

Vorkommen und Bewertung von Pharmakarückständen im Berliner Gewässerkreislauf

vorgelegt vom
Staatlich geprüften Lebensmittelchemiker
Marc A. Adam

von der Fakultät III – Prozesswissenschaften
der Technischen Universität Berlin
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat.-

Genehmigte Dissertation

Promotionsausschuss:

Vorsitzender: Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Szewzyk
Berichter: Prof. Dr. rer. nat. Lothar W. Kroh
Berichter: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Heberer

Tag der wissenschaftlichen Aussprache: 04.12.2009

Berlin 2010

D83

**Für
meine Eltern
Karin und Günter Adam**

Danksagungen

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Lebensmittelchemie der Technischen Universität Berlin und wurde im Rahmen des Forschungsprojektes „Vorkommen und ökotoxikologische Bewertung von Pharmakarückständen im Gewässersystem Berlins“ der Senatsverwaltung für Gesundheit, Umwelt und Verbraucherschutz, VII E2, Berlin durchgeführt. An dieser Stelle möchte ich allen danken, die durch ihre Unterstützung zu dem Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

In besonderer Weise gilt mein Dank:

Herrn Prof. Dr. Thomas Heberer für das mir entgegengebrachte Vertrauen, die Schaffung hervorragender Arbeitsbedingungen und seine ständige Hilfs- und Diskussionsbereitschaft. Seine exzellente Betreuung in einem fruchtbaren Arbeitsklima war mir stets eine große Hilfe.

Herrn Prof. Dr. Lothar W. Kroh für das rege Interesse an der Arbeit und die Betreuung am Lebensmittelchemischen Institut der Technischen Universität Berlin.

Der Berliner Senatsverwaltung für Gesundheit, Umwelt und Verbraucherschutz, Abt. II E danke ich für die gute Zusammenarbeit. Insbesondere Herrn Rehfeld-Klein und Frau Olbrich für die Initiierung und Organisation des Projektes. Frau Kalk war mir eine große Hilfe bei der bei der Bereitstellung von Gewässerdaten.

Ein großer Dank geht an meine Doktoranden-Kolleginnen und -Kollegen Britta Fanck, Kirsten Reddersen, Dirk Feldmann, Andy Mechlinski und Sebastian Zühlke am Institut für Lebensmittelchemie für das hervorragende Arbeitsklima, den guten Austausch und die konstruktive Zusammenarbeit. Sie trugen stets dazu bei, dass die Arbeit mir Spaß und Freude bereitete. Des Weiteren gilt mein Dank den Diplomanden Susanne Frenzel, Antje Hagemann, Christiane Hoppe, Eberhard Licht, Katalin Prausa, Stephanie Rögler, Michael Voigt, Daniel Wicke und Thomas Wollenhaupt. Insbesondere Stephanie Rögler für die Arbeit am Sondermessprogramm für die Antibiotikarückstände.

Ein ganz herzlicher Dank geht an meine Eltern Karin und Günter Adam für ihre Unterstützung und ihr Vertrauen in mich. Ohne sie wäre vieles schwerer gewesen. Danke!

Abstract

In der vorliegenden Arbeit wurde das Vorkommen von 37 Pharmakarückständen über einen Zeitraum von 19 Monaten an sieben exponierten Messstellen des Berliner Oberflächengewässersystems mittels zweier Multimethoden bestimmt. Ergänzend wurde ein dreimonatiges Sondermessprogramm zur Bestimmung von 18 Antibiotikarückständen durchgeführt.

Anhand der gemessenen Konzentrationen und der messstellenspezifischen Durchflussraten wurden die Tages- bzw. Jahresfrachten der einzelnen Pharmaka und deren Abflüsse aus dem Berliner Stadtgebiet berechnet. Diese liegen im Bereich von 7 kg/Jahr (Ibuprofen) bis 383 kg/Jahr (Carbamazepin).

Zur Abschätzung der Umweltrelevanz, der in den Berliner Oberflächengewässern gemessenen Arzneistoffe, wurde eine Umweltrisikobewertung von acht Pharmaka- und sechs Antibiotikarückständen nach der EMEA Richtlinie „Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use“ [EMEA, 2006] erstellt.

Dazu wurden für vier Messstellen durch Bestimmung der durchschnittlichen PEC-Werte Expositionsabschätzungen ermittelt. Anschließend erfolgte ein Vergleich mit den Daten zur stoffspezifischen umwelttoxikologischen Wirkung (PNEC-Daten) zur Bestimmung eines potentiellen Umweltrisikos ausgehend von den betrachteten Arzneimitteln für die jeweilige Messstelle. Aufgrund der unterschiedlichen Einleitungssituation der KA Ruhleben wurde zusätzlich eine saisonal abhängige Umweltrisikobewertung (Sommer/Winter) durchgeführt.

Insgesamt konnte für drei Arzneimittel **Diclofenac**, **Clarithromycin** und **Sulfamethoxazol** in jeder der vier betrachteten Messstellen (325, 345, 355 und 430) unabhängig der saisonalen Bedingungen ein potentielles Umweltrisiko ermittelt werden. Für die Arzneimittel **Carbamazepin** und **Erythromycin** gelang die Ermittlung eines Umweltrisikos für die Messstellen 355 und 430, wobei sich für Carbamazepin der Einfluss der saisonalen Bedingungen bemerkbar machte.

Neben der PEC-Berechnung wurden die realen Umweltkonzentrationen zum Vergleich und zur Verifizierung der theoretischen PEC-Werte einer MEC/PNEC-Betrachtung unterzogen. Für die meisten betrachteten Arzneimittel ergaben sich dabei gute Übereinstimmungen. Die MEC/PNEC-Betrachtungen für **Carbamazepin** ergaben hingegen an jeder Messstelle ein Unterschreiten der Risikoschwelle von 1. Des Weiteren wurde ein potentielles Umweltrisiko ausgehend vom **Sulfamethoxazol** nur noch in den Messstellen 355 und 430 statt in allen vier Messstellen im Vergleich zur PEC/PNEC-Betrachtung ermittelt. Für den Wirkstoff **Propyphenazon**, der nach der PEC/PNEC-Betrachtung kein Anzeichen für ein Umweltrisiko aufwies, wurde nach MEC/PNEC-Betrachtung an den Messstellen 325 und 355 die Risikoschwelle von 1 nur knapp unterschritten, bei der Messstelle 430 sogar überschritten und somit ein potentielles Umweltrisiko aufgezeigt.

Teile der vorliegenden Arbeit sind bereits publiziert oder zu Publikation vorgesehen

Publikationen

2005: Adam, M.: „*Vorkommen und ökotoxikologische Bewertung von Pharmakarückständen im Gewässersystem Berlins*“. Abschlussbericht des gleichnamigen Projekts, Senatsverwaltung für Stadtentwicklung VIII E 2, Berlin

2005: Pei Xu et al.: „*Rejektion of Emerging Organic Micropollutants in Nanofiltration-Reserve Osmosis Membrane Applications*“. Water Environ. Res., 77, 1

2004: Heberer, Th. und Adam, M.: „*Occurrence, fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: A review of recent research data*” In (Dietrich, D., Webb, S., Petry, T.). Hot Spot Pollutants: Pharmaceuticals in the Environment. Elsevier

2004: Feldmann, D. et al.: „*Arzneimittelrückstände in Trinkwasser(-versorgungsanlagen) und Krankenhausabwässern der Bundeswehr: Methodenentwicklung - Vorkommen – Wasseraufbereitung*“. Bundesministerium für Verteidigung

2004: Heberer, Th. und Adam, M.: „*Transport and Attenuation of Pharmaceutical Residues During Artificial Groundwater Replenishment*“. Environmental Chemistry, 1, 1–5

Poster

05/2005: Adam, M.: „*Monitoring und Risikobewertung von Arzneimittelrückständen im aquatischen System Berlins*“; 71. Jahrestagung der Wasserchemischen Gesellschaft – Fachgruppe in der GDCh, Bad Mergentheim

Vorträge

05/2007: Adam, M.: „*Berliner Oberflächengewässer: Monitoring und Risikobewertung von Arzneimittelrückständen*“. Fachtagung: „Humanarzneimittel in Gewässern in Berlin und Brandenburg“; Landesumweltamt Brandenburg, Landeslehrstätte für Naturschutz und Landschaftspflege, Oderberge/Lebus

08/2006: Adam, M.: „*Vorkommen und ökotoxikologische Bewertung von Pharmakarückständen im Gewässersystem Berlins*“. Abschlussbericht des gleichnamigen Projekts, Senatsverwaltung für Stadtentwicklung VIII E 2, Berlin

11/2005: Adam, M.: „*Arzneimittelrückstände im aquatischen System urbaner Ballungsräume*“. Fachtagung: Arzneimittelrückstände und endokrin wirksame Stoffe im Trink- und Abwasser; Institut für Weiterbildung und Beratung im Umweltschutz e.V. (IWU), Magdeburg

09/2004: Adam, M., Heberer, Th.: „*Vorkommen und Relevanz von Arzneimittelrückständen in aquatischen Systemen urbaner Räume*“. Bremer Colloquium: „Pharmazeutische Reststoffe in Abwässern“, Institut für Umweltverfahrenstechnik, Universität Bremen

2002: Adam, M.: „*Vorkommen und Verbleib von Pharmakarückständen bei der künstlichen Grundwasseranreicherung in Tegel*“. Lebensmittelchemische Gesellschaft, Fachgruppe in der GDCh, Regionalverbandstagung Nordost, Berlin

Abkürzungsverzeichnis

AbwV	Abwasserverordnung
ACN	Acetonitril
AMDOPH	1-Acetyl-1-methyl-2-dimethyl-oxamoyl-2-phenyl-hydrazid; Dimethylaminophenazon Metabolit
AM	Arzneimittel
AMG	Arzneimittelgesetz
ASS	Acetylsalicylsäure
BBges	Berliner Betriebe für zentrale gesundheitliche Aufgaben
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BLAC	Bund/Länder-Ausschuss für Chemikaliensicherheit
BWB	Berliner Wasserbetriebe
CMS	(engl., Concerned Member State) An der Zulassung beteiligte Mitgliedsstaaten
Con _{ai}	Geschätzter Jahresverbrauch eines Arzneimittels pro Jahr
CP	(engl., centralised procedure); Zentralisiertes Zulassungsverfahren
CPB	2-(4-Chlorphenoxy)-buttersäure; Surrogate Standard
DCP	(engl., decentralised procedure); dezentralisiertes Zulassungsverfahren
DHC	Dihydrocarbamazepin
DDD	(engl., defined daily dose); definierte Tagesdosis
Dose _{ai}	Tageshöchst-dosis pro Einwohner
EC _{xx}	(engl., effect concentration); minimale wirksame Dosis für xx % Testorganismen
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EE2	Ethinylestradiol
Elocal _{water}	Lokale Emission ins Abwasser
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
F _{excreta}	Fraktion des ausgeschiedenen aktiven Arzneistoffes
F _{pen}	Marktanteilsfaktor
F _{stp}	Fraktion des Abwassers, welches ins Oberflächengewässer gelangt
GC-MS	Gaschromatographie - Massenspektrometrie
GMO	(engl., genetical modified organisms); genetisch modifizierte Organismen
GST	Glutathion-S-Transferase
GWA	Grundwasseranreicherung
HCl	Salzsäure
H ₂ SO ₄	Schwefelsäure
k.A.	keine Angabe
KA	Kläranlage
Kapazität _{stp}	Kapazität des lokalen Klärwerks in Einwohnern

KOH	Kaliumhydroxyd
K _{ow}	Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient
LC _{xx}	(engl., lethal concentration); tödliche Dosis für xx % Testorganismen
LC-MS/MS	Flüssigkeitschromatographie - Tandemmassenspektrometrie
LOEC	(engl., lowest observed effect concentration); niedrigste nicht wirksame Dosis
MEC	(engl., Measured Environmental Concentrations); gemessene Umweltkonzentration
MDD	(engl., maximum daily dose); maximale tägliche Dosis eines Arzneimittels
MRM	(engl., multiple reaction monitoring)
MTBSTFA	N-(t-butyldimethylsilyl)-N-methyltrifluoracetamid
n.d.	nicht detektiert
N _{ges}	Gesamtstickstoff
n.q.	nicht quantifizierbar
NOEC	(engl., no observed effect concentration); maximale nicht wirksame Dosis
NPS	N-(Phenylsulfonyl)-sarcosin
NWG	Nachweisgrenze
OECD	(engl., Organisation for Economic Cooperation and Development); (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung)
OTC drugs	(engl. over the counter drugs); Apothekenpflichtige und frei verkäufliche Medikamente
OWA	Oberflächenwasseraufbereitungsanlage
P _{ges}	Gesamtphosphor
PEC	(engl., Predicted Environmental Concentrations) vorausgesagte Umweltkonz.
PFBBBr	Pentafluorbenzylbromid
PhACs	(engl., pharmaceutically active compounds)
pK _s	Säureexponent
PNEC	(engl.; Predicted No Effect Concentrations); vorausgesagte maximale nicht wirksame Dosis
RMS	(engl., Reference Member State); Bei der Zulassung leitender Mitgliedsstaat
SPE	(engl., solid phase extraction); Festphasenextraktion
SIM	Einzelmassenregistrierung
TIC	(engl., total ion chromatogram)
TGD	Technical Guidance Document on Risk Assessment (Part II)
UBA	Umweltbundesamt
UMK	Umweltministerkonferenz
VEB	Volkseigener Betrieb
WasteW _{inhab}	Abwasser je Einwohner in Litern
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Ziel der Arbeit	3
3. Allgemeiner und theoretischer Teil.....	4
3.1 Eintragswege von Arzneimitteln in die Umwelt	4
3.2 Elimination von Arzneimitteln im Metabolismus	5
3.3 Klärwerke	8
3.4 Verhalten von Arzneimitteln in der Umwelt	11
3.5 Maßnahmen zum Schutz der Umwelt	12
3.5.1 Technikansatz.....	13
3.5.2 Verhaltensansatz.....	13
3.5.3 Wirkstoffansatz	14
3.6 Gesetzliche Regelungen.....	14
3.6.1 Zulassung von Arzneimitteln	15
3.6.1.1 Zentralisiertes Zulassungsverfahren (CP)	15
3.6.1.2 Dezentralisierte Zulassungsverfahren	16
3.6.2 Arzneimittelgesetz.....	17
3.7 Konzept einer Umweltrisikobewertung für Humanarzneimittel (EMEA).....	18
3.7.1 Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use, 2006.....	18
3.7.1.1 Phase I : („Worst Case“- Bedingungen).....	20
3.7.1.2 Phase II A	21
3.7.1.2.1 „Fate“ – Studien	22
3.7.1.3 Phase II B	22
3.7.1.4 Predicted No Effect Concentration, PNEC	23
3.8 Berliner Gewässersystem.....	24
4. Experimenteller Teil.....	28
4.1 Auswahl der Zielverbindungen.....	28
Analgetika	30
Antiphlogistika	31
Antiepileptika	32
Betarezeptorblocker	33
Bronchospasmolytika/Antiasthmatika	34

5.1.6 Besonderheiten durch Altlastensituation.....	75
5.1.6.1 Propyphenazon.....	76
5.1.6.2 AMDOPH.....	80
5.2 Expositionsanalyse	84
5.2.1 Berechnungen für die im Monitoring gemessenen Verbindungen.....	84
5.2.2 Messstelle 325	85
5.2.2.1 Phase I-Berechnung für die im Monitoring gemessenen Verbindungen	85
5.2.2.2 Phase II A-Berechnungen für die im Monitoring gemessenen Verbindungen	86
5.2.2.3 Phase II B-Berechnungen.....	88
5.2.2.4 Saisonale Unterschiede	90
5.2.2.5 Measured Environmental Concentrations, MEC	91
5.2.3 Messstelle 345	94
5.2.3.1 Phase I-Berechnung für die im Monitoring gemessenen Verbindungen	94
5.2.3.2 Phase II A-Berechnungen für die im Monitoring gemessenen Verbindungen	95
5.2.3.3 Phase II B-Berechnungen.....	97
5.2.3.4 Measured Environmental Concentrations, MEC	99
5.2.4 Messstelle 355	102
5.2.4.1 Phase I-Berechnung für die im Monitoring gemessenen Verbindungen	102
5.2.4.2 Phase II A-Berechnungen für die im Monitoring gemessenen Verbindungen	103
5.2.4.3 Phase II B-Berechnungen.....	105
5.2.4.4 Saisonale Unterschiede	107
5.2.4.5 Measured Environmental Concentrations, MEC	108
5.2.5 Messstelle 430	111
5.2.5.1 Phase I-Berechnung für die im Monitoring gemessenen Verbindungen	111
5.2.5.2 Phase II A-Berechnungen für die im Monitoring gemessenen Verbindungen.....	112
5.2.5.3 Phase II B-Berechnungen.....	114
5.2.5.4 Saisonale Unterschiede	116
5.2.5.5 Measured Environmental Concentrations, MEC	117
5.2.6 Die MEC/PNEC Verhältnisse der Messstellen 121, 225 und 305	120
5.3 Arzneimittelkomponenten mit Umweltgefährdungspotential im Berliner Gewässersystem	124

6. Zusammenfassung.....	131
7. Ausblick.....	135
8. Literaturliste	136
9. Anhang	145

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Eintragswege von Arzneimitteln in die aquatische Umwelt [LANUV, 2007]	5
Abbildung 2: Bilanz der Oxidation durch Monooxygenasen am Beispiel der O-Demethylierung [Forth et al., 1996].....	6
Abbildung 3: Schematische Darstellung einer kommunalen Kläranlage mit mechanisch-biologischer Reinigung mit Nitrifikation, Denitrifikation und biologischer Phosphatelimination [Heberer, 2006]	8
Abbildung 4: Schema des EMEA-Konzeptes einer Umweltrisikobewertung	19
Abbildung 5: Gewässerkarte des Berliner Stadtgebietes [Reproduziert mit freundlicher Genehmigung von SenSut, VIII E2, Berlin].....	25
Abbildung 6: Vergleichende Zuflussraten großer deutscher Flüsse mit denen Berlins [BWB, 2003].....	26
Abbildung 7: Gewässerkarte Berlins mit Kläranlagen und Wasserwerken [Reproduziert mit freundlicher Genehmigung von SenSut, VIII E2, Berlin]	27
Abbildung 8: Struktur und molare Masse der Analgetika.....	30
Abbildung 9: Struktur und molare Masse der Antiphlogistika	31
Abbildung 10: Struktur und molare Masse der Antiepileptika	32
Abbildung 11: Struktur und molare Masse der Betarezeptorblocker.....	33
Abbildung 12: Struktur und molare Masse der Bronchospasmolytika/Antiasthmatika.....	34
Abbildung 13: Struktur und molare Masse der Lipidsenker	34
Abbildung 14: Struktur und molare Masse der Psychoparmaka.....	35
Abbildung 15: Struktur und molare Masse des Pentoxifyllins	36
Abbildung 16: Struktur und molare Masse des Cyclophosphamids	36
Abbildung 17: Struktur und molare Massen der ausgewählten Metabolite.....	37
Abbildung 18: Struktur und molare Massen der Antibiotika.....	38
Abbildung 19: Analysengang der eingesetzten Multimethoden [Reddersen & Heberer, 1995].....	40
Abbildung 20: Reaktionsschema der eingesetzten Derivatisierungsmittel PFBBr und MTBSTFA	42
Abbildung 21: Ausschnitt eines TIC-Chromatogramms einer mit PFBBr derivatisierten Arzneimittelstandardmischung (100 ng je Substanz).....	43
Abbildung 22: Extrahierte Ionenspuren des kritischen Pärchens AMDOPH (Ionen: 72, 191, 221) und MCPA (Ionen: 380, 141, 151)	45

Abbildung 23: Ausschnitt eines TIC-Chromatogramms einer mit MTBSTFA derivatisierten Arzneimittelstandardmischung (100 ng je Substanz).....	48
Abbildung 24: Analysengang der eingesetzten Antibiotikamethode [Heberer et al., 2004]....	51
Abbildung 25: Überlagerte MRM-Chromatogramme eines Antibiotikastandards (100 µg/L)	53
Abbildung 26: Gewässerkarte Berlins mit den beprobten Messstellen (121, 225, 305, 325, 345, 355, 430).....	56
Abbildung 27: Carbamazepin-Konzentrationen [ng/L] an den Messstellen des Monitoring ..	57
Abbildung 28: Vergleich der Carbamazepin-Konzentrationen an den Messstellen 325 und 430	58
Abbildung 29: Vergleich der Carbamazepin-Frachten an den Messstellen 325 und 430	59
Abbildung 30: Carbamazepin-Frachten [g/d] an den Messstellen des Monitoring	59
Abbildung 31: Diclofenac-Konzentrationen [ng/L] an den Messstellen des Monitoring	61
Abbildung 32: Vergleich der Diclofenac-Konzentrationen an den Messstellen 325 und 430.	62
Abbildung 33: Vergleich der Diclofenac-Frachten an den Messstellen 325 und 430	63
Abbildung 34: Diclofenac-Frachten [g/d] an den Messstellen des Monitoring	63
Abbildung 35: Ibuprofen-Konzentrationen [ng/L] an den Messstellen des Monitoring.....	65
Abbildung 36: Vergleich der Ibuprofen-Frachten an den Messstellen 325 und 430	66
Abbildung 37: Ibuprofen-Frachten [g/d] an den Messstellen des Monitoring.....	66
Abbildung 38: Naproxen-Konzentrationen [ng/L] an den Messstellen des Monitoring.....	68
Abbildung 39: Vergleich der Naproxen-Konzentrationen an den Messstellen 325 und 430...	69
Abbildung 40: Vergleich der Naproxen-Frachten an den Messstellen 325 und 430	70
Abbildung 41: Naproxen-Frachten [g/d] an den Messstellen des Monitoring.....	70
Abbildung 42: Primidon-Konzentrationen [ng/L] an den Messstellen des Monitoring.....	72
Abbildung 43: Vergleich der Primidon-Konzentrationen an den Messstellen 325 und 430 ...	73
Abbildung 44: Vergleich der Primidon-Frachten an den Messstellen 325 und 430	74
Abbildung 45: Primidon-Frachten [g/d] an den Messstellen des Monitoring.....	74
Abbildung 46: Ausbreitungsgebiet der Altlasten	76
Abbildung 47: Propyphenazon-Konzentrationen [ng/L] an den Messstellen des Monitoring.	77
Abbildung 48: Vergleich der Propyphenazon-Frachten an den Messstellen 305, 325 und 430	78
Abbildung 49: Propyphenazon-Frachten [g/d] an den Messstellen des Monitoring.....	78
Abbildung 50: AMDOPH-Konzentrationen [ng/L] an den Messstellen des Monitoring	80
Abbildung 51: Vergleich der AMDPOH-Frachten an den Messstellen 305, 325 und 430.....	81
Abbildung 52: AMDOPH-Frachten [g/d] in den Messstellen des Monitoring.....	82

Abbildung 53: Messstelle 325; Mediane, 90%-Perzentile und Maximalwerte [ng/L]	91
Abbildung 54: Vergleich PEC Stufe II A und B mit MEC (Median, 90%-Perzentil und Maximalwert) an der Messstelle 325	92
Abbildung 55: Messstelle 345; Mediane, 90%-Perzentile und Maximalwerte [ng/L]	99
Abbildung 56: Vergleich PEC Stufe II A und B mit MEC (Median, 90%-Perzentil und Maximalwert) an der Messstelle 345	100
Abbildung 57: Messstelle 355; Mediane, 90%-Perzentile und Maximalwerte [ng/L]	108
Abbildung 58: Vergleich PEC Stufe II A und B mit MEC (Median, 90%-Perzentil und Maximalwert) an der Messstelle 355	109
Abbildung 59: Messstelle 430; Mediane, 90%-Perzentile und Maximalwerte [ng/L]	117
Abbildung 60: Vergleich PEC Stufe II A und B mit MEC (Median, 90%-Perzentil und Maximalwert) an der Messstelle 430	118
Abbildung 61: Messstelle 121; Mediane, 90%-Perzentile und Maximalwerte [ng/L]	120
Abbildung 62: Messstelle 225; Mediane, 90%-Perzentile und Maximalwerte [ng/L]	121
Abbildung 63: Messstelle 305; Mediane, 90%-Perzentile und Maximalwerte [ng/L]	122

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Parameter für Phase I Berechnungen	20
Tabelle 2: Parameter für Phase II A Berechnungen	21
Tabelle 3: Parameter für Phase II B Berechnungen	23
Tabelle 4: Vorraussetzungen für den Sicherheitsfaktor	24
Tabelle 5: Verordnete Tagesdosen und Jahresverbrauch einiger Pharmaka in Deutschland (2005).....	29
Tabelle 6: Retentionszeiten und massenspektrometrische Daten der in Abb. 21 gezeigten Analyten	44
Tabelle 7: Ausschnitt aus der SIM-Programmierung für die PFBBBr-Methode	46
Tabelle 8: Retentionszeiten und massenspektrometrische Daten der in Abb. 22 gezeigten Analyten	48
Tabelle 9: Ausschnitt aus der SIM-Programmierung für die MTBSTFA-Methode.....	49
Tabelle 10: Übersicht der MS/MS-Parameter der einzelnen Antibiotika [Heberer et al., 2004].....	54
Tabelle 11: Carbamazepinfrachten-Median der einzelnen Messstellen und des Gesamtablaufs	60
Tabelle 12: Diclofenacfrachten-Median der einzelnen Messstellen und des Gesamtablaufs ..	64
Tabelle 13: Ibuprofenfrachten-Median der einzelnen Messstellen und des Gesamtablaufs	67
Tabelle 14: Naproxenfrachten-Median der einzelnen Messstellen und des Gesamtablaufs	71
Tabelle 15: Primidonfrachten-Median der einzelnen Messstellen und des Gesamtablaufs.....	75
Tabelle 16: Propyphenazonfrachten-Median der einzelnen Messstellen und des Gesamtablaufs	79
Tabelle 17: AMDOPH-Frachten-Median der einzelnen Messstellen und des Gesamtablaufs	83
Tabelle 18: Ergebnisse der Phase I Berechnungen	85
Tabelle 19: Antibiotika Ergebnisse der Phase I Berechnungen	85
Tabelle 20: Ergebnisse der PEC Berechnung in Phase II A, Messstelle 325.....	86
Tabelle 21: Ergebnisse PEC/PNEC Berechnung in Phase II A, Messstelle 325	87
Tabelle 22: Ergebnisse Phase II B Berechnungen, Messstelle 325.....	88
Tabelle 23: Ergebnisse PEC/PNEC Berechnung in Phase II B, Messstelle 325.....	89
Tabelle 24: Saisonale Berechnung der PEC und PEC/PNEC-Quotienten, Messstelle 325	90
Tabelle 25: Vergleich PEC/PNEC und MEC/PNEC Verhältnisse, Messstelle 325	93
Tabelle 26: Ergebnisse der Phase I Berechnungen	94
Tabelle 27: Antibiotika Ergebnisse der Phase I Berechnungen	94

Tabelle 28: Ergebnisse der PEC Berechnung in Phase II A, Messstelle 345.....	95
Tabelle 29: Ergebnisse PEC/PNEC Berechnung in Phase II A, Messstelle 345	96
Tabelle 30: Ergebnisse Phase II B Berechnungen, Messstelle 345.....	97
Tabelle 31: Ergebnisse PEC/PNEC Berechnung in Phase II B, Messstelle 345.....	98
Tabelle 32: Vergleich PEC/PNEC und MEC/PNEC Verhältnisse, Messstelle 345	101
Tabelle 33: Ergebnisse der Phase I Berechnungen	102
Tabelle 34: Antibiotika Ergebnisse der Phase I Berechnungen	102
Tabelle 35: Ergebnisse der PEC Berechnung in Phase II A, Messstelle 355.....	103
Tabelle 36: Ergebnisse PEC/PNEC Berechnung in Phase II A, Messstelle 355	104
Tabelle 37: Ergebnisse Phase II B Berechnungen, Messstelle 355.....	105
Tabelle 38: Ergebnisse PEC/PNEC Berechnung in Phase II B, Messstelle 355.....	106
Tabelle 39: Saisonale Berechnung der PEC und PEC/PNEC-Quotienten, Messstelle 355 ...	107
Tabelle 40: Vergleich PEC/PNEC und MEC/PNEC Verhältnisse, Messstelle 355	110
Tabelle 41: Ergebnisse der Phase I Berechnungen	111
Tabelle 42: Antibiotika Ergebnisse der Phase I Berechnungen	111
Tabelle 43: Ergebnisse der PEC Berechnung in Phase II A, Messstelle 430.....	112
Tabelle 44: Ergebnisse PEC/PNEC Berechnung in Phase II A, Messstelle 430	113
Tabelle 45: Ergebnisse Phase II B Berechnungen, Messstelle 430.....	114
Tabelle 46: Ergebnisse PEC/PNEC Berechnung in Phase II B, Messstelle 430.....	115
Tabelle 47: Saisonale Berechnung der PEC und PEC/PNEC-Quotienten, Messstelle 430 ...	116
Tabelle 48: Vergleich PEC/PNEC und MEC/PNEC Verhältnisse, Messstelle 430	119
Tabelle 49: MEC-Werte und MEC/PNEC Quotienten der Messstelle 121	121
Tabelle 50: MEC-Werte und MEC/PNEC Quotienten der Messstelle 225	122
Tabelle 51: MEC-Werte und MEC/PNEC Quotienten der Messstelle 305	123

1 Einleitung

Der Einsatz medizinischer Produkte der pharmazeutischen Industrie ist aufgrund der damit verbundenen Steigerung von Lebensqualität und Lebenserwartung der Patienten aus heutiger Sicht unerlässlich. So erreichen in der Bundesrepublik Deutschland Einzelwirkstoffe, wie z.B. Ibuprofen, ein jährliches Verordnungsvolumen von über zweihundert Tonnen, Tabelle 6 [Schwabe und Paffrath, 2006]. Hinzu kommt der Krankenhausbedarf und die von Patienten rezeptfrei erworbenen Medikamente (engl. „over the counter drugs“, OTC drugs), für die nur eingeschränkt Verbrauchsdaten vorliegen. Des Weiteren werden noch erhebliche Mengen an Arzneimitteln in der landwirtschaftlichen Veterinärmedizin und zusätzlich als Futtermittelzusatz in der Massentierhaltung eingesetzt. Bei diesen schon über Jahrzehnte hohen Verbrauchsmengen rückt die Frage nach dem Verbleib dieser Pharmaka in das wissenschaftliche und gesellschaftspolitische Interesse, und so wurde Anfang der 1990er Jahre Clofibrinsäure, ein pharmakologisch aktiver Metabolit von Wirkstoffen lipidsenkender Arzneimittel, erstmals in Grund- und Trinkwasserproben Berlins detektiert [Stan und Linkerhägner, 1992; Stan et al., 1994; Heberer und Stan, 1996]. In den darauf folgenden Jahren wurde vor allem in Deutschland und anderen europäischen Ländern, aber auch in den USA und anderen Teilen der Welt, das Vorkommen so genannter **PhACs** (engl., pharmaceutically active compounds) in kommunalen Ab-, Grund-, Oberflächen- und Trinkwässern untersucht [Heberer und Stan, 1997; Ternes, 1998; Halling-Sørensen et al., 1998; Heberer und Stan, 1998; Daughton und Ternes, 1999; Möhle et al., 1999, Löffler et al., 2005]. Mittlerweile wurden über 120 PhACs aus den verschiedensten Indikationsgruppen, wie z.B. Analgetika, Antiphlogistika, Antiepileptika, Antibiotika, Betarezeptorblocker, Lipidsenker, Psychopharmaka, Röntgenkontrastmittel, Steroidhormone und Zytostatika, in der aquatischen Umwelt detektiert [SRU, 2007]. Diese Studien zeigen, dass nicht alle Pharmakarückstände in den kommunalen Kläranlagen (KA) entfernt werden, und diese in der Folge mit den gereinigten Abwässern in den Wasserkreislauf gelangen können. Besonders in urbanen Gebieten, wie z.B. Berlin mit ca. 3,4 Mio. Einwohnern und ca. 226 Mio. m³ Klärwerksabläufen im Jahr [BWB, 2008] aus sechs städtischen Klärwerken und einer geringen Fließgeschwindigkeit der aufnehmenden Oberflächengewässer, treten diese Rückstände in messbar erhöhten Konzentrationen auf. Durch stromabwärts lokalisierte Areale zur Gewinnung von Rohwasser durch Uferfiltration im Rahmen der Trinkwasserproduktion oder durch eine künstliche Grundwasseranreicherung besteht zudem ein erhöhtes Risiko, dass mit Arzneimittelrückständen und anderen Substanzen kontaminiertes Oberflächenwasser in die Grundwasserleiter infiltriert und zu einer Belastung des Grund- und des daraus

gewonnenen Trinkwassers führt [Stan et al., 1994; Ternes, T.A., 2001; Heberer & Adam, 2004; Massmann et al., 2007].

Einhergehend mit den Messungen von Arzneimitteln in der aquatischen Umwelt, wurden seit Ende der 1990er Jahre zunehmend auch Ökotoxizitätsstudien für die verschiedenen pharmakologischen Substanzen durchgeführt. Dabei zeigten sich für einige Stoffe auch schon bei umweltrelevanten Konzentrationen im ng bzw. µg/L Bereich negative Auswirkungen auf die getesteten Species [Halling-Sørensen et al., 1997; Cleuvers, 2002; Schwaiger et al., 2004; LANUV, 2007].

Das europäische Konzept zur Abschätzung eines möglichen ökotoxikologischen Gefährdungspotentials ausgehend von einzelnen Arzneimittelwirkstoffen im Sinne einer Umweltrisikobewertung wurde im Jahr 2006 von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) mit der Richtlinie „Guidance On The Environmental Risk Assessment Of Medicinal Products For Human Use“ [EMA, 2006] veröffentlicht. Hierbei handelt es sich um ein zweistufiges Bewertungskonzept, das eine phasenweise Annäherung an eine Umweltrisikobewertung ermöglicht. Unter zur Hilfenahme von Arzneimittelverbrauchsdaten und Daten zur Toxizität, Pharmakokinetik und Kläranlagenverhalten der einzelnen Pharmakarückstände werden so genannte **PEC**-Werte (Predicted Environmental Concentrations) errechnet und im Laufe der Risikobewertung mit experimentell ermittelten Ökotoxizitätsdaten (Predicted No Effect Concentrations, **PNEC**) ins Verhältnis gesetzt. Ein potentielles Umweltrisiko ausgehend von der betrachteten Substanz wird durch einen Quotient aus $PEC/PNEC \geq 1$ angezeigt.

Seit dem EU Pharma Review von 2004 (RL 2004/27/EG) ist eine Umweltprüfung für Neuzulassungen von Arzneimitteln obligatorisch. Die EMA Richtlinie [EMA, 2006] bildet die Grundlagen für eine harmonisierte Bewertung und ist dabei geeignet Risiken für die Umwelt frühzeitig abzuschätzen. Für einen nachhaltigen Umwelt- und Ressourcenschutz können dann entsprechend dieser Ergebnisse Maßnahmen zur Verringerung des ermittelten Risikos ergriffen werden.

2 Ziel der Arbeit

Angeregt durch vorangegangene länderübergreifende Forschungen auf dem Gebiet der Arzneimittelrückstände im deutschen Bundesgebiet (BLAC, 2003), initiierte die Berliner Senatsverwaltung für Stadtentwicklung, VIII E2¹, ein Forschungsprojekt in dessen Rahmen die vorliegende Arbeit entstanden ist.

Ziel dieser Arbeit ist eine Berlin-spezifische Expositionsanalyse und Umweltrisikobewertung der Arzneimittelsituation in den Oberflächengewässern des Stadtgebietes. Dabei soll das Vorkommen von Pharmakarückständen über einen Zeitraum von 19 Monaten an exponierten Messstellen des Berliner Oberflächengewässersystems bestimmt werden.

Zur Abschätzung der Umweltrelevanz, der in den Oberflächengewässern gemessenen Arzneistoffe, soll eine Umweltrisikobewertung nach der EMEA Richtlinie „Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use“ [EMEA, 2006] erstellt werden. Dabei ist die EMEA Richtlinie so zu modifizieren, dass die speziellen Verhältnisse des Berliner Gewässersystems berücksichtigt werden können, um möglichst realitätsnahe Umweltrisikobewertungen der einzelnen Pharmaka durchführen zu können. Dazu ist es erforderlich, mehr Kenntnisse über die absoluten Mengen der verbrauchten Pharmaka im Berliner Stadtgebiet und deren Eintragswege in die aquatische Umwelt zu erlangen. Weitere für die Umweltrisikobewertung benötigte Daten zur Toxizität, Pharmakokinetik und dem Kläranlagenverhalten der einzelnen Pharmakarückstände sollen recherchiert und in Stoffdatenblättern zusammengestellt werden.

Mit dem abschließenden Vergleich, der auf Grundlage der EMEA Richtlinie berechneten theoretischen Arzneimittelkonzentrationen (Predicted Environmental Concentrations, **PEC**) mit den realen Belastungen der Messstellen des Monitorings (Measured Environmental Concentrations, **MEC**), sollen Aussagen zur Verifizierung bzw. zu auftretenden Schwächen des EMEA Konzeptes der Umweltrisikobewertung von Arzneimitteln getroffen werden können.

¹ Neubezeichnung: Senatsverwaltung für Gesundheit-, Umwelt und Verbraucherschutz, Abt. II E

3 Allgemeiner und theoretischer Teil

3.1 Eintragswege von Arzneimitteln in die Umwelt

Der Grossteil der Humanpharmaka gelangt nach bestimmungsgemäßem Gebrauch über den Körper des Menschen unverändert oder nach einer Metabolisierung als Konjugat (siehe Kap. 3.2) durch Ausscheidung von Urin und Faeces in das Kanalisationssystem und anschließend in die kommunalen Kläranlagen. Dort werden die Pharmaka vorwiegend durch Bakterienaktivität entweder vollständig abgebaut, oder im Falle einer Persistenz oder durch Konjugatspaltung in der ursprünglichen Form wieder in die als Vorfluter genutzten Oberflächengewässer eingeleitet. Unter influenten Bedingungen, wie sie z.B. durch ufernahe, rohwasserfördernde Wasserwerksbrunnen erzeugt werden oder bei der Entsorgung gereinigter Abwässer über Rieselfelder, besteht die Möglichkeit einer Infiltration des belasteten Wassers in den Boden [Verstraeten et al., 2002; Heberer et al., 2004; Massmann et al., 2007]. Von dort können die persistenten Pharmaka und deren Metabolite ins Grundwasser gelangen. Es besteht auch eine direkte Möglichkeit der Belastung des Bodens durch Aufbringung von Klärschlamm oder mit Pharmaka belasteter Gülle aus der Landwirtschaft. Ein weiterer möglicher Eintragsweg von Pharmaka in das Grundwasser ist das Sickerwasser aus undichten Mülldeponien [BLAC, 2003]. Hierbei ist Voraussetzung, dass zuvor Pharmaka über den Hausmüll entsorgt wurden. Unkontrolliert versickernde Abwässer aus veralteten oder defekten Kanalisationsleitungen mit Leckagen können ebenfalls zur Belastung des Grundwassers führen [Irmer et al., 2006]. Des Weiteren können Pharmakarückstände bei der Produktion oder durch Havarien in der Pharmaindustrie in die Umwelt gelangen. Reddersen et al. (2002) konnte eine industriebedingte Kontamination des Grundwassers durch Pharmaka des Phenazontyps im Norden Berlins feststellen. Abbildung 1 zeigt die komplexen Zusammenhänge der Eintragswege in die aquatische Umwelt.

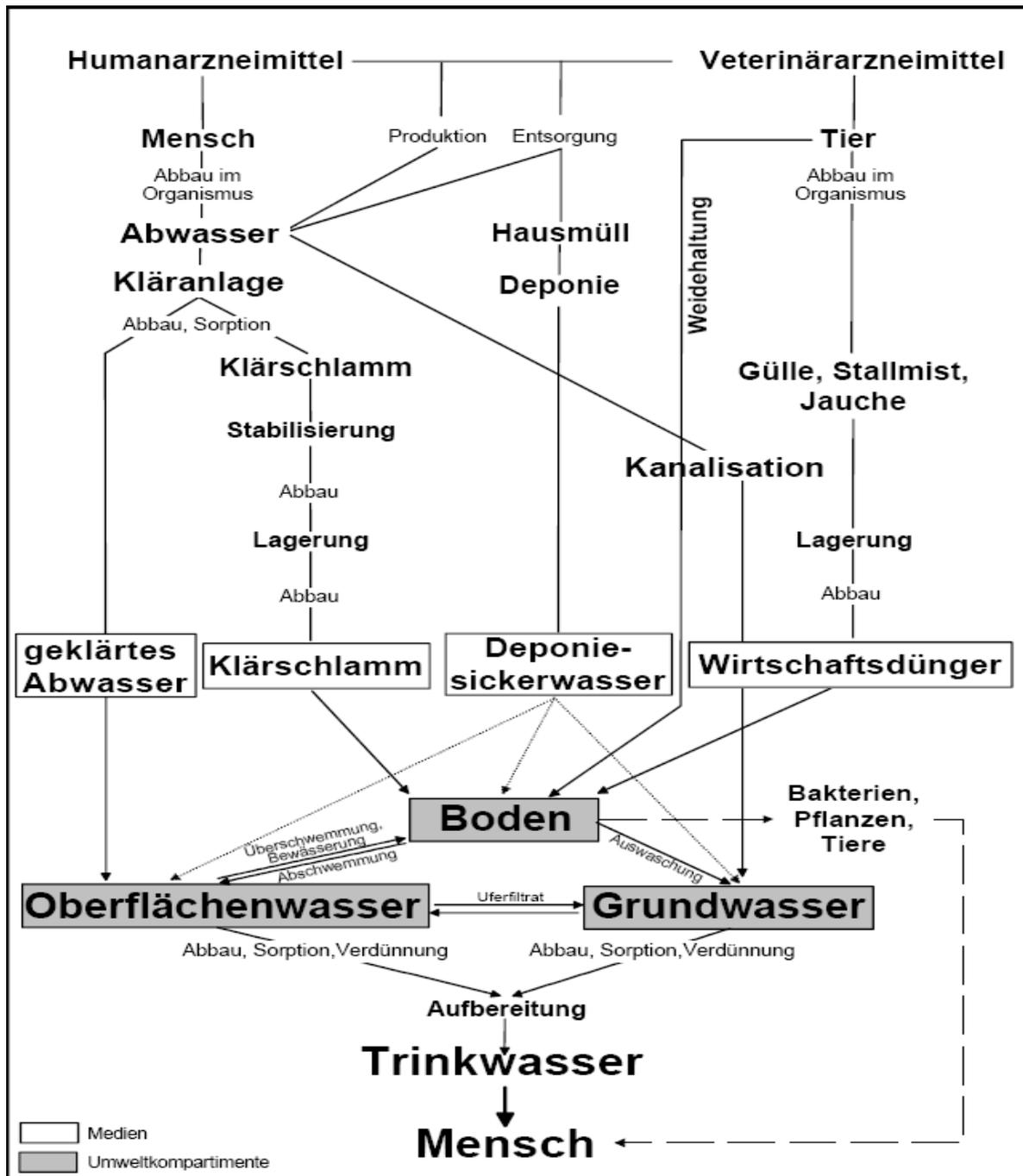


Abbildung 1: Eintragswege von Arzneimitteln in die aquatische Umwelt [LANUV, 2007]

3.2 Elimination von Arzneimitteln im Metabolismus

Die Elimination von körperfremden, nicht als Nährstoff verwendbaren Substanzen, den Xenobiotika, durch den Metabolismus spielt eine entscheidende Rolle zum Schutz des Organismus. Dabei stehen Reaktionen im Vordergrund, die die Lipophilie und somit Membranpermeabilität des Xenobiotikums herabsetzen. Die für diese Reaktionen

maßgeblichen Enzyme sind deshalb auch an den lipoidhaltigen Membranen lokalisiert, um ein Eindringen zu verhindern. Sie besitzen eine geringere Spezifität als die Enzyme des Intermediärstoffwechsels, woraus eine höhere Flexibilität bei der Biotransformation der vielfältigen Xenobiotika resultiert. Dabei lassen sich zwei Arten von Reaktionen unterscheiden:

• **Phase I - Reaktionen:**

Hierbei handelt es sich um Funktionalisierungsreaktionen, bei denen eine funktionelle Gruppe am Xenobiotikum eingefügt oder freigelegt wird. Diese Reaktionen werden durch die Monooxygenasen, deren Gesamtheit als Cytochrom P₄₅₀ bezeichnet wird, katalysiert. Ihre Funktionalität ist durch Übertragung eines molekularen Sauerstoffatoms auf das Xenobiotikummolekül und Reduktion des zweiten Sauerstoffatoms zu Wasser gekennzeichnet.

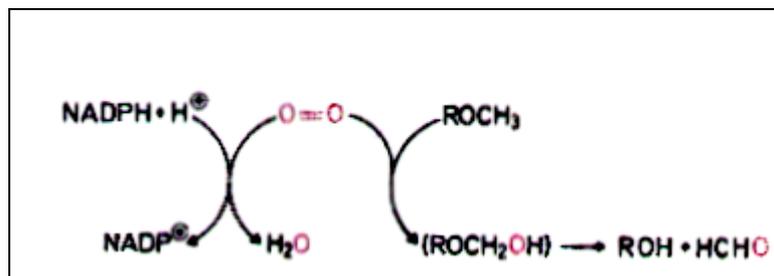


Abbildung 2: Bilanz der Oxidation durch Monooxygenasen am Beispiel der O-Demethylierung [Forth et al., 1996]

Wegen dieser Bifunktionalität werden die Monooxygenasen oft auch als *mischfunktionelle Oxidasen* bezeichnet. Sie katalysieren Moleküle nach bestimmten Grundmustern:

- Hydroxylierung: Aliphatische und aromatische Verbindungen
- Epoxidierung: Olefinische Doppelbindungen
- S/N-Oxidation: Stickstoff- und schwefelhaltige Verbindungen
- Dehalogenierung: Alkylhalogenide
- Hydrolyse: Ester und Amine
- Desalkylierung: N/O-Desalkylierung (Oxidation von aliphatischen Kohlenstoffatomen in Nachbarschaft zu Heteroatomen)

Diese Reaktionen beeinflussen oft die Wirkung. So verlieren die Metabolite von Barbituraten (Hydroxybarbiturate) zum Beispiel ihre Wirkung, während der Metabolit von Parathion (Paraoxon) erst nach der Biotransformation seine insektizide Wirkung entfaltet. Man kann also nicht von einem allgemeinen Entgiftungsmechanismus sprechen. Jedoch ermöglicht das Einfügen von funktionellen Gruppen die Kopplung mit weiteren Molekülen.

• Phase II - Reaktionen:

Die funktionellen Gruppen der in der Phase I – Reaktion transformierten Xenobiotika werden enzymatisch mit Stoffen aus dem Intermediärstoffwechsel (z.B. Glucuronsäure, Sulfat und Aminosäuren) konjugiert. Dabei entstehen wasserlösliche und biologisch inaktive Produkte. Im folgendem werden die typischen Konjugationsmöglichkeiten der funktionellen Gruppen und die daran beteiligten Enzymen gezeigt:

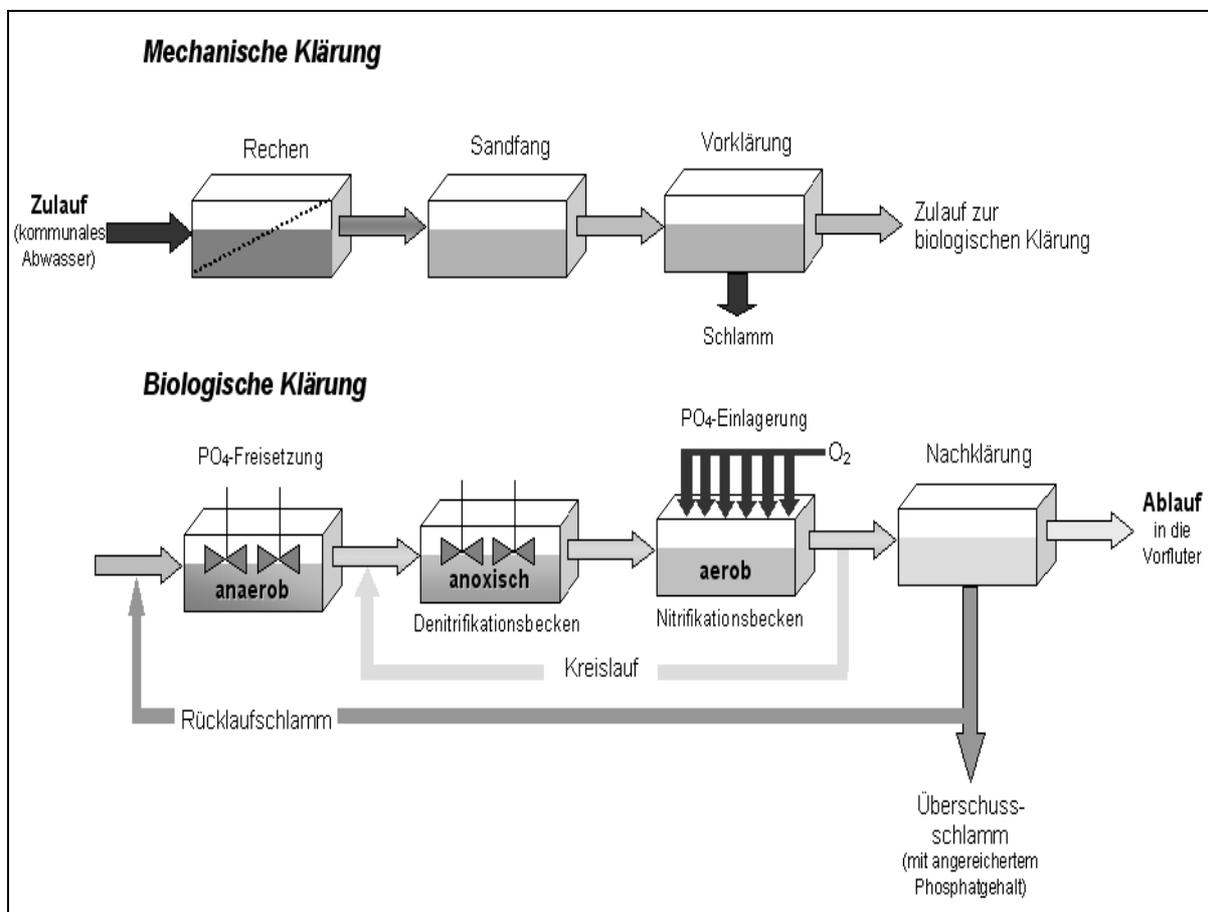
- Konjugation mit Glucuronsäure: Hydroxy-, Amino-, Carboxyl- und SH-Gruppen
(Glucuronyltransferase)
- Konjugation mit Schwefelsäure: Hydroxyl-, Aminogruppen
(Sulfotransferasen)
- Konjugation mit Glutathion: Epoxide, SH-Gruppen
(Glutathion-S-Transferase (GST))
- Methylierung: Amine, N-Heterozyklen, Phenole, Merkaptane
(Methyltransferasen)
- Amidsynthese: Carboxylgruppen
(Acyltransferasen)

Die so konjugierten Xenobiotika sind bedeutend hydrophiler und können über die Nieren und den Darm ausgeschieden werden. Dabei kann es bei letzterer Möglichkeit zu einer Konjugatsspaltung durch mikrobielle β -Glucuronidasen- und Sulfatasenaktivitäten kommen. Dies führt zu weniger hydrophilen Stoffen, bei denen dann die Möglichkeit zur Rückresorption gegeben ist. Ebenso ist eine Konjugatsspaltung durch Bakterien im Milieu des Klärwerks möglich [Ternes, 1998].

3.3 Klärwerke

Klärwerke bereiten die Abwässer von Haushalten und Industrie so auf, dass diese die aquatische Umwelt geringst möglich durch anthropogene Stoffe belasten. Dies gilt vor allem für die vielfältigen Nährstoffe aus Urin, Faeces und Nahrungsmittelresten privater Haushaltsabwässer, aber auch für die spezifischen Komponenten der Abwasser erzeugenden Industrie. Ein Überangebot von Nährstoffen kann in einem natürlichen Gewässer einen großen Schaden anrichten (Eutrophierung). Die Nährstoffe werden von Bakterien zersetzt und der dafür notwendige Sauerstoff wird dem Gewässer entzogen. Die Folge ist ein großes Speziessterben und letztlich der Zusammenbruch des Ökosystems. Bei längerer Unterversorgung mit Sauerstoff bildet sich ein anaerobes Milieu, in dem dann Faulungsprozesse stattfinden. Es kommt zur Freisetzung von Sumpfgasen, wie z.B. Methan, Kohlenstoffdioxid und Schwefelwasserstoff. Die Klärung von Abwässern ist also hinsichtlich des Umwelt-, und Ressourcenschutzes von aller größter Bedeutung. Moderne Kläranlagen bedienen sich heutzutage einer Kombination mechanischer und biologischer Aufbereitungsverfahren. Man kann dabei drei Reinigungsstufen unterscheiden:

Abbildung 3: Schematische Darstellung einer kommunalen Kläranlage mit mechanisch-biologischer Reinigung mit Nitrifikation, Denitrifikation und biologischer Phosphatelimination [Heberer, 2006]



1.) Reinigungsstufe: mechanische Reinigung

Das Abwasser wird hier als erstes mittels Grob-, und Feinrechen von seinen Schwimmstoffen (Äste, Blätter, Müll, etc.) befreit. Im anschließenden Sandfang wird die Fließgeschwindigkeit des Abwassers so herabgesetzt, dass sich der schwere mitgeschwemmte Sand am Boden absetzen kann. Durch weitere Absenkung der Fließgeschwindigkeit im Vorklärbecken kommt es zur Sedimentation von Schlamm und zu einem Absetzen von spezifisch leichteren Verbindungen (Fette, Öle) an der Wasseroberfläche. Es ist darauf zu achten, dass das Wasser dabei ohne große Turbulenzen langsam durch das Vorklärbecken fließt. Sowohl die Senk-, als auch die Schwimmstoffe werden durch mechanische Räumvorrichtungen aus dem Vorklärbecken entfernt.

2.) Reinigungsstufe: aerob-biologische Reinigung

Das vorgereinigte Abwasser gelangt nun in das Belebungsbecken und wird dort mit so genanntem Belebtschlamm versetzt. Dieser enthält Flocken zusammengesetzter Bakterienkolonien, die unter Energiegewinnung durch Oxidation die Nährstoffanteile (Fette, Kohlenhydrate, Proteine) des Abwassers in ihre anorganischen Endprodukte (CO_2 , H_2O , NH_4^+ , NO_2^- , NO_3^- , PO_4^{3-} , SO_4^{2-}) zersetzen. Da die Mikroorganismen zum Abbau der Nährstoffe Sauerstoff benötigen, muss dieser dem Wasser über Druckluftverteiler oder Oberflächenbelüfter unter ständiger Durchmischung zugefügt werden. Des Weiteren ist auf das pH-Optimum der Bakterien von pH 7-8 und eine Wassertemperatur von 10-20°C zu achten, um optimale Abbaubedingungen und -geschwindigkeiten zu erreichen. Die hohe Stoffwechselaktivität der Mikroorganismen führt zu einer starken Vermehrung und somit Bildung von Biomasse (Überschussschlamm). Dieser muss in regelmäßigen Abständen aus dem Belebungsbecken entfernt werden. Das geschieht in den Nachklärbecken, in denen die Mikroorganismen als Belebtschlamm durch Sedimentation vom gereinigten Wasser getrennt werden.

3.) Reinigungsstufe: Nitrifikation/Denitrifikation; Phosphatelimination

Die dritte Reinigungsstufe soll den Eintrag von Nährsalzen (NO_3^- und PO_4^{3-}) in die Oberflächengewässer minimieren, um eine Eutrophierung zu verhindern. Der Gesetzgeber

erlaubt eine Konzentration von 13 mg/L N_{ges} und 1 mg/L P_{ges} in den Klärwerksabläufen [AbwV, 2004].

- Die **Nitrifikation/Denitrifikation** ist mit der aerob-biologischen Stufe gekoppelt. Dabei entsteht aus stickstoffhaltigen Substanzen durch mikrobiellen Abbau, z.B. durch Desaminierung von Aminosäuren, Ammonium (NH_4^+). Dieses NH_4^+ wird in der aeroben Zone des Belebungsbeckens durch autotrophe Nitrifikanten (Gattung Nitrosomonas und Nitrobacter) unter Sauerstoffverbrauch über die Zwischenstufe Nitrit (NO_2^-) zu Nitrat (NO_3^-) oxidiert. NO_3^- wird anschließend in der anoxischen Zone des Belebungsbeckens durch fakultativ anaerobe, heterotrophe Mikroorganismen denitrifiziert. Dabei wird im anoxischen Milieu anstelle des gelösten Sauerstoffs der Nitratsauerstoff als Elektronenakzeptor in der Atmungskette gebraucht. Als Wasserstoffdonator dient das im Becken enthaltene organische Substrat. Über Zwischenstufen entsteht bei der Denitrifikation als Endprodukt der elementare Stickstoff (N_2), der aus dem Belebungsbecken ausgast.

- Die **Phosphateliminierung** kann auf zwei Wegen erfolgen. Der erste Weg ist die *chemische Phosphatfällung*. Hierbei wird durch Zugabe von Fällungsmitteln (Eisenchlorid, -sulfat, Aluminiumchlorid) das Phosphat als Eisen- oder Aluminiumphosphat ausgefällt, das dann in Flockungsbecken abgeschieden werden kann. Eine Phosphatfällung im Nachklärbecken des Belebungsbeckens hat sich als Vorteil erwiesen, da auch noch verbleibende feinste organische Schwebstoffe von den Flocken erfasst und dann mit ihnen abgeschieden werden können. Es können so Konzentrationen von 0,5 mg/L P_{ges} im Ablauf realisiert werden.

Der zweite Weg ist die *biologische Phosphateliminierung*. Hierbei muss das Belebungsbecken um eine anaerobe Zone erweitert werden. Dieses anaerobe Milieu ermöglicht einigen Mikroorganismen, die in der Lage sind mehr Phosphat zu binden, als für ihre Stoffwechselfunktionen nötig wäre, Wachstumsvorteile. Gelangen diese Mikroorganismen in die aerobe Zone nehmen sie Phosphat auf und speichern dieses in Form von Polyphosphaten, die dann unter eventuellen anaeroben Stressbedingungen durch Hydrolyse der Energiegewinnung dienen sollen. Bevor die Bakterien wieder in die anoxische Zone eintreten, werden sie in Form von Überschussschlamm entfernt und somit auch das in ihnen gespeicherte Phosphat.

Das gereinigte Klarwasser, das in Nachklärbecken von Phosphatflocken oder Belebtschlamm befreit wurde, kann nun direkt in ein als Vorfluter dienendes Oberflächengewässer oder in so genannte Schönungssteiche gepumpt werden. Dort kommt es allmählich zu einer Anpassung

des Klarwassers an das Ökosystem des Oberflächengewässers, so dass Störungen vermindert werden können.

3.3.1 Verhalten von Arzneimitteln in Kläranlagen

Die Funde von Arzneimittelrückständen in Kläranlagenabläufen und Oberflächengewässern zeigen, dass die konventionellen Reinigungsstufen der kommunalen Kläranlagen nicht ausreichen, viele dieser Rückstände wirkungsvoll zu reduzieren [Ternes; 1998; Kümmerer, 2003; Clara et al., 2004; Castiglioni et al., 2006; Heberer, 2006; Lindberg et al., 2006 ; Reemtsma et al., 2006; Yu et al., 2006, Watkinson et al., 2007].

Während einige Arzneimittel wie, z.B. die Analgetika Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Ibuprofen sehr gut abbaubar sind [Heberer 2002 a, b; Buser et al., 1999], wird das Antiepileptikum Carbamazepin hingegen als sehr persistente Substanz beschrieben, die nur einem geringfügigem Abbau im Kläranlagenprozess unterliegt [Clara et al., 2004; Joss et al., 2005]. Die Abbauraten einzelner Arzneimittel können je nach Kläranlage sehr unterschiedlich sein und hängen von vielen Faktoren ab, wie z.B. den kläranlagentypischen Betriebsbedingungen, dem Alter des Belebtschlammes sowie den gegebenen Umweltbedingungen (Temperatur, Sonneneinstrahlung) und der Zusammensetzung des Kläranlagenzulaufs [Castiglioni et al., 2006]

3.4 Verhalten von Arzneimitteln in der Umwelt

Trotz der hohen Persistenz von einigen Arzneimitteln im Verlauf der Abwasserreinigung sind diese Stoffe nach ihrem Eintreten in die Oberflächengewässer weiterhin biologischen, chemischen und physikalischen Prozessen unterworfen, bei denen es auch zu Abbaureaktionen kommen kann. Neben dem an- und aeroben Abbau durch Mikroorganismen [Gröning et al., 2007] konnte auch die Hydrolyse von z.B. Antibiotika beobachtet werden [Halling-Sørensen et al., 2000, Wiethan et al., 2000]. Ein weiterer wichtiger Abbauweg von Arzneimitteln ist die Photokatalyse durch Sonneneinstrahlung. Hierbei werden entweder vom Molekül direkt Photonen eingefangen, die einen instabilen Zustand hervorrufen und zum Zerfall des Moleküls in stabile Produkte führen (Photolyse), oder es werden z.B. Hydroxylradikale eingefangen, die nach UV-Einstrahlung durch die Wassermatrix (Huminstoffe) induziert wurden. Faktoren die bei der Photokatalyse eine Rolle spielen, sind Beschattung des Wassers, Wassertiefe, Strömungsverhältnisse, Matrixbestandteile und

saisonale Unterschiede der Sonnenexpositionsdauer [Lunestadt et al., 1995; Doll und Frimmel 2003].

In den letzten Jahren gab es mehrere Untersuchungen zum photolytischen Abbau in Oberflächengewässern, so wurden in der Gruppe der Antiphlogistika und Antiepileptika ein Abbau von Carbamazepin, Diclofenac, Ibuprofen, Ketoprofen, Mefenaminsäure und Naproxen nachgewiesen [Buser et al., 1998, 1999; Tixier et al., 2003; Packer et al., 2003; Lin und Reinhardt, 2005; Werner et al., 2005; Bartels und Wolf von Tümpling, 2007; Matamoros et al., 2008] und in der Gruppe der Antibiotika ein Abbau von Fluorochinolonen und Tetracyclinen [Burhenne et al., 1997a,b; Oka et al., 1989; Lunestad et al., 1995; Golet et al., 2002; Werner et al., 2006] sowie von Sulfamethoxazol [Lam und Mabury, 2005; Moore und Zhou, 1994].

3.5 Maßnahmen zum Schutz der Umwelt

Das Monitoring hat gezeigt, dass Arzneimittelrückstände im Berliner Gewässersystem nahezu ubiquitär verbreitet sind und von einigen der detektierten Substanzen in den ermittelten Konzentrationen auch ein potentielles Umweltrisiko ausgeht. Zum Schutz der Umwelt sollte also eine Verringerung der Einträge von Arzneimitteln in die Umwelt angestrebt werden.

Derzeit befasst sich seit Oktober 2005 das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderte „START-Projekt“ mit der Erarbeitung von Strategien zur Reduktion von Wirkstoffeinträgen [START, 2006]:

Vorsorgende Strategien zum Umgang mit Arzneimittelwirkstoffen im Trinkwasser können an drei Sektoren mit jeweils unterschiedlichen Zeithorizonten ansetzen:

- Technikansatz (kurz- bis mittelfristig): Herkömmliche Verfahren der Abwasserreinigung und Trinkwasseraufbereitung werden weitgehend durch innovative Verfahren ersetzt (z. B. Membranfiltration, Umkehrosmose).
- Verhaltensansatz (mittel- bis langfristig): Gegenwärtige Verschreibungspraktiken, Gebrauchs- und Entsorgungsmuster von Arzneimitteln ändern sich in Richtung einer höheren Umweltsensibilität.
- Wirkstoffansatz (langfristig): Innovationen in der nachhaltigen Pharmazie führen zur Substitution problematischer Wirkstoffe durch solche, die zugleich auf Wirksamkeit beim Menschen und Abbaubarkeit in der Umwelt.

3.5.1 Technikansatz

In einer kurz- bis mittelfristigen Perspektive werden konventionelle Verfahren der Abwasserreinigung und Trinkwasseraufbereitung weitgehend durch bisher kaum eingesetzte bzw. innovative Techniken ergänzt.

Zu den Verfahren, die geeignet sind bestimmte Arzneimittelwirkstoffe wirksam zu eliminieren, gehören Membranfiltration, Umkehrosmose, Ozonierung und Aktivkohleadsorption ebenso wie verlängerte Aufenthaltszeiten in Kläranlagen [POSEIDON, 2005; Heberer, 2006]. Bauliche Veränderungen in der Wasserinfrastruktur können ergänzend eingesetzt werden, um Emissionen von Wirkstoffen in den Wasserkreislauf zu reduzieren, wie z.B. Anaerobverfahren zur semizentralen Abwasserreinigung, gekoppelt mit Brauchwasserkreisläufen und mobilen Filtrations- bzw. Adsorptionseinheiten oder der Aufbau von häuslichen Grauwasserkreisläufen.

Der Technikansatz richtet sich im Wesentlichen an Akteure aus der Siedlungswasserwirtschaft und Kommunen. Bezogen auf die Durchsetzung von semi- oder dezentralen Lösungen auch Hauseigentümer angesprochen.

3.5.2 Verhaltensansatz

In einer mittel- bis langfristigen Perspektive ändern sich gegenwärtige Therapie-, Verschreibungs- und Beratungspraktiken von Ärzte- und Apothekerschaft sowie das Gebrauchs- und Entsorgungsverhalten der Patientinnen und Patienten in Richtung einer höheren Umweltsensibilität.

Auch wenn hier das Arzt-Patienten-Verhältnis eine Schlüsselgröße darstellt, reicht die reine Wissens- und Informationsweitergabe an die Ärzteschaft und die Aufklärung der Patienten nicht aus. Vielmehr müssen Rahmenbedingungen geschaffen werden, die zu einer Integration des Themas in den ärztlichen Alltag, zu einer Änderung von Routinen bei Ärzten und Patienten und zu einer Stärkung von Alternativen beitragen. Gefordert sind dementsprechend Akteure der Bildungs- und Gesundheitspolitik, die die Thematik in die Aus- und Weiterbildung integrieren.

Die Krankenkassen können über Modifikationen in der Finanzierung von Arzneimitteln und Therapien zu einer Stärkung der Nachfrage nach umweltverträglicheren Alternativen beitragen. Eine derart gesteigerte Nachfrage kann die pharmazeutische Industrie in der Bereitstellung einer nachhaltigen Produktpalette (z.B. Ausdifferenzierung der Packungsgrößen und Wirkstoffgehalte) unterstützen.

3.5.3 Wirkstoffansatz

In einer langfristigen Perspektive führen Innovativen in der nachhaltigen Pharmazie zur Substitution problematischer Wirkstoffe durch solche, die zugleich auf Wirksamkeit beim Menschen und Abbaubarkeit in der Umwelt optimiert sind.

Die Entwicklung von solchen neuen Arzneimitteln basiert auf der Analyse von Struktur-Wirkungsbeziehungen: Molekulare Teilstrukturen, die für die gewünschte Wirksamkeit eines Medikaments verantwortlich sind, müssen von denjenigen unterschieden werden, die ungünstig für seine Abbaubarkeit in der Umwelt sind. Abbaubarkeit wird in diesem Sinne zu einer gleichberechtigten Eigenschaft eines Wirkstoffs neben anderen - integriert in eine optimierte Gesamtfunktionalität. Das Beispiel Glufosfamid zeigt das Potenzial dieses Ansatzes: Die Glucosidierung des ursprünglichen Wirkstoffs Ifosfamid führte gleichzeitig zu einer besseren Resorption im Darm und einer besseren biologischen Abbaubarkeit [Kümmerer et al., 2000].

Für die pharmazeutische Industrie als der Hauptakteur bei der Umsetzung des Wirkstoffansatzes muss aufgezeigt werden, dass Investitionen in nachhaltige Pharmazie wirtschaftliche Vorteile hat. Zur Initiierung einer entsprechenden Forschung, können spezifische Programme der staatlichen Forschungsförderung aufgelegt werden.

3.6 Gesetzliche Regelungen

Als Grundlage aller europäischen Arzneimittelregelungen diente die am 26.01.1965 erlassene Richtlinie 65/65/EWG, die im Laufe der Jahre durch wichtige Änderungsrichtlinien ergänzt wurde. Durch diese Richtlinien wurden sowohl Tier- als auch Humanpharmaka definiert. Dabei wurde der Bereich der Tierarzneimittel in Bezug auf umweltbezogene Vorschriften stärker reglementiert als der Humanarzneimittelbereich. So wurden in der Richtlinie 92/18/EWG vom 10.04.1992 Prüfvorschriften zur Ökotoxizität und ein Prüfschema für Tierarzneimittel festgelegt. Die Anwendung der Prüfmethode wurde 1997 durch die Entwicklung der Leitlinie zur Umweltprüfung (EMEA/CVMP/055/96), die ein abgestuftes Prüfverfahren vorschreibt, erleichtert. Eine Risikoidentifizierung und Maßnahmen zur Risikominimierung sind dann auf der Basis der Ökotoxizitätsprüfungen der Tierarzneimittel realisierbar. Ab 1993 wurde in der EU für Humanarzneimittel durch die Richtlinien 93/39/EG und Verordnung (EG) Nr. 2309/1993 eine Prüfung auf Umweltrisiken vorgesehen, allerdings gab es zu diesem Zeitpunkt noch keine verbindlichen Ausführungsvorschriften. Im Januar 1995 veröffentlichte die Europäische Kommission einen ersten Entwurf eines Leitfadens zur

Umweltrisikobewertung von Humanarzneimitteln für die Neuzulassung [EC, 1995]. Im Jahr 2001 kam es durch die Richtlinie 2001/83/EG zu einer Konsolidierung des Arzneimittelrechts und zur Aufhebung der Richtlinie 65/65/EWG mit dem Ziel eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. Zentraler Punkt der Richtlinie ist die Harmonisierung der nationalen Zulassungssysteme für Arzneimittel. In diesem Zuge wurde den Antragsstellern unter anderem vorgeschrieben nach Möglichkeit Dokumente über die Risiken für die Umwelt ausgehend von dem Arzneimittel mit einzureichen. Zeitgleich veröffentlichte die EMA ein Diskussionspapier über eine Umweltrisikobewertung von Humanpharmaka bezugnehmend auf den Leitfaden der Kommission von 1995 [EMA, 2001]. Nach der Kommentierungsphase wurde das überarbeitete Konzept 2003 erneuert und als Richtlinienentwurf veröffentlicht [EMA, 2003]. Jedoch wurden erst 2004 nach einem EU Pharma Review mit der Ergänzungsrichtlinie 2004/72/EG und Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zur Richtlinie 2001/83/EG Umweltpflichten für Arzneimittelneuzulassungen obligatorisch. Ein wichtiges aber de facto rechtlich nicht bindendes Werkzeug für eine Umweltrisikobewertung von Arzneimitteln bildet ab Dezember 2006 die endgültige Fassung der EMA Richtlinie [EMA, 2006].

3.6.1 Zulassung von Arzneimitteln

Mit Einführung der Richtlinie 2001/83/EG und Verordnung (EG) Nr. 726/2004 kam es zu einer Harmonisierung der nationalen Zulassungssysteme für Arzneimittel. Dem Antragsteller sollte es ermöglicht werden, in einem zentralisierten Verfahren (Centralised Procedure, **CP**) eine EU-weite oder in vereinfachten dezentralisierten Verfahren (Decentralised Procedure, **DCP**) in mehreren EU-Staaten gleichzeitig eine Zulassung zu erlangen. Es besteht auch die Möglichkeit ein „Verfahren der gegenseitigen Anerkennung“ (Mutual Recognition Procedure, **MRP**) anzustrengen.

