zwischen der EU, Japan, USA sowie Australien/Neuseeland harmonisiert (Koschorreck et al., 2002). Mit der Verabschiedung des neuen VICH-Leitfadens zur Umweltbewertung von Tierarzneimitteln ist im Jahr 2004 zu rechnen.

---

<sup>1</sup> Der Begriff „Gefahr“ wird in der Richtlinie durch eine Fußnote mit folgendem Wortlaut erläutert: Der Ausdruck „Gefahr für die Gesundheit von Mensch und Tier oder für die Umwelt“ bezieht sich auf die Qualität, die Sicherheit und die Wirksamkeit des Arzneimittels.

#### 4.2.1.2 Deutsches Recht

In Deutschland sind die Vorschriften zu Herstellung, Zulassung, Abgabe und Überwachung von Arzneimitteln im sogenannten „Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln“ (kurz: Arzneimittelgesetz bzw. AMG) geregelt. Dieses Gesetz differenziert nicht zwischen Human- und Tierarzneimitteln, enthält aber einige Vorschriften, die nur für Tierarzneimittel gelten. Das AMG schreibt in § 22 bei der Zulassung von Tierarzneimitteln die Prüfung umweltrelevanter Eigenschaften vor:

##### **„§ 22 Zulassungsunterlagen**

...

*3c) Erfordert die Aufbewahrung des Arzneimittels oder seine Anwendung oder die Beseitigung seiner Abfälle besondere Vorsichts- oder Sicherheitsmaßnahmen, um **Gefahren für die Umwelt oder die Gesundheit von Menschen, Tieren oder Pflanzen** zu vermeiden, so ist dies ebenfalls anzugeben. Angaben zur Verminderung dieser Gefahren sind beizufügen und zu begründen.“*

#### 4.2.2 Humanarzneimittel

##### 4.2.2.1 EG-Recht

Sämtliche Richtlinien, die die Humanarzneimittel betreffen, wurden im Jahr 2001 zusammengefasst und damit das gesamte europäische Arzneimittelrecht, mit Ausnahme des Verordnungsrechts, in einer einheitlichen, systematisch geordneten Gesamtkodifizierung zusammengeführt (Richtlinie 2001/83/EG des europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel). Im Gemeinschaftskodex sind folgende Richtlinien zusammengefasst:

**Richtlinie 65/65/EWG** des Rates vom 26. Januar 1965 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneimittel (ABl. L 22 vom 9.2.1965, S.369/65. Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 93/39/EWG (ABl. L 214 vom 24.8.1993, S. 22).

**Richtlinie 75/318/EWG** des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die

Welche Angaben zu erbringen sind, wurde in der „Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Tierarzneimittelprüfrichtlinien vom 5. Mai 1995“ (BANZ. NR. 96A vom 20.05.1995) festgelegt, die die entsprechende EG-Regelung der Richtlinie 92/18/EWG in deutsches Recht umsetzt.

Seit 1996 wird die Umweltbewertung von Tierarzneimitteln in Deutschland in den nationalen Zulassungsverfahren in Anlehnung an die EMEA-Vorschriften durchgeführt. 1998 hat das Umweltbundesamt (UBA) die Aufgabe als Fachkompetente vom Bundesamt für Gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV, jetzt Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit = BVL) übernommen. Im UBA wurde bisher im Rahmen von Zulassungsanträgen die Umweltprüfung für ca. 50 Tierarzneimittel durchgeführt.

analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneispezialitäten (ABl. L 147 vom 9.6.1975, S. 1. Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 1999/83/EG der Kommission (ABl. L 243 vom 15.9.1999, S. 9)).

**Richtlinie 75/319/EWG** des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten (ABl. L 147 vom 9.6.1975, S. 13. Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 2000/38/EG der Kommission (ABl. L 139 vom 10.6.2000, S. 28).

**Richtlinie 89/342/EWG** des Rates vom 3. Mai 1989 zur Erweiterung des Anwendungsbereichs der Richtlinien 65/65/EWG und 75/319/EWG und zur Festlegung zusätzlicher Vorschriften für aus Impfstoffen, Toxinen oder Seren und Allergenen bestehende Arzneimittel (ABl. L 142 vom 25.5.1989, S. 14).

**Richtlinie 89/343/EWG** des Rates vom 3. Mai 1989 zur Erweiterung des Anwendungsbereichs der Richtlinien 65/65/EWG und 75/319/EWG zur

Festlegung zusätzlicher Vorschriften für radioaktive Arzneimittel (ABl. L 142 vom 25.5.1989, S. 16).

**Richtlinie 89/381/EWG** des Rates zur Erweiterung des Anwendungsbereiches der Richtlinien 65/65/EWG und 75/319/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten und zur Festlegung besonderer Vorschriften für Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Blutplasma (ABl. L 181 vom 28.6.1989, S. 44).

**Richtlinie 92/25/EWG** des Rates vom 31. März 1992 über den Großhandelsvertrieb von Humanarzneimitteln (ABl. L 113 vom 30.4.1992, S. 1).

**Richtlinie 92/26/EWG** des Rates vom 31. März 1992 zur Einstufung bei der Abgabe von Humanarzneimitteln (ABl. L 113 vom 30.4.1992, S. 5).

**Richtlinie 92/27/EWG** des Rates vom 31. März 1992 über die Etikettierung und die Packungsbeilage von Humanarzneimitteln (ABl. L 113 vom 30.4.1992, S. 8).

**Richtlinie 92/28/EWG** des Rates vom 31. März 1992 über die Werbung für Humanarzneimittel (ABl. L 113 vom 30.4.1992, S. 13).

**Richtlinie 92/73/EWG** des Rates vom 22. September 1992 zur Erweiterung des Anwendungsbereiches der Richtlinien 65/65/EWG und 75/319/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneimittel und zur Festlegung zusätzlicher Vorschriften für homöopathische Arzneimittel (ABl. L 297 vom 13.10.1992, S. 8).

Dieses neue Normenwerk umfasst inhaltlich das bisherige Arzneimittelrecht, ohne daran substanzielle Änderungen vorzunehmen. Der Kodex bildet aber die Grundlage einer Reform des europäischen Arzneimittelrechtes, die inhaltlich erheblich über das geltende Recht hinausgehen soll. Dafür hat die EU-Kommission einen Richtlinienvorschlag vorgelegt, der zur Zeit in den Gremien des Europäischen Rates und des Parlaments beraten wird. Der Deutsche Bundesrat hat in seiner Sitzung am 22. März 2002 eine Stellungnahme zu dem Vorschlag der Kommission beschlossen (BANZ 1117/01). Darin wird das Vorhaben der Kommission zur Konsolidie-

rung des europäischen Arzneimittelrechts ausdrücklich unterstützt.

Eine erste umweltbezogene Vorschrift im EG-Humanarzneimittelrecht findet sich in der Richtlinie 93/39/EWG. Darin wird vorgeschrieben, dass dem Zulassungsantrag für ein Arzneimittel nunmehr auch Angaben über mögliche sog. „Risiken“ des Arzneimittels für die Umwelt beizufügen sind. „Risiken“ sind allgemein angesprochen und nicht etwa auf Risiken, die bei der Abfallbeseitigung auftreten können, beschränkt. Die Vorschrift hat folgenden Wortlaut:

*„Im bisherigen Absatz 2 von Artikel 4 [Anm. gemeint ist die Richtlinie 65/65/EWG] enthalten die Nummern 6 .... folgende Fassung:*

*[Dem Antrag sind folgende Angaben und Unterlagen beizufügen:]*

*6. ...*

*Soweit zutreffend, Gründe für etwaige Vorsichts- und Sicherheitsmaßnahmen bei der Lagerung des Produktes, seiner Verabreichung an Patienten und für die Beseitigung der Abfallprodukte, zusammen mit einer Angabe etwaiger potentieller Risiken, die das Produkt für die Umwelt darstellt.“*

Aus dieser sehr allgemein gefassten Vorschrift konnte jedoch keine Verpflichtung für den Antragsteller abgeleitet werden, umweltbezogene Prüfungen durchzuführen und die entsprechende Prüfnachweise für eine Zulassung vorzulegen. Insbesondere wurde nicht näher bestimmt, welche Angaben zu den möglichen Risiken für die Umwelt konkret zu erbringen sind. Der Antragsteller ist auf jeden Fall verpflichtet, ihm bekannte mögliche Umweltrisiken mitzuteilen. Allerdings sieht das EG-Recht bisher nicht vor, dass diese Angaben bei der Zulassungsentscheidung auch zu berücksichtigen sind. Lediglich die Verpackungen von Arzneimitteln („Etikettierung“) und die Packungsbeilagen müssen Warnhinweise oder Hinweise auf besondere Vorsichtsmaßnahmen zur Beseitigung von nicht verwendeten Arzneimitteln enthalten (R 92/27/EWG).

Von der EU wird zur Zeit Entwurf einer Richtlinie diskutiert, die eine ökotoxikologische Risikoabschätzung auch für die Zulassung von Humanarzneimitteln obligatorisch machen würde. Von der EU-Kommission wird für eine Ökotoxizitätsprüfung von Humanarzneimitteln ein ähnliches Verfahren wie bei den Tierarzneimitteln gefordert. Wenn die erwartete Konzentration eines Arzneistoffs in der Umwelt (PEC-Wert) einen festgelegten Grenzwert übersteigt (z. B. 10 ng/L im Oberflächenwasser), sollen Toxizitätstests und eine Bestimmung des NOEC-Wertes für die Zulassung obligatorisch werden. Der wissenschaftliche Beirat der EMEA, das Committee for Proprietary Medicinal Products (= CPMP), hat dafür den Entwurf eines Leitfadens zur Durchführung der Umweltbewertung von Humanarzneimitteln

#### 4.2.2.2 Deutsches Recht

Das Arzneimittelgesetz (in der Fassung der Bekanntmachung der Neufassung vom 11. Dezember 1998) schreibt in § 22 bei der Zulassung von Humanarzneimitteln erstmals die Prüfung umweltrelevanter Eigenschaften vor. Diese Vorschrift wurde bisher noch nicht weiter konkretisiert. Prüfrichtlinien für eine Umweltprüfung von Humanarzneimitteln soll das federführende Ressort nach § 26 AMG im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit erlassen.

Im Arzneimittelgesetz wird jedoch sichergestellt, dass die aus den vorzulegenden Prüfnachweisen zur Ökotoxizität gewonnenen Erkenntnisse, für ein Risikomanagement genutzt werden können. Arzneimittelverpackungen, Packungsbeilagen und Fachinformationen müssen Hinweise und Warnhinweise in Bezug auf die Umwelt enthalten (geregelt in § 10, § 11, § 11a AMG). So besagt § 10 AMG:

#### **„§ 10 Kennzeichnung der Fertigarzneimittel**

vorgelegt (CMP/SWP/447/00). Alle darin vorgeschlagenen Prüfungen sollen nach der OECD- bzw. ISO-Prüfrichtlinie durchgeführt werden. Mit diesen Prüfvorschriften müssen in der EU auch andere Chemikalien bewertet werden (nach RL 67/5487EWG). Außerdem werden die in der Biozid- und Pflanzenschutzrichtlinie geforderten Umweltprüfungen nach dieser Vorschrift durchgeführt. Der Leitfadentwurf (CPMP, Januar 2001) wird derzeit von verschiedenen Gremien auf europäischer und nationaler Ebene diskutiert. Ein überarbeiteter Entwurf soll im März 2003 vom CPMP verabschiedet werden und könnte nach einer dreimonatigen öffentlichen Kommentierung im letzten Quartal des Jahres 2003 in Kraft treten (KOSCHORRECK, pers. Mitt.).

(1) *Fertigarzneimittel, die Arzneimittel im Sinne des §2 Abs. 1 oder Abs. 2 Nr. 1 sind, dürfen im Geltungsbereich dieses Gesetzes nur in den Verkehr gebracht werden, wenn auf den Behältnissen und, soweit verwendet, auf den äußeren Umhüllungen in gut lesbarer Schrift, allgemeinverständlich in deutscher Sprache und auf dauerhafte Weise angegeben sind:*

...

**13. soweit erforderlich besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Arzneimitteln oder sonstige besondere Vorsichtsmaßnahmen, um Gefahren für die Umwelt zu vermeiden“**

Auch das UBA ist an der obengenannten Diskussion des von der CPMP erarbeiteten EG-Leitfadens zur Umweltbewertung von Humanarzneimitteln in einem zweiphasigen Prüfkonzept beteiligt. Zur Zeit wird insbesondere der PEC-Grenzwert von Phase I, der eine vertiefte Umweltbewertung mit Ökotoxizitätstests in Phase II zur Folge hätte, kontrovers diskutiert (KOSCHORRECK, pers. Mitt.).

### 4.2.3 In Verkehr befindliche Arzneistoffe

Die bisher dargestellten Regelungen beziehen sich ausschließlich auf die Neuzulassung von Arzneimitteln und beinhalten keine Umweltprüfung der bereits im Verkehr befindlichen Produkte. Lediglich für die einzelnen Wirkstoffe wird derzeit nach der EG-Chemikalien-Richtlinie 67/548/EWG vom Hersteller oder Einführer (dem sog. „Inverkehrbringer“) eine Einordnung hinsichtlich der Gefahren des Stoffes für Mensch und Umwelt gefordert. Stoffe, die ausschließlich als Wirkstoff in zulassungs- oder registrierungspflichtigen Arzneimitteln nach dem Arzneimittelgesetz verwendet werden, sind zwar vom Abschnitt II (Anmeldung neuer Stoffe), nicht jedoch vom Abschnitt III (Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung) des Chemikaliengesetzes befreit (§ 2 ChemG). Somit muss der Inverkehrbringer den Wirkstoff einstufen (§ 13 ChemG).

Für Stoffe, die im Anhang I der Richtlinie 67/548/EWG aufgeführt sind, gilt die dort festgelegte Einstufung (§ 4a der Gefahrstoffverordnung GefStoffV). Stoffe, die in diesem Anhang nicht aufgeführt sind, muss der Inverkehrbringer nach Anhang VI der Richtlinie 67/548/EWG einstufen. Dort sind u.a. auch ökotoxikologische Kriterien (akute/chronische Toxizität für Wasserorganismen, Pflanzen, Tiere, Bodenorganismen, Abbaubarkeit, BCF (Biokonzentrationsfaktor), Persistenz, Akkumulierbarkeit) aufgeführt. Der Inverkehrbringer wird durch § 4a GefStoffV aber lediglich verpflichtet, Nachforschungen anzustellen, um sich die einschlägigen und zugänglichen Angaben zu den Eigenschaften der Stoffe zu beschaffen. Aufgrund dieser Daten soll eine Einstufung anhand gesicherter wissenschaftlicher Erkenntnisse erfolgen. Eigene Forschungen werden nicht gefordert.

Das Konzept einer zukünftigen EG-Chemikalienpolitik wurde im Februar 2001 im „Weissbuch – Strategie für eine zukünftige

Chemikalienpolitik“ (KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN, 2001) veröffentlicht. Die neue Chemikalienstrategie verfolgt unter anderem das Ziel, die gefährlichsten Stoffe – krebserzeugende, erbgutverändernde, die Fortpflanzung gefährdende, sowie im menschlichen Körper und in der Umwelt akkumulierende und persistente Stoffe – vom Markt zu nehmen und zu ersetzen. Gemäß § 8 der sog. Altstoff-Verordnung wurden im Rahmen von Verordnungen bereits Listen mit Stoffen festgelegt, die vorrangig zu prüfen sind und besondere Aufmerksamkeit erfordern. Die künftige Chemikalienpolitik soll auf dem sogenannten REACH-Konzept fußen, das für neue und alte Stoffe gleichermaßen gelten soll. Dieses Konzept besteht aus drei Säulen:

- **Registrierung:** Durch die Registrierung sollen grundlegende Informationen zu Stoffen, die in der EU in einer Menge von mehr als 1 Tonne pro Jahr hergestellt werden, von den Herstellern oder Inverkehrbringern bereitgestellt und behördlicherseits in einer zentralen Datenbank erfasst werden.
- **Evaluation:** Eine behördliche Evaluation/Bewertung des Risikos soll für alle Stoffe durchgeführt werden, die jährlich in Mengen von mehr als 100 Tonnen hergestellt werden (insgesamt ca. 5.000 Chemikalien) oder für Stoffe, von denen bekannt ist, dass sie Eigenschaften haben, die eine eingehendere Prüfung und Bewertung rechtfertigen.
- **Authorisierung:** Eine Zulassungspflicht soll für krebserzeugende, erbgutverändernde und fortpflanzungsgefährdende Stoffe sowie voraussichtlich für persistente, bioakkumulierende Stoffe eingeführt werden.

Als weiteres, sehr wichtiges Element fordert die EU in dem obengenannten Weissbuch die Umkehrung der Beweislast. Während bisher die Behörden die Bedenklichkeit eines Stoffes beweisen mussten, muss künftig die Industrie

dessen Unbedenklichkeit beweisen. Die EU-Kommission wird voraussichtlich bis Sommer 2003 Entwürfe für die künftige Gesetzgebung zur Umsetzung des Weissbuchs vorlegen (GÄRTNER, pers. Mitt.).

#### 4.2.3.1 *Einige ausgewählte Ergebnisse zur Risikobewertung von Stoffen*

Für einige der in Verkehr befindlichen Arzneistoffe wurden in verschiedenen europäischen Staaten bereits Abschätzungen des Risikos für die Umwelt vorgenommen. In einer britischen Studie wurden 60 Arzneistoffe berücksichtigt, wobei die Auswahl nach der Verbrauchsmenge erfolgte (WEBB, 2000). Für Paracetamol, Acetylsalicylsäure, Dextropropoxyphen, Oxytetracyclin, Propranolol, Aminotriptylin und Thoridazin wurde ein PEC/PNEC-Quotient  $> 1$  und damit ein Umweltrisiko ermittelt (WEBB, 2000). Dabei wurde der höchste PEC/PNEC-Quotient für Paracetamol errechnet.

STUER-LAURIDSEN et al. (2000) berücksichtigten in einer Studie zur Risikoabschätzung die 25 Substanzen mit den höchsten Verbrauchsmengen in Dänemark. Da nur für 6 dieser 25 Arzneistoffe die erforderlichen ökotoxikologische Daten zur Verfügung standen, musste die Risikoabschätzung auf diese Stoffe beschränkt werden. Für Ibuprofen, Paracetamol und Acetylsalicylsäure wurde ein PEC/PNEC-Quotient  $> 1$  bestimmt, während dieser Quotient für Östrogen, Diazepam und Digoxin kleiner als 1 war. Nach diesen Ergebnissen können auch Stoffe, die biologisch abbaubar sind und in der Abwasserreinigung zu einem großen Teil eliminiert werden, ein

niert werden, ein Risiko für die Umwelt darstellen (STUER-LAURIDSEN et al., 2000).

In Deutschland wurde vom Landesumweltamt Brandenburg in einer ersten Studie für 58 Arzneimittelwirkstoffe und zwei Metaboliten eine Abschätzung des Umweltrisikos für aquatische Ökosysteme auf der Grundlage des EMEA-Leitfadens durchgeführt (HANISCH et al., 2002). Für folgende Wirkstoffe wurde ein Umweltrisiko für Brandenburger Gewässer festgestellt: Arzneimittelwirkstoffe Ethinylöstradiol, Clofibrinsäure, Ciproflaxin, Clarithromycin, Metformin und die Desinfektionsmittelwirkstoffe Cocosporylendiamin-guaninacetat, Laurylpropylendiamin, Dodecylbispropylentriamin, Polyvidon-Iod und Benzalkoniumchlorid (HANISCH et al., 2002).

Bereits diese wenigen Untersuchungen belegen, dass von einigen Arzneistoffen Risiken für die Umwelt ausgehen können. Sie zeigen aber auch, dass die Datenlage zur Abschätzung des Umweltrisikos für sehr viele Arzneistoffe unzureichend ist, da keine oder nur sehr wenige ökotoxikologische Ergebnisse zur Verfügung stehen. Daher sind umfassende Untersuchungen zur Beurteilung des von Arzneistoffen ausgehenden Umweltrisikos dringend erforderlich.

#### 4.2.3.2 *Stand der Diskussion*

Bei der Diskussion des Umweltrisikos der in Verkehr befindlichen Arzneistoffe stand zunächst die Frage der humantoxikologischen Risiken von Arzneistoffen im Vordergrund. Eine Aufnahme von Arzneimittelwirkstoffen mit dem Trinkwasser würde eine „Zwangsmedikamentierung“ der Bevölkerung bedeuten. Eine umfangreiche Untersuchung der Ruhruniversität Bochum im Auftrag des

DVGW (Deutscher Verein des Gas- und Wasserfaches) ergab keine Hinweise für therapeutische Effekte oder toxikologische Auswirkungen durch Genuss von arzneistoffhaltigem Trinkwasser. In einem „worst case“-Szenario wurden dabei jeweils die höchste im Trinkwasser gemessene Konzentration und eine Aufnahme von 1,5 L dieses Wassers am Tag zu grunde gelegt. Unter dieser Annahme

wurde die mit dem Trinkwasser maximal aufgenommene Menge mit der niedrigsten therapeutischen Dosis verglichen. Die niedrigste therapeutische Dosis war dabei um den Faktor  $2,5 \times 10^6$  bis  $2,2 \times 10^7$  höher als die maximal mit Trinkwasser aufgenommene Arzneistoffmenge (DVGW, 1999). Auch WILKEN und TERNES (2002) führten an, dass die therapeutischen Mengen um Größenordnungen höher sind, als sie mit dem Trinkwasser maximal aufgenommen werden können.

Laufende Untersuchungen beschäftigen sich vor allem mit ökologischen Fragestellungen. Dabei stehen Überlegungen im Vordergrund, inwieweit durch Arzneimittel in der Umwelt chronische Effekte bei aquatischen Organismen ausgelöst werden könnten. Toxizitätstests untersuchen nur akute Auswirkungen eines Stoffes auf verschiedene Testorganismen. Viele Arzneistoffe sind jedoch persistent und werden kontinuierlich in geringer Menge in die Umwelt eingetragen. Daher müssten vor allem mögliche chronische Effekte durch langfristige Exposition bei einer niedrigen Arzneistoffkonzentration berücksichtigt werden. Langzeitauswirkungen, die in diesem Zusammenhang wichtig sein könnten, sind Genotoxizität und Auswirkungen auf die Reproduktion der Organismen.

#### 4.2.4 Forderungen

Die Datenlage bezüglich der ökotoxikologischen Auswirkungen von Arzneistoffen ist für eine Umweltrisikoausschätzung in den meisten Fällen nicht ausreichend (CSTEE, 2001). Seitens des CSTEE und des CPMP wird daher gefordert, ähnlich wie bei den der Chemikalienrichtlinie unterliegenden Stoffen, auch für die in Verkehr befindlichen Arzneistoffe Risikoabschätzungen vorzunehmen und Prioritätenlisten zu erstellen.

Die permanente Anwesenheit geringer Konzentrationen von Arzneistoffen in der Umwelt kann direkt oder indirekt Auswirkungen auf viele verschiedene Organismen haben. Beispielsweise starben Daphnien bei Lang-

Im UBA wurden im Rahmen von Zulassungsanträgen von Tierarzneimitteln Langzeittests durchgeführt, um beispielsweise die Auswirkungen eines Tierarzneimittels auf die Reproduktion von Testorganismen zu untersuchen (KOSCHORREK, pers. Mitt.). Allerdings sind Ergebnisse aus Zulassungsverfahren von Tierarzneimitteln nur begrenzt auf Bewertungskonzepte von Humanarzneimitteln übertragbar, da die Eintragspfade in die Umwelt verschieden sind. Teilweise werden auch in der Human- und Veterinärmedizin unterschiedliche Wirkstoffklassen (Antiparasitika bei Tieren, Zytostatika beim Menschen) eingesetzt.

