

Arzneimittel in der Umwelt

Originalarbeiten

Rückstände ausgewählter Humanarzneimittel in Oberflächenwasserkörpern im Einzugsgebiet Halle (Saale)

Daniel Kern^{1,2} und Wilhelm Lorenz¹

¹ Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut für Chemie, Lebensmittelchemie und Umweltchemie, Kurt-Mothes-Str. 2, D-06120 Halle

² Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt, Fachbereich Lebensmittelsicherheit, Freimfelder Str. 66-68, D-06112 Halle

* Korrespondenzautor (daniel.kern@lav.ms.sachsen-anhalt.de)

DOI: <http://dx.doi.org/10.1065/uwsf2008.03.243>

Bitte zitieren Sie diesen Beitrag wie folgt: Kern DK, Lorenz W (2008): Rückstände ausgewählter Humanarzneimittel in Oberflächenwasserkörpern im Einzugsgebiet Halle (Saale). UWSF – Z Umweltchem Ökotox 20 (2) 97–101

Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Studie wurde mittels Modifizierung von in der Literatur vorhandenen Methoden eine angepasste Methode zur Bestimmung von 16 ausgewählten Arzneimittelwirkstoffen mittels LC-MS/MS in Oberflächenwasser erarbeitet. Hierbei wurde für 13 von 16 Analyten eine Bestimmungsgrenze von weniger als 10 ng/L erreicht. Die Untersuchung von Stichproben aus der Saale und Seen um Halle zeigte, dass Carbamazepin (Medianwert 207 ng/L) und Diclofenac (Medianwert 196 ng/L) an vielen Stellen der Saale nachweisbar sind. Des Weiteren wurde der Abwasserpfad als die wichtigste Eintragsquelle für Arzneimittelwirkstoffe in die Umwelt identifiziert. Außerdem zeigen die Ergebnisse, dass kleinere Seitenarme oder Bäche teilweise erhöhte Konzentrationen einiger Wirkstoffe aufweisen.

Schlagwörter: Arzneimittelrückstände; Carbamazepin; Diclofenac; HPLC; MS/MS; Oberflächenwasser; Paracetamol

Abstract

Residues of selected pharmaceuticals in the Saale River catchment

A method for the determination of 16 selected pharmaceuticals in surface water using LC-MS/MS has been developed. Methods from literature were adapted within the scope of this study. The limit of quantification of 13 out of 16 analytes is below 10 ng/l. The analysis of samples from the Saale river and lakes around Halle demonstrated that Carbamazepin (Median 207 ng/l) and Diclofenac (Median 196 ng/l) are detectable at various sampling stations along the river. The wastewater path was identified as the most relevant source for pharmaceutical residues entering the environment. Besides, the results reveal increased levels of several substances in some smaller anabranches and brooks.

Keywords: Carbamazepin; diclofenac; HPLC; MS/MS; paracetamol; pharmaceutical residues; surface water

Einleitung und Zielsetzung

Seit dem Nachweis von Clofibrinsäure in vielen aquatischen Systemen um Berlin Anfang der 1990er Jahre ist die Anzahl der nachgewiesenen Arzneimittelrückstände kontinuierlich gestiegen [1]. Dies führte zu einem steigenden öffentlichen Interesse und, damit verbunden, zur Entwicklung neuer und empfindlicherer Analyseverfahren. Allerdings sind die ökotoxikologischen Auswirkungen für viele Stoffe unbekannt. Zwar gibt es für die Bewertung der akuten oder chronischen Toxizität von Arzneimittelwirkstoffen verschiedene Standardtests (ISO, Organization for Economic Co-operation and Development (OECD)), doch lassen diese allein keinen generellen Schluss auf das ökotoxikologische Risiko zu [2]. Als problematisch gelten derzeit vor allem Antibiotika (Ausbildung von Resistenzen) und hormonell wirksame Substanzen (östrogene und antiandrogene Wirkung).