3.6.1.1 Zentralisiertes Zulassungsverfahren (CP)

Ogleich schon 1995 etabliert, gewann das CP erst mit Erlass der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 an Bedeutung. Demnach wird vorgeschrieben, für welche Gruppen von Pharmaka das CP obligatorisch anzuwenden ist. Darunter fallen Medikamente, die mittels gentechnischer Methoden hergestellt wurden, Tierarzneimittel zur Ertragssteigerung, und

neuartige aktive Substanzen zur Behandlung von AIDS, Krebs, Diabetes sowie neurodegenerativen, autoimmun und viralen Erkrankungen.

Bei dem CP wird der Zulassungsantrag bei der EMEA eingereicht, die den Verfahrensablauf überwacht und zwei Berichterstatter-Nationen (*Rapporteur und Co-Rapporteur*) aus dem wissenschaftlichen Ausschuss, an dem alle europäischen Mitgliedsstaaten beteiligt sind (für Deutschland das BfArM), benennt. Die eingereichten Unterlagen werden durch diese Berichterstatter hinsichtlich der qualitativen Beschaffenheit, Wirkung und Unbedenklichkeit des Arzneimittels überprüft. Die Zeitspanne, in der der Bericht an den wissenschaftlichen Ausschuss zu erfolgen hat, darf 80 Tage nicht überschreiten. Nach Einreichung des Berichtes verbleiben dem Ausschuss 210 Tage, um eine abschließende Empfehlung über die Erteilung oder Ablehnung der angestrebten Zulassung zu erörtern. Die abschließende Empfehlung wird an die EU-Kommission, die einzelnen Mitgliedsstaaten und den Antragsteller weitergeleitet. Nach Anhörung eventueller Einsprüche entscheidet die EU-Kommission über eine Zulassung oder Ablehnung des Antrages. Im Falle einer Zulassung darf das Arzneimittel in allen EU-Mitgliedsstaaten fünf Jahre lang vertrieben werden. Für eine anschließende Verlängerung der Zulassung bedarf es einer neuen Überprüfung durch die EMEA.

3.6.1.2 Dezentralisierte Zulassungsverfahren

Die Richtlinie 2001/83/EG ermöglicht es einem Antragsteller, eine Zulassung für ein Arzneimittel innerhalb mehrerer Mitgliedsstaaten zu erlangen. Je nachdem, ob schon eine nationale Zulassung für ein Arzneimittel in einem Mitgliedsstaat besteht, oder ob eine Erstzulassung noch aussteht, gibt es zur Zeit zwei Prozeduren, mit denen innerhalb der EU nationale Zulassungen in mehreren Mitgliedstaaten erworben werden können.

Das dezentralisierte Zulassungsverfahren (DCP) ist bei einem neuen Arzneimittel anzuwenden, für das eine Erstzulassung noch aussteht. Der Antragsteller wählt ein EU-Mitgliedsstaat, welcher das Zulassungsverfahren leiten soll (Reference Member State, **RMS**). Der RMS muss nun innerhalb einer Zeitspanne von 120 Tagen den Antrag hinsichtlich der qualitativen Beschaffenheit, Wirkung und Unbedenklichkeit des Arzneimittels überprüfen und einen Bewertungsbericht erstellen. Diesen Bewertungsbericht erhalten alle übrigen beteiligten Mitgliedsstaaten (Concerned Member States, **CMS**), die innerhalb von 90 Tagen die Möglichkeit zur Stellungnahme und zur Klärung von Fragen wahrnehmen können. Für den Fall, dass keine „Gefahr für die öffentliche Sicherheit“ ausgehend von dem Arzneimittel von einem der CMS festgestellt werden konnte, wird die Zulassung des Arzneimittels in allen beteiligten Mitgliedsstaaten auf nationaler Ebene innerhalb von 30 Tagen bewilligt.

Das „Verfahren der gegenseitigen Anerkennung“ (Mutual Recognition Procedure, MRP) ist bei einem Arzneimittel anzuwenden, für das eine Erstzulassung auf nationaler Ebene eines Mitgliedsstaates bereits erfolgte. Der Mitgliedsstaat, der diese Erstzulassung bewilligt hat, tritt automatisch als RMS in Erscheinung und hat die Aufgabe in einem Zeitraum von 90 Tagen einen Bewertungsbericht auf Grundlage der schon bestehenden Zulassung zu erstellen. Die CMS können innerhalb von 90 Tagen die Möglichkeit zur Stellungnahme und zur Klärung von Fragen wahrnehmen. Wie bei dem DCP wird die Zulassung des Arzneimittels in allen beteiligten Mitgliedsstaaten auf nationaler Ebene innerhalb von 30 Tagen bewilligt, falls keine „Gefahr für die öffentliche Sicherheit“ ausgehend von dem Arzneimittel von einem der CMS festgestellt werden konnte.

3.6.2 Arzneimittelgesetz

Die Zulassung und den Verkehr mit Tier- und Humanarzneimitteln regelt in Deutschland das Arzneimittelgesetz. So sind nach § 2 des AMG Arzneimittel definitionsgemäß Stoffe und Zubereitungen von Stoffen, die dazu bestimmt sind, durch Anwendung am oder im menschlichen oder tierischen Körper beispielsweise Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen [AMG vom 04. Juli 2000; BGBl. I, S.1002]. Wegen der großen Bedeutung der Arzneimittel für die Gesundheit und somit das Wohlbefinden von Mensch und Tier wurde möglichen Risiken für die Umwelt jahrelang keine große Beachtung geschenkt. Erst im Jahre 1998 wurde mit dem siebten und achten Gesetz zur Änderung des AMG dem Umweltschutz mehr Bedeutung zugemessen. So kann gemäß § 28 AMG die Zulassung eines neuen Arzneimittels an Auflagen zum Schutz der Umwelt gekoppelt werden. § 22 (3c) AMG regelt Vermerke über besondere Vorsichts- und Sicherheitsmaßnahmen in den Zulassungsunterlagen, um eine Gefährdung der Umwelt möglichst zu vermeiden. Des Weiteren müssen besondere Vorsichtsmaßnahmen und Vorschriften zur Entsorgung von nicht verwendeten Arzneimitteln bei Fertigarzneimitteln (§ 10) und Packungsbeilagen (§ 11) gekennzeichnet werden. Diese Regelungen gelten nur für neue Stoffe, für die eine Zulassung beantragt werden soll. Für Arzneimittel, die sich bereits auf dem Markt befinden, sind keine neuerlichen Kontrollen vorgesehen.

3.7 Konzept einer Umweltrisikobewertung für Humanarzneimittel (EMA)

3.7.1 Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use, 2006

Hierbei handelt es sich um ein zweistufiges Arzneimittelbewertungskonzept, das eine phasenweise Annäherung an eine Umweltrisikobewertung ermöglicht. Es wird eine Umweltbelastungsabschätzung in Form von **PEC**-Werten (Predicted Environmental Concentrations) errechnet, die schrittweise in den Phasen I und II A,B verfeinert werden. Diese PEC-Werte werden im Laufe der Risikobewertung mit experimentell ermittelten Ökotoxizitätsdaten (Predicted No Effect Concentrations, **PNEC**) ins Verhältnis gesetzt. Sollte der Quotient aus $PEC/PNEC \geq 1$ sein, besteht ein potentielles Umweltrisiko für die betrachtete Substanz.

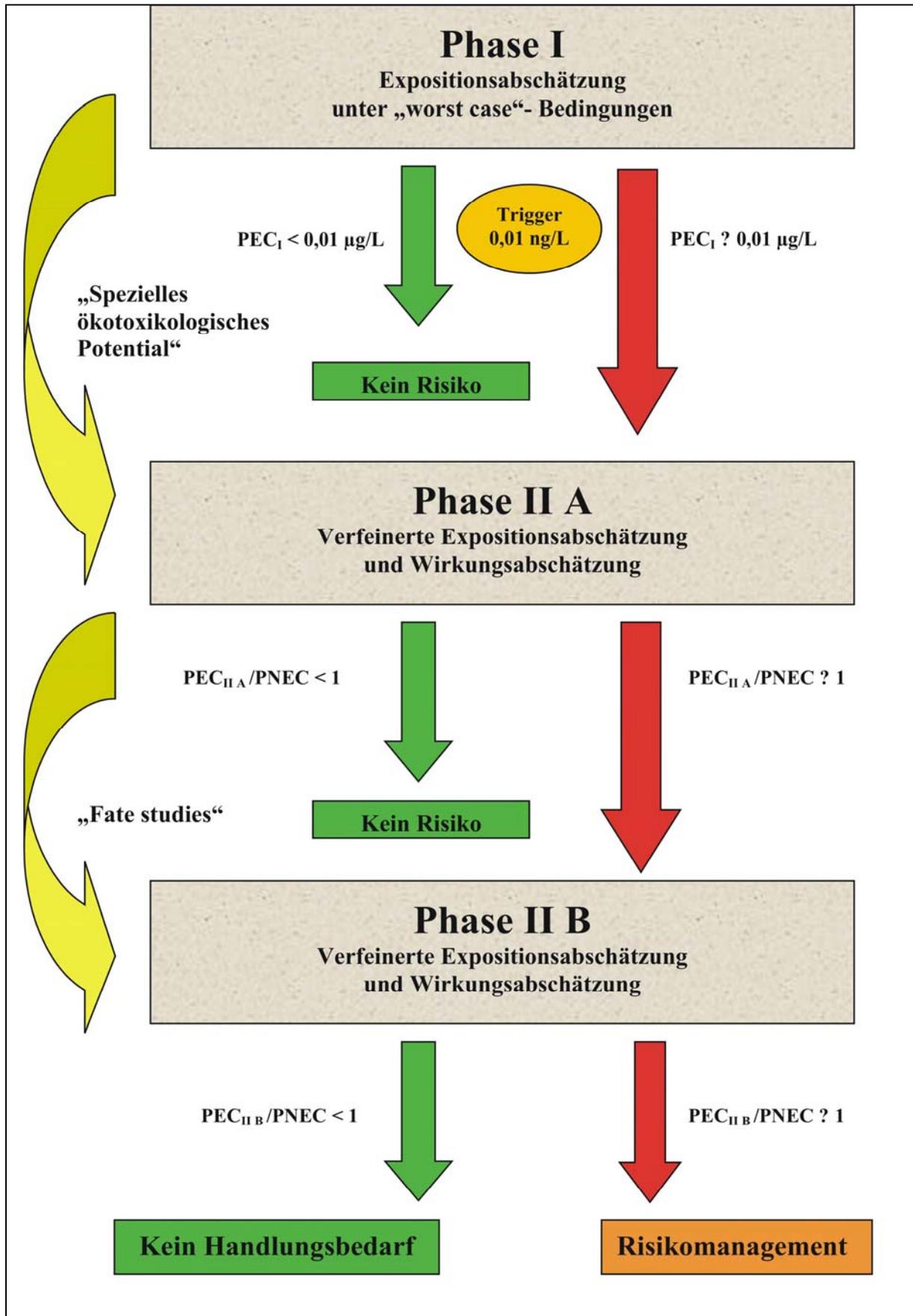


Abbildung 4: Schema des EMEA-Konzeptes einer Umweltrisikobewertung

3.7.1.1 Phase I : („Worst Case“- Bedingungen)

Die Phase I stellt eine grobe Umweltbelastungsabschätzung (PEC) unter „Worst Case“-Bedingungen dar. Bei der Berechnung werden weder regionale Arzneimittelabsatzdaten noch Humanmetabolismus oder Abbauverhalten in Kläranlagen betrachtet. Der Markt-Durchdringungsfaktor F_{pen} , der den prozentualen Anteil der Bevölkerung beschreibt, der ein bestimmtes Medikament regelmäßig einnimmt, wird hierzu auf 1 % festgesetzt. Die maximalen Tagesdosen $DOSE_{ai}$ wurden für diese Arbeit den Fachinformationen zu den einzelnen Substanzen entnommen. Sie unterscheiden sich vielfach von den definierten Tagesdosen (DDD, defined daily dose) der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Der Verdünnungsfaktor zur PEC-Berechnung im EMEA draft wurde auf 10 festgelegt. Es hat sich im Laufe der Untersuchung gezeigt, dass dieser Faktor bezogen auf das Berliner Gewässersystem zu hoch ist. An den Messstellen wurden Verdünnungsfaktoren von bis zu 0,8 bestimmt. Die Verdünnungsfaktoren in dieser Arbeit wurden individuell für jede Messstelle erhoben und können dem Anhang C (Tabelle 77-79) entnommen werden. Des Weiteren wurde der Faktor $WasteW_{inhab}$, der im EMEA draft 200 L/d*Einwohner beträgt, entsprechend der Berliner Verhältnisse auf 160 L/d*Einwohner reduziert [BWB, 2005].

$$PEC_{Surfacewater} = \frac{DOSE_{ai} * F_{pen}}{WasteW_{inhab} * Dilution * 100}$$

Tabelle 1: Parameter für Phase I Berechnungen

Symbol	Parameter	Wert	Einheit
$DOSE_{ai}$	Max. tägliche Dosis der aktiven Substanz	-	[μg / Einwohner*d]
$WasteW_{inhab}$	Abwasser pro Einwohner und Tag	200 (160)	[L / Einwohner*d]
Dilution	Verdünnungsfaktor	10 (individuell)	-
F_{pen}	Markt-Durchdringungsfaktor	1	[%]
$PEC_{Surfacewater}$	Oberflächenwasserkonzentration	-	[μg /L]

(Werte in Klammern: Spezifikationen für Berliner Verhältnisse)

Für den berechneten PEC in Phase I gilt ein Trigger von 0,01 $\mu\text{g}/\text{L}$ („action limit“). Ist der PEC unterhalb dieses Triggers, wird davon ausgegangen, dass kein Risiko besteht und es bedarf keiner weiteren Betrachtung in Phase II. Sollte der $PEC \geq 0,01 \mu\text{g}/\text{L}$ sein, bedarf es

einer Verfeinerung der Daten in Phase II (A). Es gibt Ausnahmeregelungen für Substanzen, die im Verdacht stehen, ein besonderes ökotoxikologisches Potential aufzuweisen, wenn diese z.B. endokrin wirksam oder karzinogen sind. Hier wird auf jeden Fall eine weitere Betrachtung in Phase II nötig. Ein Problem können Pharmaka darstellen, die in einer maximalen Tagesdosis von < 2 mg/d verordnet werden, da diese automatisch in der Phase I-Berechnung zu einem PEC unterhalb des Triggers führen. Es wird impliziert, dass kein ökotoxikologisches Potential von diesen Substanzen ausgeht und keine weitergehende Prüfung erforderlich wäre. Es ist also ratsam, den Trigger im Zweifelsfall zu ignorieren und trotzdem eine weiterführende Risikobewertung vorzunehmen.

In Phase II (A) wird die grobe Umweltbelastungsabschätzung durch Arzneimittelabsatzdaten des Berliner Stadtgebietes verfeinert. Diese Daten finden Eingang in die Berechnung des Marktdurchdringungsfaktors (F_{pen}), der in die Phase I-Formel eingesetzt wird. Bei der Berechnung werden genau wie in Phase I weder Humanmetabolismus noch Abbauverhalten in Kläranlagen betrachtet.

3.7.1.2 Phase II A

Die Arzneimittelabsatzdaten für die PEC-Berechnungen in diesem Bericht wurden von der Firma Asyx Geopharma Information Services ermittelt und basieren auf den Absätzen des Berliner Großhandels im Jahr 2001. Die Mengen der einzelnen Pharmaka können dem Anhang C (Tabelle 85) entnommen werden.

$$F_{pen} = \frac{CON_{ai} * 100}{DOSE_{ai} * Einwohner * 365}$$

Tabelle 2: Parameter für Phase II A Berechnungen

Symbol	Parameter	Einheit
CON_{ai} $DOSE_{ai}$ Einwohner	Verbrauch der aktiven Substanz in der Region pro Jahr Max. tägliche Dosis der aktiven Substanz Einwohner Berlin (2003: 3.342.363)	[mg/a] [mg/Einwohner*d] [L/Einwohner*d]
F_{pen}	Markt-Durchdringungsfaktor	[%]

In der Phase II wird zum ersten Mal die errechnete Expositionsabschätzung mit experimentell ermittelten ökotoxikologischen Daten der einzelnen Substanzen ins Verhältnis gesetzt. Aus dem berechneten PEC wird der Quotient mit dem PNEC der betrachteten Substanz gebildet.

Sollte das Verhältnis $PEC/PNEC \geq 1$ sein, ist ein ökotoxikologisches Risiko nicht auszuschließen und es bedarf einer Verfeinerung der Daten in Phase II (B).

3.7.1.2.1 „Fate“ – Studien

Neben der PEC/PNEC-Berechnung können auch andere Faktoren zu einer weitergehenden Betrachtung in der Phase II B führen. Der EMEA draft fordert hier gemäß standardisierter OECD- Richtlinien so genannte „fate“-Studien zum Verhalten der Substanzen in der Umwelt. Hier sind Faktoren wie der Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient ($\log K_{ow}$) und der Adsorptionskoeffizient ($\log K_{oc}$) der betrachteten Substanzen wichtige Hinweise auf mögliche Gefährdungspotentiale. Bei einem $\log K_{ow} \geq 3$ besteht die Möglichkeit einer erhöhten Bioakkumulation in aquatischen Lebewesen. Es wird eine Bioakkumulationsstudie für Fische gefordert. Bei einem $\log K_{oc} \geq 4$ besteht hingegen die Möglichkeit einer erhöhten Adsorption der Substanzen an Klärschlammartikel, die bei einer eventuellen Düngung von landwirtschaftlichen Flächen ein ökotoxikologisches Potential für das terrestrische Kompartiment darstellen könnten. Das EMEA draft fordert hier weitergehende Studien zum Abbau der Substanzen im Boden sowie akuten Effekten auf die Bodenbiozönose und Pflanzen.

3.7.1.3 Phase II B

In Phase II (B) werden die PEC-Werte aus Phase II (A) mit den Daten der Pharmakokinetik ($F_{excreta}$) und dem Verhalten in Kläranlagen (F_{stp} und Faktor) verfeinert, um möglichst realitätsnahe Abschätzungen zu erreichen.

$$PEC_{Surfacewater} = \frac{E_{local_{water}} * F_{stp}}{WasteW_{inhab} * Kapazität_{stp} * Faktor * Dilution}$$

$$E_{local_{water}} = \frac{DOSE_{ai} * (F_{excreta}) * F_{pen} * Kapazität_{stp}}{100}$$

Tabelle 3: Parameter für Phase II B Berechnungen

Symbol	Parameter	Wert	Einheit
DOSE_{ai}	Max. tägliche Dosis der aktiven Substanz	-	[mg/Einwohner*d]
F_{excreta}	Anteil der aktiven Substanz in Ausscheidungen	-	-
WasteW_{inhab}	Abwasser pro Einwohner und Tag	160	[L/Einwohner*d]
F_{pen}	Markt-Durchdringungsfaktor	-	[%]
Kapazität_{stp}	Kapazität der lokalen Klärwerke	-	[Einwohner ⁻¹]
F_{stp}	Anteil der aktiven Substanz im Kläranlagenablauf	-	-
Dilution	Verdünnungsfaktor	10	-
Faktor	Adsorption	(individuell)	-
E_{local}_{water}	Lokale Emission ins Abwasser	-	[mg/d]
PEC_{Surfacewater}	Oberflächenwasserkonzentration	-	[µg/L]

Aus dem berechneten PEC wird der Quotient mit dem PNEC der betrachteten Substanz gebildet. Sollte das Verhältnis $PEC/PNEC \geq 1$ sein, bedarf es weiterführender ökotoxikologischer Langzeittests. Sollten diese Tests auch zu einem potentiellen Umweltrisiko führen, soll ein Risikomanagement durchgeführt werden, in dem Strategien zur Verminderung des Eintrags der Substanzen in die Umwelt erarbeitet werden. Parallel kann es zu Einschränkungen im Gebrauch der Substanzen, z.B. Anwendung nur noch in Krankenhäusern, und/oder Sicherheitshinweisen und Entsorgungsvorschriften auf der Verpackung, kommen.

3.7.1.4 Predicted No Effect Concentration, PNEC

Der PNEC beschreibt die Konzentrationen an Wirkstoffen, unterhalb der kein adverser Effekt mehr bei aquatischen Organismen beobachtet werden kann. Standardorganismen für die Effektanalysen sind Algen, Daphnien und Fische. Zur Bestimmung des PNEC bedarf es ökotoxikologischer Daten der einzelnen Zielverbindungen. Aufgrund der Heterogenität der existierenden Daten wurden verschiedene Sicherheitsfaktoren in die PNEC-Berechnung einbezogen, die die Unsicherheiten bezüglich der Extrapolation der Daten auf die Ökosystemebene abfedern sollen. Diese Sicherheitsfaktoren sind abhängig von der Aussagekraft der angewandten Tests. Eine höhere Anzahl an getesteten Trophiestufen senkt den Faktor ebenso wie die Durchführung von Langzeit (NOEC)- anstelle von Akuttests $L(E)C_{50}$.

$\text{PNEC} = \frac{\text{Niedrigster bekannter Wirkungswert}}{\text{Sicherheitsfaktor}}$
--

Tabelle 4: Voraussetzungen für den Sicherheitsfaktor

Verfügbare Daten	Sicherheitsfaktor
Mindestens ein Akuttest L(E)C ₅₀ an einer Trophiestufe (Algen, Daphnien oder Fisch)	1000
Ein Langzeittest (NOEC) an Fischen oder Daphnien	100
Zwei Langzeittests (NOEC) an zwei Trophiestufen (Algen und/oder Daphnien und/oder Fischen)	50
Drei Langzeittests (NOEC) an mindestens drei Spezies (Algen, Daphnien und Fisch) (3 Trophiestufen)	10

Eine Ausnahme gibt es für Substanzen (z.B. Diclofenac, Ibuprofen) für die zwar drei NOEC-Langzeittests vorliegen, aber die niedrigsten chronisch-toxischen und niedrigsten akut-toxischen Daten aus zwei verschiedenen Trophiestufen stammen [Europäische Kommission (TGD), 2003]. Es wird hier anstelle des Sicherheitsfaktors 10 der Sicherheitsfaktor 50 angewandt.

3.8 Berliner Gewässersystem

Berlin wird von einer Vielzahl von Gewässern durchzogen, die mit 58,9 km² Gesamtfläche 6,6 % des Stadtgebietes darstellen. Neben den natürlichen Flussläufen von Havel, Spree und Dahme und den größeren Seen Wannsee, Tegeler See und Müggelsee gibt es mehrere künstlich angelegte Fließgewässer, wobei der Teltowkanal, der Hohenzollernkanal und der Landwehrkanal die bedeutendsten sind. Der Fließverlauf der natürlichen Gewässer ist durch einen häufigen Wechsel von Fließabschnitten und Seen gekennzeichnet. Die Flüsse mäandrieren zum Teil stark und bilden vielerorts Flusseseen aus. Ein Überblick über das Gewässersystem Berlins gibt Abbildung 5.

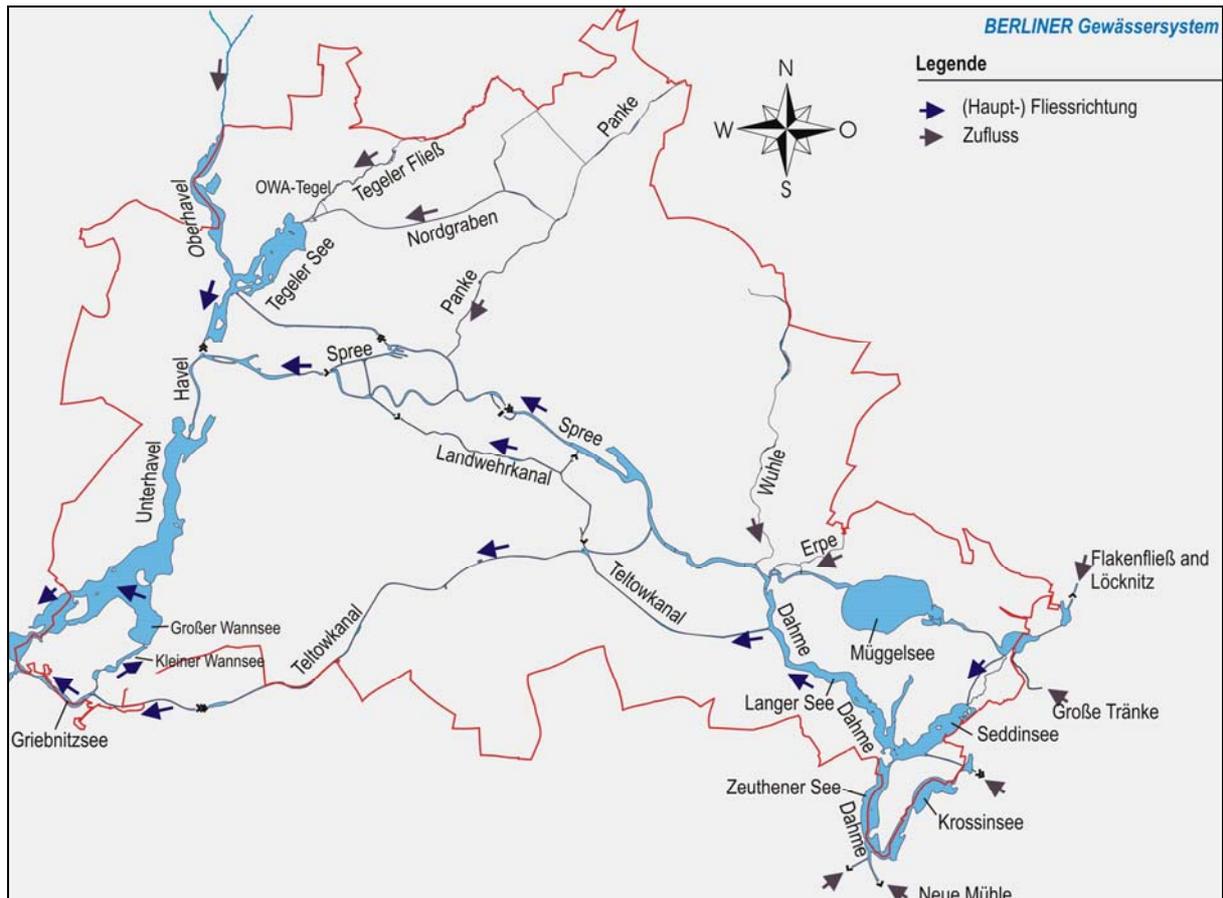


Abbildung 5: Gewässerkarte des Berliner Stadtgebietes [Reproduziert mit freundlicher Genehmigung von SenSut, VIII E2, Berlin]

Bei den Fließgewässern dominiert im Allgemeinen ein äußerst geringes Gefälle, welches auch durch verschiedene Stauungsstufen im Stadtgebiet noch signifikanter wird. Bedingt durch dieses geringe Gefälle, die im Verhältnis zu anderen Fließgewässern geringen Zuflussraten (siehe Abbildung 6) und das allgemein trockenere Kontinentalklima in Berlin mit dementsprechend geringeren Niederschlägen ergeben sich sehr geringe Fließzeiten und infolgedessen lange Aufenthaltszeiten in den einzelnen Berliner Gewässern.

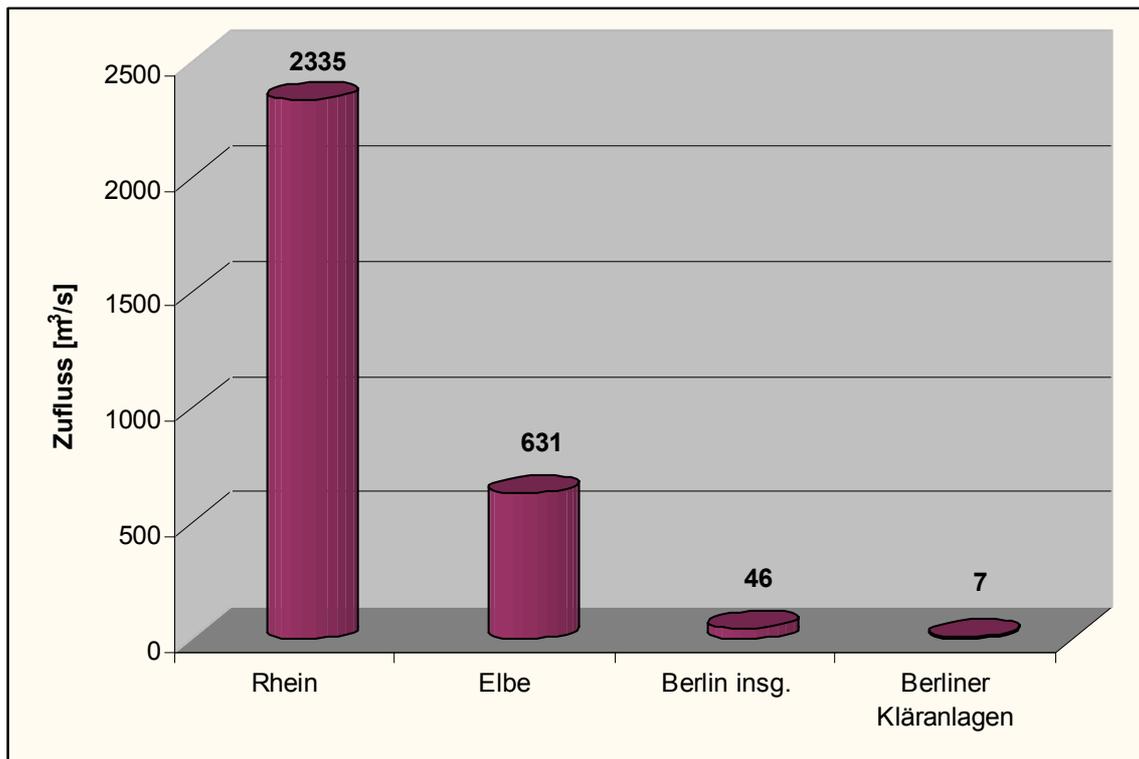


Abbildung 6: Vergleichende Zuflussraten großer deutscher Flüsse mit denen Berlins [BWB, 2003]

Die geringen Fließgeschwindigkeiten machen die Gewässer anfällig für eine Eutrophierung durch anthropogenen Nährstoffeintrag. Dieser wird durch die Einleitung von geklärtem Abwasser der fünf Berliner Kläranlagen in die als Vorfluter genutzten Oberflächengewässer hervorgerufen (Abbildung 7). Insgesamt 232 Mio. m³ Klärwerksabläufe wurden im Jahr 2004 in die Berliner Gewässer eingeleitet [BWB, 2005]. Durch diese Einleitung kommt es zu einem sehr hohen Abwasseranteil in den Vorflutern, der bei kleineren Gewässern, unterstützt durch z.B. Trockenperioden, nahezu 100 % betragen kann.

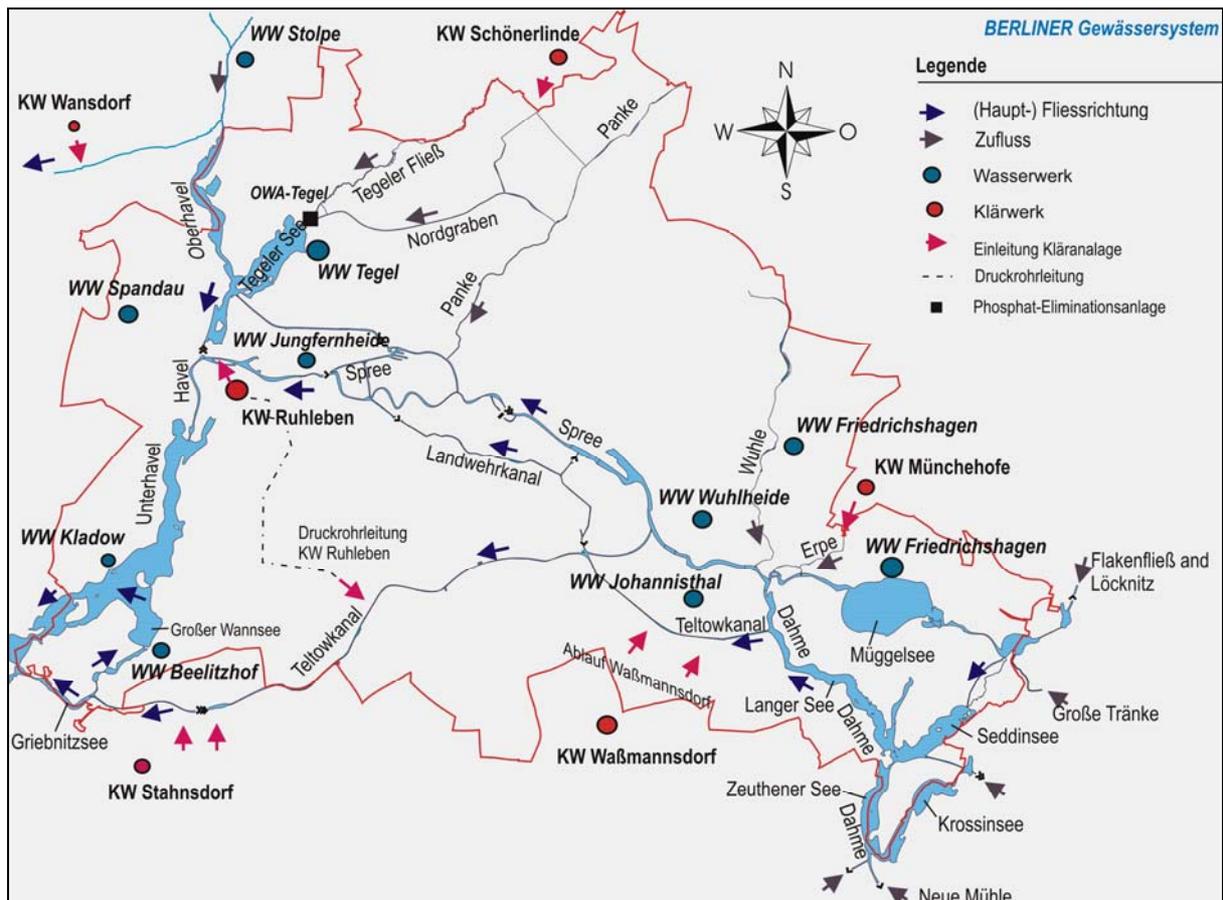


Abbildung 7: Gewässerkarte Berlins mit Kläranlagen und Wasserwerken [Reproduziert mit freundlicher Genehmigung von SenSut, VIII E2, Berlin]

Trotz der guten Reinigungsleistungen der Kläranlagen werden weitere Maßnahmen ergriffen, um eine befriedigende Wasserqualität aufrechterhalten zu können. So werden die Abläufe der Kläranlage Ruhleben, die üblicherweise über die Spree in die Unterhavel eingeleitet werden, in den Monaten April bis September über eine Druckrohrleitung in den Teltowkanal umgeleitet. Dies ist notwendig, um in der Unterhavel und im Großen Wannsee eine gute Badewasserqualität hinsichtlich einer mikrobiologischen Belastung aufrechterhalten zu können. Als weitere Maßnahme zum Gewässerschutz werden die Zuläufe des Tegeler Sees, das Tegeler Fließ und der als Vorfluter der Kläranlage Schönierlinde dienende Nordgraben, durch die Oberflächenwasser-Aufbereitungsanlage Tegel (OWA-Tegel) chemisch entphosphatiert. Dies soll eine Eutrophierung des Tegeler Sees einhergehend mit massiven Algenblüten, wie in den 1970er Jahren mehrfach beobachtet, verhindern.

Eine gute Qualität des Oberflächenwassers ist für Berlin unerlässlich, da das gesamte Trinkwasser aus den Grundwasserleitern des Stadtgebietes gewonnen wird. Eine jährliche Produktion von 214 Mio. m³ Trinkwasser im Durchschnitt [BWB, 2006] erfordert zur Aufrechterhaltung des normalen Grundwasserspiegels eine Anreicherung des Grundwassers

mit Oberflächenwasser. Dies geschieht in Berlin mittels der Uferfiltration und künstlich angelegten Grundwasseranreicherungsanlagen (GWA). So besteht das gewonnene Trinkwasser insgesamt zu ca. 70 % aus infiltriertem Oberflächenwasser. Oft liegen die zur Infiltration genutzten Areale in den Abstrombereichen der verschiedenen Kläranlagen. Die Methoden der Oberflächenwasserinfiltration gewähren zwar eine einfache und preiswerte Vorreinigung des Wassers bezüglich mikrobiologischer aber auch einiger anorganischer und organischer Belastungsparameter [Heberer et al., 2004], dennoch können einige persistente, stark hydrophile und mobile Kontaminanten, wie z.B. die Pharmaka Carbamazepin und Primidon, auf der Bodenpassage des Oberflächenwassers in den Grundwasserleiter nur ungenügend abgereichert werden [Heberer & Adam, 2004]. Diese Stoffe belasten dann das geförderte Rohwasser und können teilweise sogar noch im Reinwasser der Wasserwerke nachgewiesen werden [Reddersen, 2004].

Die Versorgung der Bevölkerung Berlins mit qualitativ hochwertigem Trinkwasser aus einem zum Teil geschlossenen Wasserkreislauf ist also im hohen Maße abhängig von einem funktionierenden Gewässer- und somit Ressourcenschutz.

4 Experimenteller Teil

4.1 Auswahl der Zielverbindungen

Die Auswahl der Zielsubstanzen für diese Arbeit lehnt sich an die bestehenden Analysemöglichkeiten der angewandten Multimethoden [Reddersen & Heberer, 2003; Heberer et al., 2004]. Da in Deutschland eine große Anzahl von Wirkstoffen zugelassen ist, war eine Auswahl von umweltrelevanten Stoffen für diese Multimethoden erforderlich. So wurden Pharmaka ausgewählt, die bevorzugt von Ärzten verschrieben wurden und deren verordnete Wirkstoffmengen bis zu mehreren hundert Tonnen im Jahr betragen können. Ein zweites Kriterium für die Auswahl war, dass ein Arzneimittelstoff schon früher einmal als Umweltkontaminante nachgewiesen wurde und somit von großer Relevanz ist. Tabelle 5 zeigt als Überblick die verordneten Tagesdosen einzelner Wirkstoffe, die jährlich im Arzneiverordnungsreport [Schwabe und Paffrath, 2006] erhoben werden, und die daraus resultierenden Jahresmengen [t] in Deutschland.

Tabelle 5: Verordnete Tagesdosen und Jahresverbrauch einiger Pharmaka in Deutschland (2005)

Indikationsgruppe	Wirkstoff	Verordnete Tagesdosen 2005 [Mio.] (Nur Mono-präparate)	DDD [mg/d]	Jahresverbrauch [t]
Analgetika	Acetylsalicylsäure	39,9	3000	119,7
	Paracetamol	28,9	3000	86,7
	Metamizol	67,3	3000	201,9
Antiphlogistika	Diclofenac	456,1	100	45,6
	Ibuprofen	220,8	1000	220,8
	Indometacin	19,2	100	1,9
	Ketoprofen	2,6	150	0,4
	Naproxen	9,1	1000	9,1
Antiepileptika	Carbamazepin	63,5	1000	63,5
	Oxcarbamazepin	11,3	1000	11,3
	Primidon	5	1250	6,3
Betarezeptorblocker	Bisoprolol	408,3	10	4,1
	Metoprolol	722,3	150	108,3
	Propranolol	22,9	160	3,7
	Atenolol	89,8	75	6,7
	Timolol	126,5	20	2,5
Antiasmthika	Salbutamol	143,8	12	1,7
	Terbutalin	5,4	20	0,1
Lipidsenker	Bezafibrat	24,7	600	14,8
	Fenofibrat	52,3	200	10,5
	Gemfibrozil	1,7	1200	2
Psychopharmaka	Diazepam	38,3	10	0,5
	Medazepam	4,8	20	0,1
	Oxazepam	19,6	50	1
Vasodilatoren	Pentoxifyllin	39,4	1000	39,4
Antibiotika	Ciprofloxacin	12,6	1000	12,6
	Clarithromycin	21,5	500	10,8
	Clindamycin	6,5	1200	7,8
	Erythromycin	7,9	1000	7,9
	Metronidazol	1,2	2000	2,4
	Moxifloxacin	8	400	3,2
	Norfloxacin	3,7	800	3
	Ofloxacin	3,1	400	1,2
	Roxithromycin	19,6	300	5,9
	Tetracyclin	0,7	1000	0,7
	Trimethoprim	1,3	400	0,5

Es wurden insgesamt 37 Zielverbindungen (33 Pharmaka und 4 Pharmakametabolite) für diese Arbeit ausgewählt. Sie gehören neun verschiedenen Indikationsgruppen an. Für das Sondermessprogramm wurden 18 Antibiotika ausgewählt. Die einzelnen Zielverbindungen können dem Anhang B entnommen werden. Für die signifikantesten detektierten Verbindungen im Berliner Gewässersystem wurden ausführliche Arzneimittelmonographien erstellt [Anhang A, Feldmann, 2005; Adam, eigene Recherche].

Analgetika

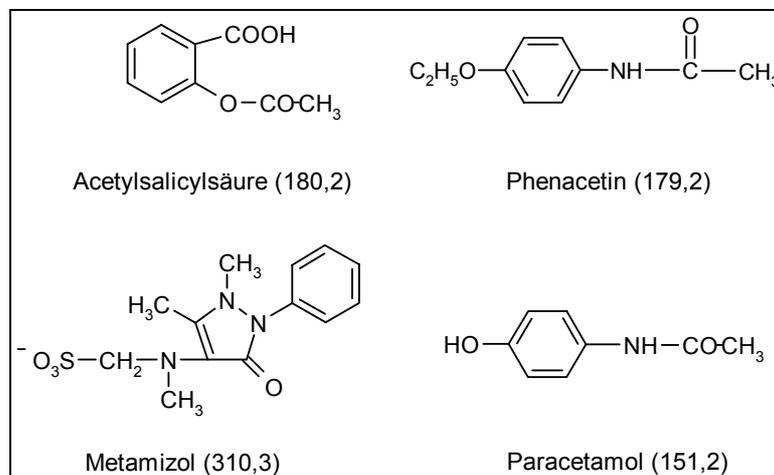


Abbildung 8: Struktur und molare Masse der Analgetika

Analgetika werden in erster Linie zur Linderung von Schmerzen eingesetzt. Man kann bei Analgetika zwischen opioiden und nicht opioiden Substanzen unterscheiden. Die wichtigsten Gruppen der nicht opioiden Analgetika sind Derivate der Salicylsäure (Acetylsalicylsäure (ASS)) und des Anilins (Paracetamol, Phenacetin). Durch eine Neuregelung aus dem Jahre 2004 sind nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel nur noch in begründeten Einzelfällen im Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung enthalten. Das führte zu einem Rückgang von ca. 50 % der Verschreibungen von ASS und Paracetamol im Jahre 2004. Patienten können diese rezeptfreien Wirkstoffe in den Apotheken preiswert erwerben. So spiegelt die Angabe der verordneten Tagesdosen nicht die realen Verbrauchsmengen in Deutschland wieder.

Viele nicht opioide Analgetika weisen auch antipyretische und antiphlogistische Eigenschaften auf, daher ist eine Überschneidung bei der Einteilung in Indikationsgruppen unvermeidlich. So kann z.B. das als Antiphlogistikum Ibuprofen in geringeren Dosen auch als

Analgetikum eingesetzt werden. Eine Einteilung von Schwabe und Paffrath [2006] fasst Analgetika und Antiphlogistika zu einer Indikationsgruppe zusammen, die 2005 mit ca. 70,7 Mio. verordneten Tagesdosen auf dem ersten Platz der verordnungstärksten Indikationsgruppen lag.

Antiphlogistika

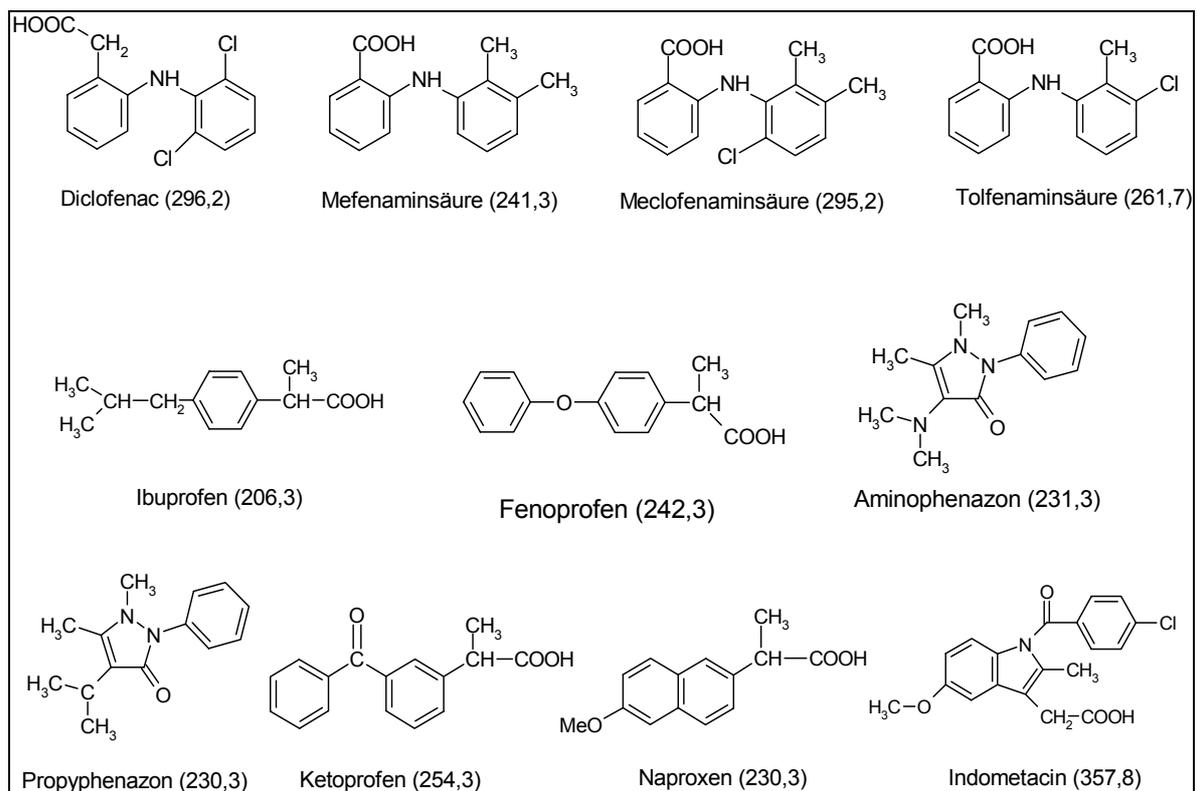


Abbildung 9: Struktur und molare Masse der Antiphlogistika

Man kann bei Antiphlogistika zwischen steroidalen (Glucocorticoide) und nichtsteroidalen Substanzen unterscheiden, wobei auf letztere ca. 80 % der Verordnungen entfallen. Nichtsteroidale Antiphlogistika werden in erster Linie zur Therapie rheumatischer Erkrankungen und zur Linderung von entzündlichen Schmerzen und Prozessen eingesetzt. Dadurch ist es möglich die Mobilität der Rheumapatienten zu verbessern. Die wichtigsten Vertreter der nichtsteroidalen Antiphlogistika sind Derivate des Pyrazols (Phenazon, Propyphenazon und Aminophenazon), der Anthranilsäure (Mefenaminsäure) und der Arylessigsäure (Diclofenac, Indometacin, Ketoprofen, Naproxen). Dabei dominiert der Wirkstoff Diclofenac mit 60 % aller Antiphlogistikaverordnungen.

Als besonders negativ waren in der Vergangenheit die Verordnungen von topischen Antiphlogistika anzusehen, da uneinheitliche Ergebnisse über die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe bei kutaner Anwendung vorliegen und die transdermale Penetration stark von den individuellen Hauteigenschaften abhängt [Schwabe und Paffrath, 2006]. Seit der Neuregelung der Gesetzlichen Krankenkassenverordnung ab 2004 ist die Zahl der verordneten topischen Präparate massiv zurückgegangen.

Antiepileptika

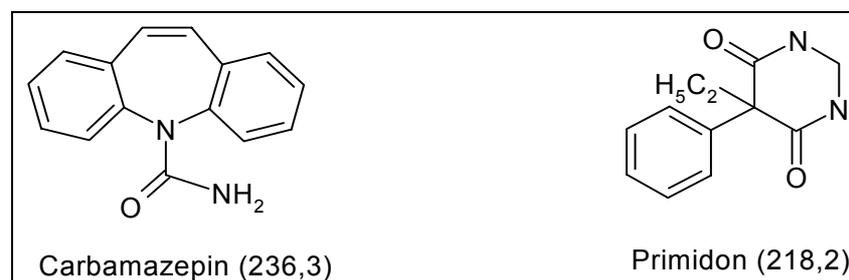


Abbildung 10: Struktur und molare Masse der Antiepileptika

Antiepileptika sind mit 33 Präparaten unter den 3000 verschreibungshäufigsten Präparaten vertreten. Bei Epilepsien ist die Arzneimitteltherapie die wichtigste Behandlungsform. Dabei entfallen auf Carbamazepin, als wichtigsten Vertreter dieser Indikationsgruppe, 50 % der Verordnungen. Das resultiert vor allem aus der guten antiepileptischen Wirkung, aber auch aus stimmungsaufhellenden und antriebssteigernden Effekten, die durch Strukturähnlichkeit mit trizyklischen Antidepressiva hervorgerufen werden [Schwabe und Paffrath, 2006]. Ebenfalls kann Carbamazepin bei einem Alkoholentzugssyndrom eingesetzt werden. Primidon ist ein Vertreter der Barbiturate, die schon seit fast 100 Jahren zur Epilepsiebehandlung eingesetzt werden. Sein aktiver Metabolit ist das Phenobarbital, das teilweise auch direkt in Präparaten verschrieben wird. Primidon wurde von Möhle et al. 1999 und Heberer et al. 2000 als Umweltkontaminante beschrieben.

Betarezeptorblocker

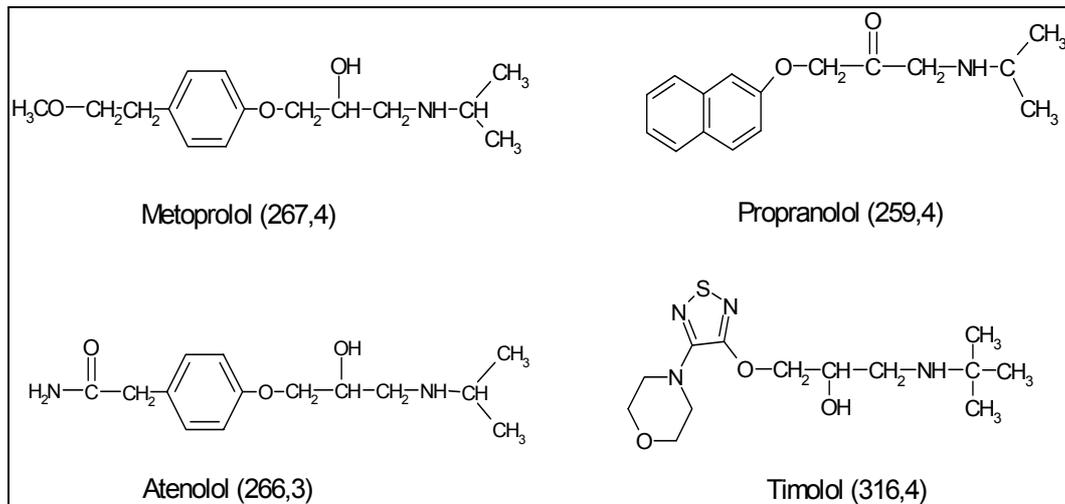


Abbildung 11: Struktur und molare Masse der Betarezeptorblocker

Betarezeptorblocker sind mit 98 Präparaten unter den 3000 verschreibungshäufigsten Präparaten vertreten und auf dem zweiten Platz der verordnungstärksten Indikationsgruppen. Der Einsatz von β_1 -selektiven Rezeptorblockern hat sich in den letzten zehn Jahren fast verdreifacht. Betarezeptorblocker wirken im Körper blockierend auf β -adrenerge Rezeptoren, dadurch lässt sich eine Senkung der Herzfrequenz und des Augeninnendrucks erreichen. Hauptindikationen stellen also koronare Herzkrankheiten, arterielle Hypertonie und Glaukom dar [Forth et al., 1996]. Führend bei der Behandlung sind metoprololhaltige Präparate mit über 50 % der Verordnungen gefolgt von Bisoprolol und Atenolol.

Bronchospasmolytika/Antiasthmatika

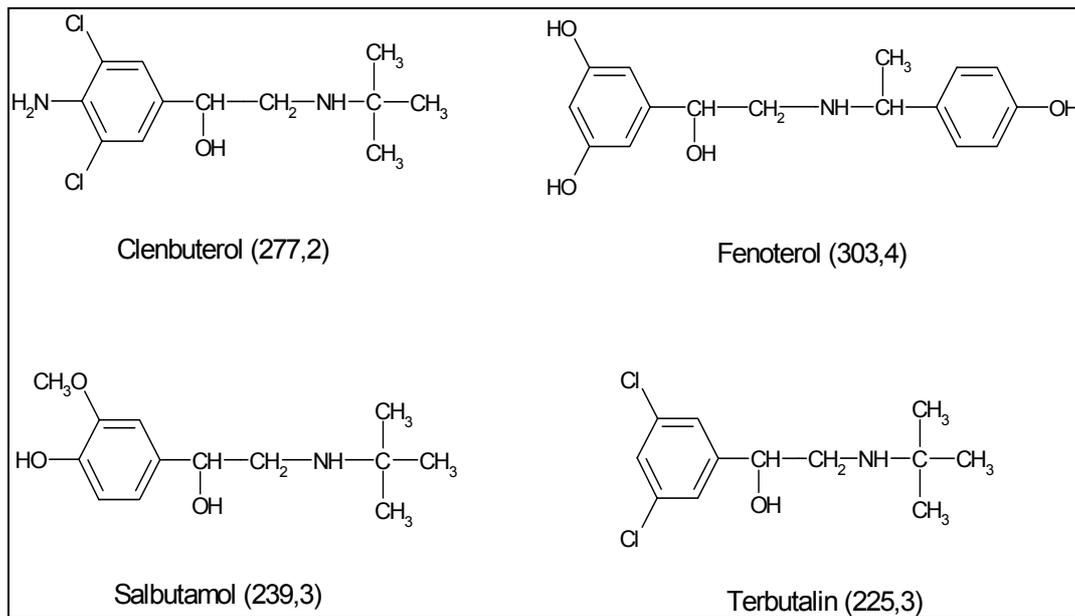


Abbildung 12: Struktur und molare Masse der Bronchospasmolytika/Antiasthmatika

Bronchospasmolytika/Antiasthmatika sind auf dem achten Platz der verordnungstärksten Indikationsgruppen mit 25,7 Mio. Verordnungen. Dabei wurde die seit 1996 stetige Abnahmetendenz der Verordnungen erstmals 2005 mit einem leichtem Anstieg unterbrochen. Hauptindikationen stellen Asthma bronchiale und chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen dar. Die wichtigsten Vertreter dieser Indikationsgruppe sind Fenoterol und Salbutamol mit über 80 % der Verordnungen [Schwabe und Paffrath, 2006].

Lipidsenker

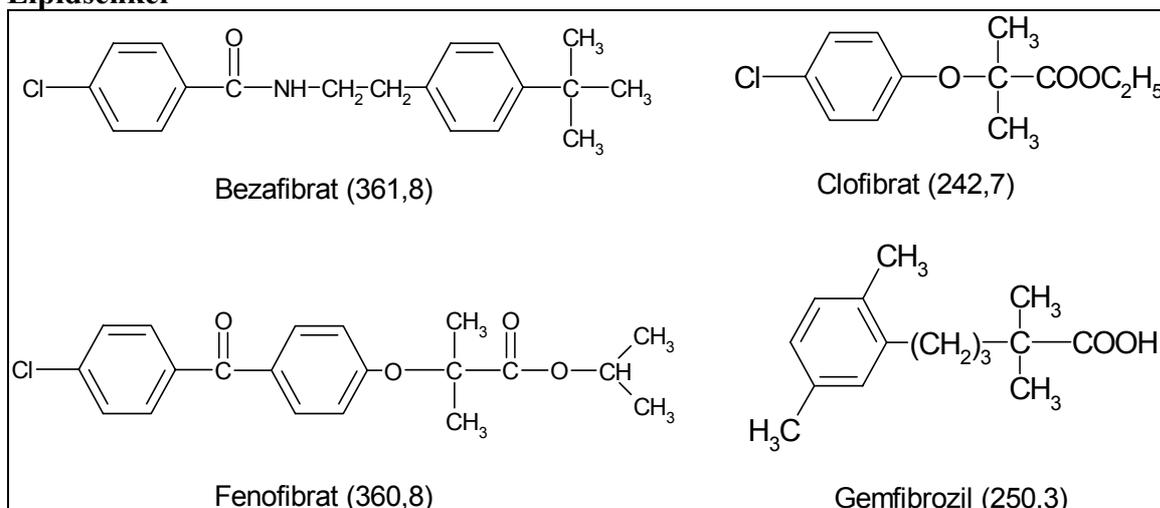


Abbildung 13: Struktur und molare Masse der Lipidsenker

Die Hauptvertreter der Lipidsenker sind seit einigen Jahren die Statine mit 92 % der Verordnungen in 2005. Allerdings wurden die früher häufig angewandten Clofibrinsäurederivate trotzdem als Zielverbindung ausgewählt, da diese oder ihre Metaboliten bereits in der aquatischen Umwelt nachgewiesen wurden [Stan et al., 1994]. Lipidsenker aus der Gruppe der Clofibrinsäurederivate und Analoga hemmen die Cholesterinsynthese und aktivieren den Fettstoffwechsel. Die wichtigsten Vertreter dieser Indikationsgruppe sind Fenofibrat und Bezafibrat.

Psychopharmaka

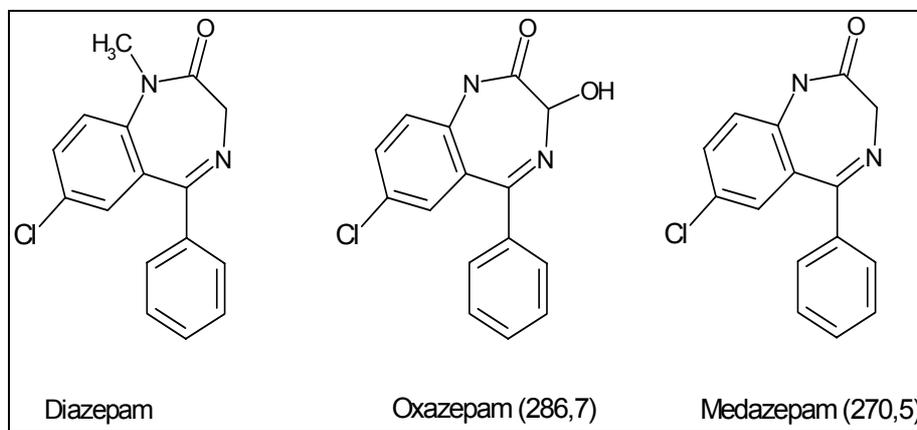


Abbildung 14: Struktur und molare Masse der Psychopharmaka

Psychopharmaka sind mit 35,4 Mio. Verordnungen auf dem vierten Platz der verordnungsstärksten Indikationsgruppen. Eine Einteilung der Psychopharmaka gelingt durch den beabsichtigten therapeutischen Effekt [Schwabe und Paffrath, 2006]. Antidepressiva werden bei allen depressiven Störungen angewandt, aber auch bei Eß- und Zwangsstörungen. Neuroleptika eignen sich zur Behandlung schizophrener und manischer Psychosen. Psychostimulantien sind bei hyperkinetischer Verhaltensstörung indiziert. Tranquillantien werden zur Dämpfung von Angst- und Spannungszuständen angewandt. Als Tranquillantien werden gegenwärtig Benzodiazepine, vor allem der Hauptvertreter Diazepam, eingesetzt. Der Einsatz von Tranquillantien hat sich in den letzten 15 ungefähr halbiert, während die Verordnung von Antidepressiva eine Verdopplung erfahren hat [Schwabe und Paffrath, 2006].

Durchblutungsfördernde Mittel (Vasodilatoren)

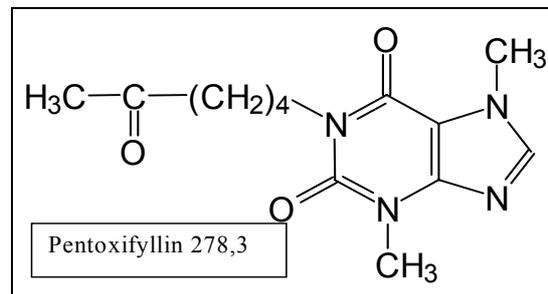


Abbildung 15: Struktur und molare Masse des Pentoxifyllins

Seit Anfang der 90er Jahre ist ein ständig rückläufiger Verordnungstrend bei den Vasodilatoren zu beobachten, da eine Änderung des Lebensstils (Rauchen, Sport) des Patienten einen größeren Effekt gegenüber der Medikation aufweist. Dennoch wurden 2005 61 Mio. Tagesdosen verschrieben, wobei der Wirkstoff Pentoxifyllin einen Anteil von 68 % aufweist. Pentoxifyllin ist ein Xanthinderivat, das vor allem bei peripheren Durchblutungsstörungen eingesetzt wird [Schwabe und Paffrath, 2006].

Zytostatika

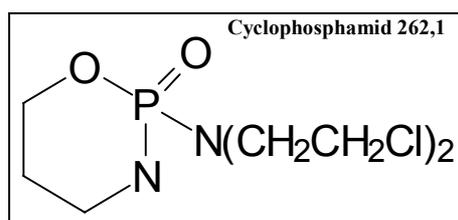


Abbildung 16: Struktur und molare Masse des Cyclophosphamids

Als Zytostatika werden Substanzen bezeichnet, die die Zellteilung aktiver Zellen durch unterschiedliche Wirkmechanismen verhindern oder erheblich verlangsamen. Besonders betroffen sind z.B. schnell wachsende Tumorzellen. Das Zytostatikum Cyclophosphamid ist eine alkylierende Verbindung, die phasenunspezifische zytotoxische Eigenschaften aufweist und das auf ein großes Spektrum verschiedener Tumore anspricht. In der aquatischen Umwelt wurde sie bereits nachgewiesen [Steger-Hartmann et al., 1996].

Metabolite

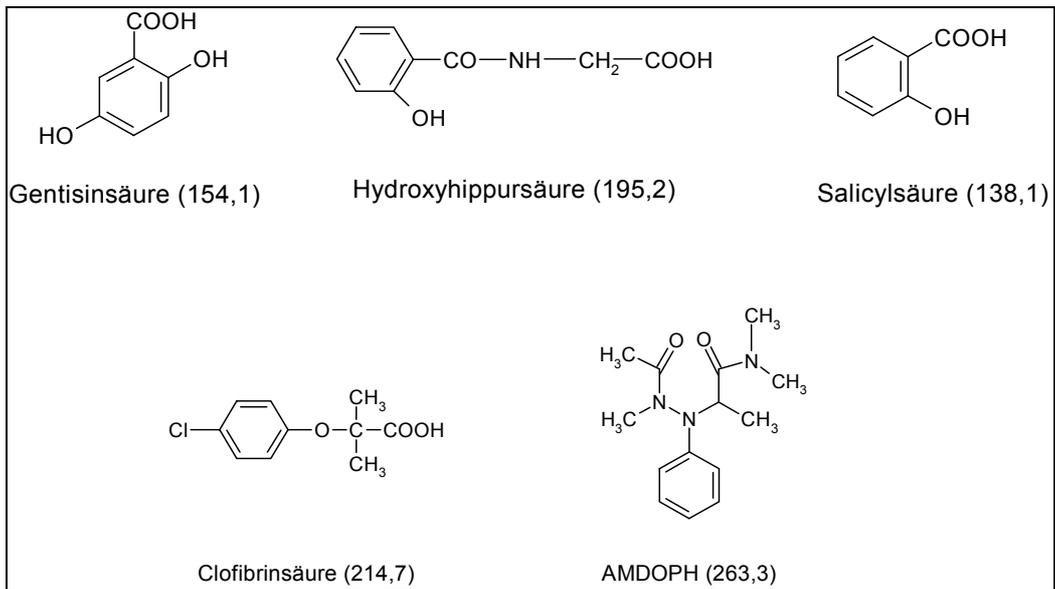


Abbildung 17: Struktur und molare Massen der ausgewählten Metabolite

Es wurden fünf Metaboliten von Arzneimitteln aus verschiedenen Indikationsgruppen in der Literatur beschrieben [Stan et al., 1994; Ternes et al., 1998; Reddersen et al., 2002]. Dabei spielt das 1-acetyl-1-methyl-2-dimethyloxamoyl-2-phenylhydrazid (**AMDOPH**) eine besondere Rolle, da es aufgrund von Altlasten in hohen Konzentrationen im Berliner Grundwasser nachgewiesen werden kann.

Antibiotika

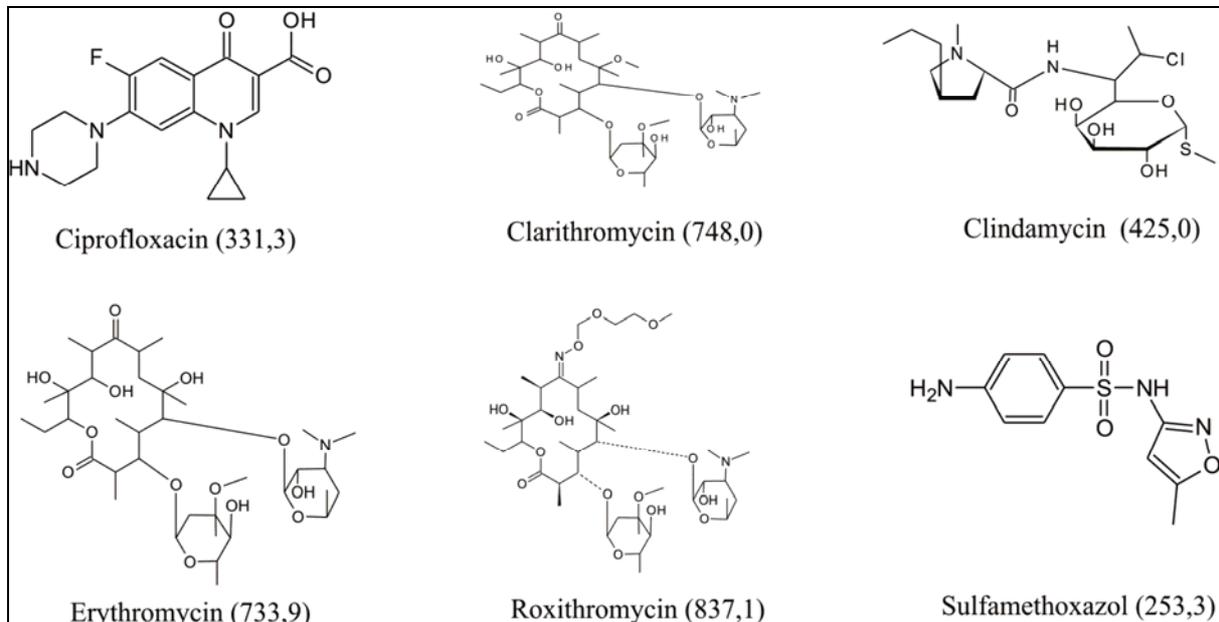


Abbildung 18: Struktur und molare Massen der Antibiotika

Antibiotika sind mit 200 Präparaten unter den 3000 verschreibungshäufigsten Präparaten vertreten und stehen auf dem vierten Platz der verordnungstärksten Indikationsgruppen. Antibiotika werden zur Bekämpfung von krankheitsverursachten Mikroorganismen eingesetzt. Dabei ist die Art der Hemmung von Mikroorganismen je nach verwendeter Substanzgruppe der Antibiotika unterschiedlich [Schwabe und Paffrath, 2006]. β -Lactame (Penicillin, Cephalosporine) hemmen die Zellwandsynthese der Mikroorganismen, Tetracycline und Makrolid-Antibiotika (Erythromycin, Clarithromycin) hemmen die ribosomale Proteinsynthese. Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Norfloxacin) wirken als Gyrasehemmer und beschränken die DNA-Replikation der Mikroorganismen und Sulfonamide (Sulfamethoxazol) hemmen die Folsäuresynthese. Im Jahr 2005 fielen 50% aller Verordnungen auf die β -Lactam-Antibiotika gefolgt von Tetracyclinen und Makroliden. Die Sulfonamide wurden aufgrund des zunehmenden Trends der Verordnung von Fluorchinolonen auf Platz 5 verdrängt.

4.2 Methodenbeschreibung

Zur möglichst vollständigen Erfassung einer großen Anzahl von verschiedenen Arzneimitteln mit unterschiedlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften bedarf es geeigneter Multimethoden. Sie ersetzen aufwendige Einzelstoffanalysen und sparen so Arbeitszeit und Analysekosten. Die Analysenmethode für die Antibiotika beinhaltet eine Anreicherung und Aufreinigung mittels Festphasenextraktion, flüssigchromatographische Trennung und massenspektrometrische Detektion nach positiver Elektronen Spray Ionisation (LC/ESI⁺-MS-MS) [Heberer et al., 2004]. Die bei dieser Arbeit verwendeten Multimethoden für die übrigen Pharmaka umfassen Probenvorbereitung, Festphasenextraktion, Derivatisierung und Vermessung mittels GC/MS unter Anwendung der Full Scan- und SIM-Messtechnik [Reddersen & Heberer, 2003]. Detaillierte Beschreibungen der jeweiligen Analysenmethoden zeigen Abbildung 19 und 24.

4.2.1 Analytik mittels GC/MS

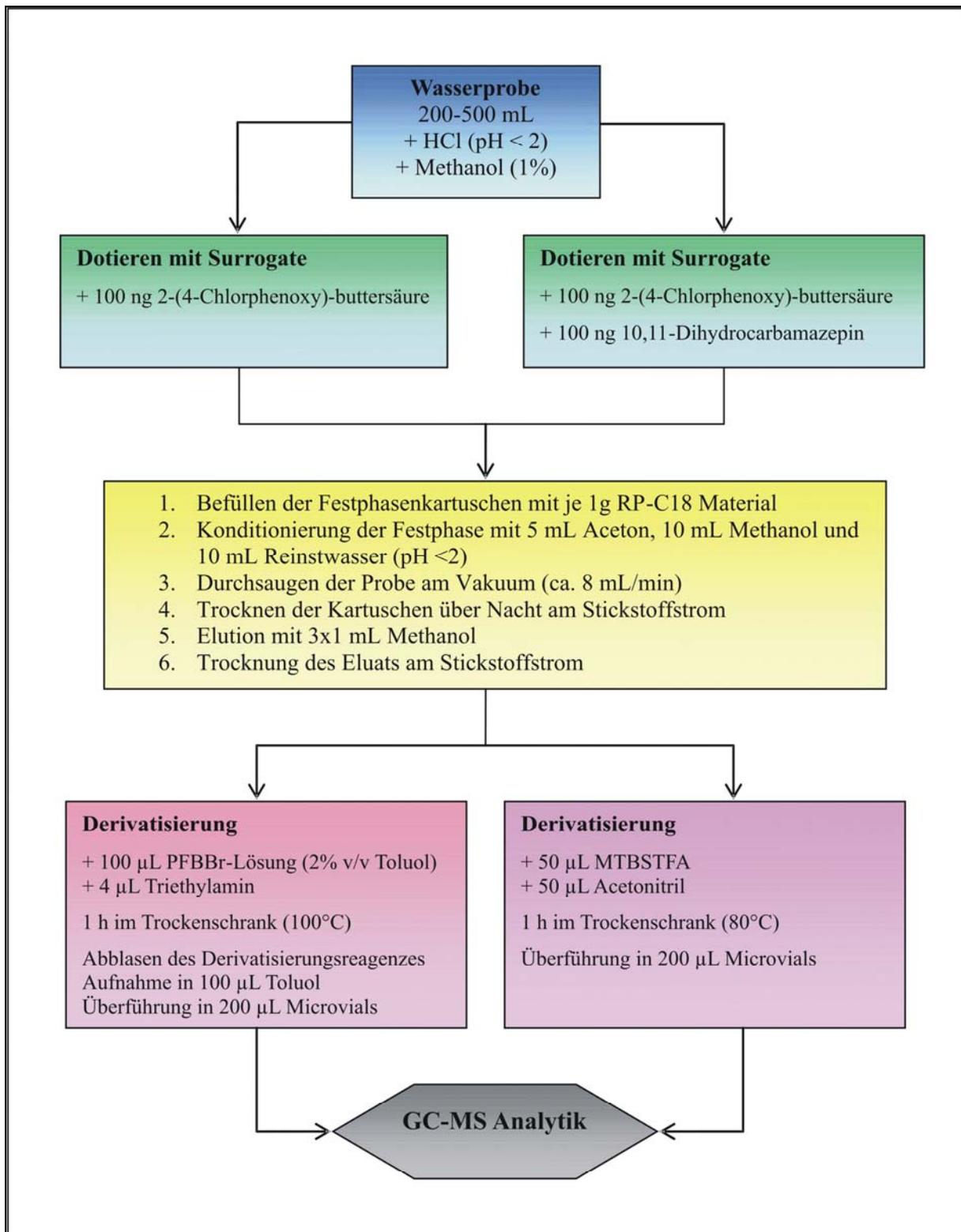


Abbildung 19: Analysengang der eingesetzten Multimethoden [Reddersen & Heberer, 1995]

4.2.1.1 Probenvorbereitung

Zur Vorbereitung werden 200-500 mL der Wasserprobe mit ca. 20%iger Salzsäure auf einen pH-Wert von < 2 eingestellt und mit jeweils 100 ng Surrogate Standard (2-(4-Chlorphenoxy)-buttersäure (CPB) und Dihydrocarbamazepin (DHC)) versetzt. Proben die einen großen Anteil von Schwebstoffen aufweisen, wie z.B. Oberflächengewässer, werden durch einen Zellulosefaltenfilter filtriert, um ein Verstopfen der Festphase in der Kartusche zu verhindern. Durch Zugabe von 2-5 mL Methanol (Modifier für Festphasenextraktion) wird eine 1%ige Methanollösung hergestellt.