Im Rahmen eines Untersuchungsprogramms der Universität Frankfurt sollen neue Testsysteme zur Ermittlung chronischer Effekte etabliert werden (OEHLMANN, PERS. MITT.). Zunächst sollen an einer Reihe von Invertebraten als Monospezies und in Modellökosystemen die Wirkung von Modellsubstanzen untersucht werden (z. B. Carbamazepin, Clofibrat, Antibiotika, Röntgenkontrastmittel, etc.), um sensible Testsysteme einzuführen, mit denen anschließend weitere Einzelsubstanzen und Substanzgemische geprüft werden sollen (OEHLMANN, PERS. MITT.).

zeitversuchen (mehrere Wochen) in Gegenwart von Antibiotikakonzentrationen im mg/L-Bereich, während dieselben Konzentrationen bei kurzzeitiger Einwirkung (24-48 h) keinen Effekt zeigten. Als Ursache hierfür wurden toxische Effekte auf die als Nahrung dienenden Organismen angenommen (ENDS, 2000).

Daher sollten Langzeiteffekte von Arzneistoffen vorrangig untersucht werden. Außerdem müssen potenzielle synergistische Effekte bei gleichzeitiger Einwirkung verschiedener Substanzen in die Untersuchungen einbezogen werden. Die Ergebnisse dieser Tests sind die Grundlage für eine Festlegung von Schwel-



lenwerten für Umweltkonzentrationen. Dabei sollten vorrangig die Arzneistoffe berücksichtigt werden, für die bereits endokrine, kanzerogene, mutagene oder teratogene Wirkungen festgestellt wurden.

Außerdem müssen die Bestimmungen für eine Umweltprüfung bei der Zulassung von Humanarzneimitteln im EG-Recht schnellstens verankert werden. Zusätzlich ist ein Evaluierungsprogramm für die in der EU auf dem Markt befindlichen Arzneistoffe der Human- und Veterinärmedizin notwendig. Nach Vorschlag von FRIESEL UND ROHWEDER (1998) sollten zunächst die 50 mengenmäßig

wichtigsten Arzneistoffe geprüft werden. Dafür ist es erforderlich, dass von den Herstellern kurzfristig die ihnen vorliegenden ökotoxikologischen Daten allgemein zur Verfügung gestellt werden. Diese Daten müssen durch die Veröffentlichung der Absatzmengen von Humanarzneistoffen, Tierarzneistoffen und pharmakologisch aktiven Futtermittelzusatzstoffen ergänzt werden.

Außerdem sollte sich die Pharmazeutische Industrie im Rahmen ihrer Produktverantwortung an den Untersuchungen der ökologischen Auswirkungen von Arzneistoffen angemessen beteiligen.

### 4.3 Empfehlungen für die Elbe

Die vorliegenden Ergebnisse aus drei Untersuchungskampagnen belegen die ubiquitäre Verbreitung verschiedener Arzneistoffe in der Elbe. Aus der Verteilung einzelner Substanzen im Längsprofil konnten Klärwerke und einige Nebenflüsse als wesentliche Eintragsquellen lokalisiert werden. Leider folgten die einzelnen Messreihen keinem einheitlichen Untersuchungskonzept. Die meisten Arzneistoffe wurden daher an den verschiedenen Stationen lediglich ein bis zweimal untersucht. Zwei der drei Probenkampagnen wurden im Sommer durchgeführt, so dass auch mögliche saisonal bedingte Schwankungen bisher nicht erfasst werden konnten. Außerdem konnten Einzelergebnisse häufig nicht interpretiert werden.

Daher waren Trends zur Entwicklung des Arzneistoffvorkommens in der Elbe aus den bisherigen Ergebnissen nicht abzuleiten. Langfristig dürfte jedoch aufgrund des Anstiegs des durchschnittlichen Lebensalters und damit einhergehend der Zunahme chronischer Krankheiten in der Bevölkerung ein Anstieg der Verbrauchsmengen von Arzneistoffen und des Eintrags in die Umwelt erfolgen. Eine weitere Verbesserung der Abwasserreinigung könnte aber auch zur Verringerung des Arzneistoffeintrags in die Elbe führen.

Aus diesen Überlegungen ist ein mehrjähriges Untersuchungsprogramm essenziell, um

- detaillierte Ergebnisse zum Vorkommen und zur Verteilung von Arzneistoffen in der Elbe zu erhalten, die für eine Risikoabschätzung von großer Bedeutung sind,
- die Abbaudynamik von Arzneistoffen im Wasserkörper zu beschreiben,
- die Bedeutung des Arzneistoffeintrags aus Klärwerken und von Nebenflüssen für den Arzneistoffgehalt der Elbe abzuschätzen,
- die Bedeutung eines diffusen Eintrags aus der Landwirtschaft zu untersuchen,
- eine langjährige Entwicklung der möglichen Arzneistoffbelastung zu dokumentieren.

Von diesen Überlegungen ausgehend sollte ein zukünftiges Untersuchungsprogramm folgende Aspekte berücksichtigen

#### 4.3.1 Substanzspektrum

Aus den bisherigen Ergebnissen geht deutlich hervor, dass die Arzneistoffe hinsichtlich ihres Verteilungsmusters in Gewässern zu Gruppen zusammengefasst werden können. Als wichtige Ursache für ein unterschiedliches Verhalten wurde die Abbaubarkeit bzw. Persistenz der Substanzen identifiziert. Daneben könnte aber auch eine saisonal bedingte Verordnungshäufigkeit von Bedeutung sein. Für weitere Untersuchungen sollten jeweils charakteristische Vertreter aus folgenden Gruppen ausgewählt werden:

- Persistente Arzneistoffe, wie Carbamazepin, Clofibrinsäure, Metoprolol und Phenazon. Diese Stoffe, die saisonal unabhängig verbraucht werden, können nach BERTHOLD et al. (1998) als Leitsubstanzen für die Arzneistoffbelastung von Gewässern verwendet werden. Auch die Metamizol-Metaboliten AAA und FAA sollten weiter untersucht werden, da sie für den Gesamtarzneistoffgehalt der Elbe von großer Bedeutung waren. Ebenfalls sollten jodierte Röntgenkontrastmittel (z. B. Iopromid) unbedingt berücksichtigt werden, da diese Verbindungen jährlich im Tonnen-Maßstab verbraucht werden und eine extrem hohe Persistenz aufweisen. Ein Untersuchungsprogramm sollte außerdem exemplarisch die Arzneistoffe erfassen, die nach ersten Risikoabschätzungen ein Umweltrisiko darstellen (Metformin, Clofibrinsäure, Ethinylöstradiol,

verschiedene Desinfektionsmittelwirkstoffe). Durch Einbeziehung des lipophilen Arzneistoffs Diclofenac kann außerdem die Bedeutung einer Adsorption an Feststoffe für die Verteilung im Längsprofil der Flüsse geprüft werden.

Eine Untersuchung von Arzneistoffen, deren Verbrauch saisonal unterschiedlich ist, würde ermöglichen, den Einfluss der Verordnungshäufigkeit auf den Arzneistoffgehalt zu beurteilen. Hierzu könnten die gegen Erkältungskrankheiten eingesetzten Wirkstoffe Ambroxol, Bromhexin oder Xylometazolin oder die ausschließlich in der Humanmedizin verwendeten Antibiotika Penicillin und Erythromycin untersucht werden.

- Biologisch abbaubare Arzneistoffe, wie Ibuprofen und Paracetamol, da die Konzentrationsverteilung dieser Substanzen Aussagen über die Abbaudynamik im Flussverlauf ermöglicht.
- Überwiegend in der Viehwirtschaft eingesetzte Arzneistoffe, wie die Antibiotika Sulfamethoxazol, Trimethoprim, Ciprofloxacin, da sie eine Abschätzung der Bedeutung von Stoffeinträgen aus der Landwirtschaft ermöglichen.

#### 4.3.2 Messstellen

Bislang folgte die Auswahl der in den einzelnen Jahren beprobten Stationen keinem einheitlichen Schema. In weiteren Untersuchungen sollte die Arzneistoffkonzentration unbedingt über einen längeren Zeitraum jeweils an den gleichen Elbestationen bestimmt werden. Die Auswahl der Stationen sollte folgende Gesichtspunkte berücksichtigen.

- Repräsentative Stationen für einzelne Elbeabschnitte, um die Verteilung der Stoffe im Längsverlauf zu beschreiben und den Einfluss des Arzneistoffeintrags über die Nebenflüsse zu verdeutlichen (z. B. Quelle, Schmilka, Magdeburg, Schnackenburg, Geesthacht, Mündung)
- Stationen, die vom Abwassereintrag großer Klärwerke beeinflusst werden (z. B.

Klavary, Zehren, Seemannshöft, Grauerort)

- Nebenflüsse, die wesentlich zum Arzneistoffeintrag in die Elbe beitragen, z. B. Saale, Mulde, Moldau, Bilina, Havel. Die-

#### 4.3.3 Probenahmefrequenz

Die Untersuchungen sollten zunächst über einen Zeitraum von zwei bis drei Jahren im Abstand von zwei Monaten durchgeführt werden, um saisonale Einflüsse (z. B. unterschiedliche Verordnungsmenge oder Abbau-geschwindigkeit) auf die Konzentration von

#### 4.3.4 Probenmatrizes

Für die Bestimmung der Arzneistoffkonzentration sollten weiterhin Wasserproben analysiert werden, da die meisten Arzneistoffe auf Grund einer hohen Wasserlöslichkeit in der Wasserphase transportiert werden.

Arzneistoffe mit lipophilen Eigenschaften könnten auch an Schwebstoffe oder im Sediment gebunden sein (z. B. Carbamazepin, Diclofenac und Erythromycin). Einige Substanzen wurden bereits in Sedimenten der

se Ergebnisse könnten eventuell auch zu Frachtberechnungen herangezogen werden.

Arzneistoffen in der Elbe zu erfassen. Nach Auswertung der Ergebnisse dieser Messreihe könnten die Stationen festgelegt werden, die zur Dokumentation langfristiger Trends weiter beprobt werden sollten.

Weser nachgewiesen (ARGE WESER, 1999). Vor Standortuntersuchungen sollte aber im Labor geprüft werden, welche Arzneistoffe in nennenswertem Umfang an Schwebstoffe adsorbieren. Auf Grundlage dieser Ergebnisse sollte dann eine Analyse dieser Substanzen in schwebstoffbürtigen Sedimenten der Elbe erfolgen, um die Bedeutung des schwebstoffgebundenen Transportes von Arzneistoffen abzuschätzen zu können.

## 5 Zusammenfassung

Im vorliegenden Bericht werden Untersuchungen zum Vorkommen von Arzneistoffen in Elbe und Saale aus den Jahren 1998-2000 vorgestellt und diskutiert. Die Messkampagnen der Elbe wurden von der ARGE ELBE veranlasst. Nach orientierenden Untersuchungen im Jahre 1998 wurde die Elbe im Jahre 1999 von der Quelle bis zum Wehr Geesthacht und im Jahr 2000 bis in den Tidebereich hinein beprobt. Dabei wurden auch die Mündungsbereiche der wichtigsten Nebenflüsse berücksichtigt. Das Untersuchungsprogramm der Saale wurde im Jahre 2000 von dem UFZ-Leipzig/Halle durchgeführt, wobei ebenfalls die Mündungen der wichtigsten Nebenflüsse untersucht wurden. Die Wasserproben wurden auf insgesamt 48 Arzneistoffe und 13 Metaboliten untersucht, wobei das in den einzelnen Untersuchungen berücksichtigte Stoffspektrum unterschiedlich war.

Arzneistoffe waren in Elbe und Saale mit Ausnahme der Quelle ubiquitär verbreitet. Insgesamt wurden 24 Arzneistoffe und 6 Metaboliten verschiedener Indikationsgruppen nachgewiesen. Insbesondere Analgetika, Antirheumatika, Antibiotika und ein Antiepileptikum wurden in hoher Konzentration gefunden. Diese Arzneistoffe waren jeweils durch eine hohe Verbrauchsmenge gekennzeichnet, die für die Bundesrepublik Deutschland im Bereich von mehreren Tonnen pro Jahr lag.

Konzentration und Verteilung von Arzneistoffen in Elbe und Saale wurden stark von der Persistenz der Arzneistoffe beeinflusst. Die Konzentration persistenter Substanzen nahm von der Quelle bis zur Mündung zu. Auch statistische Berechnungen belegten diesen Zusammenhang. Die Auswertung der Daten durch eine multivariate Faktoranalyse zeigte, dass die Verteilung von persistenten Substanzen in beiden Flüssen hoch korreliert war.

Biologisch abbaubare Substanzen wiesen ein signifikant anderes Verteilungsmuster auf, das durch eine Abnahme der Konzentration auf der Fließstrecke infolge des biologischen Abbaus gekennzeichnet war. Trotz hoher Verbrauchsmengen wurden in der Elbe meist nur geringe Konzentrationen dieser Arzneistoffe gefunden (Ibuprofen und Paracetamol) oder sie waren nicht nachweisbar (Acetylsalicylsäure).

Die Verteilung von Diclofenac zeigte im Längsprofil große Konzentrationsunterschiede. Charakteristisch waren Flussabschnitte mit stark steigender bzw. sinkender Konzentration. Aufgrund der lipophilen Eigenschaften von Diclofenac wurde als mögliche Ursache für die Konzentrationsabnahme eine Elimination durch Adsorption an Schwebstoffe und anschließende Sedimentation mit dem Feststoff postuliert.

Die Arzneistoffverteilung im Längsverlauf zeigte, dass Arzneistoffe vor allem mit dem Abwasser kommunaler Klärwerke in Elbe und Saale eingebracht wurden. Da die meisten Arzneistoffe zu den schwer abbaubaren Xenobiotika zählen, werden sie bei der Abwasserreinigung nur unvollständig eliminiert und aufgrund ihrer polaren bzw. lipophilen Eigenschaften mit dem gereinigten Abwasser in die Flüsse eingetragen. Besonders kommunale Großklärwerke mit einer Leistung von mehr als 100.000 Einwohnerwerten waren wichtige Eintragsquellen. Industrielle Einleitungen bzw. ein diffuser Eintrag aus der Landwirtschaft hatten dagegen nur eine untergeordnete Bedeutung.

Die Ergebnisse für Saale und Elbe können wie folgt zusammengefasst werden:

In der **Saale** und der Mündung der Saale-Nebenflüsse wurde in der Regel ein höherer Arzneistoffgehalt als in der Elbe gefunden. Dies dürfte auf einen im Vergleich zur Elbe höheren Abwasseranteil der Saale zurückzu-

führen sein. Insbesondere Diclofenac (Medianwert: 184 ng/L) und Carbamazepin (Medianwert: 167 ng/L) waren in der Saale in hoher Konzentration vorhanden. Außerdem wurden die Analgetika Paracetamol, Phenazon, Isopropylphenazon, die Antirheumatika Fenoprofen, Ibuprofen und Naproxen, die Antibiotika Roxithromycin, Erythromycin und Sulfamethoxazol und der Lipidsenker-Metabolit Clofibrinsäure in mehr als der Hälfte der Proben nachgewiesen.

Als Eintragsquellen von Arzneistoffen in die Saale waren die Kläranlagen Klärwerkszweckverbände Sächsische Saale (Hof) und Selbitz sowie die Klärwerke Jena, Halle und Calbe von großer Bedeutung. Auch über die Nebenflüsse wurden Arzneistoffe in die Saale eingetragen. Besonders hohe Konzentrationen wiesen die Weiße Elster (KW Leipzig-Rosenthal, Plauen Gera) und die Ilm auf. Auch durch die Unstrut (KW Erfurt, Nordhausen, Mühlhausen) wurde die Arzneistoffkonzentration in der Saale erhöht.

Im Oberlauf der Saale wurde die Arzneistoffkonzentration durch das Talsperrensystem herabgesetzt. Auch die Ergebnisse einer Clusteranalyse bestätigten, dass die Stationen dieses Flussabschnittes nur gering belastet waren.

In der **Elbe** wurden insbesondere die persistenten Metaboliten von Metamizol in hoher Konzentration (bis zu 620 ng/L) gefunden. Für N-Acetyl-4-aminoantipyrin (AAA) und N-Formyl-4-aminoantipyrin (FAA) wurden Medianwerte von 245 ng/L bzw. 158 ng/L bestimmt. In geringerer Konzentration wurden die Analgetika Phenazon, Isopropylphenazon und Paracetamol nachgewiesen

(5-60 ng/L). Carbamazepin und einige Antibiotika wurde lediglich im Jahre 1998 an wenigen Stationen untersucht. Da Carbamazepin mit 65 ng/L den höchsten Medianwert dieser Messreihe aufwies, dürfte diese Substanz auch für die Elbe von Bedeutung sein.

Als Eintragsquellen von Arzneistoffen in die Elbe waren im Oberlauf die Klärwerke der Städte Hradec Kralove, Pardubice, Kolin, Usti, Dresden-Kaditz und Meißen, im Mittellauf die Klärwerke Schönebeck, Wittenberg und Magdeburg-Gerwisch und in der Tidelbe die Klärwerke Köhlbrandhöft/Dradenau (Hamburg), Stade und Hetlingen von Bedeutung.

Über die Nebenflüsse wurden beträchtliche Arzneistoffmengen in die Elbe eingetragen. Die Bilina war hoch mit Arzneistoffen belastet und war eine wichtige Eintragsquelle im Oberlauf. Der Eintrag von Moldau (Prag), Mulde, und Havel (Berlin) führte nur selten zu einer Konzentrationserhöhung von Arzneistoffen in der Elbe. Der Einfluss der Saale war dagegen deutlich ausgeprägt. Etwa 20 % der Wasserabflussmenge der Elbe bei Magdeburg stammen aus der Saale Daher hat dieser Nebenfluss einen erheblichen Anteil an der Arzneistoffkonzentration in der Elbe.

Da viele Arzneistoffe eine hohe Persistenz besitzen, erscheint in Anbetracht der wenigen bisher ermittelten toxikologischen Wirkungsschwellen für aquatische Organismen ein weiteres Monitoring der Arzneistoffkonzentration im Einzugsgebiet der Elbe dringend geboten.

## Danksagung

Wir danken U. Ehrhorn, Dipl.-Ing. J. Loeffler und Dipl.-Ing. M. Bergemann (Wassergütestelle Elbe, Hamburg) für die Mithilfe bei der Erstellung des vorliegenden Berichtes. Insbesondere danken wir G. Burghardt (Wassergütestelle Elbe) und Dipl.-Ing. J. Medek (Povodi Labe, Hradec Kralove) für die exzellente Organisation und Durchführung der Probenahme mit dem Hubschrauber.

Dr. S. Gärtner (Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit, Bonn) danken wir für die Durchsicht des Kapitels „Rechtliche Aspekte“.

S. Rohde (Sächsisches Landesamt für Umwelt und Geologie, Dresden), W. Bunnemann

(DREWAG, Stadtwerke Dresden GmbH) und P. Hohenblum (Umweltbundesamt, Wien) danken wir dafür, dass sie uns bisher unveröffentlichtes Datenmaterial zur Verfügung gestellt haben.

Prof. Dr. J. Oehlmann (Johann-Wolfgang-Göthe-Universität, Frankfurt a.M.), Dr. P. Friesel (Umweltbehörde Hamburg), Dr. U. Rohweder (Umweltbehörde Hamburg) und J. Koschorreck (Umweltbundesamt, Berlin) danken wir für wertvolle Informationen und Diskussionsbeiträge.

Herrn C. Zeine (Fa. Promochem, Wesel) sei für die CAS-Nummern einiger Metaboliten gedankt.

## 6 Literatur

- ABBAS, B. und W. KRATZ (2000): *Humanarzneimittel in der Umwelt, Erhebung von Humanarzneimittelmengen im Land Brandenburg 1999*, Landesumweltamt Brandenburg (Hrsg.), Studien- und Tagungsberichte, Potsdam.
- ABBAS, B.; I. LINKE und W. KRATZ (2000): Erhebung von *Arzneimittelwirkstoffen im Land Brandenburg. Brandenburgisches Symposium zur bodenschutzbezogenen Forschung am 22. Juni 2000 in Potsdam*. Landesumweltamt Brandenburg (Hrsg.), Studien- und Tagungsberichte Band 24, Potsdam, 25 S.
- AL-AHMAD, A.; F.D. DASHNER und K. KÜMMERER (1999): *Biodegradability of Cefotiam, Ciproflaxin, Meropenem, Penicillin G and Sulfamethoxazole and inhibition of waste water bacteria*. Arch. Environ. Toxicol., 37, S. 158-163.
- AMG (1998): Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz) vom 24. August 1976 (BGBl I S. 2445) in der Fassung der Bekanntmachung vom 11. Dezember 1998 (BGBl I S. 3586), zuletzt geändert durch das neunte Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 26. Juli 1999 (BGBl I S. 1666), geändert am 20. Juni 2002 (BGBl I S. 2076).
- ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR DIE REINHALTUNG DER ELBE (ARGE ELBE) (UNVERÖFFENTLICHT): *Daten der Hubschrauberprobung der Tideelbe vom 05. 11. 01*.
- ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR DIE REINHALTUNG DER ELBE (ARGE ELBE) (HRSG.) (2000): *Stoffkonzentrationen in mittels Hubschrauber entnommenen Elbewasserproben (1979 bis 1998)*. Eigenverlag, Hamburg, Wassergütestelle Elbe.
- ARBEITSGEMEINSCHAFT ZUR REINHALTUNG DER WESER (ARGE WESER) (HRSG.) (2000): *Wesergütebericht 1999*. Eigenverlag, Bremen, Wassergütestelle Weser im Niedersächsischen Landesamt für Ökologie.
- ARBEITSGEMEINSCHAFT RHEINHWASSERWERKE E.V. (ARW) (HRSG.) (1999): *Jahresbericht 1998*. 55. Bericht.
- ARBEITSGEMEINSCHAFT RHEINHWASSERWERKE E.V. (ARW) (HRSG.) (2001): *Jahresbericht 2000*. 57. Bericht.
- ARBEITSGEMEINSCHAFT WASSERWERKE BODENSEE-RHEIN (AWBR) (HRSG.) (2000): *Jahresbericht 2000*. 32. Bericht.
- ASTA MEDICA AG (2001): *Fachinformation Endoxan®*.
- ASTA MEDICA AG (2001a): *Fachinformation Holoxan®/Holoxan® Lösung 2g*.
- AVENTIS PHARMA(2000): *Sicherheitsdatenblatt Pentoxifyllin, 2000*.
- BACKHAUS, T. und L.H. GRIMME (1999): The toxicity of antibiotic agents to the luminescent bacterium *Vibrio fischeri*. *Chemosphere*, 38, S. 3291-3301.
- BAYER (1997): *Fachinformation Aspirin®*, September 1997, zitiert in: DVGW, 1999.
- BAUM, J. und E. HAIMERL (1983): *Abschätzung des Anteils von Problemstoffen im Haushalt und im häuslichen Abwasser, Teil I (Haushalt)*. Forschungsbericht für das Umweltbundesamt F + E 103 03 207.
- BERTHOLD, G.; P. SEEL; H. RÜCKERT; B. TOUS-SAINTE und T. TERNES (1998): *Beeinflussung des Grundwassers durch arzneimittelbelastete oberirdische Gewässer*. In: *Hessische Landesanstalt für Umweltschutz (Hrsg.) Arzneimittel in Gewässern. Risiko für Mensch, Tier und Umwelt?* HLFU Schriftenreihe Umweltplanung, Arbeits- und Umweltschutz, Nr. 254, Wiesbaden, S. 37-53.
- BIOCHEMIE GMBH, KUNDL (1999): *Sicherheitsdatenblatt Diclofenac-Natrium, 1999*.
- BLAC (BUND-LÄNDERAUSSCHUSS FÜR CHEMIKALIENSICHERHEIT) (1998): *Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung*. Umweltbehörde Hamburg, Amt für Umweltschutz.

