



# **Nachhaltigkeit und Vorsorge bei der Risikobewertung und beim Risikomanagement von Chemikalien**

**Teil I:  
Neue Strategien zur ökologischen Risikobewertung und  
zum Risikomanagement von Stoffen**

von

Jan Ahlers, Tessa Beulshausen, Thomas Bigalke,  
Hans-Hermann Eggers, Andreas Gies, Petra Greiner,  
Karl-Otto Henseling, Bernd Mehlhorn, Harald Merkel, Inge Paulini,  
Klaus Steinhäuser, Hans-Christian Stolzenberg, Kirsten Vormann,  
Suzanne Wiandt

**Teil II:  
Umweltchemikalien, die auf das Hormonsystem wirken  
- Belastungen, Auswirkungen, Minderungsstrategien -**

von

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

Diese TEXTE-Veröffentlichung kann bezogen werden bei  
**Vorauszahlung von DM 20,-- (10,26 Euro)**  
durch Post- bzw. Banküberweisung,  
Verrechnungsscheck oder Zahlkarte auf das

Konto Nummer 4327 65 - 104 bei der  
Postbank Berlin (BLZ 10010010)  
Fa. Werbung und Vertrieb,  
Ahornstraße 1-2,  
10787 Berlin

Parallel zur Überweisung richten Sie bitte  
eine schriftliche Bestellung mit Nennung  
der **Texte-Nummer** sowie des **Namens**  
und der **Anschrift des Bestellers** an die  
Firma Werbung und Vertrieb.

Herausgeber: Umweltbundesamt  
Postfach 33 00 22  
14191 Berlin  
Tel.: 030/8903-0  
Telex: 183 756  
Telefax: 030/8903 2285  
Internet: <http://www.umweltbundesamt.de>

Redaktion: Präsidialbereich  
Karsten Klenner

Berlin, April 2001

## Vorwort

Beim Gipfel in Rio de Janeiro 1992 verständigten sich nahezu alle Länder der Welt auf das Konzept einer nachhaltigen, dauerhaft umweltgerechten Entwicklung. Dies schließt eine Ausweitung und Beschleunigung der internationalen Bewertung der von Chemikalien ausgehenden Risiken und eine Verbesserung des Risikomanagements ein, wobei der Vorsorge bei Herstellung und Verwendung gefährlicher Stoffe besondere Bedeutung zukommt.

Ein Blick auf die europäische Chemikalienpolitik der letzten beiden Jahrzehnte offenbart, dass dieses Ziel weitgehend verfehlt wurde. Mehr als 100.000 Chemikalien sind registriert, aber nur 41 Chemikalien mit hohem Produktions-/ Vermarktungsvolumen sind bisher genauer bewertet worden. Bei den meisten Substanzen ist eine Einschätzung der Risiken für Umwelt, Verbraucher und Beschäftigte durch den Mangel an Daten, insbesondere für Langzeitwirkung und zur Exposition, nicht möglich. Ein administrativ aufwändiges Verfahren verhindert, dass Maßnahmen rasch ergriffen werden, wenn ein Risiko wahrscheinlich erscheint.

Die Klärung offener wissenschaftlicher Fragen hat Vorrang vor der Anwendung des Vorsorgeprinzips. Nachhaltige Entwicklung ist eng verknüpft mit der Anwendung des Vorsorgeprinzips, was bedeutet, dass da, „wo die Gefahr eines schweren oder irreversiblen Schadens besteht, fehlende wissenschaftliche Sicherheit kein Argument für die Hintanstellung kosteneffektiver Maßnahmen zur Verhinderung von Umweltzerstörung sein darf“ (Rio-Deklaration). Auch die EU-Kommission hat in ihrer Mitteilung zur Anwendbarkeit des Vorsorgeprinzips vom Februar 2000 die Bedeutung dieses Prinzips für Risikobewertung und –management herausgestellt.