4.2.1.2 Festphasenextraktion

Die Kartuschen werden mit 1g RP-C₁₈ Festphasenmaterial (Bakerbond C₁₈ Polar Plus[®] von Maillinckrodt-Baker D.V.) befüllt und anschließend unter Anlegung eines Vakuums mit 5 mL Aceton, 10 mL Methanol und 10 mL Reinstwasser (pH < 2) konditioniert. Nach der Konditionierung werden die Proben mittels eines Vakuums mit einer Flussrate von ca. 8 mL/min durch die Festphase gezogen. Ein Trockenlaufen der Festphase sollte zu jedem Zeitpunkt vermieden werden. Nach dem Durchlauf der Proben werden die Kartuschen über Nacht am Stickstoffstrom getrocknet. Die extrahierten Pharmaka werden mit ca. 2,5 mL Methanol von der Festphase in ein Probenfläschchen (Vial), in dem 100 ng interner Standard (2-(m-Chlorphenoxy)-propionsäure) vorliegen, eluiert. Das Lösemittel wird dann unter einem erwärmten Stickstoffstrom abgeblasen. Die zur Trockene eingeeengten Pharmaka können dann der Derivatisierung zugeführt werden.

4.2.1.3 Derivatisierung

Die polare Beschaffenheit der meisten hier untersuchten Pharmaka macht die Notwendigkeit einer Derivatisierung unumgänglich. Die verschiedenen funktionellen Gruppen der Pharmaka setzten die Flüchtigkeit der Substanzen soweit herab, dass eine gaschromatische Trennung nicht durchgeführt werden kann. Durch das Alkylierungsmittel Pentafluorbenzylbromid (PFBBBr) und das Syliierungsmittel N-(t-butyltrimethylsilyl)-N-methyltrifluoracetamid (MTBSTFA) können die störenden funktionellen Gruppen maskiert und so die Zielsubstanzen GC-gängig gemacht werden. Die allgemeinen Reaktionsschemata der Derivatisierung mit PFBBBr und MTBSTFA stellt Abbildung 20 dar.

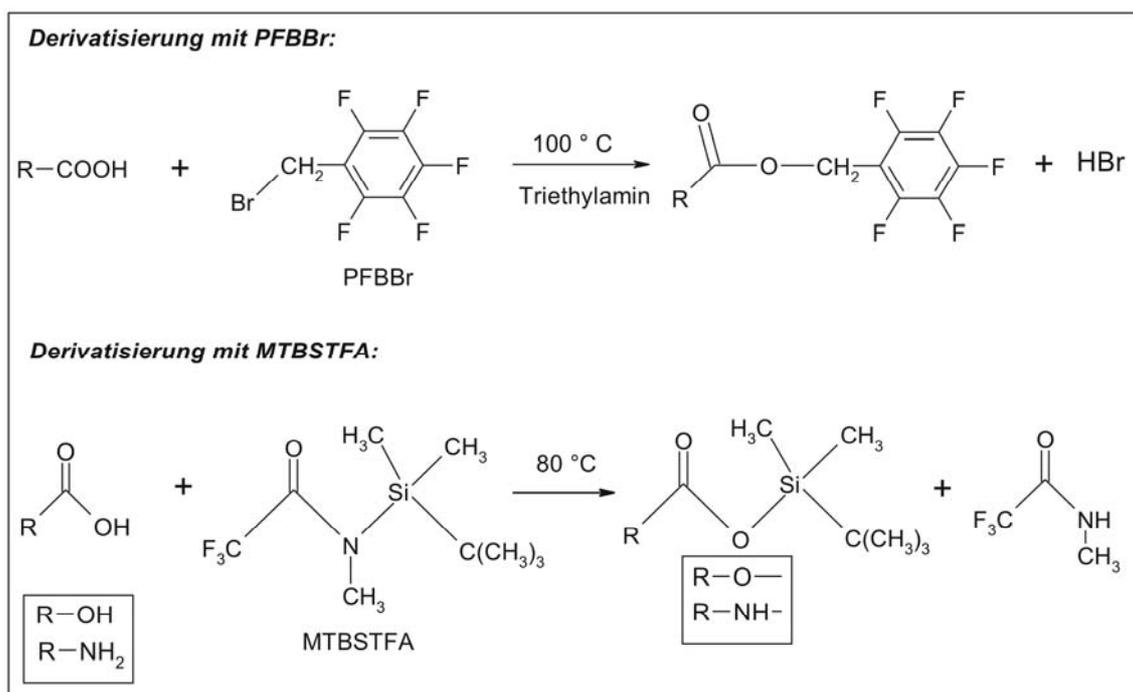


Abbildung 20: Reaktionsschema der eingesetzten Derivatisierungsmittel PFBBr und MTBSTFA

4.2.1.3.1 Derivatisierung mit Pentafluorbenzylbromid

Substanzen mit sauren Carboxylgruppen können mit PFBBr unter Ausbildung von PFB-Estern derivatisiert werden. Diese PFB-Ester sind weniger polar als ihre Ursprungssubstanzen und können somit zur GC/MS-Vermessung eingesetzt werden. Es ist aber auch eine Derivatisierung von Phenolen und Amiden möglich. Triethylamin fungiert bei dieser Derivatisierungsreaktion als Katalysator.

4.2.1.3.1.1 Durchführung

Der durch Trocknung am Stickstoffstrom erhaltene Elutionsrückstand wird mit 100 µL einer Pentafluorbenzylbromidlösung (2%ig in Toluol) und 4 µL Triethylamin versetzt. Die Probenvials werden zugedeckelt und anschließend kurz auf einem Schüttelbrett homogenisiert. Die Proben werden nun eine Stunde bei 100°C im Trockenschrank derivatisiert. Nach Ablauf der Zeit werden die Probenvials auf Raumtemperatur abgekühlt. Die überschüssige Pentafluorbenzylbromidlösung wird unter Stickstoffstrom abgeblasen, um eine Reaktion des Derivatisierungsreagenzes mit der stationären Phase der GC-Säule oder Ablagerungen im Insertliner zu vermeiden. Der Rückstand wird in 100 µL Toluol

aufgenommen und mittels Pasteurpipette in ein Mikroviaial überführt und direkt zur GC/MS-Vermessung eingesetzt.

4.2.1.3.1.2 Gaschromatographische Eigenschaften der PFB-Derivate bei der GC/MS

Abbildung 21 zeigt einen Ausschnitt aus einem TIC-Chromatogramm (engl. total ion chromatogramm, TIC). Hierzu wurden 100 μL einer Standardmischung (10 $\mu\text{g/L}$) der Zielsubstanzen mit PFBBr derivatisiert und im Full Scan Modus mittels GC/MS vermessen. Die Standardmischung enthält zusätzlich den Surrogate-Standard und wurde noch um weitere relevante Umweltkontaminanten, wie z.B. die sauren Pestiziden 2,4-D, Bentazon, Dichlorprop, MCPA und Mecoprop, dem DDT-Pestizid-Metaboliten p,p-DDA und dem Korrosionsschutzmittelabbauprodukt N-(Phenylsulfonyl)-sarcosin (NPS), ergänzt. Diese Substanzen sind in der Umwelt weit verbreitet und wurden bereits von Heberer et al., 1997 in der Literatur beschrieben. Die Peaks zeigen trotz gleicher Konzentration der Zielverbindungen ungleiche Signalintensitäten, was auf eine unterschiedliche Empfindlichkeit des MS bezüglich der einzelnen Substanzen zurückzuführen ist. Es konnten mit der PFBBr-Methode insgesamt 21 der 37 Zielsubstanzen detektiert werden, obwohl 6 dieser Substanzen, wie z.B. der Lipidsenker Fenofibrat, nicht mit PFBBr reagierten und underivatisiert im Massenspektrum auftraten.

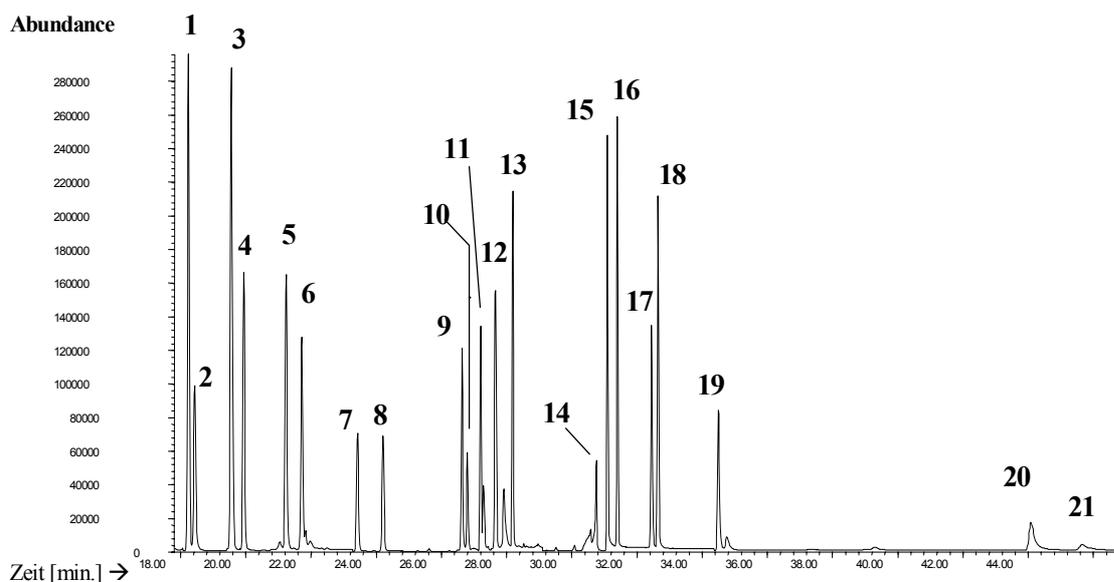


Abbildung 21: Ausschnitt eines TIC-Chromatogramms einer mit PFBBr derivatisierten Arzneimittelstandardmischung (100 ng je Substanz)

Tabelle 6 zeigt die Retentionszeiten, Molekülmassen sowie die charakteristischen Ionen und deren relative Intensitäten bezüglich des Basepeaks. Die Geräte- und Methodenspezifikationen sind dem Anhang D zu entnehmen.

Tabelle 6: Retentionszeiten und massenspektrometrische Daten der in Abb. 21 gezeigten Analyten

Peak-Nr.	Substanz	R _t [min]	Molekülmasse	SIM-Ion I [m/z] (rel. Intensität [%])	SIM-Ion II [m/z] (rel. Intensität [%])	SIM-Ion III [m/z] (rel. Intensität [%])
1	Clofibrinsäure	18,24	394	128 (100)	130 (31)	394 (9)
2	Propyphenazon*	18,43	230	215 (100)	230 (37)	-
3	<i>Ibuprofen</i>	19,56	386	161 (100)	118 (25)	386 (18)
3	<i>Mecoprop</i>	19,57	394	169 (100)	394 (78)	142 (46)
4	Surrogat	19,93	394	128 (78)	169 (65)	394 (53)
5	<i>AMDPOH*</i>	21,23	263	72 (100)	191 (18)	221 (22)
5	<i>MCPA</i>	21,23	380	141 (70)	155 (40)	380 (95)
6	Dichlorprop	21,69	415	162 (55)	189 (48)	414 (37)
7	2,4-D	23,42	402	400 (45)	402 (29)	175 (39)
8	Diclofenac-Artefakt	24,20	457	214 (100)	242 (63)	244 (15)
9	Medazepam*	26,62	271	207 (100)	242 (93)	244 (14)
10	Bentazon*	26,79	240	378 (16)	420 (8)	341 (8)
11	Gemfibrozil	27,20	430	309 (80)	122 (33)	430 (14)
12	NPS-PFB-Ester	27,64	410	184 (100)	141 (62)	268 (20)
13	Fenoprofen	28,18	422	197 (100)	422 (70)	-
14	Fenofibrat*	30,75	360	273 (85)	232 (68)	360 (25)
15	<i>Ketoprofen</i>	31,10	434	209 (100)	105 (55)	434 (8)
15	<i>p,p-DDA</i>	31,09	460	235 (100)	237 (70)	460 (11)
16	Mefenaminsäure	31,39	421	421 (100)	223 (73)	194 (47)
17	Diclofenac	32,44	475	214 (100)	475 (30)	242 (17)
18	Tolfenaminsäure	32,64	441	441 (100)	208 (79)	243 (49)
19	Meclofenaminsäure	34,48	475	242 (100)	475 (44)	477 (27)
20	Indometazin	44,08	537	139 (100)	537 (44)	539 (17)
21	Bezafibrat*	45,64	361	120 (100)	386 (65)	139 (49)

* = nicht derivatisiert

Wie der Tabelle 6 zu entnehmen ist, gelang es aufgrund von ähnlichen chromatographischen Eigenschaften der Analyten nicht, bei allen Stoffen eine Basislinientrennung zu erreichen. Die kritischen Pärchen sind Ibuprofen und Mecoprop (Peak 3), AMDOPH und MCPA (Peak 5) und Ketoprofen und p,p-DDA (Peak 15). Man kann diese koeluirierenden Substanzen jedoch über ihre charakteristischen Ionenspuren qualitativ und quantitativ analysieren. In Abbildung

22 sind die extrahierten, charakteristischen Ionenspuren des kritischen Pärchens AMDOPH und MCPA dargestellt.

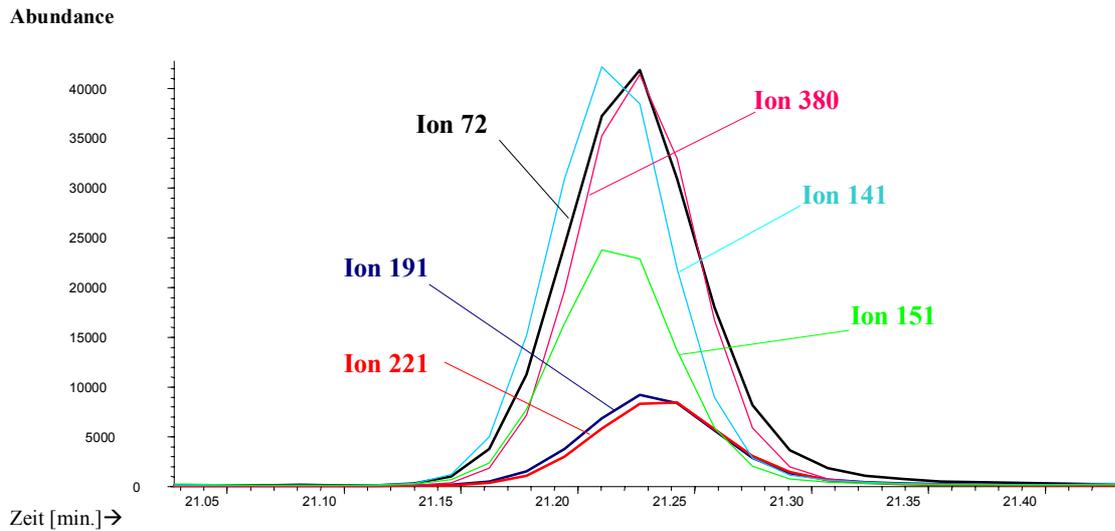


Abbildung 22: Extrahierte Ionenspuren des kritischen Pärchens AMDOPH (Ionen: 72, 191, 221) und MCPA (Ionen: 380, 141, 151)

4.2.1.3.1.3 Einzelmassenregistrierung (SIM-Programmierung)

Die SIM-Programmierung steigert bei einer Vermessung von matrixreichen Umweltproben die Empfindlichkeit gegenüber den Analyten, da nur die charakteristischen Ionen der Analyten vermessen und störende Ionen der Matrixbestandteile außer Acht gelassen werden. Die Analyten werden aufgrund ihrer im Full Scan Modus ermittelten Retentionszeiten separaten Zeitfenstern zugeordnet. Innerhalb dieser Zeitfenster werden bis zu drei Substanzen detektiert, um eine möglichst hohe Scanzeit pro Ion (engl. dwell time) zu erreichen. In jedem Zeitfenster werden 2-3 charakteristische Ionen pro Substanz gewählt, die ein hohes Verhältnis Masse/Ladung besitzen und nicht durch Ionen der Matrix überlagert werden. In Tabelle 7 und 9 werden die SIM-Programme der PFBr- und MTBSTFA-Derivate mit den zugehörigen Daten gezeigt.

Tabelle 7: Ausschnitt aus der SIM-Programmierung für die PFBBR-Methode

SIM-Fenster	Zeitfenster [min.]	Substanz	Retentionszeit R_t [min.]	spezifische Ionen	Dwell time
3	18,05-19,45	Clofibrinsäure Propyphenazon	18,24 18,43	128, 130, 394 215, 230	180
4	19,45-20,75	Ibuprofen Mecoprop Surrogate	19,56 19,57 19,93	386, 161, 118 394, 169, 142 394, 169, 128	120
5	20,75-23,25	AMDPOH MCPA Dichlorprop	21,23 21,23 21,69	221, 191, 72 380, 141, 155 162, 414, 189	90
6	23,25-26,45	2,4-D Diclofenac-Artefakt	23,42 24,2	400, 401, 175 214, 242, 244	150
7	26,45-27,50	Bentazon Gemfibrozil	26,79 27,2	378, 420, 341 309, 430, 122	150
8	27,50-28,50	NPS Fenoprofen	27,64 28,18	184, 268, 141 422, 197	150
9	28,50-29,90	Naproxen Pentoxifyllin	29,25 29,7	185, 410, 170 221, 193, 278	150
10	29,90-31,20	Fenofibrat Ketoprofen p,p-DDA	30,75 31,10 31,09	273, 360, 232 209, 434, 105 235, 237, 460	90
11	31,20-32,50	Mefenaminsäure Diclofenac	31,39 32,44	421, 223, 194 214, 475, 242	150
12	32,50-40,00	Tolfenaminsäure Meculfenaminsäure	32,64 34,49	441, 243, 208 242, 475, 477	150
13	40,00-52,00	Indometazin Bezafibrat	44,08 45,56	537, 539, 139 386, 139, 141	180

4.2.1.3.2 Derivatisierung mit N-(t-butyldimethylsilyl)-N-methyltrifluoracetamid

Alkohole, Carbonsäuren, primäre Amine, Phenole und Thiole können mit MTBSTFA unter Ausbildung von t-butyldimethylsilyl-(TBDMS)-Derivaten derivatisiert werden. Diese TBDMS-Derivate weisen eine sehr hohe Flüchtigkeit auf, eluieren sehr schnell von der Säule und hinterlassen im Insertliner nur wenige Rückstände. Insgesamt können 29 Arzneimittel mittels MTBSTFA derivatisiert werden. Hierbei spielen Primidon und Carbamazepin aus der Indikationsgruppe der Antiepileptika eine besondere Rolle, da diese nicht mit der PFBB-
Derivatisierung erfasst werden.

4.2.1.3.2.1 Durchführung

Der durch Trocknung am Stickstoffstrom erhaltene Elutionsrückstand wird mit 50 µL MTBSTFA (99%ig) und 50 µL Acetonitril versetzt. Die Probenvials werden zugedeckelt und anschließend kurz auf einem Schüttelbrett homogenisiert. Die Proben werden nun eine Stunde bei 80°C im Trockenschrank derivatisiert. Nach Ablauf der Zeit werden die Probenvials auf Raumtemperatur abgekühlt. Überschüssiges MTBSTFA wird im Gegensatz zu der PFBB-Lösung nicht unter Stickstoffstrom abgeblasen, da die Derivate eine sehr hohe Flüchtigkeit aufweisen und dadurch mitabgeblasen werden würden. Das Reaktionsgemisch wird direkt mittels Pasteurpipette in ein Mikrovial überführt und zur GC/MS-Vermessung eingesetzt.

4.2.1.3.2.2 Gaschromatographische Eigenschaften der TBDMS-Derivate bei der GC/MS

Abbildung 22 zeigt einen Ausschnitt aus einem TIC-Chromatogramm (engl. total ion chromatogramm, TIC). Hierzu wurden 100 µL einer Standardmischung (10µg/L) der Zielsubstanzen mit MTBSTFA derivatisiert und im Full Scan Modus mittels GC/MS vermessen. Die Peaks zeigen trotz gleicher Konzentration der Zielverbindungen ungleiche Signalintensitäten, was auf eine unterschiedliche Empfindlichkeit des MS bezüglich der einzelnen Substanzen zurückzuführen ist. Es konnten mit der MTBSTFA-Methode insgesamt 29 der 35 Zielsubstanzen detektiert werden.

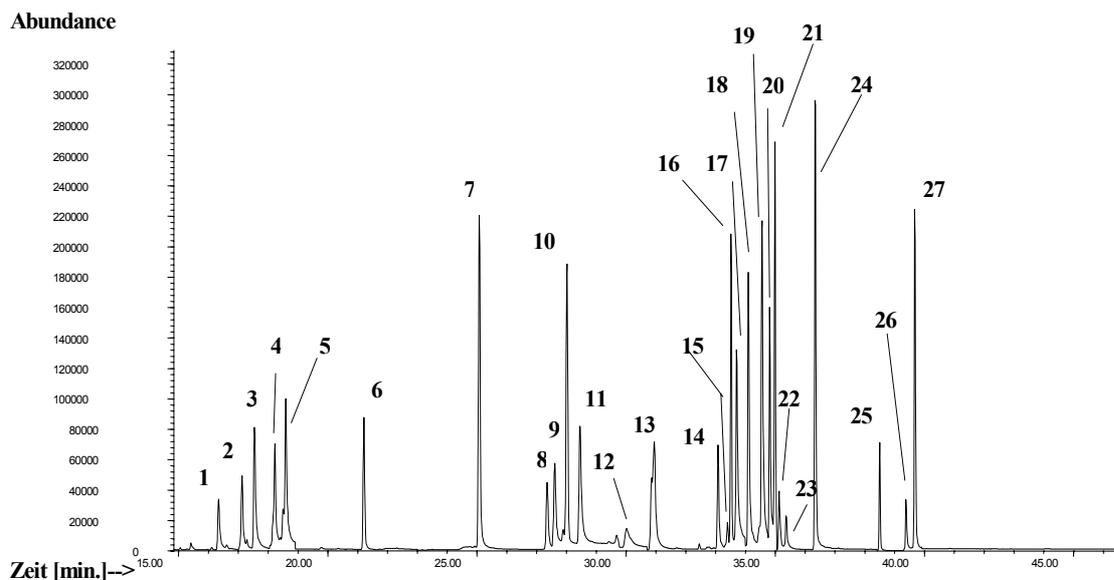


Abbildung 23: Ausschnitt eines TIC-Chromatogramms einer mit MTBSTFA derivatisierten Arzneimittelstandardmischung (100 ng je Substanz)

Tabelle 8 zeigt die Retentionszeiten, Molekülmassen sowie die charakteristischen Ionen und deren relative Intensitäten bezüglich des Basepeaks. Die Geräte- und Methodenspezifikationen sind dem Anhang D zu entnehmen.

Tabelle 8: Retentionszeiten und massenspektrometrische Daten der in Abb. 22 gezeigten Analyten

Peak-Nr.	Substanz	R _t [min.]	SIM-Ion I [m/z] (rel. Intensität [%])	SIM-Ion II [m/z] (rel. Intensität [%])	SIM-Ion III [m/z] (rel. Intensität [%])
1	Interner Standard (MCPD)	16,33	211 (100)	213 (38)	257 (44)
2	Clofibrinsäure	17,12	143 (100)	271 (57)	185 (49)
3	Phenacetin	17,54	236 (100)	162 (69)	293 (10)
4	Ibuprofen	18,23	263 (100)	75 (33)	305 (5)
5	Surrogate CPB	18,58	185 (100)	271 (35)	187 (39)
6	Salicylsäure	21,21	309 (100)	195 (8)	351 (7)
7	Paracetamol-Bisderivat	25,07	322 (100)	248 (29)	308 (12)
8	Gemfibrozil	27,35	243 (100)	185 (42)	307 (37)
9	NPS-MTBDS	27,65	286 (100)	215 (22)	184 (17)
10	Primidon	28,02	389 (100)	232 (53)	446 (8)
11	Fenoprofen	28,46	299 (100)	75 (35)	341 (6)
12	Medazepam	30,02	242 (100)	207 (74)	270 (19)
13	Naproxen	30,88	287 (100)	185 (20)	344 (5)
13	Metoprolol	30,91	72 (100)	324 (23)	223 (10)
14	Propranolol	33,09	72 (100)	215 (9)	316 (7)
15	Codein	33,4	299 (22)	229 (2)	162 (2)

15	Dihydrocodein	33,4	301 (100)	244 (7)	164 (7)
16	Gentisinsäure	33,53	439 (100)	73 (26)	481 (3)
17	Ketoprofen	33,69	311 (100)	295 (30)	267 (13)
17	Mefenaminsäure	33,71	298 (100)	224 (89)	355 (49)
18	Dihydrocarbamazepin	34,11	195 (100)	196 (9)	180 (7)
19	Carbamazepin	34,55	193 (100)	293 (9)	250 (8)
20	Tolfenaminsäure	34,81	318 (100)	375 (36)	244 (62)
20	Timolol	34,82	86 (100)	373 (11)	415 (10)
21	Terbutalin	35,01	482 (100)	86 (30)	-
22	Diclofenac	35,14	352 (100)	354 (75)	409 (25)
23	Fenofibrat	35,37	273 (100)	232 (69)	360 (23)
24	Salbutamol	36,35	495 (100)	86 (20)	323 (8)
24	Meclufenaminsäure	36,35	352 (100)	354 (74)	243 (51)
25	Oxazepam	38,5	457 (100)	459 (50)	513 (35)
26	Atenolol	39,38	72 (100)	437 (13)	230 (10)
27	Oxcarbazepin	39,69	323 (100)	266 (16)	423 (12)

Wie der Tabelle 8 zu entnehmen ist, gelang es aufgrund von ähnlichen chromatographischen Eigenschaften der Analyten nicht, bei allen Stoffen eine Basislinientrennung zu erreichen. Die kritischen Pärchen sind Metoprolol und Naproxen (Peak 13), Codein und Dihydrocodein (Peak 15), Ketoprofen und Mefenaminsäure (Peak 17), Tolfenaminsäure und Timolol (Peak 20) und Salbutamol und Meclufenaminsäure (Peak 24). Man kann diese koeluiierenden Substanzen jedoch über ihre charakteristischen Ionenspuren qualitativ und quantitativ analysieren.

4.2.1.3.2.3 SIM-Programmierung der MTBSTFA-Methode

Tabelle 9: Ausschnitt aus der SIM-Programmierung für die MTBSTFA-Methode

SIM-Fenster	Zeitfenster [min.]	Substanz	Retentionszeit R_t [min.]	spezifische Ionen	Dwell time
2	17,00-17,40	Clofibrinsäure	17,12	143, 271, 185	180
3	17,40-19,00	Phenacetin	17,54	236, 162, 293	90
		Ibuprofen	18,23	263, 75, 305	
		Surrogate CPB	18,58	185, 271, 187	
4	19,00-26,00	Salicylsäure	21,21	309, 195, 351	150
		Paracetamol-Bisderivat	25,07	322, 248, 308	
5	26,00-27,90	Gemfibrozil	27,35	243, 185, 307	120

		NPS-MTBDS	27,65	286, 215, 184	
6	27,90-29,00	Primidon	28,02	389, 232, 446	180
		Fenopropfen	28,46	299, 75, 341	
7	29,00-31,50	Medazepam	30,02	242, 207, 270	150
		Naproxen	30,88	287, 185, 344	
		Metoprolol	30,91	72, 324, 223	
8	31,50-33,45	Propranolol	33,09	72, 215, 316	80
		Codein	33,4	299, 229, 162	
		Dihydrocodein	33,4	301, 244, 164	
9	33,45-33,95	Gentisinsäure	33,53	439, 73, 481	90
		Ketoprofen	33,69	311, 295, 267	
		Mefenaminsäure	33,71	298, 224, 355	
10	33,95-34,60	Dihydrocarbamazepin	34,11	195, 196, 180	300
		Carbamazepin	34,55	193, 293, 250	
11	34,60-35,10	Tolfenaminsäure	34,81	318, 375, 244	60
		Timolol	34,82	86, 373, 415	
		Terbutalin	35,01	482, 86	
12	35,10-35,80	Diclofenac	35,14	352, 354, 409	120
		Fenofibrat	35,37	273, 232, 360	
13	35,80-36,80	Salbutamol	36,35	495, 86, 323	150
		Meclufenaminsäure	36,35	352, 354, 243	
14	36,80-38,70	Oxazepam	38,5	457, 459, 513	200
15	38,70-40,00	Atenolol	39,38	72, 437, 230	150
		Oxcarbazepin	39,69	323, 266, 423	

4.2.1.4 Ermittlung der Nachweis- und Bestimmungsgrenzen

Die Nachweis- und Bestimmungsgrenzen der Zielsubstanzen wurden im Rahmen einer Diplomarbeit von Yilmaz [2003], für die in dieser Arbeit beschriebenen Methodenparameter, ermittelt und sind dem Anhang D zu entnehmen.

4.2.2 Analytik mittels LC-MS/MS

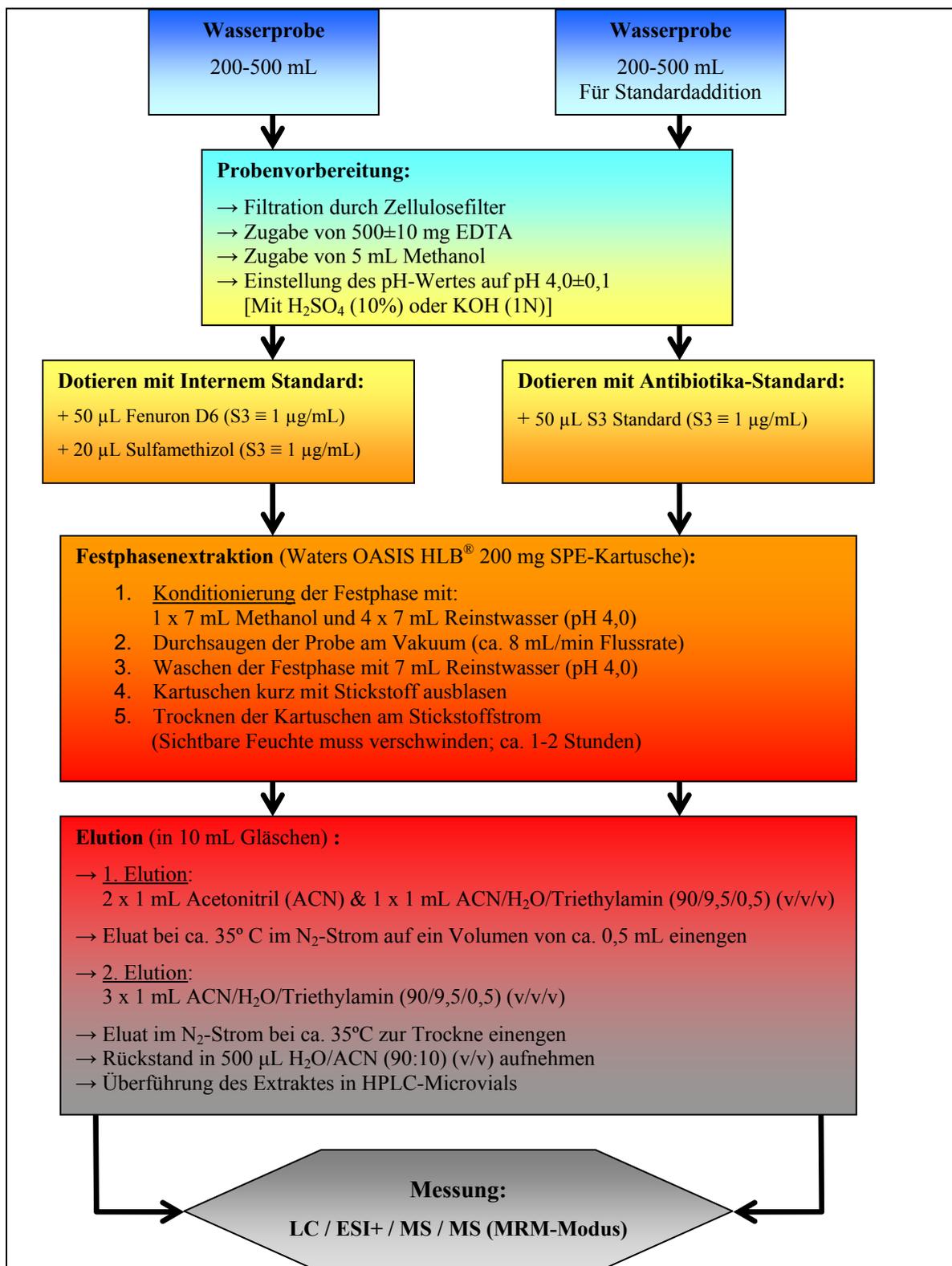


Abbildung 24: Analysengang der eingesetzten Antibiotikamethode [Heberer et al., 2004]

4.2.2.1 Probenvorbereitung

Stark schwebstoffhaltige Oberflächenwässer werden bei Bedarf durch einen Zellulosefilter filtriert. 200-250 mL der Wasserproben werden je nach erwartetem Antibiotikagehalt mit Reinstwasser auf 500 mL aufgefüllt. Die Proben werden zur Komplexierung von Calcium- und Magnesiumionen mit 500 mg EDTA versetzt, um die Tetracycline einer Analyse zugänglich zu machen. Die Proben werden mittels H_2SO_4 (10%) oder KOH (1N) auf einen pH-Wert von $4,0 \pm 0,1$ eingestellt. Durch Zugabe von 5 mL Methanol (Modifier für Festphasenextraktion) wird eine 1%ige Methanollösung hergestellt. Es werden 50 μL Fenuron-D6 und 20 μL Sulfamethizol [S3-Standards mit 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in Acetonitril/Wasser (70:30; v/v)] als interne Standards zudotiert. Für die Auswertung der Probenmessungen mittels Standardaddition wird eine weitere Probe analog aufgearbeitet und zusätzlich mit 50 μL Antibiotikastandard [S3-Standard mit 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ Antibiotika-Mix in Acetonitril/Wasser (70:30; v/v)] und 10 μL Acetylsulfamethoxazol-Standard [S3-Standard mit 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in Acetonitril/Wasser (70:30; v/v)] dotiert.

4.2.2.2 Festphasenextraktion

Für die Festphasenextraktion werden Fertigkartuschen (6 mL, OASIS HLB 200mg von Waters[®]) unter Anlegung eines Vakuums mit 7 mL Methanol und dreimal je 7 mL Reinstwasser (pH 4,0) konditioniert. Nach der Konditionierung werden die Proben mittels eines Vakuums mit einer Flussrate von ca. 8 mL/min durch die Festphase gezogen. Ein Trockenlaufen der Festphase sollte zu jedem Zeitpunkt vermieden werden. Nach dem Durchlauf der Proben werden die Kartuschen mit 7 mL Reinstwasser (pH 4,0) gewaschen. Durch Anlegen eines Stickstoffstroms werden die Kartuschen solange getrocknet bis die sichtbare Feuchte verschwindet (1-2 h). Die extrahierten Pharmaka werden zweimal mit 1 mL Acetonitril und viermal mit 1 mL Acetonitril-Wasser-Triethylamin-Gemisch (90:9,5:0,5, v/v/v) von der Festphase in ein Probenfläschchen (Vial) eluiert. Das Lösemittel wird dann unter einem erwärmten Stickstoffstrom (35°C) abgeblasen. Die zur Trockene eingeeengten Antibiotika werden in 0,5 mL Acetonitril-Wasser-Gemisch (90:10, v/v) aufgenommen und durch kräftiges Schütteln in Lösung gebracht. Der Extrakt wird dann für die Analyse mit LC-MS/MS eingesetzt.

4.2.2.3 Flüssigchromatographische Eigenschaften der Antibiotika bei der LC-MS/MS

Abbildung 25 zeigt einen Ausschnitt eines überlagerten MRM-Chromatogramms (engl., Multiple Reaction Monitoring) des Antibiotikastandard-Mixes [S4 Standard mit 0,1 µg/mL Antibiotika-Mix in Acetonitril/Wasser (70:30; v/v)]. Die Standardmischung enthält zusätzlich die internen Standards Fenuron-D6 und Sulfamethizol. Die Peaks zeigen trotz gleicher Konzentration der Zielverbindungen ungleiche Signalintensitäten, was auf unterschiedliche Ionisierungsraten während des Elektrospray-Vorgangs beruht.

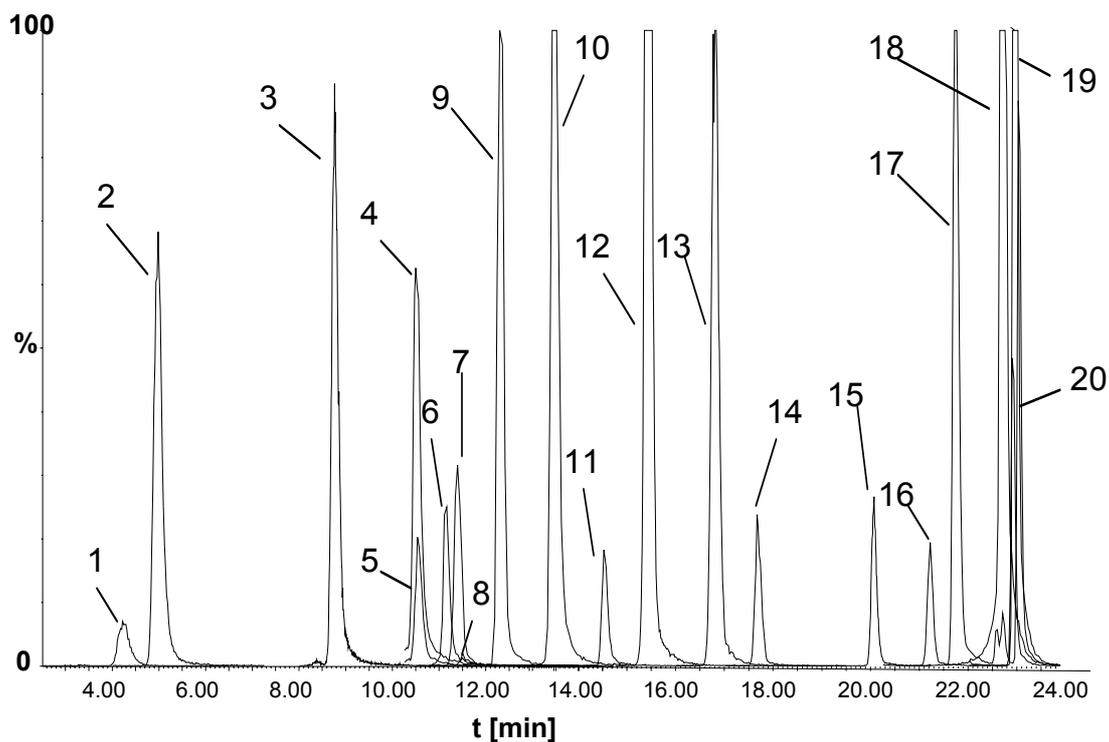


Abbildung 25: Überlagerte MRM-Chromatogramme eines Antibiotikastandards (100 µg/L)

Wie der Abbildung 25 zu entnehmen ist, gelang es aufgrund von ähnlichen chromatographischen Eigenschaften der Analyten nicht, bei allen Stoffen eine Basislinientrennung zu erreichen. Man kann diese koeluiierenden Substanzen jedoch über die Messung einzelner Ionenspuren im MRM-Modus des Tandem-Massenspektrometers qualitativ und quantitativ analysieren. In Tabelle 10 sind die Parameter der einzelnen Zielsubstanzen bei der LC-MS/MS Analyse dargestellt. Die Geräte- und Methodenspezifikationen sind dem Anhang D zu entnehmen.

Tabelle 10: Übersicht der MS/MS-Parameter der einzelnen Antibiotika [Heberer et al., 2004]

Nr	Substanz	t _R [min]	Molekül- Masse	Masse des Vorläufer- Ions	Konus- spannung [V]	Produkt- ionen	Kollisions- energie [V]	Dwell- time [s]
1	Ceftazidim	4,9	547,6	274,5	18	80,1	10	0,15
						126,1	25	0,05
2	Metronidazol	5,6	171,2	172,5	25	128,3	15	0,15
						82,2	20	0,05
3	Trimethoprim	9,7	290,3	291,5	45	123,2	25	0,15
						230,4	22	0,05
4	Ofloxacin	11,5	361,4	326,5	35	318,5	18	0,15
						261,4	28	0,05
5	Norfloxacin	11,5	319,3	320,5	35	276,4	17	0,15
						233,4	23	0,05
6	Sulfadimidin	11,9	278,3	279,5	20	108,2	27	0,15
						124,3	25	0,05
7	Ciprofloxacin	12,0	331,3	332,5	37	288,4	17	0,15
						245,5	25	0,05
8	Tetracyclin	12,3	444,4	445,6	25	154,2	25	0,15
						410,3	17	0,05
9	Sulfamethizol (int. Standard)	13,0	270,3	271,0	23	156,0	13	0,15
						107,9	24	0,05
10	Fenuron-D6 (int. Standard)	14,1	170,2	171,2	23	77,9	15	0,15
						51,9	15	0,05
11	Moxifloxacin	15,3	401,4	402,6	40	358,5	18	0,15
						261,4	23	0,05
12	Clindamycin	16,1	424,9	425,5	37	126,4	27	0,15
						377,5	20	0,05
13	Sulfamethoxazol	17,5	253,3	254,4	30	156,2	16	0,15
						92,2	28	0,05
14	Acetyl- Sulfamethoxazol	18,3	295,3	296,1	35	134	25	0,15
						198	17	0,05
15	Piperacillin	20,6	517,6	518,6	30	143,3	15	0,15
						160,4	10	0,05
16	Penicillin G	21,8	334,4	160,2	35	113,9	13	0,15
						86,8	20	0,05
17	Dehydro- Erythromycin	22,2	716	716,8	30	158,4	33	0,15
						558,8	15	0,05
18	Clarithromycin	23,2	748	749,1	30	158,3	30	0,15
						116,3	40	0,05
19	Roxithromycin	23,5	837,1	837,9	35	158,4	35	0,15
						680,2	25	0,05
20	Penicillin V	23,5	350,4	160,2	35	113,9	13	0,15
						86,8	20	0,05

Das Antibiotikum Erythromycin wurde in Form des Abbauproduktes Dehydro-Erythromycin gemessen, da zu dem Zeitpunkt der Messung von einer vollständigen Umwandlung des Erythromycins ausgegangen wurde. Feldmann (2005) zeigte aber auf die Möglichkeit der parallelen Bildung verschiedener Umwandlungsprodukte auf. Aufgrund von verschiedenen Retentionszeiten dieser Umwandlungsprodukte wird an dieser Stelle daraufhin gewiesen, dass

diese mit dem angewandten Messprogramm nicht erfasst wurden und somit eventuelle Unterbefunde der Ausgangssubstanz Erythromycin einhergehen können.

Nachfolgend wird in dieser Arbeit das Dehydro-Erythromycin als Erythromycin beschrieben.

4.2.2.4 Ermittlung der Nachweis- und Bestimmungsgrenzen

Die Nachweis- und Bestimmungsgrenzen der Zielsubstanzen wurden in dem Methodenpaper von Heberer et al. (2004) ermittelt. Die Nachweisgrenzen der einzelnen Antibiotika liegen in dem Bereich von 0,02 bis 2 ng/L, die Bestimmungsgrenzen aller Antibiotika liegen unterhalb von 10 ng/L. Die einzelnen Werte sind dem Anhang D zu entnehmen.

4.3 Oberflächengewässermonitoring und Probenahme

Mit dem Monitoring des Berliner Gewässersystems sollte zum einen festgestellt werden, welche Pharmakafrachten durch Zuflüsse in das Stadtgebiet eingetragen werden und wie groß die Pharmakafracht ist, die das Stadtgebiet über die Havel wieder verlässt. Des Weiteren sollte die Beeinflussung des Gewässersystems durch kommunale Abwässer der fünf Berliner Kläranlagen beschrieben werden. Die Frachten, die in das Berliner Stadtgebiet eingetragen werden, wurden durch die Messstellen 121 (Abfluss Müggelsee), 225 (Dahme) und 305 (Oberhavel) überwacht. Diese Messstellen sind nicht direkt durch die Abwässer der Berliner Kläranlagen beeinflusst und wiesen auch die geringsten Pharmakakonzentrationen auf. Eine Ausnahme stellt die Messstelle 305 in Bezug auf Propyphenazon und den Dimethylaminophenazon-Metaboliten AMDOPH dar. Es wurden hier im Vergleich zu den anderen Messstellen stark erhöhte Werte gefunden, was auf eine Altlastensituation des ehemaligen Pharmazeutischen Werks Oranienburg (VEB) zurückzuführen ist [Reddersen et al., 2002]. Die übrigen Messstellen befinden sich sämtlich im Abstrombereich der Berliner Kläranlagen. Die Messstelle 325 (Unterhavel / Pichelssee) wird durch den Ablauf des Tegeler Sees (indirekte Beeinflussung durch den Nordgraben, der als Vorfluter durch die KA Schönerlinde genutzt wird), die Spree (KA Münchehofe) und in den Wintermonaten durch die Abflüsse der KA Ruhleben beeinflusst. In den Sommermonaten (01. April – 30. September) hingegen wird das Abwasser der KA Ruhleben über eine Druckrohrleitung in den Teltowkanal gepumpt. Dies ist notwendig, um in der Unterhavel und im Großen Wannsee eine gute Badewasserqualität hinsichtlich einer mikrobiologischen Belastung aufrechterhalten zu können. Das Wasser des Nordgraben wird zwar noch zusammen mit dem des Tegeler Fließ

in der Oberflächenwasseraufbereitungsanlage Tegel (OWA) entphosphatiert, um einer Euthrophierung des Tegeler Sees entgegenzuwirken, jedoch wirkt sich dieses Verfahren nicht auf die Arzneimittelkonzentrationen aus. Allein Propyphenazon weist eine signifikante Abreicherung von ca. 28 % auf [Zühlke et al., 2004; Frenzel, 2005]. Die Messstelle 430 am westlichen Ende des Teltowkanals ist die am stärksten belastete. Sie wird durch die Abläufe von bis zu drei Kläranlagen (KA Waßmannsdorf, KA Stahnsdorf und KA Ruhleben) beeinflusst. Das stark belastete Wasser des Teltowkanals fließt zum Teil [prozentuale Anteile Anhang C, Tabelle 80] über den Griebnitzsee in die Havel und verlässt das Berliner Stadtgebiet, zum anderen fließt es in nördlicher Richtung in den Kleinen Wannensee (Messstelle 355), der ebenfalls hohe Konzentrationen an Pharmaka aufweist. Die Messstelle 345 (Unterhavel / Krughorn) als Endpunkt der Fließgewässer des Berliner Stadtgebiets wird schließlich indirekt durch die Abwässer aller Berliner Kläranlagen beeinflusst.

Die Messstellen wurden (mit Einschränkungen) monatlich im Zeitraum von August 2003 bis Februar 2005 von den Berliner Betrieben für zentrale gesundheitliche Aufgaben (BBges) beprobt. Die Beprobung durch das akkreditierte Institut wurde nach DIN 38402 (A15) durchgeführt.

Ein Sondermessprogramm für Antibiotika wurde von Dipl. LM.-Chem. Stephanie Rögler im Zeitraum Juli bis September 2004 an den Messstellen 325, 345, 355 und 430 durchgeführt.

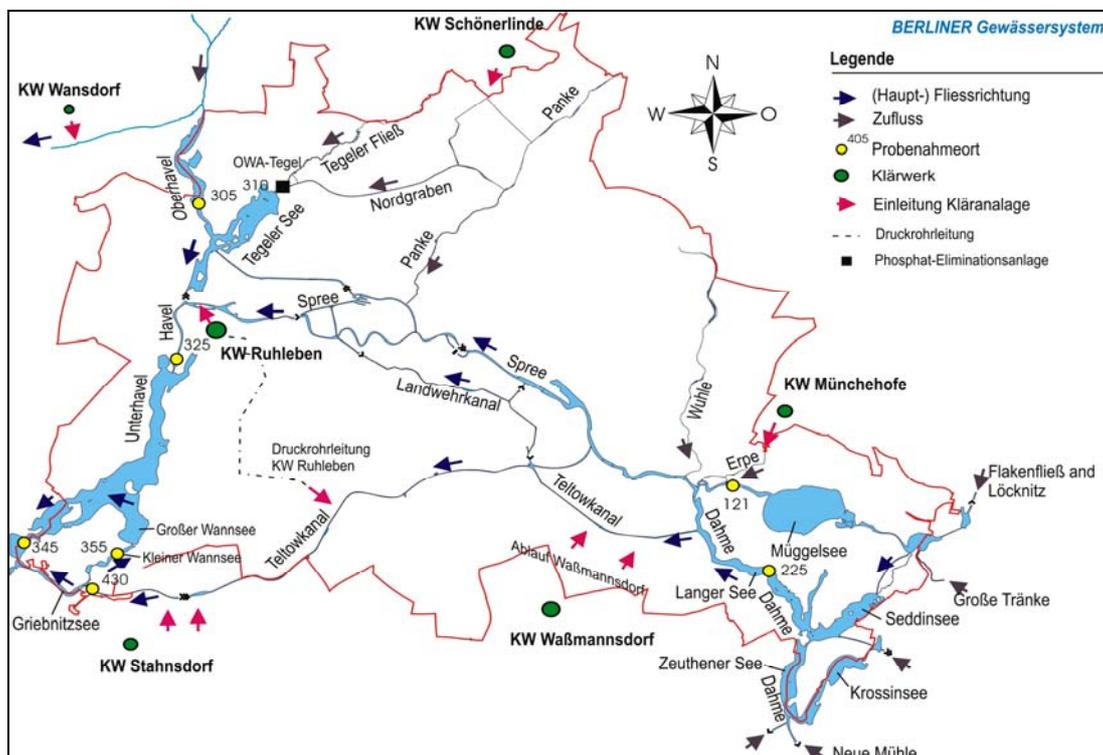


Abbildung 26: Gewässerkarte Berlins mit den beprobten Messstellen (121, 225, 305, 325, 345, 355, 430)

5 Ergebnisse und Diskussion

5.1 Frachtenberechnung

Die Frachtenberechnungen geben Aufschluss über die Größenordnung der absoluten Mengen an Arzneimitteln, die die jeweiligen Messstellen belasten. Es können nähere Aussagen über die Frachten, die ins Berliner Stadtgebiet eingetragen werden bzw. die das Berliner Stadtgebiet über die Havel verlassen, gemacht werden. Jahresfrachtenverläufe zeigen zudem gut das Verhalten der Arzneimittel während unterschiedlicher saisonaler Bedingungen.

5.1.1 Carbamazepin

Das Antiepileptikum Carbamazepin ist ubiquitär im Berliner Gewässersystem verbreitet und wurde im Monitoring mit einem Maximalwert von 1870 ng/L (Messstelle 430) gemessen. Es wurden besonders hohe Konzentrationen im Teltowkanal und kleinem Wannsee gemessen. Einen Überblick über die gesamten Daten des Monitoring gibt die statistische Auswertung mittels Boxplot (Abbildung 27).

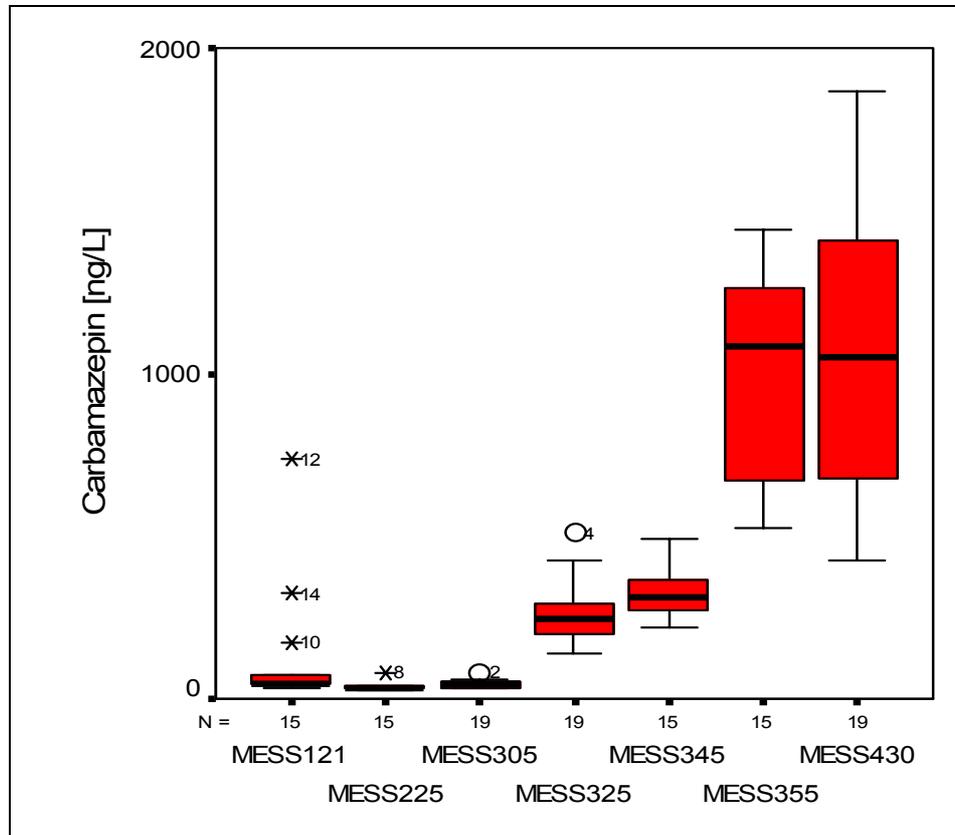


Abbildung 27: Carbamazepin-Konzentrationen [ng/L] an den Messstellen des Monitoring

Die Boxplots zeigen, dass die Messstellen 355 und 430 einer größeren Schwankung der Konzentrationen unterliegen. Dies ist auf die saisonalen Unterschiede bei der Einleitung des Klärwerks Ruhleben in den Teltowkanal zurückzuführen. Außerdem zeigt die gute Übereinstimmung der Messungen aus dem Teltowkanal (430) und dem kleinen Wannsee (355), dass der keine Wannsee weitestgehend durch Wasser aus dem Teltowkanal gespeist wird. Abbildung 28 zeigt die Jahreskonzentrationsverläufe des Carbamazepin an den Messstellen 325 und 430. Deutlich ist der Konzentrationsanstieg ab April und ein Rückgang der Konzentrationen ab September an der Messstelle 430 zu erkennen.

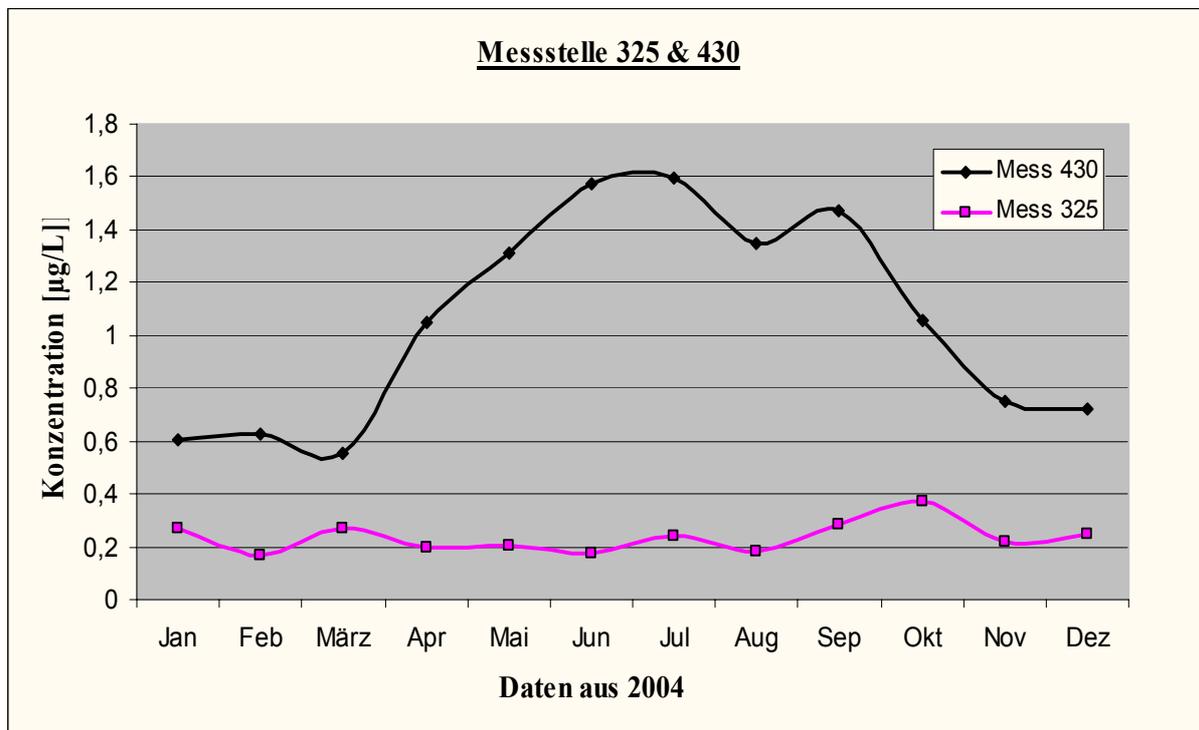


Abbildung 28: Vergleich der Carbamazepin-Konzentrationen an den Messstellen 325 und 430

Der Konzentrationsverlauf an der Messstelle 325 zeigt jedoch keine signifikanten saisonalen Unterschiede. Dies ist auf die starke Erhöhung der Durchflüsse in den Wintermonaten in der Havel (325) zurückzuführen, die die höheren Konzentrationen entsprechend kompensieren (s. Durchflüsse, Anhang C, Tabelle 75 und 76).

Abbildung 29 zeigt die Gegenüberstellung der Frachten aus den Messstellen 325 und 430. Hier wird der gegensätzliche saisonale Unterschied der Einspeisung der Abläufe der KA Ruhleben in die Messstellen 325 und 430 deutlich.

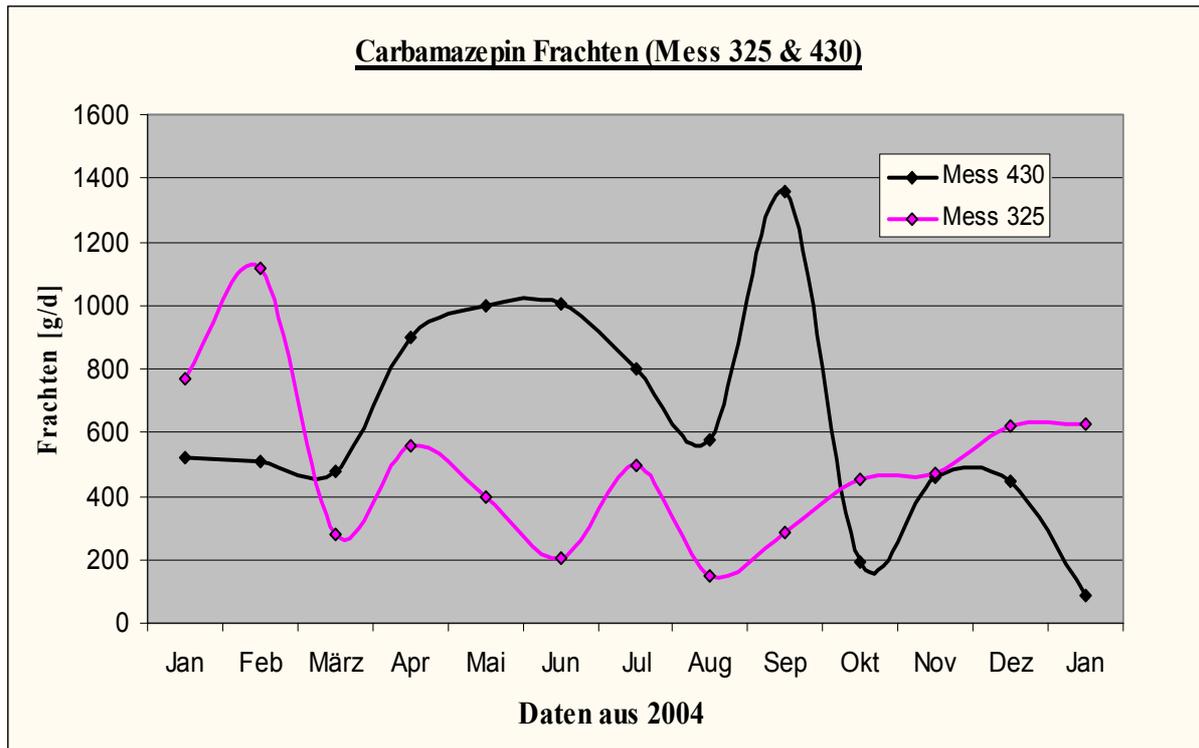


Abbildung 29: Vergleich der Carbamazepin-Frachten an den Messstellen 325 und 430

Abbildung 30 zeigt die errechneten Frachten an Carbamazepin [g/d] an den Messstellen des Monitoring.

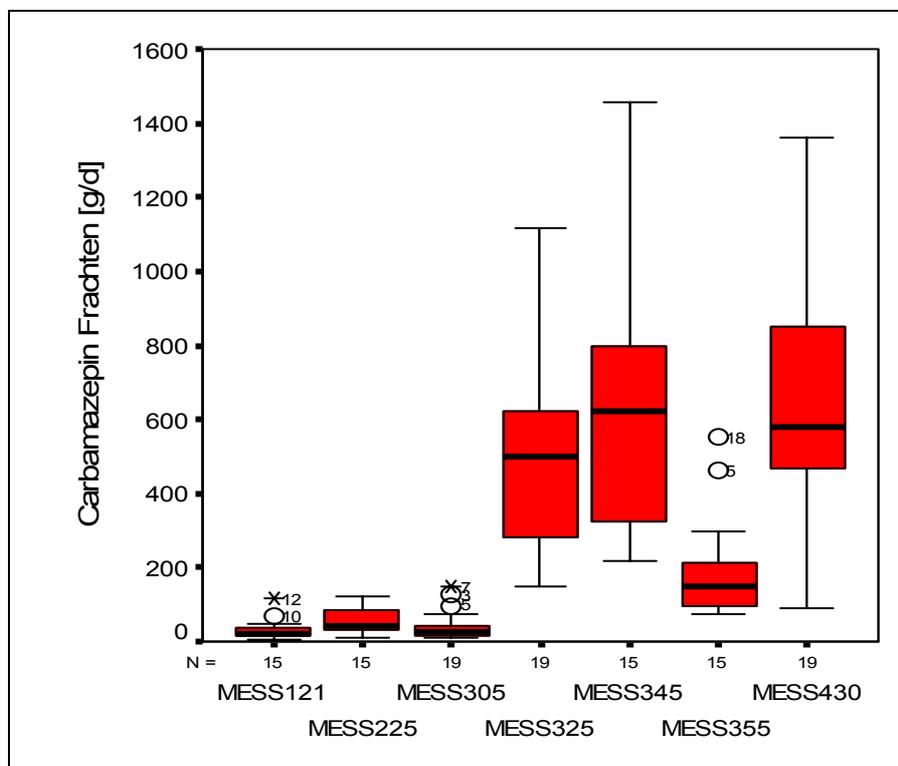


Abbildung 30: Carbamazepin-Frachten [g/d] an den Messstellen des Monitoring

Die Zuläufe des Berliner Gewässersystems (Messstellen 121, 225 und 305) weisen im Median mit zusammen 88 g/d nur geringe Frachten an Carbamazepin auf, die auf Klärwerke außerhalb des Berliner Stadtgebietes zurückzuführen sind. Die Messstellen 325, 345 und 430 weisen die größten Frachten von 498 bis 621 g/d im Median auf. Aufgrund der sehr geringen Durchflüsse des kleinen Wannsees (355) ergeben sich trotz hoher gemessener Konzentrationen nur entsprechend kleine Frachtwerte pro Tag.

Tabelle 11 zeigt die berechneten Carbamazepin Jahresfrachten im Monitoring Median der einzelnen Messstellen sowie den jährlichen Ablauf von Carbamazepin aus dem Stadtgebiet. Demnach verlassen jedes Jahr durchschnittlich 383 kg Carbamazepin das Berliner Stadtgebiet.

Tabelle 11: Carbamazepinfrachten-Median der einzelnen Messstellen und des Gesamtablaufs

Messstelle	Frachten-Median [kg/a]
121	8
225	15
305	9
325	182
345	227
355	55
430	211
Ablauf Berlin [345+(430-355)]	383

5.1.2 Diclofenac

Das Antiphlogistikum Diclofenac wurde in jeder der sieben beprobten Messstellen im Berliner Gewässersystem nachgewiesen. Es wurden besonders hohe Konzentrationen im Teltowkanal und kleinem Wannsee gemessen mit einem Maximalwert von 2360 ng/L (Messstelle 430). Einen Überblick über die gesamten Daten des Monitoring gibt die statistische Auswertung mittels Boxplot (Abbildung 31).

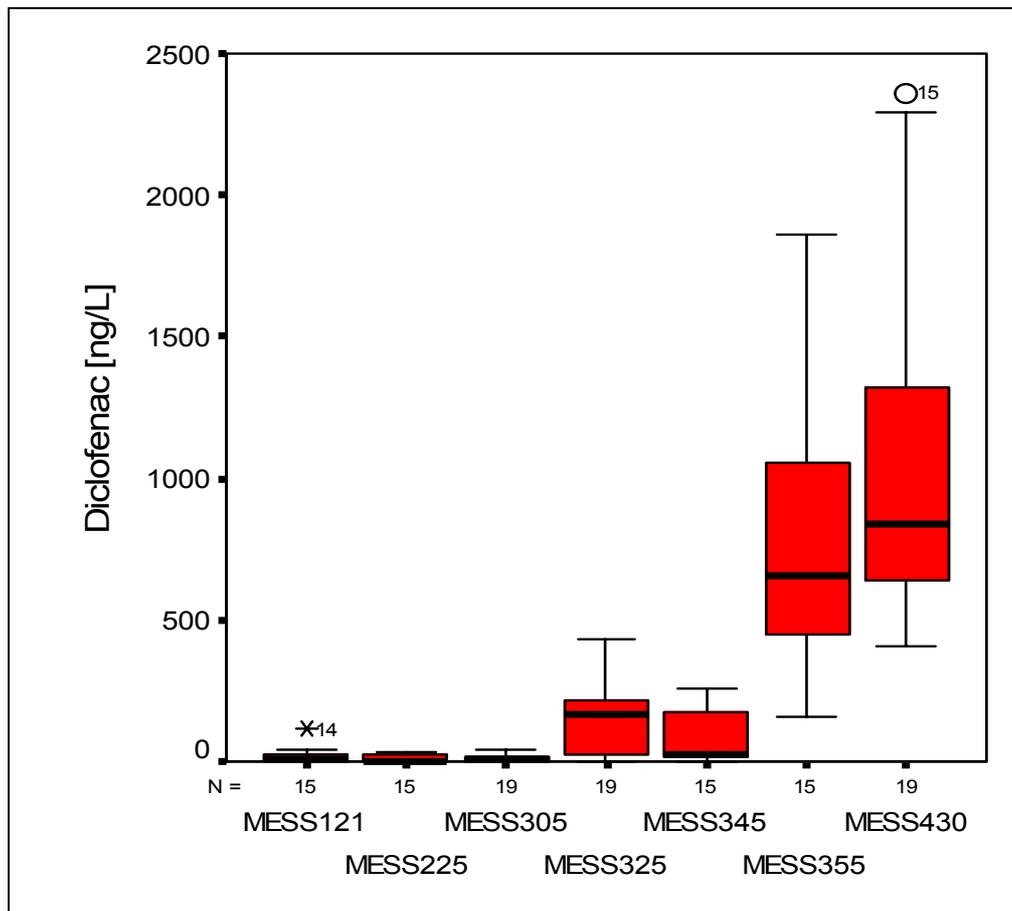


Abbildung 31: Diclofenac-Konzentrationen [ng/L] an den Messstellen des Monitoring

Die saisonalen Unterschiede bei der Einleitung des Klärwerks Ruhleben in den Teltowkanal bewirken an den Messstellen 355 und 430 starke Schwankung der Konzentrationen. Diese Schwankungen deuten sich auch in den Messstellen 325 und 345 an, werden jedoch durch die hohen Durchflussraten wieder relativiert. Abbildung 32 zeigt die Jahreskonzentrationsverläufe des Diclofenac an den Messstellen 325 und 430. Deutlich ist der Konzentrationsanstieg ab April in der Messstelle 430 durch die Einleitung der KA Ruhleben zu erkennen. Ab Mai ist jedoch ein starker Rückgang der Konzentrationen auch im Gegensatz zu dem Jahresverlauf des Carbamazepins zu erkennen. Dieser Rückgang der Konzentrationen in den Sommermonaten ist durch die verstärkte Sonneneinstrahlung und den damit einhergehenden photolytischen Abbau des Diclofenac zu erklären [Buser et al., 1998b, 1999; Bartels und Wolf von Tümping, 2007]. Folglich steigen die Konzentrationen deutlich erkennbar in den sonnenärmeren Herbstmonaten wieder an.