Durch den bestimmungsgemäßen Gebrauch von Arzneimitteln gelangen diese oder ihre Metaboliten über die Ausscheidungen in die Abwassersysteme [3,4]. Werden sie dort nur unvollständig abgebaut oder zurückgehalten, setzt sich ihr Weg über die Vorfluter in die Oberflächenwässer bzw. teilweise ins Grundwasser fort [5,6]. Im Rahmen dieser Studie sollten Wasserproben aus der Saale und verschiedenen Seen im Umkreis von Halle (Saale) mittels LC-MS/MS vermessen und die Haupteintragsquellen eingegrenzt werden.

1 Material und Methode

Anhand von Verbrauchsdaten, der erwarteten Abbaubarkeit und vorhandener Vergleichswerte wurden folgende Arzneimittelwirkstoffe ausgewählt [7–11]: Amitriptylin (99%, LGC Promochem), Bezafibrat (99%, Sigma Aldrich), Carbamazepin (98%, Sigma Aldrich), Diazepam (99%, LGC Promochem), Diclofenac-Na (99,5%, Dr. Ehrenstorfer GmbH), Estradiol (98%, Sigma Aldrich), Estron (99%, Riedel de Haën), Ethinylestradiol (98%, Sigma Aldrich), Fenopropfen-Ca (94%, Sigma Aldrich), Gemfibrozil (99%, Sigma Aldrich), Ibuprofen (99,5%, Dr. Ehrenstorfer GmbH), Naproxen (98%, Fluka), Opipramol (98%, Sigma Aldrich), Paracetamol (99,5%, Dr. Ehrenstorfer GmbH), Phenazon (99%, Fluka), Sildenafil-Zitrat (Filmtablette, Pfizer GmbH). Sie gehören den Gruppen der Analgetika, der Lipidsenker, der Hormone, der Psychopharmaka und der Phosphodiesterase-Typ5-Hemmer an. Mittels Massenspektrometrie ist

es möglich, mehrere Analyten annähernd gleichzeitig zu detektieren. Eine vollständige chromatographische Trennung ist daher nicht notwendig. Wichtiger ist hier eine wirksame Abtrennung der Matrix. Somit ist es möglich, mit nur einem internen Standard zu arbeiten. Auf Grund der unterschiedlichen Polarität der Analyten mussten jedoch zwei MS/MS-Methoden, eine für den positiven und eine für den negativen Modus, erstellt werden. Beide Messungen können nacheinander aus demselben Vial entnommen werden. Als interne Standards kamen Chloramphenicol- $^{37}\text{Cl}_2$ (99%, RIVM) im negativen Modus und Paracetamol- d_4 (99%, LGC Promochem) im positiven Modus zum Einsatz. Darüber hinaus wurden Methanol (Fisher Scientific, gradient grade), Ameisensäure (VWR, p.a.), Ammoniaklösung (VWR, 32%, rectapur) und Reinstwasser (Purelab UHQ PS) für die Extraktion und die Eluenten verwendet. Die Anreicherung erfolgte über Oasis® HLB-Festphasen von Waters, und die HPLC-Trennung an einer Reprosil-Pur C18-AQ Säule (100x2 mm, Vorsäule Reprosil-Pur C18-AQ 10x2 mm, Trentec Analysetechnik). Dafür wurde eine HPLC der 1100er Serie von Agilent, gekoppelt mit dem Massenspektrometer API2000 von Applied Biosystems, verwendet. Mit dieser Methode ist es möglich, aus 100 mL Probe verschiedene Arzneimittelwirkstoffe unterschiedlicher Polarität mit ausreichender Empfindlichkeit zu quantifizieren. Mit Ausnahme von Estradiol und

Ibuprofen (Nachweisgrenze 7 ng/L und Bestimmungsgrenze 30 ng/L) sowie Ethinylestradiol (Nachweisgrenze 17 ng/L und Bestimmungsgrenze 66 ng/L) wurden für die restlichen 13 Analyten Nachweisgrenzen von 0,1 bis 2 ng/L erreicht und die Bestimmungsgrenze von 10 ng/L abgeleitet.