- BLAC (BUND-LÄNDERAUSSCHUSS FÜR CHEMIKALIENSICHERHEIT) (1999): *Arzneimittel in der Umwelt, Konzept für ein Untersuchungsprogramm*. Umweltbehörde Hamburg, Amt für Umweltschutz.
- BMI (1985): *Künstliche Grundwasseranreicherung, Stand der Technik und des Wissens in der Bundesrepublik Deutschland*. Bundesminister des Innern (Hrsg.) Erich Schmidt Verlag, Berlin.
- BPI (BUNDESVERBAND DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE E.V., HRSG.) (2001): *Pharmadaten 2001*, Eigenverlag.
- BUNDESRAT (2002): *Beschluss des Bundesrates vom 22. 03. 02*. BAnz. Drucksache 1117/01 (Beschluss).
- BUSER, H.-R.; M.D. MÜLLER und N. THEOBALD (1998): Occurrence of the pharmaceutical drug Clofibric acid and the herbicide Mecoprop in various Swiss lakes and in the North Sea. *Environ. Sci. Technol.*, 32, S. 188-192.
- CALLEJA, M.C.; G. PERSOONE und P. GELADI (1993): *The predictive potential of a battery of ecotoxicological tests for human acute toxicity as evaluated with the first 50 MEIC chemicals*. *ATLA*, 21, S. 330-349.
- CHEMG (1994): Gesetz zum Schutz vor gefährlichen Stoffen (Chemikaliengesetz-ChemG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 25. Juli 1994 (BGBl I S. 1703; 1963; 2705), in der Neufassung nach wesentlicher Änderung (Umsetzung der Biozidrichtlinie) vom 27. Juni 2002 (BGBl. I, S. 2090).
- CLEUVERS, M. (2001): *Aquatische Ökotoxikologie von Arzneimitteln*. Vortrag auf der SETAC-Tagung in Berlin am 10. 09. 2001.
- CPMP (2001): Draft discussion paper on environmental risk assessment of non-genetically modified organisms (non-gmo) containing medicinal products for human use. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), 09. 02. 01, London.
- CSTEE (2001): Opinion on: Draft CPMP discussion paper on environmental risk assessment of medicinal products of human use (non-genetically modified organisms (non-gmo) containing, Scientific committee on toxicity, ecotoxicity and the environment (CSTEE), European Commission, Directorate General Health and Consumer Protection, expressed at the 24<sup>th</sup> CSTEE plenary meeting, Brussels, 12. June 2001.
- DAB (1997): *Auszug aus dem Kommentar zum Deutschen Arzneimittelbuch*, 7. Ergänzungslieferung.
- DELUPIS, DI G.D.; A. MACRI; C. CIVITAREALE und L. MIGLIORE (1992): *Antibiotics of zootechnical use: effects of acute high and low dosage contamination on Daphnia magna Straus*. *Aquatic Toxicol.*, 22, S. 53-60.
- DERKSEN, J.G.M.; G.M. VAN EIJNATTEN; J. LAHR; P. VAN DER LINDE und AGM KROHN (2001): *Milieu-effecten van humane geneesmiddelen. Aanwezigheid en risico's*. RI-ZA/RIWA-rapport 2001.051. Rijksinstituut voor Integraal Zotwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling, Leylystad, Niederlande.
- DER SPIEGEL (1996): *Pille im Brunnen, Arzneimittelrückstände belasten die Gewässer- neue Gefahr für Mensch und Tier?* DER SPIEGEL, 26, S. 154-155.
- DEUTSCHER VEREIN DES GAS- UND WASSERFACHES e.V. (1998): *Relevanz von Arzneimitteln, hormonell wirksamen Substanzen und Kosmetika in Gewässern*. Wasser-Information Nr. 54.
- DEUTSCHER VEREIN DES GAS- UND WASSERFACHES e.V. (1999): *Rückstände von Arzneimitteln in Wasserproben- Befunde und deren Bewertung aus der Sicht der Trinkwasserversorgung*, DVGW-Schriftenreihe Wasser Nr. 94.
- DREWAG- STADTWERKE DRESDEN GMBH (2001): *Pers. Mitteilung der Ergebnisse eines Sondermessprogramms durch W. Bunnemann an Herrn Dr. Stachel*.



- ELVERS, K.T. und S.J.L. WRIGHT (1995): *Anti-bacterial activity of the anti-inflammatory compound ibuprofen*. Lett. Appl. Microbiol., **20**, S. 82-84.
- ENDS (ENVIRONMENTAL AND DEVELOPMENT SERVICES FOR NGOS), zitiert in: EUROPEAN COMMISSION: *Pollutants in urban wastewater and sewage sludge*. Abschlussbericht bearbeitet von der I C. Consultants Ltd., London, Großbritannien ([http://europa.eu.int./comm/environment/sludge/sludge\\_pollutants.htm](http://europa.eu.int./comm/environment/sludge/sludge_pollutants.htm)) S. 150-172.
- EU (1965): *Richtlinie 65/65/EWG des Rates vom 26. Januar 1965 zur Angleichung der Rechts und Verwaltungsvorschriften über Arzneimittel* (ABl. Nr. L 22 vom 09. 02. 1965 S. 369/65), Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 96/39/EWG (Abl. L 214 vom 24. 08, 1993, S. 22).
- EU (1967): *Richtlinie 67/548/EWG des Rates vom 27. Juni 1967 zur Angleichung der Rechts und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe* (ABl. Nr. L 196 vom 16. 08. 1967 S. 1), Richtlinie zuletzt geändert in der 28. Anpassung durch die Richtlinie 2001/59/EG der Kommission (Abl. L 225 vom 21. 08. 2001, S. 1).
- EU (1981): *Richtlinie 81/852/EWG des Rates vom 28. September 1981 über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und tierärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Tierarzneimitteln* (ABl. L 317 vom 6.11.1981, S. 16. Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 1999/104/EG (ABl. L 3 vom 6.1.2000, S. 18)).
- EU (1990): *Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 des Rates vom 26. Juni 1990 zur Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für Tierarzneimittelrückstände in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs* (Abl. L 224, S. 1). Letzte Aktualisierung: Verordnung (EG) Nr. 1530/2002 des Rates vom 27. August 2002.
- EU (1992): *Richtlinie 92/18/EWG der Kommission vom 20. März 1992* (ABl. L 97 S. 1 zur Änderung der Richtlinie 81/852/EWG des Rates vom 28. September 1981 über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und tierärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Tierarzneimitteln (ABl. L 317 S. 16).
- EU (1992): *Richtlinie 92/27/EWG des Rates vom 31. März 1992 über die Etikettierung und die Packungsbeilage von Humanarzneimitteln* (Abl. L 113 vom 30. 04. 1992, S. 8).
- EU (1990): *Richtlinie 90/676/EWG des Rates vom 13. Dezember 1990 zur Änderung der Richtlinie 81/851/EWG betreffend Tierarzneimittel* (Abl. L 373 vom 31. 12, 1990, S. 15).
- EU (1993): *Verordnung (EWG) Nr. 793/93 des Rates vom 23. März 1993 zur Bewertung und Kontrolle der Umweltrisiken chemischer Altstoffe* (ABl. L 214 vom 05. 04.1993, S. 1).
- EU (1993): *Richtlinie 93/39/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 zur Änderung der Richtlinien 65/65/EWG, 75/318/EWG und 75/319/EWG betreffend Arzneimittel* (Abl. L 214 vom 24. 08, 1993, S. 22).
- EU (1993): *Richtlinie 93/40/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 zur Änderung der Richtlinien 81/851/EWG und 81/852/EWG zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedsstaaten über Tierarzneimittel* (Abl. L 214 vom 24. 08, 1993, S. 31).
- EU (1993): *Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates vom 22. Juli 1993 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln* (ABl. L 214 vom 24.8.1993, S. 1).
- EU (1994): *Verordnung (EG) Nr.1488/94 der Kommission vom 28. Juni 1994 zur Festlegung von Grundsätzen für die Bewertung der von Altstoffen ausgehenden Risiken für Mensch und Umwelt gemäß Verordnung (EWG) Nr. 793/93 des Rates* (ABl. L 161 vom 29. 06. 1994, S. 3).
- EU (2001): *Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemein-*

- schaftskodexes für Tierarzneimittel* (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 1).
- EU (2001): *Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel* (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67).
- EU (2002): *Verordnung (EWG) Nr. 1181/2002 des Rates vom 1. Juli 2002 zur Änderung des Anhangs I der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für Tierarzneimittelrückstände in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs* (Abl. L 172 vom 02. 07. 2002, S. 13).
- EU-ABFALLVERORDNUNG (1994): *Entscheidung 94/904/EG des Rates vom 22. Dezember 1994 über ein Verzeichnis gefährlicher Abfälle im Sinne von Artikel 1 Absatz 4 der Richtlinie 91/689/EWG über gefährliche Abfälle*, (ABl. Nr. L 356 vom 31.12. 1994 S. 14), ab 1. Januar 2002 durch Entscheidung 2000/532/EG ersetzt.
- EU-EUROPÄISCHE UNION (HRSG) (1996): *Environmental risk assessment for veterinary medicinal products other than GMO-containing and immunological products*. EMEA/CVMP/055/96, London.
- FAIGLE, J.W. UND K.F. FELDMANN (1982): *Carbamazepine – Biotransformation*. In: *Woodbury, D.M.; J.K. Penry; C.E. Pippenger (Hrsg): Antiepileptic drugs*. Raven Press, New York, S. 483-485.
- FEDESA (EUROPEAN FEDERATION OF ANIMAL HEALTH) (1997): *Pressemitteilung*, September 1997.
- FRIESEL, P. und U. ROHWEDER (1998): *Arzneimittel in Gewässern. Risiko für Mensch, Tier und Umwelt? Stellungnahme aus Sicht einer Landesbehörde*. In: *Hessische Landesanstalt für Umweltschutz (Hrsg.) HLFU Schriftenreihe Umweltplanung, Arbeits- und Umweltschutz*, Nr. 254, Wiesbaden, S. 83-87.
- GEW (1999): *Mitteilungen der Gas-, Elektrizitäts- und Wasserwerke Köln AG, Rheinuntersuchungsprogramm Köln, Jahresauswertung 1998*, Anhang in: ARW (1999).
- GEW (2001): *Mitteilungen der Gas-, Elektrizitäts- und Wasserwerke Köln AG, Rheinuntersuchungsprogramm Köln, Jahresauswertung 2000*, Anhang in: ARW (2001).
- GALVACHIN und S.E. KATZ (1994): *The Persistence of fecal-borne antibiotics in soil*. J. Assoc. Off. Anal. Chem. Int., 77, S. 481-485.
- GAERTNER, S. (1998): *Rechtliche Regelungen zu den Umweltauswirkungen von Arzneimitteln*. In: *Hessische Landesanstalt für Umweltschutz (Hrsg.) Arzneimittel in Gewässern. Risiko für Mensch, Tier und Umwelt? HLFU Schriftenreihe Umweltplanung, Arbeits- und Umweltschutz*, Nr. 254, Wiesbaden, S. 59-64.
- GefStoffV (1994): *Verordnung zum Schutz vor gefährlichen Stoffen (GefStoffV-Gefahrstoffverordnung) in der Neufassung vom 15. November 1999 (BGBl I S. 2233) zuletzt geändert am 20. Juli 2000 (BGBl. I, S. 1045)*.
- GLAESKE, G. (1998): *Arzneimittel in Gewässern - Risiko für Mensch, Tier und Umwelt? - Konsequenzen unter Berücksichtigung des Arzneimittelverbrauchs* In: *Hessische Landesanstalt für Umweltschutz (Hrsg.) Arzneimittel in Gewässern. Risiko für Mensch, Tier und Umwelt? HLFU Schriftenreihe Umweltplanung, Arbeits- und Umweltschutz*, Nr. 254, Wiesbaden, S. 97-104.
- GLAESKE, G. (2001): *Medikamente 2000 - Psychotrope und andere Arzneimittel mit Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential*, In: *Deutsche Hauptstelle gegen Suchtgefahren e.V. (Hrsg.): Jahrbuch Sucht 2002*, Neuland-Verlagsgesellschaft mbH, Geesthacht.
- GPM (2001): *Die Apotheke im Untergrund*. Greenpeace-Magazin, 05/01 ([http://www.greenpeace-magazin.de./archiv/hefte01/5\\_01/apotheke.html](http://www.greenpeace-magazin.de./archiv/hefte01/5_01/apotheke.html)).
- HALLING-SØRENSEN, B.; N. NIELSEN; P.F. LANSKY; F. INGERSLEV; H.C. HOLTEN LÜTZHØFT und S.E. JØRGENSEN (1997): *Occurrence, fate and effects of pharmaceutical*

- substances in the environment. – a review.* Chemosphere, 36, S. 357-393.
- HANISCH, B; B. ABBAS und W. KRATZ (2002): *Ökotoxikologische Bewertung von Humanarzneimitteln*, Landesumweltamt Brandenburg (Hrsg.), Studien- und Tagungsberichte Band 39, Potsdam.
- HARTMANN, A.; A.CD.ALDER, T. KNOLLER und R.M. WIDMER (1998): *Identification of fluoroquinolone antibiotics as the main source of umuC genotoxicity in native hospital wastewater.* Environ. Toxicol. Chem., 17, S. 377-382.
- HEBERER, T. (2002): *Occurrence, fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment.* Toxicol. Lett. 131, S. 5-17.
- HEBERER, T.; S. BUTZ und H.-J STAN (1995): *Analysis of phenoxy-carboxylic acids and other acidic compounds in tap, Ground, surface and sewage water at the low ppt-level.* Int. J. Environ. Anal. Chem., 58, S. 43-54.
- HEBERER, T.; U. DÜNNBIER; C. REILICH und H.-J STAN (1997): *Detection of drugs and drug metabolites in ground water samples of a drinking water treatment plant.* Int. J. Environ. Anal. Chem., 67, S. 113-124.
- HEBERER, T.; K. SCHMIDT-BÄUMLER und H.-J STAN (1998): *Occurrence and distribution of organic contaminants in the aquatic system in Berlin. Part I: Drug residues and other polar contaminants in Berlin surface and ground-water.* Acta Hydrochim. Hydrobiol., 26, S. 272-278.
- HEBERER, T. und H.-J STAN (1998): *Arzneimittelrückstände im aquatischen System.* Wasser und Boden, 50, S. 20-25.
- HEGEMANN, W. und K. BUSCH (2000): *Untersuchungen zum Abbau endokrin wirksamer Substanzen in Kläranlagen.* In: Wasserforschung e.V. Interdisziplinärer Forschungsverband (Hrsg.), Schriftenreihe Wasserforschung 6: Chemische Stressfaktoren in aquatischen Systemen, S. 199-208.
- HENSCHEL, K.-P.; A. WENZEL; M. DIEDRICH und A. FLIEDNER (1997): *Environmental hazard assessment of pharmaceuticals.* Regulatory Toxicology and Pharmacology, 25, S. 220-225.
- HEUMANN PHARMA GMBH (1999): *Fachinformation Bezafibrat Heumann.*
- HEUMANN PHARMA GMBH (1997): *Fachinformation Metoprolol® Heumann.*
- HIRSCH, R; T. A. TERNES, K. HABERER und K.-L. KRATZ (1996): *Nachweis von Betablockern und Bronchospasmolytika in der aquatischen Umwelt.* Vom Wasser, 87, S. 263-274.
- HIRSCH, R; T. A. TERNES, K. HABERER und K.-L. KRATZ (1999): *Occurrence of antibiotics in the aquatic environment.* The Science of the Total Environment, 225, S. 109-118.
- HIRSCH, R; T. A. TERNES, K. HABERER; A. MEHLICH; F. BALLWANZ und K.-L. KRATZ (1998): *Determination of antibiotics in different water components via liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry.* J. Chromatograph. A, 815, S. 213-223.
- HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH (1999): *Rulid® 300/ Rulid® Fachinformation, 1999.*
- HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH (1999): *Sicherheitsdatenblatt Metamizol-Na monohydrat, 1999.*
- HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH (1999): *Sicherheitsdatenblatt Propyphenazon, Version 1.1., 1999.*
- HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH (1999): *Roxithromycin Safety Data Sheet 2000.*
- HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH (2000): *Fachinformation Analgin®, 2000.*
- HOLM, J.V.; K. RÜGGE; P.L. BJERG und T.H. CHRISTENSEN (1995): *Occurrence and distribution of pharmaceutical organic compounds in the groundwater downgradient of a landfill (Grindsted, Denmark).* Environ. Sci. Technol., 29, S. 1415-1420.
- HOLTEN LÜTZHØFT, H.-C.; B. HALLING-SØRENSEN und S.E. JØRENSEN (1999): *Algal toxicity of antibacterial agents applied in Dan-*

- ish fish farming*. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 36, S. 1-6.
- HSDB-HAZARDOUS SUBSTANCES DATA BANK (2001), Produced by: US National Library of Medicine, Provided by: Canadian Centre of Occupational Health and Safety, Issue 2001-3 (August, 2001).
- IMS - INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE STATISTIK (1998): *Sonderstudie für das Umweltbundesamt Österreich: Arzneimittelsubstanzen in Österreich*, Wien.
- JAUCH, R; G. BOLZER; R. HAMMER und F.W. KOSS. (1978): *Ambroxol, Untersuchungen zum Stoffwechsel beim Menschen und zum qualitativen Nachweis in biologischen Proben* Arzneimittelforschung, 28, S. 904-911.
- JÜRGENS, M.D. und A.C. JOHNSON (1999): *Das potentielle Verhalten von Steroidöstrogenen in Flüssen*, In: *Oehlmann, Markert (Hrsg.) Ökotoxikologie- Ökosystemare Ansätze und Methoden*. Ecomed Verlagsgesellschaft AG Co.KG, S. 527-537.
- KALBFUS, W. und W. KOPF (1997): *Ansätze zur Ökotoxikologischen Bewertung von Pharmaka in Oberflächengewässern*. 51. Fachtagung, Bayerisches Landesamt für Wasserwirtschaft, 1996, München.
- KEHRMANN, K. (1983): *Chemisierung des Hausmülls, deren ökologische Folgen und Sammlung problematischer Abfälle aus Haushalten*. Loccumer Prot., 13, S. 309-322.
- KNOLL (1995): *BASF Pharma data sheet: Ibuprofen*. Issue/revision data 6/4/95. Knoll Pharmaceuticals, Nottingham, England.
- KÖLNER STADT ANZEIGER (1995): *Die Männlichkeit ist in Gefahr*. Kölner Stadt Anzeiger, 08. 07. 95.
- KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN (2001): *Weissbuch- Strategie für eine zukünftige Chemikalienpolitik*, KOM(2001) 88 endgültig.
- KOPF, W. (1997): *Wirkung endokriner Stoffe in Biotests mit Wasserorganismen..* Münchener Beiträge zur Abwasser-, Fischerei- und Flussbiologie. Band 50, Stoffe mit endokriner Wirkung im Wasser.
- KOSCHORRECK, J. (2003): *Pers. Mitteilung per e-mail vom 22.01.03*
- KOSTNER, K.M. (1988): *Lipidsenkerstrategie mit Statinen*. Österreichische Apotheker-Zeitung, 52/19, S. 904-908.
- KÜMMERER, K. (2000): *Abbau von Arzneimitteln in Testsystemen und Möglichkeiten zur Emissionsreduktion*. In: Wasserforschung e.V. Interdisziplinärer Forschungsverband (Hrsg.), Schriftenreihe Wasserforschung 6: Chemische Stressfaktoren in aquatischen Systemen, S. 165-178.
- KÜMMERER, K. (2001): *Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources - a review*. Chemosphere, 45, S. 957-969.
- KÜMMERER, K. (Hrsg.) (2001): *Pharmaceuticals in the environment- fate, effects and risks*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1. Aufl.
- KÜMMERER, K.; H. AL-AHMAD und V. MERSCH-SUNDERMANN (2000): *Biodegradability of some antibiotics, elimination and their genotoxicity and affection of waste-water bacteria in a simple test*. Chemosphere, 40, S. 701-710.
- LANZKY, P.F. und B. HALLING-SØRENSEN (1997): *The toxic effect of the antibiotic metronidazole on aquatic organisms*. Chemosphere, 35, S. 2553-2561.
- LAU (LANDESAMT FÜR UMWELTSCHUTZ) BADEN-WÜRTTEMBERG (2000): *Arzneimittelrückstände und endokrin wirkende Stoffe in der aquatischen Umwelt*, Bd. 8, 1. Aufl..
- LILIUS, H.; B. ISOMAA und T. HOLMSTRÖM (1994): *A comparison of the toxicity of 50 reference chemicals to freshly isolated rainbow trout hepatocytes and Daphnia magna*. Aquatic Toxicol., 30, S. 47-60.
- LINKE, I. und W. KRATZ (2001): *Tierarzneimittel in der Umwelt, Erhebung von Tierarzneimittelmengen im Land Brandenburg für den Zeitraum von Juli 1998 bis Juni 1999*, Landesumweltamt Brandenburg (Hrsg.),

- Studien- und Tagungsberichte Band 29, Potsdam.
- MARTINDALE, W (1997): *Ibuprofen – the complete drug reference.*, K. Parfitt (Hrsg.) 32. Aufl.
- MCARDELL, C. S.; A.C.ALDER; E.M. GOLET; E. MOLNAR; N.S. NIPALES und W. GIGER (2002): *Antibiotika: Kehrseite der Medaille.* EAWAG news 53, S. 21-23.
- MEDPHANO-ARZNEIMITTEL GMBH (1994): *Fachinformation Analgin®*, Dezember 1994.
- MEYER, M.T.; J.E. BUMGARTNER, J.V. DAUGHTRIDGE, D. KOLPIN und E.M. THURMAN (2000): *Occurrence of antibiotics in liquid wastes and confined animal feeding operations and in surface and ground water.* Tagung U.S. Geological Survey Effect of Animal Feeding Operations on Hydrologic Resources and the Environment, Fort Collins, Colorado, 30.08-01.09.1999.
- MÖHLE, E.; C. KEMPTNER; A. KERN; J.W. METZGER (1999): Untersuchungen zum Abbau von Pharmaka in kommunalen Kläranlagen mit HPLC-Elektrospray-Massenspektrometrie. *Acta hydrochim hydrobiol.*, 27, S. 430-436.
- MONS, M.N.; J. VAN GENDEREN und A.M. VAN DIJK-LOOIJARD (2000): *Inventory of the presence of pharmaceuticals in Dutch water.* Abschlussbericht des Projektes von Vewin, RIWA und KIWA , Nieuwegein, Niederlande.
- MUTSCHLER, E.; GEISSLINGER, G.; H.K. KROEMER und M. SCHÄFER-KORTING (2001): *Mutschler, Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.* 8. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- NEYE, H. (2001): *Hormone im Fluss.* Pharmazeutische Zeitung online-Ausgabe, GOVI-Verlag, (<http://www.pharmazeutischezeitung.de/pza/2001-49/pharm2.htm>).
- OECD (1992): *OECD-Guideline for testing of chemicals (302B): Zahn-Wellens/EMPA Test*, OECD.
- OEHLMANN, J. (2002): *Persönliche Mitteilung*, per E-Mail am 15. 07. 2002.
- PIETSCH, J.; S. ROHDE; W. SCHMIDT und R. KAHL (2001): *Pharmazeutische Wirkstoffe in Kläranlagenabläufen im Freistaat Sachsen und deren Auswirkungen auf die Beschaffenheit von Oberflächengewässern.* Poster auf dem 10. Magdeburger Gewässerschutzseminar, Spindleruv Mlyn (CZ), 22.10.-25.10.2002.
- PURDOM, C.E.; P.A. HARDIMAN, V.J. BYE, N.C. ENO; C.R. TYLER und J.P. SUMPTER (1994): *Estrogenic effects of effluents from sewage treatment works.* *Chem. Ecology*, 8, S. 275-285.
- RATIOPHARM GMBH (2000): *Fachinformation Fenofibrat-ratiopharm®*.
- RICHARDSON, M.L. und J.M. BOWRON (1985): *The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment.* *J. Pharm. Pharmacol.*, 37, S. 1-12.
- RIPPEN, G. (HRSG.) (1990): *Handbuch Umweltchemikalien, Stoffdaten – Prüfverfahren - Vorschriften.* Ecomed – Loseblatt-Ausgabe, 3. Auflage, 1990, Bd. 4-8.
- ROHWEDER, U. (2002): *Pers. Mitteilung am 14. 05. 02.*
- ROGERS, H.R. (1996): Sources, behavior and fate of organic contaminants during sewage treatment and in sewage sludge. *The Science of the Total Environment*, 185, S. 3-26.
- RÖMBKE, J.; T. KNACKER und P. STAHLSCHMIDT-ALLNER (1996): *Umweltprobleme durch Arzneimittel – Literaturstudie.* Umweltbundesamt, Texte 60/96, Berlin.
- ROTE LISTE® (2002): *Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte) des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI), des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA), des Bundesfachverbandes der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH) und des Deutschen Generikaverbandes e.V., Hrsg: Rote Liste ® Service GmbH, Frank-*