Ein besonders illustratives Beispiel für diese Defizite ist die bisher unterlassenen Maßnahmen gegen hormonell aktive Umweltchemikalien. In den vergangenen sieben bis zehn Jahren wurde bekannt, dass mehrere Stoffe auf das Hormonsystem der Menschen und der Wildtiere einwirken. Befunde - wie erhöhte Erkrankungsraten an Krebs der Geschlechtsorgane, Verhaltensänderungen bei Kindern und Änderungen des Geschlechtsverhältnisses bei Fischen - werden vermutlich durch hormonell wirksame Chemikalien beeinflusst. Trotz erheblicher wissenschaftlicher Anstrengungen von Staat und Industrie gibt es noch keine volle Klarheit über die Rolle hormonell wirksamer Stoffe für die menschliche Gesundheit und die Umwelt.

Allerdings sind mehrere Chemikalien identifiziert, die *in vivo* das Hormonsystem von Labortieren beeinträchtigen. Sogar für diese Substanzen wurden bisher keine Maßnahmen ergriffen, um die Exposition von Mensch und Umwelt zu vermindern.

Eine neue europäische Chemikalienpolitik ist deshalb überfällig. In seinen Schlussfolgerungen von Juni 1999 hat der Rat der europäischen Umweltminister die Kommission aufgefordert, ein Weißbuch zu erstellen, in dem die Grundlinien einer neuen europäischen Chemikalienstrategie dargestellt werden. Dieses Weißbuch hat die Kommission am 13. Februar 2001 veröffentlicht. Es wird die Basis für die weitere Debatte darstellen, wie das gegenwärtige Dilemma überwunden werden kann.

Mit den folgenden beiden Berichten will das Umweltbundesamt (UBA) zu dieser Debatte beitragen. Diese Berichte wurden vor der Veröffentlichung des Weißbuches erstellt und sind daher nicht als Kommentierung des Weißbuches anzusehen. Jedoch werden darin zahlreiche Gesichtspunkte der aktuellen Diskussion behandelt, Defizite analysiert und Vorschläge unterbreitet, wie Nachhaltigkeit und Vorsorge in der Chemikalienpolitik stärker verankert werden können. Aus Sicht des Umweltschutzes sollte ein besonderes Augenmerk den sehr persistenten (langlebigen) und bioakkumulierenden (sich in Lebewesen anreichernden) Stoffen gelten, die ein Risiko darstellen, obwohl schädliche Effekte (noch) nicht bekannt sind.

Dieser Beitrag gliedert sich in zwei Teile:

Teil I: „Neue Strategien zur ökologischen Risikobewertung und zum Risikomanagement von Stoffen“

Teil II: „Umweltchemikalien, die auf das Hormonsystem wirken  
- Belastungen, Auswirkungen, Minderungsstrategien –

# **Nachhaltigkeit und Vorsorge bei der Risikobewertung und beim Risikomanagement von Chemikalien**

Teil I: Neue Strategien zur ökologischen  
Risikobewertung und zum Risikomanagement von  
Stoffen



# Neue Strategien zur ökologischen Risikobewertung und zum Risikomanagement von Stoffen

Autoren: Jan Ahlers, Tessa Beulshausen, Thomas Bigalke, Hans-Hermann Eggers, Andreas Gies, Petra Greiner, Karl-Otto Henseling, Bernd Mehlhorn, Harald Merkel, Inge Paulini, Klaus Steinhäuser, Hans-Christian Stolzenberg, Kirsten Vormann, Suzanne Wiandt

<u>Inhalt</u>	<u>Seite</u>
1. Grundsätze	2
2. Stoffbezogene Ziele in bestimmten Umweltmedien: Notwendigkeit und Möglichkeiten ihrer Umsetzung	11
3. Möglichkeiten einer effizienteren Bewertung und Minderung von Risiken im Rahmen der Stoffgesetzgebung unter Berücksichtigung von Vorsorge und Nachhaltigkeit	17
3.1 Darstellung und Kritik der derzeitigen Verfahrensweise	17
3.2 Möglichkeiten zu einem vorsorgenden und effizienten Management von Altstoffen	20
• Mehr Verantwortung der Industrie - Umkehr der Beweislast	20
• Risikobewertung und Risikomanagement	21
• Beseitigung bestehender Defizite bei der Ermittlung der Expositionssdaten	24
• Flexibilisierung der Risikobewertung - Targeted Risk Assessment	25
• Wirksame Risikomanagement-Maßnahmen für Stoffe mit bestimmten inhärenten Eigenschaften	26
• Stoffgruppenbetrachtung	27
• Ersatz von gefährlichen Stoffen durch weniger gefährliche	27
• Setzung enger Zeiträume für die Risikobewertung und angemessene Folgen bei Nichteinhaltung der Fristen	28
• Mehr Informationen für den Anwender eines Stoffes durch den Hersteller	28
• Überprüfung der gegenwärtigen Strukturen und Instrumente	29
• Weitere Maßnahmen, die in den Schlußfolgerungen des Ministerrats nicht angesprochen sind	29
3.3 Möglichkeiten zu einem vorsorgenden und effizienten Management von Neuen Stoffen	31
3.4 Internationale Aktivitäten, die über die EU hinausgehen	33
3.5 Ergänzender Hinweis	35
4. Stoffstrombezogene Bewertungs- und Handlungsansätze	35