Probenaufarbeitung. Für die Untersuchungen wurden stichprobenartig 19 Proben der Saale vor, in und nach Halle entnommen, sowie vier weitere aus Badeseen um Halle, diese innerhalb von 24 Stunden nach der Probenahme aufgearbeitet, vermessen und in dieser Zeit bei 4°C gelagert. Bei jeder Probe erfolgte eine Doppelbestimmung. Hierfür wurde in den Proben mit Natronlauge ein pH-Wert von 8–9 eingestellt und 100 mL Probe unter leichtem Vakuum mittels der mit Methanol und Reinstwasser (pH 9) konditionierten Festphasen extrahiert. Nach Waschen der Festphasen mit Reinstwasser (pH 9) und Trocknen unter Argon wurden diese mit ammoniakalischem Methanol eluiert. Das Eluat wurde am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt und anschließend in 200 µL Methanol aufgenommen und mittels LC-MS/MS (ESI-MRM) vermessen.

2 Ergebnisse

Die Probenahmestellen sind in **Abb. 1** dargestellt. Die Auswahl erfolgte vor allem, um potentielle Eintragsquellen im



Abb. 1: Probenahmestellen im Umkreis von Halle (Saale)

Tab. 1: Konzentration (alle Angaben in ng/L) ausgewählter Arzneimittelwirkstoffe an den Probenahmestellen P 1–23 (siehe Abb. 1)

P 1–23	Bezafibrat	Carbamazepin	Diclofenac	Fenoprofen	Gemfibrozil	Ibuprofen	Naproxen	Paracetamol	Phenazon
P 1	<10	177	88	<10	<10	<26	<10	67	<10
P 2	<10	198	209	<10	<10	<26	<10	71	<10
P 3	<10	152	74	<10	<10	<26	<10	64	<10
P 4	<10	160	105	<10	<10	<26	<10	63	<10
P 5	20	197	218	13	<10	<26	<10	84	13
P 6	31	322	328	12	<10	30	22	119	23
P 7	<10	173	151	<10	<10	<26	<10	55	<10
P 8	13	197	151	<10	<10	<26	<10	67	<10
P 9	<10	207	149	<10	<10	<26	<10	82	<10
P 10	12	190	200	<10	<10	<26	<10	71	<10
P 11	13	212	142	<10	<10	<26	13	89	10
P 12	19	294	198	<10	<10	<26	<10	81	12
P 13	12	279	167	<10	<10	<26	<10	87	11
P 14	14	220	142	<10	<10	<26	<10	77	11
P 15	15	210	196	<10	<10	<26	<10	80	12
P 16	206	2297	2039	96	28	52	93	264	41
P 17	<10	58	305	73	22	63	<10	257	<10
P 18	18	657	361	<10	<10	<26	15	176	30
P 19	<10	454	226	<10	<10	<26	<10	82	<10
P 20	<10	<10	291	<10	<10	<26	<10	60	<10
P 21	<10	<10	168	<10	<10	<26	<10	50	<10
P 22	<10	<10	84	<10	<10	<26	<10	44	<10
P 23	<10	<10	345	<10	<10	<26	<10	64	<10

Tab. 2: Übersicht der durchschnittlichen Konzentrationen ausgewählter Arzneimittelwirkstoffe (alle Angaben in ng/L)

Wirkstoff	Median	Minimum ^a	Maximum	90%-Perzentile
Bezafibrat	15	12	206	31
Carbamazepin	207	58	2297	494
Diclofenac	196	74	2039	342
Fenoprofen	43	12	96	89
Gemfibrozil	25	22	28	28
Ibuprofen	52	30	63	61
Naproxen	19	13	93	72
Paracetamol	77	44	264	165
Phenazon	12	10	41	32

^a ab 10 ng/L

Stadtgebiet aufzudecken und den Gehalt an Rückständen der Arzneimittelwirkstoffe an unterschiedlichen Stellen der Saale darzustellen. Von Interesse waren auch der Kläranlagenablauf (P 16) der Kläranlage Halle-Nord sowie, aufgrund möglicher Einflüsse der Kläranlagen Leipzig-Rosenthal und Plauen-Gera [8], die Mündung der Weißen Elster in die Saale (P6). Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in **Tab. 1** dargestellt. Die Messungen 1–19 stellen die Messwerte der Saale flussabwärts von Merseburg bis Salzmünde, und die Nummern 20–23 die Badeseen Rattmansdorfer See (20), Osendorfer See (21), Hufeisensee (22) und Heidensee (23) dar. Die Schwankungsbreite der Doppelbestimmungen lag bei $\pm 15\%$.