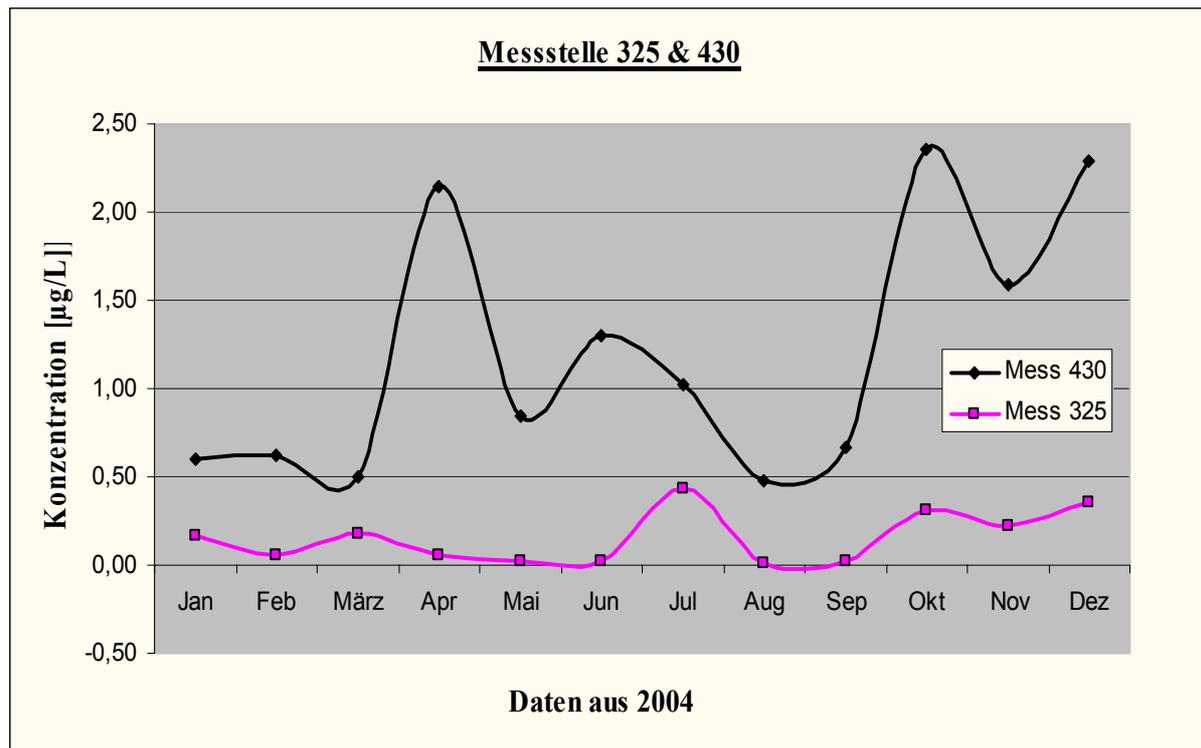


Abbildung 32: Vergleich der Diclofenac-Konzentrationen an den Messstellen 325 und 430

Der Konzentrationsverlauf an der Messstelle 325 weist nur geringe saisonale Unterschiede auf. Dies ist auf die starke Erhöhung der Durchflüsse in den Wintermonaten in der Havel (325) zurückzuführen, die die höheren Konzentrationen entsprechend kompensieren (s. Durchflüsse, Anhang C, Tabelle 75 und 76).

Abbildung 33 zeigt die Gegenüberstellung der Frachten aus den Messstellen 325 und 430. Hier wird der gegensätzliche saisonale Unterschied der Einspeisung der Abläufe der KA Ruhleben in die Messstellen 325 und 430 ansatzweise deutlich. Allerdings ist auch hier der photolytische Abbau des Diclofenac in den Messstellen während der Monate Mai bis September zu berücksichtigen. In der Havel (325) zeigt sich bis auf die Ausreißermessung im Juli ein starker Rückgang der Frachten auf unter 50 g/d in den Sommermonaten.

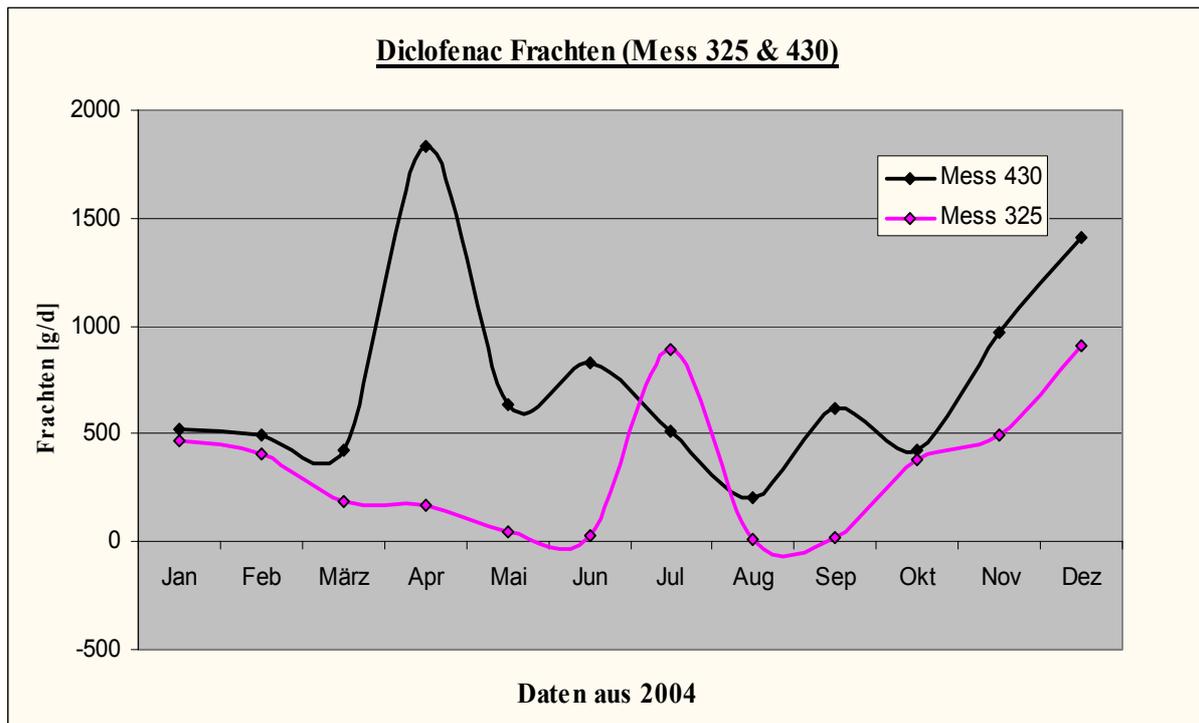


Abbildung 33: Vergleich der Diclofenac-Frachten an den Messstellen 325 und 430

Abbildung 34 zeigt die errechneten Frachten an Diclofenac [g/d] an den Messstellen des Monitoring.

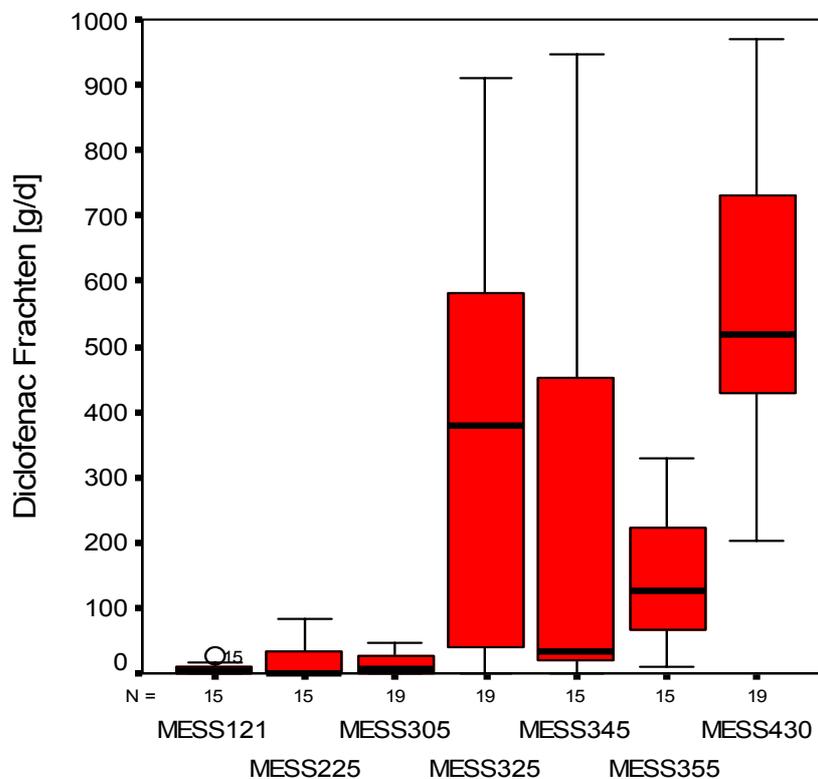


Abbildung 34: Diclofenac-Frachten [g/d] an den Messstellen des Monitoring

Die Zuläufe des Berliner Gewässersystems (Messstellen 121, 225 und 305) weisen im Median mit zusammen 9 g/d nur sehr geringe Frachten an Diclofenac auf, die auf Klärwerke außerhalb des Berliner Stadtgebietes zurückzuführen sind. Die Messstellen 325, 345 und 430 weisen die größten Frachten von 34 bis 518 g/d im Median auf. Die großen Schwankungsbreiten der Boxplots lassen sich durch die signifikanten Konzentrationsunterschiede aufgrund des photolytischen Abbaus des Diclofenac während der Sommermonate zurückführen. Aufgrund der sehr geringen Durchflüsse des kleinen Wannsees (355) ergeben sich trotz hoher gemessener Konzentrationen nur entsprechend kleine Frachtwerte pro Tag.

Tabelle 12 zeigt die berechneten Diclofenac Jahresfrachten im Monitoring Median der einzelnen Messstellen sowie den jährlichen Ablauf von Diclofenac aus dem Stadtgebiet. Demnach verlassen jedes Jahr durchschnittlich 155 kg Diclofenac das Berliner Stadtgebiet.

Tabelle 12: Diclofenacfrachten-Median der einzelnen Messstellen und des Gesamtablaufs

Messstelle	Frachten-Median [kg/a]
121	1
225	0
305	2
325	138
345	12
355	46
430	189
Ablauf Berlin [345+(430-355)]	155

5.1.3 Ibuprofen

Ibuprofen ist ein sehr häufig verschriebenes Arzneimittel, das jedoch in den Kläranlagen gute Abbauraten von > 90% erzielt [Ternes, 1998] und somit im Berliner Gewässersystem im Durchschnitt nur sehr geringe Konzentrationen in allen Messstellen erreicht. Bis auf wenige Ausnahmen wurden Konzentrationen von < 40 ng/L detektiert. Einen Überblick über die gesamten Daten des Monitoring gibt die statistische Auswertung mittels Boxplot (Abbildung 35).

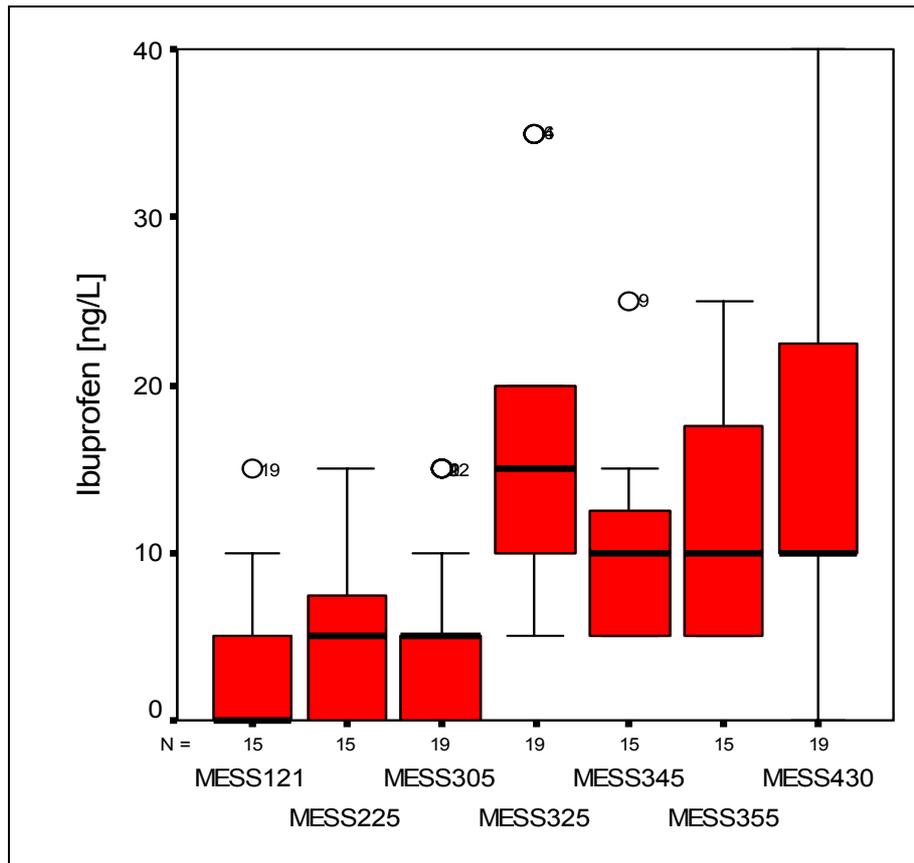


Abbildung 35: Ibuprofen-Konzentrationen [ng/L] an den Messstellen des Monitoring

An allen Messstellen zeigen sich relativ geringe Schwankungsbreiten der Konzentrationen im Median von 0-25 ng/L. Abbildung 36 zeigt die Jahresfrachtenverläufe des Ibuprofen an den Messstellen 325 und 430. Der Anstieg der Frachten ab April in der Messstelle 430 durch die Einleitung der KA Ruhleben ist zu erkennen. Ab Oktober sinken die Frachten wieder unter die der Messstelle 325. In der Havel (325) wurden bis auf die Ausreißermessung im Juli Frachten um die 10 g/d errechnet.

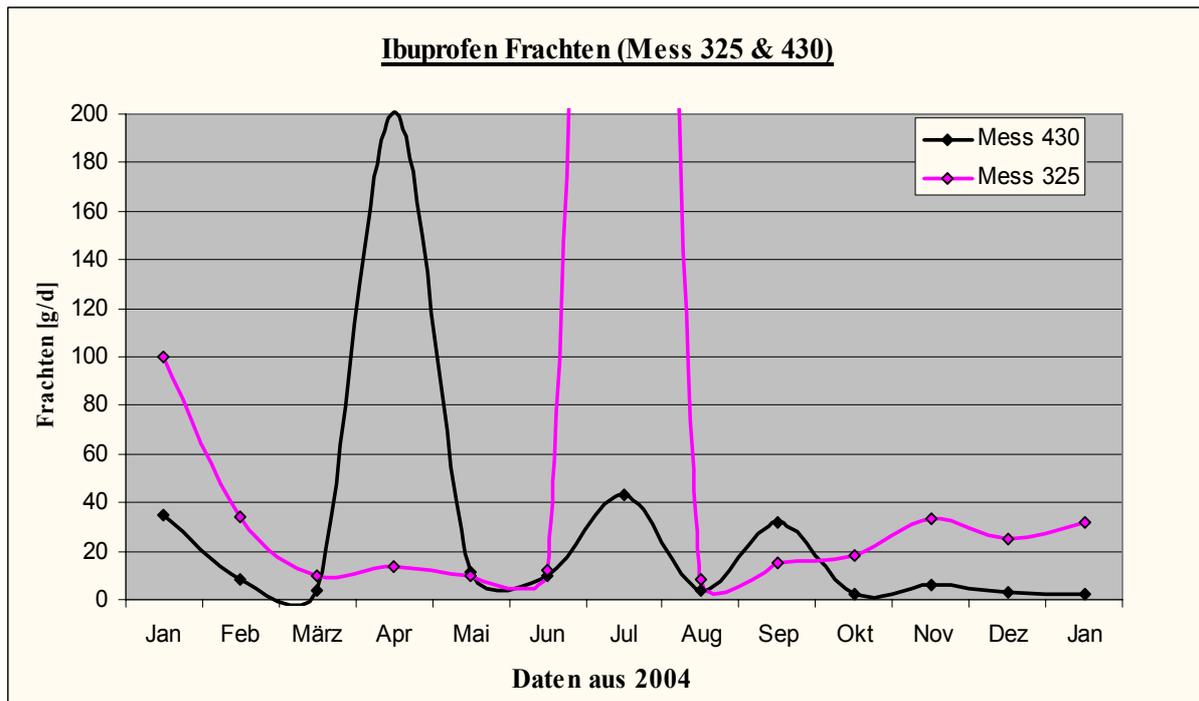


Abbildung 36: Vergleich der Ibuprofen-Frachten an den Messstellen 325 und 430

Abbildung 37 zeigt die errechneten Frachten an Ibuprofen [g/d] an den Messstellen des Monitoring.

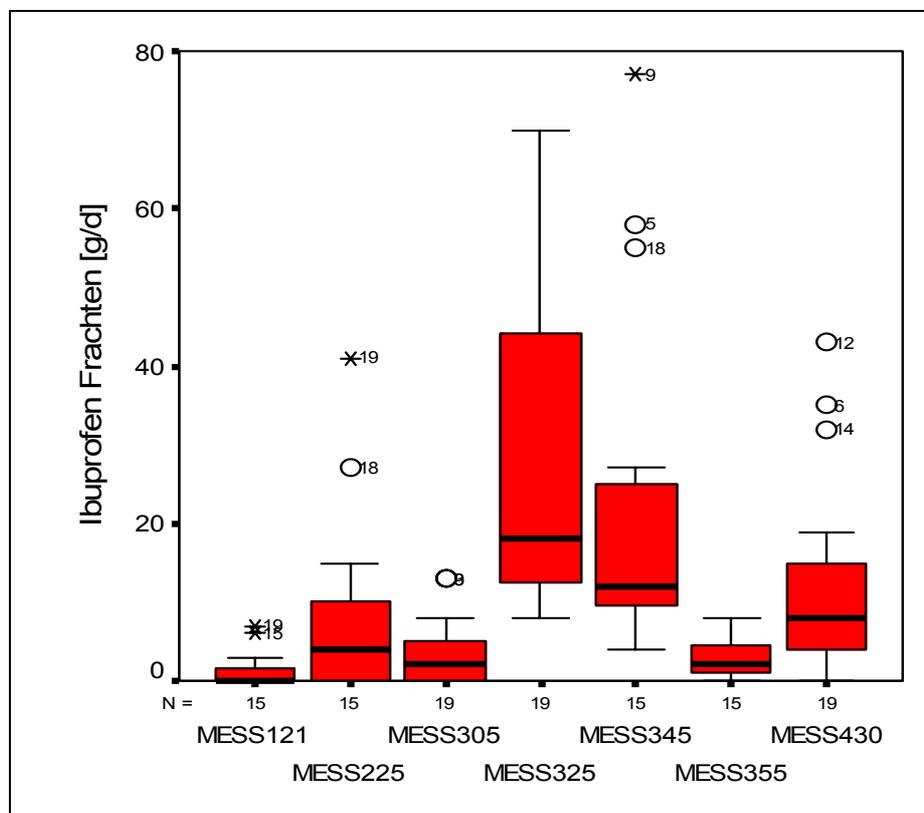


Abbildung 37: Ibuprofen-Frachten [g/d] an den Messstellen des Monitoring

Die Zuläufe des Berliner Gewässersystems (Messstellen 121, 225 und 305) weisen im Median mit zusammen 6 g/d nur sehr geringe Frachten an Ibuprofen auf, die auf Klärwerke außerhalb des Berliner Stadtgebietes zurückzuführen sind. Die Messstellen 325, 345 und 430 weisen die größten Frachten von 8 bis 18 g/d im Median auf.

Aufgrund der sehr geringen Durchflüsse des kleinen Wannsees (355) ergeben sich trotz ähnlicher gemessener Konzentrationen, nur entsprechend kleine Frachtwerte pro Tag.

Tabelle 13 zeigt die berechneten Ibuprofen Jahresfrachten im Monitoring Median der einzelnen Messstellen sowie den jährlichen Ablauf von Ibuprofen aus dem Stadtgebiet. Demnach verlassen jedes Jahr durchschnittlich nur 7 kg Ibuprofen das Berliner Stadtgebiet.

Tabelle 13: Ibuprofenfrachten-Median der einzelnen Messstellen und des Gesamtablaufs

Messstelle	Frachten-Median [kg/a]
121	0
225	1
305	1
325	7
345	4
355	1
430	3
Ablauf Berlin [345+(430-355)]	7

5.1.4 Naproxen

Naproxen ist ein weniger häufig verschriebenes Arzneimittel und erreicht demzufolge auch nur geringe Konzentrationen in den Berliner Oberflächengewässern. Die Abbauraten in den Kläranlagen sind jedoch im Gegensatz zu denen des Ibuprofen nicht annähernd so hoch, deshalb ergeben sich auch tendenziell höhere Konzentrationen in den Messstellen als beim Ibuprofen. Einen Überblick über die gesamten Daten des Monitoring gibt die statistische Auswertung mittels Boxplot (Abbildung 38).

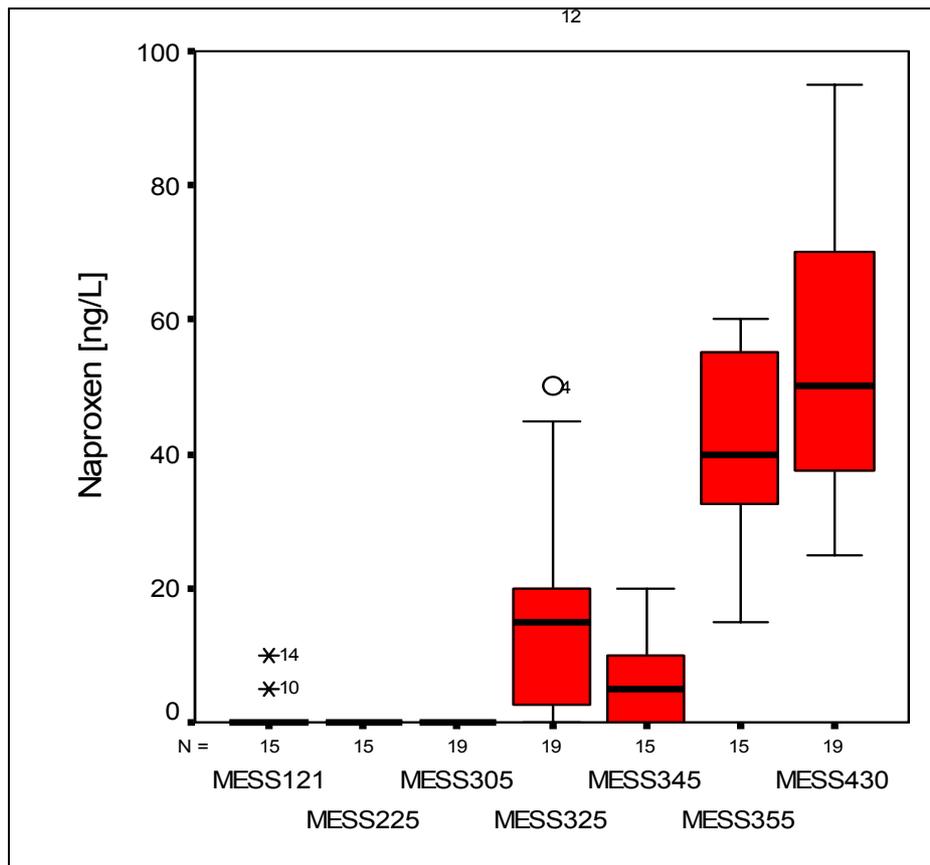


Abbildung 38: Naproxen-Konzentrationen [ng/L] an den Messstellen des Monitoring

Wie schon beim Carbamazepin und Diclofenac verdeutlicht, zeigen sich auch beim Naproxen die größeren Spannweiten bei den gemessenen Konzentrationen an den Messstellen 355 und 430. Abbildung 39 zeigt die Jahreskonzentrationsverläufe des Naproxens an den Messstellen 325 und 430. Deutlich ist der Konzentrationsanstieg ab April und ein Rückgang der Konzentrationen ab September an der Messstelle 430 zu erkennen.

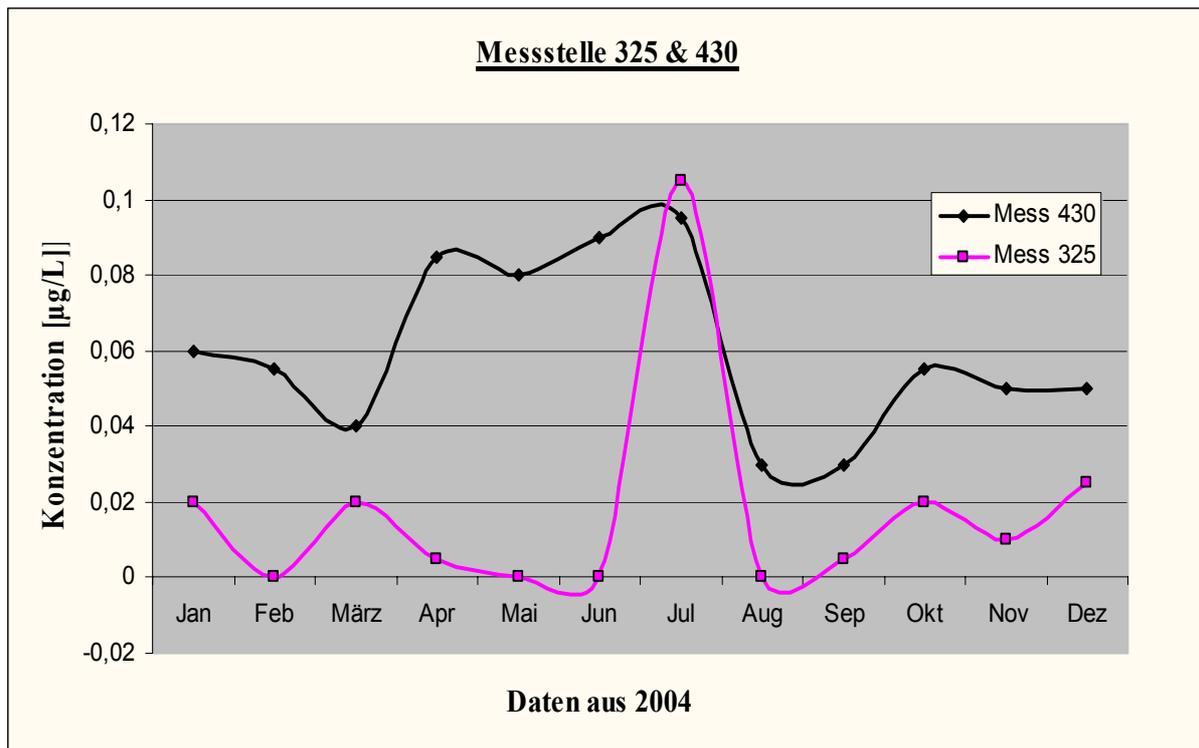


Abbildung 39: Vergleich der Naproxen-Konzentrationen an den Messstellen 325 und 430

Der Konzentrationsverlauf an der Messstelle 325 zeigt signifikante saisonale Unterschiede. So sinken die Konzentrationen ab Mai bis August – mit Ausnahme des Messausreißers im Juli – auf Werte unterhalb der Nachweisgrenze ab, während sie in der Winterhälfte wieder ansteigen.

Abbildung 40 zeigt die Gegenüberstellung der Frachten aus den Messstellen 325 und 430. Hier wird der gegensätzliche saisonale Unterschied der Einspeisung der Abläufe der KA Ruhleben in die Messstellen 325 und 430 deutlich.

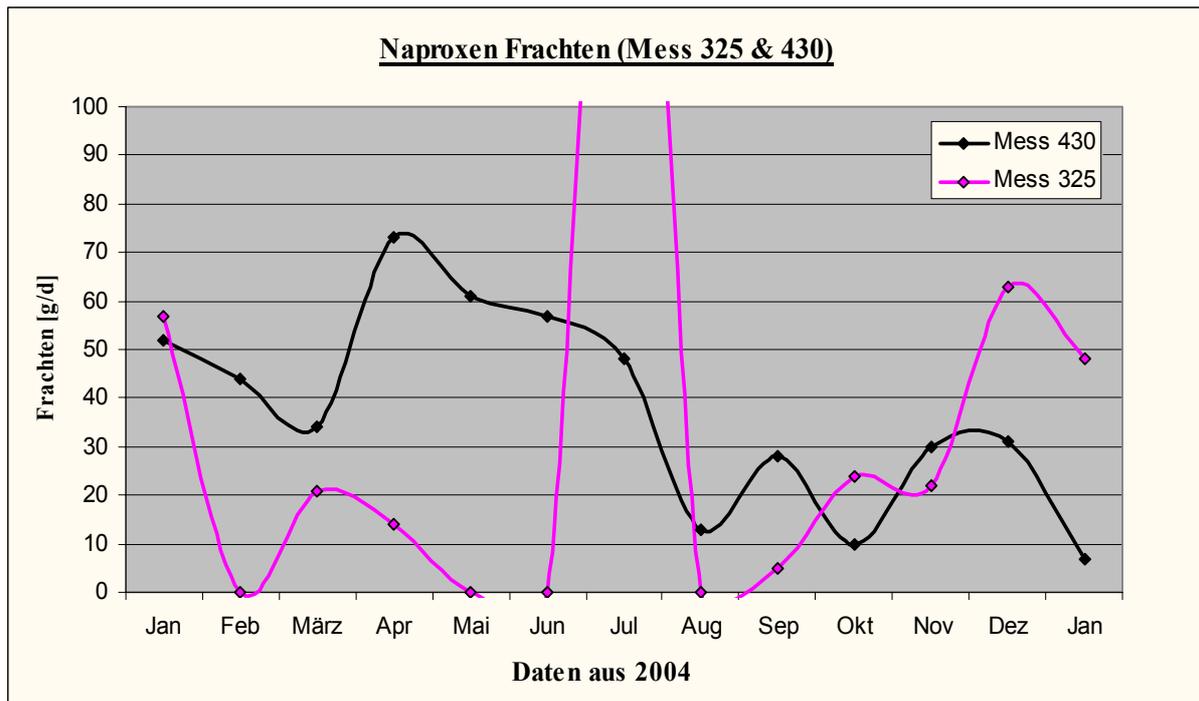


Abbildung 40: Vergleich der Naproxen-Frachten an den Messstellen 325 und 430

Abbildung 41 zeigt die errechneten Frachten an Naproxen [g/d] an den Messstellen des Monitoring.

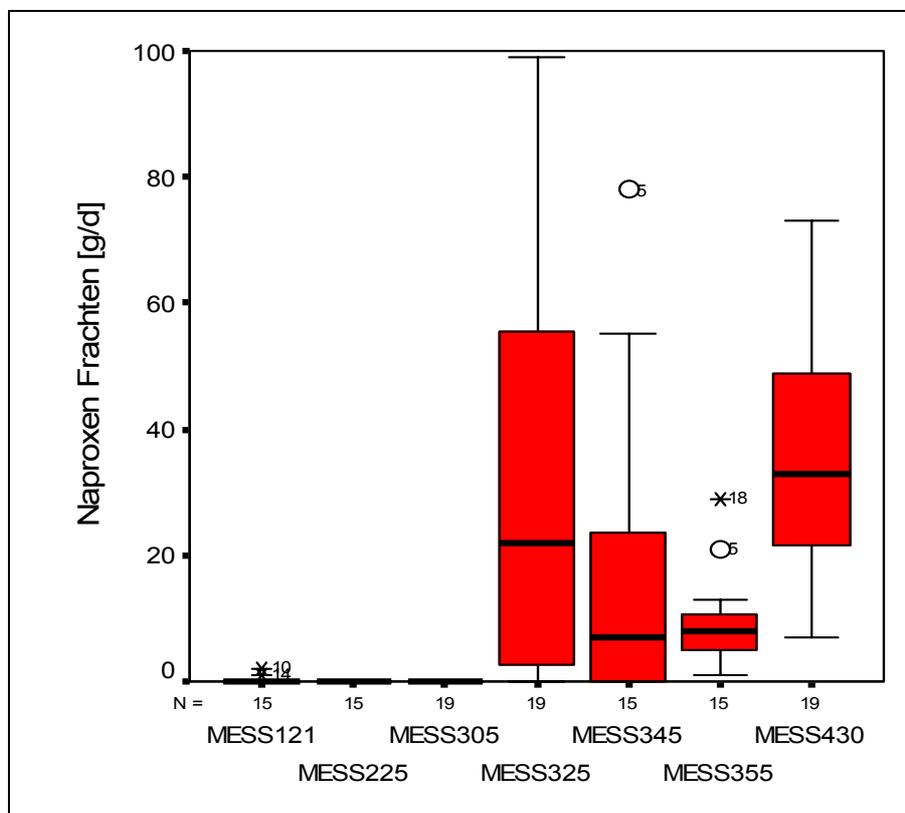


Abbildung 41: Naproxen-Frachten [g/d] an den Messstellen des Monitoring

Die Zuläufe des Berliner Gewässersystems (Messstellen 121, 225 und 305) weisen im Median keine Frachten an Naproxen auf. Die Messstellen 325, 345, 355 und 430 weisen die größten Frachten von 7 bis 33 g/d im Median auf.

Tabelle 14 zeigt die berechneten Naproxen Jahresfrachten im Monitoring Median der einzelnen Messstellen sowie den jährlichen Ablauf von Naproxen aus dem Stadtgebiet. Demnach verlassen jedes Jahr durchschnittlich nur 12 kg Naproxen das Berliner Stadtgebiet.

Tabelle 14: Naproxenfrachten-Median der einzelnen Messstellen und des Gesamtablaufs

Messstelle	Frachten-Median [kg/a]
121	0
225	0
305	0
325	8
345	3
355	3
430	12
Ablauf Berlin [345+(430-355)]	12

5.1.5 Primidon

Das Antiepileptikum Primidon ist ubiquitär im Berliner Gewässersystem verbreitet. Es wurden besonders hohe Konzentrationen im Teltowkanal und kleinem Wannsee mit einem Maximalwert von 1545 ng/L (Messstelle 430) gemessen.

Einen Überblick über die gesamten Daten des Monitoring gibt die statistische Auswertung mittels Boxplot (Abbildung 42).

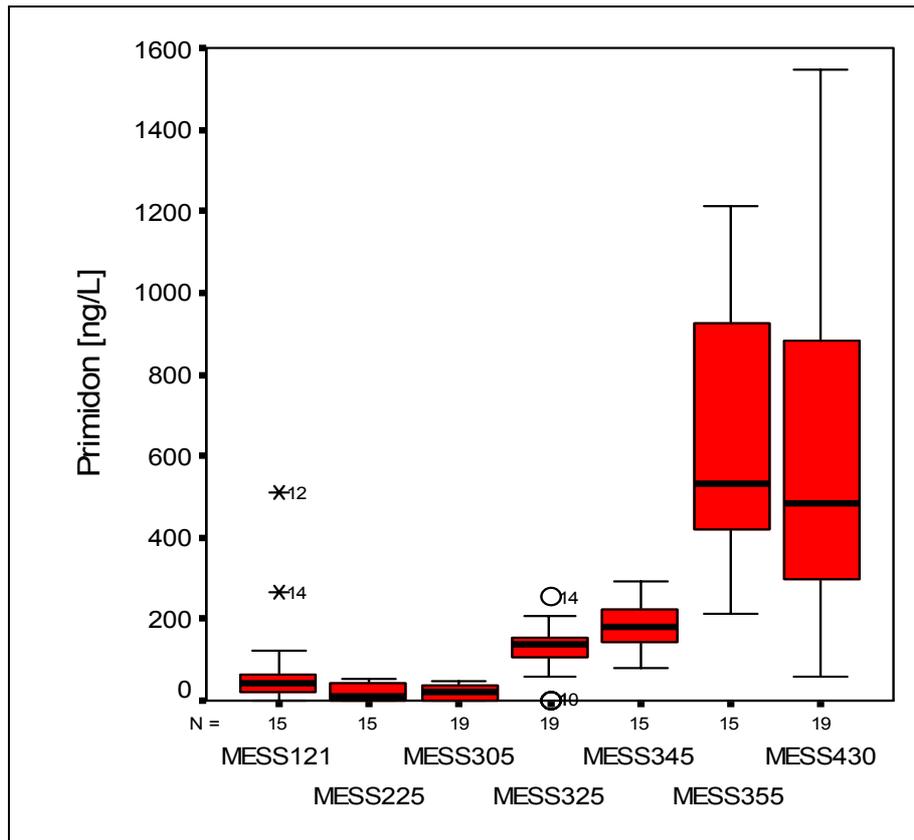


Abbildung 42: Primidon-Konzentrationen [ng/L] an den Messstellen des Monitoring

Die typischen großen Schwankungen der Konzentrationen an den Messstellen 355 und 430 lassen sich auch für Primidon nachvollziehen. Abbildung 43 zeigt die Jahreskonzentrationsverläufe des Primidon an den Messstellen 325 und 430. Deutlich ist der Konzentrationsanstieg ab April und ein Rückgang der Konzentrationen ab September an der Messstelle 430 zu erkennen.

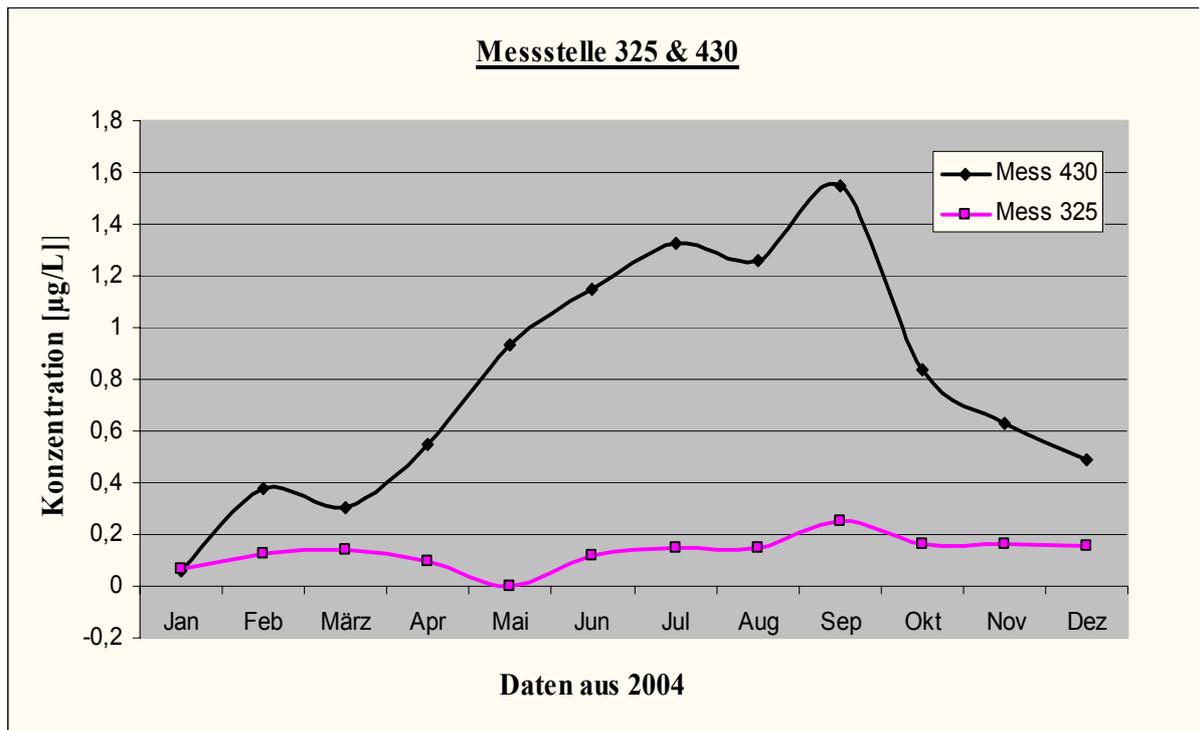


Abbildung 43: Vergleich der Primidon-Konzentrationen an den Messstellen 325 und 430

Der Konzentrationsverlauf an der Messstelle 325 zeigt keine signifikanten saisonalen Unterschiede. Dies ist auf die starke Erhöhung der Durchflüsse in den Wintermonaten in der Havel (325) zurückzuführen, die die höheren Konzentrationen entsprechend kompensieren (s. Durchflüsse, Anhang C, Tabelle 75 und 76).

Abbildung 44 zeigt die Gegenüberstellung der Frachten aus den Messstellen 325 und 430. Hier wird der gegensätzliche saisonale Unterschied der Einspeisung der Abläufe der KA Ruhleben in die Messstellen 325 und 430 deutlich.

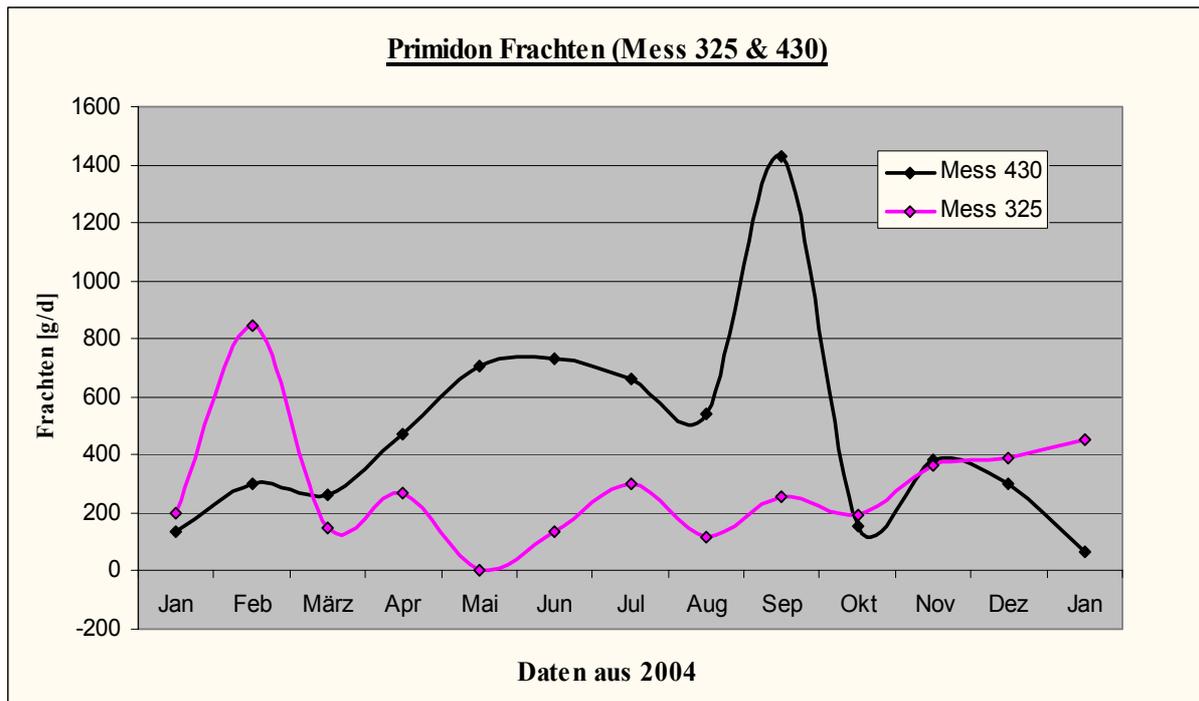


Abbildung 44: Vergleich der Primidon-Frachten an den Messstellen 325 und 430

Abbildung 45 zeigt die errechneten Frachten an Primidon [g/d] an den Messstellen des Monitoring.

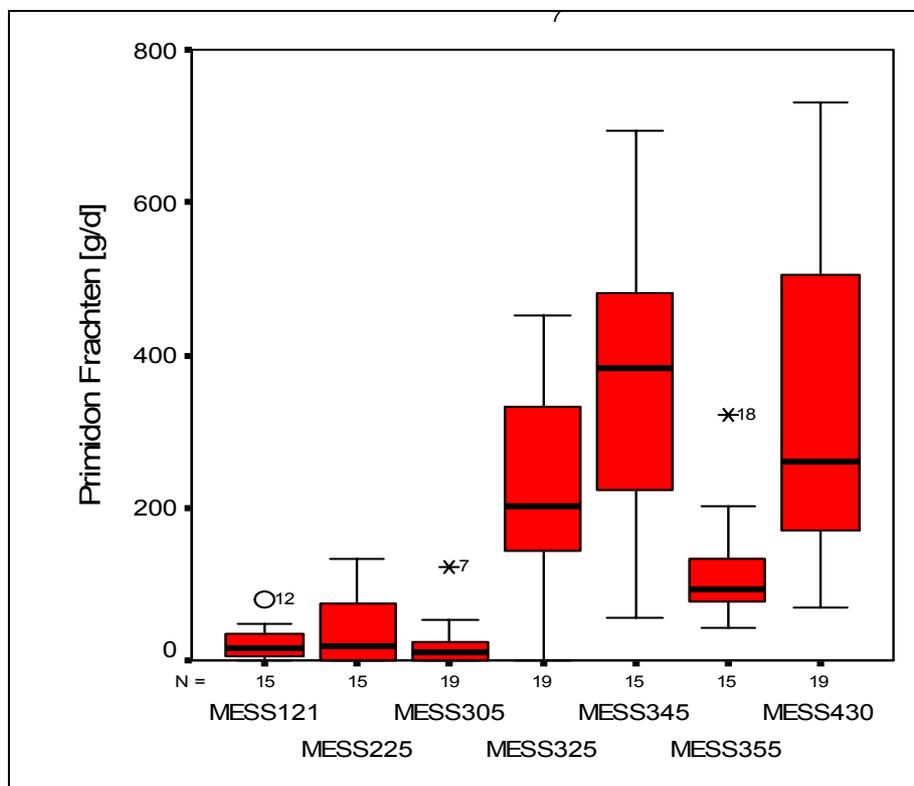


Abbildung 45: Primidon-Frachten [g/d] an den Messstellen des Monitoring

Die Zuläufe des Berliner Gewässersystems (Messstellen 121, 225 und 305) weisen im Median mit zusammen 43 g/d nur geringe Frachten an Primidon auf, die auf Klärwerke außerhalb des Berliner Stadtgebietes zurückzuführen sind. Die Messstellen 325, 345 und 430 weisen die größten Frachten von 203 bis 382 g/d im Median auf. Aufgrund der sehr geringen Durchflüsse des kleinen Wannsees (Messstelle 355) ergeben sich trotz hoher gemessener Konzentrationen nur entsprechend kleine Frachtwerte pro Tag.

Tabelle 15 zeigt die berechneten Primidon Jahresfrachten im Monitoring Median der einzelnen Messstellen sowie den jährlichen Ablauf von Primidon aus dem Stadtgebiet. Demnach verlassen jedes Jahr durchschnittlich 200 kg Primidon das Berliner Stadtgebiet.

Tabelle 15: Primidonfrachten-Median der einzelnen Messstellen und des Gesamtablaufs

Messstelle	Frachten-Median [kg/a]
121	5
225	7
305	4
325	74
345	139
355	34
430	95
Ablauf Berlin [345+(430-355)]	200

5.1.6 Besonderheiten durch Altlastensituation

Reddersen et al. zeigte 2002, dass eine konkrete Altlastensituation bezüglich Phenazon und seinen Derivaten im Berliner Stadtgebiet auftritt. Das ehemalige VEB Chemisch-Pharmazeutische Werk Oranienburg produzierte bis Anfang der 1990er Jahre Arzneimittel auf Phenazonbasis (Phenazon, Propyphenazon und Aminophenazon). Die Produktionswässer wurden unbehandelt im Boden versickert und in die Oberhavel eingeleitet und gelangten so in das nordwestliche Berliner Stadtgebiet, wo sie sich entlang der Havel bis in den Wannsee ausbreiteten (Abbildung 46).

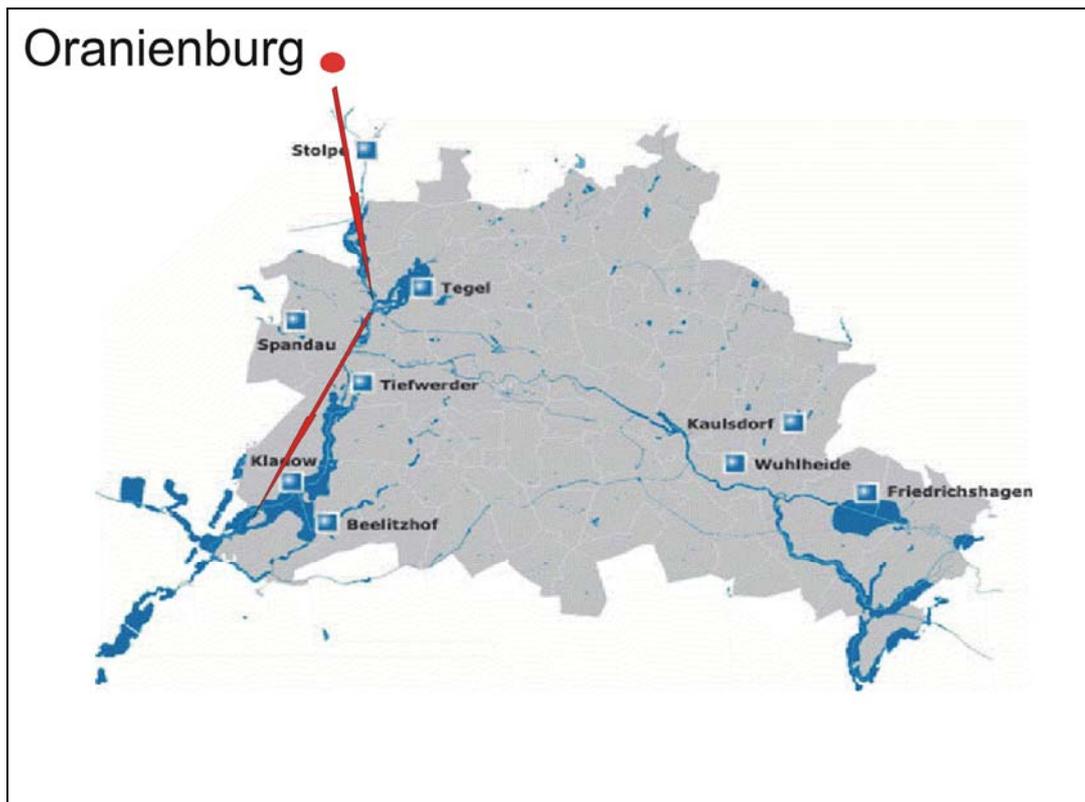


Abbildung 46: Ausbreitungsgebiet der Altlasten

Dabei spielt der Metabolit 1-acetyl-1-methyl-2-dimethyloxamoyl-2-phenylhydrazid (**AMDOPH**) des mittlerweile nicht mehr zugelassenen Arzneimittels Aminophenazon eine besondere Rolle, da er in hohen Konzentrationen bis in den $\mu\text{g/L}$ Bereich im Berliner Oberflächenwasser aber besonders im Grundwasser nachgewiesen werden kann.

5.1.6.1 Propyphenazon

Propyphenazon ist ein Arzneimittel mit relativ wenigen Verschreibungen. Trotzdem wird Propyphenazon im Berliner Gewässersystem mit einem Maximalwert von 835 ng/L (Messstelle 430) detektiert. Es wurden besonders hohe Konzentrationen im Teltowkanal (430), kleinem Wannsee (355) und in der Oberhavel (305) gemessen. Einen Überblick über die gesamten Daten des Monitoring gibt die statistische Auswertung mittels Boxplot (Abbildung 47).

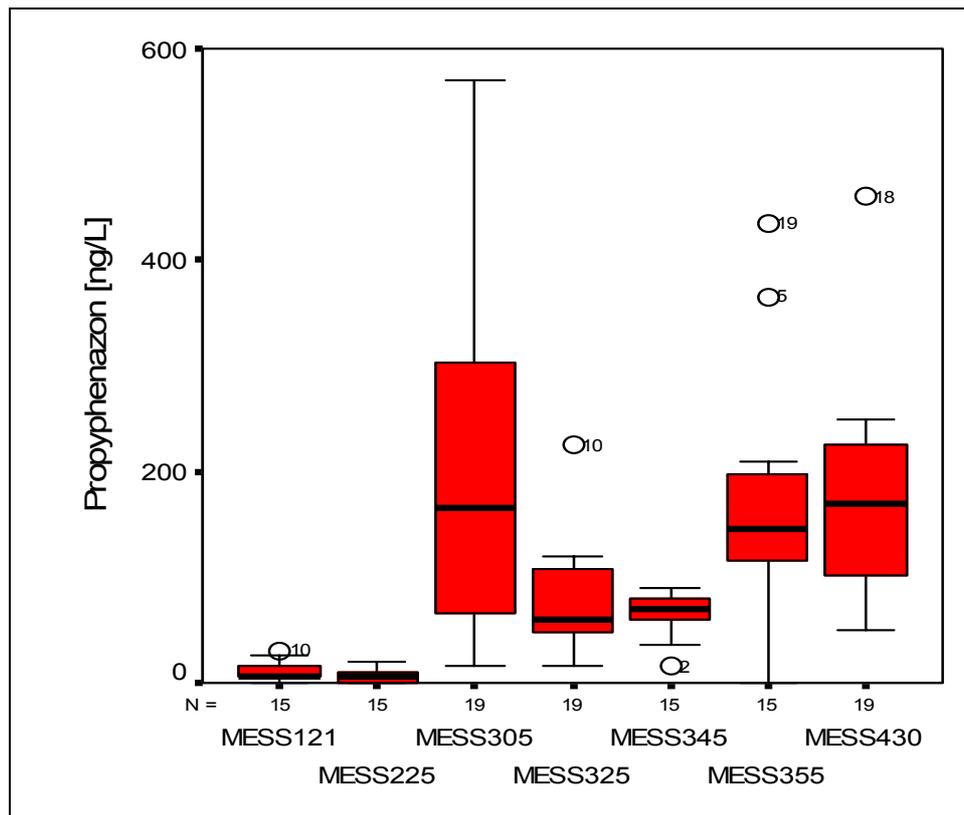


Abbildung 47: Propyphenazon-Konzentrationen [ng/L] an den Messstellen des Monitoring

Die Boxplots zeigen bis auf die Messstelle 305 relativ geringe Schwankung der Konzentrationen. Die höchsten Konzentrationen wurden in den Messstellen der Oberhavel (305) und des Teltowkanals (430) detektiert. Auffällig sind die hohen detektierten Konzentrationen in der Oberhavel im Gegensatz zu den schon besprochenen Pharmaka, die nur in sehr geringen Frachten über die Oberhavel in das Berliner Gewässersystem eingetragen werden. Diese untypische Erhöhung ist direkt der besprochenen Alllastensituation geschuldet.

Abbildung 48 zeigt die Jahresfrachtenverläufe des Propyphenazons in den Messstellen 305, 325 und 430. Man kann die relativ konstante Zufuhr von Propyphenazon-Frachten aus der Oberhavel erkennen, aber auch die konstanten Frachten des Teltowkanals. Im Falle des Propyphenazons überlagern sich hierbei zwei unterschiedliche Eintragswege. Zum einen die Alllasten über Oberhavel zum anderen das verordnete Propyphenazon, welches über die Kläranlagen in die Gewässer eingetragen wird. Man kann auch wieder die saisonalen Unterschiede hervorgerufen durch die Einleitungspraktiken der KA Ruhleben erkennen, was sich in höheren Frachten in den Sommermonaten in der Messstelle 430, beziehungsweise sinkenden Frachten in der Unterhavel (325) - abgesehen von dem Ausreißermesswert im Juli - niederschlägt.

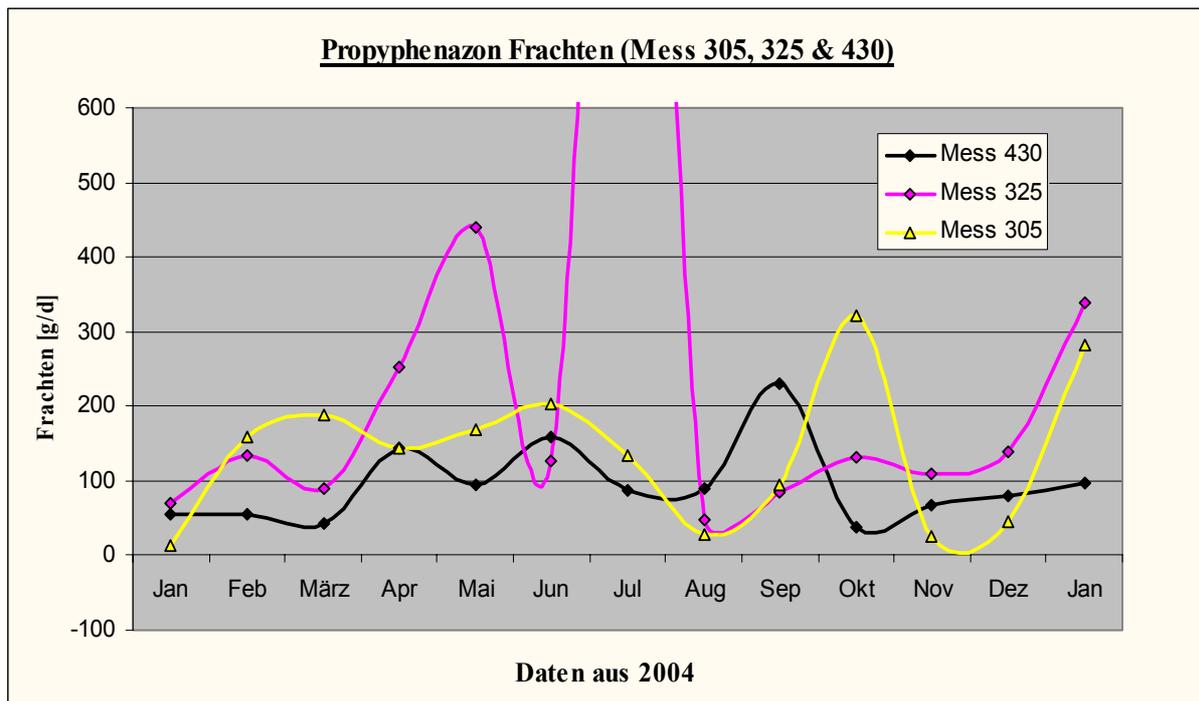


Abbildung 48: Vergleich der Propyphenazon-Frachten an den Messstellen 305, 325 und 430

Abbildung 49 zeigt die errechneten Frachten an Propyphenazon [g/d] an den Messstellen des Monitoring.

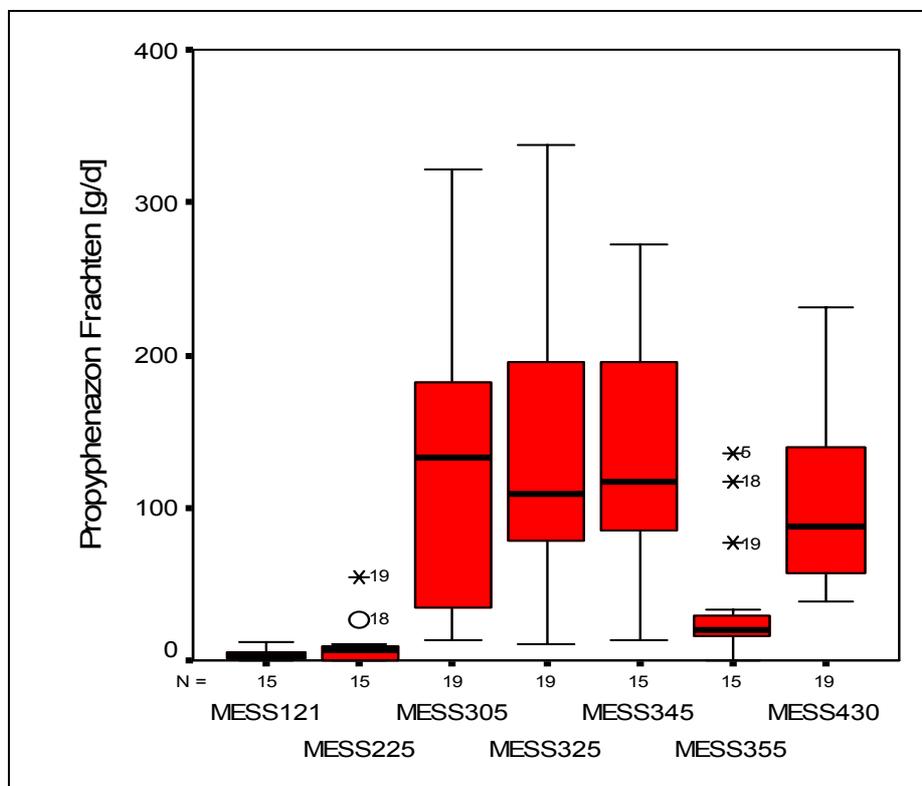


Abbildung 49: Propyphenazon-Frachten [g/d] an den Messstellen des Monitoring

Die Zuläufe im Osten des Berliner Gewässersystems (Messstellen 121, 225) weisen im Median mit zusammen 8 g/d nur geringe Frachten an Propyphenazon auf, die auf Klärwerke außerhalb des Berliner Stadtgebietes zurückzuführen sind. Die Messstellen 305, 325, 345 und 430 weisen die größten Frachten von 88 bis 117 g/d im Median auf. Aufgrund der sehr geringen Durchflüsse des kleinen Wannsees (355) ergeben sich trotz hoher gemessener Konzentrationen nur entsprechend kleine Frachtwerte pro Tag.

Tabelle 16 zeigt die berechneten Propyphenazon Jahresfrachten im Monitoring Median der einzelnen Messstellen sowie den jährlichen Ablauf von Propyphenazon aus dem Stadtgebiet. Demnach verlassen jedes Jahr durchschnittlich 68 kg Propyphenazon das Berliner Stadtgebiet. Man kann auch erkennen, dass der überwiegende Teil der Propyphenazon-Frachten im Berliner Stadtgebiet über die Zuläufe der Oberhavel stammen und nur ein geringer Teil abwasserbürtig ist.

Tabelle 16: Propyphenazonfrachten-Median der einzelnen Messstellen und des Gesamtablaufs

Messstelle	Frachten-Median [kg/a]
121	1
225	2
Zulauf 305	49
325	40
345	43
355	7
430	32
Ablauf Berlin [345+(430-355)]	68

5.1.6.2 AMDOPH

Der Metabolit AMDOPH nimmt im Berliner Gewässersystem eine Sonderstellung ein. Es ergeben sich Parallelen zu dem Befund über Propyphenazon. Auch hier werden hohe Konzentrationen über die Oberhavel in das Berliner Gewässersystem verbracht, die mit einem Maximalwert von 5300 ng/L (Messstelle 305) detektiert wurden. Ebenso wurden hohe Konzentrationen im Teltowkanal (430), kleinem Wannsee (355) und in der Havel (325) gemessen. Einen Überblick über die gesamten Daten des Monitoring gibt die statistische Auswertung mittels Boxplot (Abbildung 50).

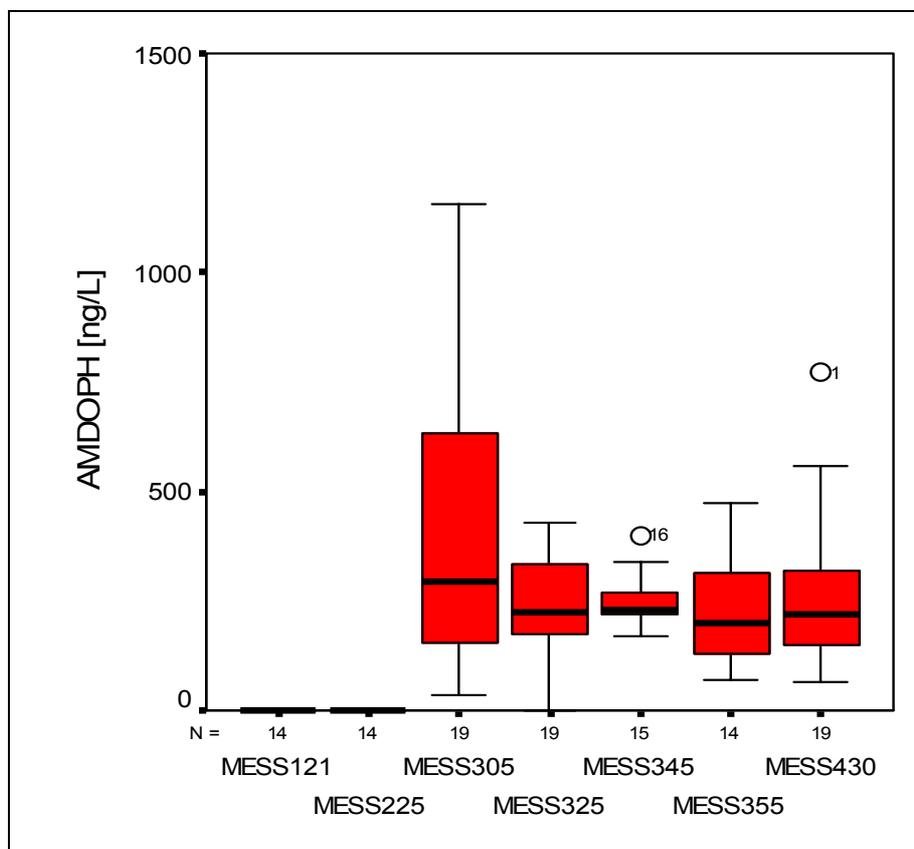


Abbildung 50: AMDOPH-Konzentrationen [ng/L] an den Messstellen des Monitoring

Die Boxplots zeigen bis auf die Messstelle 305 relativ geringe Schwankung der Konzentrationen. Die höchsten Konzentrationen wurden in den Messstellen der Oberhavel (305) detektiert. Auffällig sind die hohen Konzentrationen in der Oberhavel im Gegensatz zu den schon besprochenen Pharmaka, die nur in sehr geringen Frachten über die Oberhavel in das Berliner Gewässersystem eingetragen werden. Diese untypische Erhöhung ist direkt der besprochenen Altlastensituation geschuldet. Die Messstellen im Osten Berlins (121 und 225)

weisen aufgrund der nicht vorhandenen Exposition mit Wasser der Oberhavel keine detektierbaren Konzentrationen von AMDOPH auf.

Abbildung 51 zeigt die Jahresfrachtenverläufe des AMDOPH an den Messstellen 305, 325 und 430. Man kann die auf hohem Niveau schwankende Zufuhr von AMDOPH-Frachten aus der Oberhavel erkennen, aber auch die konstanten Frachten des Teltowkanals. Im Falle des AMDOPH überlagern sich ebenso wie beim Propyphenazon zwei unterschiedliche Eintragswege, nur ist der AMDOPH Eintrag nicht durch medikamentöse Verordnungen hervorgerufen, da das ursprüngliche Arzneimittel Aminophenazon, aus welchem AMDOPH metabolisiert wird, seit Ende der 1970er Jahre nicht mehr zugelassen ist und demzufolge auch nicht mehr an die Patienten abgegeben wurde. AMDOPH gelangt vielmehr über kontaminiertes Grundwasser in die Wasserwerke im Nordwesten Berlins, wo es in Konzentrationen von bis zu 3µg/L im Trinkwasser detektiert werden konnte [Reddersen et al., 2002]. Der Haupteintragsweg von AMDOPH in den Teltowkanal (430) ist also die KA Ruhleben via das verbrauchte Trinkwasser. Man kann auch wieder die saisonalen Unterschiede hervorgerufen durch die Einleitungspraktiken der KA Ruhleben erkennen, was sich in höheren Frachten in den Sommermonaten in der Messstelle 430, beziehungsweise sinkenden Frachten in der Unterhavel (325) - abgesehen von dem Ausreißermesswert im Juli - niederschlägt.

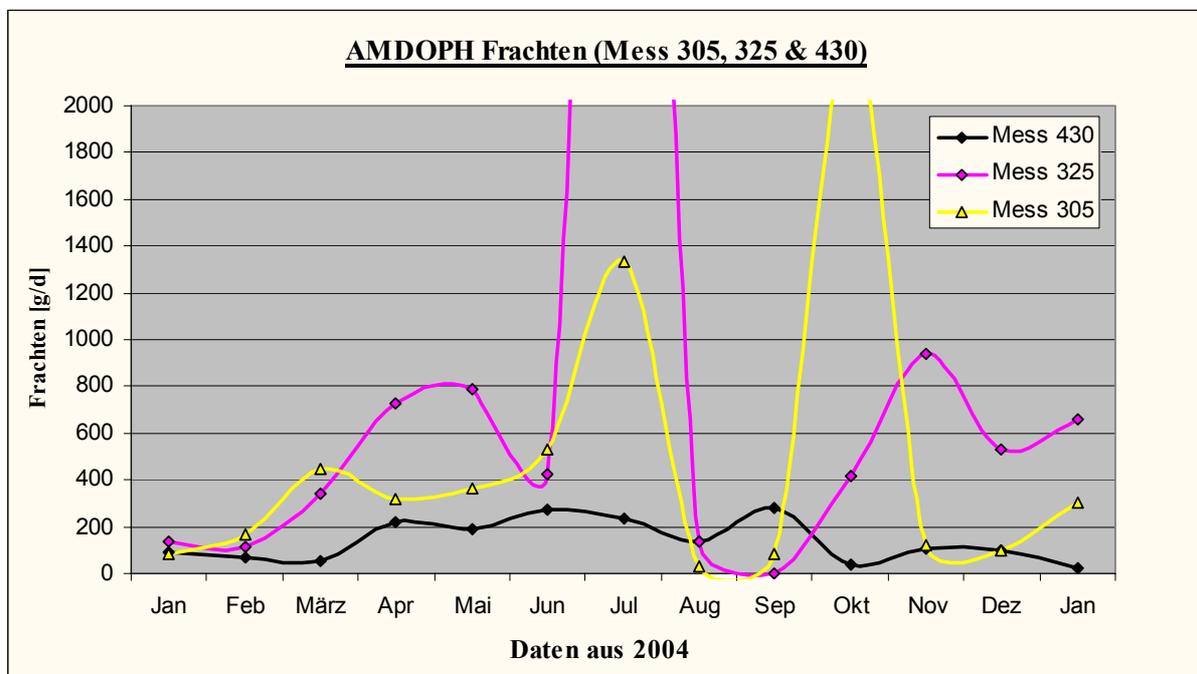


Abbildung 51: Vergleich der AMDPOH-Frachten an den Messstellen 305, 325 und 430

Abbildung 52 zeigt die errechneten Frachten an AMDOPH [g/d] an den Messstellen des Monitoring.

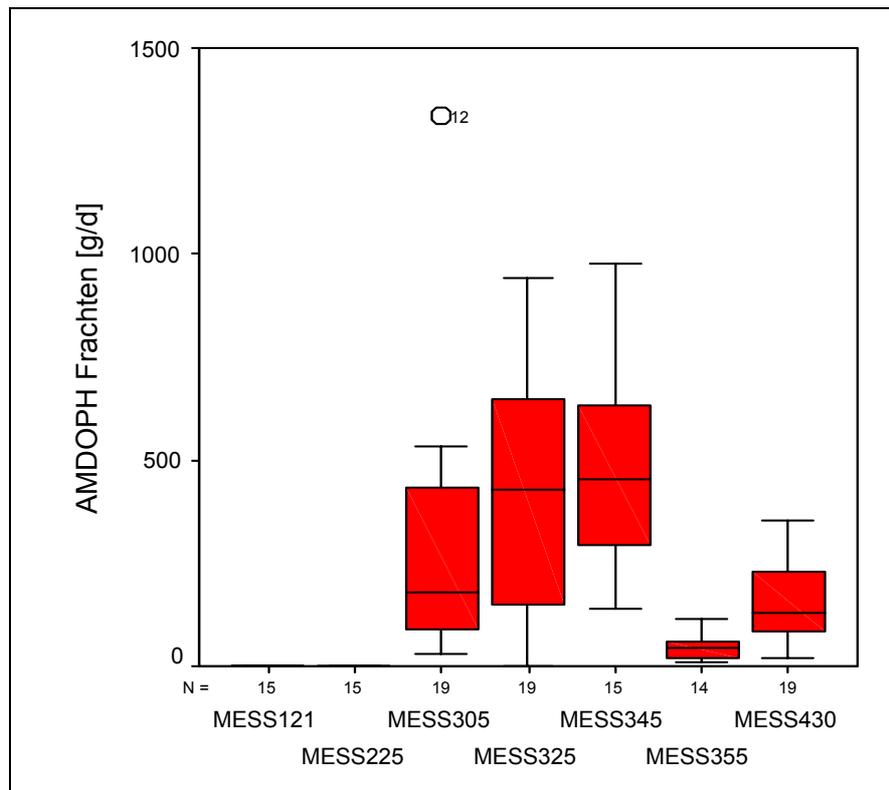


Abbildung 52: AMDOPH-Frachten [g/d] in den Messstellen des Monitoring

Die Zuläufe im Osten des Berliner Gewässersystems (Messstellen 121, 225) weisen keine Frachten an AMDOPH auf. Die Messstellen 305, 325, 345 und 430 weisen die größten Frachten von 131 bis 452 g/d im Median auf. Aufgrund der sehr geringen Durchflüsse des kleinen Wannsees (355) ergeben sich trotz hoher gemessener Konzentrationen nur entsprechend kleine Frachtwerte pro Tag.