- furt/Main, ECV, Editio Cantor Verlag GmbH, Aulendorf.
- SACHER F. und H.-J. BRAUCH (2000): *Arzneimittel im Rheinstromgebiet*. 16. Arbeitstagung der IAWR (Internationale Arbeitsgemeinschaft der Wasserwerke im Rheineinzugsgebiet), Die Trinkwasserversorgung auf dem Weg ins 3. Jahrtausend, Stuttgart 11.-12. 05. 2000, S. 131-140.
- SACHER, F.; E. LOCHOW, D. BETHMANN und H.J. BRAUCH (1998): *Vorkommen von Arzneimittelwirkstoffen in Oberflächengewässern*. Vom Wasser 90, 233-243.
- SATTELBERGER, R. (1999): *Arzneimittelrückstände in der Umwelt – Bestandsaufnahme und Problemdarstellung*. Umweltbundesamt Österreich (Hrsg.), Umweltbundesamt GmbH, Wien, R-162.
- SCHÄFERS, C.; A. WENZEL; A. SCHMITZ und W. BÖHMER (2001): *Effects of xenoestrogens on the life cycle of fish*. Fraunhofer Institut für Umweltchemie und Ökotoxikologie IUCT, Poster auf dem Second Status Seminar *endocrine disruptors*, Berlin 2.-4. April 2001.
- SCHERING AG PHARMA (1993): *Fachinformation Progyrol® C*.
- SCHECKER, J.; A. AL-AHMAD; M. BAUER; H. ZELLMANN und K. KÜMMERER (1998): *Elimination des Zytostatikums Ifosfamid während der simulierten Zersetzung von Hausmüll im Labormaßstab*. UWSF-Z. Umweltchemie und Ökotoxikologie, 10, S. 339-344.
- SCHMID, J. (1987): *Assay of Ambroxol in biological fluids by capillary gas-liquid chromatography*. J. Chromatogr., 414, S. 65-75.
- SCHMIDT, R. und R. BROCKMEYER (2002): *Vorkommen und Verhalten von Expektorantien, Analgetika und Xylometazolin und deren Metaboliten in Gewässern und bei der Uferfiltration*. Vom Wasser, 98, S. 37-54.
- SCHÜÜRMAN, G. (2001): *Stoffeigenschaften zu 57 Arzneimittel-Inhaltsstoffen*, Umweltforschungszentrum Leipzig-Halle, GmbH, Sektion Chemische Ökotoxikologie, schriftliche Mitteilungen an das Landesumweltamt Brandenburg vom 18.09.2001 und 12.12.2001, zitiert in: HANISCH et al., 2002.
- SCHWABE, U. und D. PAFFRATH (HRSG.) (2001): *Arzneiverordnungsreport 2001*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
- SCHWEINFURTH, H.; R. LÄNGE; H. MIKLAUTZ und G. SCHAUER (1997): *Umweltverhalten und aquatische Toxizität von Ethinylöstradiol*. In: *Bayrisches Landesamt für Wasserwirtschaft (Hrsg.): Stoffe mit endokriner Wirkung im Wasser*, Oldenbourg Verlag, München.
- SEILER, R.L.; S.D. ZAUGG; J.M. THOMAS und D.L. HOWCROFT (1999): *Caffeine and pharmaceuticals as indicators of waste water contamination in wells*. Ground Water, 37, S. 405-410.
- SYRACUSE SCIENCE CENTER (SRC) (2002): *Experimental octanol/water partition coefficients (log K<sub>ow</sub>)* (<http://esc.syrres.com/~escl/kowexpdb.htm>).
- SISTOVARIS, N. und W. POLA (1983): *The thin-layer chromatographic determination of major metamizol metabolites in serum and urine*. J. Chromatogr., 274, S. 289-298.
- SMUL = SÄCHSICHES STAATAMINISTERIUM FÜR UMWELT UND LANDWIRTSCHAFT (2001): *Messungen und Auswertungen zu ausgewählten Arzneimittelinhaltsstoffen in bedeutenden kommunalen Abwassereinleitungen im Freistaat Sachsen*. Werkvertrag mit dem Technologiezentrum (TZW) Außenstelle Dresden.
- STADAPHARM GMBH (2000): Schriftliche Mitteilung der Fa. STADA an das Landesumweltamt Brandenburg vom 17. 01. 2000, zitiert in: HANISCH et al., 2002
- STADAPHARM GMBH (1997): *Fachinformation Clofibrat Stada® 500, 1997*.
- STAN, H.-J.; T. HEBERER und M. LINCKERHÄGNER (1994): *Vorkommen von Clofibrinsäure im aquatischen System – Führt die therapeutische Anwendung zu einer Belastung von Oberflächen-, Grund- und Trinkwasser?* Vom Wasser, 83, S. 57-68.

- STAN, H.-J. und M. LINKERHÄGNER (1992): *Identifizierung von 2-(4-Chlorphenoxy)-2-Methylpropionsäure im Grundwasser mittels Kapillar-Gaschromatographie mit Atomemissionsdetektion und Massenspektrometrie*. Vom Wasser, 79, S. 75-88.
- STEGER-HARTMANN, T.; R. LÄNGE und H. SCHWEINFURTH (1998): Umweltverhalten und ökotoxikologische Bewertung von Iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln. Vom Wasser, 91, S. 185-194.
- STEGER-HARTMANN, T.; K. KÜMMERER und A. HARTMANN (1997): *Biological degradation of cyclophosphamide and its occurrence in sewage water*. Ecotoxicol. Environ. Saf., 36, S. 174-179.
- STIERLIN, H. und J.W. FAIGLE (1979): *Biotransformation of diclofenac sodium (Voltaren®) in animals and man. II. Quantitative determination of the unchanged drug and principal phenolic metabolites, in urine and bile*. Xenobiotica 9, S. 611-621.
- STUER-LAURIDSEN, F.; M. BIRKVED; L.P. HANSEN; H.C. HOLTEN LÜTZHØFT und H.C. HALLING-SØRENSEN (2000): *Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use*. Chemosphere, 40, S. 783-793.
- STUER-LAURIDSEN, F.; L. HANSEN; M. BIRKVED; J. KJØLHOLT und S. MIKKELSEN (2002): *Literaturudredning vedrørende human medicin i miljøet*. Abschlussbericht zum Miljøprojekt Nr. 661, Miljøstyrelsen.
- STUMPF, M.; T.A. TERNES, R.-D. WILKEN, S.V. RODRIGUES und W. BAUMANN (1999): *Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil*. The Science of the Total Environment, 225, S. 135-141.
- STUMPF, M.; T.A. TERNES, K. HABERER; P. SEEL und W. BAUMANN (1996): *Nachweis von Arzneimittelrückständen in Kläranlagen und Fließgewässern*. Vom Wasser, 86, S. 291-303.
- STMLU-BAYRISCHES STAATSMINISTERIUM FÜR LANDESENTWICKLUNG UND UMWELTFRAGEN (2001) Sachstandsbericht von Staatsminister Dr. W. Schnappauf an den bayerischen Landtag betreffend der *Beschlüsse des Bayerischen Landtags vom 24.11.1999, Drucksache 14/2256, und vom 02.02.2000, Drucksache 14/2725 betreffend: Zwischenbericht Antibiotika und deren Abbauprodukte in Kläranlagen und Oberflächengewässern sowie Antibiotika (Resistenzen II.)*.
- SÜDDEUTSCHE ZEITUNG (1998): *Die Apotheke im Wasserhahn, zwei Drittel einer Probenserie im Rhein-Main-Gebiet mit Medikamenten verunreinigt, heftige Kritik des Umweltbundesamtes*. Süddeutsche Zeitung Nr. 135, 16. 06. 1998, S. V/29.
- TALLY, F.P. und C.E. SULLIVAN (1981): *Metronidazole: in vitro activity, pharmacology and efficacy in anaerobic bacterial infections*. Pharmacotherapy, 1, S. 28-38.
- TERNES, T.A. (1998): *Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers*. Wat. Res., 32, S. 3245-3260.
- TERNES, T.A. (2000a): *Pharmaceuticals: Occurrence in rivers, groundwater and drinking water*. In: *International Seminar: Pharmaceuticals in the environment*. Technological institute, Section of Environmental Technology, Brussels, 2000.
- TERNES, T.A. (2000b): *Abbau und Verhalten von Pharmaka in aquatischen Systemen*. In: *IFV Wasserforschung e.V. (Hrsg.) Chemische Stressfaktoren in aquatischen Systemen*, Symposium am 13. und 14. April 2000 in Berlin, Schriftenreihe Wasserforschung, Nr. 6, Berlin, S. 23-34.
- TERNES, T.A.; R. HIRSCH; J. MÜLLER und K. HABERER (1998a): *Methods for the determination of neutral drugs as well as betablockers and  $\beta_2$ -Sympathomimetics in aqueous matrices using GC/MS and LC/MS/MS*. Fresenius J. Anal. Chem., 362, S. 329-340.
- TERNES, T.A.; M. STUMPF; B. SCHUPPERT und K. HABERER (1998b): *Simultane Bestimmung von Antiseptika, und sauren Pharmaka in Abwasser und Fließgewässern*. Vom Wasser, 90, S. 295-309-340.
- TERNES, T.A.; R. HIRSCH; M. STUMPF, T. EGERT, B. SCHUPPERT und K. HABERER (1999): *Nachweis und Screening von Arznei-*

*mittelrückständen, Diagnostika und Antiseptika in der aquatischen Umwelt.* Abschlussbericht des ESWE-Institutes für Wasserforschung und Wassertechnologie GmbH zum Forschungsvorhaben 02WU9567/3 des BMBF.

THOMULKA, K.W.; D.J. MCGEE und J.M. LANGE (1993): *Detection of biohazardous materials in water by measuring bioluminescence reduction with the marine organism Vibrio fischeri.* J. Environ. Sci. Health, A28, S. 2153-2166.

TODT, P.A. und E.M. SORKIN (1988): *Diclofenac sodium – A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy.* Drugs 35, S. 244-285.

TZW-MITTEILUNGEN (1997): *Jahresbericht 1996.*

UMWELTBEHÖRDE HAMBURG (1997), zitiert in BLAC (1999).

UMWELTBUNDESAMT WIEN (UBA) (2002): *Pers. Mitteilung an die ARGE Elbe durch P. Hohenblum.*

US EPA (1999): *Search in ecotoxicology database system (US EPPAA MED-Duluth):*  
<http://www.epa.gov/medecotx/ecotox/home.htm>.

VICH (2000): *Guideline on environmental impact assessment (Eis) for veterinary medicinal products, Phases I.* VICH Steering committee, published by the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), 30. 06. 00, London.

VISTAVERDE (2002): *Umweltamt warnt: Medikamenten-Cocktail aus dem Wasserhahn.* Vistaverde news – Wissenschaft & Technik, 27. 06. 02,  
([http://www.vistaverde.de./news/Wissenschaft/0206/27\\_arznei-wasser.htm](http://www.vistaverde.de./news/Wissenschaft/0206/27_arznei-wasser.htm)).

WEBB, S.F. (2000): *Risk assessment approaches for pharmaceuticals.* In: International Seminar: Pharmaceuticals in the environment, Technological Institute, Section on Environmental Technology, Brüssel, 2000, zitiert in: CSTEE (2001).

WILKEN, R.-D. und TH. TERNES (2002): *Indikatoren für einen notwendigen Wandel-*

*Gesundheitsvorsorge. Von Medikamenten, Hormonen und alltäglichen Chemikalien, die wir für unsere Gesundheit und unser Wohlbefinden verwenden und auch wieder abgeben.* Vortrag beim Zweiten Wellingsbüttler Gespräch am 06. 06. 02 in Hamburg.

WOLLENBERGER, L.; B. HALLING-SØRENSEN und K.O. KUSK (2000): *Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to Daphnia magna.* Chemosphere, 40, S. 723-730.

ZUCCATO, E.; D. CALAMARI, M. NATANGELO und R. FANELLI (2000): *Presence of therapeutic drugs in the environment.* The Lancet 355, S. 1789-1790.





# ANHANG

- ◆ Strukturformeln
- ◆ Analysemethoden
- ◆ Rohdaten-Tabellen
- ◆ Abbildungen zur  
Arzneistoffverteilung



# Tabellenverzeichnis

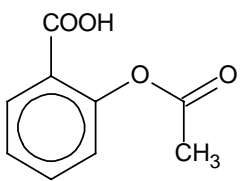
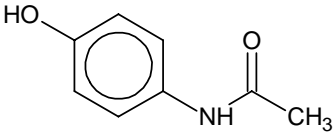
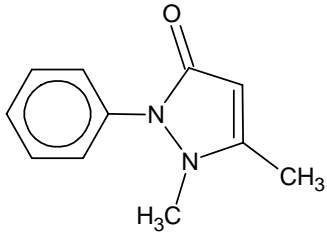
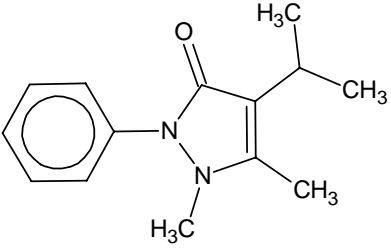
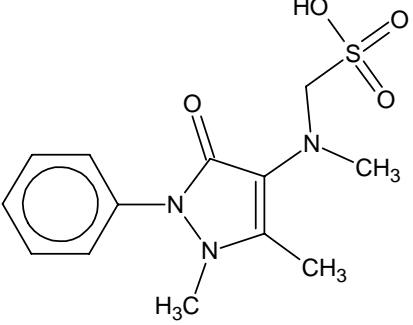
- Tab. A 1 Analgetika: Name, Handelspräparate, chemische Struktur und CAS-Nummer, Verwendung in der Human(♂)- bzw. Veterinär(♂)-Medizin
- Tab. A 2 Analgetika-Metbolite: Name, chemische Struktur und CAS-Nummer
- Tab. A 3 Antirheumatika und Metabolite: Name, Handelspräparate, chemische Struktur und CAS-Nummer, Verwendung in der Human(♂)- bzw. Veterinär(♂)-Medizin
- Tab. A 4 Antibiotika: Name, Handelspräparate, chemische Struktur und CAS-Nummer, Verwendung in der Human(♂)- bzw. Veterinär(♂)-Medizin
- Tab. A 5 Antiepileptikum<sup>1</sup>, Antiparasitika<sup>2</sup> und Antimykotika<sup>3</sup>: Name, Handelspräparate, chemische Struktur und CAS-Nummer, Verwendung in der Human(♂)- bzw. Veterinär(♂)-Medizin
- Tab. A 6 Betablocker: Name, Handelspräparate, chemische Struktur und CAS-Nummer, Verwendung in der Human(♂)- bzw. Veterinär(♂)-Medizin
- Tab. A 7 Diuretikum und Metabolit: Name, Handelspräparate, chemische Struktur und CAS-Nummer, Verwendung in der Human(♂)- bzw. Veterinär(♂)-Medizin
- Tab. A 8 Bronchospasmolytika Name, Handelspräparate, chemische Struktur und CAS-Nummer, Verwendung in der Human(♂)- bzw. Veterinär(♂)-Medizin
- Tab. A 9 Expektorantien und Metabolite Name, Handelspräparate, chemische Struktur und CAS-Nummer, Verwendung in der Human(♂)- bzw. Veterinär(♂)-Medizin
- Tab. A 10 Lipidsenker und Metabolite: Name, Handelspräparate, chemische Struktur und CAS-Nummer, Verwendung in der Human(♂)- bzw. Veterinär(♂)-Medizin
- Tab. A 11 Parasympathomimetikum<sup>1</sup>, Hormon<sup>2</sup>: Name, Handelspräparate, chemische Struktur und CAS-Nummer, Verwendung in der Human(♂)- bzw. Veterinär(♂)-Medizin
- Tab. A 12 Antisymphathonikum<sup>1</sup>, Sympathomimetika<sup>2</sup>, und ein Vasodilator<sup>3</sup>: Name, Handelspräparate, chemische Struktur und CAS-Nummer, Verwendung in der Human(♂)- bzw. Veterinär(♂)-Medizin
- Tab. A 13 Zytostatika: Name, Handelspräparate, chemische Struktur und CAS-Nummer, Verwendung in der Human(♂)- bzw. Veterinär(♂)-Medizin
- Tab. A 14 Arzneistoffe in der Elbe und im Mündungsbereich von Nebenflüssen im Jahr 1998, alle Angaben in ng/L, <BG = unterhalb der analytischen Bestimmungsgrenze, n.n. = nicht nachweisbar, Nachweisgrenze = BG/2
- Tab. A 15 Arzneistoffe in der Elbe und im Mündungsbereich von Nebenflüssen im Jahr 1999, alle Angaben in ng/L, <BG = unterhalb der analytischen Bestimmungsgrenze, n.n. = nicht nachweisbar, Nachweisgrenze = BG/2
- Tab. A 16 Arzneistoffe in der Elbe und im Mündungsbereich von Nebenflüssen im Jahr 2000, alle Angaben in ng/L, <BG = unterhalb der analytischen Bestimmungsgrenze, n.n. = nicht nachweisbar, Nachweisgrenze = BG/2
- Tab. A 17 Arzneistoffe in Elbe, Saale den Mündungen von Saale-Nebenflüssen im Jahr 2000, Alle Angaben in ng/L, n.n. = nicht nachweisbar, – = Ergebnis liegt nicht vor

## Abbildungsverzeichnis

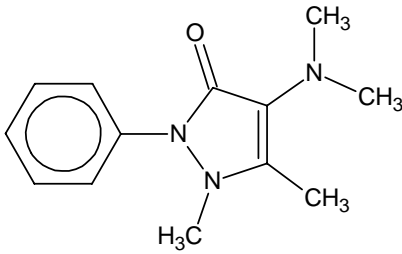
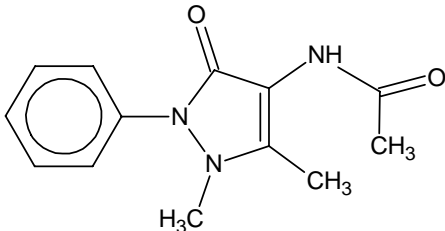
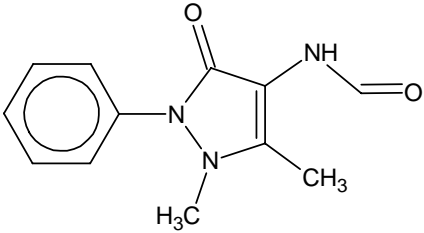
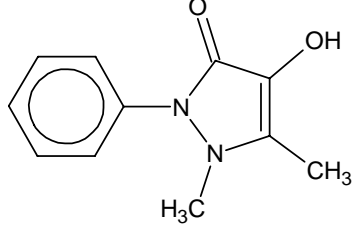
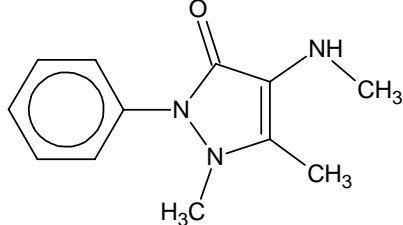
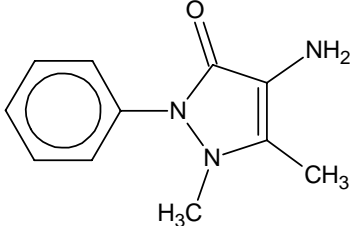
- Abb. A 1 Verteilung von Arzneistoffen des ersten Faktors im Längsprofil der Saale von der Quelle bis zur Mündung und in den Mündungsbereichen verschiedener Nebenflüsse im Jahr 2000, A= Carbamazepin, B= Roxithromycin C= Phenazon, D= Metoprolol und E= Sulfamethoxazol, n.b. = nicht bestimmt.
- Abb. A 2 Verteilung von Arzneistoffen des zweiten Faktors im Längsprofil der Saale von der Quelle bis zur Mündung und in den Mündungsbereichen verschiedener Nebenflüsse im Jahr 2000, A= Ibuprofen, B= Clofibrinsäure, n.n. = nicht nachweisbar.
- Abb. A 3 Verteilung von Diclofenac (Merkmale des ersten und zweiten Faktors) im Längsprofil der Saale von der Quelle bis zur Mündung und in den Mündungsbereichen verschiedener Nebenflüsse im Jahr 2000, n.n. = nicht nachweisbar.
- Abb. A 4 Verteilung von Fenofibrat (geringe Ladung auf beiden Faktoren) im Längsprofil der Saale von der Quelle bis zur Mündung und in den Mündungsbereichen verschiedener Nebenflüsse im Jahr 2000, n.n. = nicht nachweisbar.
- Abb. A 5 Verteilung von Arzneistoffen mit geringer Zahl von Positivbefunden im Längsprofil der Saale von der Quelle bis zur Mündung und in den Mündungsbereichen verschiedener Nebenflüsse im Jahr 2000, A= Fenoprofen, B= Ketoprofen, C= Gemfibrozil, n.b. = nicht bestimmt, n.n. = nicht nachweisbar.
- Abb. A 6 Konzentration von Arzneistoffen und Metaboliten in der Elbe vor ( = Strom-km 287) und nach Einmündung der Saale ( = Strom-km 291 und 318), dargestellt durch graue Säulen. Die schwarze Säule zeigt die Konzentration in der Saalemündung, Faktor 1 = Metoprolol (1A), Carbamazepin (1B), Phenazon (1C), Roxithromycin (1D), Sulfamethoxazol (1E), Faktor 1+2 = Diclofenac, Faktor 2 = Ibuprofen (2A), Clofibrinsäure (2B), kein Faktor Fenofibrat (0).
- Abb. A 7 Verteilung von Arzneistoffen des ersten Faktors im Längsprofil der Elbe von der Quelle bis nach Geesthacht und in den Mündungsbereichen verschiedener Nebenflüsse im Jahr 1999, A= N-Acetyl-4-aminoantipyrin (AAA), B= N-Formyl-4-aminoantipyrin (FAA), C= Isopropylphenazon, n.n. = nicht nachweisbar, <50 = unterhalb der analytischen Bestimmungsgrenze von 50 ng/L.
- Abb. A 8 Verteilung von Isopropylphenazon, Faktor 1 (A) und Fenoprofen, Faktor 2 (B) im Längsprofil der Elbe von der Quelle bis nach Seemannshöft und in den Mündungsbereichen verschiedener Nebenflüsse im Jahr 2000, n.n. = nicht nachweisbar.