3 Diskussion

Die Messergebnisse sind in **Tab. 1** und **Tab. 2** dargestellt. Es ist zu erkennen, dass in allen Saaleproben Rückstände von Carbamazepin (Medianwert 207 ng/L), Diclofenac (Medianwert 196 ng/L) und Paracetamol (Medianwert 77 ng/L) oberhalb von 10 ng/L bestimmt werden konnten. Dies ist der Schwellenwert, den die Europäische Arzneimittel-Agentur für die erste Stufe der umwelttoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen festgelegt hat [11]. Auf Grundlage der Marktdurchdringung, des erwarteten jährlichen Verbrauchs und der Abbaubarkeit wird die erwartete Umweltkonzentration berechnet (engl. predicted environmental concentration, PEC). Liegt die berechnete Konzentration unter 10 ng/L und gibt es keine weiteren Bedenken, wird die Substanz als umwelttoxikologisch unbedenklich eingestuft. Ab 10 ng/L schließen sich weitere Studien über die Verteilungswege und Wirkungsanalysen an. Darüber hinaus gibt es Substanzen wie z.B. Hormone, die auch unterhalb dieses Schwellenwertes eine ökotoxikologische Wirkung entfalten können. Diese werden immer einer vertieften ökotoxikologischen Bewertung unterzogen, auch wenn der PEC unter 10 ng/L liegt ('However-Klausel').

Für die Wirkstoffe Estron, Opipramol und Sildenafil konnten in keiner Probe Konzentrationen über 10 ng/L bestimmt werden, während Estradiol und Ethinylestradiol in keiner Probe nachgewiesen wurden.

Konzentrationen deutlich über dem Median der einzelnen Wirkstoffe wurden in der Weißen Elster (P6) bestimmt. Da es in deren Einzugsgebiet keine großen Arzneimittelproduzenten gibt, wurde der Einfluss großer Kläranlagen wie Leipzig-Rosenthal (500.000 Einwohnerwerte) oder auch Plauen-Gera (über 100.000 Einwohnerwerte) diskutiert [8]. Unerwartet hoch waren die Konzentrationen im Hechtgraben (P17). Hierbei handelt es sich um einen sehr kleinen Bach im Norden von Halle. Obwohl die erhöhten Konzentrationen auch auf den geringen Abfluss zurückzuführen sind und kein signifikanter Einfluss auf die Konzentrationen in der Saale zu erwarten ist, ist ein direkter Eintrag von Abwasser die wahrscheinlichste Ursache. Gegen den Eintrag aus dem Abwassernetz der Stadt spricht dagegen die geringe Konzentration an Carbamazepin. Der Bach wird von einigen Kleingartenanlagen flankiert, wobei nur ein Teil an die öffentliche Kanalisation angeschlossen ist.