Tabelle 17 zeigt die berechneten AMDOPH Jahresfrachten im Monitoring Median der einzelnen Messstellen sowie den jährlichen Ablauf von AMDOPH aus dem Stadtgebiet. Demnach verlassen jedes Jahr durchschnittlich 196 kg AMDOPH das Berliner Stadtgebiet. Man kann auch erkennen, dass der überwiegende Teil der AMDOPH-Frachten im Berliner Stadtgebiet nicht aus den Zuläufen der Oberhavel stammt (66 kg/a), sondern die Hauptfracht vielmehr aus dem verbrauchten Trinkwasser der Wasserwerke Stolpe und Tegel, die ihr Rohwasser aus uferfiltriertem Grundwasser mit hohen AMDOPH-Konzentrationen gewinnen, resultieren muss.

Tabelle 17: AMDOPH-Frachten-Median der einzelnen Messstellen und des Gesamtablaufs

Messstelle	Frachten-Median [kg/a]
121	0
225	0
Zulauf 305	66
325	156
345	165
355	16
430	48
Ablauf Berlin [345+(430-355)]	196

5.2 Expositionsanalyse

5.2.1 Berechnungen für die im Monitoring gemessenen Verbindungen

Aufgrund der sich in den letzten Jahren stark verbesserten Datenlage, besonders bei den toxikologischen Befunden, konnte für diejenigen Verbindungen, die meistens durchgängig und in hohen Konzentrationen in allen Messstellen nachgewiesen wurden, eine Risikobewertung vorgenommen werden. Während des Monitorings nicht gemessene Substanzen wurden von einer Risikobewertung ausgenommen. Insgesamt wurde eine umwelttoxikologische Risikobewertung für acht Pharmaka und sechs Antibiotika durchgeführt. Bei einigen Faktoren aus Phase II A und B (F_{stp} , Faktor), deren Daten nicht immer ermittelt werden konnten, wurde der Wert auf 1 festgesetzt und somit nicht in die Berechnungen einbezogen.

Eine Umweltrisikobewertung der einzelnen Substanzen wurde individuell für die Messstellen 325, 345, 355 und 430 durchgeführt, da sich die Faktoren zur Berechnung (Dilution, Einwohner, Kapazität_{stp} und daraus errechnete Faktoren F_{pen} , Con_{ai} und $\text{E}_{\text{local}_{\text{water}}}$) unterschieden. Aufgrund der unterschiedlichen Einleitung der KA Ruhleben [430 (April bis September), 325 (Oktober bis März)] wurden zusätzlich jahreszeitlich abhängige $\text{PEC}_{\text{Sommer/Winter}}$ -Berechnungen durchgeführt.

Die Berechnung der Verdünnungsfaktoren erfolgte durch den Quotienten von gemessener Durchflussrate [m^3/s] an den Messstellen am Probenahmetag und den täglichen Abflüssen [m^3/s (monatlicher Durchschnitt)] derjenigen Kläranlagen, die ein Einfluss auf diese Messstellen aufwiesen. Die individuellen Verdünnungsfaktoren und die Durchflussraten sind dem Anhang C (Tabellen 75-79) zu entnehmen.

Ebenso wurden die Gesamteinwohnerzahl Berlins und deren Gesamtarzneimittelverbrauch auf die einzelnen Kläranlagen und Messstellen heruntergerechnet. Im Anhang C (Abbildung 64) sind die Einzugsgebiete mit den Einwohnerzahlen der Berliner Kläranlagen dargestellt.

Im Folgenden wird für die Messstellen 325, 345, 355 und 430 eine Expositionsabschätzung durchgeführt. Es werden die durchschnittlichen (Monitoring Durchschnitt) PEC-Werte bestimmt. Außerdem noch verfeinerte $\text{PEC}_{\text{Sommer/Winter}}$ -Werte, die sich auf die unterschiedliche Exposition der Messstellen während der Sommer- und Wintermonate stützen. Anschließend erfolgt ein Vergleich mit den Daten zur stoffspezifischen umwelttoxikologischen Wirkung

(PNEC) zur Bestimmung eines potentiellen Umweltrisikos ausgehend von den betrachteten Arzneimitteln für die jeweilige Messstelle.

5.2.2 Messstelle 325

5.2.2.1 Phase I-Berechnung für die im Monitoring gemessenen Verbindungen

Tabelle 18: Ergebnisse der Phase I Berechnungen

Substanz	DOSE _{ai} [mg/d]	PEC-Phase I [µg/L]
Bezafibrat	600	4,3
Carbamazepin	1600	11,4
Diclofenac	150	1,1
Ibuprofen	2400	17,0
Indometacin	200	1,4
Naproxen	1250	8,9
Primidon	1500	10,7
Propyphenazon	4000	28,4

Tabelle 19: Antibiotika Ergebnisse der Phase I Berechnungen

Substanz	DOSE _{ai} [mg/d]	PEC-Phase I [µg/L]
Clarithromycin	1000	7,1
Clindamycin	2700	19,2
Erythromycin	4000	28,4
Roxithromycin	300	2,1
Sulfamethoxazol	4000	28,4
Trimethoprim	800	5,7

Für alle Verbindungen wurde der Trigger von 0,01 µg/L überschritten, daher ist es erforderlich eine PEC-Berechnung in der Phase II A durchzuführen.

5.1.2.2 Phase II A-Berechnungen für die im Monitoring gemessenen Verbindungen

Tabelle 20: Ergebnisse der PEC Berechnung in Phase II A, Messstelle 325

Substanz	DOSE _{ai} [mg/d]	CON _{ai} * [mg/a]	F _{pen} [%]	PEC-Phase II A [µg/L]
Bezafibrat	600	609187599	0,200	0,85
Carbamazepin	1600	1180133711	0,145	1,65
Diclofenac	150	929757217	1,219	1,30
Ibuprofen	2400	4098157999	0,336	5,73
Indometacin	200	103794945	0,102	0,15
Naproxen	1250	59483025	0,009	0,08
Primidon	1500	165157122	0,026	0,28
Propyphenazon	4000	163226470	0,008	0,23
Clarithromycin	1000	104929648	0,021	0,15
Clindamycin	2700	163581173	0,012	0,23
Erythromycin	4000	236551136	0,012	0,33
Roxithromycin	300	116362498	0,076	0,16
Sulfamethoxazol	4000	747655929	0,037	1,05
Trimethoprim	800	154654135	0,038	0,22

* Berliner Verbrauchsdaten wurden von der Firma Asyx Geopharma Information Services für das Jahr 2001 ermittelt

Die erhaltenen PEC_{IIA}-Werte werden mit den anhand von Ökotoxizitätsdaten ermittelten PNEC-Werten ins Verhältnis gesetzt.

Tabelle 21: Ergebnisse PEC/PNEC Berechnung in Phase II A, Messstelle 325

Substanz	PEC-Phase II A [$\mu\text{g/L}$]	PNEC [$\mu\text{g/L}$]	Sicherheitsfaktor	PEC/PNEC II A [$\mu\text{g/L}$]
Bezafibrat	0,85	6000	1000	0,14
Carbamazepin	1,65	25	10	0,66
Diclofenac	1,30	1	10	13
Ibuprofen	5,73	3000	50	0,10
Indometacin	0,15	5800	1000	0,03
Naproxen	0,08	32000	50	0,0001
Primidon	0,28	3213000	1000	0,00009
Propyphenazon	0,23	800	1000	0,29
Clarithromycin	0,15	2	1000	75
Clindamycin	0,23	100000	1000	0,0023
Erythromycin	0,33	4,9	100	4,7
Roxithromycin	0,16	1000	100	0,02
Sulfamethoxazol	1,05	10	100	10,5
Trimethoprim	0,22	3000	1000	0,07

Weist das PEC/PNEC-Verhältnis für eine bestimmte Substanz einen Wert von <1 auf, und bestehen keine Anzeichen für z.B. eine überhöhte Bioakkumulation ($\log K_{ow} > 3$), kann ein Umweltrisiko ausgeschlossen werden. Sollte das Verhältnis $\text{PEC/PNEC} \geq 1$ sein, bedarf es einer Verfeinerung der Daten in Phase-II B. Dieser Fall trifft direkt für die Arzneimittel Diclofenac und Erythromycin zu, allerdings bedarf es auch für die übrigen Arzneimittel nach Betrachtung der $\log K_{ow}$ -Werte (siehe Arzneimittelmonographien, Anhang A) einer Phase-II B Berechnung.

5.2.2.3 Phase II B-Berechnungen

Tabelle 22: Ergebnisse Phase II B Berechnungen, Messstelle 325

Substanz	DOSE _{ai} [mg/d]	F _{pen} [%]	E _{local} [µg/d]	F _{excreta}	F _{stp}	Faktor	PEC-Phase II B [µg/L]
Bezafibrat	600	0,200	668539200	0,4	0,25	1*	0,09
Carbamazepin	1600	0,145	484690920	0,15	1	0,37	0,67
Diclofenac	150	1,219	382007477	0,15	0,31	0,04	1,5
Ibuprofen	2400	0,336	112314586	0,01	0,1	1*	0,006
Indometacin	200	0,102	71032290	0,25	0,62	1*	0,02
Naproxen	1250	0,009	15668888	0,1	0,34	1*	0,003
Primidon	1500	0,026	228139002	0,42	1*	0,21	0,55
Propyphenazon	4000	0,008	4456928	0,01	1*	0,45	0,005
Clarithromycin	1000	0,021	105879896	0,362	0,39	1*	0,02
Clindamycin	2700	0,012	135379188	0,3	1*	1*	0,07
Erythromycin	4000	0,012	66853920	0,1	0,55	1*	0,02
Roxithromycin	300	0,076	158778060	0,5	0,3	1*	0,02
Sulfamethoxazol	4000	0,037	412265840	0,20	0,6	1*	0,13
Trimethoprim	800	0,038	254044896	0,6	0,82	1	0,11

* Keine verfügbaren Daten

Die erhaltenen PEC_{IIB}-Werte werden mit den anhand von Ökotoxizitätsdaten ermittelten PNEC-Werten ins Verhältnis gesetzt.

Tabelle 23: Ergebnisse PEC/PNEC Berechnung in Phase II B, Messstelle 325

Substanz	PEC-Phase II B [$\mu\text{g/L}$]	PNEC [$\mu\text{g/L}$]	Sicherheitsfaktor	PEC/PNEC II B [$\mu\text{g/L}$]
Bezafibrat	0,09	6000	1000	0,01
Carbamazepin	0,67	25	10	0,27
Diclofenac	1,5	1	10	15,1
Ibuprofen	0,006	3000	50	0,0001
Indometacin	0,02	5800	1000	0,004
Naproxen	0,003	32000	50	0,000004
Primidon	0,55	3213000	1000	0,0002
Propyphenazon	0,005	800	1000	0,006
Clarithromycin	0,02	2	1000	10,5
Clindamycin	0,07	100000	1000	0,001
Erythromycin	0,02	4,9	100	0,38
Roxithromycin	0,02	1000	100	0,002
Sulfamethoxazol	0,13	10	100	1,26
Trimethoprim	0,11	3000	1000	0,04

Entsprechend werden die PEC_{Sommer/Winter}-Berechnungen durchgeführt.

5.2.2.4 Saisonale Unterschiede

Tabelle 24: Saisonale Berechnung der PEC und PEC/PNEC-Quotienten, Messstelle 325

Substanz	PEC II B [$\mu\text{g/L}$]	PEC _{Sommer} II B [$\mu\text{g/L}$]	PEC _{Winter} II B [$\mu\text{g/L}$]	PEC/PNEC II B	PEC _{Sommer} /PNEC II B	PEC _{Winter} /PNEC II B
Bezafibrat	0,09	0,07	0,10	0,01	0,01	0,02
Carbamazepin	0,67	0,57	0,76	0,27	0,23	0,31
Diclofenac	1,5	1,3	1,7	15,1	12,9	17,3
Ibuprofen	0,006	0,005	0,01	0,0001	0,0001	0,0001
Indometacin	0,02	0,02	0,03	0,004	0,003	0,004
Naproxen	0,003	0,002	0,003	0,000004	0,000004	0,000005
Primidon	0,55	0,47	0,63	0,0002	0,00015	0,0002
Propyphenazon	0,005	0,004	0,01	0,006	0,005	0,007
Clarithromycin	0,02	0,02	0,02	10,5	9,0	12,0
Clindamycin	0,07	0,06	0,08	0,001	0,0006	0,001
Erythromycin	0,02	0,02	0,02	0,38	0,33	0,44
Roxithromycin	0,02	0,02	0,03	0,002	0,002	0,003
Sulfamethoxazol	0,13	0,11	0,14	1,26	1,08	1,44
Trimethoprim	0,11	0,09	0,12	0,04	0,03	0,04

Für die betrachteten Arzneimittel liegen nur die Werte für Diclofenac, Clarithromycin und Sulfamethoxazol mit einem PEC/PNEC-Verhältnis von 15,1, 12,0 bzw. 1,44 im Monitoringdurchschnitt über der Risikoschwelle von 1 und stellen somit ein potentielles Umweltrisiko dar. Bei Betrachtung der saisonalen Unterschiede in der Messstelle 325 zeigt sich, dass die Einleitung der KA Ruhleben in den Wintermonaten nur zu einer geringen Erhöhung der PEC/PNEC-Verhältnisse führt. Dies ist auf den starken Anstieg der Durchflüsse in den Wintermonaten in der Havel (325) zurückzuführen, die die höheren Konzentrationen entsprechend kompensieren (s. Durchflüsse, Anhang C, Tabelle 75 und 76).

5.2.2.5 Measured Environmental Concentrations, MEC

Die realen Belastungen der Messstellen (Measured Environmental Concentrations, MEC) können ebenso wie die PEC-Werte mit dem PNEC ins Verhältnis gesetzt werden, um somit Aussagen zur Verifizierung der theoretischen Werte zu erhalten.

Abbildung 53 zeigt einen Überblick über die im Monitoring gemessenen Konzentrationen der einzelnen Substanzen an der Messstelle 325. Die Datenreihen wurden statistisch ausgewertet. In dem Diagramm wurden die Median-, 90%-Perzentil- und Maximalwerte der einzelnen Substanzen dargestellt.

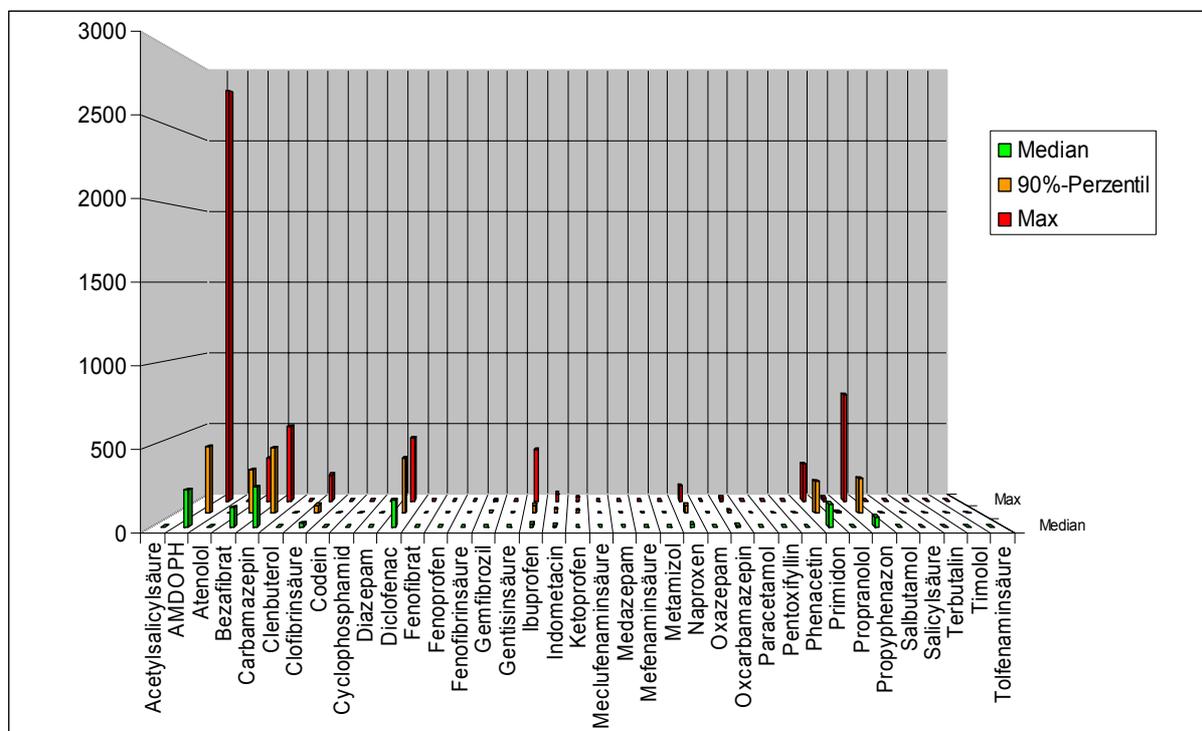


Abbildung 53: Messstelle 325; Mediane, 90%-Perzentile und Maximalwerte [ng/L]

Der Vergleich der PEC_{IIB} - mit den $MEC_{90\%}$ -Werten und damit auch der PEC- und MEC/PNEC-Verhältnisse zeigt eine gute Übereinstimmung für die Pharmaka Carbamazepin, Indometacin, Naproxen und Primidon sowie für die Antibiotika Clarithromycin, Erythromycin und Sulfamethoxazol.

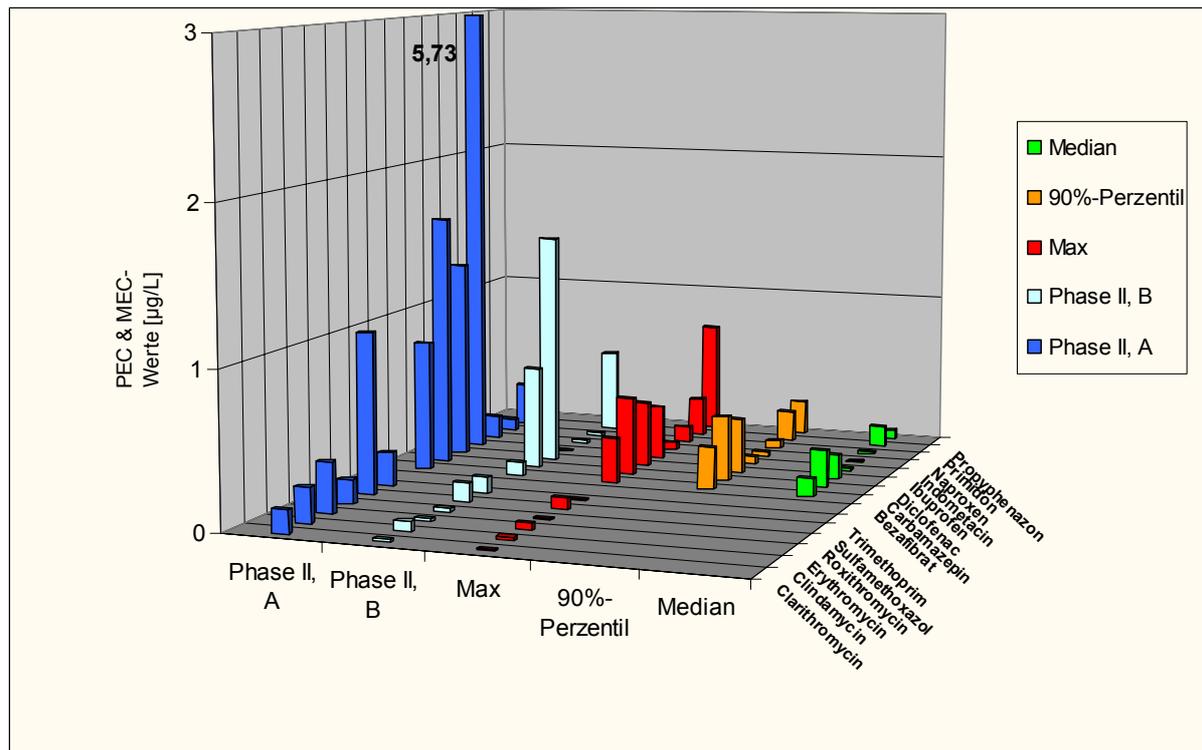


Abbildung 54: Vergleich PEC Stufe II A und B mit MEC (Median, 90%-Perzentil und Maximalwert) an der Messstelle 325

Der Unterbefund der MEC-Werte für Diclofenac lässt sich durch die unterschiedlichen Applikationsformen der Wirksubstanz und deren Entsorgungswege erklären. So wird z.B. Gel mit dem Wirkstoff Diclofenac zur Reizstrombehandlung eingesetzt. Anschließend wird das Gel mit Einwegtüchern vom Körper entfernt und gelangt somit in den Hausmüll und nicht in die kommunalen Kläranlagen [Heberer & Feldmann, 2005]. Außerdem kann es zu einem photolytischen Abbau des Diclofenac in den Oberflächengewässern kommen [Buser et al., 1998b, 1999; Bartels und Wolf von Tümping, 2007] (Kapitel 3.4).

Beim Vergleich der PEC_{IIB} mit den $MEC_{90\%}$ -Werten der Arzneimittel Bezafibrat, Clindamycin, Ibuprofen, Roxithromycin und Trimethoprim zeigen sich Abweichungen um das fünf bis Zehnfache. Es werden noch genauere Daten bezüglich der Abbauraten in Kläranlagen und in der Umwelt benötigt, um die PEC-Berechnungen entsprechend verfeinern zu können. Die großen Abweichungen zwischen den PEC und MEC-Werten können aber weitestgehend vernachlässigt werden, da die PEC- bzw. MEC/PNEC-Verhältnisse dieser Pharmaka soweit unter der Risikoschwelle von 1 liegen, dass davon auszugehen ist, dass kein potentiell Umweltisiko von diesen Stoffen ausgeht. Im Gegensatz zur $PEC_{IIB}/PNEC$ -Betrachtung von Sulfamethoxazol mit einem Quotienten von 1,26 und dem daraus

angezeigtem Umweltrisiko, ergibt sich bei der MEC/PNEC-Betrachtung nur noch ein Quotient von 0,80. Ebenfalls in dieser Größenordnung befindet sich der MEC/PNEC-Quotient von Erythromycin mit 0,84. Rein formell würden diese Quotienten nicht auf ein Umweltrisiko hindeuten. Wegen des geringen Abstandes zur Risikoschwelle sollte den beiden Antibiotika an der Messstelle 325 jedoch weiterhin Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Beim MEC/PNEC-Verhältnis von Propyphenazon zeigt sich im Gegensatz zum PEC/PNEC-Verhältnis ein nur knappes Unterschreiten der Risikoschwelle von 1. Die Diskrepanz der Propyphenazonwerte lässt sich durch die Altlastensituation (VEB Chemisch-Pharmazeutisches Werk Oranienburg) im Berliner Stadtgebiet begründen.

Tabelle 25: Vergleich PEC/PNEC und MEC/PNEC Verhältnisse, Messstelle 325

Substanz	PEC/PNEC		MEC/PNEC		
	Phase II, Stufe A	Phase II, Stufe B	Median	90%-Perzentil	Max.
Bezafibrat	0,14	0,01	0,02	0,05	0,05
Carbamazepin	0,66	0,27	0,10	0,17	0,20
Diclofenac	13	15,1	1,65	3,60	4,30
Ibuprofen	0,10	0,0001	0,0003	0,0008	0,006
Indometacin	0,03	0,004	0,0009	0,005	0,009
Naproxen	0,0001	0,000004	0,00002	0,00008	0,0002
Primidon	0,00009	0,0002	0,00004	0,00006	0,00008
Propyphenazon	0,29	0,006	0,08	0,28	0,91
Clarithromycin	75	10,5			4,00
Clindamycin	0,0023	0,001			0,0002
Erythromycin	4,7	0,38			0,84
Roxithromycin	0,02	0,002			0,0006
Sulfamethoxazol	10,5	1,26			0,80
Trimethoprim	0,07	0,04			0,003

5.2.3 Messstelle 345

5.2.3.1 Phase I-Berechnung für die im Monitoring gemessenen Verbindungen

Tabelle 26: Ergebnisse der Phase I Berechnungen

Substanz	DOSE _{ai} [mg/d]	PEC-Phase I [$\mu\text{g/L}$]
Bezafibrat	600	4,9
Carbamazepin	1600	13,2
Diclofenac	150	1,2
Ibuprofen	2400	19,7
Indometacin	200	1,6
Naproxen	1250	10,3
Primidon	1500	12,3
Propyphenazon	4000	32,9

Tabelle 27: Antibiotika Ergebnisse der Phase I Berechnungen

Substanz	DOSE _{ai} [mg/d]	PEC-Phase I [$\mu\text{g/L}$]
Clarithromycin	1000	8,2
Clindamycin	2700	22,2
Erythromycin	4000	32,9
Roxithromycin	300	2,5
Sulfamethoxazol	4000	32,9
Trimethoprim	800	6,6

Für alle Verbindungen wurde der Trigger von 0,01 $\mu\text{g/L}$ überschritten, daher ist es erforderlich eine PEC-Berechnung in der Phase II A durchzuführen.

5.2.3.2 Phase II A-Berechnungen für die im Monitoring gemessenen Verbindungen

Tabelle 28: Ergebnisse der PEC Berechnung in Phase II A, Messstelle 345

Substanz	DOSE _{ai} [mg/d]	CON _{ai} * [mg/a]	F _{pen} [%]	PEC-Phase II A [µg/L]
Bezafibrat	600	818114809	0,200	0,98
Carbamazepin	1600	1585682478	0,145	1,90
Diclofenac	150	1250573666	1,219	1,50
Ibuprofen	2400	5507766057	0,336	6,61
Indometacin	200	140408720	0,102	0,17
Naproxen	1250	80500999	0,009	0,10
Primidon	1500	222781836	0,026	0,27
Propyphenazon	4000	219037603	0,008	0,26
Clarithromycin	1000	140408720	0,021	0,17
Clindamycin	2700	219037603	0,012	0,26
Erythromycin	4000	318259765	0,012	0,38
Roxithromycin	300	157257766	0,076	0,19
Sulfamethoxazol	4000	1005326435	0,037	1,21
Trimethoprim	800	207804906	0,038	0,25

* Berliner Verbrauchsdaten wurden von der Firma Asyx Geopharma Information Services für das Jahr 2001 ermittelt

Die erhaltenen PEC_{IIA}-Werte werden mit den anhand von Ökotoxizitätsdaten ermittelten PNEC-Werten ins Verhältnis gesetzt.

Tabelle 29: Ergebnisse PEC/PNEC Berechnung in Phase II A, Messstelle 345

Substanz	PEC-Phase II A [$\mu\text{g/L}$]	PNEC [$\mu\text{g/L}$]	Sicherheitsfaktor	PEC/PNEC II A [$\mu\text{g/L}$]
Bezafibrat	0,98	6000	1000	0,16
Carbamazepin	1,90	25	10	0,76
Diclofenac	1,50	1	10	15,0
Ibuprofen	6,61	3000	50	0,11
Indometacin	0,17	5800	1000	0,03
Naproxen	0,10	32000	50	0,0002
Primidon	0,27	3213000	1000	0,00008
Propyphenazon	0,26	800	1000	0,33
Clarithromycin	0,17	2	1000	85
Clindamycin	0,26	100000	1000	0,003
Erythromycin	0,38	4,9	100	7,76
Roxithromycin	0,19	1000	100	0,02
Sulfamethoxazol	1,21	10	100	12,1
Trimethoprim	0,25	3000	1000	0,08

Weist das PEC/PNEC-Verhältnis für eine bestimmte Substanz einen Wert von <1 auf, und bestehen keine Anzeichen für z.B. eine überhöhte Bioakkumulation ($\log K_{ow} > 3$), kann ein Umweltrisiko ausgeschlossen werden. Sollte das Verhältnis $\text{PEC/PNEC} \geq 1$ sein, bedarf es einer Verfeinerung der Daten in Phase-II B. Dieser Fall trifft direkt für die Arzneimittel Diclofenac und Erythromycin zu, allerdings bedarf es auch für die übrigen Arzneimittel nach Betrachtung der $\log K_{ow}$ -Werte (siehe Arzneimittelmonographien, Anhang A) einer Phase-II B Berechnung.

5.2.3.3 Phase II B-Berechnungen

Tabelle 30: Ergebnisse Phase II B Berechnungen, Messstelle 345

Substanz	DOSE _{ai} [mg/d]	F _{pen} [%]	E _{local} [µg/d]	F _{excreta}	F _{stp}	Faktor	PEC-Phase II B [µg/L]
Bezafibrat	600	0,200	898615680	0,4	0,25	1*	0,10
Carbamazepin	1600	0,145	651496368	0,15	1	0,37	0,77
Diclofenac	150	1,219	513474616	0,15	0,31	0,04	1,75
Ibuprofen	2400	0,336	150967434	0,01	0,1	1*	0,007
Indometacin	200	0,102	95477916	0,25	0,62	1*	0,03
Naproxen	1250	0,009	21061305	0,1	0,34	1*	0,003
Primidon	1500	0,026	306652601	0,42	1*	0,21	0,64
Propyphenazon	4000	0,008	5990771	0,01	1*	0,45	0,006
Clarithromycin	1000	0,021	142318258	0,362	0,39	1*	0,02
Clindamycin	2700	0,012	181969675	0,3	1*	1*	0,08
Erythromycin	4000	0,012	89861568	0,1	0,55	1*	0,02
Roxithromycin	300	0,076	213421224	0,5	0,3	1*	0,03
Sulfamethoxazol	4000	0,037	554146336	0,20	0,6	1*	0,15
Trimethoprim	800	0,038	341473958	0,6	0,82	1	0,12

* Keine verfügbaren Daten

Die erhaltenen PEC_{IIB}-Werte werden mit den anhand von Ökotoxizitätsdaten ermittelten PNEC-Werten in Verhältnis gesetzt.

Tabelle 31: Ergebnisse PEC/PNEC Berechnung in Phase II B, Messstelle 345

Substanz	PEC-Phase II B [$\mu\text{g/L}$]	PNEC [$\mu\text{g/L}$]	Sicherheitsfaktor	PEC/PNEC II B [$\mu\text{g/L}$]
Bezafibrat	0,10	6000	1000	0,02
Carbamazepin	0,77	25	10	0,31
Diclofenac	1,75	1	10	17,5
Ibuprofen	0,007	3000	50	0,0001
Indometacin	0,03	5800	1000	0,004
Naproxen	0,003	32000	50	0,000005
Primidon	0,64	3213000	1000	0,0002
Propyphenazon	0,006	800	1000	0,007
Clarithromycin	0,02	2	1000	12,2
Clindamycin	0,08	100000	1000	0,001
Erythromycin	0,02	4,9	100	0,44
Roxithromycin	0,03	1000	100	0,003
Sulfamethoxazol	0,15	10	100	1,46
Trimethoprim	0,12	3000	1000	0,04

Für die betrachteten Arzneimittel liegen wie an der Messstelle 325 nur die Werte für Diclofenac, Clarithromycin und Sulfamethoxazol mit einem PEC/PNEC-Verhältnis von 17,5, 12,2 bzw. 1,46 im Monitoringdurchschnitt über der Risikoschwelle von 1 und stellen somit ein potentielles Risiko für die Umwelt an der Messstelle 345 dar.

Auf eine saisonale Betrachtung wird an dieser Stelle verzichtet, da die Messstelle 345 als Endpunkt der Fließgewässer des Berliner Stadtgebiets unabhängig von dem Punkt der Einleitung der KA Ruhleben von der Gesamtheit der Abwässer aller Berliner Kläranlagen beeinflusst wird.

5.2.3.4 Measured Environmental Concentrations, MEC

Die realen Belastungen an der Messstelle 345 (MEC-Werte) werden mit dem jeweiligen PNEC ins Verhältnis gesetzt, um somit Aussagen zur Verifizierung der theoretischen PEC-Werte zu erhalten.

Abbildung 55 zeigt einen Überblick über die im Monitoring gemessenen Konzentrationen der einzelnen Substanzen an der Messstelle 345. Die Datenreihen wurden statistisch ausgewertet. In dem Diagramm wurden die Median-, 90%-Perzentil- und Maximalwerte der einzelnen Substanzen dargestellt.

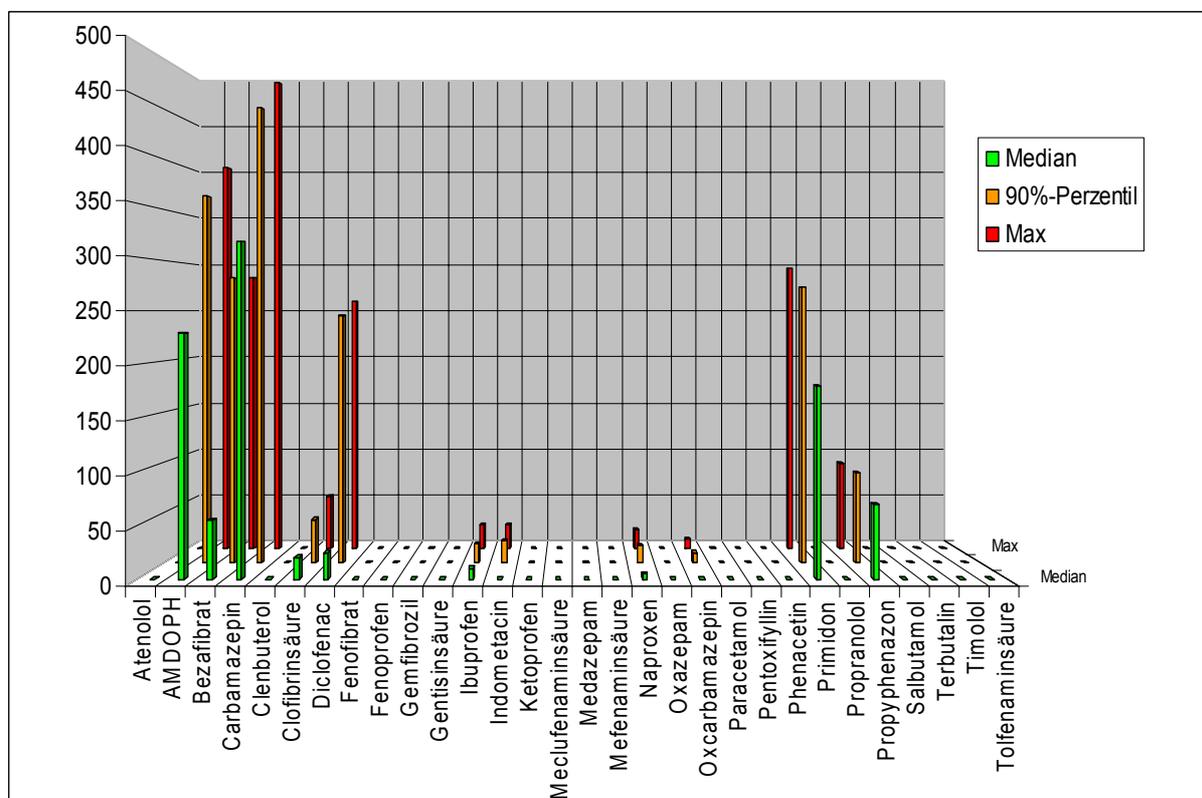


Abbildung 55: Messstelle 345; Mediane, 90%-Perzentile und Maximalwerte [ng/L]

Der Vergleich der PEC_{IIB} - mit den $MEC_{90\%}$ -Werten und damit auch der PEC- und MEC/PNEC-Verhältnisse zeigt eine gute Übereinstimmung für die Pharmaka Bezafibrat, Carbamazepin, Ibuprofen, Indometacin, Naproxen und Primidon sowie für die Antibiotika Clindamycin, Erythromycin und Sulfamethoxazol.

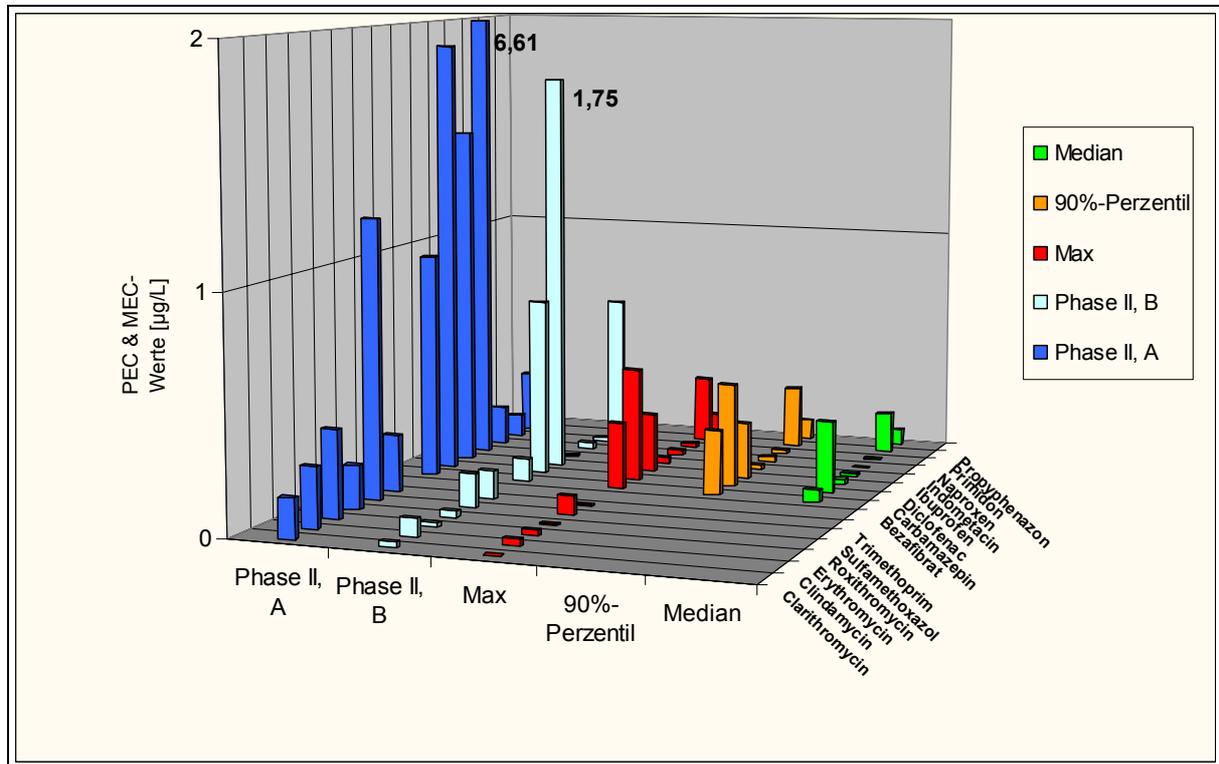


Abbildung 56: Vergleich PEC Stufe II A und B mit MEC (Median, 90%-Perzentil und Maximalwert) an der Messstelle 345

Es ergibt sich ein ähnliches Bild wie bei der Messstelle 325. Sowohl Diclofenac als auch Clarithromycin weisen bei den MEC/PNEC-Betrachtungen mit Quotienten von 2,60 bzw. 1,50 ein potentielles Risiko für die Umwelt auf. Auch wenn diese um den Faktor 6-8 geringer ausfallen als die Quotienten der PEC/PNEC-Betrachtungen.

Ein Umweltrisiko ausgehend von Sulfamethoxazol nach der PEC/PNEC-Betrachtung (1,46) konnte nach der MEC/PNEC-Betrachtungen mit einem Quotienten von 0,85 nicht mehr bestätigt werden.

Für die übrigen Substanzen ergaben sich mit Quotienten weit unter der Risikoschwelle von 1 keine Anzeichen für ein potentielles Umweltrisiko an der Messstelle 345. Der Einfluss der Altlastensituation in Bezug auf Propyphenazon ist an der Messstelle 345 vernachlässigbar und führt auch zu keiner Erhöhung der MEC-Werte gegenüber den PEC-Werten.

Tabelle 32: Vergleich PEC/PNEC und MEC/PNEC Verhältnisse, Messstelle 345

Substanz	PEC/PNEC		MEC/PNEC		
	Phase II, Stufe A	Phase II, Stufe B	Median	90%-Perzentil	Max.
Bezafibrat	0,16	0,02	0,01	0,05	0,05
Carbamazepin	0,76	0,31	0,13	0,18	0,20
Diclofenac	15,0	17,5	0,25	2,45	2,60
Ibuprofen	0,11	0,0001	0,0002	0,0003	0,0003
Indometacin	0,03	0,004	0	0,004	0,004
Naproxen	0,0002	0,000005	0,00001	0,00003	0,00003
Primidon	0,00008	0,0002	0,00006	0,00009	0,00009
Propyphenazon	0,33	0,007	0,09	0,11	0,11
Clarithromycin	85	12,2			1,50
Clindamycin	0,003	0,001			0,0003
Erythromycin	7,76	0,44			0,51
Roxithromycin	0,02	0,003			0,0005
Sulfamethoxazol	12,1	1,46			0,85
Trimethoprim	0,08	0,04			0,002

5.2.4 Messstelle 355

5.2.4.1 Phase I-Berechnung für die im Monitoring gemessenen Verbindungen

Tabelle 33: Ergebnisse der Phase I Berechnungen

Substanz	DOSE _{ai} [mg/d]	PEC-Phase I [µg/L]
Bezafibrat	600	16,3
Carbamazepin	1600	43,5
Diclofenac	150	4,1
Ibuprofen	2400	65,2
Indometacin	200	5,4
Naproxen	1250	34,0
Primidon	1500	40,8
Propyphenazon	4000	108,7

Tabelle 34: Antibiotika Ergebnisse der Phase I Berechnungen

Substanz	DOSE _{ai} [mg/d]	PEC-Phase I [µg/L]
Clarithromycin	1000	27,2
Clindamycin	2700	73,4
Erythromycin	4000	108,7
Roxithromycin	300	8,2
Sulfamethoxazol	4000	108,7
Trimethoprim	800	21,7

Für alle Verbindungen wurde der Trigger von 0,01 µg/L überschritten, daher ist es erforderlich eine PEC-Berechnung in der Phase II A durchzuführen.

5.2.4.2 Phase II A-Berechnungen für die im Monitoring gemessenen Verbindungen

Tabelle 35: Ergebnisse der PEC Berechnung in Phase II A, Messstelle 355

Substanz	DOSE _{ai} [mg/d]	CON _{ai} * [mg/a]	F _{pen} [%]	PEC-Phase II A [µg/L]
Bezafibrat	600	198189842	0,200	3,27
Carbamazepin	1600	384134546	0,145	6,34
Diclofenac	150	302953809	1,219	5,00
Ibuprofen	2400	1334266627	0,336	22,0
Indometacin	200	34014275	0,102	0,56
Naproxen	1250	19501518	0,009	0,32
Primidon	1500	53969316	0,026	0,89
Propyphenazon	4000	53062269	0,008	0,88
Clarithromycin	1000	34014275	0,021	0,56
Clindamycin	2700	53062269	0,012	0,88
Erythromycin	4000	77099023	0,012	1,27
Roxithromycin	300	38095988	0,076	0,63
Sulfamethoxazol	4000	243542209	0,037	4,02
Trimethoprim	800	50341127	0,038	0,83

* Berliner Verbrauchsdaten wurden von der Firma Asyx Geopharma Information Services für das Jahr 2001 ermittelt

Die erhaltenen PEC_{IIA}-Werte werden mit den anhand von Ökotoxizitätsdaten ermittelten PNEC-Werten ins Verhältnis gesetzt.

Tabelle 36: Ergebnisse PEC/PNEC Berechnung in Phase II A, Messstelle 355

Substanz	PEC-Phase II A [$\mu\text{g/L}$]	PNEC [$\mu\text{g/L}$]	Sicherheitsfaktor	PEC/PNEC II A [$\mu\text{g/L}$]
Bezafibrat	3,27	6000	1000	0,55
Carbamazepin	6,34	25	10	2,54
Diclofenac	5,00	1	10	50,0
Ibuprofen	22,0	3000	50	0,37
Indometacin	0,56	5800	1000	0,10
Naproxen	0,32	32000	50	0,001
Primidon	0,89	3213000	1000	0,0003
Propyphenazon	0,88	800	1000	1,10
Clarithromycin	0,56	2	1000	280
Clindamycin	0,88	100000	1000	0,01
Erythromycin	1,27	4,9	100	25,9
Roxithromycin	0,63	1000	100	0,06
Sulfamethoxazol	4,02	10	100	40,2
Trimethoprim	0,83	3000	1000	0,28

Weist das PEC/PNEC-Verhältnis für eine bestimmte Substanz einen Wert von <1 auf, und bestehen keine Anzeichen für z.B. eine überhöhte Bioakkumulation ($\log K_{ow} > 3$), kann ein Umweltrisiko ausgeschlossen werden. Sollte das Verhältnis $\text{PEC/PNEC} \geq 1$ sein, bedarf es einer Verfeinerung der Daten in Phase-II B. Dieser Fall trifft direkt für die Arzneimittel Diclofenac und Erythromycin zu, allerdings bedarf es auch für die übrigen Arzneimittel nach Betrachtung der $\log K_{ow}$ -Werte (siehe Arzneimittelmonographien, Anhang A) einer Phase-II B Berechnung.

5.2.4.3 Phase II B-Berechnungen

Tabelle 37: Ergebnisse Phase II B Berechnungen, Messstelle 355

Substanz	DOSE _{ai} [mg/d]	F _{pen} [%]	E _{local} [µg/d]	F _{excreta}	F _{stp}	Faktor	PEC-Phase II B [µg/L]
Bezafibrat	600	0,200	217691040	0,4	0,25	1*	0,33
Carbamazepin	1600	0,145	157826004	0,15	1	0,37	2,56
Diclofenac	150	1,219	124390021	0,15	0,31	0,04	5,78
Ibuprofen	2400	0,336	36572095	0,01	0,1	1*	0,02
Indometacin	200	0,102	23129673	0,25	0,62	1*	0,09
Naproxen	1250	0,009	5102134	0,1	0,34	1*	0,01
Primidon	1500	0,026	74287067	0,42	1*	0,21	2,12
Propyphenazon	4000	0,008	1451274	0,01	1*	0,45	0,02
Clarithromycin	1000	0,021	34476818	0,362	0,39	1*	0,08
Clindamycin	2700	0,012	44082436	0,3	1*	1*	0,26
Erythromycin	4000	0,012	21769104	0,1	0,55	1*	0,07
Roxithromycin	300	0,076	51701622	0,5	0,3	1*	0,09
Sulfamethoxazol	4000	0,037	134242808	0,20	0,6	1*	0,48
Trimethoprim	800	0,038	82722595	0,6	0,82	1	0,41

* Keine verfügbaren Daten

Die erhaltenen PEC_{IIB}-Werte werden mit den anhand von Ökotoxizitätsdaten ermittelten PNEC-Werten in Verhältnis gesetzt.

Tabelle 38: Ergebnisse PEC/PNEC Berechnung in Phase II B, Messstelle 355

Substanz	PEC-Phase II B [$\mu\text{g/L}$]	PNEC [$\mu\text{g/L}$]	Sicherheitsfaktor	PEC/PNEC II B [$\mu\text{g/L}$]
Bezafibrat	0,33	6000	1000	0,05
Carbamazepin	2,56	25	10	1,02
Diclofenac	5,78	1	10	57,8
Ibuprofen	0,02	3000	50	0,0004
Indometacin	0,09	5800	1000	0,01
Naproxen	0,01	32000	50	0,00002
Primidon	2,12	3213000	1000	0,0007
Propyphenazon	0,02	800	1000	0,02
Clarithromycin	0,08	2	1000	40,3
Clindamycin	0,26	100000	1000	0,003
Erythromycin	0,07	4,9	100	1,46
Roxithromycin	0,09	1000	100	0,01
Sulfamethoxazol	0,48	10	100	4,83
Trimethoprim	0,41	3000	1000	0,14

Entsprechend werden die PEC_{Sommer/Winter}-Berechnungen durchgeführt.

5.2.4.4 Saisonale Unterschiede

Tabelle 39: Saisonale Berechnung der PEC und PEC/PNEC-Quotienten, Messstelle 355

Substanz	PEC II B [$\mu\text{g/L}$]	PEC _{Sommer} II B [$\mu\text{g/L}$]	PEC _{Winter} II B [$\mu\text{g/L}$]	PEC/PNEC II B	PEC _{Sommer} /PNEC II B	PEC _{Winter} /PNEC II B
Bezafibrat	0,33	0,50	0,27	0,05	0,08	0,04
Carbamazepin	2,56	3,92	2,10	1,02	1,57	0,84
Diclofenac	5,78	8,86	4,74	57,8	88,6	47,4
Ibuprofen	0,02	0,03	0,02	0,0004	0,0006	0,0003
Indometacin	0,09	0,13	0,07	0,01	0,02	0,01
Naproxen	0,01	0,02	0,01	0,00002	0,00002	0,00001
Primidon	2,12	3,25	1,74	0,0007	0,001	0,0005
Propyphenazon	0,02	0,03	0,02	0,02	0,04	0,02
Clarithromycin	0,08	0,12	0,07	40,3	61,8	33,1
Clindamycin	0,26	0,41	0,22	0,003	0,004	0,002
Erythromycin	0,07	0,11	0,06	1,46	2,24	1,20
Roxithromycin	0,09	0,14	0,08	0,01	0,01	0,01
Sulfamethoxazol	0,48	0,74	0,40	4,83	7,4	3,96
Trimethoprim	0,41	0,62	0,33	0,14	0,21	0,11

Aufgrund der niedrigen Durchflussraten an der Messstelle 355 und den sich daraus ergebenden kleineren „Dilution“-Faktoren (Kapitel 3.6.1) lassen sich deutlich höhere PEC-Werte als für die Messstellen 325 und 345 berechnen. Für die Arzneimittel Diclofenac, Clarithromycin und Sulfamethoxazol, deren potentiell Umweltisiko auch schon für die Messstellen 325 und 345 ermittelt wurde, ergeben sich dadurch um ca. ein dreifaches höhere PEC/PNEC-Quotienten. Zusätzlich zu diesen drei Arzneimitteln konnte ein potentiell Umweltisiko ganzjährig auch für Erythromycin mit einem PEC/PNEC-Quotienten zwischen 1,20 im Sommer und 2,24 in den Wintermonaten festgestellt werden. Ausgehend von Carbamazepin ließ sich ein Umweltisiko an der Messstelle 355 nur in den Sommermonaten mit einem PEC/PNEC-Quotienten von 1,57 ableiten. In den Wintermonaten dagegen wurde die Risikoschwelle von 1 mit einem Quotienten von 0,84 knapp unterschritten.

5.2.4.5 Measured Environmental Concentrations, MEC

Die realen Belastungen an der Messstelle 355 (MEC-Werte) werden mit dem jeweiligen PNEC ins Verhältnis gesetzt, um somit Aussagen zur Verifizierung der theoretischen PEC-Werte zu erhalten.

Abbildung 57 zeigt einen Überblick über die im Monitoring gemessenen Konzentrationen der einzelnen Substanzen an der Messstelle 355. Die Datenreihen wurden statistisch ausgewertet. In dem Diagramm wurden die Median-, 90%-Perzentil- und Maximalwerte der einzelnen Substanzen dargestellt.

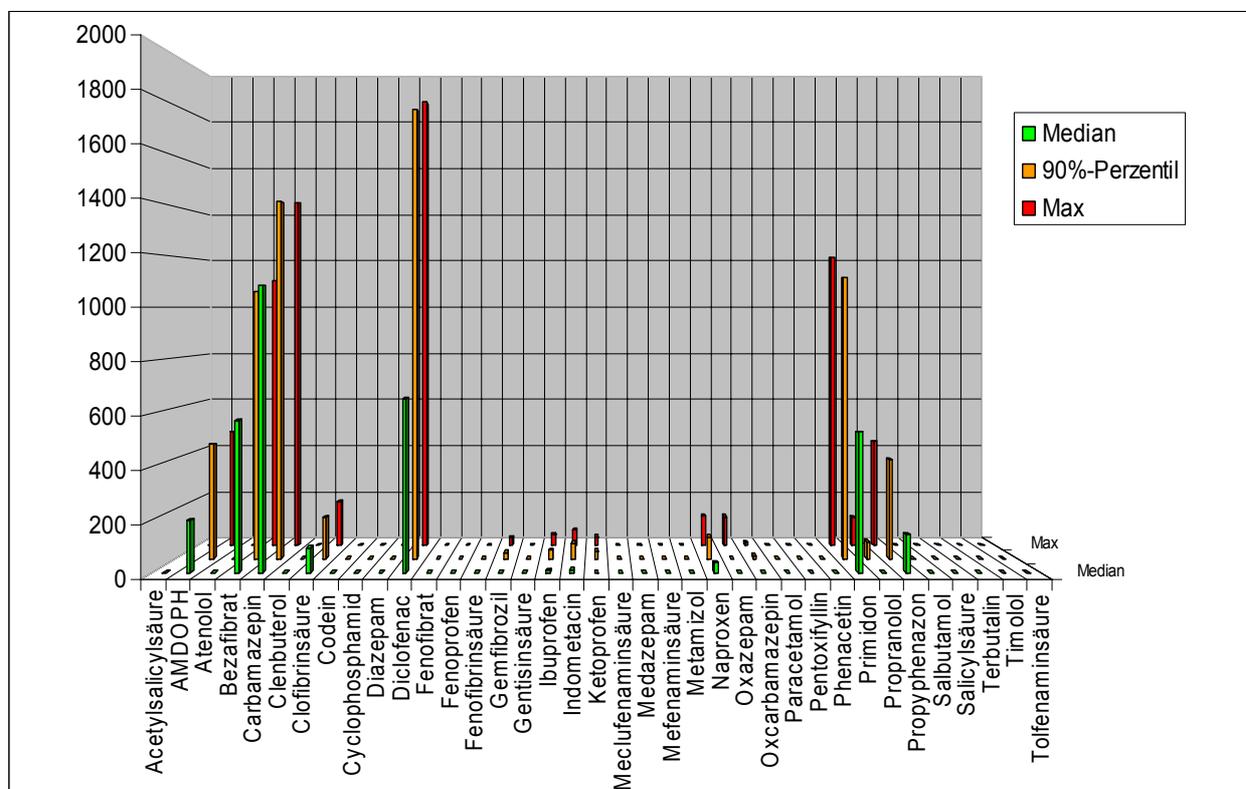


Abbildung 57: Messstelle 355; Mediane, 90%-Perzentile und Maximalwerte [ng/L]

Der Vergleich der PEC_{IIB} - mit den $MEC_{90\%}$ -Werten und damit auch der PEC- und MEC/PNEC-Verhältnisse zeigt eine gute Übereinstimmung für die Pharmaka Bezafibrat, Carbamazepin, Ibuprofen, Indometacin, Naproxen und Primidon sowie für die Antibiotika Clarithromycin, Clindamycin, Roxithromycin, Sulfamethoxazol und Trimethoprim.

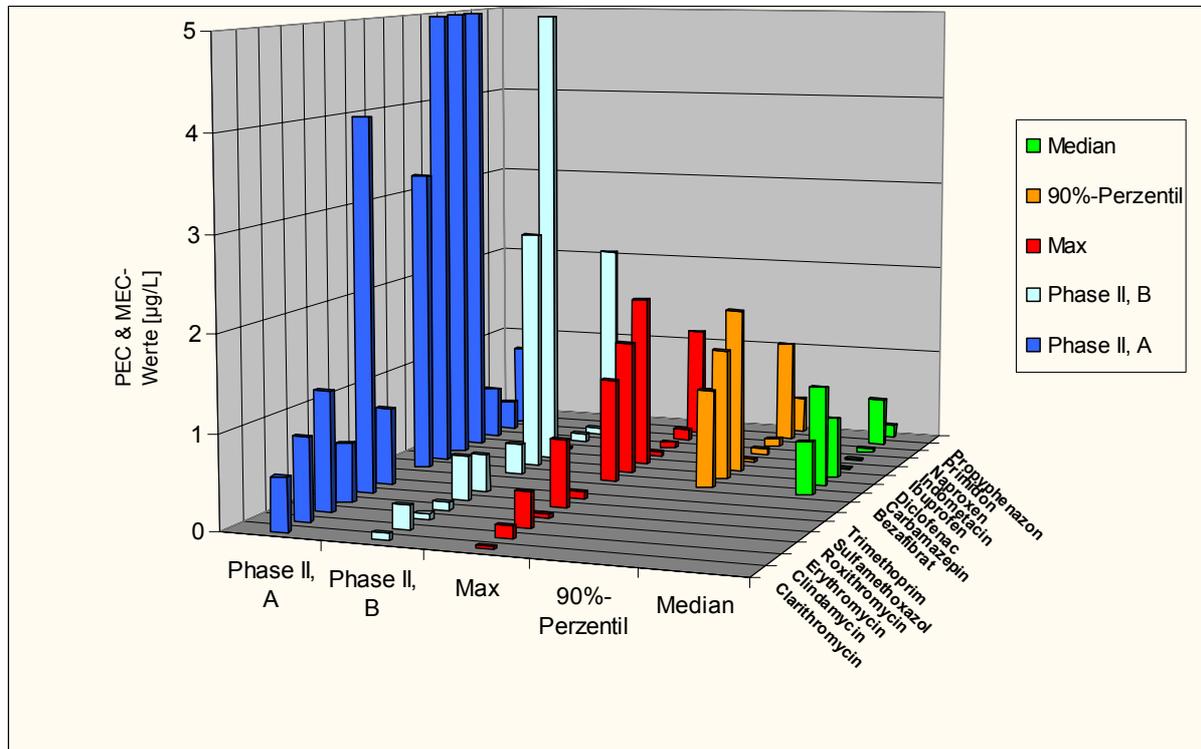


Abbildung 58: Vergleich PEC Stufe II A und B mit MEC (Median, 90%-Perzentil und Maximalwert) an der Messstelle 355

Die MEC/PNEC-Betrachtungen bestätigen ein potentielles Umweltrisiko ausgehend von den Arzneimitteln Diclofenac, Clarithromycin, Erythromycin und Sulfamethoxazol an der Messstelle 355, wobei der MEC/PNEC-Quotient von Erythromycin mit 7,65 deutlich gegenüber dem PEC/PNEC-Quotienten von 1,46 erhöht ist. Dies zeigt eine ökotoxikologische Relevanz, die nach den Betrachtungen der Messstellen 325 und 345 für Erythromycin noch nicht erkennbar war.

Den PEC_{IIB} /PNEC-Berechnungen für die Messstelle 355 zufolge ergäbe sich für Carbamazepin ein potentielles Umweltrisiko. Dieses kann jedoch nicht von den $MEC_{90\%}$ /PNEC-Berechnungen bestätigt werden. Sie unterschreitet mit einem Wert von **0,57** die Risikoschwelle von 1.

Tabelle 40: Vergleich PEC/PNEC und MEC/PNEC Verhältnisse, Messstelle 355

Substanz	PEC/PNEC		MEC/PNEC		
	Phase II, Stufe A	Phase II, Stufe B	Median	90%-Perzentil	Max.
Bezafibrat	0,55	0,05	0,10	0,18	0,19
Carbamazepin	2,54	1,02	0,43	0,57	0,58
Diclofenac	50,0	57,8	6,55	17,9	18,6
Ibuprofen	0,37	0,0004	0,0002	0,0006	0,0008
Indometacin	0,10	0,01	0,003	0,011	0,011
Naproxen	0,001	0,00002	0,00006	0,0001	0,0002
Primidon	0,0003	0,0007	0,0002	0,0003	0,0004
Propyphenazon	1,10	0,02	0,18	0,49	0,54
Clarithromycin	280	40,3			16,5
Clindamycin	0,01	0,003			0,001
Erythromycin	25,9	1,46			7,65
Roxithromycin	0,06	0,01			0,005
Sulfamethoxazol	40,2	4,83			7,25
Trimethoprim	0,28	0,14			0,03

5.2.5 Messstelle 430

5.2.5.1 Phase I-Berechnung für die im Monitoring gemessenen Verbindungen

Tabelle 41: Ergebnisse der Phase I Berechnungen

Substanz	DOSE _{ai} [mg/d]	PEC-Phase I [$\mu\text{g/L}$]
Bezafibrat	600	17,0
Carbamazepin	1600	45,5
Diclofenac	150	4,3
Ibuprofen	2400	68,2
Indometacin	200	5,7
Naproxen	1250	35,5
Primidon	1500	42,6
Propyphenazon	4000	113,6

Tabelle 42: Antibiotika Ergebnisse der Phase I Berechnungen

Substanz	DOSE _{ai} [mg/d]	PEC-Phase I [$\mu\text{g/L}$]
Clarithromycin	1000	28,4
Clindamycin	2700	76,7
Erythromycin	4000	113,6
Roxithromycin	300	8,5
Sulfamethoxazol	4000	113,6
Trimethoprim	800	22,7

Für alle Verbindungen wurde der Trigger von 0,01 $\mu\text{g/L}$ überschritten, daher ist es erforderlich eine PEC-Berechnung in der Phase II durchzuführen.

5.2.5.2 Phase II A-Berechnungen für die im Monitoring gemessenen Verbindungen

Tabelle 43: Ergebnisse der PEC Berechnung in Phase II A, Messstelle 430

Substanz	DOSE _{ai} [mg/d]	CON _{ai} * [mg/a]	F _{pen} [%]	PEC-Phase II A [µg/L]
Bezafibrat	600	805445189	0,200	3,34
Carbamazepin	1600	1560328907	0,145	6,48
Diclofenac	150	1229290418	1,219	5,10
Ibuprofen	2400	5418432109	0,336	22,5
Indometacin	200	137233816	0,102	0,57
Naproxen	1250	78646243	0,009	0,33
Primidon	1500	218364605	0,022	0,91
Propyphenazon	4000	215811969	0,008	0,90
Clarithromycin	1000	138734078	0,021	0,58
Clindamycin	2700	216280943	0,012	0,90
Erythromycin	4000	312759115	0,012	1,30
Roxithromycin	300	153850167	0,076	0,64
Sulfamethoxazol	4000	988522867	0,037	4,10
Trimethoprim	800	204477946	0,038	0,85

* Berliner Verbrauchsdaten wurden von der Firma Asyx Geopharma Information Services für das Jahr 2001 ermittelt

Die erhaltenen PEC_{IIA}-Werte werden mit den anhand von Ökotoxizitätsdaten ermittelten PNEC-Werten in Verhältnis gesetzt.

Tabelle 44: Ergebnisse PEC/PNEC Berechnung in Phase II A, Messstelle 430

Substanz	PEC-Phase II A [$\mu\text{g/L}$]	PNEC [$\mu\text{g/L}$]	Sicherheitsfaktor	PEC/PNEC II A [$\mu\text{g/L}$]
Bezafibrat	3,34	6000	1000	0,56
Carbamazepin	6,48	25	10	2,59
Diclofenac	5,10	1	10	51,0
Ibuprofen	22,5	3000	50	0,38
Indometacin	0,57	5800	1000	0,10
Naproxen	0,33	32000	50	0,0005
Primidon	0,91	3213000	1000	0,0003
Propyphenazon	0,90	800	1000	1,13
Clarithromycin	0,58	2	1000	290
Clindamycin	0,90	100000	1000	0,009
Erythromycin	1,30	4,9	100	26,5
Roxithromycin	0,64	1000	100	0,06
Sulfamethoxazol	4,10	10	100	41,0
Trimethoprim	0,85	3000	1000	0,28

Weist das PEC/PNEC-Verhältnis für eine bestimmte Substanz einen Wert von <1 auf, und bestehen keine Anzeichen für z.B. eine überhöhte Bioakkumulation ($\log K_{ow} > 3$), kann ein Umweltrisiko ausgeschlossen werden. Sollte das Verhältnis $\text{PEC/PNEC} \geq 1$ sein, bedarf es einer Verfeinerung der Daten in Phase-II B. Dieser Fall trifft direkt für die Arzneimittel Carbamazepin, Diclofenac und Erythromycin zu, allerdings bedarf es auch für die übrigen Arzneimittel nach Betrachtung der $\log K_{ow}$ -Werte (siehe Arzneimittelmonographien, Anhang A) einer Phase-II B Berechnung.

5.2.5.3 Phase II B-Berechnungen

Tabelle 45: Ergebnisse Phase II B Berechnungen, Messstelle 430

Substanz	DOSE _{ai} [mg/d]	F _{pen} [%]	E _{local} [µg/d]	F _{excreta}	F _{stp}	Faktor	PEC-Phase II B [µg/L]
Bezafibrat	600	0,200	883918080	0,4	0,25	1*	0,34
Carbamazepin	1600	0,145	640840608	0,15	1	0,37	2,67
Diclofenac	150	1,219	505076315	0,15	0,31	0,04	6,04
Ibuprofen	2400	0,336	148498237	0,01	0,1	1*	0,02
Indometacin	200	0,102	93916296	0,25	0,62	1*	0,09
Naproxen	1250	0,009	20716830	0,1	0,34	1*	0,01
Primidon	1500	0,022	255231346	0,42	1*	0,21	1,88
Propyphenazon	4000	0,008	5892787	0,01	1*	0,45	0,02
Clarithromycin	1000	0,021	139990526	0,362	0,39	1*	0,08
Clindamycin	2700	0,012	178993411	0,3	1*	1*	0,28
Erythromycin	4000	0,012	88391808	0,1	0,55	1*	0,08
Roxithromycin	300	0,076	209930544	0,5	0,3	1*	0,10
Sulfamethoxazol	4000	0,037	545082816	0,20	0,6	1*	0,50
Trimethoprim	800	0,038	335888870	0,6	0,82	1	0,42

* Keine verfügbaren Daten

Die erhaltenen PEC_{IIB}-Werte werden mit den anhand von Ökotoxizitätsdaten ermittelten PNEC-Werten ins Verhältnis gesetzt.

Tabelle 46: Ergebnisse PEC/PNEC Berechnung in Phase II B, Messstelle 430

Substanz	PEC-Phase II B [$\mu\text{g/L}$]	PNEC [$\mu\text{g/L}$]	Sicherheitsfaktor	PEC/PNEC II B [$\mu\text{g/L}$]
Bezafibrat	0,34	6000	1000	0,06
Carbamazepin	2,67	25	10	1,07
Diclofenac	6,04	1	10	60,4
Ibuprofen	0,02	3000	50	0,0004
Indometacin	0,09	5800	1000	0,02
Naproxen	0,01	32000	50	0,00002
Primidon	1,88	3213000	1000	0,0006
Propyphenazon	0,02	800	1000	0,03
Clarithromycin	0,08	2	1000	42,1
Clindamycin	0,28	100000	1000	0,003
Erythromycin	0,08	4,9	100	1,53
Roxithromycin	0,10	1000	100	0,01
Sulfamethoxazol	0,50	10	100	5,05
Trimethoprim	0,42	3000	1000	0,14

Entsprechend werden die PEC_{Sommer/Winter}-Berechnungen durchgeführt.

5.2.5.4 Saisonale Unterschiede

Tabelle 47: Saisonale Berechnung der PEC und PEC/PNEC-Quotienten, Messstelle 430

Substanz	PEC II B [$\mu\text{g/L}$]	PEC _{Sommer} II B [$\mu\text{g/L}$]	PEC _{Winter} II B [$\mu\text{g/L}$]	PEC/PNEC II B	PEC _{Sommer} /PNEC II B	PEC _{Winter} /PNEC II B
Bezafibrat	0,34	0,54	0,26	0,06	0,09	0,04
Carbamazepin	2,67	4,20	2,03	1,07	1,68	0,81
Diclofenac	6,04	9,49	4,58	60,4	94,9	45,8
Ibuprofen	0,02	0,04	0,02	0,0004	0,0006	0,0003
Indometacin	0,09	0,14	0,07	0,02	0,02	0,01
Naproxen	0,01	0,02	0,01	0,00002	0,00003	0,00001
Primidon	1,88	2,95	1,42	0,0006	0,0009	0,0004
Propyphenazon	0,02	0,03	0,02	0,03	0,04	0,02
Clarithromycin	0,08	0,13	0,06	42,1	66,2	31,9
Clindamycin	0,28	0,43	0,21	0,003	0,004	0,002
Erythromycin	0,08	0,12	0,06	1,53	2,41	1,16
Roxithromycin	0,10	0,15	0,07	0,01	0,02	0,007
Sulfamethoxazol	0,50	0,79	0,38	5,05	7,93	3,83
Trimethoprim	0,42	0,67	0,32	0,14	0,22	0,11

Da der Teltowkanal (430) mit seinen Arzneimittelfrachten direkt den kleinen Wannsee beeinflusst (Anhang C, Tabelle 80), zeigt sich demzufolge auch ein Bild bei den PEC/PNEC-Betrachtungen analog der Messstelle 355. Ein potentielles Umweltrisiko in der Messstelle 430 konnte ganzjährig mit ähnlich hohen PEC/PNEC-Quotienten für die Arzneimittel Carbamazepin, Diclofenac, Clarithromycin, Erythromycin und Sulfamethoxazol ermittelt werden. Ausgehend von Carbamazepin ließ sich ein Umweltrisiko an der Messstelle 430 nur in den Sommermonaten mit einem PEC/PNEC-Quotienten von 1,68 ableiten. In den Wintermonaten dagegen wurde die Risikoschwelle von 1 mit einem Quotienten von 0,81 knapp unterschritten.

5.2.5.5 Measured Environmental Concentrations, MEC

Die realen Belastungen an der Messstelle 430 (MEC-Werte) werden mit dem jeweiligen PNEC ins Verhältnis gesetzt, um somit Aussagen zur Verifizierung der theoretischen PEC-Werte zu erhalten.

Abbildung 59 zeigt einen Überblick über die im Monitoring gemessenen Konzentrationen der einzelnen Substanzen an der Messstelle 430. Die Datenreihen wurden statistisch ausgewertet. In dem Diagramm wurden die Median-, 90%-Perzentil- und Maximalwerte der einzelnen Substanzen dargestellt.

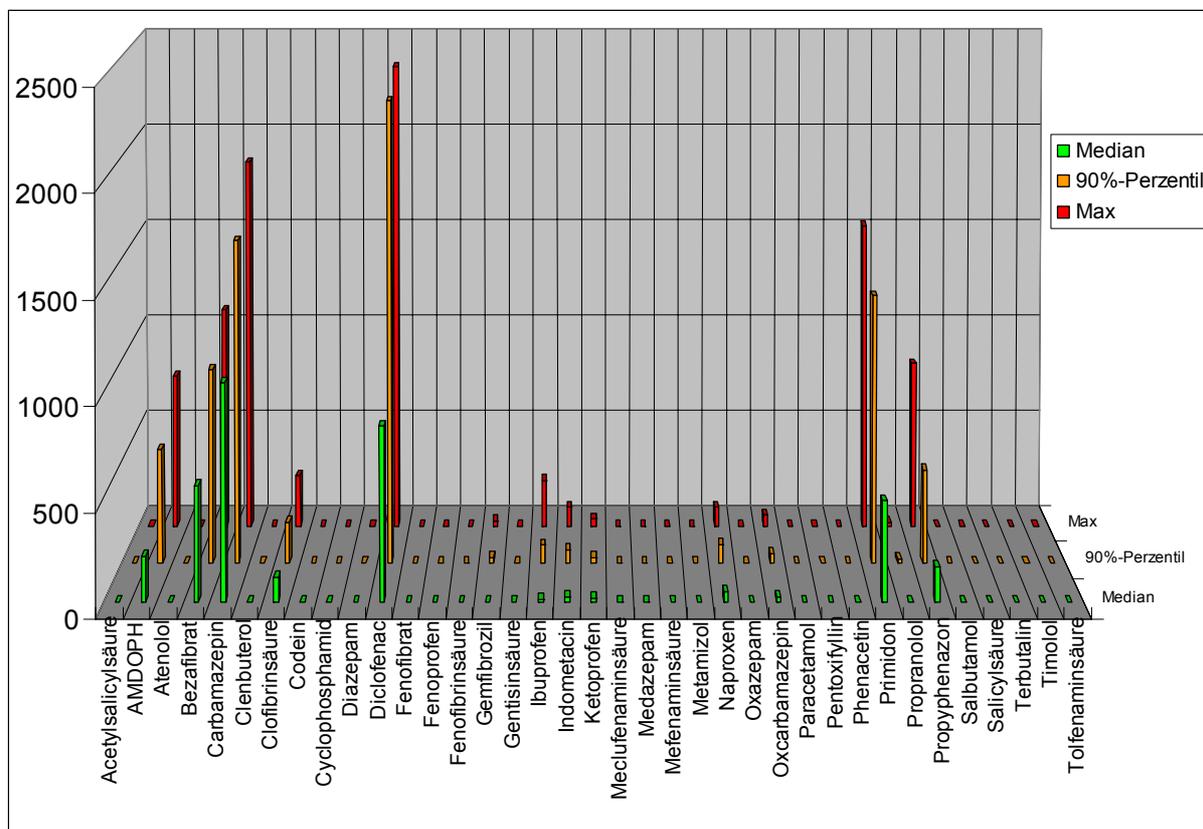


Abbildung 59: Messstelle 430; Mediane, 90%-Perzentile und Maximalwerte [ng/L]

Der Vergleich der PEC_{IIB} - mit den $MEC_{90\%}$ -Werten und damit auch der PEC- und MEC/PNEC-Verhältnisse zeigt eine gute Übereinstimmung für die Pharmaka Bezafibrat, Carbamazepin, Ibuprofen, Indometacin, Naproxen und Primidon sowie für die Antibiotika Clarithromycin, Clindamycin, Roxithromycin, Sulfamethoxazol und Trimethoprim.