# Anhang

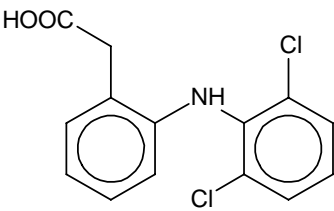
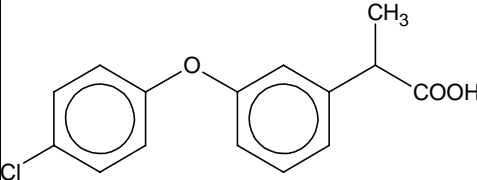
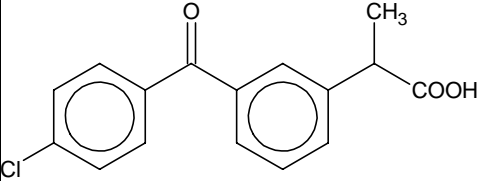
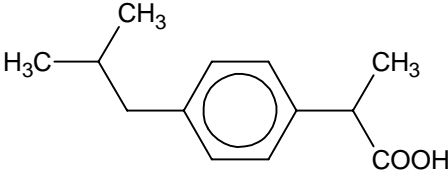
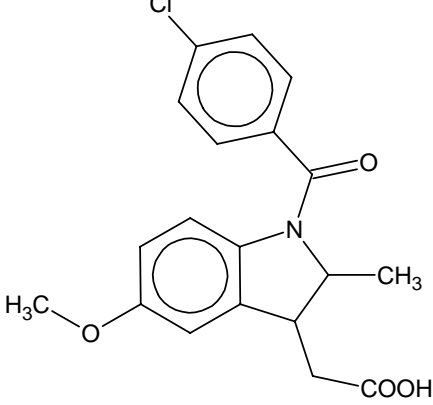
Tab. A 1 Analgetika: Name, Handelspräparate, chemische Struktur und CAS-Nummer, Verwendung in der Human(♂)- bzw. Veterinär(🐕)-Medizin

Name	Handelspräparat (eingetragenes Warenzeichen)	Chemische Struktur	CAS-Nummer und ♂ / 🐕
Acetylsalicylsäure	Alka-Seltzer®, Aspirin®, ASS von ct; ASS Hexal®, Godamed®, ASS-ratiopharm®, ASS STADA®, u.a.		50-78-2 ♂ 🐕
Paracetamol (Acetaminophen)	Ben-u-ron®, Captin®, Enelfa®, Paracetamol Heumann, Paracetamol-ratiopharm®, u.a.		103-90-2 ♂
Phenazon (Antipyrin)	Aequiton®-P; Migräne-Kranit®, Ottalgan®, Titralgan®, u.a.		60-80-0 ♂ 🐕
Isopropylphenazon (Propyphenazon)	Demex®, Eufibron®, Isoprochin® P, u.a.		479-92-5 ♂
Metamizol (Dipyrone)	Analgin®, Berlosin®, METAMIZOL-PUREN®, Novalgin®, Novaminsulfon-ratiopharm® u.a.		68-89-3 ♂ 🐕

**Tab. A 2 Analgetika-Metbolite: Name, chemische Struktur und CAS-Nummer**

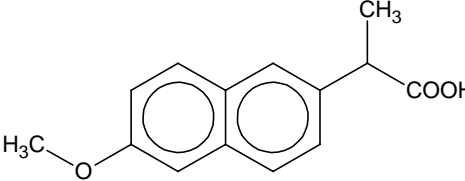
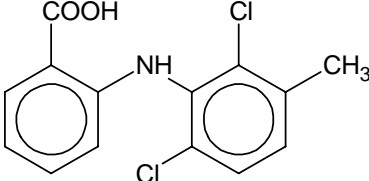
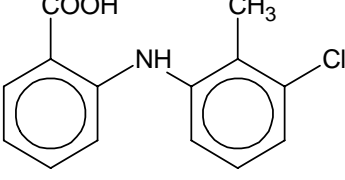
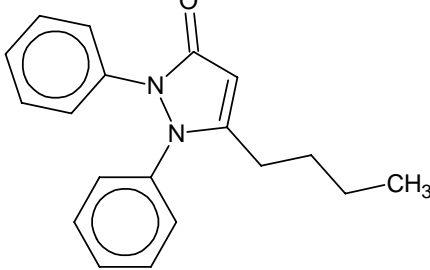
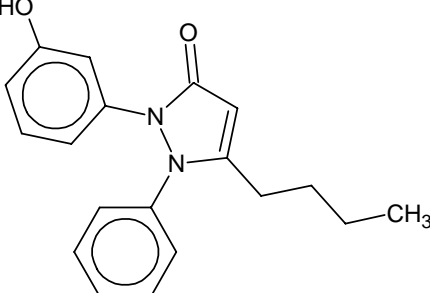
Name	Metabolit	Chemische Struktur	CAS-Nummer
N,N'-Dimethyl-4-aminoantipyrin Dimethylaminophenazon	von Metamizol		58-15-1
N-Acetyl-4-aminoantipyrin AAA	von Metamizol		83-15-8
N-Formyl-4-aminoantipyrin FAA	von Metamizol		1672-58-8
4-Hydroxyantipyrin	von Metamizol		—
N-Methyl-4-aminoantipyrin MAA	von Metamizol		—
4-Aminoantipyrin	von Metamizol		83-07-8

**Tab. A 3 Antirheumatika und Metabolite:** Name, Handelspräparate, chemische Struktur und CAS-Nummer, Verwendung in der Human(♂)- bzw. Veterinär(🐾)-Medizin

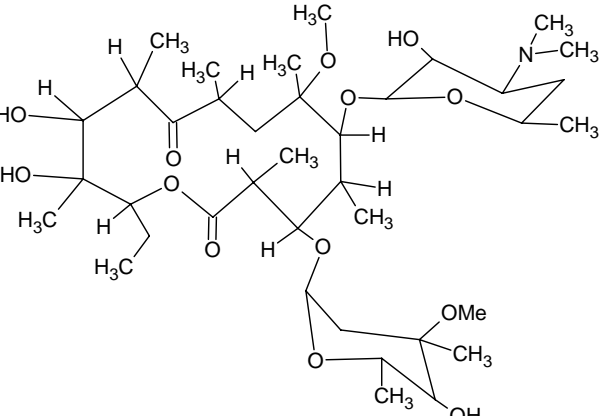
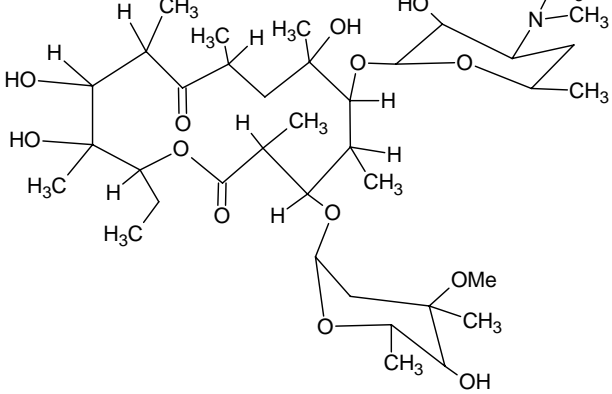
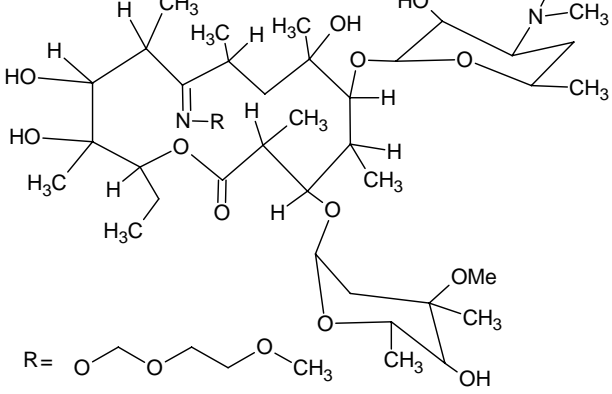
Name	Handelspräparat (eingetragenes Warenzeichen)	Chemische Struktur	CAS- Nummer und ♂ / 🐾
Diclofenac	Diclac®, Voltaren®, Diclo-Divido®, Diclo- phlongont®, diclo von ct, duravolten®, Diclo- fenac-ratiopharm, Ef- fekton®, u.a.		15307-86-5  ♂
Fenoprofen	Nalfon (USA)  In Deutschland auf- grund Nierenschädi- gung nicht mehr im Handel		53746-45-5  ♂
Ketoprofen	Gabrilen®, Ketoprofen von ct, Ketoprofen- ratiopharm®, Orudis®, u.a  Romefen®- (🐾)		22071-15-4  ♂ / 🐾
Ibuprofen	Aktren®, Contraneu- ral®, Dolgit®, Dolor- min®, Ibuhexal®, Ibuprofen STADA®, ibuTAD®, Novogent®, Tabolon® u.a		15687-27-1  ♂
Indometacin	Amuno®, Indomet- ratiopharm®, Indome- tacin BC, Indo- Phlogont®, Mobilat® akut INDO SPRAY, u.a.		53-86-1  ♂





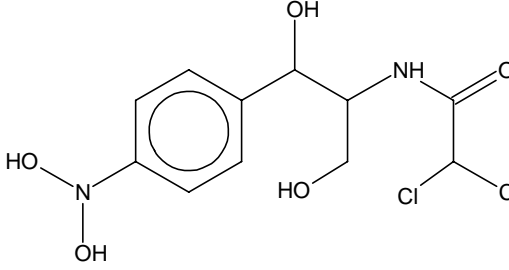


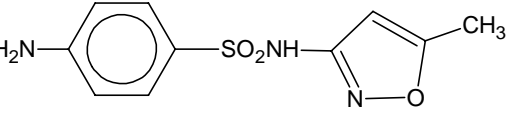


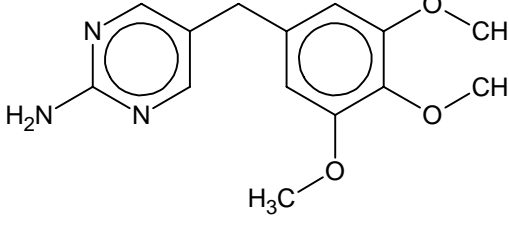


Fortsetzung Tab. A 3

Name	Handelspräparat (eingetragenes Warenzeichen)	Chemische Struktur	CAS-Nummer und ☺ / 🐕
Naproxen (S-Naproxen)	Aleve®, Dysmenalgit N®, naproxen von ct, Naproxen STADA®, Proxen®, u.a.		22204-53-1  ☺
Meclofenaminsäure	In Deutschland nur in der Veterinärmedizin im Handel: Meclofen®, Meclonem® Apirel®		644-62-2  ☺ / 🐕
Tolfenaminsäure	In Deutschland nur in der Veterinärmedizin im Handel: Tolfedine®		13710-19-5  ☺ / 🐕
Phenylbutazon	Ambene®, Exrheudon OPT		50-33-9  ☺ / 🐕
Oxyphenbutazon METABOLIT von Phenylbutazon	—		129-20-4

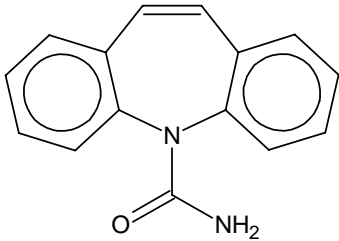
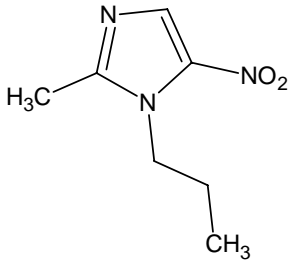
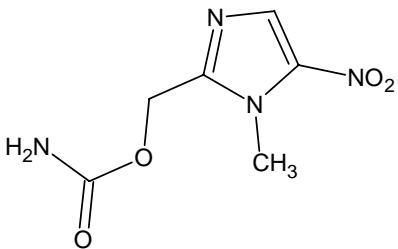
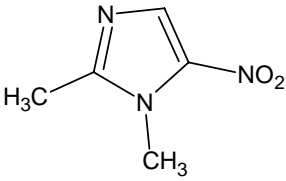
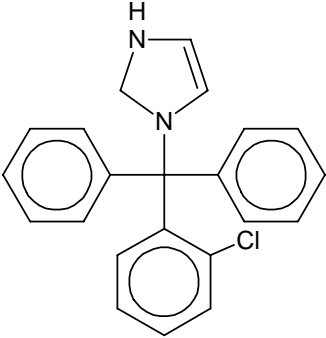
**Tab. A 4 Antibiotika:** Name, Handelspräparate, chemische Struktur und CAS-Nummer, Verwendung in der Human(♂)- bzw. Veterinär(🐾)-Medizin

Name	Handelspräparat (eingetragenes Warenzeichen)	Chemische Struktur	CAS- Nummer und ♂ / 🐾
Clarithromycin	Biaxin® HP, Cyllind®, Klacid®, Mavid®	 <p>The structure shows a 14-membered macrolide ring with a methyl group at C4, a methyl ether group at C6, and a trimethylammonium group at C11. It is linked to a 3,4-dihydroxy-2-methylbutyl side chain at C2 and a 3,4-dihydroxy-2-methylbutyl side chain at C13. The C13 side chain is further substituted with a methoxy group and a methyl group.</p>	81103-11-9  ♂
Erythromycin	Aknemycin®, Eryhexal®, Erythrocin®, Erythromycin-ratiopharm®, Monomyacin®, u.a.	 <p>The structure is identical to Clarithromycin, but lacks the methyl ether group at C6 and the methyl group at C13 on the side chain.</p>	114-07-8  ♂
Roxithromycin	roxidura®, Roxigrün®, Roxithromycin STADA®, Rulid®, u.a.	 <p>The structure is similar to Erythromycin but features a trimethylammonium group at C11 and a side chain at C13 that includes a methoxy group and a methyl group. The R group is defined as a 2-methoxyethoxyethyl group: <math>R = -O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3</math>.</p>	80214-83-1  ♂

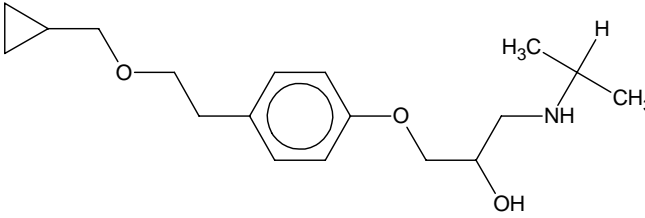
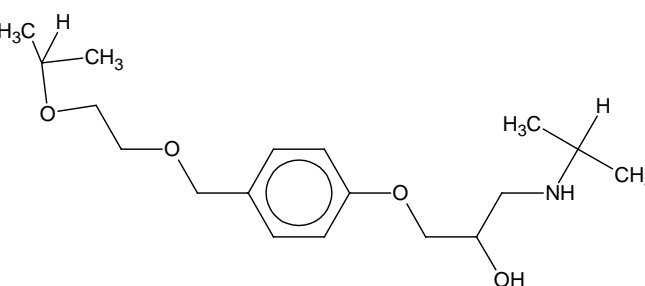
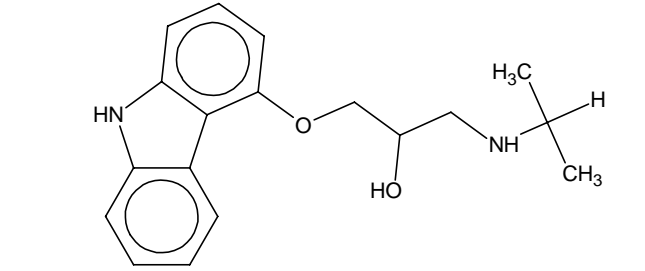
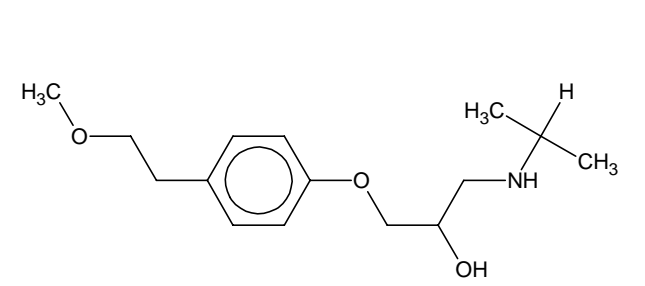
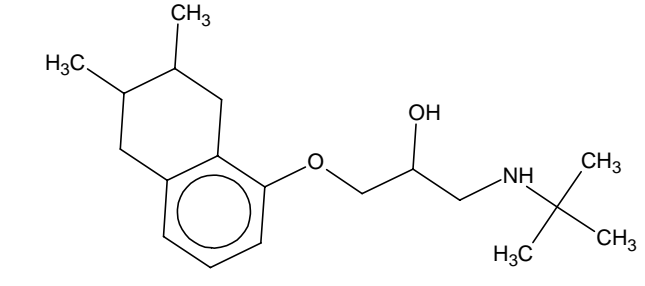
Fortsetzung Tab. A4

Name	Handelspräparat (eingetragenes Warenzeichen)	Chemische Struktur	CAS-Nummer und  / 
Chloramphenicol	Chloramsaar® N, Oleomycetin®, Paraxin® pro injektionen, u.a.		56-75-7   /  (Anwendungsverbot für Lebewesen)
Sulfamethoxazol	Bactoreduct®, Cotrim forte Heumann, Cotrimhexal® forte, Cotrim-ratiopharm®, Drylin®, Kepinol®, u.a.		723-46-6   / 
Trimethoprim	s.o. Infectotrimet, TMP-ratiopharm®		738-70-5   / 

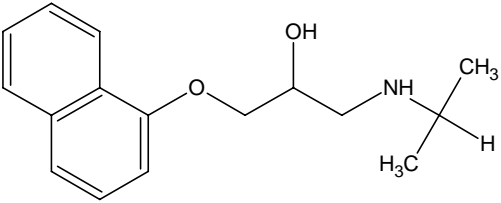
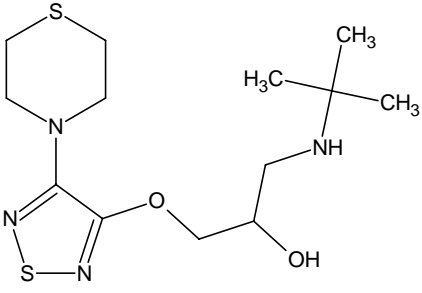
**Tab. A 5 Antiepileptikum<sup>1</sup>, Antiparasitika<sup>2</sup> und Antimykotika<sup>3</sup>:** Name, Handelspräparate, chemische Struktur und CAS-Nummer, Verwendung in der Human(♂)- bzw. Veterinär(🐾)-Medizin

Name	Handelspräparat (eingetragenes Warenzeichen)	Chemische Struktur	CAS- Nummer und ♂ / 🐾
Carbamazepin <sup>1</sup>	Carbamazepin-ratio- pharm®, Carbamazepin STADA, carbium®, espalepsin® Finlepsin®, Fokalepsin®, u.a.		298-46-4  ♂
Metronidazol <sup>2</sup>	Arilin®, Clont®, Flagyl®, Fossyol®, Met- ronidazol-ratiopharm®, Metronidazol STADA®, Vagimid®, u.a.		443-48-1  ♂ / 🐾 (Anwen- dungsver- bot für Le- bensmittel- tiere)
Ronidazol <sup>2</sup>	Duodegran , Erntryl-		7681-76-7  🐾 (An- wendungs- verbot für Lebensmit- teltiere)
Dimetrimazol <sup>2</sup>	_____		64678-69-9  🐾 (An- wendungs- verbot für Lebensmitte- ltiere)
Clotrimazol <sup>3</sup>	Antifungol®, Baycu- ten®, Caesten®, Fungi- zid-ratiopharm®, Jena- mazol®, KadeFungin®, Ovis®, u.a.		23593-75-1  ♂ / 🐾

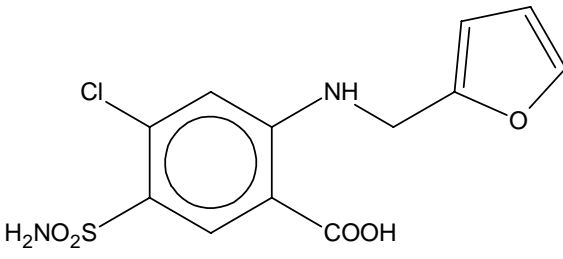
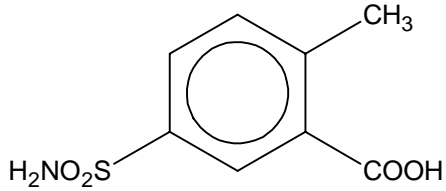
**Tab. A 6 Betablocker:** Name, Handelspräparate, chemische Struktur und CAS-Nummer, Verwendung in der Human(♂)- bzw. Veterinär(🐾)-Medizin

Name	Handelspräparat (eingetragenes Warenzeichen)	Chemische Struktur	CAS- Nummer und ♂ / 🐾
Betaxolol	Betoptima®, Kerlone®		63659-18-7  ♂
Bisoprolol	Bisoblock, Bisomerck®, Bisoprolol- ratiopharm®, BISO-PUREN®, Concor®, Cordalin®, Fondril®, u.a.		66722-44-9  ♂
Carazolol	Conducton®		57775-29-8  ♂ / 🐾
Metoprolol	Azumetop®, Belok®, Belok- Zoc®, Jeprolol®, Lopresor®, Metobeta®, Metohexal®, Metoprolol- ratiopharm®, u.a.		37350-58-6  ♂
Nadolol	Solgol®		42200-33-9  ♂

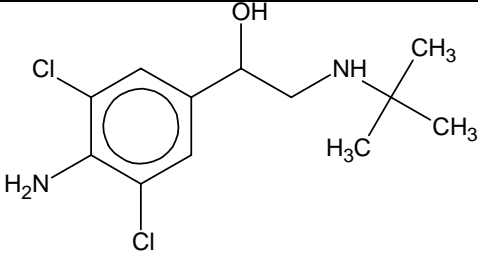
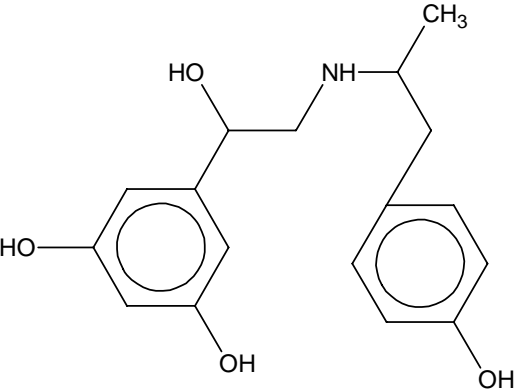
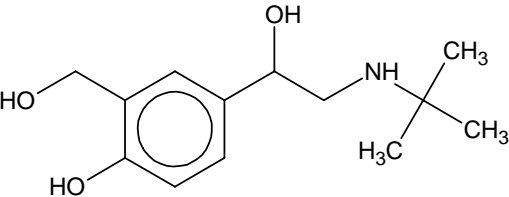
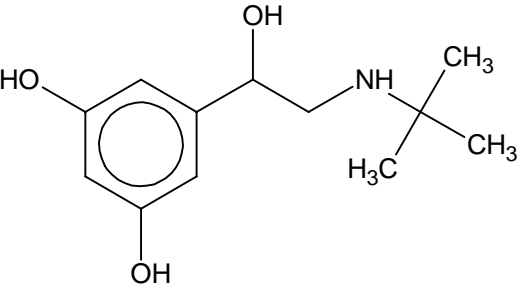
Fortsetzung Tab. A 6

Name	Handelspräparat (eingetragenes Warenzeichen)	Chemische Struktur	CAS-Nummer und ♿ / 🐕
Propranolol	Beta-Tablinen®, Dociton®, Efektolol, Elbrol®, Obsidan®, Propratiopharm®, u.a.		525-66-6  ♿ / 🐕
Timolol	Arutimol®, Chibro-Timoptol®, dispatim®, TimoCOMOD®, TimoEDO®, Timohexal®, Timolol-POS®, u.a.		63659-18-7  ♿

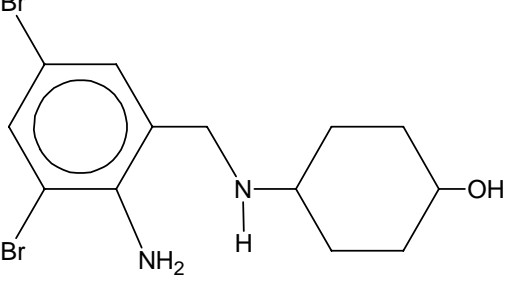
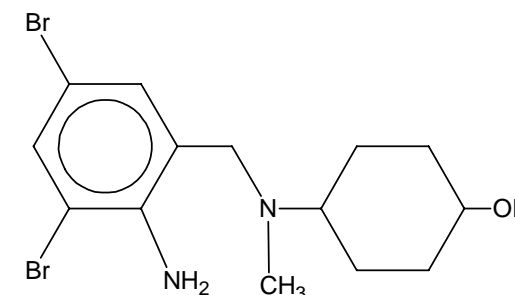
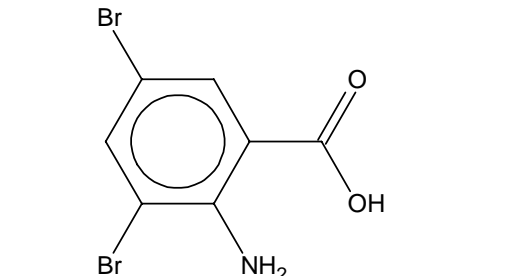
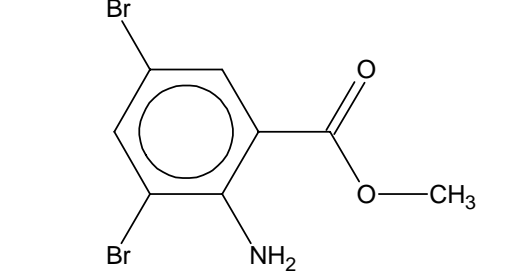
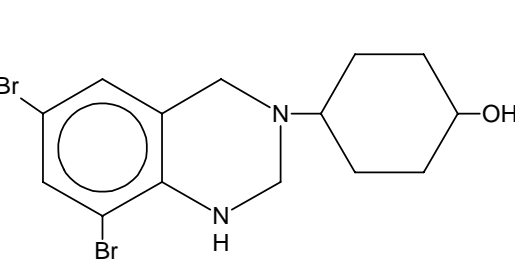
Tab. A 7 Diuretikum und Metabolit: Name, Handelspräparate, chemische Struktur und CAS-Nummer, Verwendung in der Human(♿)- bzw. Veterinär(🐕)-Medizin