## 1. Grundsätze

Mit der UN-Umweltkonferenz 1992 in Rio de Janeiro haben sich über 170 Staaten auf das umweltpolitische Leitbild der nachhaltigen, also dauerhaft umweltgerechten Entwicklung verständigt. Die Enquête-Kommission des 12. Deutschen Bundestages "Schutz des Menschen und der Umwelt" bezeichnete dieses Leitbild in Anlehnung an die Brundtland-Kommission 1987 als Anspruch auf eine Entwicklung, die den Bedürfnissen der heute lebenden Menschen entspricht, ohne die Möglichkeiten künftiger Generationen zu gefährden.

Nachhaltigkeit ist eng mit dem Vorsorgeprinzip verknüpft. Schon 1986, sechs Jahre vor der Rio-Konferenz, hat die Bundesregierung in ihren "Leitlinien Umweltvorsorge" den Zusammenhang zwischen Vorsorgeprinzip und Zukunftssicherung verdeutlicht.

Die Umweltvorsorge wird darin in drei Bereiche eingeteilt:

- die Abwehr konkreter Umweltgefahren ("Gefahrenabwehr"),
- die Vermeidung oder Verminderung von Risiken für die Umwelt im Vorfeld der Gefahrenabwehr ("Risikovorsorge"),
- Handlungen, die vorausschauend der Gestaltung unserer zukünftigen Umwelt, insbesondere dem Schutz und der Entwicklung der natürlichen Lebensgrundlagen dienen ("Zukunftsvorsorge").

*Risikovorsorge* bedeutet dabei, auch solche Schadensmöglichkeiten in Betracht zu ziehen, "die sich nur deshalb nicht ausschließen lassen, weil nach dem derzeitigen Wissensstand bestimmte Ursachenzusammenhänge weder bejaht noch verneint werden können und daher insoweit noch keine Gefahr, sondern nur ein Gefahrenverdacht oder ein Besorgnispotential besteht." Der *Zukunftsvorsorge* wird am besten dadurch entsprochen, dass "umweltschonende Produktionsprozesse und Produkte entwickelt werden, die Emissionen von umweltbelastenden Stoffen erst gar nicht entstehen lassen oder zumindest so weit wie möglich vermeiden".

Der Stellenwert des Vorsorgeprinzips wird auch in den EU-Verträgen hervorgehoben. So heißt es in Art. 174 Abs. 2 des Amsterdamer Vertrages: "Die Umweltpolitik der

Gemeinschaft zielt unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Gegebenheiten in den einzelnen Regionen der Gemeinschaft auf ein hohes Schutzniveau ab. Sie beruht auf den Grundsätzen der Vorsorge und Vorbeugung, auf dem Grundsatz, Umweltbeeinträchtigungen mit Vorrang an ihrem Ursprung zu bekämpfen, sowie auf dem Verursacherprinzip ..."