Die mit Abstand höchsten Konzentrationen wurden im Ablauf der Kläranlage Halle-Nord bestimmt (P16). Diese wurde 1998 in Betrieb genommen und reinigt das Abwasser von ca. 260.000 Menschen in und um Halle. Dies entspricht einer Trockenwetterleistung von ca. 45.000 m³/Tag bzw. einer Mischkanalleistung von bis zu 90.000 m³/Tag (Summe aus Abwasser und Regenwasser). Der Abwasserweg besteht aus der mehrfachen mechanischen Reinigung, der Denitrifikation, der Nitrifikation sowie der chemischen und biologischen Phosphorelimination. Die Reinigungsleistung der Anlage wird regelmäßig gemäß der Verordnung über Anforderungen an das Einleiten von Abwasser in Gewässer (Abwasserverordnung) im Abwasserlabor überprüft. Auf Grund fehlender gesetzlicher Vorgaben sind Arzneimittelwirkstoffe kein Bestandteil dieser routinemäßigen Kontrollen. Konzentrationen von 2,3 µg/L für Carbamazepin, 2,0 µg/L für Diclofenac, 0,3 µg/L für Paracetamol und 0,2 µg/L für Bezafibrat sowie deutlich erhöhte Konzentrationen an Fenopifen, Ibuprofen, Naproxen und Phenazon sprechen für sich. Für Amitriptylin und Diazepam konnten nur in dieser Probe Konzentrationen über 10 ng/L ermittelt werden; sie lagen bei 32 bzw. 13 ng/L. Obwohl sich der Verdünnungseffekt mit zunehmender Entfernung vom Kläranlagenabfluss bemerkbar macht, ist der Einfluss auf den Wirkstoffgehalt in der Saale an den Saaleproben nach Lettin (P18) und in Salzmünde (P19) noch deutlich zu erkennen. Allerdings zeigt sich hier auch das unterschiedliche Verteilungs- und Abbauverhalten der einzelnen Stoffe. Während der Medianwert für Paracetamol und Diclofenac in Salzmünde fast wieder erreicht wird, liegt die Konzentration von Carbamazepin um den Faktor 2,2 darüber.

Neben den Proben aus der Saale und deren Nebenflüssen wurden auch vier Seen im Umkreis von Halle (Saale) untersucht (P20-P23). Wie in Tab. 1 zu erkennen ist, wurden hier nur für Diclofenac und Paracetamol Konzentrationen oberhalb von 10 ng/L bestimmt. Diese Wirkstoffe sind zum einen in der Apotheke frei erhältlich und zum anderen mit Verkaufsmengen von über 80 bzw. über 600 t/a (1999 [9]) sehr weit verbreitet.

4 Schlussfolgerungen

Anhand der untersuchten Proben wurde bestätigt, dass Carbamazepin (Medianwert 207 ng/L) und Diclofenac (Medianwert 196 ng/L) an vielen Stellen der Saale nachweisbar sind und dass der Abwasserpfad die wichtigste Eintragsquelle für Arzneimittelwirkstoffe in Oberflächenwasser darstellt. Die gemessenen Konzentrationen von Diclofenac und Carbamazepin korrelieren mit Messwerten anderer Studien und zeigen wiederholt die globale Bedeutung dieses Themas auf [9,11,12]. Auch der Zufluss der Weißen Elster trägt trotz der deutlich geringeren Abflussmenge (25 m³/s mittlerer Abfluss an der Mündung gegen 99 m³/s mittlerer Abfluss der Saale am Pegel Trotha) zu einer Steigerung der Wirkstofffracht der Saale bei. Ungeklärt ist die Ursache der relativ hohen Konzentrationen verschiedener Wirkstoffe im Hechtgraben im Norden von Halle. Ein direkter Eintrag ungeklärter Abwässer kommt sicherlich als eine Ursache in Betracht, was aber nicht abschließend geklärt werden konnte. Anders als in den Proben der Saale und ihrer Nebenflüsse, wurde in den Badeseen nur Paracetamol und Diclofenac oberhalb von 10 ng/L bestimmt. Eine nicht zu vernachlässigende Eintragsquelle sind hier wahrscheinlich die Badegäste. Allerdings sind längerfristige Studien unter Berücksichtigung der jahreszeitlichen Abhängigkeit notwendig, um konkrete Aussagen treffen zu können. Die Steroidhormone Estradiol und Ethinylestradiol wurden in keiner Probe nachgewiesen. Dies ist allerdings auch auf die geringere Empfindlichkeit des verwendeten Detektionssystems gegenüber sehr unpolaren Verbindungen zurückzuführen. Bei diesen Analyten können mit der GC-MS niedrigere Nachweisgrenzen erreicht werden.