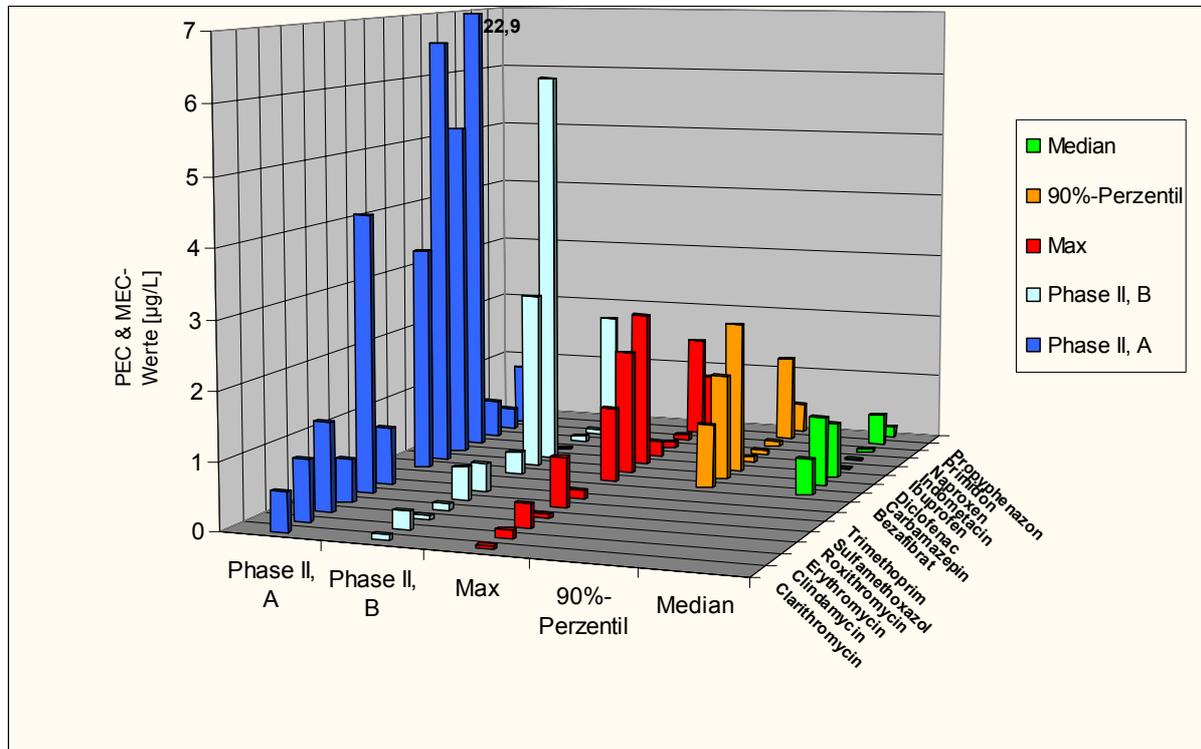


Abbildung 60: Vergleich PEC Stufe II A und B mit MEC (Median, 90%-Perzentil und Maximalwert) an der Messstelle 430

Die MEC/PNEC-Betrachtungen bestätigen ein potentielles Umweltrisiko ausgehend von den Arzneimitteln Diclofenac, Clarithromycin, Erythromycin und Sulfamethoxazol an der Messstelle 430. Den PEC_{IIB} /PNEC-Berechnungen zufolge ergäbe sich für Carbamazepin ein potentielles Umweltrisiko. Dieses kann jedoch nicht von den $MEC_{90\%}$ /PNEC-Berechnungen bestätigt werden. Sie unterschreitet mit einem Wert von **0,64** die Risikoschwelle von 1.

Beim $MEC_{90\%}$ /PNEC-Verhältnis von Propyphenazon mit einem Wert von 0,58 zeigt sich im Gegensatz zum PEC/PNEC-Verhältnis ein deutlich knapperes Unterschreiten der Risikoschwelle von 1. Allerdings ist bei gemessenen Konzentrationsspitzen mit dem MEC_{Max} /PNEC von 1,04 ein Überschreiten der Risikoschwelle von 1 möglich und signalisiert das ökotoxikologische Potential von Propyphenazon an der Messstelle 430.

Tabelle 48: Vergleich PEC/PNEC und MEC/PNEC Verhältnisse, Messstelle 430

Substanz	PEC/PNEC		MEC/PNEC		
	Phase II, Stufe A	Phase II, Stufe B	Median	90%-Perzentil	Max.
Bezafibrat	0,56	0,06	0,09	0,16	0,19
Carbamazepin	2,59	1,07	0,42	0,64	0,75
Diclofenac	51,0	60,4	8,40	22,9	23,6
Ibuprofen	0,38	0,0004	0,0002	0,001	0,004
Indometacin	0,10	0,02	0,004	0,01	0,02
Naproxen	0,0005	0,00002	0,00008	0,0001	0,0001
Primidon	0,0003	0,0006	0,0002	0,0004	0,0005
Propyphenazon	1,13	0,03	0,21	0,58	1,04
Clarithromycin	290	42,1			26,0
Clindamycin	0,009	0,003			0,001
Erythromycin	26,5	1,53			7,35
Roxithromycin	0,06	0,01			0,006
Sulfamethoxazol	41,0	5,05			7,60
Trimethoprim	0,28	0,14			0,05

5.2.6 Die MEC/PNEC Verhältnisse der Messstellen 121, 225 und 305

Da die Messstellen 121, 225 und 305 durch Kläranlagen außerhalb des Berliner Stadtgebietes exponiert sind, konnten im Rahmen dieser Arbeit aufgrund der unzureichenden Datenlage keine PEC-Werte berechnet werden. Eine Umweltrisikobewertung ist dennoch aufgrund der ermittelten MEC-Werte möglich. Es zeigt sich im Allgemeinen, dass diese Messstellen nur geringe Frachten an Pharmaka in das Berliner Stadtgebiet eintragen.

Die Abbildungen 61-63 geben einen Überblick über die im Monitoring gemessenen Konzentrationen der einzelnen Substanzen in den Messstellen 121, 225 und 305. Die Datenreihen wurden statistisch ausgewertet und in den Diagrammen als Median-, 90%-Perzentil- und Maximalwerte dargestellt.

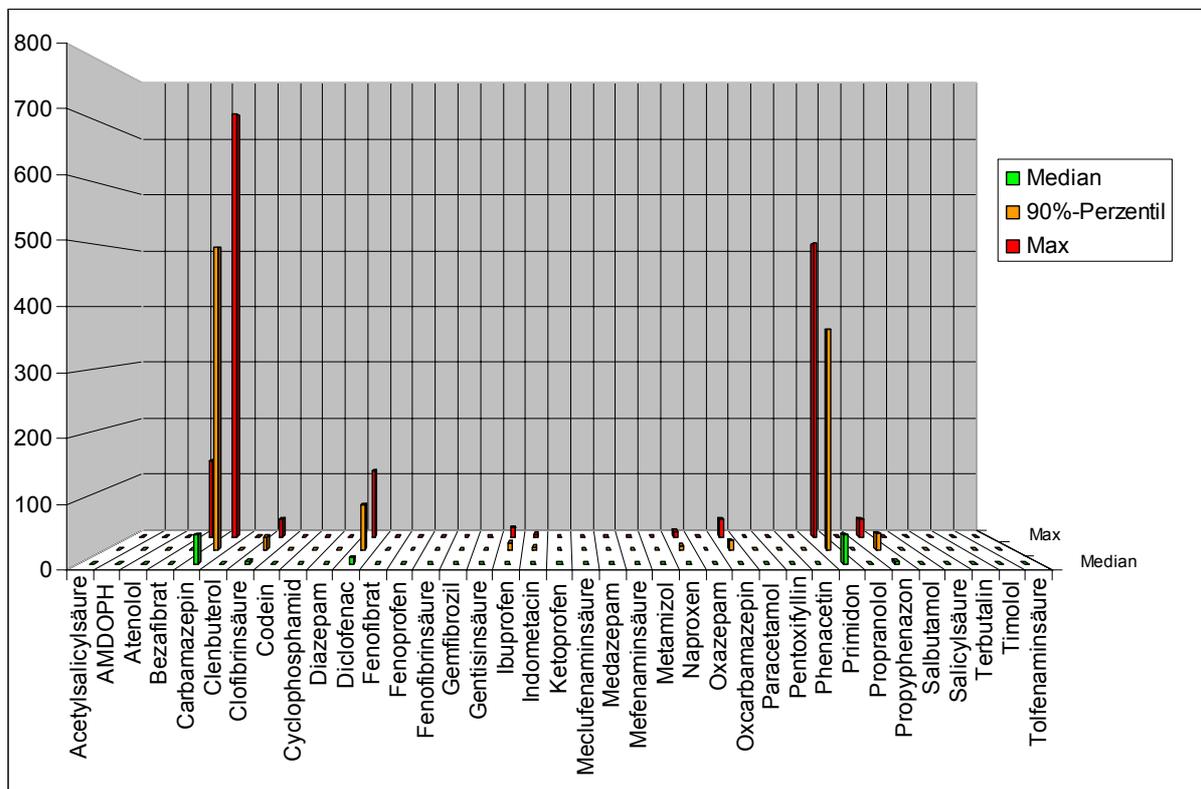


Abbildung 61: Messstelle 121; Mediane, 90%-Perzentile und Maximalwerte [ng/L]

Die Tabellen 49-51 geben einen Überblick über die MEC/PNEC-Verhältnisse der einzelnen Substanzen in den Messstellen 121, 225 und 305. Dabei wurde das MEC/PNEC-Verhältnis jeweils mit dem Median-, 90%-Perzentil- und Maximalwert der einzelnen Substanzen berechnet.

Tabelle 49: MEC-Werte und MEC/PNEC Quotienten der Messstelle 121

Substanz	MEC 121 [$\mu\text{g/L}$]			MEC/PNEC		
	Median	90%-Perzentil	Max.	Median	90%-Perzentil	Max.
Bezafibrat	0	0	0,132	0	0	0,02
Carbamazepin	0,045	0,498	0,735	0,02	0,20	0,29
Diclofenac	0,01	0,073	0,115	0,10	0,73	1,15
Ibuprofen	0	0,012	0,015	0	0,0002	0,0003
Indometacin	0	0,05	0,05	0	0,009	0,009
Naproxen	0	0,007	0,01	0	0,00001	0,00002
Primidon	0,045	0,363	0,51	0,00001	0,0001	0,0002
Propyphenazon	0,005	0,027	0,03	0,006	0,03	0,04

An der Messstelle 121 konnte für keines der gemessenen Arzneimittel ein potentielles Umweltrisiko festgestellt werden. Trotz des niedrigen PNEC von Diclofenac ergab sich für die gemessenen Konzentrationen im 90%-Perzentil nur ein $\text{MEC}_{90\%}/\text{PNEC}$ -Verhältnis von 0,73 unterhalb der Risikoschwelle von 1. Lediglich der im Monitoring gemessene Maximalwert mit einem $\text{MEC}_{\text{Max}}/\text{PNEC}$ -Quotienten von 1,15 zeigt, dass auch im Abflussbereich des Müggelsee ein Umweltrisiko ausgehend von Diclofenac möglich ist.

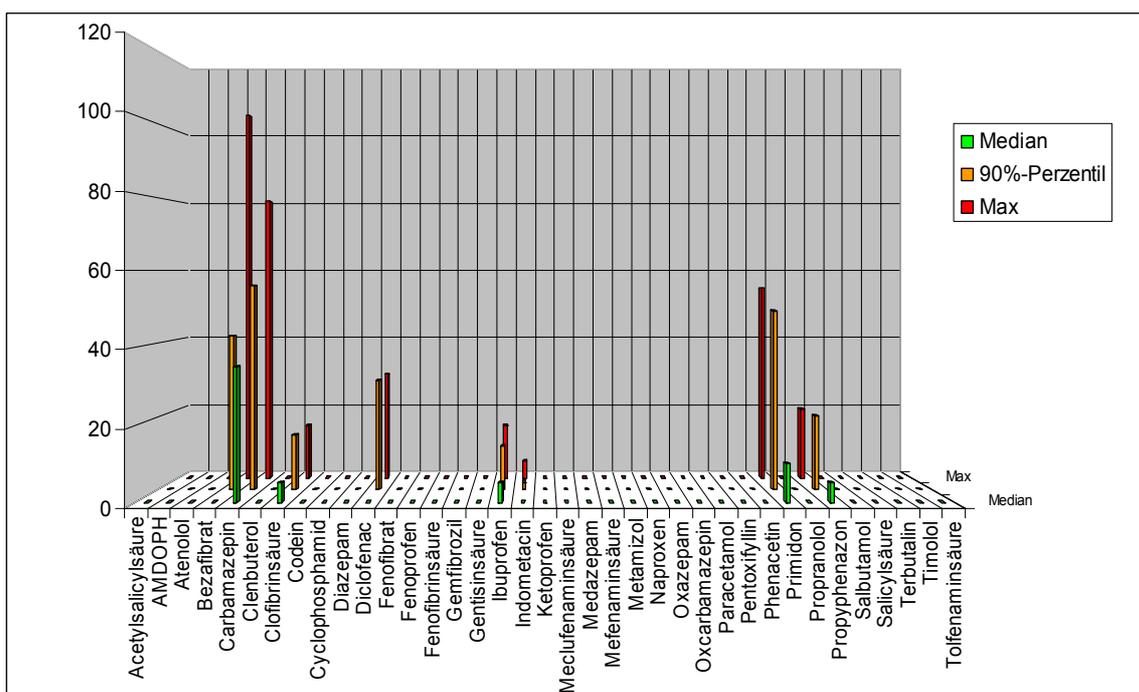


Abbildung 62: Messstelle 225; Mediane, 90%-Perzentile und Maximalwerte [ng/L]

Tabelle 50: MEC-Werte und MEC/PNEC Quotienten der Messstelle 225

Substanz	MEC 225 [$\mu\text{g/L}$]			MEC/PNEC		
	Median	90%-Perzentil	Max.	Median	90%-Perzentil	Max.
Bezafibrat	0	0,042	0,105	0	0	0,02
Carbamazepin	0,035	0,056	0,08	0,01	0,02	0,03
Diclofenac	0	0,03	0,03	0	0,30	0,30
Ibuprofen	0,005	0,012	0,015	0,00008	0,0002	0,0003
Indometacin	0	0,002	0,005	0	0,0003	0,0009
Naproxen	0	0	0	0	0	0
Primidon	0,01	0,049	0,055	0,000003	0,00002	0,00002
Propyphenazon	0,005	0,02	0,02	0,006	0,03	0,03

In der Dahme (Messstelle 225) wurden über das gesamte Monitoring hinweg die geringsten Konzentrationen an Arzneimitteln gemessen. Ausgehend von diesen geringen Konzentrationen konnte für keines der betrachteten Arzneimittel ein Umweltrisiko an der Messstelle 225 festgestellt werden.

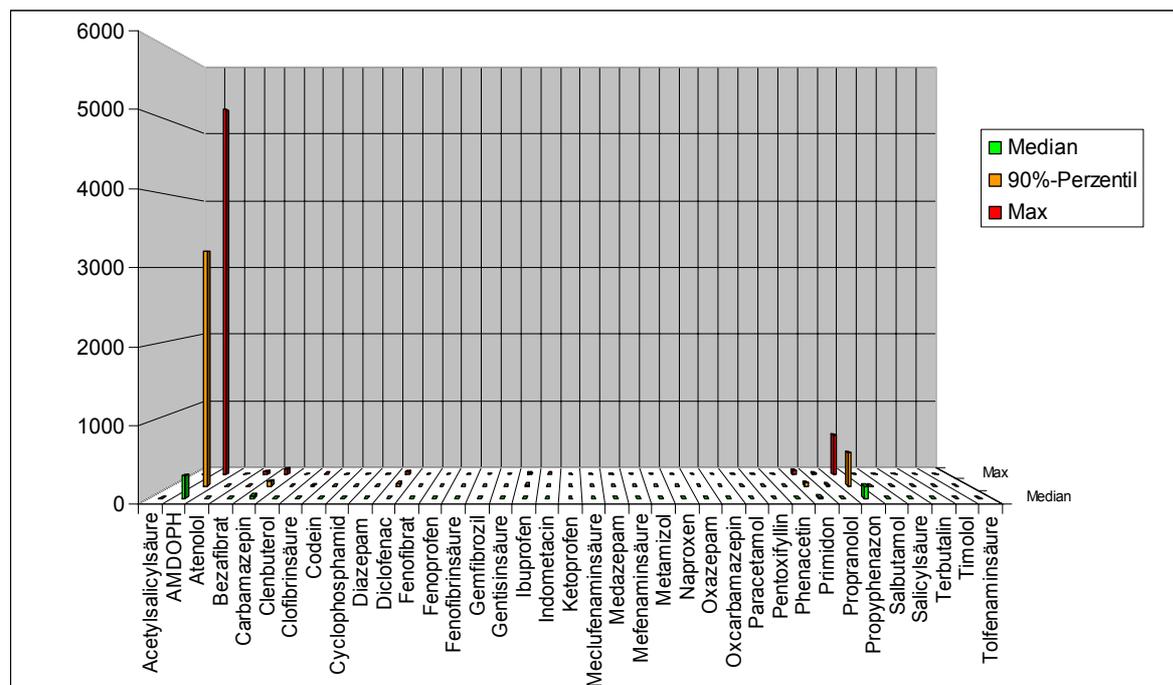


Abbildung 63: Messstelle 305; Mediane, 90%-Perzentile und Maximalwerte [ng/L]

Tabelle 51: MEC-Werte und MEC/PNEC Quotienten der Messstelle 305

Substanz	MEC 305 [$\mu\text{g/L}$]			MEC/PNEC		
	Median	90%-Perzentil	Max.	Median	90%-Perzentil	Max.
Bezafibrat	0	0	0,03	0	0	0,005
Carbamazepin	0,045	0,06	0,08	0,02	0,02	0,03
Diclofenac	0,01	0,03	0,04	0,1	0,30	0,40
Ibuprofen	0,005	0,015	0,015	0,00008	0,0003	0,0003
Indometacin	0	0	0,01	0	0	0,002
Naproxen	0	0	0	0	0	0
Primidon	0,02	0,04	0,05	0,000006	0,00001	0,00002
Propyphenazon	0,165	0,46	0,57	0,21	0,58	0,71

Auch in der Oberhavel (Messstelle 305) wurden nur geringe Konzentrationen der Arzneimittel gemessen, die nach MEC/PNEC-Betrachtung zu keinem Anzeichen eines Umweltrisikos führten. Eine Ausnahme stellen die hohen Konzentrationen an Propyphenazon in der Messstelle 305 dar, die jedoch die Risikoschwelle von 1 nach der MEC/PNEC-Betrachtung nicht überschritten.

5.3 Arzneimittelkomponenten mit Umweltgefährdungspotential im Berliner Gewässersystem

Carbamazepin gehört zu den bedeutendsten und am häufigsten verwendeten Antiepileptika. Es wird zur Bekämpfung fokaler und generalisierter Anfälle eingesetzt. Pharmakologisch greift es spannungsabhängige Natrium- und Kaliumkanäle im Hirn an und blockiert diese. Neben der guten antiepileptischen Wirkung kann es durch die Strukturähnlichkeit zu trizyklischen Antidepressiva auch stimmungsaufhellende und antriebssteigernde Effekte bewirken [Schwabe und Paffrath, 2006]. Ebenfalls kann Carbamazepin bei einem Alkoholentzugssyndrom eingesetzt werden. Im menschlichen Körper wird das Carbamazepin zu ca. 75 % metabolisiert [Fraigle & Feldmann, 1975]. Es sind bisher über 30 unterschiedliche Metabolite des Wirkstoffs Carbamazepin identifiziert und ihre Struktur aufgeklärt worden. Hauptabbauweg ist die schnell einsetzende Epoxidbildung im Bereich der Doppelbindung. Es werden nur bis zu 3 % der aufgenommenen Menge Carbamazepin unverändert über den Urin wieder ausgeschieden [Fachinformation Tegretal®]. 15% des Carbamazepins werden durch Konjugatbildung mit Glucuronsäure als N-Glucuronid ausgeschieden. Während einer Abwasserbehandlung in Kläranlagen besteht die Möglichkeit einer Konjugatspaltung durch bakteriellen Abbau, wobei der unveränderte Wirkstoff wieder freigesetzt werden kann.

Die im Berliner Stadtgebiet verschriebene Menge an Carbamazepin belief sich allein im Jahr 2001 auf 2,8 Tonnen (Anhang C, Tabelle 85). Aufgrund der schlechten Eliminierungsraten von Carbamazepin in den Klärwerkspassagen und der großen Persistenz in den Oberflächengewässern werden hohe Umweltkonzentrationen erreicht. Im Monitoring wurde festgestellt, dass Carbamazepin ubiquitär im Berliner Oberflächengewässersystem verbreitet ist. Der gemessene Maximalwert beträgt dabei 1870 ng/L (Messstelle 430).

Carbamazepin zeigt eine mäßig akut toxische Wirkung im Leuchtbakterientest für *Vibrio fischeri* mit einem ermittelten EC_{50} [30 min.] von 81 mg/L [Ferrari et al., 2003] und einen EC_{50} [60 min.] von 64 mg/L [Jos et al., 2003]. Toxizitätsstudien mit Grünalgen ergaben für *C. vulgaris* eine mäßig akut toxische Wirkung mit einem ermittelten EC_{50} [48 h] von 36,6 mg/L [Jos et al., 2003]. Ferrari et al. (2004) ermittelten einen NOEC mit einer Testdauer von 96 Stunden von 10 mg/L für *C. meneghiniana* und 17,5 mg/L für *S. leopolensis*.

Zeigt Carbamazepin für die wirbellosen Crustaceen noch eine mäßig akut toxische Wirkung mit einem EC_{50} [48 h] von 77,7 mg/L für *C. dubia* [Ferrari et al., 2003] und 13,8 mg/L für *D. magna* [Ferrari et al., 2004], äußern sich dagegen chronische Effekte schon in sehr viel

geringeren Konzentrationen mit einem LOEC für *C. dubia* von 100 µg/L und einem NOEC von 25 µg/L bei jeweils sieben Tagen Testdauer [Ferrari et al., 2004]. Die akut toxische Wirkung auf Fische ist verhältnismäßig gering und wurde mit einem LC₅₀ von 251,9 mg/L beschrieben [LUA, 2002]. In chronischen Tests wurde ein LOEC für *D. rerio* von 50 mg/L und ein NOEC von 25 mg/L bei jeweils zehn Tagen Testdauer nachgewiesen [Ferrari et al., 2004].

Für Carbamazepin konnte anhand der PEC_{IIB}/PNEC-Quotienten von **1,02** bzw. **1,07** im Monitoringdurchschnitt ein potentielles Umweltrisiko nur für die Messstellen 355 und 430 festgestellt werden, wobei in den Wintermonaten die PEC_{IIB}/PNEC-Risikoschwelle von 1 mit Werten von **0,84** bzw. **0,81** nur knapp unterschritten wurde. Die MEC-Werte für Carbamazepin unterschritten die entsprechenden PEC_{IIB}-Werte. Ein Umweltrisiko in den Messstellen ausgehend von Carbamazepin konnte nach Betrachtung des MEC/PNEC-Quotienten für keine Messstelle mehr festgestellt werden. Es bleibt aber festzuhalten, dass die Risikoschwelle von 1 in den Messstellen 355 und 430 mit **0,57** bzw. **0,64** im 90%-Perzentil nur knapp unterschritten wurde.

Auch wenn im Berliner Oberflächengewässersystem keine Konzentrationen gemessen werden, bei denen ein potentielles Umweltrisiko bestimmt werden kann, ist Carbamazepin aufgrund des mengenmäßig großen Einsatzes, der schlechten Abbaubarkeit in den Kläranlagen und weitestgehenden Persistenz in der Umwelt auch im Zusammenhang mit einer additiven Kombinationswirkung mit anderen Pharmaka [LUA, 2002], ein Wirkstoff von umwelttoxikologischer Relevanz.

Diclofenac ist ein bewährtes nichtsteroidales Antirheumatikum aus der Gruppe der Phenyl-Essigsäure-Derivate mit ausgeprägten analgetischen, antiphlogistischen und antipyretischen Effekten. Die Wirkung beruht auf der Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase, das u.a. für die Bildung von Schmerz- bzw. Entzündungsmediatoren (Prostaglandinen, Thromboxan) verantwortlich ist. In der menschlichen Leber wird das Diclofenac schnell zu gering pharmakologisch aktiven Metaboliten hydroxyliert. Ca. 15 % werden unverändert konjugiert als N-Glucuronide renal sowie über die Faeces ausgeschieden [Riess et al., 1978; Todt und Sorkin, 1988]. Nur 1 % der Ausgangsdosis verlässt den Körper unverändert [Roth und Fenner, 2000]. Der Verbrauch von Diclofenac lag im Jahr 2001 im Berliner Stadtgebiet bei 2,2 Tonnen (Anhang C, Tabelle 85). Das Arzneimittel konnte im Monitoring durchgängig in jeder Messstelle gemessen werden. Dabei erreichte Diclofenac im Teltowkanal (Messstelle

430) einen Maximalwert von 2360 ng/L. Während Diclofenac in den Kläranlagen um 31 bis 69 % abgebaut werden kann [LUA, 2002], wird es im Oberflächenwasser durch mikrobiologische Aktivitäten kaum beeinflusst [Wiegel et al., 2003]. Als relevanter Abbaumechanismus für Diclofenac in Oberflächengewässern wurde die Photodegradation beschrieben [Buser et al., 1998b, 1999; Tixier et al., 2003; Lin und Reinhardt, 2005; Werner et al., 2005; Bartels und Wolf von Tümpling, 2007], die jedoch von vielen Faktoren wie z.B. Beschattung des Wassers, Wassertiefe, Strömungsverhältnisse, Matrixbestandteile und saisonale Unterschiede der Sonnenexpositionsdauer, abhängig ist [Lunestadt et al., 1995; Doll und Frimmel, 2003].

Diclofenac zeigt eine mäßig akut toxische Wirkung sowohl im Leuchtbakterientest für *Vibrio fischeri* mit einem ermittelten EC_{50} von 11,5 mg/L [Ferrari et al., 2003], als auch für die Grünalgen *P. subcapitata* und *S. leopolensis* mit einem EC_{50} [96h] von 16,3 bzw. 14,5 mg/L [Ferrari et al., 2004]. In chronischen Tests wurde ein NOEC [96h] von 10 mg/L für *P. subcapitata* sowie *S. leopolensis* bei jeweils 4 Tagen Testdauer nachgewiesen [Ferrari et al., 2004]. Für Rotiferen wurde in chronischen Tests für den Testorganismus *B. calyciflorus* ein NOEC [48h] von 12,5 mg/L ermittelt [Ferrari et al., 2003 & 2004]. In akuten Toxizitätstests ergibt sich für die wirbellosen Crustaceen ein EC_{50} [48h] für *D. magna* bzw. *C. dubia* von 22,4 bzw. 22,7 mg/L, wohingegen chronische Effekte schon in geringeren Konzentrationen beobachtet werden konnten. Für *C. dubia* wurde ein NOEC [7d] von 1 mg/L bzw. ein LOEC von 2 mg/L ermittelt [Ferrari et al., 2003]. Die akut toxische Wirkung auf Fische ist verhältnismäßig gering und wurde mit einem EC_{50} von 214 mg/L beschrieben [LUA, 2002]. In chronischen Tests zeigt Diclofenac jedoch schon bei sehr viel geringeren Konzentrationen Wirkung. So wurde für *D. rerio* ein LOEC von 8 mg/L und ein NOEC von 4 mg/L bei jeweils zehn Tagen Testdauer nachgewiesen [Ferrari et al., 2003]. Bei dem Testorganismus *O. mykiss* konnte Triebskorn et al. (2004) ein LOEC [28d] von 1 µg/L nachweisen und dabei deutliche subletale Effekte und histologische Veränderungen in den Nieren feststellen.

Ein weiteres Indiz für ein ökologisches Gefährdungspotential ausgehend von Diclofenac außerhalb der aquatischen Ökosysteme ist der starke Rückgang von bis zu 95% der Populationen dreier Geierspecies (*gyps bengalensis*, *gyps indicus* und *gyps tenuirostris*) in der Region Indien/Pakistan. Bei Untersuchungen von entsprechenden Geierkadavern wurde als Haupttodesursache eine Gicht der inneren Organe hervorgerufen durch akutes Nierenversagen mit einhergehender Erhöhung des Harnstoffspiegels im Körper festgestellt. Als Auslöser des Nierenversagens wurde Diclofenac identifiziert, welches in den Nieren betroffener Geier in Konzentrationen von bis zu 0,64 µg/g detektiert werden konnte. Quelle des Diclofenac war

kürzlich mit dem Wirkstoff behandeltes und anschließend verendetes Nutzvieh, deren Kadaver dann von Geiern verzehrt wurden. Eine Kontamination mit Diclofenac in einer tödlichen Dosis durch Aufnahme von Oberflächenwasser ist aufgrund der geringen Konzentrationen meistens im ng/L-Bereich allerdings unwahrscheinlich [Oaks et al., 2004].

Ein Umweltrisikopotential ausgehend von Diclofenac wurde durchgängig in allen Messstellen und unabhängig von der Jahreszeit festgestellt. Da Diclofenac schon in Konzentrationen von 1,0 µg/L schädigendes Potential auf Fische ausübt [Triebkorn et al., 2004], wurden sehr hohe PEC_{IIB}/PNEC-Quotienten von durchschnittlich **15,1** in der Havel (Messstelle 325) bis zu **60,4** im Teltowkanal (Messstelle 430) berechnet, die im Sommerhalbjahr im Teltowkanal sogar auf **94,9** anstiegen. Das deutliche Überschreiten der Risikoschwelle von 1 macht Diclofenac zu einer Substanz mit deutlichem ökotoxikologischem Gefährdungspotential.

Clarithromycin gehört mit seinem macrocyclischen Lactonring zur Gruppe der Makrolid-Antibiotika. Es hemmt die ribosomale Proteinsynthese sowohl grampositiver als auch gramnegativer Bakterien durch Bindung an die bakterielle 50-S-Ribosomenuntereinheit. Sein breites Wirkspektrum macht es zu einem geeigneten Penicillin-Ersatz. Clarithromycin wird nach Einnahme zu 70-80 % metabolisiert und über die Faeces ausgeschieden [Fachinformation Klacid[®]]. Hauptabbauprodukte sind dabei 14-Hydroxy-Clarithromycin [Rodvold, 1999] und das N-Desmethyl-Clarithromycin [Ferrero et al., 1990]; Von der aufgenommenen Dosis werden 24,5-36,5 % des Clarithromycins unverändert renal ausgeschieden [Rodvold, 1999].

Der Jahresverbrauch an Clarithromycin lag im Jahr 2001 im Berliner Stadtgebiet bei 0,25 Tonnen (Anhang C, Tabelle 85). Das Antibiotikum wurde im Monitoring durchgängig in jeder Messstelle des Sondermessprogramms nachgewiesen. Dabei erreichte Clarithromycin im Teltowkanal (Messstelle 430) einen Maximalwert von 52 ng/L. Clarithromycin ist mäßig akut toxisch gegenüber *Pseudomonas putida* mit einem EC₅₀ von 46,1 mg/L, während *Enterococcus faecalis* wesentlich empfindlicher reagiert mit einem EC₅₀ von 0,151 mg/L [LUA, 2002]. Die Grünalge *P. subcapitata* reagiert ebenfalls empfindlich auf Clarithromycin mit einer ermittelten EC₅₀ von 2 µg/L [Isidori et al., 2005]. In akuten Toxizitätstests ergibt sich für die wirbellosen Crustaceen ein EC₅₀ für *C. dubia* von 8,16 mg/L [Isidori et al., 2005]. Fische reagieren am unempfindlichsten auf Clarithromycin. So wurde die Fischtoxizität mit einem LC₅₀ von 279,9 mg/L angegeben [LUA, 2002].

Von Clarithromycin geht in jeder der Messstellen des Sondermessprogramms ein potentiell Umweltisiko aus. Es wurden $PEC_{IIB}/PNEC$ -Quotienten von 10,5 in der Oberhavel (325) bis zu 42,1 im Teltowkanal (430) bestimmt.

Erythromycin gehört wie Clarithromycin zu der Gruppe der Makrolid-Antibiotika mit vergleichbarem antibakteriellen Wirkmechanismus. Es wird gegen bakterielle Atemwegserkrankungen (Sinusitis, Keuchhusten), sexuell übertragbare Krankheiten (Gonorrhöe) und bei Akne vulgaris verschrieben [Forth et al., 1996]. Das Hauptabbauprodukt von Erythromycin ist das durch oxidative Abspaltung der beiden N-Methylgruppen entstehende N-Desmethyl-Erythromycin [Fachinformation Erythrocin®]. Die unveränderte Substanz wird zu 5-10 % renal ausgeschieden [Forth et al., 1996].

Der jährliche Verbrauch von Erythromycin lag im Jahr 2001 im Berliner Stadtgebiet bei 0,57 Tonnen (Anhang C, Tabelle 85). Das Antibiotikum konnte im Monitoring durchgängig in jeder Messstelle des Sondermessprogramms gemessen werden. Dabei erreichte Erythromycin im kleinen Wannsee (Messstelle 355) einen Maximalwert von 375 ng/L.

Erythromycin zeigt sich mäßig akut toxisch gegenüber der Grünalge *C. pyrenoidosa* mit einem EC_{50} von 2 mg/L [Tomisek et al., 1957]. Deutlich empfindlicher reagiert die Grünalge *P. subcapitata* mit einem ermittelten EC_{50} von 20 µg/L [Isidori et al., 2005].

In akuten Toxizitätstests ergibt sich für die wirbellosen Crustaceen ein EC_{50} für *C. dubia* von 220 µg/L [Isidori et al., 2005] und ein LC_{50} von 30,8 µg/L für *P. vannamei* [Williams et al., 1992]. Chronische Effekte wurden für *P. vannamei* bereits ab einer Konzentration von 4,9 µg/L ($NOEC_{[48h]}$) ermittelt [Williams et al., 1992]. Fische reagieren ähnlich wie beim Clarithromycin eher unempfindlich auf Erythromycin. So wurde für *D. rerio* ein $NOEC$ von 1000 mg/L ermittelt [Isidori et al., 2005] und für *M. saxatilis* ein LC_{50} [96h] von 349 mg/L [Bills et al., 1993].

Für Erythromycin wurde an den Messstellen 355 und 430 ein potentiell Umweltisiko festgestellt mit $PEC_{IIB}/PNEC$ -Quotienten von 1,46 bzw. 1,53. Das Überschreiten der Risikoschwelle von 1 macht Diclofenac zu einer Substanz mit deutlichem ökotoxikologischem Gefährdungspotential.

Sulfamethoxazol ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Sulfonamide. Es hemmt den bakteriellen Folsäurestoffwechsel, durch kompetitive Verdrängung von p-Aminobenzoensäure durch Sulfonamide bei der Dihydrofolsäureproduktion. Infolge des

Folsäuremangels werden die Bakterien in ihrem Wachstum stark gehemmt, sterben jedoch nicht ab. Da Sulfamethoxazol lediglich bakteriostatische Wirkung aufweist, wird es nur als Kombinationsprodukt in Verbindung mit dem Antibiotikum Trimethoprim verordnet. Sulfamethoxazol wird in der Leber zu 80 % metabolisiert, wobei die Hauptabbauprodukte N⁴-Acetyl-Sulfamethoxazol (61%) und N¹-Sulfamethoxazol-Glucuronid (15%) sind [Fachinformation Bactoreduct[®]]. Von der aufgenommenen Dosis werden 15-20 % des Sulfamethoxazol unverändert ausgeschieden [Fachinformation Bactoreduct[®]].

Der jährliche Verbrauch von Sulfamethoxazol lag im Jahr 2001 im Berliner Stadtgebiet bei 1,79 Tonnen (Anhang C, Tabelle 85). Das Antibiotikum konnte im Monitoring durchgängig in jeder Messstelle des Sondermessprogramms gemessen werden. Dabei erreichte Sulfamethoxazol im Teltowkanal (Messstelle 430) einen Maximalwert von 760 ng/L. Sulfamethoxazol wirkt sich unterschiedlich toxisch auf Grünalgen aus. Relativ unempfindlich reagiert *C. meneghiniana* mit einem ermittelten EC₅₀ [96h] von 2,4 mg/L [Ferrari et al., 2004]. Für *P. subcapitata* und *S. leopolensis* wurden niedrigere EC₅₀ [96h] von 520 µg/L bzw. 26,8 µg/L nachgewiesen [Isidori et al., 2005; Ferrari et al., 2004]. In chronischen Tests wurde ein NOEC von 10 µg/L für *L. gibba* bei 7 Tagen Testdauer nachgewiesen [Liebig, 2005]. Zeigt Sulfamethoxazol für wirbellose Crustaceen noch eine mäßig akut toxische Wirkung mit einem EC₅₀ [48h] von >100 mg/L für *C. dubia* und *D. magna* [Ferrari et al., 2004], äußern sich dagegen chronische Effekte schon in sehr viel geringeren Konzentrationen mit einem NOEC für *C. dubia* von 250 µg/L [Ferrari et al., 2004]. Für Fische wurde in chronischen Tests ein NOEC für *D. rerio* von >8 mg/L bei zehn Tagen Testdauer nachgewiesen [Ferrari et al., 2004].

Von Sulfamethoxazol geht in jeder der Messstellen des Sondermessprogramms ein potentiell Umweltisiko aus. Es wurden PEC_{IIB}/PNEC-Quotienten von 1,26 in der Oberhavel (325) bis zu 5,05 im Teltowkanal (430) bestimmt. Sulfamethoxazol wird als in der Umwelt weitestgehenden persistent beschrieben [Halling-Sørensen et al., 1998] und zudem wies Isidori et al. (2005) auf eine mutagene Wirkung auf Wirbeltiere hin, was Sulfamethoxazol zu einem Wirkstoff von großer umwelttoxikologischer Relevanz macht.

Bei der in dieser Arbeit durchgeführten Umweltrisikobewertung mittels EMEA Guideline konnten für die Gruppe der Antibiotika ausschließlich akute und chronische Effektstudien und die daraus abgeleiteten PNECs berücksichtigt werden.

Allerdings wies die WHO schon 1998 daraufhin, dass die zunehmende Bildung antibiotikaresistenter Bakterienstämme eine der bedeutendsten globalen Problematiken der zukünftigen Gesundheitspolitik darstellt [WHO, 1998].

Bei Anwesenheit von Antibiotika - während einer Therapie oder als Rückstand im Abwasser - kann die DNA anwesender Bakterien mutieren und es dadurch zur Bildung von Resistenzgenen kommen [Kümmerer, 2003; Emmauel et al., 2005]. Diese können direkt auf den Chromsomen oder auf Plasmiden lokalisiert sein. Das auf den Chromosomen implementierte Resistenzgen kann durch Zellteilung an die nächste Generation weitergegeben werden. Durch den Austausch von Plasmiden kann diese Information durch einen horizontalen Gentransfer direkt auch an fremde Bakterienstämme übertragen werden.

Die größte Gefahr für den Menschen besteht darin, dass resistente Umweltkeime als Quelle dieser Antibiotika-Resistenzgene letztendlich durch horizontalen Gentransfer diese auf humanpathogene Keime übertragen können. Die Infektion des Menschen kann dabei durch Umgang und Konsum von Produkten aus Aquakulturen, Trinkwasser und direktem Kontakt zu Wasser und Mikroorganismen erfolgen [WHO, 2006]. Eine befriedigende Risikobewertung der Resistenzproblematik ist aufgrund der fehlenden Datenbasis sowie der komplexen Wege des Gentransfers zurzeit nicht möglich [WHO, 2006].

6 Zusammenfassung

Seit den ersten Funden von Arzneimittelrückständen in Form des Metaboliten Clofibrinsäure Anfang der 1990er Jahre in Grundwasserproben Berlins [Stan & Linkerhägner, 1992] fand eine kontinuierliche weiterführende Forschung auf dem Gebiet der Arzneimittelrückstände in der aquatischen Umwelt statt. So wurden bis 2004 weltweit über 100 pharmakologische Substanzen der verschiedensten Indikationsgruppen in Ab-, Oberflächen-, Grund- und Trinkwässern detektiert [Heberer & Adam, 2004]. Anfänglich nur im Interesse eines kleinen Zirkels von Wissenschaftlern gewann die Thematik der Arzneimittelrückstände auch bald an Bedeutung und rückte in das allgemeine gesellschaftspolitische Interesse vor. Zunehmende Ökotoxizitätsstudien für die verschiedenen pharmakologischen Substanzen seit Ende der 1990er Jahre zeigten für einige Stoffe auch schon bei umweltrelevanten Konzentrationen im ng bzw. µg/L Bereich negative Auswirkungen auf die getesteten Species [Halling-Sørensen et al., 1997; Cleuvers, 2002; Schwaiger et al., 2004; LANUV, 2007]. Vor dem Hintergrund der Expositionsdaten der Gewässer und der toxikologischen Daten wurden Strategien zur Bestimmung des Gefährdungspotentials der einzelnen Substanzen im Sinne des Umwelt- und Ressourcenschutzes und natürlich weitergehend zum Schutze der menschlichen Gesundheit nötig. Nach erster Veröffentlichung eines Leitfadens zur Ökotoxikologischen Bewertung von Humanpharmaka (EMEA, 2001) und Weiterentwicklung im Jahre 2003 (EMEA, 2003) wurde schließlich die endgültige Fassung der EMEA Richtlinie veröffentlicht [EMEA, 2006]. Diese Richtlinie stellt ein wichtiges aber leider de facto rechtlich nicht bindendes Werkzeug für eine Umweltrisikobewertung von Arzneimitteln dar. Die neuesten Forschungen beschäftigen sich mit der Frage nach den Strategien zur Vermeidung von Einträgen von Pharmaka in die Umwelt und somit zur Verringerung eines potenziellen Risikos [Larsen et al., 2004; Poseidon, 2005; Start, 2005; Heberer, 2006].

In der vorliegenden Arbeit wurde die europaweit erste regionsspezifische Umweltrisikobewertung von Humanpharmaka nach den Richtlinien der Europäischen Arzneimittelagentur (EMEA, 2006) durchgeführt.

Es wurde das Vorkommen von 37 Pharmakarückständen über einen Zeitraum von 19 Monaten an sieben exponierten Messstellen des Berliner Oberflächengewässersystems mittels zweier Multimethoden bestimmt. Ergänzend wurde ein dreimonatiges Sondermessprogramm zur Bestimmung von 18 Antibiotikarückständen durchgeführt. Anschließend wurde nach ausführlicher Literaturstudie zur Toxizität, Pharmakokinetik und Kläranlagenverhalten der

einzelnen Pharmakarückstände unter Zuhilfenahme der Arzneimittelabsatz- und Gewässerdaten des Berliner Stadtgebietes eine Umweltrisikobewertung von acht Pharmaka- und sechs Antibiotikarückständen nach der EMEA Richtlinie „Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use“ [EMEA, 2006] vorgenommen. Das Umweltrisiko wurde individuell für alle beprobten Messstellen bestimmt. Neben der theoretischen PEC-Berechnung wurden die realen Umweltkonzentrationen zum Vergleich und zur Verifizierung der theoretischen PEC-Werte einer MEC/PNEC-Betrachtung unterzogen. Aufgrund der unterschiedlichen Einleitungssituation der KA Ruhleben wurde zusätzlich eine saisonal abhängige Umweltrisikobewertung (Sommer/Winter) durchgeführt. Ergänzend wurden anhand der gemessenen Konzentrationen und der messstellenspezifischen Durchflussraten die Tages- bzw. Jahresfrachten der einzelnen Pharmaka und deren Abflüsse aus dem Berliner Stadtgebiet bestimmt.

Die $PEC_{IIB}/PNEC$ -Betrachtung der Umweltrisikobewertung ergab für fünf Substanzen (Carbamazepin, Clarithromycin, Diclofenac, Erythromycin und Sulfamethoxazol) ein potentiell Umweltrisiko. Ein Risikopotential ausgehend von **Diclofenac** wurde durchgängig in allen Messstellen und unabhängig von der Jahreszeit festgestellt. Da Diclofenac schon in Konzentrationen von $1,0 \mu\text{g/L}$ schädigendes Potential auf Fische ausübt [Triebkorn et al., 2002], wurden sehr hohe $PEC_{IIB}/PNEC$ -Quotienten von durchschnittlich **15,1** in der Havel (Messstelle 325) bis zu **60,4** im Teltowkanal (Messstelle 430) berechnet, die im Sommerhalbjahr im Teltowkanal sogar auf **94,9** anstiegen. Das deutliche Überschreiten der Risikoschwelle von 1 zusammen mit einem sehr hohen Bioakkumulationspotential ($\log K_{ow}$ 4,51) macht Diclofenac zu einer Substanz mit deutlichem ökotoxikologischem Gefährdungspotential.

Vergleichbar mit Diclofenac wurde für **Clarithromycin** und **Sulfamethoxazol** ebenfalls durchgängig in allen Messstellen und unabhängig von der Jahreszeit ein ökotoxikologisches Risikopotential festgestellt. Clarithromycin wirkt schon im Bereich von $2 \mu\text{g/L}$ toxisch auf die Grünalge *P. subcapitata* [Isidori et al, 2005]. Diese niedrige Wirkkonzentration mit einem hohen Sicherheitsfaktor hat zur Folge, dass sehr hohe $PEC_{IIB}/PNEC$ -Quotienten von durchschnittlich **10,5** in der Havel (Messstelle 325) bis zu **42,1** im Teltowkanal (Messstelle 430) berechnet werden konnten. Sulfamethoxazol zeigt im Bereich von $10 \mu\text{g/L}$ toxische Effekte auf die Alge *Lemna Gibba* [Liebig, 2005]. Es konnten $PEC_{IIB}/PNEC$ -Quotienten von durchschnittlich **1,26** in der Havel (Messstelle 325) bis zu **5,05** im Teltowkanal (Messstelle 430) berechnet werden. Das deutliche Überschreiten der Risikoschwelle von 1 sowie eine für

Antibiotika allgemein in Betracht zu ziehende mögliche Resistenzbildung bei Bakterienstämmen machen Clarithromycin und Sulfamethoxazol zu Substanzen mit deutlichem ökotoxikologischem Gefährdungspotential

Für **Carbamazepin** konnte anhand der $PEC_{IIB}/PNEC$ -Quotienten von **1,02** bzw. **1,07** im Monitoringdurchschnitt ein potentiellcs Umweltrisico nur für die Messstellen 355 und 430 festgestellt werden, wobei in den Wintermonaten die $PEC_{IIB}/PNEC$ -Risikoschwelle von 1 mit Werten von **0,84** bzw. **0,81** nur knapp unterschritten wurde. Aufgrund der schlechten Eliminierungsraten von Carbamazepin in den Klärwerkspassagen und der großen Persistenz in den Oberflächengewässern werden hohe Umweltkonzentrationen erreicht.

Vergleichbar mit Carbamazepin wurde für **Erythromycin** ebenfalls nur für die Messstellen 355 und 430 ein potentiellcs Umweltrisico festgestellt mit $PEC_{IIB}/PNEC$ -Quotienten von **1,46** bzw. **1,53**. Dafür wurde die $PEC/PNEC$ -Risikoschwelle von 1 im Gegensatz zum Carbamazepin mit Werten von **1,20** bzw. **1,16** in den Wintermonaten nicht unterschritten.

Der Vergleich der $PEC_{IIB}/PNEC$ -Betrachtung und $MEC/PNEC$ -Betrachtung ergab eine relativ gute Übereinstimmung der Größenordnung in den einzelnen Messstellen für die Pharmaka Bezafibrat, Carbamazepin, Indometacin, Naproxen und Primidon sowie für die Antibiotika Erythromycin und Sulfamethoxazol.

Die $MEC/PNEC$ -Betrachtung für **Erythromycin** gelangt ebenso wie die $PEC_{IIB}/PNEC$ -Betrachtung zu einem potentiellen Umweltrisico in den Messstellen 355 und 430 mit Quotienten von **7,7** bzw. **7,4**. Das gleiche gilt für **Sulfamethoxazol** mit Quotienten von **7,3** bzw. **7,4** in den Messstellen 355 und 430, wobei die Risikoschwelle von 1 mit 0,80 bzw. 0,85 nur knapp in den Messstellen 325 und 345 unterschritten wurde. Die $MEC/PNEC$ -Betrachtung von **Diclofenac** ergab in den Messstellen 121, 325, 345, 355 und 430 Quotienten über der Risikoschwelle von 1, die aber nicht so hoch ausfielen wie die der $PEC_{IIB}/PNEC$ -Quotienten. Der Unterbefund der Diclofenac MEC -Werte lässt sich durch die unterschiedlichen Applikationsformen und deren Entsorgungswege erklären [Heberer & Feldmann, 2005]. Außerdem kann es zu einem photolytischen Abbau des Diclofenac in den Oberflächengewässern kommen, welcher die Konzentrationen in der Umwelt verringert [Buser et al., 1998b, 1999; Tixier et al., 2003; Bartels und Wolf von Tümping, 2007]. Ähnlich wie beim Diclofenac ergaben sich nach der $MEC/PNEC$ -Betrachtung von **Clarithromycin** in den Messstellen 325, 345, 355 und 430 Quotienten über der

Risikoschwelle von 1, die allerdings bis zu einem Faktor 8 geringer ausfielen als die durch die $PEC_{IIB}/PNEC$ -Betrachtung ermittelten Quotienten. Ein möglicher photolytischer Abbau in den Oberflächengewässern ist in der Literatur nicht beschrieben.

Die MEC-Werte für **Carbamazepin** unterschritten ebenfalls die entsprechenden PEC_{IIB} -Werte. Ein Umweltrisiko in den Messstellen ausgehend von Carbamazepin konnte nach Betrachtung des MEC/PNEC-Quotienten für keine Messstelle mehr festgestellt werden. Es bleibt aber festzuhalten, dass die Risikoschwelle von 1 in den Messstellen 355 und 430 mit **0,57** bzw. **0,64** im 90%-Perzentil nur knapp unterschritten wurde. Es werden an dieser Stelle weitergehende Beobachtungen des Parameters Carbamazepin und verfeinerte umwelttoxikologische Studien gefordert. Im Gegensatz zu der theoretischen $PEC_{IIB}/PNEC$ -Betrachtung des **Propyphenazons** konnte in der Messstelle 430 für die MEC/PNEC-Betrachtung ein potentielles Umweltrisiko mit einem Quotienten von **1,04** festgestellt werden. In den Messstellen 305, 325 und 355 wurde die Risikoschwelle von 1 jeweils nur knapp unterschritten. Die Diskrepanz der Propyphenazonwerte lässt sich durch eine Altlastensituation (VEB Chemisch-Pharmazeutisches Werk Oranienburg) im Berliner Stadtgebiet begründen [Reddersen et al., 2002].

Die Frachtenberechnungen geben Aufschluss über die Größenordnung der absoluten Mengen an Arzneimitteln, die die jeweiligen Messstellen belasten. Es konnte gezeigt werden, dass die Frachten der Zuläufe des Berliner Stadtgebietes im Allgemeinen mit wenigen kg/a relativ gering ausfallen und die übrigen Messstellen im Stadtgebiet nur vernachlässigbar beeinflussen. Als Ausnahmen sind Propyphenazon und der Metabolit AMDOPH zu nennen, die aufgrund der beschriebenen Altlastensituation über die Oberhavel (Messstelle 305) ins Berliner Stadtgebiet eingetragen werden. Die Frachten, die das Berliner Stadtgebiet pro Jahr im Südwesten verlassen, reichen von wenigen kg (Ibuprofen, Naproxen) bis zu mehreren 100 kg (Diclofenac, Primidon, Carbamazepin, AMDOPH).

Für alle bei der Umweltrisikobewertung betrachteten Substanzen, bei denen ein potentielles Umweltrisiko festgestellt wurde, werden weitergehende umwelttoxikologische Studien empfohlen. Maßnahmen für schon zugelassene Stoffe, bei denen ein Umweltrisiko festgestellt wurde, sind derzeit allerdings noch nicht näher spezifiziert.

7 Ausblick

Zur Vorbereitung der hier vorliegenden Arbeit musste eine intensive Literaturrecherche bezüglich der pharmakologischen Daten durchgeführt werden. Dabei wurde festgestellt, dass sich die allgemeine Datenlage vor allem auf dem Gebiet der Toxizitätstests in den letzten Jahren kontinuierlich verbessert hat. So konnten ökotoxikologische Daten zu allen meistens durchgängig und in hohen Konzentrationen gemessenen Arzneimitteln im Berliner Oberflächengewässersystem ermittelt werden. Allerdings waren für die Arzneimittel nicht immer Langzeitstudien für drei Trophiestufen vorhanden, was die Einbeziehung z.T. hoher Sicherheitsfaktoren in die Berechnungen der PEC/PNEC-Quotienten erforderlich machte. Auch die Daten zu Abbauraten in Klärwerken und in der Umwelt, die für eine genauere Expositionsabschätzung der einzelnen Pharmaka von Nöten gewesen wären, gestalteten sich lückenhaft. Die Arzneimittelverbrauchsdaten speziell für eine bestimmte Region sind nicht öffentlich zugänglich und mussten kommerziell erworben werden. Alle diese Faktoren erschweren eine umfassende Umweltrisikobewertung. Es besteht also noch weiterer Forschungsbedarf, vor allem auf dem Gebiet der ökotoxikologischen Langzeitstudien.

Neben den Problemen der noch unzureichenden Datenlage wurden auch gewisse Schwächen in der Methodik der Risikobewertung an sich deutlich. Derzeit können mit der EMEA-Methode ausschließlich Einzelstoffe ökotoxikologisch bewertet werden. In der Umwelt liegen jedoch komplexe Stoffgemische vor, deren kumulative toxikologische Wirkung noch weitestgehend unerforscht ist. Es bestehen aber einige Indizien einer gesteigerten Toxizität von Arzneimitteln in Mischungen gegenüber den Einzelkomponenten [Cleuvers, 2004; Pomati et al., 2006]. Eine zukünftige Methode zur Abschätzung eines Umweltrisikos sollte entsprechend dieser Multiexpositionsproblematik auch im Hinblick auf andere anwesende Stoffklassen, wie z.B. Pestizide, erweitert werden. Auch muss wegen einer potentiellen Gefahr für den Menschen die mögliche Bildung von Antibiotika-Resistenzgenen bei Mikroorganismen in Kontakt mit Antibiotikarückständen, berücksichtigt werden.

Das Monitoring hat gezeigt, dass Arzneimittelrückstände im Berliner Gewässersystem nahezu ubiquitär verbreitet sind und von einigen der detektierten Substanzen in den ermittelten Konzentrationen auch ein potentielles Umweltrisiko ausgeht. Das Ziel sollte also eine allgemeine Verringerung der Einträge von Arzneimitteln in die Umwelt sein. Die Erarbeitung der verschiedensten Strategien und Anwendungen zur Reduktion von Wirkstoffeinträgen wird in den nächsten Jahren also ein zentrales Thema der Umweltforschung sein.

8 Literaturliste

AbwV, 2004. Verordnung über Anforderungen an das Einleiten von Abwasser in Gewässer AbwV - Abwasserverordnung (1) vom 17. Juni 2004 (BGBl. I Nr. 28 vom 22.6.2004 S. 1108, ber. 2004 S. 2625).

Bartels P. und Wolf von Tümping, Jr., 2007. Solar radiation influence on the decomposition process of diclofenac in surface waters. *Science of The Total Environment*, 374, Issue 1, 143-155.

Beyer, K.-H., 1990. Biotransformation der Arzneimittel, 2. Auflage. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York.

Bills, T.D., Marking, L.L., Howe, G.E., 1993. Sensitivity of Juvenile Striped Bass to Chemicals Used in Aquaculture. Resour. Publ.192, Fish Wildl.Serv., U.S.D.I., Washington, DC :11 p aus: EPA-Ecotox-Database.

BLAC (Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit), 1998. Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung. Bericht an die 50. Umweltministerkonferenz (UMK). Zur Veröffentlichung freigegeben durch die 22. Umweltminister-Amtschefkonferenz (ACK) am 03./04.11.1998.

BLAC (Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit), 2003. Arzneimittel in der Umwelt – Auswertung der Untersuchungsergebnisse. Bericht an die 61. Umweltministerkonferenz, Hamburg.

Burhenne, J., Ludwig, M., Paskalis, N., Spiteller, M., 1997a. Photolytic Degradation of Fluorochinolone Carboxylic Acids in Aqueous Solution, Part I: Primary Photoproducts and Half-Lives. *ESPR - Environmental Science and Pollution Research*, Vol. 4, No. 1, 10-15.

Burhenne, J., Ludwig, M., Paskalis, N., Spiteller, M., 1997b. Photolytic Degradation of Fluorochinolone Carboxylic Acids in Aqueous Solution, Part II: Isolation and Structural Elucidation of Polar Photometabolites, *ESPR - Environmental Science and Pollution Research*, Vol. 4, No. 2, 61-67.

Buser, H.-R., Poiger, T., Müller, M.D., 1998. Occurrence and fate of the pharmaceutical drug diclofenac in surface waters: Rapid photodegradation in a lake. *Environ. Sci. Technol.* 32, 3449-3456.

Buser, H.-R., Poiger, T., Müller, M.D., 1999. Occurrence and environmental behaviour of the pharmaceutical drug ibuprofen in surface waters and in wastewater, *Environ. Sci. Technol.* 33, 2529-2535.

BWB (Berliner Wasserbetriebe), 2005. Daten und Fakten im Internet unter: www.bwb.de (Zugriff: 07.04.2003)

BWB (Berliner Wasserbetriebe), 2005. Daten und Fakten im Internet unter: www.bwb.de (Zugriff: 30.11.2005)

BWB (Berliner Wasserbetriebe), 2008. Daten und Fakten im Internet unter: www.bwb.de (letzter Zugriff: 21.10.2008)

Castiglioni, S., Bagnati, R., Fanelli, R., Pomati, F., Calamari, D., Zuccato, E., 2006. Removal of Pharmaceuticals in Sewage Treatment Plants in Italy. *Environ. Sci. Technol.*, 40, 357-363.

Clara, M., Stren, B., Kreuzinger, N., 2004. Carbamazepine as a possible anthropogenic marker in the aquatic environment: investigations on the behaviour of Carbamazepine in wastewatertreatment and during groundwater infiltration. *Water Res.*, 38, 947-954.

Cleuvers, M., 2002. Aquatische Ökotoxikologie ausgewählter Arzneimittel. In: UWSF - Zeitschrift für Umweltchemie und Ökotoxikologie, 14 (2), 85-89.

Cleuvers, M., 2004. Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs Diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, Vol. 59, 309-315.

Cloyd, J.C., Rummel, R.P., 2000. Antiepileptic Drug Pharmacokinetics and Interactions: Impact on Treatment of Epilepsy, *Pharmacotherapy*, Vol. 20 No. 8, 139-151.

Daughton, C.G., Ternes, T.A., 1999. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: Agents of subtle change? *Environ. Health Perspect.* 107, 907-938.

Davis, N.M., Anderson, K.E., 1997. Clinical Pharmacokinetics of Diclofenac. *Clin. Pharmacokinet.*, Vol. 33, No. 3, 184-213.

Davis, N.M., 1998, Clinical Pharmacokinetics of Ibuprofen. *Clin. Pharmacokinet.*, Vol. 34, No. 2, 101-154.

Doll, T.E., Frimmel, F.H., 2003. Fate of pharmaceuticals – photodegradation by simulated solar UV-light, *Chemosphere*, Vol. 52, 1757-1769.

Eger, K., Troschütz, R., Roth, H.J., 1999. *Arzneistoffanalyse*, 4. Auflage. Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart.

Emmanuel, E., Perrodin, Y., Keck, G., Blanchard, J.-M., Verande, P., 2005. Ecotoxicological risk assessment of hospital wastewater: a proposed framework for raw effluents discharging into urban sewer network, *Journal of Hazardous Materials, A* 117, 1-11.

Europäisches Arzneibuch, 4. Ausgabe Grundwerk 2002. Band 2 Monographien A-Z, Amtliche deutsche Ausgabe. Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart; Govi-Verlag – Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn.

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), 2001. Discussion paper on environmental risk assessment on non-genetically modified organism (non-GMO) containing medical products for human use, CPMP/SWP/4447/00 draft corr. London, UK.

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), 2003. CHMP/SWP/4447/00 draft. Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use, London, UK.

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), 2006. CHMP/SWP/4447/00 draft. Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use, London, UK.

European Commission, Institute for Health and Consumer Protection, 2003. Technical Guidance Document on Risk Assessment (Part II) in support of Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for new notified substances, Commission Regulation (EC) No 1488/94 on Risk Assessment for existing substances, Directive 98/8/EC of the European Parliament and the Council concerning the placing of biocidal products on the market, Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, Luxembourg.

Fachinformation Amuno[®], Firma MSD Sharp & Dohme GmbH, Stand 02/2001

Fachinformation Aknemycin 2000[®], Firma HERMAL GmbH, Stand 12/2001

Fachinformation Bactoreduct[®], Firma Azupharma GmbH, Stand 01/2003

- Fachinformation Bezafibrat-ct[®], Firma CT Arzneimittel GmbH, Stand 01/2005
- Fachinformation Demex[®], Firma Berlin Chemie AG, Stand 06/2003
- Fachinformation Dolgit[®], Firma Dolorgiet Arzneimittel GmbH, Stand 01/2000
- Fachinformation Erythrocin[®], Firma Abbot GmbH, Stand 01/2001
- Fachinformation Erythromycin STADA[®], Firma STADAPharm GmbH, Stand 09/2000
- Fachinformation Primidon Holsten[®], Firma Holsten Pharma GmbH, Stand 02/2002
- Fachinformation Klacid[®], Firma Abbot GmbH, Stand 02/1999
- Fachinformation Naproxen-ct[®], Firma CT Arzneimittel GmbH, Stand 06/2003
- Fachinformation Rantudil[®], Firma Tropon GmbH, Stand 03/2003
- Fachinformation Rulid[®], Firma Aventis Pharma Deutschland GmbH, Stand 02/2003
- Fachinformation Sobelin[®], Firma Pharmacia GmbH, Stand 01/2001
- Fachinformation Tegretal[®], Firma Novartis Pharma GmbH, Stand 02/2002
- Fachinformation TMP-Ratiopharm[®], Firma Ratiopharm GmbH, Stand 06/1999
- Fachinformation Voltaren[®], Firma Novartis Pharma GmbH, Stand 01/2002
- Faigle, J.W., Feldmann, K.F., 1975. Pharmacokinetic Data of Carbamazepine and its Major Metabolites in Man, in: *Clinical Pharmacology of Antiepileptic Drugs*, Springer Verlag Berlin.
- Feldmann, D., 2005. Dissertation: „Modellberechnung zum Verhalten und Verbleib von Arzneimittelrückständen im Krankenhausabwasser und Beurteilungsmöglichkeiten eines ökotoxikologischen Gefährdungspotentials.“ Technische Universität Berlin.
- Ferrari, B., Paxéus, N., Giudice, R.L., Pollio, A., Garric, J., 2003. Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibrac acid, and Diclofenac, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, Vol. 55, 359-370. In Verbindung mit: Erratum to Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibrac acid, and diclofenac, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, Vol. 56, 450.
- Ferrari, B., Mons, R., Vollat, B., Frayse, B., Paxéus, N., Giudice, R.L., Pollio, A., Garric, J., 2004. Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: Are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment?. *Environmental Toxicology and Chemistry*, Vol. 23, No. 5, 1344-1354.
- Ferrero, J.L., Bopp, B.A., Marsh, K.C., Quigley, S.C., Johnson, M.J., Anderson, D.J., Lamm, J.E., Tolman, K.g., Sanders, S.W., Cavanaugh, J.H., Sonders, R.C., 1990. Metabolism and Disposition of Clarithromycin in Man, *Drug Metabolism and Disposition*, Vol. 18, No. 4, 441-446.
- Frenzel, M.S., 2005. Diplomarbeit: „Bilanzierende Untersuchung von Arzneimittelrückständen im Tegeler See und deren Verhalten bei der Passage der Oberflächenaufbereitungsanlage Tegel.“ Technische Universität Berlin.

Forth, W., Henschler, D., Rummel W., Starke K., 1996. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 7. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin Oxford.

Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln vom 4. Juli 2000, BGBl. I S. 1002, in Kraft getreten am 12.7.2000.

Golet, E.M., Xifra, I., Siegrist, H., Alder, A.C., Giger, W., 2002. Environmental Exposure Assessment of Fluoroquinolone Antibacterial Agents from Sewage to Soil. *Environmental Science and Technology*, Vol. 37, No. 15, 3243-3249.

Gröning, J., Held, C., Garten, C., Claußnitzer, U., Kaschabek, S.R., Schlömann, M., 2007. Transformation of diclofenac by the indigenous microflora of river sediments and identification of a major intermediate. *Chemosphere* 69, Issue 4, 509-516.

Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis siehe: von Bruchhausen et al. 1993/94

Halling-Sørensen, B., Nielsen, N., Lansky, P.F., Ingerslev, F., Hansen, L., Lützhøft, H.C., Jørgensen, S.E., 1998. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment - A review. *Chemosphere* 36, 357-394.

Halling-Sørensen, B., Holten Lützhøft, H.-C., Andersen, H.R., Ingerslev, F., 2000. Environmental risk assessment of antibiotics: comparison of mecillinam, trimethoprim and ciprofloxacin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Vol. 46, Suppl. S1, 53-58.

Heberer, Th., Stan, H.J., 1996. Vorkommen von polaren organischen Kontaminanten im Berliner Trinkwasser. *Vom Wasser* 86, 19-31.

Heberer, Th., Stan, H.J., 1997. Determination of clofibric acid and N-(Phenylsulfonyl)-sarcosine in sewage, river and drinking water. *Int. J. Environ. Anal. Chem.* 67, 113-124.

Heberer, Th., Stan, H.J., 1998. Arzneirückstände im aquatischen System. *Wasser & Boden*, 50 (4), 20-25.

Heberer Th., Reddersen K., Mechlinski A., 2002. From Municipal Sewage to Drinking Water: Fate and Removal of Pharmaceutical Residues in the Aquatic Environment in Urban Areas. *Water Sci. Technol.* 46, 81-88.

Heberer, Th., Mechlinski, A., Fanck, B., Knappe, A., Massmann, G., Pekdeger, A., Fritz, B., 2004. Field Studies on the Fate and Transport of Pharmaceutical Residues in Bank Filtration. in: (Heberer, Th. and Verstraeten, I.M., eds.) Special Issue on the Fate and Transport of Pharmaceuticals and Endocrine Disrupting Compounds (EDCs) During Ground Water Recharge. *J. Ground Water Monitoring & Remediation (GWMR)*, Vol. 24, 70-77.

Heberer, Th. und Adam, M., 2004. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: A review of recent research data. In (Dietrich, D., Webb, S., Petry, T.). *Hot Spot Pollutants: Pharmaceuticals in the Environment*. Elsevier.

Heberer, Th. und Adam, M., 2004. Transport and Attenuation of Pharmaceutical Residues During Artificial Groundwater Replenishment. *Environmental Chemistry*, 1, 1-5.

Heberer, Th., Feldmann, D., 2005. Contribution of effluents from hospital and private households to the total loads of diclofenac and carbamazepine in the aquatic environment – theoretical modelling vs. actual measurement. *Journal of Hazardous Materials*, Vol. 122, Issue 3, 211-218.

- Heberer, Th., 2006. Verhalten von Arzneimittelrückständen bei der Abwasserreinigung. In: F. H. Frimmel and Mueller M.B. (Eds.). Heil-Lasten Arzneimittelrückstände in Gewässern. Springer Verlag, Berlin, 175-205.
- Holten-Lützhøft, H.-C., Halling-Sørensen, B., Jørgensen, S.E., 1999. Algal Toxicity of Antibacterial Agents Applied in Danish Fish Farming. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, Vol. 36, 1-6.
- Hunnius, 2004. Pharmazeutisches Wörterbuch, 9. Auflage. Walter de Gruyter, Berlin, New York.
- Irmer, H., Stock, H.-D., Reupert, R., Hembrock-Heger, A., 2006. Arzneimittelrückstände und Gewässerschutz. In: Frimmel, F. H., Müller, M. B. (Hrsg.): Heil-Lasten: Arzneimittelrückstände in Gewässern. Berlin: Springer, 155-174.
- Isidori M., Lavorgna M., Nardelli A., Pascarella L., Parrella A., 2005. Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms. In: The Science of the Total Environment, 346, 87-98.
- Jones, O.A.H., Voulvoulis, N., Lester, J.N., 2002. Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals, Water Research, Vol. 36, 5013-5022.
- Jos, A., Repetto, G., Rios, J.C., Hazen, M.J., Molero, M.L., del Peso, A., Salguero, M., Fernández-Freire, P., Pérez-Martín, J.M., Cameán, A., 2003. Ecotoxicological evaluation of carbamazepine using six different model systems with eighteen endpoints, Toxicology in Vitro, Vol. 17, 525-532.
- Joss, A., Keller, E., Alder, A.C., Göbel, A., McArdell, Ch., Ternes, T.A., Siegrist, H., 2005. Removal of pharmaceuticals and fragrances in biological wastewater treatment. Wat. Res., 39, 3139-3152.
- Kolpin, D.W., Furlong, E.T., Meyer, M.T., Thurman, E.M., Zaugg, S.D., Barber, L.B., Buxton, H.T., 2002a. Pharmaceuticals, Hormones, and Other Organic Wastewater Contaminants in U.S. Streams, 1999-2000: A National Reconnaissance. Environmental Science & Technology 36 (6), 1202-1211.
- Kolpin, D.W., Furlong, E.T., Meyer, M.T., Thurman, E.M., Zaugg, S.D., Barber, L.B., Buxton, H.T., 2002b. Response to Comment on "Pharmaceuticals, Hormones, and Other Organic Wastewater Contaminants in U.S. Streams, 1999-2000: A National Reconnaissance". Environmental Science & Technology 36 (18), 4007-4008.
- Kommentar zum Europäischen Arzneibuch, Bd. 3-8, 16. Ergänzungslieferung 2004. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart / Govi Verlag - Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn.
- Kümmerer, K., Al-Ahmad, A., Mersch-Sundermann, V., 2000. Biodegradability of some antibiotics, elimination of the genotoxicity and affection of wastewater bacteria in a simple test. Chemosphere 40 (7), 701-710.
- Kümmerer, K., Henninger, A., 2003. Promoting resistance by the emission of antibiotics from hospitals and households into effluents. Clinical Microbiological Infection 9 (12), 1203-1214.
- Kümmerer, K., 2003. Significance of antibiotics in the environment. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Vol. 52, 5-7.
- Kreuzinger, N., Clara M., Strenn B., Kroiss H., 2004. Relevance of the sludge retention time (SRT) as design criteria for wastewater treatment plants for the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals from wastewater. In: Water Science and Technology, 50 (5), 149-156.
- Lam, M.W., Mabury, S.A., 2005. Photodegradation of the pharmaceuticals atorvastatin, carbamazepine, levofloxacin, and sulfamethoxazole in natural waters, Aquatic Sciences 67, 177-188.