Die Europäische Kommission hat am 02. Februar 2000 eine „Mitteilung zur Anwendbarkeit des Vorsorgeprinzips“ (COM 2000 (1)) veröffentlicht. Darin wird dargelegt, wie das Vorsorgeprinzip, das sich nicht nur auf Umweltschutz, sondern auch auf Gesundheit von Mensch, Tier und Pflanze beziehen soll, in die Praxis der Risikobewertung und des Risikomanagements umgesetzt werden soll. Es soll vermieden werden, dass das Prinzip willkürlich als Vorwand für protektionistische Maßnahmen angewandt wird. Allerdings weist die Mitteilung der Kommission deutliche Defizite auf. Insbesondere soll das Prinzip nur zum Tragen kommen, wenn im Rahmen der Risikobewertung wissenschaftliche Erkenntnislücken zu identifizierten Gefahren bestehen. Der Aspekt der vorsorglichen, proaktiven Vermeidung von Belastungen („Zukunftsvorsorge“) wird weitgehend ignoriert. Maßnahmen, die auf der Basis des Vorsorgeprinzips ergriffen werden, sollen in der Regel vorläufigen Charakter haben, um bei neuen Erkenntnissen entsprechend angepasst werden zu können, und sie sollen mittels einer Kosten-Nutzen-Analyse unter Einschluss sozioökonomischer Aspekte geprüft werden. Der Europäische Rat hat bei seiner Tagung in Nizza vom 07. bis 09. Dezember 2000 in den Schlussfolgerungen des Vorsitzes die Position der Kommission ausdrücklich bekräftigt.

Betrachtet man die Praxis der gesetzlichen Risikobewertung von Stoffen, so ist festzustellen, dass sie sich weitgehend auf die Ebene der Gefahrenabwehr beschränkt. Van der Kolk, in den Niederlanden für die Altstoffbewertung verantwortlich, verdeutlichte dieses Defizit beim EU-Workshop "Industrial Chemicals: Burden of the Past, Challenge for the Future" am 24./25. Februar 1999 in Brüssel folgendermaßen:

"- Rio Declaration: Where there are threats of serious or irreversible damage, lack of full scientific certainty shall not be used as a reason for postponing cost-effective measures to prevent environmental degradation.

- EU practice: Where there is lack of scientific certainty of serious or irreversible damage, even cost-effective measures will be postponed."

Besonders offensichtlich ist dieses Dilemma bei Altstoffen: Seit 1994 sind im Rahmen des europäischen Altstoffprogramms bislang lediglich 41 Altstoffe auf fachlicher Ebene bewertet worden. Demgegenüber werden in der EG-Altstoffverordnung 793/93 ca. 2600 Chemikalien mit großem Produktionsvolumen genannt. In der EINECS-Liste, die alle sog. Altstoffe umfasst, sind sogar mehr als 100.000 Einträge vorhanden. Die Gründe dafür, dass selbst die prioritären Stoffe so viel Zeit benötigen, liegen sowohl in dem aufwendigen Verfahren als auch in der hohen wissenschaftlichen Sicherheit, die gefordert wird, um Risikominderungsmaßnahmen zu rechtfertigen. Derzeit wird deshalb auf europäischer Ebene eine Neuorientierung der Chemikalienpolitik diskutiert, wobei von den Umweltorganisationen und zahlreichen Mitgliedstaaten eine höhere Effizienz und ein höherer Stellenwert des Vorsorgeprinzips gefordert werden. Eine Wegweisung stellen die Schlussfolgerungen des EU-Umweltministerrates zur Chemikalienpolitik vom 24. Juni 1999 dar (siehe Kapitel 3).

Medienbezogene Regelungen, z. B. das Wasserhaushaltsgesetz oder das Bundesimmissionsschutzgesetz, bieten allerdings in bezug auf Stoffe einen überwiegend emissionsbezogenen Handlungsrahmen, der sich weitgehend auf das jeweilige Kompartiment beschränkt. Einer Verlagerung von Schadstoffen aus dem betrachteten Medium in andere wird zwar prinzipiell und oft auch qualitativ vorgebeugt; im untergesetzlichen Regelwerk wird dies jedoch in der Regel nicht konsequent verwirklicht. Beispielsweise sieht § 3 (2) Abwasserverordnung vor, dass keine Verfahren eingesetzt werden dürfen, bei denen Umweltbelastungen in andere Medien wie Luft oder Boden entgegen dem Stand der Technik verlagert werden. Die branchenspezifischen Anhänge zur Abwasserverordnung sehen jedoch nicht quantitative abluftseitige Anforderungen an die Abwasserreinigung vor. Außerdem beschränkt sich der ordnungsrechtliche Regelungsansatz auf Punktquellen und lässt stoffliche Einträge aus diffusen Quellen meist außer Betracht. Die in den medienbezogenen Gesetzen enthaltenen stoffbezogenen Regelungen beschränken sich auf wenige, für das Medium besonders gefährliche Stoffe, wie zum Beispiel Schwermetalle, PCB und PAK in der Bundes-Bodenschutzverordnung.