Da verschiedene Arzneimittelwirkstoffe in Oberflächengewässern inzwischen als ubiquitär gelten, müssen die Maßnahmen zur Dokumentation der Belastung der Umwelt durch Arzneimittelwirkstoffe weiterhin verstärkt werden. Noch immer ist die Datenbasis über das Verhalten dieser Stoffe in der Umwelt und bei der Passage der Kläranlagen lückenhaft [3]. Einerseits ist eine ökotoxikologische Bewertung von neuen Arzneimitteln rechtlich vorgeschrieben, andererseits muss auch die Bewertung sogenannter Altarzneimittel weiter vorangetrieben werden. Darüber hinaus sollten weitere Anstrengungen unternommen werden, die Reinigungswirkung der Kläranlagen zu verbessern. Als vielversprechend hat sich die Ergänzung konventioneller Reinigungsmethoden mit der Ozonung oder der erweiterten Oxidation unter Verwendung von Ozon, Wasserstoffperoxid und UV-Licht erwiesen [4,13]. Somit bleibt das Thema auch in Zukunft von hohem wissenschaftlichem Interesse.

Literatur

- [1] Stan H, Heberer T, Linkerhägner M (1994): Occurrence of Clofibric Acid in the Aquatic System – Is the Use in Human Medical Care the Source of the Contamination of Surface Ground and Drinking Water? *Vom Wasser* 83, 57–68
- [2] Fent K, Weston A, Caminada D (2006): Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology* 76, 122–159