- LANUV, 2007. Eintrag von Arzneimitteln und deren Verhalten und Verbleib in der Umwelt; Literaturstudie; Fachbericht 2. Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen, Recklinghausen 2007.
- Larsen, T.A., Lienert, J., Joss, A., Siegrist H., 2004. How to avoid pharmaceuticals in the aquatic environment. *Journal of Biotechnology* 113, 295–304.
- Liebig, 2005. Dissertation: „Untersuchungen zu Umweltrisikobewertungen von Humanpharmaka und Inhaltsstoffen von Körperpflegeprodukten vor dem Hintergrund europäischer Bewertungskonzepte.“ Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main.
- Lindberg R.H., Wennberg, P., Johnsson, M. I., Tysklind, M., Andersson, B.A.V., 2005. Screening of human antibiotic substances and determination of weekly mass flows in five sewage treatment plants in Sweden. In: *Environmental Science and Technology*, 39 (10): 3421-3429.
- Lin, A.Y.C., Reinhard, M., 2005. Photodegradation of common environmental pharmaceuticals and estrogens in river water, *Environmental Toxicology and Chemistry* 24, 1303-1309.
- Löffler, D., Rombke, J., Meller, M., Ternes, T.A., 2005. Environmental fate of pharmaceuticals in water/sediment systems, *Environmental Science & Technology* 39, 5209-5218.
- LUA, Landesumweltamt Brandenburg, 2002. Ökotoxikologische Bewertung von Humanarzneimitteln in aquatischen Ökosystemen. Studien und Tagungsberichte Band 39.
- Lunestad, B.T., Tore, B., Samuelsen, O.B., Fjelde, S., Ervik, A., 1995. Photostability of eight antibacterial agents in seawater. *Aquaculture* 134, 217-225.
- Marking, L.L., Howe, G.E., Crowther, J.R., 1988. Toxicity of Erythromycin, Oxytetracycline, and Tetracycline Administered to Lake Trout in Water Baths, by Injection, or by Feeding, *Prog. Fish-Cult.*, Vol. 50, No. 4, 197-201. in: EPA-Ecotox-Database.
- Martindale – The Extra Pharmacopoeia, 1993. The Pharmaceutical Press, London, 30. Auflage
- McArdell, C.S., Molnar, E., Suter, M.J.F., Giger, W., 2003. Occurrence and Fate of Macrolide Antibiotics in Wastewater Treatment Plants and in the Glatt Valley Watershed, Switzerland, *Environmental Science and Technology* 37, No. 24, 5479-5486.
- Massmann, G., Heberer, Th., Grützmaker, G., Dünnebier, U., Knappe, A., Mechlinski, A., Pekdecker, A., 2007. Trinkwassergewinnung in urbanen Räumen - Erkenntnisse zur Uferfiltration in Berlin, *Grundwasser*, 12, 232-245.
- Möhle, E., Horvath, S., Merz, W., Metzger, J.W., 1999. Bestimmung von schwer abbaubaren organischen Verbindungen im Abwasser - Identifizierung von Arzneimittelrückständen. *Vom Wasser* 92, 207-223.
- Matamoros, V., Duhec, A., Albaigés, J., Bayona J.M., 2008. Photodegradation of Carbamazepine, Ibuprofen, Ketoprofen and 17 α -Ethinylestradiol in Fresh and Seawater. *Water, Air & Soil Pollution* 196, Nr. 1-4, 161-168.
- Möhle, E., Kemper, C., Kern, A., Metzger J.W., 1999. Untersuchung zum Abbau von Pharmaka in kommunalen Kläranlagen mit HPLC-Electrospray-Massenspektrometrie. *Acta hydrochim. hydrobiol.* 27, 430-436.
- Moore, D.E. und Zhou, W., 1994. Photodegradation of Sulfamethoxazole: A chemical system capable of monitoring seasonal changes in UVB intensity. *Photochemistry and Photobiology* 59, Issue 5, 497-502.

- Mutschler, E., Geisslinger G., Kroemer H., Schäfer-Korting, M., 2001. Arzneimittelwirkungen, 8. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.
- Oka, H., Ikai, Y., Kawamura, M., Yamada, M., Harada, K., Ito, S., Suzuki, M., 1989. Photodecomposition products of tetracycline in aqueous solution. *J. Agr. Food. Chem.* 37, 226-231.
- Oaks, J.L., Gilbert, M., Virani, M.Z., Watson, R.T., Meteyer, C.U., Rideout, B.A., Shivaprasad, H.L., Ahmed, S., Chaudhry, M.J.I., Arshad, M., Mahmood, S., All, A., Khan, A.A., 2004. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature* doi:10.1038/nature02317. Publication online: www.nature.com/nature
- Packer, J.L., Werner, J.J., Latch, D.E., McNeill, K., Arnold, W.A., 2003. Photochemical fate of pharmaceuticals in the environment: Naproxen, diclofenac, clofibric acid, and ibuprofen. *Aquatic Science* 65, Nr. 4, 342-351.
- Pfeifer, S., 1975-83. Biotransformation von Arzneimitteln, Bd.1-5, VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin.
- Pomati, F., Castiglioni, S., Zuccato, E., Fanelli, R., Vigetti, D., Rosetti, C., Calamari, D., 2006. Effects of a Complex Mixture of Therapeutic Drugs at Environmental Levels on Human Embryonic Cells. *Environ. Sci. Technol.* 40, 2442-2447.
- POSEIDON, 2005. Ternes, T.A., Janex-Habibi, M.-L., Knacker, T., Kreuzinger, N., Siegrist, H. Assessment of technologies for the removal of pharmaceuticals and personal care products in sewage and drinking water facilities to improve the indirect potable water reuse. In: POSEIDON : Detailed Report related to the overall project duration: 01.01.2001 - 30.06.2004; EVK-CT-2000-00047.
- Reddersen, K., Heberer, Th., Dünnebier, U., 2002. Occurrence and identification of phenazone drugs and their metabolites in ground- and drinking water. *Chemosphere*, 49, 539-545.
- Reddersen, K. und Heberer, Th., 2003. Multi-compound methods for the detection of pharmaceutical residues in various waters applying solid phase extraction (SPE) and gas chromatography with mass spectrometric (GC/MS) detection. *J. Sep. Sci.* 26, 1443-1445.
- Reddersen K., 2004. Dissertation: „Das Verhalten von Arzneimittelrückständen im Wasserkreislauf Berlins.“ Technische Universität Berlin
- Reemtsma, T., Weiss, S., Mueller, J., Petrovic, M., Gonzalez, S., Barcelo, D., Ventura, F., Knepper, T. P. 2006. Polar pollutants entry into the water cycle by municipal wastewater: A European perspective. *Environ. Sci. Technol.*, 40 (17), 5451-5458.
- Riess, W., Stierlin, H., Degen, P., Faigle, J.W., Géardin, A., Moppert, J., Sallmann, A., Schmidt, K., Schweizer, A., Sulc, M., Theobald, W., Wagner, J., 1978. Pharmacokinetics and Metabolism of the Anti-Inflammatory Agent Voltaren. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, Suppl. 22, 17-29.
- Rodvold, K.A., 1999. Clinical Pharmacokinetics of Clarithromycin. *Clin. Pharmacokinet.*, Vol. 37, No. 5, 385-398.
- Roth, H., Fenner, H., 2000. Arzneistoffe, 3. Auflage. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart.
- Schwabe, U. und Paffrath, D., 2006. Arzneiverordnungsreport 2006. Springer-Verlag, Berlin.
- Schwaiger, J., Ferling, H., Mallow, U., Wintermayr, H., Negele, R.D., 2004. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part I: Histopathological alterations and bioaccumulation on rainbow trout. *Aquatic Toxicology* 68, 141-150.

- SRU (Sachverständigenrat für Umweltfragen), 2007. Arzneimittel in der Umwelt. Stellungnahme Nr. 12, April 2007.
- Stan, H.J., Linkerhägner, M., 1992. Identifizierung von 2-(4-Chlorphenoxy)-2-methyl-propionsäure im Grundwasser mittels Kapillar-Gaschromatographie mit Atomemissionsdetektion und Massenspektrometrie. *Vom Wasser* 79, 75-88.
- Stan, H.J., Heberer, Th., Linkerhägner, M., 1994. Vorkommen von Clofibrinsäure im aquatischen System - Führt die therapeutische Anwendung zu einer Belastung von Oberflächen-, Grund- und Trinkwasser? *Vom Wasser* 83, 57-68.
- START, 2006. Internetauftritt: www.start-projet.de; Institut fuer sozial-oekologische Forschung (ISOE) GmbH. Zugriff November 2006.
- Steger-Hartmann, T., Kümmerer, K., Hartmann, A., 1997. Biological Degradation of cyclophosphamide and its occurrence in sewage water. *Ecotox. Environ. Safety* 36, 174-179.
- Stuer-Lauridsen, F., Birkved, M., Hansen, L.P., Holten-Lützhøft, Halling-Sørensen, 2000. Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use. *Chemosphere*, Vol. 40, 783-793.
- Syracuse Research Corporation, Onlineprogramm zur Abschätzung von logK_{ow}-Werten unter: <http://www.syrres.com/esc/kowwin.htm>; (letzter Zugriff: 01.12.05)
- Ternes, T.A., 1998. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Res.* 32, 3245-3260.
- Ternes, T.A., Stumpf, M., Schuppert, B., Haberer, K., 1998. Simultaneous Determination of Antiseptics and Acidic Drugs in Sewage and River Water. *Vom Wasser* 90, 295-309.
- Ternes, T.A., 2000. Abbau und Verhalten von Pharmaka in aquatischen Systemen, in: Schriftenreihe Wasserforschung, Chemische Stressfaktoren in aquatischen Systemen, Hrsg. Wasserforschung e.V., Bd. 6, 23-33.
- Ternes, T.A., 2001: Pharmaceuticals and metabolites as contaminants of the aquatic environment. In: Daughton, C.G., Jones-Lepp, T.L. (Hrsg.): *Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment - Scientific and Regulatory Issues*. Washington, DC: American Chemical Society. ACS Symposium Series 791, 39-54.
- Tixier, C., Singer, H.P., Oellers, S., Muller, S.R., 2003. Occurrence and fate of carbamacepine, clofibric acid, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen, and naproxen in surface waters. *Environmental Science and Technology*, Vol. 37, No. 6, 1061-1068.
- Todt, P.A., Sorokin, E.M., 1988. Diclofenac Sodium – A Reappraisal of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy. *Drugs* 35, 244-285.
- Tomisek, A., Reid, M.R., Short, W.A., Skipper, H.E., 1957. Studies on the Photosynthetic Reaction. III. The Effects of Various Inhibitors upon Growth and Carbonate-Fixation in *Chlorella pyrenoidosa*. *Plant Physiol.*, Vol. 32, 7-10. in: EPA-Ecotox-Database.
- Triebskorn, R., Casper, H., Heyd, A., Eikemper, R., Köhler, H.R., Schwaiger, J., 2004. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac Part II. Cytological effects in liver, kidney, gills and intestine of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquatic Toxicology*, Vol. 68, 151-166.
- Verstraeten, I.M., Heberer, Th., Scheytt, T., 2002. Occurrence, Characteristics, and Transport and Fate of Pesticides, Pharmaceutical Active Compounds, and Industrial and Personal Care Products at Bank-

Filtration Sites. Chapter 9, In: (Ray, C., Melin, G., Linsky, R.B. (eds.): Riverbank Filtration: Improving Source-Water Quality. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 175-227.

von Bruchhausen, F., Dannhardt, G., Ebel, S., Frahn, A.W., Hackenthal, E., Holzgrabe, U., 1993/94. Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Bd. 7-9. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.

Watkinson, A.J., Murby, E.J., Costanzo, S.D., 2007. Removal of antibiotics in conventional and advanced wastewater treatment: Implications for environmental discharge and wastewater recycling. *Wat. Res.* 41, 4164-4176.

Werner, J.J., McNeill, K., Arnold, W.A., 2005. Environmental photodegradation of mefenamic acid, *Chemosphere* 58, 1339-134.

WHO (World Health Organization), 1998. Antimicrobial Resistance. Geneva: WHO. Fact Sheet 194.

WHO (World Health Organization), 1999. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC INDEX WITH DDDs 2000, Oslo, 1999.

WHO (World Health Organization), 2006. Report of a joint FAO/OIE/WHO expert consultation on antimicrobial use in aquaculture and antimicrobial resistance : Seoul, Republic of Korea, 13-16 June 2006.

Williams, R.R., Bell, T.A., Lightner, D.V., 1992. Shrimp Antimicrobial Testing. II. Toxicity Testing and Safety Determination for Twelve Antimicrobials with Penaeid Shrimp Larvae. *J.Aquat. Anim.Health* Vol. 4, No. 4, 262-270. in: EPA-Ecotox-Database.

Wiethan, J., Al-Ahmad, A., Henninger, A., Kümmerer, K., 2000. Simulation des Selektionsdrucks der Antibiotika Ciprofloxacin und Ceftacidim in Oberflächengewässern mittels klassischer Methoden. *Vom Wasser* 95, 107-118.

Yu, J.T., Bouwer, E.J. and Coelhan, M., 2006. Occurrence and biodegradability studies of selected pharmaceuticals and personal care products in sewage effluent. *Agr. Water Manag.* 86 (1-2), 72-80.

Zühlke, S., Dünnbier, U., Heberer, Th., 2004. Determination of Polar Drug Residues in Sewage and Surface Water Applying Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry, *Anal. Chem.* 76, No. 22, 6548-6554.

Zühlke, S., 2004. Dissertation: „Verhalten von Phenazonderivaten, Carbamazepin und estrogenen Steroiden während verschiedener Verfahren der Wasseraufbereitung.“ Technische Universität Berlin.

Zwiener, C., Frimmel, F.H., 2004. Residues of Clofibric Acid, Ibuprofen and Diclofenac in the Aquatic Environment and their Elimination in Sewage Treatment and Drinking Water Production. in: Kümmerer, K., *Pharmaceuticals in the Environment – Sources, Fate, Effects and Risks.*

9 Anhang

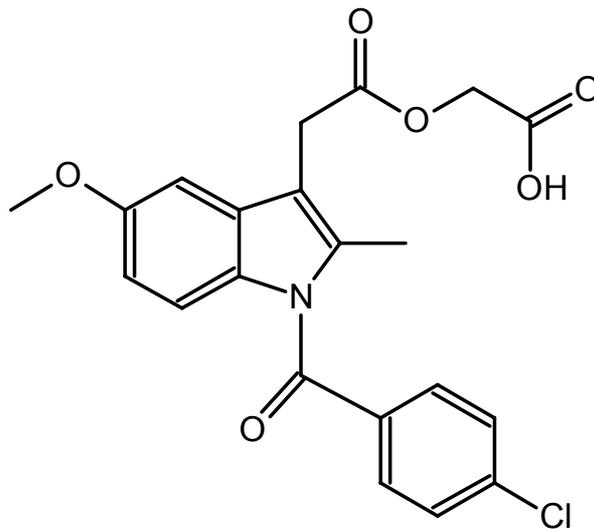
Anhang A	Arzneimittelmonographien	146
Anhang B	Messergebnisse des Oberflächengewässermonitoring	186
Anhang C	Daten zum Gewässersystem und Arzneimittelverbrauch	207
Anhang D	Geräteparameter, Nachweis- und Bestimmungsgrenzen	213

Anhang A

Arzneimittelmonographien

Feldmann, D., 2005 und Adam, eigene Recherche

Acemetacin



Indikationsgruppe	Nichtsteroidales Antirheumatikum, Antiphlogistikum	
Untergruppe	Indol-Essigsäure-Derivate	
Applikationsform	oral	
DDD oral [mg]	30-180	
MDD oral [mg]	600	[Fachinformation Rantudil]
M_r Acemetacin [g/mol]	415,8	[Martindale, 1993]
Resorptionsquote	oral	~ 100 %
Bioverfügbarkeit	oral	~ 100 % [Beyer, 1990]
Clearance	keine Angabe	
Plasmahalbwertszeit	4,5 h	[Beyer, 1990]
Metabolisierung / Ausscheidung		
AM unverändert ausgeschieden	> 20 %	[Beyer, 1990]
AM unverändert konjugiert	2,7 %	[Pfeifer, 1983]
AM metabolisiert	> 50 %	

Bei dem Wirkstoff Acemetacin handelt es sich um ein Essigsäure-Derivat mit vorwiegend antiphlogistischer und antirheumatischer Wirkung über Hemmung beider Cyclooxygenasen. Es ist der Glykolsäureester von Indometacin und er wird im Laufe seiner Metabolisierung zu großen Teilen in Indometacin umgewandelt. Es stellt somit ein klassisches Prodrug dar. Bei der Frachtenberechnung werden die Acemetacinangaben lediglich für die Kalkulation der Indometacinfrachten benötigt. Eine eigene Frachtenberechnung für die sonstigen Acemetacin-Metabolite sowie das unverändert ausgeschiedene Acemetacin erfolgt nicht.

Metabolisierung:

Name	Ausscheidung in %	
Acemetacin	1,9	[Pfeifer, 1983]
Acemetacin-Glucuronid	2,7	[Pfeifer, 1983]
Indometacin	50	[Beyer, 1990]
Indometacin-Glucuronid	siehe Indometacin	
Desacetyl-indometacin-Glucuronid	6,5	[Pfeifer, 1983]

Im Blut von Menschen liegen nach einmaliger Gabe wie auch nach Dauerapplikation von Acemetacin der Wirkstoff und metabolisch entstandenes Indometacin im Verhältnis von 1:1 vor [Beyer, 1990]. Somit muss die Hälfte des eingesetzten Acemetacins in die Rückstands-berechnung des Indometacins eingehen.

Chemisch-Physikalische Parameter:

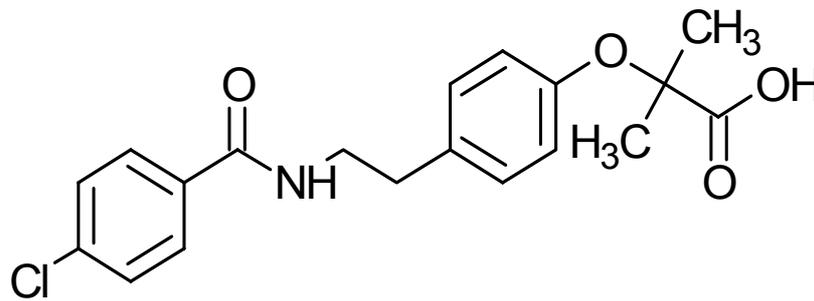
INN:	Acemetacin		
CAS-Nr.:	53164-05-9		
Löslichkeit in:	Wasser	k.A.	
	Ether	k.A.	
	Ethanol	k.A.	
	Aceton	k.A.	
Schmelzpunkt:	132-134°C	[Hagers Handbuch, 1993]	
	151-153°C	[Hagers Handbuch, 1993]	
UV-Spektrum:	(MeOH)	Maximum bei 259 nm	[Hagers Handbuch, 1993]
pk _s -Wert	2,84		
log K _{o/w} bzw. log P _{o/w}	4,13 [abgeschätzt]	[Syracuse Research Corporation]	

Prozentuale Rückhaltung in Kläranlage

Kläranlage	Wert in %	Literatur
--		

Ökotoxikologische Parameter:

Spezies	Effekt	Wert	Literatur
Bakterientoxizität			
--			
Algentoxizität			
--			
Rotiferentoxizität			
--			
Krustentiertoxizität			
--			
Fischtoxizität			
--			

Bezafibrat

Indikationsgruppe		Lipidsenker	
Untergruppe		Clofibrat-Analog	
Applikationsform		oral	
DDD oral [mg]		600	[WHO, 1999]
MDD oral [mg]		400	[Fachinformation Bezafibrat-ct®]
M_r Bezafibrat [g/mol]		361,8	[Fachinformation Bezafibrat-ct®]
Resorptionsquote	oral	~ 100 %	[Fachinformation Bezafibrat-ct®]
Bioverfügbarkeit	oral	96,4 %	[Fachinformation Bezafibrat-ct®]
Clearance		94% in 24h	[Fachinformation Bezafibrat-ct®]
Plasmahalbwertszeit		2-5,5 h	[Fachinformation Bezafibrat-ct®]
Metabolisierung / Ausscheidung			
AM unverändert ausgeschieden		40 %	[Fachinformation Bezafibrat-ct®]
AM unverändert konjugiert		20 %	[Fachinformation Bezafibrat-ct®]
AM metabolisiert			

Bezafibrat ist ein Präparat zur Senkung des Lipidblutspiegels. Dies geschieht durch vermehrte Aufnahme von Triglyceriden in das Fettgewebe und durch Hemmung der Synthese von Cholesterin und Triglyceriden in der Leber. Durch die Senkung des Lipidblutspiegels sollen präventiv koronare Herzkrankheiten vermieden werden. Lipidsenker werden stets zur Unterstützung diätetischer Maßnahmen eingesetzt.

Metabolisierung:

Name	Ausscheidung in %
Hydroxy-Bezafibrat	k.A. [Fachinformation Bezafibrat-ct®]

Chemisch-Physikalische Parameter:

INN:	Bezafibrat		
CAS-Nr.:	41859-67-0		
Löslichkeit in:	Wasser	Unlöslich	[LUA Brandenburg, 2002]
	Ether	k.A.	
	Ethanol	wenig löslich	[Europäisches Arzneibuch, 2002]
	Aceton	wenig löslich	[Europäisches Arzneibuch, 2002]
Schmelzpunkt:	181-185°C		[Europäisches Arzneibuch, 2002]
UV-Spektrum:	DC	Maximum bei 254 nm	[Europäisches Arzneibuch, 2002]
log K _{o/w} bzw. log P _{o/w}	4,2		[LUA Brandenburg, 2002]

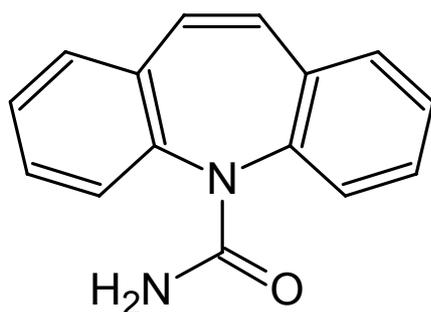
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlage

Kläranlage	Wert in %	Literatur
--	36-99	[Kreuzinger et al., 2004]
--	75 +/-9	[LUA Brandenburg, 2002]

Ökotoxikologische Parameter:

Spezies	Effekt	Wert	Literatur
Bakterientoxizität			
--			
Algentoxizität			
--			
Rotiferentoxizität			
--			
Krustentiertoxizität			
--			
Fischtoxizität			
k.A.	LC 50	6,0 mg/L	[LUA Brandenburg, 2002]

Carbamazepin



Indikationsgruppe		Antiepileptika (Antikonvulsiva)	
Untergruppe		Dibenzazepin-Derivate	
Applikationsform		oral (rectal in Form von Klistieren bei Kleinkindern)	
DDD oral [mg]		1.000	[WHO, 1999]
MDD oral [mg]		1.600	[Fachinformation Tegretal®]
M _r Carbamazepin [g/mol]		236,3	[Martindale, 1993]
Resorptionsquote	oral	85-90 %	[Faigle, Feldmann, 1990]
		~ 80 %	[Cloyd, Remmel, 2000]
Bioverfügbarkeit	oral	70-80 %	[Mutschler, 2001]
		> 70 %	[Forth, Henschler...,2001]
Clearance	17,1-146,7 mL/h/kg		[Fachinformation Tegretal®]
	30 mL/min		[Forth, Henschler...,2001]
Plasmahalbwertszeit	18-65 h		[Fachinformation Tegretal®]
	36 h		[Forth, Henschler...,2001]
Metabolisierung / Ausscheidung			
AM unverändert ausgeschieden	2-3 %		[Fachinformation Tegretal®]
	< 1 %		[Beyer, 1990]
AM unverändert konjugiert	15% als N-Glucuronid		[LANUV, 2007]
AM metabolisiert	~ 75%		[Fraigle & Feldmann, 1975]

Carbamazepin gehört zu den wichtigsten und am meisten verwendeten Antiepileptika. Es wird zur Bekämpfung fokaler und generalisierter Anfälle eingesetzt. Pharmakologisch greift es spannungsabhängige Natrium- und Kaliumkanäle im Hirn an und blockiert diese.

Da die Mengen von vor allem in der Pädiatrie angewendetem rektal appliziertem Carbamazepin sehr gering sind, wurde auf eine Datenerhebung verzichtet und nur das oral aufgenommene Carbamazepin berücksichtigt.

Es sind bisher über 30 unterschiedliche Metabolite des Wirkstoffs Carbamazepin identifiziert und ihre Struktur aufgeklärt worden.

Hauptabbauweg ist die schnell einsetzende Epoxidbildung im Bereich der Doppelbindung. Um die Wirksamkeitsdauer zu verlängern und dem schnellen Abbau entgegenzuwirken, wurde bei dem neu auf dem Markt befindlichen Oxcarbazepin in der 10-Position eine Keto-Gruppe eingefügt. Der Angriff durch die Epoxidasen ist bei der Metabolisierung im Körper somit gehemmt.

Metabolisierung:

Name	Ausscheidung in %	
Carbamazepin	1-3	s.o.
Carbamazepin-10,11-Epoxid	0,1-2	[Fachinformation Tegretal®]
10,11-Dihydroxycarbamazepin	~20%	[Beyer, 1990]
Acridin	k.A.	
9-Methylacridin	k.A.	

Chemisch-Physikalische Parameter:

INN:	Carbamazepin		
CAS-Nr.:	298-46-4		
Löslichkeit in:	Wasser	unlöslich	[Hunnius, 1986]
	Ether	unlöslich	[Hunnius, 1986]
	Ethanol	schwer löslich	[Hunnius, 1986]
	Aceton	löslich	[Hunnius, 1986]
Schmelzpunkt:	204-206°C		[Hagers Handbuch, 1993]
UV-Spektrum:	(MeOH)	Maxima bei 215 und 285 nm	[Eger et al., 1999]
pk _s -Wert	13,9		[Jones et al., 2002]
log K _{ow} bzw. log P _{ow}	2,45		[Landesumweltamt Brandenburg, 2002]
	2,25		[Jones et al., 2002]

Prozentuale Rückhaltung in Kläranlage

Kläranlage	Wert in %	Literatur
Ruhleben	0	[Zuehlke, 2004]
k.A.	0	[Landesumweltamt Brandenburg, 2002]
Hessen	0	[Ternes, 2000]

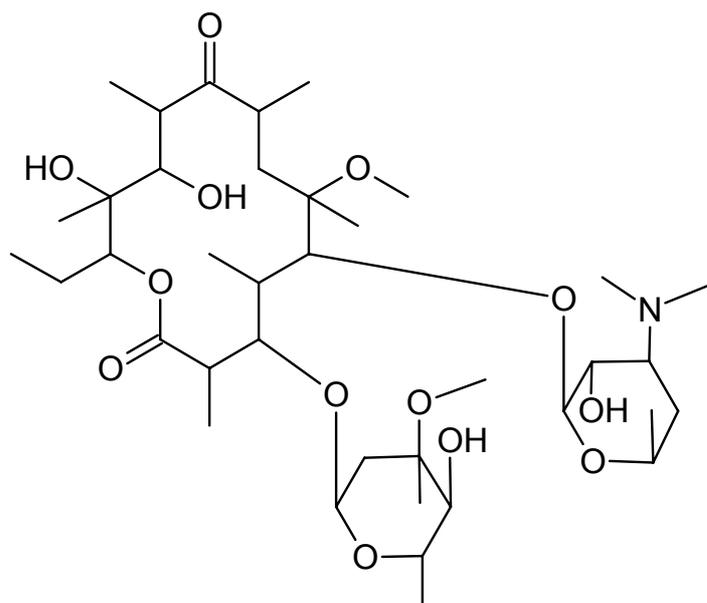
Adsorption an Belebtschlamm

Kläranlage	Wert in %	Literatur
Batchreaktor	37	[Möhle et al., 1999]

Ökotoxikologische Parameter:

Spezies	Effekt	Wert	Literatur
Bakterientoxizität			
<i>V. fisheri</i>	EC 50 [LH] 30min	81 mg/L	[Ferrari et al., 2003]
<i>V. fisheri</i>	EC 50 [LH] 5min	87 mg/L	[Jos et al., 2003]
	EC 50 [LH] 15min	78 mg/L	
	EC 50 [LH] 60min	64 mg/L	
Algentoxizität			
<i>P. subcapitata</i>	EC 50 [WH] 96 h	> 100 mg/L	[Ferrari et al., 2004]
<i>C. vulgaris</i>	EC 50 [WH] 24 h	111 mg/L	[Jos et al., 2003]
	EC 50 [WH] 48 h	36,6 mg/L	
<i>D. subspicatus</i>	EC 50 [WH]	85 mg/L	[LUA Brandenburg, 2002]
<i>C. meneghiniana</i>	EC 50 [WH] 96 h	31,6 mg/L	[Ferrari et al., 2004]
	NOEC [WH] 96 h	10 mg/L	
<i>P. subcapitata</i>	NOEC [WH] 96 h	> 100 mg/L	[Ferrari et al., 2003]
	LOEC [WH] 96 h	> 100 mg/L	
<i>S. leopolensis</i>	NOEC [WH] 96 h	17,5 mg/L	[Ferrari et al., 2004]
Rotiferentoxizität			
<i>B. calyciflorus</i>	NOEC 48 h	377 µg/L	[Ferrari et al., 2003]
	LOEC 48 h	754 µg/L	
<i>B. calyciflorus</i>	NOEC [RP] 48 h	377 µg/L	[Ferrari et al., 2004]
Krustentiertoxizität			
<i>D. magna</i>	EC 50, Akuttest	157 mg/L	[LUA Brandenburg, 2002]
<i>D. magna</i>	Ecosar (Berechnet)	6,36 mg/L	[Jones et al., 2002]
<i>D. magna</i>	EC 50 [IM] 48 h	98 mg/L	[Jos et al., 2003]
<i>C. dubia</i>	EC 50 [T] 48 h	77,7 mg/L	[Ferrari et al., 2003]
<i>D. magna</i>	EC 50 [T] 48 h	13,8 mg/L	[Ferrari et al., 2004]
<i>C. dubia</i>	NOEC 7 d	25 µg/L	[Ferrari et al., 2003]
	LOEC 7 d	100 µg/L	
<i>C. dubia</i>	NOEC [RP] 7 d	25 µg/L	[Ferrari et al., 2004]
Fischtoxizität			
<i>k.A.</i>	LC 50	251,9 mg/L	[LUA Brandenburg, 2002]
<i>D. rerio</i>	NOEC 10 d	25 mg/L	[Ferrari et al., 2003]
	LOEC 10 d	50 mg/L	
<i>D. rerio</i>	NOEC [T] 10 d	25 mg/L	[Ferrari et al., 2004]

Clarithromycin



Indikationsgruppe		Antibiotikum	
Untergruppe		Makrolide	
Applikationsform		oral, parenteral	
DDD oral [mg]		500	[WHO, 1999]
MDD oral [mg]		1.000	[Fachinformation Klacid®]
M _r Clarithromycin [g/mol]		748,0	[Martindale, 1993]
Resorptionsquote	oral	> 50 %	[Roth und Fenner, 2000]
		65 %	[Forth et al., 1992]
	parenteral	100 %	
Bioverfügbarkeit	oral	52-55 %	[Martindale, 1993]
		55 %	[Mutschler, 2001]
	parenteral	100 %	
Clearance		10,2-122 mL/min	[Fachinformation Klacid®]
		200 mL/min	[Forth et al., 2001]
Plasmahalbwertszeit		3-7 h	[Martindale, 1993]
		3-6 h	[Roth und Fenner, 2000]
		2,5 h	[Forth et al., 1992]
Metabolisierung / Ausscheidung			
AM unverändert ausgeschieden		20-30 % renal	[Fachinformation Klacid®]
		< 10 % renal	[Roth und Fenner, 2000]
		10-20 % renal	[Forth et al., 1992]
		24,5-36,2 % renal	[Rodvold, 1999]
AM unverändert konjugiert		keine Konjugatbildung	
AM metabolisiert		> 70-80 %	[Fachinformation Klacid®]

Clarithromycin ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Makrolid-Antibiotika. Die antibakterielle (bakteriostatische) Wirkung beruht auf einer Hemmung der bakteriellen intrazellulären Proteinsynthese. Selektiv verbindet es sich mit den 50 S-Untereinheiten der bakteriellen Ribosomen und verhindert so die Translokation aktivierter Aminosäuren.

Das Antibiotikum besitzt eine ausgeprägte Wirksamkeit gegen ein breites Spektrum aerober und anaerober, grampositiver und gramnegativer Bakterien sowie säurefester Bakterien.

Metabolisierung:

Name	Ausscheidung in %	
Clarithromycin	20-30 %	
14-Hydroxy-Clarithromycin	9,6-15,4 %	[Rodvold, 1999]
N-Desmethyl-Clarithromycin	6,7%	[Ferrero et al., 1990]
Descladinosyl- Clarithromycin	3,0%	[Ferrero et al., 1990]

Chemisch-Physikalische Parameter:

INN:	Clarithromycin		
CAS-Nr.:	81103-11-9		
Löslichkeit in:	k.A.		
Schmelzpunkt:	222-225°C	[Hagers Handbuch, 1993]	
UV-Spektrum:	(CHCl ₃)	Maximum bei 288 nm	[Hagers Handbuch, 1993]
pk _s -Wert	k.A.		
log K _{o/w} bzw. log P _{o/w}	2,6 (unsicher)	[Landesumweltamt Brandenburg, 2002]	
	3,18 [abgeschätzt]	[Syracuse Research Corporation]	

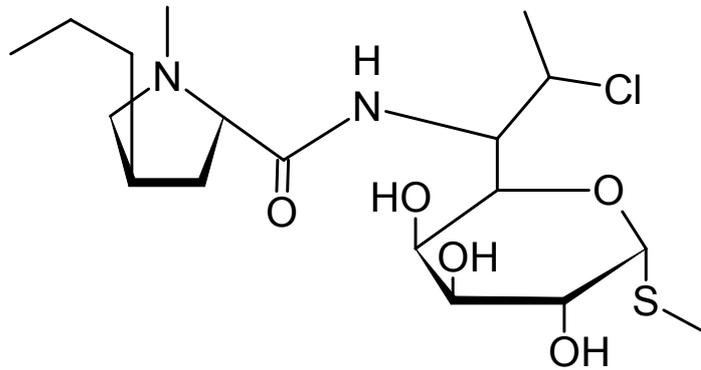
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlage

Kläranlage	Wert in %	Literatur
Ruhleben	15-80	[Heberer et al., 2004]
k.A.	61	[Landesumweltamt Brandenburg, 2002]

Ökotoxikologische Parameter:

Spezies	Effekt	Wert	Literatur
Bakterientoxizität			
<i>Pseudomonas putida</i>	EC 50 [WH]	46,1 mg/L	LUA Brandenburg, 2002
<i>Enterococcus faecalis</i>	EC 50 [WH]	0,151 mg/L	LUA Brandenburg, 2002
Algentoxizität			
<i>P. subcapitata</i>	EC 50	2 µg/L	[Isidori et al., 2005]
Krustentiertoxizität			
<i>C. dubia</i>	EC 50	8,16 mg/L	[Isidori et al., 2005]
Fischttoxizität			
k.A.	LC 50	279,9 mg/L	[LUA Brandenburg, 2002]

Clindamycin



Indikationsgruppe		Antibiotikum	
Untergruppe		Lincosamide	
Applikationsform		oral, parenteral, vaginal, dermal	
DDD oral [mg]		1.200	[WHO, 1999]
DDD parenteral [mg]		1.800	[WHO, 1999]
MDD oral [mg]		1.800	[Fachinformation Sobelin®]
MDD parenteral [mg]		2.700	[Fachinformation Sobelin®]
M_r Clindamycin [g/mol]		425,0	[Martindale, 1993]
Resorptionsquote	oral	87 %	[Informationsbroschüre Sobelin®]
		90 %	[Martindale, 1993]
		80-90 %	[Mutschler, 2001]
	parenteral	100 %	[Informationsbroschüre Sobelin®]
	dermal	< 10 %	[Fachinformation Basocin®]
	vaginal	0,1-8 %	[Fachinformation Sobelin®]
Bioverfügbarkeit	oral	90 %	[Informationsbroschüre Sobelin®]
	dermal	2-7,5 %	[Martindale, 1993]
Clearance		300 mL/min	[Forth et al., 2001]
Plasmahalbwertszeit	3 h		[Fachinformation Sobelin®]
	2-3 h		[Martindale, 1993]
	2,5 h		[Mutschler, 2001]
Metabolisierung / Ausscheidung			
AM unverändert ausgeschieden	10-30 %		[Fachinformation Sobelin®]
	25 % renal		[Forth et al., 1992]
AM unverändert konjugiert	35 %		[Fachinformation Sobelin®]
AM metabolisiert	> 70 %		

Clindamycin ist der einzige noch verwendete Vertreter der Gruppe der Lincosamide. Das Wirkungsspektrum entspricht dem der Makrolid-Antibiotika. Auf Grund des hohen Anflutens des Wirkstoffes im Knochengewebe wird Clindamycin gerade im Dental-Bereich häufig verwendet. Der Wirkungstyp der Substanz ist bakterizid. Clindamycin wird als Reserveantibiotikum bei Anaerobier- und Staphylokokken-Infektionen genutzt, vor allem wenn Makrolide und Penicilline nicht angewendet werden können.

Metabolisierung:

Name	Ausscheidung in %	
Clindamycin	10-30	[Informationsbroschüre Sobelin®]
N-Desmethylclindamycin	6	[Informationsbroschüre Sobelin®]
Clindamycin-Sulfoxyd	35	[Informationsbroschüre Sobelin®]
Hydroxy-Clindamycin	15	[Informationsbroschüre Sobelin®]
N-Desmethylclindamycin-Sulfoxyd	2	[Informationsbroschüre Sobelin®]
5'-Oxo-Clindamycin	Hauptmetabolit im Faeces	
5'-Oxo-Clindamycin-Sulfoxyd	k.A.	
Clindamycose	k.A.	

Chemisch-Physikalische Parameter:

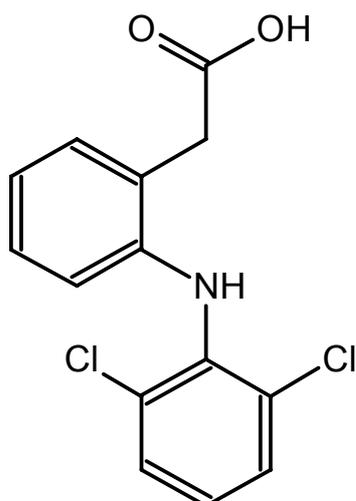
INN:	Clindamycin		
CAS-Nr.:	18323-44-9		
Löslichkeit in:	k.A.		
Schmelzpunkt:	(-HCl)	141-143°C	[Hagers Handbuch, 1993]
UV-Spektrum:	k.A.		
pk _s -Wert	7,7		[Kommentar EuAB, 2004]
	7,45		[Hunnus, 1986]
log K _{o/w} bzw. log P _{o/w}	2,16		[Syracuse Research Corporation]

Prozentuale Rückhaltung in Kläranlage

Kläranlage	Wert in %	Literatur
	k.A.	

Ökotoxikologische Parameter:

Spezies	Effekt	Wert	Literatur
Bakterientoxizität			
<i>Klärschlambakterien</i>	EC 50	100 mg/L	[Kümmerer et al., 2004]
Algentoxizität			
--			
Rotiferentoxizität			
--			
Krustentiertoxizität			
--			
Fischtoxizität			
--			

Diclofenac

Indikationsgruppe		Analgetikum, Antiphlogistikum	
Untergruppe		Phenyl-Essigsäure-Derivate	
Applikationsform		oral, parenteral, rectal, dermal, ophtal	
DDD oral [mg]		100	[WHO, 1999]
DDD parenteral [mg]		100	[WHO, 1999]
DDD rectal [mg]		100	[WHO, 1999]
MDD alle [mg]		150	[Fachinformation Voltaren®]
M _r Diclofenac-Na [g/mol]		318,14	[Martindale, 1993]
M _r Diclofenac [g/mol]		296,15	[Martindale, 1993]
Resorptionsquote	oral	100 %	[Forth, Henschler...,2001]
	parenteral	100 %	
	rectal	100 %	[Fachinformation Voltaren®]
	dermal	5-10 %	
Bioverfügbarkeit	oral	90 %	[Davis und Anderson, 1997]
		30-80 %	[Mutschler, 2001]
		100 %	[Fachinformation Voltaren®]
		60 %	[Forth et al., 2001]
parenteral	100 %	[Fachinformation Voltaren®]	
	rectal	78 %	[Davis und Anderson, 1997]
Clearance		~ 260 mL/min	[Fachinformation Voltaren®]
Plasmahalbwertszeit		1,5 h	[Mutschler, 2001]
		1-2 h	[Martindale, 1993]
Metabolisierung / Ausscheidung			
AM unverändert ausgeschieden		1 %	[Roth und Fenner, 2000]
AM unverändert konjugiert		5-10 % renal	[Riess et al., 1978]
		< 5 % biliär	[Riess et al., 1978]
		~ 15 %	[Todt und Sorkin, 1988]
		5-9,4 %	[Davis und Anderson, 1997]
AM metabolisiert		> 80 %	

Diclofenac ist ein bewährtes nichtsteroidales Antirheumatikum aus der Gruppe der Phenyl-Essigsäure-Derivate mit ausgeprägten analgetischen, antiphlogistischen und antipyretischen Effekten. Die Wirkung beruht auf der Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase, das u.a. für die Bildung von Schmerz- bzw. Entzündungsmediatoren (Prostaglandinen, Thromboxan) verantwortlich ist.

Metabolisierung:

Name	Ausscheidung in %	
Diclofenac	1	[Roth, Fenner, 2000]
Diclofenacglucuronid	~ 15	[Riess et al., 1978]
4'-Hydroxydiclofenac	k.A.	
4'-Hydroxydiclofenacglucuronid	30-50	[Riess et al., 1978]
3'-Hydroxydiclofenacglucuronid	< 10	[Riess et al., 1978]
5-Hydroxydiclofenacglucuronid	10-20	[Riess et al., 1978]
3'-Hydroxy-4'-methoxydiclofenac	k.A.	
3'-Hydroxy-4'-methoxydiclofenac-glucuronid	10-15	[Riess et al., 1978]

Chemisch-Physikalische Parameter:

INN:	Diclofenac	Diclofenac-Natrium	
CAS-Nr.:	15307-86-5	15307-79-6	
Löslichkeit in:	Wasser	schwer löslich	[Landesumweltamt Brandenburg, 2002]
Schmelzpunkt:	(Säure)	156-158°C	[Kommentar EuAB, 2004]
	(Na-Salz)	283-285°C	[Kommentar EuAB, 2004]
UV-Spektrum:	(MeOH)	Maximum bei 282	[Kommentar EuAB, 2004]
pk _s -Wert	(Na-Salz)	4,0	[Kommentar EuAB, 2004]
		4,2	[Jones et al., 2002]
log K _{o/w} bzw. log P _{o/w}		0,70	[Jones et al., 2002]
		1,13	[Landesumweltamt Brandenburg, 2002]
		1,56	[Landesumweltamt Brandenburg, 2002]
		4,40	[Cleuvers, 2004]
		4,51	[Ferrari et al., 2002]
		4,51	[Syracuse Research Corporation]

Prozentuale Rückhaltung in Kläranlage:

Kläranlage	Wert in %	Literatur
k.A.	31-69	[Landesumweltamt Brandenburg, 2002]
Frankfurt/Main	69	[Ternes, 1998]

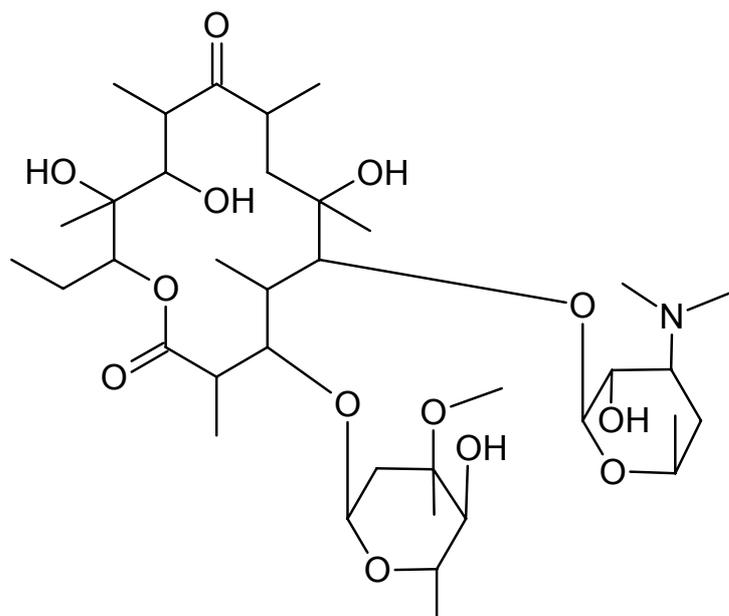
Adsorption an Belebtschlamm

Kläranlage	Wert in %	Literatur
--	4	[Möhle et al., 1999]

Ökotoxikologische Parameter:

Spezies	Effekt	Wert	Literatur
Bakterientoxizität			
<i>Vibrio fisheri</i>	EC 50 [LH]	11,5 mg/L	[Ferrari et al., 2003]
Algentoxizität			
<i>D. subspicatus</i>	EC 50	71,9 mg/L	[Cleuvers, 2004]
	NOEC	50 mg/L	
<i>C. meneghiniana</i>	EC 50 [WH] 96 h	19,2 mg/L	[Ferrari et al., 2004]
	NOEC [WH] 96 h	10 mg/L	
<i>P. subcapitata</i>	EC 50 [WH] 96 h	16,3 mg/L	[Ferrari et al., 2004]
	NOEC [WH] 96 h	10 mg/L	
<i>P. subcapitata</i>	NOEC 96 h	> 10 mg/L	[Ferrari et al., 2003]
	LOEC 96 h	> 20 mg/L	
<i>S. leopolensis</i>	EC 50 [WH] 96 h	14,5 mg/L	[Ferrari et al., 2004]
	NOEC [WH] 96 h	10 mg/L	
Rotiferentoxizität			
<i>B. calyciflorus</i>	NOEC 48 h	12,5 mg/L	[Ferrari et al., 2003]
	LOEC 48 h	25,0 mg/L	
<i>B. calyciflorus</i>	NOEC [RP] 48 h	12,5 mg/L	[Ferrari et al., 2004]
Krustentiertoxizität			
<i>D. magna</i>	Ecosar (Berechnet)	138,7 µg/L	[Jones et al., 2002]
<i>D. magna</i>	EC 50 [T] 48 h	22,4 mg/L	[Ferrari et al., 2004]
<i>D. magna</i>	EC 50 24 h	18 mg/L	[LUA Brandenburg, 2002]
	EC 50 24 h	56 mg/L	[LUA Brandenburg, 2002]
	EC 100 24 h	> 100 mg/L	[LUA Brandenburg, 2002]
<i>D. magna</i>	EC 50	68,0 mg/L	[Cleuvers, 2004]
	NOEC	45 mg/L	
<i>C. dubia</i>	EC 50 [T] 48 h	22,7 mg/L	[Ferrari et al., 2004]
<i>C. dubia</i>	NOEC 7 d	1,0 mg/L	[Ferrari et al., 2003]
	LOEC 7 d	2,0 mg/L	
<i>C. dubia</i>	NOEC [RP] 7 d	1,0 mg/L	[Ferrari et al., 2003]
Fischtoxizität			
<i>B. rerio</i>	EC 0 96 h	110 mg/L	[LUA Brandenburg, 2002]
	EC 50 96 h	214 mg/L	[LUA Brandenburg, 2002]
	EC 100 96 h	320 mg/L	[LUA Brandenburg, 2002]
<i>B. rerio</i>	NOEC 10 d	4,0 mg/L	[Ferrari et al., 2003]
	LOEC 10 d	8,0 mg/L	
<i>B. rerio</i>	NOEC [T] 10 d	4,0 mg/L	[Ferrari et al., 2004]
<i>O. mykiss</i>	LOEC [PZ] 28 d	1,0 µg/L	[Schwaiger et al., 2004]
<i>O. mykiss</i>	LOEC [PZ] 28 d	1,0 µg/L	[Tribskorn et al., 2004]

Erythromycin



Indikationsgruppe		Antibiotikum	
Untergruppe		Makrolide	
Applikationsform		oral, parenteral, dermal, ophtal	
DDD oral [mg]		1-000	[WHO, 1999]
DDD parenteral [mg]		1-000	[WHO, 1999]
MDD alle [mg]		4-000	[Fachinformation Erythrocin®]
M_r Erythromycin [g/mol]		733,9	[Martindale, 1993]
Resorptionsquote	oral	30-65 %	[Roth und Fenner, 2000]
		< 50 %	[Forth, Henschler..., 1992]
		25-50 %	[Fachinformation Erythrocin®]
	parenteral	100 %	[Fachinformation Erythrocin®]
	dermal	0 %	[Fachinformation Aknemycin 2000®]
Bioverfügbarkeit	oral	25-50 %	[Mutschler, 2001]
Clearance		600 mL/min	[Forth et al., 2001]
Plasmahalbwertszeit		1,5-2,5 h	[Martindale, 1993]
		1,5-3 h	[Mutschler, 2001]
Metabolisierung / Ausscheidung			
AM unverändert ausgeschieden		2-5 % oral	[Martindale, 1993]
		5-10 % renal	[Forth et al., 1992]
AM unverändert konjugiert		keine Konjugatbildung	
AM metabolisiert		> 90 %	[Roth und Fenner, 2000]

Erythromycin gehört zur Gruppe der Makrolid-Antibiotika, die sich durch den Besitz eines makrozyklischen Laktorrings auszeichnen. Es hemmt die Proteinsynthese empfindlicher Keime durch Bindung an die bakterielle 50-S-Ribosomenuntereinheit dieser und inhibiert somit die Translokation. Makrolide wirken bakteriostatisch auf aerobe und anaerobe grampositive Bakterien sowie auch auf einige gramnegative Keime.

Erythromycin und seine Salze bzw. Ester werden nur unvollständig aus dem Magen-Darmtrakt resorbiert (ca. 25 bis ca. 50 % einer oralen Dosis) wobei die Resorption überwiegend im Duodenum stattfindet. Die Resorptionsquote ist sowohl abhängig von der chemischen Darreichungsform (Base, Ester, Salz) als auch von der jeweiligen galenischen Arzneiform (z.B. magensaftresistente Tabletten) und dem Füllungszustand des Magen-Darm-Traktes. Die freie Base wird nur zu 25–50 % resorbiert. Erythromycinsuccinat wird im Darm resorbiert und erst dann werden 25-30 % der freien Base freigesetzt [Fachinformation Erythrocin®]. Hingegen wird Erythromycinstearat bereits im Zwölffingerdarm gespalten und die freie Base zu 25-30 % resorbiert [Fachinformation Erythromycin STADA®].

Dermal appliziertes Erythromycin wirkt nur lokal und wird nicht vom Körper aufgenommen. Die gesamte Menge des Wirkstoffs ist somit im Waschwasser zu erwarten.

Metabolisierung:

Name	Ausscheidung in %	
Erythromycin	2-10	[Martindale, 1993]
N-Desmethyl-Erythromycin	< 50	[Fachinformation Erythrocin®]

Chemisch-Physikalische Parameter:

INN:	Erythromycin		
CAS-Nr.:	114-07-8		
Löslichkeit in:	Wasser	schwer löslich	[Kommentar EuAB, 2004]
	Ether	leicht löslich	[Kommentar EuAB, 2004]
	Ethanol	leicht löslich	[Kommentar EuAB, 2004]
	Aceton	leicht löslich	[Kommentar EuAB, 2004]
Schmelzpunkt:		135-140°C	[Hagers Handbuch, 1993]
		190-193°C	[Hagers Handbuch, 1993]
UV-Spektrum:	(MeOH)	Maximum bei 288 nm	[Hagers Handbuch, 1993]
pK _s -Wert		8,8	[Hagers Handbuch, 1993]
		8,9	[Jones et al., 2002]
log K _{o/w} bzw. log P _{o/w}		3,06	[Syracuse Research Corporation]
		3,06	[Jones et al., 2002]

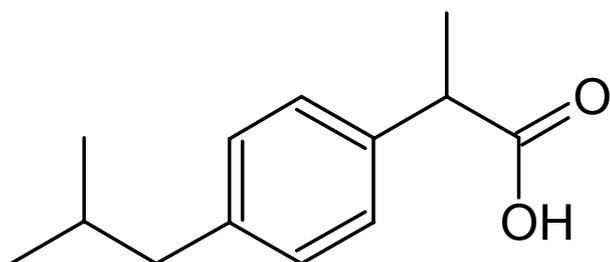
Erythromycin besitzt ein Stabilitätsoptimum bei einem pH-Wert von 6,0-9,5

Prozentuale Rückhaltung in Kläranlage

Kläranlage	Wert in %	Literatur
	45	[Ternes et al., 1999]
Ruhleben	8-85	[Heberer et al., 2004]

Ökotoxikologische Parameter:

Spezies	Effekt	Wert	Literatur
Bakterientoxizität			
--			
Algentoxizität			
<i>C. pyrenoidosa</i>	EC 50 [WH] 40h	2.000 µg/L	[Tomisek et al., 1957]
<i>P. subcapitata</i>	EC 50 [WH]	20 µg/L	[Isidori et al., 2005]
Krustentiertoxizität			
<i>C. dubia</i>	EC 50	220 µg/L	[Isidori et al., 2005]
<i>P. vannamei</i>	LC 50 [T] 24 h	30,8 µg/L	[Williams et al., 1992]
	NOEC [IM] 48 h	4,9 µg/L	[Williams et al., 1992]
Fischtoxizität			
<i>M. saxatilis</i>	LC 50 [T] 96 h	349.000 µg/L	[Bills et al., 1993]
<i>S. namaycush</i>	LC 50 [T] 96 h	410.000 µg/L	[Marking et al., 1988]
<i>D. rerio</i>	NOEC	1.000 mg/L	[Isidori et al., 2005]

Ibuprofen

Indikationsgruppe		Nichtsteroidales Antirheumatikum, Analgetikum	
Untergruppe		Phenylpropionsäure-Derivate	
Applikationsform		oral, parenteral, rectal, dermal	
DDD oral [mg]		1.200	[WHO, 1999]
DDD rectal [mg]		1.200	[WHO, 1999]
MDD alle [mg]		2.400	[Fachinformation Dolgit®]
M_r Ibuprofen [g/mol]		206,3	[Martindale, 1993]
Resorptionsquote	oral	100 %	[Davis, 1998]
	rectal	100 %	
	parenteral	100 %	
	dermal	5-10 %	
Bioverfügbarkeit	oral	80-100 %	[Forth et al., 2001]
	rectal	87 %	[Davis, 1998]
	dermal	3-22 %	[Davis, 1998]
Clearance		55 mL/min	
Plasmahalbwertszeit	1,8-3,5 h		[Fachinformation Dolgit®]
	2 h		[Martindale, 1993]
Metabolisierung / Ausscheidung			
AM unverändert ausgeschieden		1 %	[Martindale, 1993]
AM unverändert konjugiert		14 %	[Martindale, 1993]
		12 %	[Davis, 1998]
AM metabolisiert		> 80 %	

Ibuprofen ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum/Analgetikum (NSAID = *non steroidal anti inflammatory drug*), das seine Wirksamkeit über die Prostaglandin-Synthesehemmung erzielt. Auf Grund des geringsten Risikos aller NSAIDs hinsichtlich ihrer gastrointestinalen Nebenwirkungen nimmt Ibuprofen eine wichtige Stellung im Bereich der in Apotheken frei verkäuflichen Schmerzmittel ein. Der oral applizierte Wirkstoff wird zu 100 % im Dünndarm

resorbiert, womit der verzögerte Wirkungseintritt im Vergleich zu anderen NSAIDs z.B. ASS zu erklären ist.

Metabolisierung:

Name	Ausscheidung in %
Ibuprofen	1-15
Ibuprofen-Glucuronid	12-14
2-Hydroxy-Ibuprofen	9-15 [Davis, 1998]
2-Hydroxy-Ibuprofen-Glucuronid	15-28 [Davis, 1998]
3-Hydroxy-Ibuprofen	k.A.
Carboxy-Ibuprofen	16-30 [Davis, 1998]
Carboxy-Ibuprofen-Glucuronid	12-31 [Davis, 1998]
1-Hydroxy-Ibuprofen	k.A.

Chemisch-Physikalische Parameter:

INN:	Ibuprofen		
CAS-Nr.:	15687-27-1		
Löslichkeit in:	Wasser	praktisch unlöslich	[Hagers Handbuch, 1993]
	Aceton	leicht löslich	[Hagers Handbuch, 1993]
	Ether	leicht löslich	[Hagers Handbuch, 1993]
	Ethanol	leicht löslich	[Hagers Handbuch, 1993]
Schmelzpunkt:	75-78°C		[Hagers Handbuch, 1993]
UV-Spektrum:	(MeOH)	Maxima bei 258, 264 und 272 nm	[Kommentar EuAB, 2004]
pk _s -Wert	4,4		[Kommentar EuAB, 2004]
	4,5		[Landesumweltamt Brandenburg, 2002]
	4,9		[Jones et al., 2002]
log K _{o/w} bzw. log P _{o/w}	3,5		[Cleuvers, 2004]
	3,5		[Jones et al., 2002]
	4,5		[Landesumweltamt Brandenburg, 2002]
	3,97 [abgeschätzt]		[Syracuse Research Corporation]

Prozentuale Rückhaltung in Kläranlage

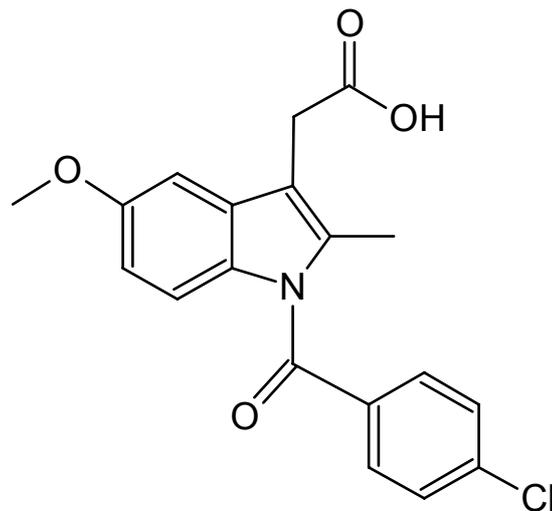
Kläranlage	Wert in %	Literatur
Gossau (CH)	> 99	[Buser et al. 1999]
Uster (CH)	99	[Buser et al. 1999]
Pfäffikon (CH)	96	[Buser et al. 1999]
Frankfurt/Main	90	[Ternes, 1998]
Modell-Klärwerk	57-60	[Zwiener und Frimmel, 2004]
k.A.	58-90	[Landesumweltamt Brandenburg, 2002]

Ökotoxikologische Parameter:

Spezies	Effekt	Wert	Literatur
Bakterientoxizität			
<i>V. fischeri</i>	EC 50 [LH]	12,3 mg/L	[LUA Brandenburg, 2002]
Pilztoxizität			
<i>T. rubrum</i>	MIC*	5-10 mg/L	[LUA Brandenburg, 2002]
Algentoxizität			
<i>S. costatum</i>	EC 50 96 h	7,1 mg/L	[Stuer-Lauridsen et al., 2000]
<i>D. subspicatus</i>	EC 50	342,2 mg/L	[Cleuvers, 2004]
	NOEC	32 mg/L	
Krustentiertoxizität			
<i>D. magna</i>	EC 50 48 h	9,06-11 mg/L	[LUA Brandenburg, 2002]
<i>D. magna</i>	EC 50 48 h	101,2 mg/L	[Cleuvers, 2004]
	NOEC	75 mg/L	
<i>D. magna</i>	NOEC	~ 3 mg/L	[LUA Brandenburg, 2002]
Fischtoxizität			
<i>M. bahia</i>	NOEC	30 mg/L	[LUA Brandenburg, 2002]
<i>L. machrochirus</i>	EC 50 96 h	173 mg/L	[LUA Brandenburg, 2002]
	NOEC	10 mg/L	

MIC = minimum inhibitory concentration bei pH5

Indometacin



Indikationsgruppe	Nichtsteroidales Antirheumatikum, Antiphlogistikum		
Untergruppe	Indol-Essigsäure-Derivate		
Applikationsform	oral, parenteral, rectal, dermal, ophtal		
DDD oral [mg]	100		[WHO, 1999]
DDD parenteral [mg]	100		[WHO, 1999]
DDD rectal [mg]	100		[WHO, 1999]
MDD alle [mg]	200		[Fachinformation Amuno®]
M_r Indometacin [g/mol]	357,8		[Martindale, 1993]
Resorptionsquote	oral	100 %	[Fachinformation Amuno®]
	parenteral	100 %	
	rectal	100 %	[Fachinformation Amuno®]
	dermal	5-10 %	
Bioverfügbarkeit	oral	~ 100 %	[Fachinformation Amuno®]
Clearance		55 mL/h	[Forth et al., 2001]
Plasmahalbwertszeit		1,5-16 h	[Beyer, 1990]
		3-11 h	[Mutschler, 2001]
		2,6-11,2	[Martindale, 1993]
Metabolisierung / Ausscheidung			
AM unverändert ausgeschieden		10-25 % renal	[Forth et al., 1992]
		15 % renal	[Mutschler, 2001]
		1,5 % biliär	[Fachinformation Amuno®]
AM unverändert konjugiert		< 35 %	[Forth et al., 1992]
		6-14,5 %	[Fachinformation Amuno®]
AM metabolisiert		> 80 %	

Indometacin ist ein hochwirksames nichtsteroidales Antiphlogistikum mit ausgeprägten analgetischen und antipyretischen Eigenschaften. Bei ca. 30 % aller Anwendungen treten Nebenwirkungen auf, von denen gastrointestinale Probleme den größten Teil ausmachen.

In den Kalkulationen wurden die parenterale und die ophtale Applikation nicht berücksichtigt. Für die parenterale Applikation war zum Versuchszeitpunkt nur ein Präparat in Deutschland zugelassen (Confortid® 50 Trockensubstanz u. Lösungsmittel), für welches keine Asyx-Verkaufszahlen vorlagen. Die ophtale Applikation wurde für alle Wirkstoffe während des gesamten Versuchs auf Grund der sehr geringen Arzneimittelmengen nicht berücksichtigt.

In die Berechnung der Indometacin-Rückstände müssen die Verbrauchsmengen des Wirkstoffs Acemetacin zu 50% mit berücksichtigt werden. Da die Bildung von Indometacin aus Acemetacin erst im menschlichen Organismus erfolgt, muss bei der entsprechenden Kalkulation der Wert für die Resorption mit 100% angegeben werden.

Metabolisierung:

Name	Ausscheidung in %	
Indometacin	11,5-21,5	
Indometacin-Glucuronid	6-35 %	
O-Desacetyl-Indometacin	*	
O-Desacetyl-Indometacin-Glucuronid	15,6	[Pfeifer, 1975-83]
N-Deschlorbenzoxylindometacin	*	
N-Deschlorbenzoxylindometacin-Glucuronid	8,6	[Pfeifer, 1975-83]
Desmethyl-desbenzoxyl-indometacin	3	[Pfeifer, 1975-83]
Desmethyl-desbenzoxyl-indometacin-Glucuronid	k.A.	

* Die Metabolite III und V werden vornehmlich mit dem Faeces ausgeschieden (18,9 - 37,8%)

[Fachinformation Amuno®].

Chemisch-Physikalische Parameter:

INN:	Indometacin		
CAS-Nr.:	53-86-1		
Löslichkeit in:	Wasser	praktisch unlöslich	[Hagers Handbuch, 1993]
	Ether	wenig löslich	[Hagers Handbuch, 1993]
	Ethanol	wenig löslich	[Hagers Handbuch, 1993]
	Methanol	wenig löslich	[Hagers Handbuch, 1993]
Schmelzpunkt:		158-162°C	[Hagers Handbuch, 1993]
UV-Spektrum:	(MeOH)	Maximum bei 316 nm	[Hagers Handbuch, 1993]
pk _s -Wert		4,5	[Hagers Handbuch, 1993]
log K _{o/w} bzw. log P _{o/w}		4,27	[Syracuse Research Corporation]

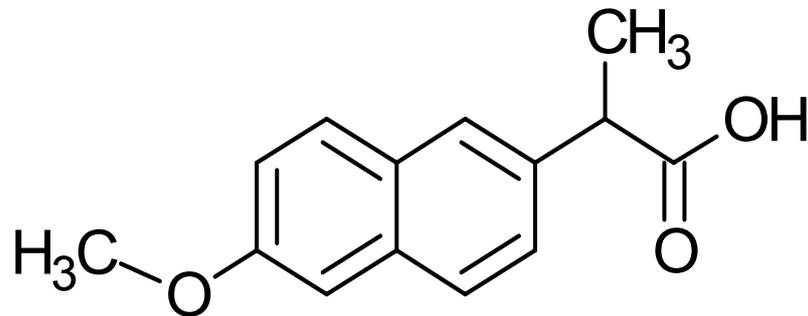
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlage

Kläranlage	Wert in %	Literatur
k.A.	38-83	[Landesumweltamt Brandenburg, 2002]
Frankfurt/Main	75	[Ternes, 1998]
Hessen	83	[Ternes, 2000]

Ökotoxikologische Parameter:

Spezies	Effekt	Wert	Literatur
Algentoxizität			
--			
Krustentiertoxizität			
--			
Fischtoxizität			
k.A.	LC 50	5,8 mg/L	[LUA Brandenburg, 2002]

Naproxen



Indikationsgruppe	Nichtsteroidales Analgetikum, Antiphlogistikum		
Untergruppe	Phenyl-Propionsäure-Derivate		
Applikationsform	oral, intravenös, rectal		
DDD oral [mg]	500-1000		[WHO, 1999]
MDD oral [mg]	1250	[Fachinformation Naproxen-ct®]	
<i>M_r</i> Naproxen [g/mol]	230,3		
Resorptionsquote	oral	100 %	[Fachinformation Naproxen-ct®]
Bioverfügbarkeit	oral	> 90 %	[Fachinformation Naproxen-ct®]
Clearance	keine Angabe		
Plasmahalbwertszeit	10-18 h		[Fachinformation Naproxen-ct®]
Metabolisierung / Ausscheidung			
AM unverändert ausgeschieden	10 %		[Fachinformation Naproxen-ct®]
AM unverändert konjugiert	60 %		[Fachinformation Naproxen-ct®]
AM metabolisiert	28 %		[Fachinformation Naproxen-ct®]

Naproxen wirkt antiphlogistisch, analgetisch und antipyretisch. Es wird eingesetzt bei krampfartigen, schmerzhaften Beschwerden und bei schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen oder Operationen.

Metabolisierung:

Name	Ausscheidung in %	
6-Oxy-desmethylnaproxen	28	[Fachinformation Naproxen-ct®]

Chemisch-Physikalische Parameter:

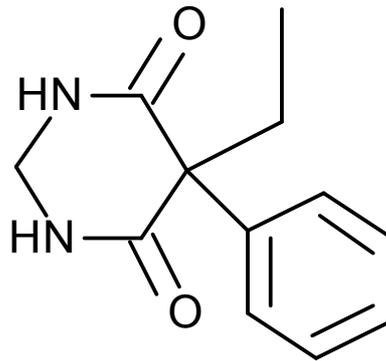
INN:	Naproxen		
CAS-Nr.:	22204-53-1		
Löslichkeit in:	Wasser	praktisch unlöslich	[Europäisches Arzneibuch, 2002]
	Ether	wenig löslich	[Europäisches Arzneibuch, 2002]
	Ethanol	löslich	[Europäisches Arzneibuch, 2002]
	Aceton	k.A.	
Schmelzpunkt:	154-158°C		[Europäisches Arzneibuch, 2002]
UV-Spektrum:	(MeOH)	Maxima bei 262, 271, 316, und 331 nm	[Europ. Arzneibuch, 2002]
log K _{ow} bzw. log P _{o/w}	3,0		[LUA Brandenburg, 2002]

Prozentuale Rückhaltung in Kläranlage

Kläranlage	Wert in %	Literatur
--	66 +/-7	[LUA Brandenburg, 2002]

Ökotoxikologische Parameter:

Spezies	Effekt	Wert	Literatur
Bakterientoxizität			
--			
Algtoxizität			
k.A.	EC 50	625,5 mg/L	
	NOEC	100 mg/L	[Cleuvers, 2004]
Rotiferentoxizität			
--			
Krustentiertoxizität			
<i>Daphnia magna</i>	EC 50, 24 h	140 mg/L	[LUA Brandenburg, 2002]
<i>Daphnia magna</i>	NOEC	32 mg/L	[Cleuvers, 2004]
Fischtoxizität			
<i>Lepomis macrochirus</i>	LC 50, 96 h	560 mg/L	[LUA Brandenburg, 2002]
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	LC 50, 96 h	690 mg/L	[LUA Brandenburg, 2002]
<i>Hyalella azteca</i>	LC 50, 96 h	383 mg/L	[LUA Brandenburg, 2002]

Primidon

Indikationsgruppe	Antiepileptikum		
Untergruppe	Desoxybarbiturat		
Applikationsform	oral		
DDD oral [mg]	1250		[WHO, 1999]
MDD oral [mg]	1500		[Fachinformation Primidon Holsten®]
M_r Primidon [g/mol]	218,2		
Resorptionsquote	oral	~ 100 %	[Fachinformation Primidon Holsten®]
Bioverfügbarkeit	keine Angabe		
Clearance	keine Angabe		
Plasmahalbwertszeit	8,9-22,4 h		[Fachinformation Primidon Holsten®]
Metabolisierung / Ausscheidung			
AM unverändert ausgeschieden	42,3 %		[Fachinformation Primidon Holsten®]
AM unverändert konjugiert	0 %		[Fachinformation Primidon Holsten®]
AM metabolisiert	>50 %		[Fachinformation Primidon Holsten®]

Primidon gehört zu der Gruppe der Barbiturate und besitzt antikonvulsive Wirkung. Derzeit ist der antikonvulsive Wirkmechanismus des Primidons noch nicht geklärt. Primidon wird vor allem bei psychomotorischen Anfällen und myoklonischen Anfällen Jugendlicher angewandt.

Metabolisierung:

Name	Ausscheidung in %
Phenylethylmalonamid (PEMA)	45,2 [Fachinformation Primidon Holsten®]
Phenobarbital	4,9 [Fachinformation Primidon Holsten®]
p-Hydroxyprimidon	k.A. [Fachinformation Primidon Holsten®]
p-Hydroxyphenobarbital	k.A. [Fachinformation Primidon Holsten®]
α-Phenyl-γ-butyrolacton	k.A. [Fachinformation Primidon Holsten®]
α-Phenylbutyramid	k.A. [Fachinformation Primidon Holsten®]

Chemisch-Physikalische Parameter:

INN:	Primidon		
CAS-Nr.:	125-33-7		
Löslichkeit in:	Wasser	500 mg	[LUA Brandenburg, 2002]
		sehr schwer löslich	[Europäisches Arzneibuch, 2002]
	Ether	unlöslich	[Fachinformation Primidon Holsten®]
	Ethanol	schwer löslich	[Europäisches Arzneibuch, 2002]
	Aceton	unlöslich	[Fachinformation Primidon Holsten®]
Schmelzpunkt:		281-282°C	[Fachinformation Primidon Holsten®]
UV-Spektrum:	(EtOH)	Maximum bei 257 nm	[Europäisches Arzneibuch, 2002]
log K _{o/w} bzw. log P _{o/w}		0,91	[LUA Brandenburg, 2002]

Prozentuale Rückhaltung in Kläranlage

Kläranlage	Wert in %	Literatur
--	k.A.	