Name	Handelspräparat (eingetragenes Warenzeichen)	Chemische Struktur	CAS-Nummer und ♿ / 🐕
Furosemid	Diurapid®, Furanthril®, Furobeta®, Furosemid, FURO-PUREN®, Furorese®, furo von ct u.a.		54-31-9  ♿
Methyl-2 (methylsulfonamido)-benzoat	_____		_____

**Tab. A 8 Bronchospasmolytika** Name, Handelspräparate, chemische Struktur und CAS-Nummer, Verwendung in der Human(♂)- bzw. Veterinär(🐾)-Medizin

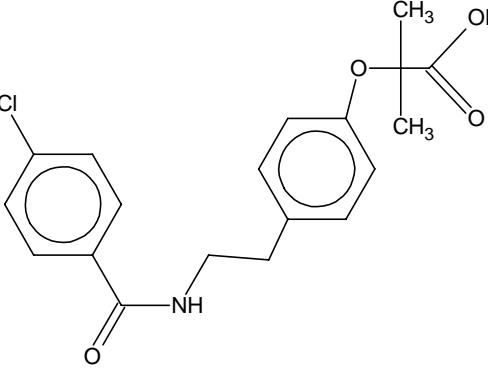
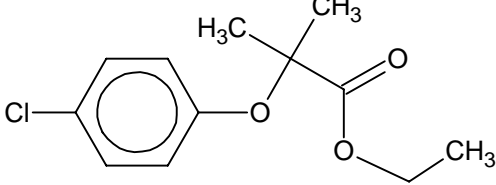
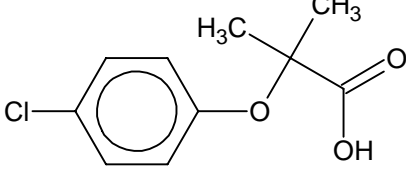
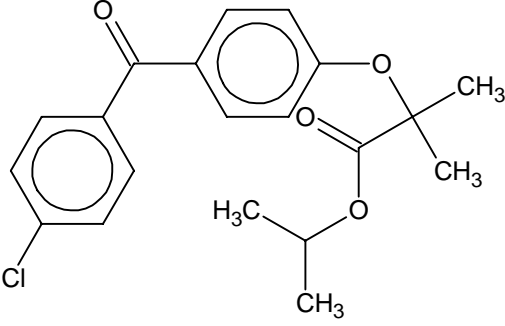
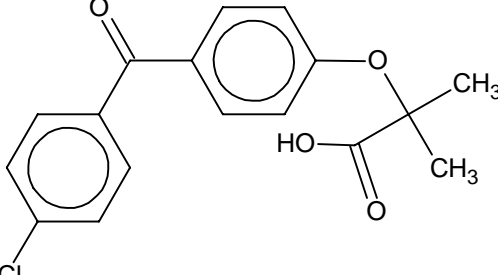
Name	Handelspräparat (eingetragenes Warenzeichen)	Chemische Struktur	CAS-Nummer und ♂ / 🐾
Clenbuterol	Contraspasmin®, Spiropent®		37148-27-9  ♂ / 🐾
Fenoterol	Berotec®, Partustisten®		13392-18-2  ♂
Salbutamol	Apsomol®, Astmalithan®, Bronchospray® novo, E-paq®, Loftan®, Salbuhexal®, Salbulair®, Salbulind®, Salbutamol-ratiopharm®, Salbutamol Trom®, Sultanol®, Volmac®, u.a.		18559-94-9  ♂
Tebutalin	Aerodur®, ARUBENDOL®, Asthmo-Kranit® Mono, Asthmoprotect®, Bricanyl®, Contimit®, Terbul®, u.a.		23031-25-6  ♂

**Tab. A 9 Expektorantien und Metabolite** Name, Handelspräparate, chemische Struktur und CAS-Nummer, Verwendung in der Human(♂)- bzw. Veterinär(🐾)-Medizin

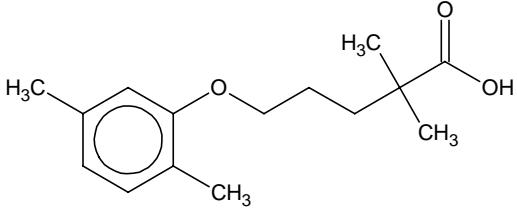
Name	Handelspräparat (eingetragenes Warenzeichen)	Chemische Struktur	CAS-Nummer und ♂ / 🐾
Ambroxol	Ambril®, Lindoxyl, Ambrohexal®, Ambroxol-ratiopharm®, Muco-aspecton®, Mucobroxol®, Mucophlogat®, Mucosolvan®, u.a.		18683-91-5  ♂
Bromhexin	Bisolvon, Bomhexin-ratiopharm®, Bromhexin von ct, u.a.		3572-43-8  ♂
Dibromanthranilsäure  METABOLIT	_____		_____
Dibromanthranilsäuremethylester  METABOLIT	_____		_____
Na873 6,8-Dibromo-3-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin METABOLIT	_____		_____



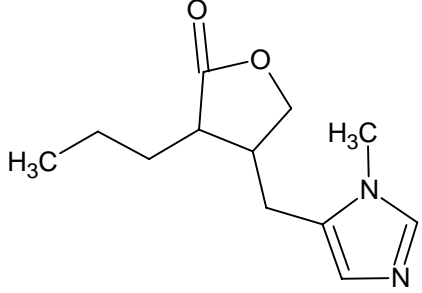
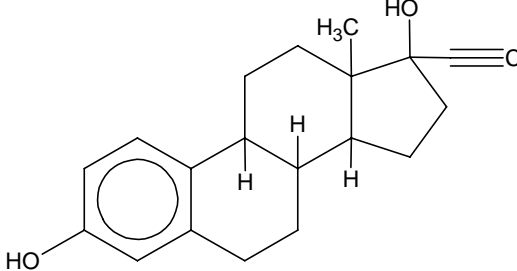
**Tab. A 10 Lipidsenker und Metabolite:** Name, Handelspräparate, chemische Struktur und CAS-Nummer, Verwendung in der Human(♂)- bzw. Veterinär(🐾)-Medizin

Name	Handelspräparat (eingetragenes Wa- renzeichen)	Chemische Struktur	CAS- Nummer und ♂ / 🐾
Bezafibrat	Azufibrat®, Befi- brat®, Bezabeta®, Bezacur®, Beza- fibrat-ratiopharm®, Beza-Merck®, BEZA-PUREN®, Cedur®, Regadrin® B u.a.		41859-67-0  ♂
Clofibrat	Clofibrat STADA® 500		26717-47-5  ♂
Clofibrinsäure  METABOLIT	_____		882-09-7
Fenofibrat	CIL®200, durafe- nat®, Fenobeta®, Lipanthyl®, Lipi- dil®, Normalip® pro u.a.		49562-28-9  ♂
Fenofibrinsäure  METABOLIT	_____		26129-32-8

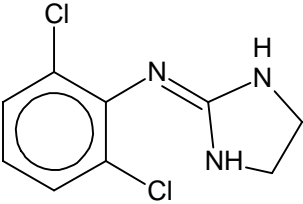
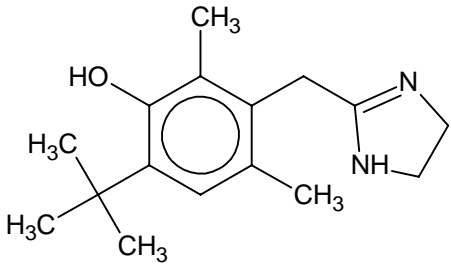
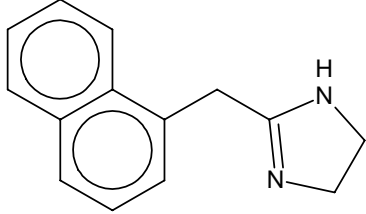
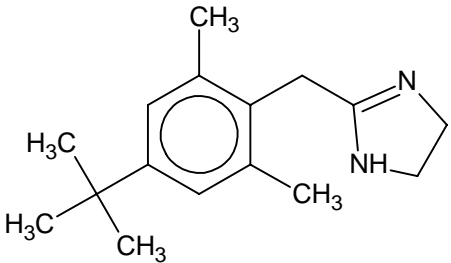
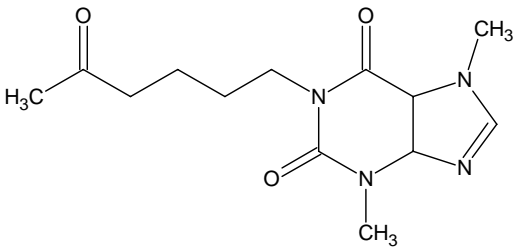
Fortsetzung Tab. A 10

Name	Handelspräparat (eingetragenes Warenzeichen)	Chemische Struktur	CAS- Nummer und ♀ / ♂
Gemfibrozil	Gemfi-1 A Pharma, Gevilon®		25812-30-0  ♂

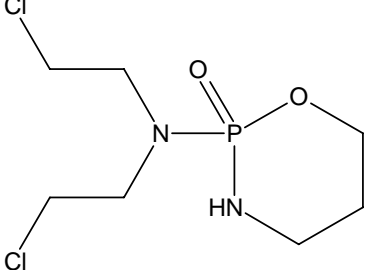
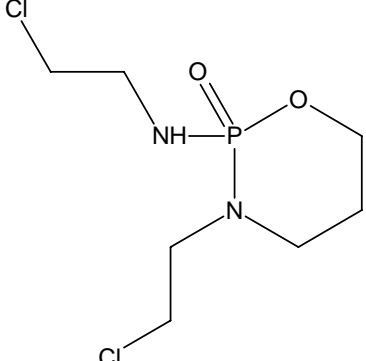
Tab. A 11 Parasympathomimetikum<sup>1</sup>, Hormon<sup>2</sup>: Name, Handelspräparate, chemische Struktur und CAS-Nummer, Verwendung in der Human(♂)- bzw. Veterinär(♂)-Medizin

Name	Handelspräparat (eingetragenes Warenzeichen)	Chemische Struktur	CAS- Nummer und ♂ / ♀
Pilocarpin <sup>1</sup>	Borocarpin®, Fortil®, Pilocarpin anker-pharm, Pilo- carpol®, Pilo- mann®, Pilopos®, Pilo-Stullin®, Sper- sarcarpin® u.a.		92-13-7  ♂
Ethinylöstra- diol <sup>2</sup>	Belara®, Biviol®, Cilest®, Gravistat® 125, Ministron®, Neogynon®, Nora- ratiopharm, Novi- al®, Petibelle®, Pro- gynon® u.a.		57-63-6  ♂

**Tab. A 12 Antisymphonikum<sup>1</sup>, Sympathomimetika<sup>2</sup>, und ein Vasodilatator<sup>3</sup>:** Name, Handelspräparate, chemische Struktur und CAS-Nummer, Verwendung in der Human(♀)- bzw. Veterinär(♂)-Medizin

Name	Handelspräparat (eingetragenes Warenzeichen)	Chemische Struktur	CAS-Nummer und ♂ / ♀
Clonidin <sup>1</sup>	Catapresan®, Clonidin-ratiopharm®, Clonistada®, Haemiton®, Mirfat®, Paracefan® u.a.		4205-90-7  ♂
Oxymetazolin <sup>2</sup>	Em-eukal Nasenspray, Nasivin®, Nasivinetten®, Wick® Sinex u.a.		1491-59-4  ♂
Naphazolin <sup>2</sup>	Piniol® Nasenspray, Privin®, Proculin® Augentropfen, Rhinex® K Nasenspray u.a.		835-31-4  ♂
Xylometazolin <sup>2</sup>	Balkis®, Gelonasal®, Olynth®, Otriven®, schnupfen endrine®, Xylo K von ct Nasentropfen u.a.		526-36-3  ♂
Pentoxifyllin <sup>3</sup>	Agapurin®, Azupentat®, Claudicat®, durapental®, Pentohexal®, PENTO-PUREN®, pentox von ct, Pentoxifyllin-ratiopharm®, Ralofekt®, Rentylin®, Trental® u.a.		6493-05-6  ♂

**Tab. A 13 Zytostatika:** Name, Handelspräparate, chemische Struktur und CAS-Nummer, Verwendung in der Human(♂)- bzw. Veterinär(🐾)-Medizin

Name	Handelspräparat (eingetragenes Warenzeichen)	Chemische Struktur	CAS-Nummer und ♂ / 🐾
Cyclophosphamid	CYCLO-cell® 50, Cyclophosphamid-biosyn, Cyclostin®, Endoxan®		50-18-0  ♂
Ifosfamid	Holoxan®, IFO-cell®		3778-73-2  ♂

## Analysemethoden

### Analysen des ESWE-Institutes für Wasserforschung und Wassertechnologie GmbH (1998)

Das ESWE Wiesbaden bestimmte Arzneistoffe in Wasserproben mittels GC/MS (TERNES et al., 1998a,b), bzw. LC/MS/MS (TERNES et al., 1998a, HIRSCH et al., 1998).

#### *Neutral anreicherbare Arzneistoffe*

Die Arzneistoffe wurden nach Festphasenanreicherung bei pH 7,5 bestimmt. Die Festphase bestand aus 0,5 g RP-C<sub>18</sub> (Fa. Merck) und wurde mit n-Hexan, Methanol und Wasser konditioniert. Nach einstündiger Trocknung des Adsorbens im Stickstoffstrom wurden die Arzneistoffe viermal mit je 1 mL Methanol von der Festphase eluiert. Nach Einengung des Eluates auf 20 µL und anschließende Zugabe von 980 µL Phosphatpuffer wurden die Proben mittels LC/MS/MS analysiert.

#### *Sauer anreicherbare Arzneistoffe*

Die Proben wurden auf pH 2,0 angesäuert, um die Arzneistoffe auf der Festphase anzureichern. Die Festphase bestand aus 100 mg Lichrolut-EN (Fa. Merck) oder 250 mg Lichrolut-RP-C<sub>18</sub> (Fa. Merck) und wurde mit n-Hexan, Aceton und Wasser konditioniert. Nach einstündiger Trocknung des Adsorbens im Stickstoffstrom wurden die angereicherten Arzneistoffe dreimal mit je 1 mL Methanol von der Festphase eluiert, die Eluate über Stickstoff getrocknet, anschließend in 0,2 ml n-Hexan aufgenommen und bei -20°C aufbewahrt.

Die Derivatisierung der Proben erfolgte bei -20°C durch Zugabe von 0,15 ml einer Diazomethan-Lösung (3-5 % in Diethylether, v/v). Nach einer Stunde wurde das überschüssige Diazomethan mit 10 µL

Alle Proben wurden zur Abtrennung von Feststoffen unmittelbar vor der Aufarbeitung durch Glasfaserfilter filtriert.

Für die GC/MS Bestimmung erfolgte zunächst eine Trocknung des Eluates über Stickstoff. Anschließend wurden die Proben durch Zugabe von 50 µL N-Methyl-N-trimethylsilyl-trifluoroacetamid (MSTFA) derivatisiert. Nach einer Reaktionszeit von 30 min bei Raumtemperatur wurden die Proben 5 min auf 60 °C erhitzt und 15 µL N-Methyl-N-trifluoroacetamid (MBTFA) zugesetzt. Nach 5 min Erhitzen auf 60 °C wurden die Derivate im Vakuum getrocknet und schließlich die Arzneistoffe mittels GC/MS quantifiziert (TERNES et al., 1998a).

Essigsäure (10 % in Aceton, v/v) umgesetzt. Zur Acetylierung wurden 150 µL eines Gemischs aus Essigsäureanhydrid und Triethylamin (1:1, v/v) zugegeben, 30 min auf 80 °C erhitzt und nach Abkühlen mit 10 mL Phosphatpuffer (1 M K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0,25 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, pH 7) versetzt. Mit 10 mL Methyl-tert-butylether (suprasolv, Fa. Merck) wurde eine Flüssig-Flüssig-Extraktion durchgeführt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und mit dem internen Standard Heptadekansäurenitril (10 µL einer Lösung von 50 ng/L in Hexan) versetzt. Anschließend wurden die Arzneistoffe mittels GC/MS im Single-Ion-Mode (=SIM-Modus) quantifiziert (TERNES et al., 1998b).

### Bestimmung von Antibiotika

Nach Ansäuerung auf pH 3,0 wurden die Arzneistoffe nach Festphasenanreicherung mittels HPLC bestimmt. Die Festphase bestand aus 100 mg Lichrolut-EN (Fa. Merck) und 250 mg Lichrolut-RP-C<sub>18</sub> (Fa. Merck) und wurde mit n-Hexan, Methanol und Wasser konditioniert. Nach einstündiger Trocknung des Adsorbens im Stickstoffstrom wurden die angereicherten Arzneistoffe viermal mit je 1 mL Methanol von der Festphase eluiert, die Eluate im Stickstoffstrom auf 20 µL eingengt, mit Phosphatpuffer auf 1 mL aufgefüllt und bei -20°C aufbewahrt (HIRSCH et al., 1998). Für die verschiedenen Stoffgruppen der

Antibiotika wurden drei verschiedene Gradienten und Säulen eingesetzt, die im Detail bei HIRSCH et al. (1998) beschrieben sind. Die Detektion der Analyten erfolgte mittels Elektrospray Ionisierungs-Tandem-Massenspektrometrie (ESI-MS/MS). Jeweils 50 µL der Eluate wurden für die HPLC eingesetzt.

HPLC-System: Merck-Hitachi L-6200 Pumpe verbunden mit einem AS-2000a-Autosampler und einer D-6000 Oberfläche, Säulen und Gradienten (HIRSCH et al., 1998):

Methode	Säule	Mobile Phase
TET (Tetrazykline)	125x3 mm Macherey und Nagel Lichrospher 100 RP-8 Säule (5 µm)	20 mmol/L Oxalsäure + Acetonitril (verschiedene Anteile)
PEN (Penicilline)	125x3 mm Macherey und Nagel Lichrospher 100 RP-8 Säule (5 µm)	10 mmol/L Ammoniumacetat in Wasser + Acetonitril (verschiedene Anteile)
ANT (übrige Antibiotika)	125x3 mm Macherey und Nagel Lichrospher 100 RP-8 Säule (5 µm)	10 mmol/L Ammoniumacetat in Wasser + Acetonitril (anderer Gradient als bei PEN)

### Analysen des Umweltbundesamtes (1999/2000)

Für die Analyse von Arzneistoffen wurde eine Methode entwickelt, die eine Bestimmung verschiedener Arzneistoffe in

derselben Probe ermöglichte (SCHMIDT und BROCKMEYER, 2002).

#### Probenvorbereitung

Da auch an Schwebstoffe sorbierte Arzneistoffe erfasst werden sollten, wurden die Proben nicht filtriert. Bei schwebstoffreichen Proben, bei denen die Gefahr der Verstopfung der Festphasenkartusche be-

stand, wurde diese mit Glaswolle als Vorfilter versehen. Die Glaswolle wurde vorher mit n-Hexan, Aceton und Methanol gewaschen und auf 250 °C erhitzt.

### 1.1.1.1 Neutral anreicherbare Arzneistoffe

Die Anreicherung der Arzneistoffe erfolgte durch Festphasenextraktion aus 1 Liter Probe über eine Polystyrol-Divinylbenzol-SPE-Kartusche an 200 mg ICT Isolute ENV+ (Fa. IST) bei neutralem pH-Wert. Anschließend wurden die Kartuschen über Nacht gefriergetrocknet. Die angereicherten Arzneistoffe wurden sequenziell mit je 4,5 mL Methanol und Aceton von der Festphase eluiert und das Gesamteluat mit Aceton auf 10 mL aufgefüllt. Für die unterschiedlichen Derivatisierungen wurden aus dem Gesamteluat jeweils 3 Aliquote á 2 mL entnommen, im Stickstoffstrom zur Trockne eingengt und wie folgt weiter aufgearbeitet:

Der erste Rückstand wurde in 100 µL Aceton aufgenommen.

Der zweite Rückstand wurde mit 100 µL Diethylether versetzt, der 10 % Trifluores-

sigsäureanhydrid enthielt, und anschließend 15 min bei 50 °C derivatisiert. Nach Abblasen des Lösemittels mit Stickstoff wurden die Derivate in 100 µL Aceton aufgenommen.

Der dritte Rückstand wurde mit 50 µL Acetonitril und 50 µL Hexamethyldisilazan (HMDS) versetzt und 15 min bei 50 °C derivatisiert. Nach Abblasen mit Stickstoff wurden die Derivate in 100 µL Toluol aufgenommen

Die Bestimmung der Arzneistoffe erfolgte durch GC-MS-Analyse an einem HP-GC 6890, gekoppelt mit einem HP-MSD 5970 B mit Identifizierung und Quantifizierung im SIM-Modus: Injektor: Gerstel KAS3 im Kaltaufgabemodus, Trennkapillare: CPSil5 (60m, Innendurchmesser 0,25 mm, Film 0,25µm [analog SE-30, DB-1]) bei einem Trägergas: Helium 5,0, Vordruck 1,5 bar

### 1.1.1.2 Sauer anreicherbare Arzneistoffe

Die Wasserproben wurden mit 25 %iger Salzsäure angesäuert (pH 2) und anschließend über eine mit n-Hexan, Aceton und Wasser konditionierte 500 mg-RP 18-Kartusche (Bakerbond SPE, Polar Plus) gezogen. Nach Gefrier Trocknung über Nacht erfolgte die Elution der Kartuschen mit Aceton. Das Eluat wurde im Stickstoffstrom zur Trockne eingengt und mit 200 µL einer 2 %igen Lösung von Pentafluorbenzylbromid in Toluol sowie mit 20 µL einer 10 %igen Triethylamin-lösung (in Toluol) versetzt und für 30 min bei 90 °C derivatisiert. Anschließend wurde das

Lösungsmittel bis zur Trockne abgeblasen und der Rückstand in 1 mL Toluol aufgenommen.

Die Messung der Analyten erfolgte durch GC-MS-Analyse an einem HP-GC 6890, gekoppelt mit einem HP-MSD 5973 mit Identifizierung und Quantifizierung im SIM-Modus: Injektor: UNIS-Injektor im Kaltaufgabemodus, Trennkapillare: HP 5 (30m, Innendurchmesser 0,25 mm, Film 0,25µm [analog SE-54, DB-5, CPSil8]) bei einem Trägergas: Helium 5,0, Vordruck 2,2 bar

## **Analysen des UFZ-Umweltforschungszentrum Leipzig/Halle GmbH (2000)**

Die vom UFZ in der Sektion Gewässerforschung Magdeburg analysierten Proben wurden mittels LC/MS-MS nach dem Verfahren von TERNES et al. (1998) und Hirsch et al. (1998) aufgearbeitet und analysiert. Die Filtration sowie die Anreiche-

rung auf Endcapped C18 Säulen erfolgte direkt nach der Probenahme. Die weitere Verarbeitung dann im Labor.