- [3] Salomon M (2007): Pharmazeutische Wirkstoffe und Umweltschutz: Zusammenfassung des Gutachtens 2007 vom Sachverständigenrat für Umweltfragen (SRU). UWSF – Z Umweltchem Ökotox 19 (3) 155–167
- [4] SRU (Sachverständigenrat für Umweltfragen) (2007): Arzneimittel in der Umwelt. Aktuelle Stellungnahme, www.umweltrat.de
- [5] Hirsch R, Ternes T, Haberer K, Kratz K (1996): Nachweis von Betablockern und Bronchospasmolytika in der aquatischen Umwelt Vom Wasser 87, 263–274
- [6] Kümmerer K (2004): Pharmaceuticals in the environment: Sources, fate, effects, and risks. Springer, Berlin Heidelberg
- [7] Koschorreck J, Lehmann S, Naulin A (2005): Arzneimittel in der Umwelt – Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie das Umweltbundesamt Dessau
- [8] Arbeitsgemeinschaft für die Reinhaltung der Elbe der Länder Brandenburg – Hamburg – Mecklenburg-Vorpommern – Niedersachsen – Sachsen – Sachsen-Anhalt – Schleswig-Holstein (2003): Arzneistoffe in Elbe und Saale, Hamburg
- [9] Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit (2003): Arzneimittel in der Umwelt Auswertung der Untersuchungsergebnisse Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit, Hamburg
- [10] Ternes T (2000): Abbau und Verhalten von Pharmaka in aquatischen Systemen. Berlin: Wasserforschung e.V.
- [11] Committee for Medicinal Products for Human Use (2006): Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use, London, Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/4447/00
- [12] Gans O, Sattelberger R, Scharf S (2002): Ausgewählte Arzneimittelwirkstoffe in Zu- und Abläufen kommunaler österreichischer Kläranlagen. Vom Wasser 98, 165–176
- [13] Zühlke S (2004): Verhalten von Phenazonderivaten, Carbamazepin und estrogenen Steroiden während verschiedener Verfahren der Wasseraufbereitung. Berlin, Technische Universität, Dissertation
- Weiterführende Literatur**
- Abbas B, Linke I, Kratz W (2001): Erhebung des Verbrauchs von Arzneimittelwirkstoffen im Land Brandenburg. UWSF – Z Umweltchem Ökotox 13, 197–203
- Caroli S, Menditto A, Chiodo F (1996): The International Register of Potentially Toxic Chemicals – Challenges of data collection in the field of toxicology. Env Sci Pollut Res 3, 104–107
- Cleuvers M (2002): Aquatische Ökotoxikologie ausgewählter Arzneimittel. UWSF – Z Umweltchem Ökotox 14, 85–89
- Freier KP, Brüggemann R, Nützmann G (2007): Pharmazeutisch aktive Substanzen in kleinen Fließgewässern. Modellierung unter Berücksichtigung des Einflusses von Grundwasser. UWSF – Z Umweltchem Ökotox 19 (3) 189–196
- Götz K, Keil F (2007): Medikamentenentsorgung in privaten Haushalten: Ein Faktor bei der Gewässerbelastung mit Arzneimittelwirkstoffen? UWSF – Z Umweltchem Ökotox 19 (3) 180–188
- Gustavsson LK, Klee N, Olsman H, Hollert H, Engwall M (2004): Fate of ah receptor Agonists during biological treatment of an industrial sludge containing explosives and pharmaceutical residues. Env Sci Pollut Res 11, 379–387
- Horst Grimme L, Altenburger R, Backhaus T, Faust M, Boedeker W, Scholze M (2000): Kombinationswirkungen von Umweltchemikalien in der Ökotoxikologie. UWSF – Z Umweltchem Ökotox 12, 226–234
- Klee N, Gustavsson L, Kosmehl T, Engwall M, Erdinger L, Braunbeck T, Hollert H (2004): Changes in toxicity and genotoxicity of industrial sewage sludge samples containing nitro- and amino-aromatic compounds following treatment in bioreactors with different oxygen regimes. Env Sci Pollut Res 11, 313–320
- Kratz W, Abbas B, Linke I (2000): Arzneimittelwirkstoffe in der Umwelt. UWSF – Z Umweltchem Ökotox 12, 343–349
- Kümmerer K (2001): Arzneimittel, Diagnostika und Desinfektionsmittel in der Umwelt. UWSF – Z Umweltchem Ökotox 13, 269–276
- Liebig M, Moltmann JF, Knacker T (2006): Evaluation of measured and predicted environmental concentrations of selected human pharmaceuticals and personal care products. Env Sci Pollut Res 13, 110–119
- Nalecz-Jawecki G, Persoone G (2006): Toxicity of selected pharmaceuticals to the anostracan crustacean *Thamnocephalus platyurus* – Comparison of sublethal and lethal effect levels with the 1h Rapidtoxkit and the 24h Thamnotoxkit micro-biotests. Env Sci Pollut Res 13, 22–27
- Römbke J, Hempel H, Scheffczyk A, Schallnass H, Alvinerie M, Lumaret J-P, Koschorreck J (2007): Entwicklung und Einsatz eines standardisierten Labortests für Dungkäfer (*Aphodius constans*) zur Prüfung der Ökotoxizität von Veterinärpharmaka. UWSF – Z Umweltchem Ökotox 19 (3) 197–205
- Salomon M (2005): Arzneimittel in der aquatischen Umwelt. Der Rat von Sachverständigen für Umweltfragen: Handlungsbedarf. UWSF – Z Umweltchem Ökotox 17 (1) 50–53
- Schmitt H, Martinali B, Stoob K, Hamscher G, van Beelen P, Smit E, van Leeuwen K, Seinen W (2006): Antibiotika als Umweltkontaminanten – Effekte auf Bodenbakterien. UWSF – Z Umweltchem Ökotox 18, 110–118
- Schulte-Oehlmann U, Oehlmann J, Püttmann W (2007): Humanpharmakawirkstoffe in der Umwelt – Einträge, Vorkommen und der Versuch einer Bestandsaufnahme. UWSF – Z Umweltchem Ökotox 19 (3) 168–179
- Stahlschmidt-Allner P, Allner B, Rombke J, Knacker T (1997): Endocrine disruptors in the aquatic environment. Env Sci Pollut Res 4, 155–162
- Sur R, Zimmer D (2006): HPLC-MS/MS in der Rückstandsanalytik von Pflanzenschutzmitteln. UWSF – Z Umweltchem Ökotox 18, 21–26
- Zuccato E, Castiglioni S, Fanelli R, Reitano G, Bagnati R, Chiabrando C, Pomati F, Rossetti C, Calamari D (2006): Pharmaceuticals in the environment in Italy: Causes, occurrence, effects and control. Env Sci Pollut Res 13, 15–21

Eingegangen: 10. Juni 2007
 Akzeptiert: 22. Februar 2008
 OnlineFirst: 25. März 2008