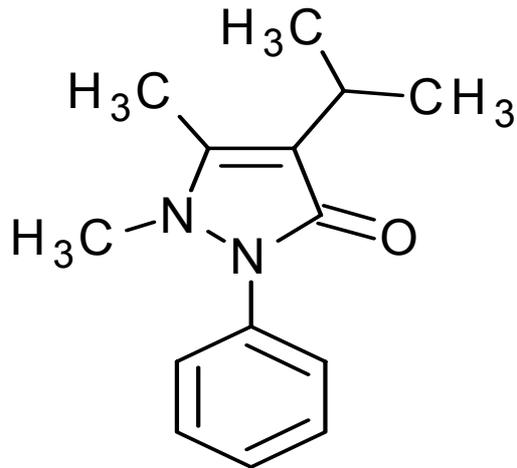
Adsorption an Belebtschlamm

Kläranlage	Wert in %	Literatur
--	21	[Möhle et al., 1999]

Ökotoxikologische Parameter:

Spezies	Effekt	Wert	Literatur
Bakterientoxizität			
--			
Algentoxizität			
--			
Rotiferentoxizität			
--			
Krustentiertoxizität			
--			
Fischtoxizität			
k.A.	LC 50	3213 mg/L	[LUA Brandenburg, 2002]

Propyphenazon



Indikationsgruppe		Analgetikum	
Untergruppe		Pyrazolon-Derivate	
Applikationsform		oral, rectal	
DDD oral [mg]		1200-2400	[WHO,1999]
MDD oral [mg]		4000	[Fachinformation Demex®]
<i>M_r</i> Propyphenazon [g/mol]		230,3	
Resorptionsquote	oral	100 %	[Fachinformation Demex®]
Bioverfügbarkeit	oral	keine Angabe	
Clearance		keine Angabe	
Plasmahalbwertszeit		1,5 h	[Fachinformation Demex®]
Metabolisierung / Ausscheidung			
AM unverändert ausgeschieden		1 %	[Fachinformation Demex®]
AM unverändert konjugiert		0 %	[Fachinformation Demex®]
AM metabolisiert		80 %	[Fachinformation Demex®]

Propyphenazon ist ein Vertreter der Gruppe der Pyrazolonderivate und weist analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkung auf und wird überwiegend in Kombinationspräparaten verschrieben. Propyphenazon wurde als Ersatzstoff für Aminophenazon eingeführt als bekannt wurde, dass dieses unter Umständen den karzinogenen Stoff Dimethylnitrosamin bilden kann.

Metabolisierung:

Name	Ausscheidung in %	
N-Desmethyl-Propyphenazon	80%	[Fachinformation Demex®]

Chemisch-Physikalische Parameter:

INN:	Propyphenazon		
CAS-Nr.:	479-92-5		
Löslichkeit in:	Wasser	2000 mg/L	[LUA Brandenburg, 2002]
		schwer löslich	[Europäisches Arzneibuch, 2002]
	Ether	löslich	[Europäisches Arzneibuch, 2002]
	Ethanol	leicht löslich	[Europäisches Arzneibuch, 2002]
	Aceton	k.A.	
Schmelzpunkt:		102-106°C	[Europäisches Arzneibuch, 2002]]
UV-Spektrum:	DC	Maximum bei 254 nm	[Europäisches Arzneibuch, 2002]
log K _{ow} bzw. log P _{o/w}		2,05	[LUA Brandenburg, 2002]

Prozentuale Rückhaltung in Kläranlage

Kläranlage	Wert in %	Literatur
--	k.A.	

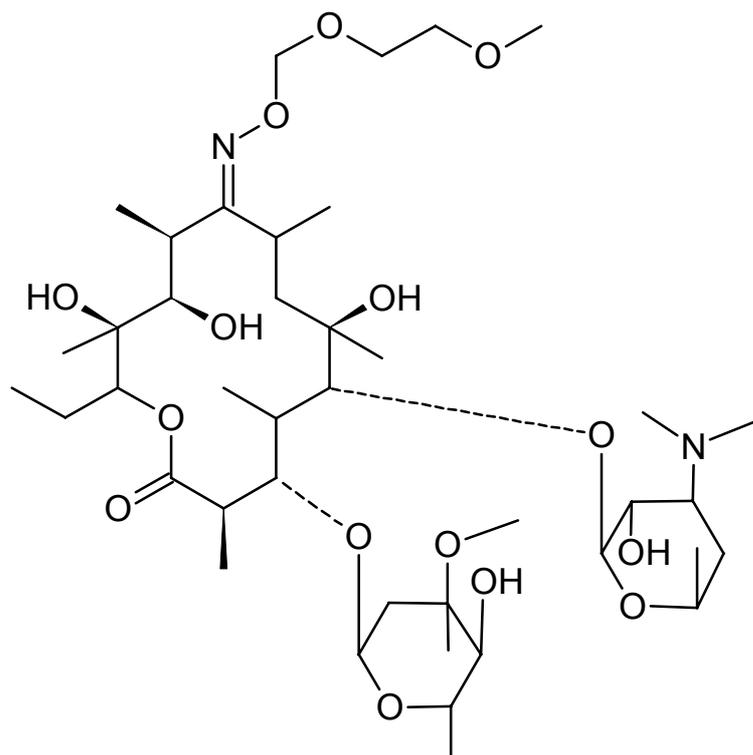
Adsorption an Belebtschlamm

Kläranlage	Wert in %	Literatur
--	45	[Möhle et al., 1999]

Ökotoxikologische Parameter:

Spezies	Effekt	Wert	Literatur
Bakterientoxizität			
<i>Pseudomonas putida</i>	EC 50	> 1000 mg/L	[LUA Brandenburg, 2002]
Algtoxizität			
	EC 50	1,0 mg/L	
Rotiferentoxizität			
--			
Krustentiertoxizität			
--	EC 50	3,5 mg/L	
Fischtoxizität			
<i>Zebrabärbling</i>	LC 50, 48 h	331,7 mg/L	[LUA Brandenburg, 2002]
<i>Zebrabärbling</i>	LC 50, 96 h	220-550 mg/L	[LUA Brandenburg, 2002]
	EC 50	0,8 mg/L	[LUA Brandenburg, 2002]

Roxitromycin



Indikationsgruppe		Antibiotikum	
Untergruppe		Makrolide	
Applikationsform		oral	
DDD oral [mg]		300	[WHO, 1999]
MDD oral [mg]		300	[Fachinformation Rulid®]
M_r Roxithromycin [g/mol]		837,1	[Martindale, 1993]
Resorptionsquote	oral	75 %	[Forth et al., 1992]
		60%	[Roth und Fenner, 2000]
Bioverfügbarkeit	oral	60 %	[Forth et al., 2001]
Clearance		3,6 mL/min	[Fachinformation Rulid®]
Plasmahalbwertszeit		10-12 h	[Mutschler, 2001]
		11-20 h	[Roth und Fenner, 2000]
		8-13 h	[Martindale, 1993]
Metabolisierung / Ausscheidung			
AM unverändert ausgeschieden		50 % renal	[Roth und Fenner, 2000]
		5-10 % renal	[Forth et al., 1992]
		7-12 % renal	[Martindale, 1993]
		10 % renal	[Fachinformation Rulid®]
		37 % biliär	[Fachinformation Rulid®]
AM unverändert konjugiert		keine Angabe	
AM metabolisiert		~ 17 %	[Fachinformation Rulid®]

Roxithromycin gehört ebenfalls zur Gruppe der Macrolid-Antibiotika. Es zeichnet sich wie auch Clarithromycin durch eine verbesserte Säurestabilität und somit eine bessere Resorption gegenüber Erythromycin aus. Durch Modifikation im Molekülgerüst wird eine Inaktivierung durch Wasserabspaltung und Ketalbildung verhindert.

Etwa 10-20 % der zugefügten Roxithromycindosis wird über die Lunge als Kohlendioxyd abgeatmet und taucht somit nicht im Stuhl oder Urin auf [Fachinformation Rulid®], [Martindale, 1993].

Metabolisierung:

Name	Ausscheidung in %	
Roxithromycin	47 %	[Fachinformation Rulid®]
Descladinosyl- Roxithromycin	} ~ 17%	[Fachinformation Rulid®]
N-Monodesmethyl- Roxithromycin		
N-Didesmethyl- Roxithromycin		

Chemisch-Physikalische Parameter:

INN:	Roxithromycin		
CAS-Nr.:	80214-83-1		
Löslichkeit in:	Wasser	sehr schwer löslich	[Kommentar EuAB, 2004]
	Aceton	praktisch unlöslich	[Hagers Handbuch, 1993]
	Ethanol	leicht löslich	[Hagers Handbuch, 1993]
	Methanol	leicht löslich	[Hagers Handbuch, 1993]
Schmelzpunkt:		110-125°C	[Hagers Handbuch, 1993]
		110-130°C	[Kommentar EuAB, 2004]
UV-Spektrum:	k.A.		
log K _{o/w} bzw. log P _{o/w}		2,5	[Landesumweltamt Brandenburg, 2002]
		2,75 [abgeschätzt]	[Syracuse Research Corporation]

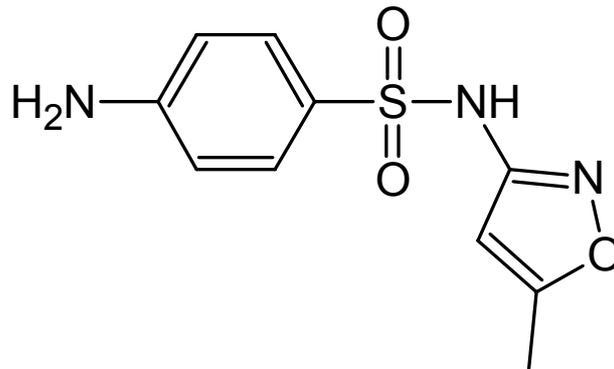
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlage

Kläranlage	Wert in %	Literatur
Ruhleben	0-50	[Heberer et al., 2004]
k.A.	30-50	[Landesumweltamt Brandenburg, 2002]

Ökotoxikologische Parameter:

Spezies	Effekt	Wert	Literatur
Algentoxizität			
--			
Krustentiertoxizität			
<i>L. gibba</i>	EC 50	1 mg/L	[Brain et al., 2004]
Fischttoxizität			
<i>k.A.</i>	LC 50	96 h	> 100 mg/L [LUA Brandenburg, 2002]
	NOEC		> 100 mg/L [LUA Brandenburg, 2002]

Sulfamethoxazol



Indikationsgruppe		Chemotherapeutikum	
Untergruppe		Sulfonamid-Typ	
Applikationsform		oral, parenteral	
DDD oral [mg]		2.000	[WHO, 1999]
MDD alle [mg]		4.000	[Fachinformation Bactoreduct®]
M_r Sulfamethoxazol [g/mol]		253,3	[Martindale, 1993]
Resorptionsquote	oral	100 %	[Mutschler, 2001]
	parenteral	100 %	
Bioverfügbarkeit	oral	> 90 %	[Forth et al., 1992]
Clearance		25 mL/min	[Forth et al., 2001]
Plasmahalbwertszeit		10 h	[Forth et al., 2001]
Metabolisierung / Ausscheidung			
AM unverändert ausgeschieden		15 % renal	[Forth et al., 2001]
		1 % biliär	[Forth et al., 2001]
		15-20 %	[Fachinformation Bactoreduct®]
AM unverändert konjugiert		76 %	[Fachinformation Bactoreduct®]
		60 %	[Martindale, 1993]
AM metabolisiert		~ 80 %	[Fachinformation Bactoreduct®]

Sulfamethoxazol ist ein Chemotherapeutikum aus der Gruppe der mittellang wirkenden Sulfonamide. Der Wirkungsmechanismus dieser Substanzklasse beruht auf einer Störung des Folsäurestoffwechsels in den Zielbakterien, indem die Sulfonamide die p-Aminobenzoesäure bei der Dihydrofolsäureproduktion kompetitiv Verdrängen. Da die Bakterien durch den Folsäuremangel nicht absterben, sondern nur in Ihrer Vermehrung gehemmt werden ist der Wirkmechanismus dieser Medikamentengruppe bakteriostatisch.

Sulfamethoxazol wird nur in fixer Kombination mit dem Chemotherapeutikum Trimethoprim unter dem Namen Cotrimoxazol verwendet.

Sulfonamide werden überwiegend renal ausgeschieden. Der biliär dem Darm zugeführte Arzneistoff wird z.T. wieder resorbiert. Die fäkale Elimination liegt somit bei < 1%.

Metabolisierung:

Name	Ausscheidung in %
Sulfamethoxazol	15-25
N ¹ - Sulfamethoxazol-Glucuronid	15
N ⁴ -Acetyl-Sulfamethoxazol	61
N ² - Sulfamethoxazol-Glucuronid	k.A.
N ⁴ - Sulfamethoxazol-Glucuronid	k.A.
N ⁴ - Sulfamethoxazol-sulfamid	k.A.

Chemisch-Physikalische Parameter:

INN:	Sulfamethoxazol		
CAS-Nr.:	723-46-6		
Löslichkeit in:	Wasser	praktisch unlöslich	[Hagers Handbuch, 1993]
	Aceton	leicht löslich	[Hagers Handbuch, 1993]
	Ethanol	wenig löslich	[Hagers Handbuch, 1993]
Schmelzpunkt:		167°C	[Hagers Handbuch, 1993]
		168-172°C	[Kommentar EuAB, 2004]
UV-Spektrum:	(EtOH)	Maximum bei 270 nm	[Hagers Handbuch, 1993]
pK _s -Wert		5,6	[Hagers Handbuch, 1993]
log K _{o/w} bzw. log P _{o/w}		0,89	[Syracuse Research Corporation]

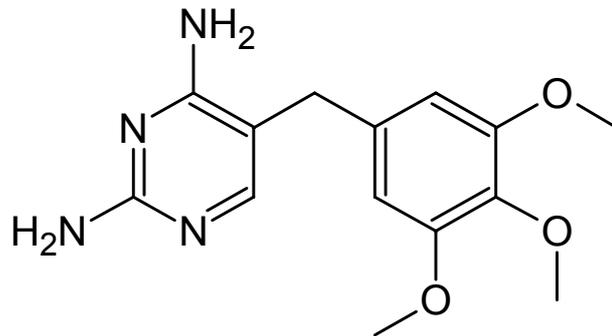
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlage

Kläranlage	Wert in %	Literatur
Ruhleben	10-40	[Fanck und Heberer, 2005]

Ökotoxikologische Parameter:

Spezies	Effekt	Wert	Literatur
Algentoxizität			
<i>C. meneghiniana</i>	EC 50 [WH] 96 h	2,4 mg/L	[Ferrari et al., 2004]
	NOEC [WH] 96 h	1,25 mg/L	
<i>P. subcapitata</i>	EC 50 [WH] 96 h	146 µg/L	[Ferrari et al., 2004]
	NOEC [WH] 96 h	90 µg/L	
<i>S. leopolensis</i>	EC 50 [WH] 96 h	26,8 µg/L	[Ferrari et al., 2004]
<i>L. gibba</i>	NOEC [WH] 7 d	10 µg/L	[Liebig, 2005]
<i>P. subcapitata</i>	EC 50 [WH] 72 h	520 µg/L	[Isidori et al., 2005]
Rotiferentoxizität			
<i>B. calyciflorus</i>	NOEC [RP] 48 h	25 mg/L	[Ferrari et al., 2004]
Krustentiertoxizität			
<i>D. magna</i>	EC 50 [T] 48 h	> 100 mg/L	[Ferrari et al., 2004]
<i>C. dubia</i>	EC 50 [T] 48 h	> 100 mg/L	[Ferrari et al., 2004]
	NOEC [RP] 7 d	250 µg/L	[Ferrari et al., 2004]
Fischtoxizität			
<i>D. rerio</i>	NOEC [T] 10 d	> 8,0 mg/L	[Ferrari et al., 2004]

Trimethoprim



Indikationsgruppe		Chemotherapeutikum	
Untergruppe		Diaminopyrimidin	
Applikationsform		oral, parenteral	
DDD oral [mg]		400	[WHO, 1999]
MDD alle [mg]		800	[Fachinformation TMP-Ratiopharm®]
<i>M_r</i> Trimethoprim [g/mol]		290,3	[Martindale, 1993]
Resorptionsquote	oral	~ 100 %	
	parenteral	100 %	
Bioverfügbarkeit	oral	~ 100 %	[Forth et al., 2001]
Clearance		140 mL/min	[Forth et al., 2001]
Plasmahalbwertszeit		8-11 h	[Martindale, 1993]
		~ 10 h	[Mutschler, 2001]
		12 h	[Forth et al., 1992]
		8-14 h	[Fachinformation TMP-Ratiopharm®]
Metabolisierung / Ausscheidung			
AM unverändert ausgeschieden		40-60 %	[Martindale, 1993]
		60 % renal	[Forth et al., 2001]
		1 % biliär	[Forth et al., 2001]
AM unverändert konjugiert		gering	
AM metabolisiert		10-20 %	[Martindale, 1993]
		~ 20 %	[Fachinformation Bactoreduct®]

Trimethoprim ist ein Chemotherapeutikum aus der Gruppe der Benzylpyrimidine. Die bakteriostatische Wirkung beruht auf der Hemmung des Enzyms Dihydrofolsäurereduktase, wodurch die Produktion von Tetrahydrofolsäure, einem wichtigen Faktor bei der bakteriellen Zellteilung, unterbunden wird.

Metabolisierung:

Name	Ausscheidung in %
Trimethoprim	10-20
2,4-Diamino-5-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-pyrimidin	
II- Glucuronid	
2,4-Diamino-5-(α -hydroxy-3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin	
Trimethoprim-1-oxid	
2,4-Diamino-5-(3-hydroxy-4,5-dimethoxybenzyl)-pyrimidin	
VI-Glucuronid	

Chemisch-Physikalische Parameter:

INN:	Trimethoprim		
CAS-Nr.:	738-70-5		
Löslichkeit in:	Wasser	schwer löslich	[Hagers Handbuch, 1993]
	Aceton	schwer löslich	[Hagers Handbuch, 1993]
	Ethanol	schwer löslich	[Hagers Handbuch, 1993]
	Methanol	löslich	[Hagers Handbuch, 1993]
Schmelzpunkt:		199-203°C	[Hagers Handbuch, 1993]
UV-Spektrum:	(MeOH)	Maximum bei 288 nm	[Kommentar EuAB, 2004]
pk _s -Wert 1	(konj.Säure)	6,6	[Hagers Handbuch, 1993]
pk _s -Wert 2	(konj.Säure)	7,1	[Hagers Handbuch, 1993]
log K _{o/w} bzw. log P _{o/w}		0,91	[Holten-Lützhøft et al., 1999]

Prozentuale Rückhaltung in Kläranlage

Kläranlage	Wert in %	Literatur
--	18	[Ternes et al., 1999]

Ökotoxikologische Parameter:

Spezies	Effekt	Wert	Literatur	
Bakterientoxizität				
<i>M. aeruginosa</i>	EC 50	112 mg/L	[Halling-Sørensen, 2000]	
Algentoxizität				
<i>S. capricornutum</i>	EC 50 [WH]	110 mg/L	[Halling-Sørensen, 2000]	
<i>R. salina</i>	EC 50 [WH]	403 mg/L	[Holten-Lützhøft et al., 1999]	
Krustentiertoxizität				
<i>D. magna</i>	EC 50	48 h	123 mg/L	[Halling-Sørensen, 2000]
Fischtoxizität				
<i>O. mykiss</i>	LC 50	3 mg/L	[Kolpin et al., 2002]	
<i>B. rerio</i>	NOEC	72 h	100 mg/L	[Halling-Sørensen, 2000]

Anhang B

Messergebnisse des Oberflächengewässermonitoring

n.d. = nicht detektiert

n.q. = nicht quantifiziert (unterhalb Bestimmungsgrenze)

* = 1-Acetyl-1-methyl-2-dimethyl-oxamoyl-2-phenyl-hydrazid

X = nicht beprobt

Tabelle 52: Messergebnisse der Augustbeprobung (2003); [ng/L]

Aug 03	121	225	305	325	345	355	430
Acetylsalicylsäure	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
AMDOPH*	X	X	645	325	245	X	770
Atenolol	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Bezafibrat	X	X	n.d.	15	n.d.	X	285
Carbamazepin	X	X	55	305	310	X	1870
Clenbuterol	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Clofibrinsäure	X	X	n.d.	30	35	X	135
Codein	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Cyclophosphamid	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Diazepam	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Diclofenac	X	X	n.d.	30	n.d.	X	655
Fenofibrat	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Fenopropfen	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Fenofibrinsäure	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Gemfibrozil	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Gentisinsäure	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Ibuprofen	X	X	10	20	15	X	15
Indometacin	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	30
Ketoprofen	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Meclufenaminsäure	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Medazepam	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Mefenaminsäure	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Metamizol	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Naproxen	X	X	n.d.	10	5	X	50
Oxazepam	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Oxcarbazepin	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Paracetamol	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Pentoxifyllin	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Phenacetin	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Primidon	X	X	20	n.d.	80	X	485
Propranolol	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Propyphenazon	X	X	165	60	70	X	125
Salbutamol	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Salicylsäure	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Terbutalin	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Timolol	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Tolfenaminsäure	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.

Tabelle 53: Messergebnisse der Septemberbeprobung (2003); [ng/L]

Sep 03	121	225	305	325	345	355	430
Acetylsalicylsäure	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
AMDOPH	X	X	655	175	170	X	560
Atenolol	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Bezafibrat	X	X	n.d.	65	25	X	575
Carbamazepin	X	X	85	400	355	X	1570
Clenbuterol	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Clofibrinsäure	X	X	n.d.	50	5	X	180
Codein	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Cyclophosphamid	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Diazepam	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Diclofenac	X	X	25	n.d.	20	X	1340
Fenofibrat	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Fenoprofen	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Fenofibrinsäure	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Gemfibrozil	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Gentisinsäure	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Ibuprofen	X	X	15	20	5	X	30
Indometacin	X	X	n.d.	5	n.d.	X	95
Ketoprofen	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	25
Meclufenaminsäure	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Medazepam	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Mefenaminsäure	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Metamizol	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Naproxen	X	X	n.d.	n.q.	n.d.	X	80
Oxazepam	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Oxcarbazepin	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Paracetamol	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Pentoxifyllin	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Phenacetin	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Primidon	X	X	40	205	145	X	410
Propranolol	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Propyphenazon	X	X	140	15	15	X	215
Salbutamol	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Salicylsäure	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Terbutalin	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Timolol	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Tolfenaminsäure	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.

Tabelle 54: Messergebnisse der Oktoberbeprobung (2003); [ng/L]

Okt 03	121	225	305	325	345	355	430
Acetylsalicylsäure	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
AMDOPH	X	X	165	225	230	X	145
Atenolol	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Bezafibrat	X	X	n.d.	135	55	X	455
Carbamazepin	X	X	50	425	425	X	830
Clenbuterol	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Clofibrinsäure	X	X	10	50	55	X	175
Codein	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Cyclophosphamid	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Diazepam	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Diclofenac	X	X	15	210	30	X	730
Fenofibrat	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Fenoprofen	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Fenofibrinsäure	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Gemfibrozil	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Gentisinsäure	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Ibuprofen	X	X	5	10	10	X	15
Indometacin	X	X	n.d.	5	5	X	30
Ketoprofen	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	15
Meclufenaminsäure	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Medazepam	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Mefenaminsäure	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Metamizol	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Naproxen	X	X	n.d.	20	n.q.	X	35
Oxazepam	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Oxcarbazepin	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Paracetamol	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Pentoxifyllin	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Phenacetin	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Primidon	X	X	20	150	145	X	260
Propranolol	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Propyphenazon	X	X	70	45	80	X	95
Salbutamol	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Salicylsäure	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Terbutalin	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Timolol	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Tolfenaminsäure	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.

Tabelle 55: Messergebnisse der Novemberbeprobung (2003); [ng/L]

Nov 03	121	225	305	325	345	355	430
Acetylsalicylsäure	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
AMDOPH	X	X	75	255	230	X	180
Atenolol	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Bezafibrat	X	X	n.d.	265	175	X	520
Carbamazepin	X	X	45	510	490	X	1060
Clenbuterol	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Clofibrinsäure	X	X	n.d.	30	30	X	115
Codein	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Cyclophosphamid	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Diazepam	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Diclofenac	X	X	n.d.	295	35	X	840
Fenofibrat	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Fenoprofen	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Fenofibrinsäure	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Gemfibrozil	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Gentisinsäure	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Ibuprofen	X	X	n.d.	35	5	X	n.d.
Indometacin	X	X	n.d.	5	n.q.	X	15
Ketoprofen	X	X	n.d.	20	n.d.	X	20
Meclufenaminsäure	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Medazepam	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Mefenaminsäure	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Metamizol	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Naproxen	X	X	n.d.	50	10	X	60
Oxazepam	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Oxcarbazepin	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Paracetamol	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Pentoxifyllin	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Phenacetin	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Primidon	X	X	10	125	125	X	255
Propranolol	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Propyphenazon	X	X	40	50	45	X	835
Salbutamol	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Salicylsäure	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Terbutalin	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Timolol	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.
Tolfenaminsäure	X	X	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.

Tabelle 56: Messergebnisse der Dezemberbeprobung (2003); [ng/L]

Dez 03	121	225	305	325	345	355	430
Acetylsalicylsäure	n.d.						
AMDOPH	n.d.	n.d.	35	130	225	130	165
Atenolol	n.d.						
Bezafibrat	n.d.	n.d.	n.d.	280	280	550	525
Carbamazepin	75	40	55	255	375	1235	890
Clenbuterol	n.d.						
Clofibrinsäure	n.d.	n.d.	n.d.	20	30	95	85
Codein	n.d.						
Cyclophosphamid	n.d.						
Diazepam	n.d.						
Diclofenac	10	n.q.	15	170	235	885	410
Fenofibrat	n.d.						
Fenoprofen	n.d.						
Fenofibrinsäure	n.d.						
Gemfibrozil	n.d.	n.d.	n.d.	5	5	10	n.d.
Gentisinsäure	n.d.						
Ibuprofen	n.d.	n.d.	n.d.	50	15	10	5
Indometacin	n.d.	n.d.	n.d.	n.q.	n.q.	15	10
Ketoprofen	n.d.	n.d.	n.d.	25	n.d.	20	25
Meclufenaminsäure	n.d.						
Medazepam	n.d.						
Mefenaminsäure	n.d.						
Metamizol	n.d.						
Naproxen	n.d.	n.d.	n.d.	45	20	55	40
Oxazepam	n.d.						
Oxcarbazepin	n.d.						
Paracetamol	n.d.						
Pentoxifyllin	n.d.						
Phenacetin	n.d.						
Primidon	25	10	15	60	105	210	180
Propranolol	n.d.						
Propyphenazon	5	5	15	25	55	365	90
Salbutamol	n.d.						
Salicylsäure	n.d.						
Terbutalin	n.d.						
Timolol	n.d.						
Tolfenaminsäure	n.d.						

Tabelle 57: Messergebnisse der Januarbeprobung (2004); [ng/L]

Jan 04	121	225	305	325	345	355	430
Acetylsalicylsäure	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
AMDOPH	n.d.	n.d.	80	140	X	n.q.	90
Atenolol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Bezafibrat	n.d.	n.d.	n.d.	240	X	1030	595
Carbamazepin	60	30	55	270	X	1440	605
Clenbuterol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Clofibrinsäure	n.d.	10	n.d.	20	X	95	100
Codein	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Cyclophosphamid	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Diazepam	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Diclofenac	10	n.d.	5	165	X	610	600
Fenofibrat	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Fenoprofen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Fenofibrinsäure	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Gemfibrozil	n.d.	n.d.	n.d.	n.q.	X	20	20
Gentisinsäure	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Ibuprofen	n.d.	n.d.	n.d.	35	X	25	40
Indometacin	n.d.	n.d.	n.d.	n.q.	X	10	10
Ketoprofen	n.d.	n.d.	n.d.	n.q.	X	25	25
Meclufenaminsäure	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Medazepam	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Mefenaminsäure	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Metamizol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Naproxen	n.d.	n.d.	n.d.	20	X	55	60
Oxazepam	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	120	n.d.
Oxcarbazepin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Paracetamol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Pentoxifyllin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Phenacetin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Primidon	20	10	15	70	X	745	160
Propranolol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	115	n.d.
Propyphenazon	5	n.q.	20	25	X	60	65
Salbutamol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Salicylsäure	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Terbutalin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Timolol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Tolfenaminsäure	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.

Tabelle 58: Messergebnisse der Februarbeprobung (2004); [ng/L]

Feb 04	121	225	305	325	345	355	430
Acetylsalicylsäure	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
AMDOPH	n.d.	n.d.	170	110	X	85	70
Atenolol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Bezafibrat	n.d.	n.d.	n.d.	120	X	660	720
Carbamazepin	50	40	60	165	X	780	630
Clenbuterol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Clofibrinsäure	5	10	5	15	X	115	90
Codein	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Cyclophosphamid	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Diazepam	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Diclofenac	n.q.	5	10	60	X	655	620
Fenofibrat	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Fenoprofen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Fenofibrinsäure	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Gemfibrozil	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	30	25
Gentisinsäure	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Ibuprofen	n.q.	5	n.q.	5	X	20	10
Indometacin	n.d.	n.d.	n.d.	5	X	15	15
Ketoprofen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	20
Meclufenaminsäure	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Medazepam	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Mefenaminsäure	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Metamizol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Naproxen	n.d.	n.d.	n.d.	n.q.	X	125	55
Oxazepam	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Oxcarbazepin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	50	45
Paracetamol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Pentoxifyllin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Phenacetin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Primidon	45	55	50	125	X	410	375
Propranolol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Propyphenazon	5	n.d.	65	20	X	n.q.	70
Salbutamol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Salicylsäure	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Terbutalin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Timolol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Tolfenaminsäure	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.

Tabelle 59: Messergebnisse der Märzbeprobung (2004); [ng/L]

Mrz 04	121	225	305	325	345	355	430
Acetylsalicylsäure	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
AMDOPH	n.d.	n.d.	430	325	X	70	65
Atenolol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Bezafibrat	n.d.	n.d.	n.d.	295	X	575	680
Carbamazepin	45	80	45	270	X	590	555
Clenbuterol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Clofibrinsäure	n.d.	5	5	25	X	90	50
Codein	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Cyclophosphamid	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Diazepam	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Diclofenac	5	25	5	180	X	455	500
Fenofibrat	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Fenoprofen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Fenofibrinsäure	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Gemfibrozil	n.d.	n.d.	n.d.	10	X	20	15
Gentisinsäure	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Ibuprofen	n.q.	5	n.q.	10	X	5	5
Indometacin	5	10	10	50	X	10	15
Ketoprofen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	15
Meclufenaminsäure	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Medazepam	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Mefenaminsäure	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Metamizol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Naproxen	n.d.	n.d.	n.d.	20	X	30	40
Oxazepam	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Oxcarbazepin	n.q.	n.q.	n.d.	10	X	15	20
Paracetamol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Pentoxifyllin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Phenacetin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Primidon	n.d.	n.d.	n.d.	140	X	340	305
Propranolol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	15
Propyphenazon	5	5	180	85	X	55	50
Salbutamol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Salicylsäure	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Terbutalin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Timolol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Tolfenaminsäure	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.

Tabelle 60: Messergebnisse der Aprilbeobachtung (2004); [ng/L]

Apr 04	121	225	305	325	345	355	430
Acetylsalicylsäure	n.d.						
AMDOPH	n.d.	n.d.	365	260	265	240	255
Atenolol	n.d.						
Bezafibrat	n.d.	n.d.	30	130	285	600	1110
Carbamazepin	45	40	35	200	275	840	1050
Clenbuterol	n.d.						
Clofibrinsäure	n.q.	5	5	15	35	110	260
Codein	n.d.						
Cyclophosphamid	n.d.						
Diazepam	n.d.						
Diclofenac	5	30	10	60	200	790	2140
Fenofibrat	n.d.						
Fenoprofen	n.d.						
Fenofibrinsäure	n.d.						
Gemfibrozil	n.d.						
Gentisinsäure	n.d.						
Ibuprofen	n.d.	n.q.	15	5	25	5	235
Indometacin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	5	5
Ketoprofen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	15
Meclufenaminsäure	n.d.						
Medazepam	n.d.						
Mefenaminsäure	n.d.						
Metamizol	n.d.						
Naproxen	n.d.	n.d.	n.d.	5	5	55	85
Oxazepam	n.d.						
Oxcarbazepin	n.d.	n.d.	n.d.	10	10	25	40
Paracetamol	n.d.						
Pentoxifyllin	n.d.						
Phenacetin	n.d.						
Primidon	n.d.	n.d.	n.d.	95	170	530	550
Propranolol	n.d.	n.d.	20	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Propyphenazon	n.d.	n.d.	165	90	70	185	170
Salbutamol	n.d.						
Salicylsäure	n.d.						
Terbutalin	n.d.						
Timolol	n.d.						
Tolfenaminsäure	n.d.						

Tabelle 61: Messergebnisse der Maibeprobung (2004); [ng/L]

Mai 04	121	225	305	325	345	355	430
Acetylsalicylsäure	n.d.						
AMDOPH	n.d.	n.d.	620	405	200	315	245
Atenolol	n.d.						
Bezafibrat	90	n.d.	n.d.	70	215	790	690
Carbamazepin	175	30	30	205	315	1285	1315
Clenbuterol	n.d.						
Clofibrinsäure	10	5	5	15	20	110	135
Codein	n.d.						
Cyclophosphamid	n.d.						
Diazepam	n.d.						
Diclofenac	45	n.q.	n.q.	25	15	445	840
Fenofibrat	n.d.						
Fenoprofen	n.d.						
Fenofibrinsäure	n.d.						
Gemfibrozil	n.d.						
Gentisinsäure	n.d.						
Ibuprofen	n.q.	n.q.	n.q.	5	5	10	15
Indometacin	5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	15	25
Ketoprofen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	15
Meclufenaminsäure	n.d.						
Medazepam	n.d.						
Mefenaminsäure	n.d.						
Metamizol	n.d.						
Naproxen	5	n.d.	n.d.	n.q.	10	60	80
Oxazepam	n.d.						
Oxcarbazepin	5	n.d.	n.d.	n.q.	n.q.	30	35
Paracetamol	n.d.						
Pentoxifyllin	n.d.						
Phenacetin	n.d.						
Primidon	120	n.d.	n.d.	n.d.	205	770	930
Propranolol	n.d.	n.d.	15	20	n.d.	35	15
Propyphenazon	30	5	285	225	75	125	125
Salbutamol	n.d.						
Salicylsäure	n.d.						
Terbutalin	n.d.						
Timolol	n.d.						
Tolfenaminsäure	n.d.						

Tabelle 62: Messergebnisse der Junibeprobung (2004); [ng/L]

Jun 04	121	225	305	325	345	355	430
Acetylsalicylsäure	n.d.						
AMDOPH	n.d.	n.d.	1155	370	340	475	430
Atenolol	n.d.						
Bezafibrat	n.d.	n.d.	n.d.	30	70	350	550
Carbamazepin	45	25	35	175	265	1170	1575
Clenbuterol	n.d.						
Clofibrinsäure	5	5	5	15	20	100	120
Codein	n.d.						
Cyclophosphamid	n.d.						
Diazepam	n.d.						
Diclofenac	n.d.	n.d.	10	25	20	460	1295
Fenofibrat	n.d.						
Fenoprofen	n.d.						
Fenofibrinsäure	n.d.						
Gemfibrozil	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	15	25
Gentisinsäure	n.d.						
Ibuprofen	5	5	5	10	10	15	15
Indometacin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	10	20
Ketoprofen	n.d.						
Meclufenaminsäure	n.d.						
Medazepam	n.d.						
Mefenaminsäure	n.d.						
Metamizol	n.d.						
Naproxen	n.d.	n.d.	n.d.	n.q.	5	35	90
Oxazepam	n.d.						
Oxcarbazepin	n.d.	n.d.	n.d.	n.q.	n.q.	30	35
Paracetamol	n.d.						
Pentoxifyllin	n.d.						
Phenacetin	n.d.						
Primidon	n.d.	n.d.	n.d.	115	180	825	1145
Propranolol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	35	20
Propyphenazon	15	20	440	110	90	145	250
Salbutamol	n.d.						
Salicylsäure	n.d.						
Terbutalin	n.d.						
Timolol	n.d.						
Tolfenaminsäure	n.d.						

Tabelle 63: Messergebnisse der Julibeprobung (2004); [ng/L]

Jul 04	121	225	305	325	345	355	430
Acetylsalicylsäure	n.d.						
AMDOPH	n.d.	n.d.	3220	2815	275	395	475
Atenolol	n.d.						
Bezafibrat	n.d.	n.d.	n.d.	55	50	365	855
Carbamazepin	730	35	40	240	325	1205	1595
Clenbuterol	n.d.						
Clofibrinsäure	n.d.	5	10	180	20	90	120
Codein	n.d.						
Cyclophosphamid	n.d.						
Diazepam	n.d.						
Diclofenac	n.d.	n.d.	n.d.	430	15	420	1020
Fenofibrat	n.d.						
Fenoprofen	n.d.						
Fenofibrinsäure	n.d.						
Gemfibrozil	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	10	15
Gentisinsäure	n.d.						
Ibuprofen	n.d.	10	15	350	10	25	85
Indometacin	n.d.	n.d.	n.d.	30	n.d.	10	30
Ketoprofen	n.d.						
Meclufenaminsäure	n.d.						
Medazepam	n.d.						
Mefenaminsäure	n.d.						
Metamizol	n.d.						
Naproxen	n.d.	n.d.	n.d.	105	n.d.	40	95
Oxazepam	n.q.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.q.	n.q.
Oxcarbazepin	30	n.d.	n.d.	10	10	45	55
Paracetamol	n.d.						
Pentoxifyllin	n.d.						
Phenacetin	n.d.						
Primidon	510	45	5	145	250	1060	1325
Propranolol	n.d.						
Propyphenazon	n.d.	15	320	730	85	130	175
Salbutamol	n.d.						
Salicylsäure	n.d.						
Terbutalin	n.d.						
Timolol	n.d.						
Tolfenaminsäure	n.d.						

Tabelle 64: Messergebnisse der Augustbeprobung (2004); [ng/L]

Aug 04	121	225	305	325	345	355	430
Acetylsalicylsäure	n.d.						
AMDOPH	n.d.	n.d.	120	170	215	250	310
Atenolol	n.d.						
Bezafibrat	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	35	155	370
Carbamazepin	45	30	35	185	295	1370	1350
Clenbuterol	n.d.						
Clofibrinsäure	5	5	5	15	25	180	185
Codein	n.d.						
Cyclophosphamid	n.d.						
Diazepam	n.d.						
Diclofenac	n.d.	n.d.	n.d.	10	10	160	475
Fenofibrat	n.d.						
Fenoprofen	n.d.						
Fenofibrinsäure	n.d.						
Gemfibrozil	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	5	n.d.
Gentisinsäure	n.d.						
Ibuprofen	5	5	5	10	10	5	10
Indometacin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	10	15
Ketoprofen	n.d.						
Meclufenaminsäure	n.d.						
Medazepam	n.d.						
Mefenaminsäure	n.d.						
Metamizol	n.d.						
Naproxen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	5	15	30
Oxazepam	n.q.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.q.	n.q.
Oxcarbazepin	n.d.	n.q.	n.d.	n.d.	5	30	35
Paracetamol	n.d.						
Pentoxifyllin	n.d.						
Phenacetin	n.d.						
Primidon	55	n.d.	40	145	225	1210	1260
Propranolol	n.d.						
Propyphenazon	10	10	115	60	70	190	210
Salbutamol	n.d.						
Salicylsäure	n.d.						
Terbutalin	n.d.						
Timolol	n.d.						
Tolfenaminsäure	n.d.						

Tabelle 65: Messergebnisse der Septemberbeprobung (2004); [ng/L]

Sep 04	121	225	305	325	345	355	430
Acetylsalicylsäure	n.d.						
AMDOPH	n.d.	n.d.	295	n.d.	220	245	305
Atenolol	n.d.						
Bezafibrat	195	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	280	515
Carbamazepin	325	30	35	285	265	1080	1470
Clenbuterol	n.d.						
Clofibrinsäure	30	n.d.	n.d.	25	15	155	200
Codein	n.d.						
Cyclophosphamid	n.d.						
Diazepam	n.d.						
Diclofenac	115	n.d.	n.d.	20	5	210	670
Fenofibrat	n.d.						
Fenoprofen	n.d.						
Fenofibrinsäure	n.d.						
Gemfibrozil	n.d.						
Gentisinsäure	n.d.						
Ibuprofen	5	n.q.	n.q.	15	5	45	35
Indometacin	5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	15	35
Ketoprofen	n.d.						
Meclufenaminsäure	n.d.						
Medazepam	n.d.						
Mefenaminsäure	n.d.						
Metamizol	n.d.						
Naproxen	10	n.d.	n.d.	5	n.d.	15	30
Oxazepam	n.q.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.q.	n.q.
Oxcarbazepin	5	n.d.	n.d.	5	5	25	40
Paracetamol	n.d.						
Pentoxifyllin	n.d.						
Phenacetin	n.d.						
Primidon	265	5	n.d.	255	225	1020	1545
Propranolol	n.d.	n.d.	n.d.	10	n.d.	n.d.	10
Propyphenazon	25	n.q.	345	85	65	210	250
Salbutamol	n.d.						
Salicylsäure	n.d.						
Terbutalin	n.d.						
Timolol	n.d.						
Tolfenaminsäure	n.d.						

Tabelle 66: Messergebnisse der Oktoberbeprobung (2004); [ng/L]

Okt 04	121	225	305	325	345	355	430
Acetylsalicylsäure	n.d.						
AMDOPH	n.d.	n.d.	5300	345	335	430	220
Atenolol	n.d.						
Bezafibrat	n.d.	n.d.	n.d.	100	n.d.	385	555
Carbamazepin	70	30	40	375	415	1405	1060
Clenbuterol	n.d.						
Clofibrinsäure	10	10	10	25	20	125	120
Codein	n.d.						
Cyclophosphamid	n.d.						
Diazepam	n.d.						
Diclofenac	45	n.d.	n.d.	315	25	1740	2360
Fenofibrat	n.d.						
Fenoprofen	n.d.						
Fenofibrinsäure	n.d.						
Gemfibrozil	n.d.						
Gentisinsäure	n.d.						
Ibuprofen	10	5	n.q.	15	5	15	10
Indometacin	n.d.	n.d.	n.d.	20	n.d.	65	55
Ketoprofen	n.d.						
Meclufenaminsäure	n.d.						
Medazepam	n.d.						
Mefenaminsäure	n.d.						
Metamizol	n.d.						
Naproxen	n.d.	n.d.	n.d.	20	n.d.	50	55
Oxazepam	n.d.						
Oxcarbazepin	n.d.	n.d.	n.d.	10	n.d.	25	20
Paracetamol	n.d.						
Pentoxifyllin	n.d.						
Phenacetin	n.d.						
Primidon	70	40	30	160	295	1060	835
Propranolol	n.d.						
Propyphenazon	10	5	570	110	90	205	215
Salbutamol	n.d.						
Salicylsäure	n.d.						
Terbutalin	n.d.						
Timolol	n.d.						
Tolfenaminsäure	n.d.						

Tabelle 67: Messergebnisse der Novemberbeprobung (2004); [ng/L]

Nov 04	121	225	305	325	345	355	430
Acetylsalicylsäure	n.d.						
AMDOPH	n.d.	n.d.	250	430	400	155	170
Atenolol	n.d.						
Bezafibrat	n.d.	n.d.	n.d.	120	55	1110	960
Carbamazepin	45	40	45	215	325	680	750
Clenbuterol	n.d.						
Clofibrinsäure	10	15	10	15	20	80	80
Codein	n.d.						
Cyclophosphamid	n.d.						
Diazepam	n.d.						
Diclofenac	15	n.d.	25	225	170	1335	1590
Fenofibrat	n.d.						
Fenoprofen	n.d.						
Fenofibrinsäure	n.d.						
Gemfibrozil	n.d.						
Gentisinsäure	n.d.						
Ibuprofen	n.q.	10	5	15	5	5	10
Indometacin	n.d.	n.d.	n.d.	15	20	60	55
Ketoprofen	n.d.						
Meclufenaminsäure	n.d.						
Medazepam	n.d.						
Mefenaminsäure	n.d.						
Metamizol	n.d.						
Naproxen	n.d.	n.d.	n.d.	10	10	40	50
Oxazepam	n.d.						
Oxcarbazepin	n.d.	n.d.	n.d.	10	5	25	25
Paracetamol	n.d.						
Pentoxifyllin	n.d.						
Phenacetin	n.d.						
Primidon	45	45	40	165	260	485	630
Propranolol	n.d.						
Propyphenazon	5	5	50	50	80	105	110
Salbutamol	n.d.						
Salicylsäure	n.d.						
Terbutalin	n.d.						
Timolol	n.d.						
Tolfenaminsäure	n.d.						

Tabelle 68: Messergebnisse der Dezemberbeprobung (2004); [ng/L]

Dez 04	121	225	305	325	345	355	430
Acetylsalicylsäure	n.d.						
AMDOPH	n.d.	n.d.	140	210	220	145	155
Atenolol	n.d.						
Bezafibrat	n.d.	n.d.	n.d.	215	n.d.	610	815
Carbamazepin	35	35	40	245	220	620	725
Clenbuterol	n.d.						
Clofibrinsäure	10	10	10	25	20	85	90
Codein	n.d.						
Cyclophosphamid	n.d.						
Diazepam	n.d.						
Diclofenac	15	25	40	360	180	1860	2290
Fenofibrat	n.d.						
Fenoprofen	n.d.						
Fenofibrinsäure	n.d.						
Gemfibrozil	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	20
Gentisinsäure	n.d.						
Ibuprofen	5	n.q.	5	10	10	5	5
Indometacin	n.d.	n.d.	n.d.	25	25	60	65
Ketoprofen	n.d.	n.d.	n.d.	20	n.d.	n.d.	n.d.
Meclufenaminsäure	n.d.						
Medazepam	n.d.						
Mefenaminsäure	n.d.						
Metamizol	n.d.						
Naproxen	n.d.	n.d.	n.d.	25	10	40	50
Oxazepam	n.d.						
Oxcarbazepin	n.d.	n.d.	n.d.	5	n.d.	15	25
Paracetamol	n.d.						
Pentoxifyllin	n.d.						
Phenacetin	n.d.						
Primidon	45	40	30	155	140	430	490
Propranolol	n.d.						
Propyphenazon	5	n.q.	65	55	35	160	130
Salbutamol	n.d.						
Salicylsäure	n.d.						
Terbutalin	n.d.						
Timolol	n.d.						
Tolfenaminsäure	n.d.						

Tabelle 69: Messergebnisse der Januarbeprobung (2005); [ng/L]

Jan 05	121	225	305	325	345	355	430
Acetylsalicylsäure	n.d.						
AMDOPH	n.d.	n.d.	200	205	175	140	100
Atenolol	n.d.						
Bezafibrat	n.d.	n.d.	n.d.	65	160	420	430
Carbamazepin	40	35	50	195	220	660	425
Clenbuterol	n.d.						
Clofibrinsäure	5	10	5	15	20	70	65
Codein	n.d.						
Cyclophosphamid	n.d.						
Diazepam	n.d.						
Diclofenac	25	20	30	215	260	1260	1005
Fenofibrat	n.d.						
Fenoprofen	n.d.						
Fenofibrinsäure	n.d.						
Gemfibrozil	n.d.						
Gentisinsäure	n.d.						
Ibuprofen	5	10	5	10	15	10	10
Indometacin	n.d.	n.d.	n.d.	15	15	35	25
Ketoprofen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	35	15
Meclufenaminsäure	n.d.						
Medazepam	n.d.						
Mefenaminsäure	n.d.						
Metamizol	n.d.						
Naproxen	n.d.	n.d.	n.d.	15	15	35	35
Oxazepam	n.d.						
Oxcarbazepin	n.d.	n.d.	n.d.	10	n.q.	25	20
Paracetamol	n.d.						
Pentoxifyllin	n.d.						
Phenacetin	n.d.						
Primidon	55	45	35	140	190	385	330
Propranolol	n.d.						
Propyphenazon	15	10	185	105	75	140	460
Salbutamol	n.d.						
Salicylsäure	n.d.						
Terbutalin	n.d.						
Timolol	n.d.						
Tolfenaminsäure	n.d.						

Tabelle 70: Messergebnisse der Februarbeprobung (2005); [ng/L]

Feb 05	121	225	305	325	345	355	430
Acetylsalicylsäure	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
AMDOPH	n.d.	n.d.	380	175	X	125	100
Atenolol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Bezafibrat	n.d.	n.d.	n.d.	130	X	745	260
Carbamazepin	40	35	35	140	X	525	490
Clenbuterol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Clofibrinsäure	15	15	5	15	X	75	75
Codein	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Cyclophosphamid	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Diazepam	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Diclofenac	25	30	25	165	X	810	685
Fenofibrat	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Fenoprofen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Fenofibrinsäure	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Gemfibrozil	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Gentisinsäure	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Ibuprofen	15	15	5	15	X	10	10
Indometacin	n.d.	n.d.	n.d.	10	X	35	25
Ketoprofen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	35
Meclufenaminsäure	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Medazepam	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Mefenaminsäure	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Metamizol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Naproxen	n.d.	n.d.	n.d.	15	X	30	25
Oxazepam	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Oxcarbazepin	n.d.	n.d.	n.d.	10	X	30	25
Paracetamol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Pentoxifyllin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Phenacetin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Primidon	55	45	35	125	X	440	290
Propranolol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Propyphenazon	15	20	460	120	X	435	235
Salbutamol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Salicylsäure	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Terbutalin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Timolol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.
Tolfenaminsäure	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X	n.d.	n.d.

Antibiotika Ergebnisse des Sondermessprogramms

Tabelle 71: Antibiotika Ergebnisse der Julibeprobung (2004); [ng/L]

Substanz	325	345	355	430
Acetyl-Sulfamethoxazol	8	n.q.	21	31
Ceftazidim	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Ciprofloxacin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Clarithromycin	8	3	33	52
Clindamycin	20	28	130	130
Dehydro-Erythromycin	41	22	310	350
Metronidazol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Moxifloxacin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Norfloxacin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Ofloxacin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Penicillin G	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Penicillin V	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Piperacillin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Roxithromycin	6	4,5	50	60
Sulfadimidin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Sulfamethoxazol	80	80	595	660
Tetracyclin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Trimethoprim	8	5	70	120

Tabelle 72: Antibiotika Ergebnisse der Augustbeprobung (2004); [ng/L]

Substanz	325	345	355	430
Acetyl-Sulfamethoxazol	n.q.	n.q.	29	31
Ceftazidim	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Ciprofloxacin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Clarithromycin	3,5	2,5	13	32
Clindamycin	15	15	105	120
Dehydro-Erythromycin	17	25	195	270
Metronidazol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Moxifloxacin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Norfloxacin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Ofloxacin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Penicillin G	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Penicillin V	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Piperacillin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Roxithromycin	3	3	16	29
Sulfadimidin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Sulfamethoxazol	41	85	630	760
Tetracyclin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Trimethoprim	2,5	4	47	125

Tabelle 73: Antibiotika Ergebnisse der Septemberbeprobung (2004); [ng/L]

Substanz	325	345	355	430
Acetyl-Sulfamethoxazol	X	X	15	15
Ceftazidim	X	X	n.d.	n.d.
Ciprofloxacin	X	X	n.d.	n.d.
Clarithromycin	X	X	33	47
Clindamycin	X	X	135	135
Dehydro-Erythromycin	X	X	375	360
Metronidazol	X	X	n.d.	n.d.
Moxifloxacin	X	X	n.d.	n.d.
Norfloxacin	X	X	n.d.	n.d.
Ofloxacin	X	X	n.d.	n.d.
Penicillin G	X	X	n.d.	n.d.
Penicillin V	X	X	n.d.	n.d.
Piperacillin	X	X	n.d.	n.d.
Roxithromycin	X	X	50	55
Sulfadimidin	X	X	n.d.	n.d.
Sulfamethoxazol	X	X	725	685
Tetracyclin	X	X	n.d.	n.d.
Trimethoprim	X	X	80	135

Anhang C

Daten zum Gewässersystem und Arzneimittelverbrauch

Tabelle 74: Monatlicher Durchschnitt der Tagesabläufe der einzelnen Klärwerke [m³/s]

		KA Münchehofe	KA Ruhleben	KA Schönerlinde	KA Stahnsdorf	KA Waßmannsdorf
August	2003	0,46	2,20	0,99	0,75	2,27
September	2003	0,47	2,42	0,96	0,74	2,28
Oktober	2003	0,46	2,61	1,01	0,75	2,32
November	2003	0,45	2,58	1,04	0,74	2,32
Dezember	2003	0,44	2,43	1,24	0,61	2,30
Januar	2004	0,46	2,70	1,34	0,59	2,43
Februar	2004	0,46	2,86	1,28	0,60	2,46
März	2004	0,48	2,47	1,18	0,56	2,32
April	2004	0,46	2,50	1,15	0,56	2,30
Mai	2004	0,46	2,58	1,00	0,57	2,30
Juni	2004	0,47	2,72	1,03	0,60	2,39
Juli	2004	0,45	2,60	1,05	0,58	2,38
August	2004	0,47	2,51	1,16	0,58	2,37
September	2004	0,48	2,29	1,18	0,56	2,31
Oktober	2004	0,46	2,38	1,17	0,58	2,15
November	2004	0,46	2,92	1,32	0,61	2,35
Dezember	2004	0,46	2,56	1,20	0,57	2,12
Januar	2005	0,42	2,67	1,21	0,57	2,29
Februar	2005	0,43	2,74	1,05	0,58	2,30

Tabelle 75: Durchflüsse der Messstellen [m³/s] am Tag der Probenahme (August 2003-April 2004)

[m ³ /s]	Aug 03	Sep 03	Okt 03	Nov 03	Dez 03	Jan 04	Feb 04	Mrz 04	Apr 04
121					2,85 (09.)	4,29 (06.)	11,1 (03.)	6,15 (02.)	5,01 (13.)
225					20,9 (09.)	11,4 (06.)	28,0 (03.)	17,5 (02.)	11,9 (13.)
305	2,90 (26.)	3,19 (23.)	4,62 (21.)	6,32 (18.)	20,2 (16.)	7,64 (12.)	28,4 (09.)	12,1 (08.)	10,1 (05.)
325	5,81 (25.)	8,07 (22.)	15,1 (20.)	23,0 (17.)	39,2 (15.)	33,0 (13.)	78,2 (10.)	28,2 (09.)	32,4 (06.)
345	8,07 (25.)	9,64 (22.)	16,9 (20.)	26,2 (17.)	44,9 (15.)	36,6 (13.)	82,9 (10.)	30,1 (09.)	35,5 (06.)
355					4,32 (15.)	2,39 (13.)	1,19 (10.)	1,9 (09.)	2,06 (06.)
430	4,26 (25.)	7,29 (22.)	7,22 (20.)	8,42 (17.)	9,55 (15.)	10,0 (13.)	9,29 (10.)	9,9 (09.)	9,89 (06.)

(..) = Tag der Probenahme

Tabelle 76: Durchflüsse der Messstellen [m³/s] am Tag der Probenahme (Mai 2004-Februar 2005)

[m ³ /s]	Mai 04	Jun 04	Jul 04	Aug 04	Sep 04	Okt 04	Nov 04	Dez 04	Jan 05	Feb 05
121	4,49 (10.)	2,56 (07.)	1,83 (05.)	1,51 (02.)	1,09 (14.)	6,69 (05.)	2,83 (09.)	3,96 (07.)	6,46 (04.)	5,09 (01.)
225	12,0 (10.)	5,96 (07.)	4,80 (05.)	12,9 (02.)	7,24 (07.)	13,7 (12.)	17,9 (09.)	22,6 (07.)	30,8 (12.)	31,9 (09.)
305	6,82 (03.)	5,32 (01.)	4,40 (12.)	2,95 (09.)	3,19 (06.)	6,54 (04.)	5,77 (15.)	8,23 (13.)	17,7 (10.)	13,8 (07.)
325	22,6 (04.)	13,4 (02.)	24,0 (13.)	9,17 (10.)	11,6 (07.)	13,9 (05.)	25,3 (16.)	29,3 (14.)	37,3 (11.)	41,8 (08.)
345	24,8 (04.)	15,1 (02.)	26,6 (13.)	10,1 (10.)	13,2 (07.)	15,6 (05.)	28,2 (16.)	31,6 (14.)	42,2 (11.)	-
355	1,75 (04.)	1,50 (02.)	2,19 (13.)	0,72 (10.)	1,45 (07.)	1,49 (05.)	2,23 (16.)	1,37 (14.)	2,41 (11.)	2,04 (08.)
430	8,79 (04.)	7,39 (02.)	5,81 (13.)	4,96 (10.)	10,7 (14.)	2,10 (12.)	7,05 (16.)	7,11 (14.)	9,68 (11.)	9,56 (08.)

(..) = Tag der Probenahme

Tabelle 77: Verdünnungsfaktoren der einzelnen Messstellen (August 2003-April 2004)

	Aug 03	Sep 03	Okt 03	Nov 03	Dez 03	Jan 04	Feb 04	Mrz 04	Apr 04
325	4,0	5,6	3,7	5,6	9,5	7,3	17,0	6,8	20,1
345					8,3	7,0	16,6	6,4	13,0
355					3,3	3,3	3,0	3,4	1,9
430	0,8	1,3	2,4	2,8	3,3	3,3	3,0	3,4	1,8

Tabelle 78: Verdünnungsfaktoren der einzelnen Messstellen (Mai 2004-Februar 2005)

	Mai 04	Jun 04	Jul 04	Aug 04	Sep 04	Okt 04	Nov 04	Dez 04	Jan 05	Feb 05
325	15,4	8,9	16,0	5,6	7,0	3,5	5,4	6,9	8,7	9,9
345	9,7	5,7	7,4	4,2	5,6	2,6	5,0	6,7	8,4	
355	1,6	1,3	1,0	0,9	2,1	0,8	2,4	2,6	3,4	3,3
430	1,6	1,3	1,0	0,9	2,1	0,8	2,4	3,6	3,4	3,3

Tabelle 79: Durchschnittliche Verdünnungsfaktoren der einzelnen Messstellen

	325	345	355	430
Durchschnitt:	8,8	7,6	2,3	2,2
Durchschnitt Sommer:	10,3	7,6	1,5	1,4
Durchschnitt Winter:	7,7	7,6	2,8	2,9

Tabelle 80: Anteil des Teltowkanalwassers (430) im Kleinen Wannsee (355)

Monat	Anteil [%]
Aug 03	x
Sep 03	x
Okt 03	x
Nov 03	x
Dez 03	45,2
Jan 04	23,9
Feb 04	12,8
Mrz 04	19,2
Apr 04	20,8
Mai 04	19,9
Jun 04	20,3
Jul 04	37,7
Aug 04	14,5
Sep 04	13,6
Okt 04	71,0
Nov 04	31,6
Dez 04	19,3
Jan 05	24,9
Feb 05	21,3

Berechnung:

$$\text{Anteil}[\%] = \frac{(\text{DurchflussMessstelle355})}{(\text{DurchflussMessstelle430})} * 100$$

Tabelle 81: Anteil der Kläranlagenabläufe in den Messstellen [m³/s]

		325	345	355	430
August	2003	1,45			5,22
September	2003	1,44			5,45
Oktober	2003	4,08			3,07
November	2003	4,07			3,06
Dezember	2003	4,11	5,43	1,32	2,92
Januar	2004	4,50	5,22	0,72	3,02
Februar	2004	4,60	4,99	0,39	3,05
März	2004	4,14	4,69	0,55	2,88
April	2004	1,61	2,72	1,11	5,35
Mai	2004	1,47	2,55	1,09	5,46
Juni	2004	1,50	2,66	1,16	5,71
Juli	2004	1,50	3,59	2,09	5,56
August	2004	1,63	2,43	0,79	5,46
September	2004	1,65	2,35	0,70	5,17
Oktober	2004	4,02	5,96	1,94	2,73
November	2004	4,70	5,63	0,93	2,95
Dezember	2004	4,23	4,74	0,52	2,69
Januar	2005	4,30	5,01	0,71	2,87
Februar	2005	4,22	4,83	0,61	2,88

Berechnung für 430:

$$Kläranlagenabläufe_{430}[m^3/s] = \sum K_{AStahnsdorf} + K_{AWaßmannsdorf} + K_{ARuhleben}(April - September)$$

Berechnung für 325:

$$Kläranlagenabläufe_{325}[m^3/s] = \sum K_{AMünchehofe} + K_{ASchönerlinde} + K_{ARuhleben}(Oktober - März)$$

Berechnung für 355:

Jeweils prozentualer Anteil (Tabelle 43) der Kläranlagenabläufe in der Messstelle 430.

Berechnung für 345:

$$Kläranlagenabläufe_{345}[m^3/s] = \sum Kläranlagenabläufe_{325} + Kläranlagenabläufe_{355}$$

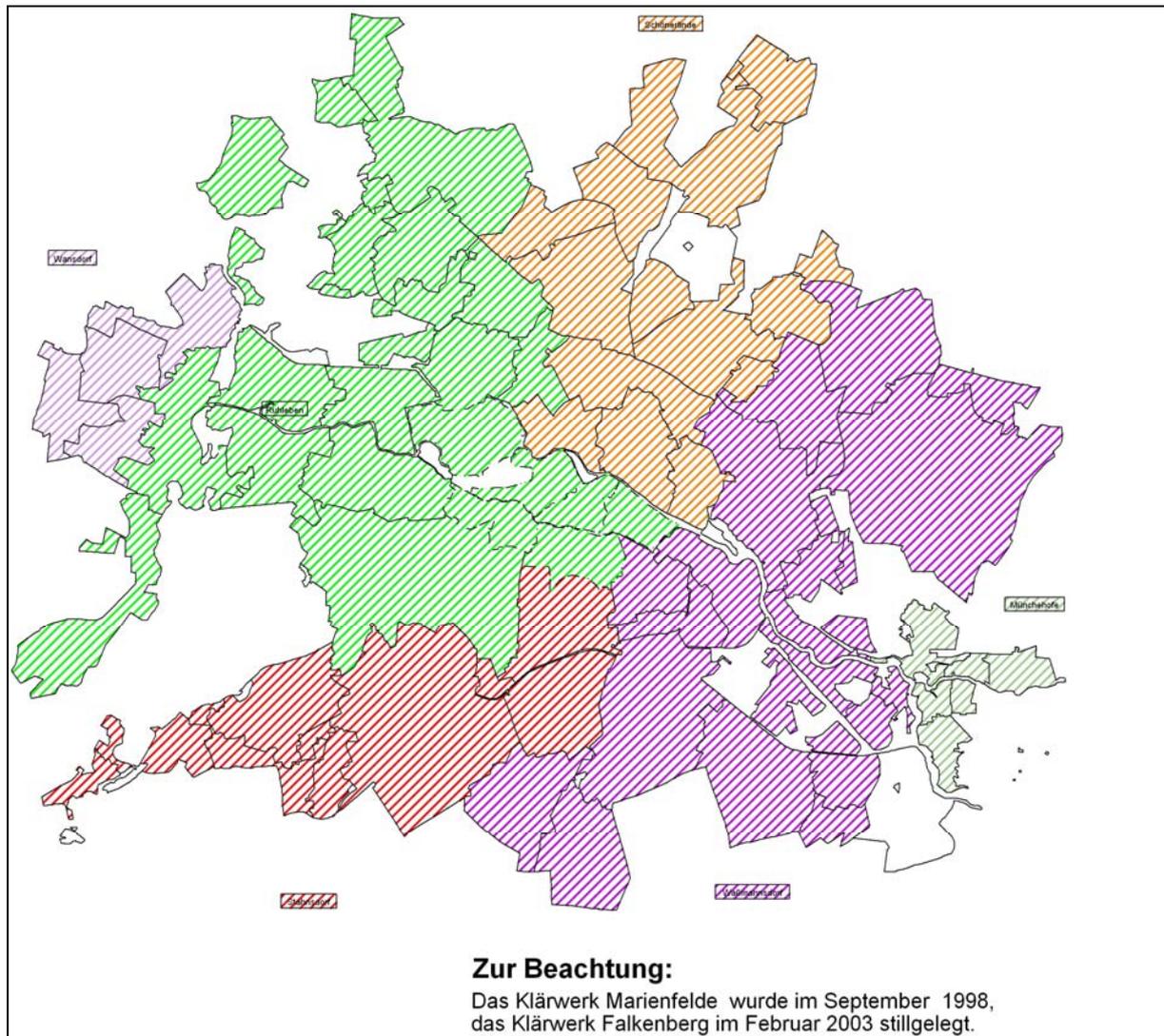


Abbildung 64: Einzugsgebiete der Berliner Klärwerke [BWB, 2005]

Tabelle 82: Einwohner in den Klärwerkseinzugsbereichen im Jahr 2003

KA Münchehofe	82.315
KA Ruhleben	1.225.606
KA Schöne linde	600.914
KA Stahnsdorf	383.340
KA Wansdorf	108.077
KA Waßmannsdorf	942.111
Berlin gesamt (2003)	3.342.363

Tabelle 83: Anzahl Einwohner bezüglich der Messstellenexposition der Kläranlagenabläufe

		325	345	355	430
August	2003	683229			2551057
September	2003	683229			2551057
Oktober	2003	1908835			1325451
November	2003	1908835			1325451
Dezember	2003	1908835	2507939	599104	1325451
Januar	2004	1908835	2225618	316783	1325451
Februar	2004	1908835	2078493	169658	1325451
März	2004	1908835	2163322	254487	1325451
April	2004	683229	1213849	530620	2551057
Mai	2004	683229	1190889	507660	2551057
Juni	2004	683229	1201094	517865	2551057
Juli	2004	683229	1644977	961748	2551057
August	2004	683229	1053132	369903	2551057
September	2004	683229	1030173	346944	2551057
Oktober	2004	1908835	2849905	941070	1325451
November	2004	1908835	2327678	418843	1325451
Dezember	2004	1908835	2164647	255812	1325451
Januar	2005	1908835	2238872	330037	1325451
Februar	2005	1908835	2191156	282321	1325451

Tabelle 84: Durchschnittliche Anzahl Einwohner bezüglich der Messstellenexposition

Einwohner	325	345	355	430
Durchschnitt:	1392790	1872116	453523	1841496
Durchschnitt Sommer:	683229	1222352	539123	2551057
Durchschnitt Winter:	1908835	2305292	396457	1325451

Tabelle 85: Arzneimittelverbrauch in Berlin (2001)*

Substanz	Verbrauch [mg/a]	Verbrauch [t/a]
Acemetacin	48909000	0,049
Bezafibrat	1461904200	1,462
Carbamazepin	2832038000	2,832
Clarithromycin	251806000	0,252
Diclofenac	2231194437	2,231
Erythromycin	567666020	0,568
Ibuprofen	9834596774	9,835
Indometacin	200173985	0,200
Naproxen	142745000	0,143
Primidon	396337500	0,396
Propyphenazon	391704400	0,392
Roxithromycin	279242100	0,279
Sulfamethoxazol	1794195000	1,794
Trimethoprim	371132850	0,371

* Berliner Verbrauchsdaten wurden von der Firma Asyx Geopharma Information Services für das Jahr 2001 ermittelt.

Anhang D

Geräteparameter für die GC/MS-Bestimmung

Gaschromatograph:	HP 6890
Autosampler:	HP 7673 A
Vorsäule:	HP-5, unbelegtes Kapillarrohr 1 m x 0,25 mm i. D. x 0,25 µm.
Hauptsäule:	HP-5, Fused Silica Kapillarsäule 30 m x 0,25 mm i. D. x 0,25 µm
Detektor:	HP 5973 Quadrupol MS
Ionisierungsart:	Elektronenstoßionisation bei 70 eV
Quellentemperatur:	175 °C
Analysatortemperatur:	180 °C
Multiplierspannung:	tuningabhängig
Injektionstechnik:	splittless
Injektionsvolumen:	2 µL
Injektortemperatur:	250 °C
Full-Scan-Modus:	50-500 amu
Temperaturprogramm:	100 °C 1 min halten // mit 30 °C/min auf 150 °C // 2 min halten // mit 3 °C/min auf 205°C // 1 min halten // mit 10 °C/min auf 260 °C // 5 min halten //mit 10 °C/min auf 280 °C // 14 min halten
Datenaufnahmesoftware:	HP-Chemstation

Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenzen der PFB-Derivate

Tabelle I: Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenzen der Zielsubstanzen; Yilmaz, 2002

Analyt	NG [ng/L]	EG [ng/L]	BG [ng/L]
Clofibrinsäure	0,5	1	2
Propiphenazon	0,5	1	2
Ibuprofen	1	2	4
Mecoprop	0,5	1	2
Surrogate (CPB)	0,3	0,5	1
MCPA	0,3	0,5	1
AMDOPH	0,5	1	2
Dichlorprop	0,3	0,5	1
2,4 – D	0,3	0,5	1
Bentazon	0,5	1	2
Gemfibrozil	0,5	1	2
NPS – PFBBr	1	2	4
Fenoprofen	0,3	0,5	1
Naproxen	0,3	0,5	1
Pentoxifyllin	10	20	30
Fenofibrat	1	2	4
Ketoprofen	0,5	1	2
p,p' – DDA	0,5	1	2
Mefenaminsäure	0,3	0,5	1
Diclofenac	0,3	0,5	1
Tolfenaminsäure	0,3	0,5	1
Meclufenaminsäure	0,5	1	2
Indometacin	10	20	30
Bezafibrat	10	20	30

Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenzen der TBDMS-Derivate

Tabelle II: Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenzen der Zielsubstanzen; Yilmaz, 2002

Analyt	NG [ng/L]	EG [ng/L]	BG [ng/L]
Clofibrinsäure	5	10	20
Phenacetin	2	4	7
Surrogate (CPB)	1	2	4
Ibuprofen	0,3	0,5	1
Propyphenazon	5	10	20
AMDOPH	5	10	20
Gemfibrozil	1	2	4
Primidon	0,3	0,5	1
Fenoprofen	1	2	4
Naproxen	0,3	0,5	1
Ketoprofen	1	2	4
Mefenaminsäure	0,5	1	2
Dihydrocarbamazepin	0,5	1	2
Carbamazepin	0,5	1	2
Tolfenaminsäure	1	2	4
Diclofenac	1	2	4
Fenofibrat	5	10	20
Meclufenaminsäure	0,5	1	2
Oxazepam	5	20	40
Indometacin	100	200	360
Bezafibrat	100	200	360

Geräteparameter für die LC/MS-MS-Bestimmung

HPLC:	Waters Alliance System mit Waters 2695 Separations Module (Waters, Milford, Massachusetts, USA) Gradientenelution mit Acetonitril und Wasser mit 0,05% Ameisensäure (Gradientenprogramm siehe Tabelle 4-1)
Injektionsvolumen :	10 µL
Vorsäule:	“security guard” mit C18 Polar RP sorbent (Phenomenex, Aschaffenburg)
Hauptsäule:	150 x 2,0 mm SYNERGIE® Hydro RP, 4.0µm (C18 polar-endcapped; 80 Å) (Phenomenex, Aschaffenburg)
Detektor:	Micromass „Quattro micro“-API Massenspektrometer mit Elektrospray-Ionisationsquelle (Micromass, Manchester, Großbritannien)
Ionenmodus:	positiv
Quellentemperatur:	100°C
ESI-Interface-Temperatur:	300°C
Trocknungsgas:	Stickstoff; 450 L/h
Vernebelungsgas:	Stickstoff; 50 L/h
Kapillarspannung:	2,75 bzw. 3 kV
Blendenspannung:	3V
Auflösung Quadrupole:	14,0
Ionenenergie:	1,0
Datenaufnahmesoftware:	Micromass Mass Lynx® (Micromass, Manchester, Großbritannien)

HPLC-Parameter

Tabelle 86: Programm der Gradientenelution [Heberer et al., 2004]

Zeit [min]	Laufmittel A (Wasser) [%]	Laufmittel B (Acetonitril) [%]	Fluss [mL/min]
0	90	10	0,2
2	85	15	
5	85	15	
7	76	24	
10	76	24	
17,5	60	40	
20,5	40	60	
23,5	5	95	
30	5	95	0,25
55	90	10	

Nachweis- und Bestimmungsgrenzen

Tabelle 87: Nachweis- und Bestimmungsgrenzen in Oberflächengewässern [Heberer et al., 2004]

Substanz	Nachweisgrenze [ng/L]	Bestimmungsgrenze [ng/L]
Acetyl-Sulfamethoxazol	1,5	6
Ceftazidim	2	10
Ciprofloxacin	0,7	3
Clarithromycin	0,05	0,5
Clindamycin	0,03	0,1
Dehydro-Erythromycin	0,05	0,5
Metronidazol	0,2	2
Moxifloxacin	0,7	3
Norfloxacin	0,7	3
Ofloxacin	0,5	2
Penicillin G	0,4	2
Penicillin V	0,3	2
Piperacillin	0,3	2
Roxithromycin	0,05	0,5
Sulfadimidin	0,9	3
Sulfamethoxazol	0,2	1
Tetracyclin	1,5	5
Trimethoprim	0,5	2