**Tab. A 14 Arzneistoffe in der Elbe und im Mündungsbereich von Nebenflüssen im Jahr 1998, alle Angaben in ng/L, <BG = unterhalb der analytischen Bestimmungsgrenze, n.n. = nicht nachweisbar, Nachweisgrenze = BG/2**

<b>Substanz</b>	<b>BG</b>	<b>Grauerort linkes Ufer</b>	<b>Seemannshöft linkes Ufer</b>	<b>Schnackenburg Strommitte</b>	<b>Magdeburg linkes Ufer</b>	<b>Saale Rosenburg</b>	<b>Mulde Dessau</b>	<b>Scharfenberg</b>	<b>Schmilka rechtes Ufer</b>
Acetylsalicylsäure	50	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Betaxolol	25	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Bezafibrat	50	50	70	<BG	70	130	<BG	<BG	n.n.
Bisoprolol	25	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Carazolol	25	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Carbamazepin	30	70	70	70	60	140	40	40	<BG
Chloramphenicol	30	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	<BG	<BG
Clarithromycin	30	n.n.	<BG	<BG	30	40	<BG	<BG	<BG
Clenbuterol	25	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Clofibrinsäure	10	20	20	10	20	40	10	10	<BG
Cyclophosphamid	30	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Diclofenac	10	30	40	20	40	50	20	20	10
Dimethylaminophenazon	30	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Erythromycin	30	30	40	40	40	70	40	30	30
Fenofibrinsäure	20	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Fenoprofen	20	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Fenoterol	25	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	<BG
Gemfibrozil	50	<BG	<BG	<BG	n.n.	<BG	<BG	<BG	<BG
Ibuprofen	20	<BG	<BG	<BG	30	40	<BG	60	70
Ifosfamid	30	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Indometacin	20	n.n.	n.n.	n.n.	<BG	<BG	n.n.	n.n.	n.n.
Ketoprofen	20	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Meclofenaminsäure	25	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Metoprolol	25	<BG	<BG	<BG	<BG	<BG	<BG	<BG	<BG
Nadolol	25	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Naproxen	10	n.n.	<BG	<BG	<BG	<BG	n.n.	<BG	<BG
Pentoxifyllin	30	n.n.	n.n.	n.n.	<BG	<BG	n.n.	30	<BG
Phenazon	30	<BG	<BG	<BG	<BG	<BG	<BG	<BG	<BG
Propranolol	25	n.n.	<BG	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Roxithromycin	30	<BG	<BG	<BG	30	30	<BG	40	30
Salbutamol	25	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Sulfamethoxazol	30	50	50	30	40	40	<BG	50	70
Terbutalin	25	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Timolol	25	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Tolfenaminsäure	25	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Trimethoprim	30	<BG	<BG	<BG	<BG	40	<BG	30	30



Tab. A 15 Arzneistoffe in der Elbe und im Mündungsbereich von Nebenflüssen im Jahr 1999, alle Angaben in ng/L, <BG = unterhalb der analytischen Bestimmungsgrenze, n.n. = nicht nachweisbar, Nachweisgrenze = BG/2

Substanz	BG	Wehr Geesthacht Strommitte	Havel Mündung	Magdeburg rechtes Ufer	Magdeburg linkes Ufer	Saale Mündung	Mulde Mündung	Schwarze Elster Mündung	Dommitzsch rechtes Ufer	Dommitzsch linkes Ufer	Zehren rechtes Ufer	Zehren linkes Ufer
N-Acetyl-4-aminoantipyrin	20	517	301	525	466	95	38	672	470	353	245	133
Ambroxol	20	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
4-Aminoantipyrin	5	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Bromhexin	5	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Clonidin	20	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Clotrimazol	5	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
N,N'-Dimethyl-4-aminoantipyrin	20	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Dibromanthranilsäuremethylester	1	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Dimetridazol	20	n.n.	n.n.	< BG	< BG	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
N-Formyl-4-aminoantipyrin	50	264	245	250	257	n.n.	n.n.	n.n.	215	186	120	n.n.
Isopropylphenazon	2	13	14	19	28	32	9	9	42	49	15	20
N-Methyl-4-aminoantipyrin	50	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Methyl-2(methylsulfonamido)-benzoat	2	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Metronidazol	10	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	< BG	< BG	< BG	< BG
Na873*	10	< BG	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Oxymetazolin	1	n.n.	n.n.	< BG	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Oxyphenbutazon	10	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Paracetamol	5	< BG	n.n.	5	n.n.	20	< BG	n.n.	18	15	17	16
Phenylbutazon	10	< BG	n.n.	< BG	n.n.	n.n.	< BG	< BG	n.n.	n.n.	n.n.	< BG
Phenazon	10	39	49	56	64	61	16	19	34	45	17	20
Pilocarpin	20	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Ronidazol	20	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Timolol	5	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Xylometazolin	1	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	< BG	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.

Na873 = 6,8-Dibromo-3-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin

Fortsetzung Tab. A 13

Substanz	BG	Schmilka rechtes Ufer	Schmilka linkes Ufer	Bilina Mündung	Ohre Mündung	Vlatava (Moldau) Mündung	Jizera Mündung	Klavary (KA Kolin)	Valy	Pramen Labe (Quelle)
N-Acetyl-4-aminoantipyrin	20	126	939	346	56	461	218	303	255	n.n.
Ambroxol	20	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	<BG	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
4-Aminoantipyrin	5	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Bromhexin	5	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Clonidin	20	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Clotrimazol	5	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
N,N'-Dimethyl-4-aminoantipyrin	20	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	133	506	n.n.
Dibromanthranil-säuremethylester	1	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Dimetridazol	20	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
N-Formyl-4-aminoantipyrin	50	n.n.	803	n.n.	n.n.	210	<BG	210	68	n.n.
Isopropylphenazon	2	55	69	24	<BG	13	4	8	8	n.n.
N-Methyl-4-aminoantipyrin	50	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	97	368	n.n.
Methyl-2(methylsulfonamido)-benzoat	2	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Metronidazol	10	<BG	n.n.	n.n.	n.n.	<BG	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Na873*	10	n.n.	n.n.	<BG	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Oxymetazolin	1	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Oxyphenbutazon	10	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Paracetamol	5	27	106	65	6	9	15	39	15	n.n.
Phenylbutazon	10	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Phenazon	10	n.n.	n.n.	<BG	n.n.	n.n.	n.n.	35	23	n.n.
Pilocarpin	20	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Ronidazol	20	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Timolol	5	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Xylometazolin	1	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.

Na873 = 6,8-Dibromo-3-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin

**Tab. A 16 Arzneistoffe in der Elbe und im Mündungsbereich von Nebenflüssen im Jahr 2000, alle Angaben in ng/L, <BG = unterhalb der analytischen Bestimmungsgrenze, n.n. = nicht nachweisbar, Nachweisgrenze = BG/2**

Substanz	BG	Seemannshöft	Wehr Geesthacht Strommitte	Schnackenburg rechtes Ufer	Schnackenburg linkes Ufer	Havel Mündung	Magdeburg linkes Ufer	Schönebeck linkes Ufer	Saale Mündung	Mulde Mündung	Wittenberg rechtes Ufer	Schwarze Elster Mündung	Dommitzsch linkes Ufer
N-Acetyl-4-aminoantipyrin	20	377	271	324	326	209	210	279	335	259	210	152	226
Ambroxol	50	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
4-Aminoantipyrin	20	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Bezafibrat	50	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	<BG	<BG	88	85	n.n.	n.n.	n.n.
Bromhexin	5	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Clofibrinsäure	1	7	5	6	7	5	10	10	23	17	5	4	6
Clonidin	50	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Clotrimazol	5	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
3,5-Dibromanthranilsäure	1	7	<BG	4	1	1	6	4	12	11	<BG	<BG	1
Diclofenac	1	8	3	2	5	n.n.	13	11	23	8	13	4	21
N,N'-Dimethyl-4-aminoantipyrin	5	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Dibromanthranilsäuremethylester	1	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Dimetridazol	50	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Fenofibrinsäure	10	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Fenoprofen	2	5	4	1	8	3	4	2	3	5	2	5	2
N-Formyl-4-aminoantipyrin	50	273	235	250	256	147	163	234	184	131	224	100	240
Gemfibrozil	2	n.n.	<BG	n.n.	n.n.	n.n.	5	4	11	n.n.	5	n.n.	<BG
4-Hydroxyantipyrin	100	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Ibuprofen	2	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	3	3	6	4	5	n.n.	6
Indometacin	5	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	7	7	24	13	5	<BG	6
Isopropylphenazon	2	16	11	13	13	22	15	16	31	32	33	14	8
Ketoprofen	2	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
N-Methyl-4-aminoantipyrin	20	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Methyl-2(methylsulfonamido)-benzoat	5	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Metronidazol	10	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	<BG	n.n.	n.n.
Na873	20	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	42
Naphazolin	200	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Naproxen	1	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	2	2	2	3	n.n.	5
Oxymetazolin	1	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Oxyphenbutazon	20	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Paracetamol	5	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	5	n.n.	7	n.n.	7	n.n.	<BG
Phenylbutazon	10	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	15	n.n.	n.n.
Phenazon	10	36	30	39	37	84	37	39	61	85	30	29	18
Pilocarpin	50	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Ronidazol	10	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Timolol	5	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Xylometazolin	1	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.

Na873 = 6,8-Dibromo-3-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin

Fortsetzung Tab. A 14

Substanz	BG	Zehren linkes Ufer	Schmilka linkes Ufer	Dobkovic linkes Ufer	Bilina Mündung	Ohre Mündung	Viatava (Moldau) Mündung	Obristvi	Jizera Mündung	Lysa	Klavary (KA Kolin)	Valy	Filirovice Verdek	Pramen Labe (Quelle)
N-Acetyl-4-aminoantipyrin	20	196	193	232	698	183	325	170	64	97	95	196	85	n.n.
Ambroxol	50	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
4-Aminoantipyrin	20	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Bezafibrat	50	n.n.	n.n.	n.n.	<BG	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Bromhexin	5	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Clofibrinsäure	1	5	3	3	16	2	2	<BG	<BG	<BG	<BG	<BG	<BG	n.n.
Clonidin	50	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Clotrimazol	5	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
3,5-Dibromanthranilsäure	1	<BG	1	<BG	2	<BG	<BG	1	<BG	<BG	<BG	n.n.	<BG	n.n.
Diclofenac	1	33	11	9	69	3	n.n.	5	n.n.	4	6	16	4	n.n.
N,N'-Dimethyl-4-aminoantipyrin	5	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	12	n.n.	n.n.
Dibromanthranilsäuremethylester	1	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Dimetridazol	50	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Fenofibrinsäure	10	<BG	<BG	n.n.	82	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Fenoprofen	2	3	n.n.	3	3	54	2	5	4	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
N-Formyl-4-aminoantipyrin	50	249	344	629	707	101	153	109	<BG	68	86	131	n.n.	n.n.
Gemfibrozil	2	7	5	8	27	<BG	n.n.	n.n.	4	6	5	7	n.n.	n.n.
4-Hydroxyantipyrin	100	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Ibuprofen	2	12	24	12	146	6	n.n.	13	n.n.	8	8	11	12	n.n.
Indometacin	5	15	13	n.n.	60	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	7	n.n.	n.n.
Isopropylphenazon	2	8	5	5	9	3	9	4	6	3	3	4	n.n.	n.n.
Ketoprofen	2	n.n.	n.n.	n.n.	21	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
N-Methyl-4-aminoantipyrin	20	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Methyl-2(methylsulfonamido)-benzoat	5	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Metronidazol	10	n.n.	<BG	n.n.	44	n.n.	<BG	n.n.	n.n.	n.n.	<BG	n.n.	n.n.	n.n.
Na873*	20	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Naphazolin	200	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Naproxen	1	6	4	4	32	1	<BG	1	n.n.	1	n.n.	1	3	n.n.
Oxymetazolin	1	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Oxyphenbutazon	20	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Paracetamol	5	8	14	7	66	8	<BG	10	6	6	n.n.	12	8	n.n.
Phenylbutazon	10	n.n.	n.n.	<BG	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Phenazon	10	18	17	21	30	11	11	26	n.n.	22	38	46	n.n.	n.n.
Pilocarpin	50	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Ronidazol	10	n.n.	n.n.	n.n.	16	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Timolol	5	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Xylometazolin	1	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.

\*Na873 = 6,8-Dibromo-3-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin

Tab. A 17 Arzneistoffe in Elbe, Saale den Mündungen von Saale-Nebenflüssen im Jahr 2000, Alle Angaben in ng/L, n.n. = nicht nachweisbar, - = Ergebnis liegt nicht vor

Substanz	BG	Elbe (km 287)	Elbe (km 291)	Elbe (km 318)	Groß Rosenburg	Bode Mündung	Nienburg	Wipper Mündung	Aisleben	Wettin	Halle	Weißer Elster Mündung
Carbamazepin	1	143	263	213	342	337	-	192	75	167	106	717
Clofibrinsäure	1	19	20	1	20	18	25	14	10	24	19	45
Diclofenac	1	144	236	73	235	334	301	444	178	237	230	349
Fenofibrat	1	5	9	10	21	5	5	n.n.	4	n.n.	4	4
Fenoprofen	1	7	n.n.	n.n.	2	n.n.	n.n.	2	1	4	2	1
Gemfibrozil	2	16	2	8	13	8	10	5	12	6	28	33
Ibuprofen	2	36	28	15	37	16	46	74	42	53	37	61
Ketoprofen	1	6	n.n.	2	n.n.	16	n.n.	21	1	n.n.	4	27
Metoprolol	1	38	102	43	124	80	106	41	131	41	120	224
Phenazon	5	9	45	26	52	60	39	20	50	14	45	79
Propranolol	1	n.n.	n.n.	n.n.	1	n.n.	n.n.	8	2	7	2	16
Roxithromycin	5	13	42	23	40	33	38	7	52	71	52	76
Sulfamethoxazol	5	39	73	56	66	41	71	27	83	13	71	68

Substanz	BG	Plana	Merseburg	Naumburg	Unstrut Mündung	Bad Kösen	Ilm Mündung	Stöben	Porstendorf	Jena	Orlamünde	Oberkosen	Schwarza Mündung
Carbamazepin	1	-	62	242	362	-	716	252	143	219	131	70	172
Clofibrinsäure	1	6	7	28	30	30	3	6	n.n.	28	16	14	12
Diclofenac	1	110	104	395	271	432	102	296	22	176	70	51	114
Fenofibrat	1	4	4	4	8	4	6	6	6	n.n.	2	1	7
Fenoprofen	1	n.n.	n.n.	4	6	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	6	7	7	5
Gemfibrozil	2	20	10	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Ibuprofen	2	19	12	66	28	69	8	26	n.n.	35	16	20	88
Ketoprofen	1	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Metoprolol	1	49	44	58	106	47	140	47	34	25	27	2	43
Phenazon	5	18	22	34	37	34	76	34	15	14	18	13	31
Propranolol	1	n.n.	n.n.	n.n.	2	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Roxithromycin	5	14	25	21	38	25	83	13	11	13	10	9	19
Sulfamethoxazol	5	58	46	36	71	43	136	11	9	19	17	13	24

Substanz	BG	Eichicht	Ziegenrück	Harra	Joditz	Saalequelle
Carbamazepin	1	26	51	129	46	4
Clofibrinsäure	1	16	29	43	30	n.n.
Diclofenac	1	39	50	184	344	n.n.
Fenofibrat	1	2	n.n.	4	n.n.	8
Fenoprofen	1	6	n.n.	n.n.	11	2
Gemfibrozil	2	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Ibuprofen	2	n.n.	n.n.	15	16	n.n.
Ketoprofen	1	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Metoprolol	1	1	6	7	4	n.n.
Phenazon	5	5	5	6	6	7
Propranolol	1	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Roxithromycin	5	8	8	28	18	9
Sulfamethoxazol	5	3	17	23	41	5

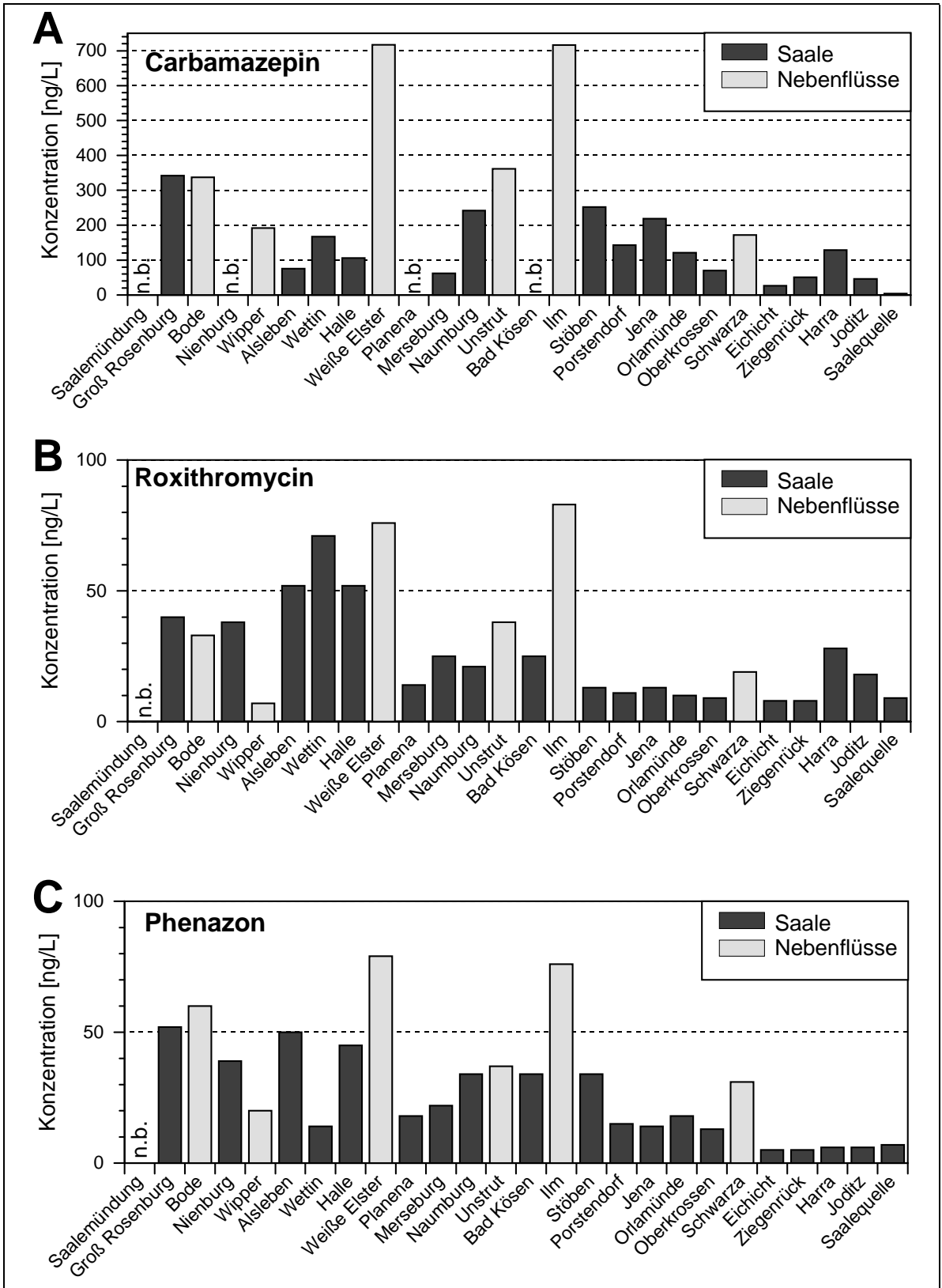
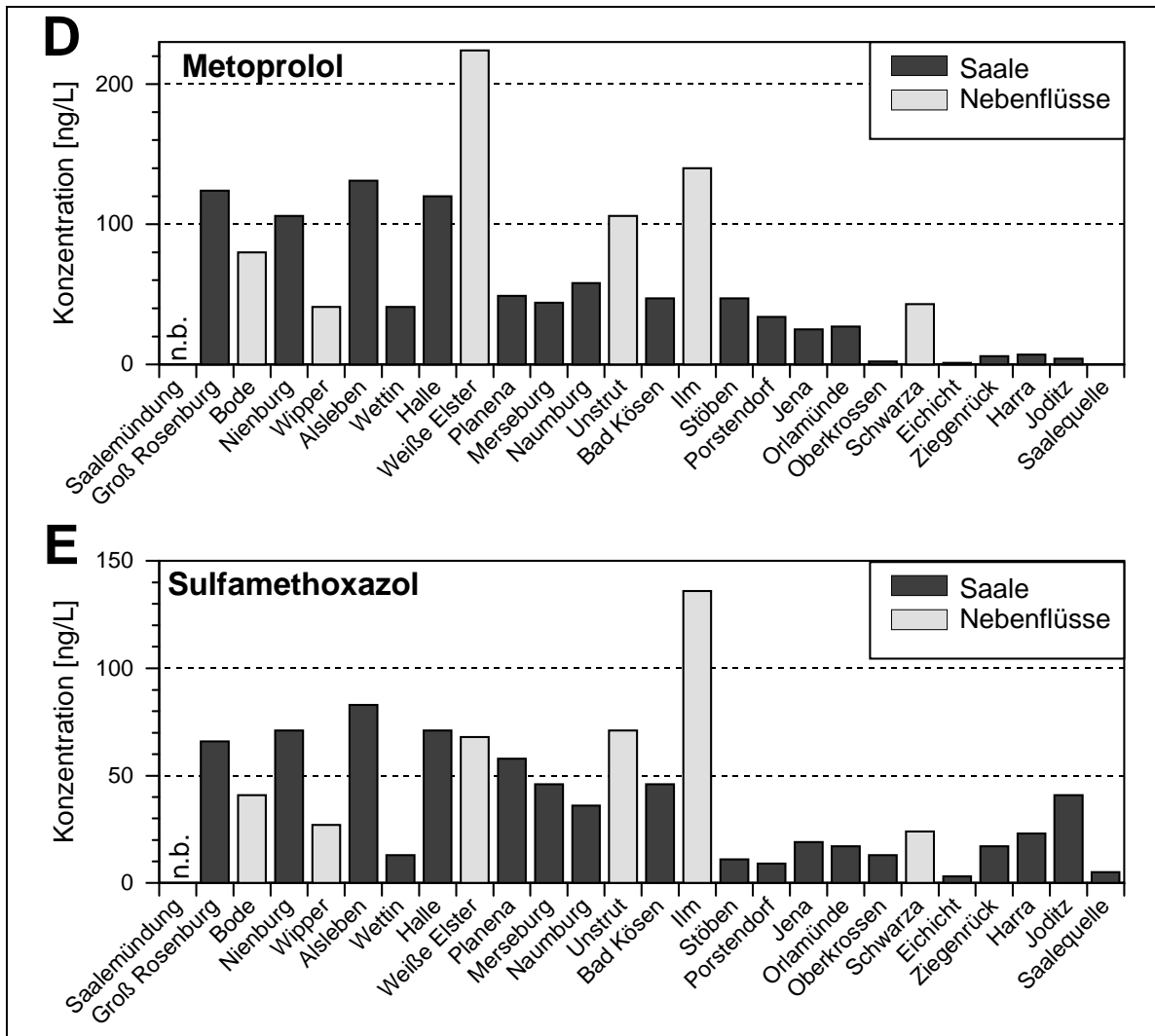


Abb. A1



**Abb. A 1** Verteilung von Arzneistoffen des ersten Faktors im Längsprofil der Saale von der Quelle bis zur Mündung und in den Mündungsbereichen verschiedener Nebenflüsse im Jahr 2000, A= Carbamazepin, B= Roxithromycin C= Phenazon, D= Metoprolol und E= Sulfamethoxazol, n.b. = nicht bestimmt.