Die Prinzipien der vorsorgenden Umweltpolitik und die zur Verfügung stehenden Instrumente staatlichen Handelns sind in den letzten 10 bis 15 Jahren grundsätzlich gleich geblieben. Ökonomische Veränderungen und immer detailliertere

wissenschaftliche Erkenntnisse zwingen jedoch zu überprüfen, ob die konkrete Ausgestaltung der vorsorgenden Umweltpolitik im Chemikalienbereich noch zeitgemäß ist, wo staatliches Handeln effizienter gestaltet werden kann oder zurückgenommen werden muss und welchen Instrumenten einer indirekten Verhaltenssteuerung ein größeres Gewicht beizumessen ist. Wichtige Veränderungen haben beim Einsatz umweltrelevanter Chemikalien stattgefunden, denen Rechnung getragen werden muss:

- Staatliches ordnungsrechtliches Handeln hat sich in der Stoffpolitik bewährt. Für etliche umweltgefährdende Stoffe hat die Bundesrepublik Deutschland Herstellungs- oder Verwendungsverbote erlassen oder strenge Emissionsgrenzen eingeführt. Hierzu gehören die klassischen schwer abbaubaren Umweltchemikalien wie DDT, PCB, Pentachlorphenol, Lindan und Dioxine. Diese Verbote waren außerordentlich erfolgreich und sind heute meist europaweit umgesetzt. Die Konzentrationen, die heute in den Umweltmedien in Deutschland gemessen werden können, liegen niedriger als diejenigen, die noch in den achtziger Jahren zu finden waren, auch wenn sie sich nun auf immer noch zu hohem Niveau stabilisiert haben.
- Die direkten Emissionen herstellender und verarbeitender Betriebe sind zurückgegangen, hierzu haben maßgeblich Regelungen im Abwasser-, Abfall- und Abluftbereich beigetragen. In den Vordergrund getreten sind hingegen diffuse Umweltbelastungen aus Produkten. Beispielsweise seien hier Weichmacher, Flammenschutzmittel und Arzneimittelrückstände genannt. Anwender und Verbraucher sind häufig überfordert oder allein gelassen, wenn umweltbelastende gefährliche Stoffe durch weniger belastende Produkte und Verfahren ersetzt werden sollen. Es fehlen weitgehend anerkannte Verfahren und Wegweisungen, die proaktives umweltgerechtes Handeln im Stoffbereich ermöglichen. Eine Zuordnung zu Verursachern ist bei produktbezogenen Umweltbelastungen deutlich schwieriger als bei direkten Emissionen.
- Die Stoffprobleme sind globaler geworden. Es ist bei einigen schwer abbaubaren und bioakkumulierenden Stoffen, die in Deutschland verboten sind, nicht absehbar, dass Umweltkonzentrationen nahe Null erreicht werden. Dies ist darauf zurückzuführen, dass diese Stoffe weitläufig transportiert werden und daher entfernt von ihren Anwendungsregionen noch eine Gefahr darstellen. Trotz des Rückgangs dieser Schadstoffkonzentrationen und der Ausschöpfung nationaler Handlungsmöglichkeiten ist in vielen Fällen eine Gefährdung der Umwelt und der Gesundheit auch in Deutschland nicht auszuschließen. So liegt, trotz rückläufiger

Tendenz, die Aufnahme von Dioxinen bei Säuglingen immer noch bei einem Vielfachen der tolerierbaren Menge. Es ist anzunehmen, dass nach wie vor zahlreiche Stoffe in Gebrauch sind, die schwer abbaubar und bioakkumulierend sind und die über lange Strecken transportiert werden können.