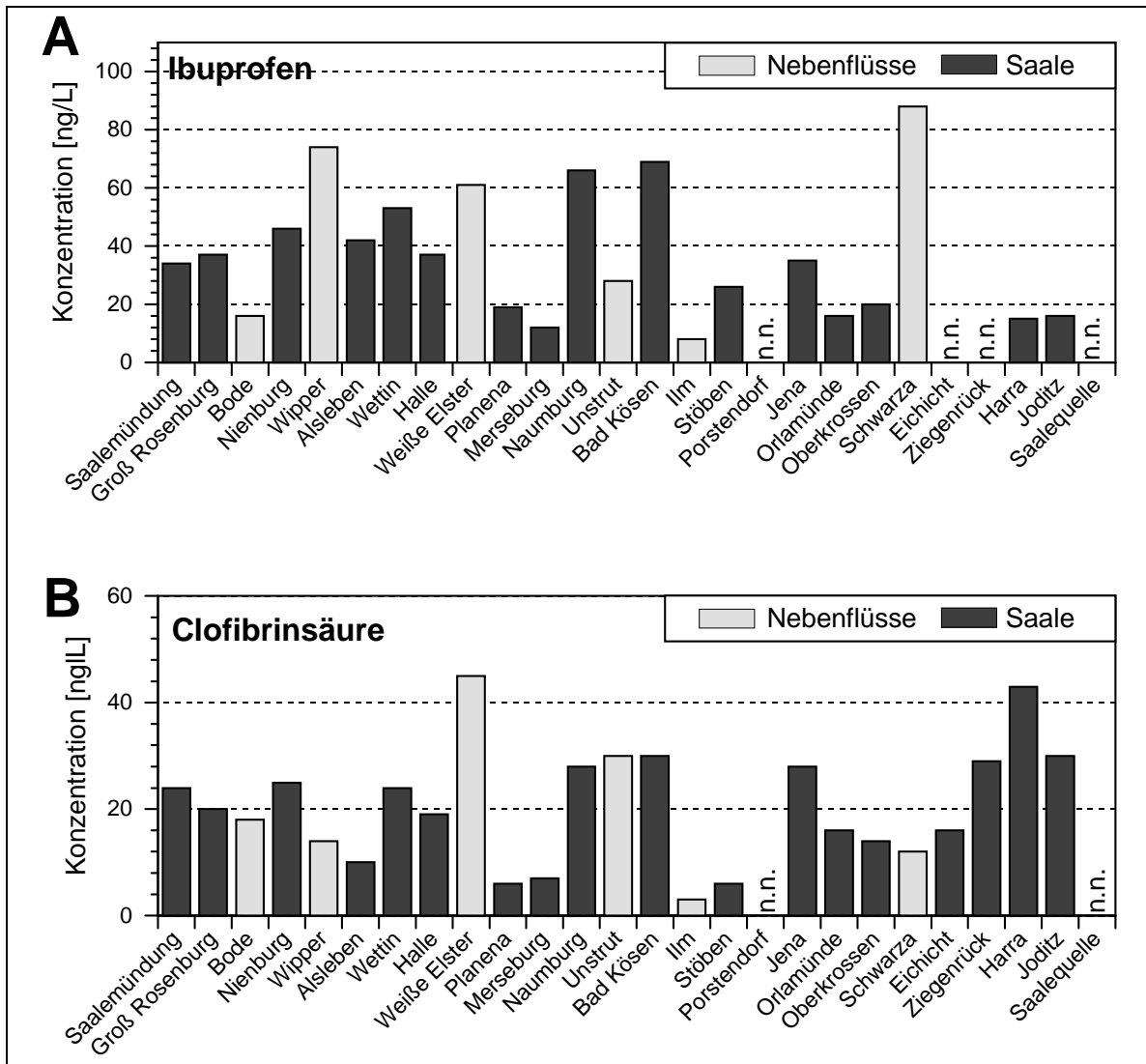
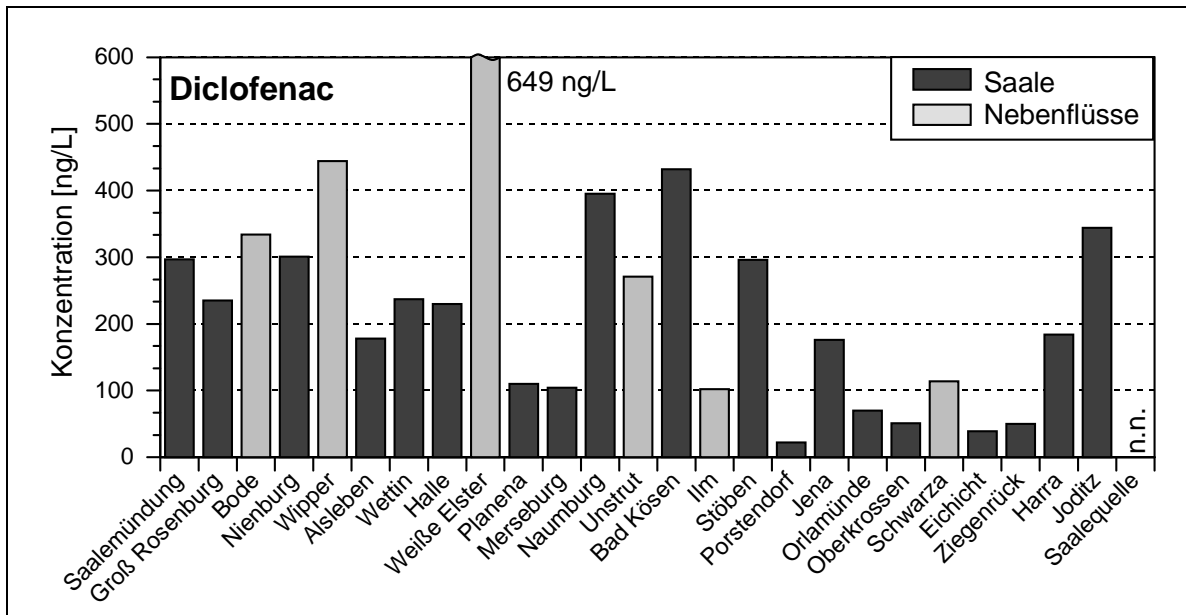
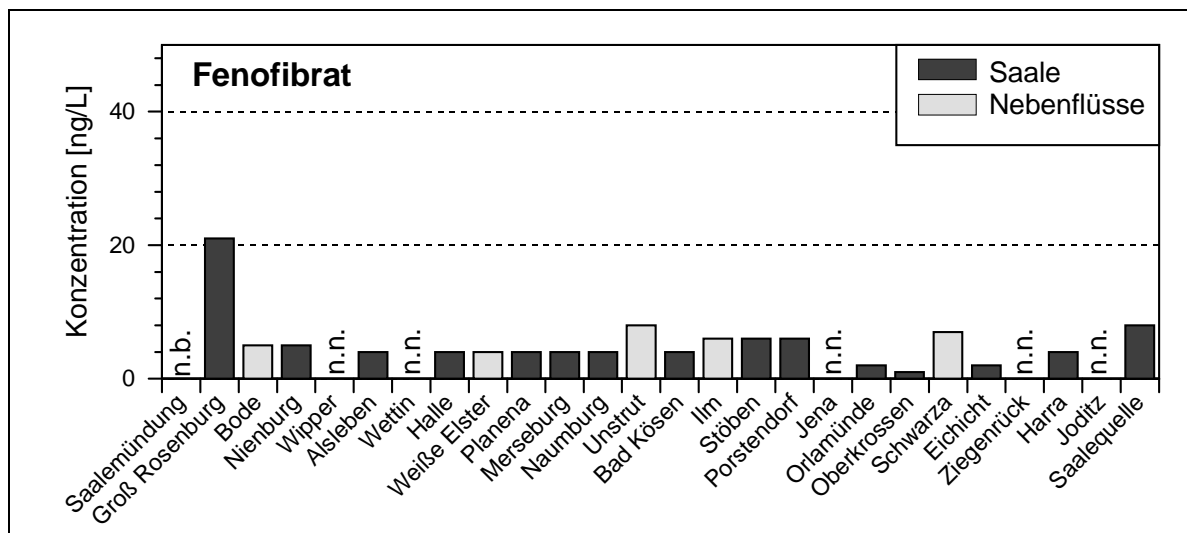


Abb. A 2 Verteilung von Arzneistoffen des zweiten Faktors im Längsprofil der Saale von der Quelle bis zur Mündung und in den Mündungsbereichen verschiedener Nebenflüsse im Jahr 2000, A= Ibuprofen, B= Clofibrinsäure, n.n. = nicht nachweisbar.





**Abb. A 3** Verteilung von Diclofenac (Merkmale des ersten und zweiten Faktors) im Längsprofil der Saale von der Quelle bis zur Mündung und in den Mündungsbereichen verschiedener Nebenflüsse im Jahr 2000, n.n. = nicht nachweisbar.



**Abb. A 4** Verteilung von Fenofibrat (geringe Ladung auf beiden Faktoren) im Längsprofil der Saale von der Quelle bis zur Mündung und in den Mündungsbereichen verschiedener Nebenflüsse im Jahr 2000, n.n. = nicht nachweisbar.

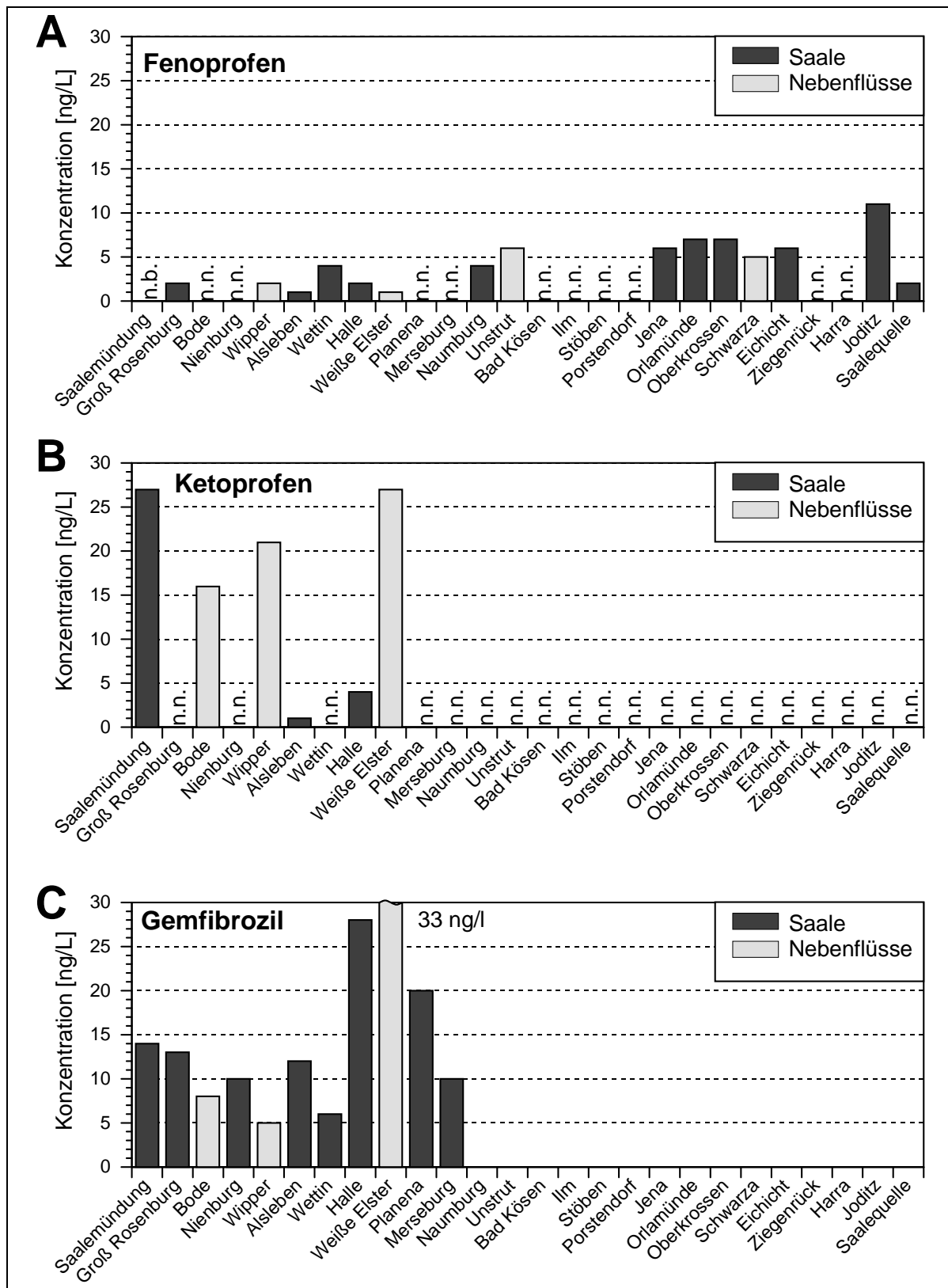


Abb. A 5 Verteilung von Arzneistoffen mit geringer Zahl von Positivbefunden im Längsprofil der Saale von der Quelle bis zur Mündung und in den Mündungsbereichen verschiedener Nebenflüsse im Jahr 2000, A= Fenoprofen, B= Ketoprofen, C= Gemfibrozil, n.b. = nicht bestimmt, n.n. = nicht nachweisbar.

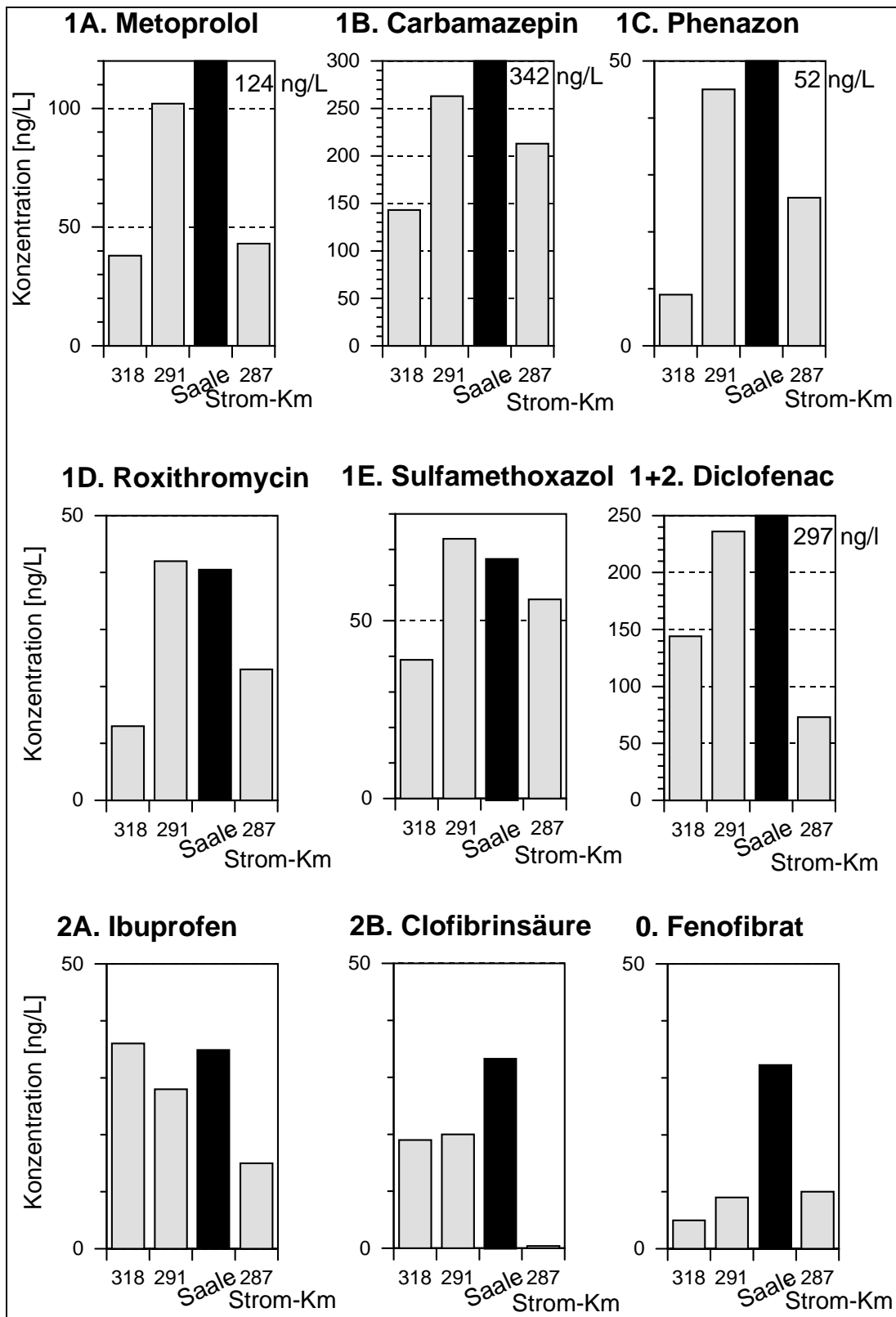
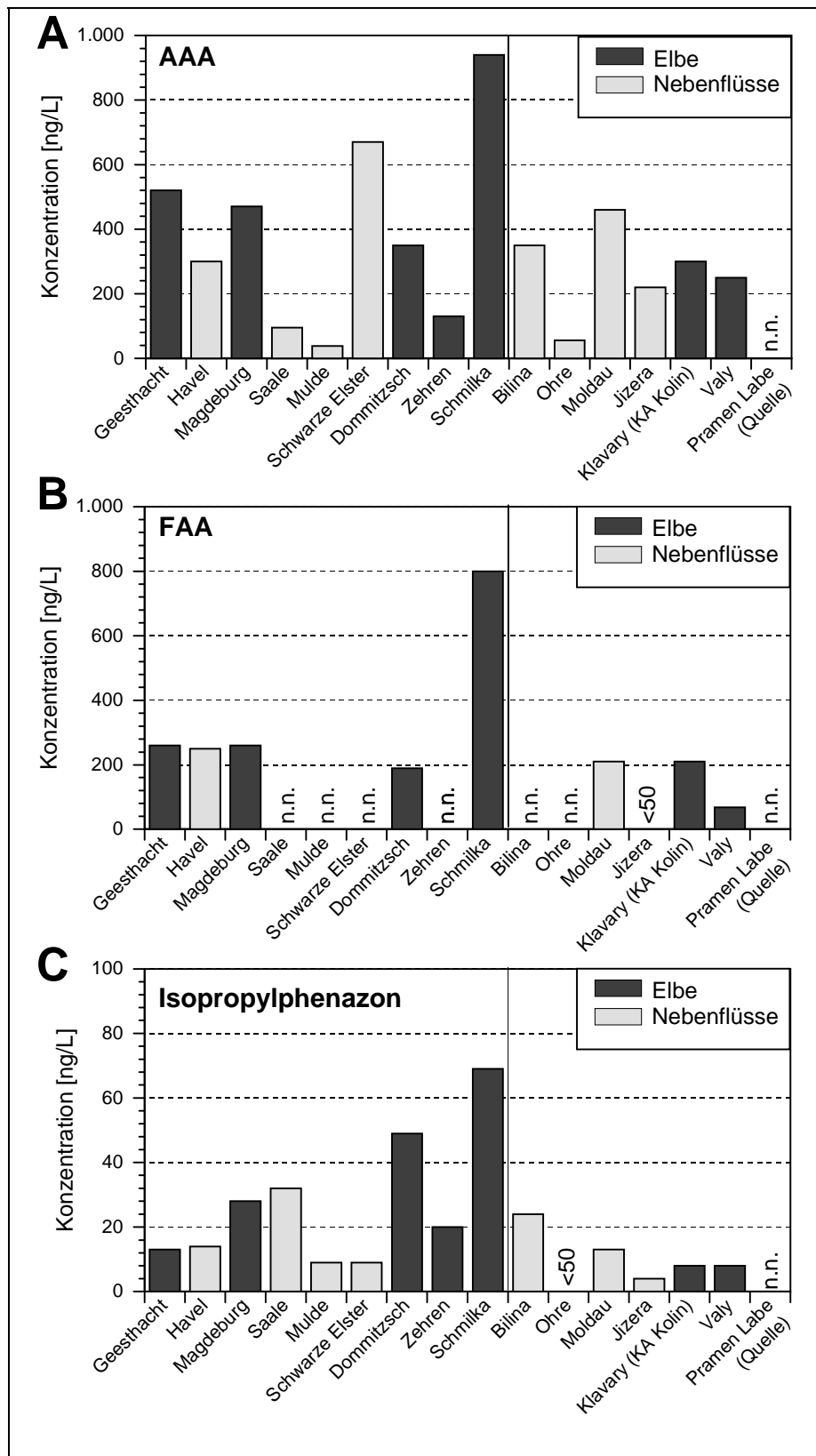
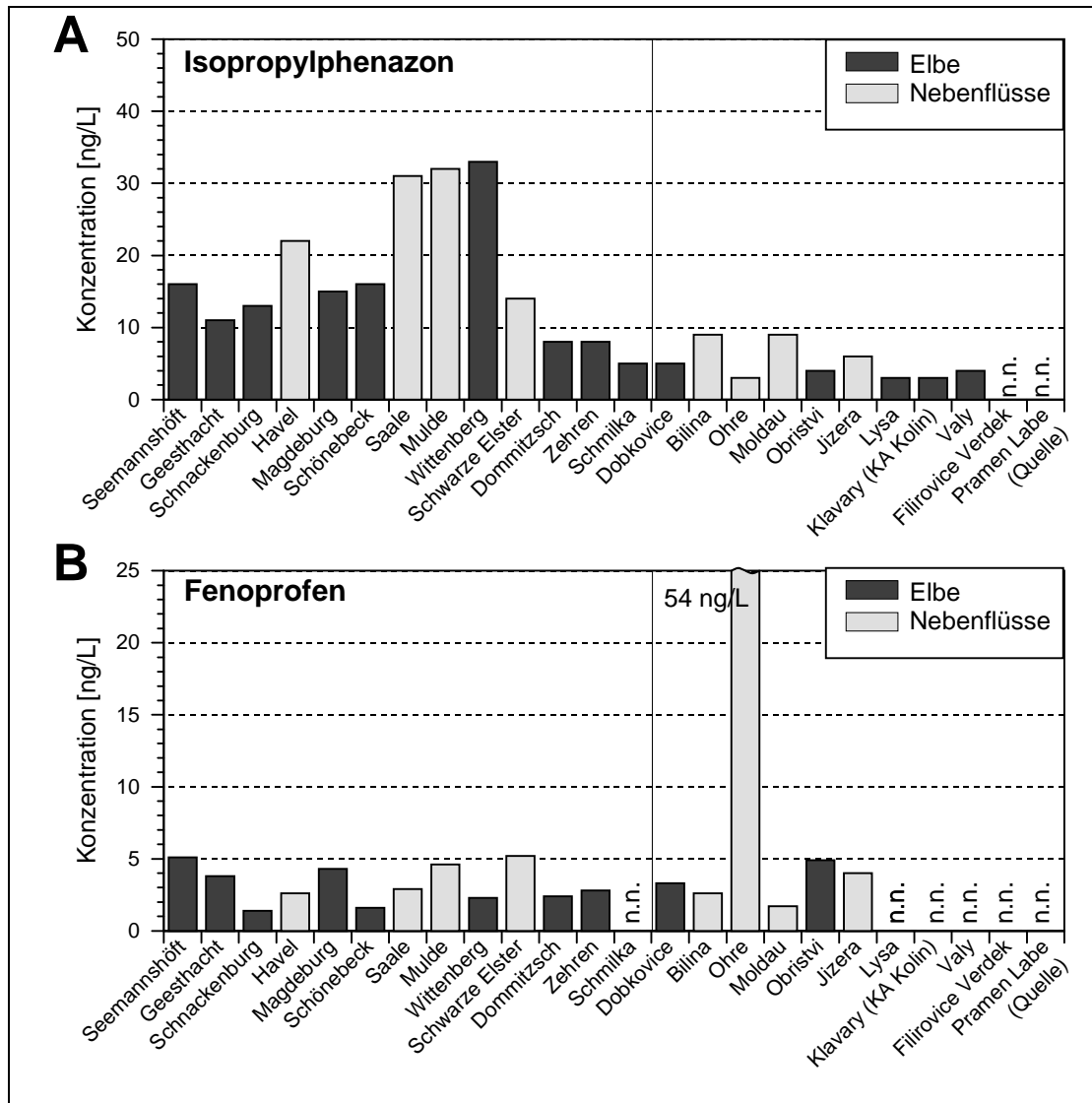


Abb. A 6 Konzentration von Arzneistoffen und Metaboliten in der Elbe vor (= Strom-km 287) und nach Einmündung der Saale (= Strom-km 291 und 318), dargestellt durch graue Säulen. Die schwarze Säule zeigt die Konzentration in der Saalemündung, Faktor 1 = Metoprolol (1A), Carbamazepin (1B), Phenazon (1C), Roxithromycin (1D), Sulfamethoxazol (1E), Faktor 1+2 = Diclofenac, Faktor 2 = Ibuprofen (2A), Clofibrinsäure (2B), kein Faktor Fenofibrat (0).



**Abb. A 7** Verteilung von Arzneistoffen des ersten Faktors im Längsprofil der Elbe von der Quelle bis nach Geesthacht und in den Mündungsbereichen verschiedener Nebenflüsse im Jahr 1999, A= N-Acetyl-4-aminoantipyrin (AAA), B= N-Formyl-4-aminoantipyrin (FAA), C= Isopropylphenazon, n.n. = nicht nachweisbar, <50 = unterhalb der analytischen Bestimmungsgrenze von 50 ng/L.



**Abb. A 8** Verteilung von Isopropylphenazon, Faktor 1 (A) und Fenoprofen, Faktor 2 (B) im Längsprofil der Elbe von der Quelle bis nach Seemannshöft und in den Mündungsbereichen verschiedener Nebenflüsse im Jahr 2000, n.n. = nicht nachweisbar.