- Der Aufwand für die Stoffbewertung und die daraus folgenden Regulierungsmaßnahmen haben sich einerseits quantitativ durch die große Zahl der nach den verschiedenen Regularien zu bearbeitenden Stoffe und andererseits qualitativ durch die Formalisierung der Bearbeitung erhöht. Hinzu kommt ein hoher Abstimmungsbedarf auf mehreren nationalen und europäischen Ebenen. Dies führt, insbesondere bei Altstoffen, zu Verzögerungen und mangelnder Effizienz (siehe Kapitel 3).
- Die globale Dimension der Umweltprobleme macht freiwillig vereinbarte Lösungen schwieriger. Oftmals ist es unmöglich, alle internationalen Produzenten und Verarbeiter zu binden und gefundene Regelungen zu überwachen. Freiwillige Vereinbarungen müssen daher an klaren Qualitätskriterien ausgerichtet sein und rechtlich verbindliche internationale Übereinkommen erhalten einen immer wichtigeren Stellenwert in der Stoffregulation.
- Es hat sich die Unmöglichkeit gezeigt, alle potentiell negativen Eigenschaften von Stoffen mit vertretbarem Aufwand zu untersuchen. Gerade die Diskussion der letzten Jahre um hormonell wirksame Umweltchemikalien, die bei geringen Konzentrationen in empfindlichen Entwicklungsstadien von Organismen irreversible Schäden hervorrufen können, verdeutlicht, wie beschränkt die Möglichkeiten zu einer umfassenden Untersuchung aller umweltrelevanten Stoffe sind. Vorbeugende Minimierung von Stoffeinträgen in die Umwelt ist daher auch dann wichtig, wenn schädigende Eigenschaften der Stoffe noch nicht nachgewiesen sind (siehe Teil II).

Außerdem werden die heutigen Umweltprobleme überwiegend nicht durch einzelne Schadstoffe oder bestimmte technische Verfahren verursacht. Vielmehr bilden Art und Umfang des Verbrauchs an stofflichen und energetischen Ressourcen ein wesentliches Problem. Die in einem Produkt enthaltenen Stoffe stellen meist nur einen kleinen Teil der für die Herstellung und Verarbeitung des Produktes insgesamt bewegten und verbrauchten Stoffe dar. Es bedarf deshalb einer ganzheitlichen Betrachtung von Stoffströmen "von der Wiege bis zur Bahre", insbesondere bei Massenprodukten.

Die Enquête-Kommission des 12. Deutschen Bundestages "Schutz des Menschen und der Umwelt" hat vier Grundregeln formuliert, an denen sich ein nachhaltiges, vorsorgendes Chemikalien- und Stoffmanagement ausrichten sollte. Die Enquête-Kommission des 13. Deutschen Bundestages hat dies noch durch eine fünfte, auf den Schutz der menschlichen Gesundheit bezogene Regel ergänzt.

Für die Ausgestaltung eines an den Prinzipien der Nachhaltigkeit und Vorsorge orientierten Chemikalien- und Stoffmanagements ist die Formulierung von Umweltqualitäts- und -handlungszielen erforderlich, die den beteiligten Akteuren als Orientierungshilfe zur "ökologischen Richtungssicherheit" dienen. Umweltqualitätsziele, die den angestrebten Zustand der Umwelt beschreiben, lassen sich für Chemikalien in allgemeiner Form allenfalls partiell (in bezug auf "gefährliche" Stoffe) beschreiben. Beispielsweise hat der schwedische Reichstag im April 1999 ein Gesetz "Environmental Quality Objectives" verabschiedet, das im Hinblick auf Stoffe folgendes Ziel enthält: "Die Umwelt muss frei von anthropogenen Substanzen und Metallen sein, die eine Bedrohung für die Gesundheit und die biologische Vielfalt darstellen. Dies bedeutet, dass die Konzentrationen natürlich in der Umwelt vorkommender Substanzen nahe den Hintergrundwerten sein müssen, während die Konzentrationen von Menschen hergestellter Substanzen nahe bei Null sein sollen" (schwed. Umweltministerium, Juni 1999).

In diesem Ziel spiegeln sich ähnliche Formulierungen aus den Meeresschutzabkommen HELCOM und OSPAR wider, wobei in der schwedischen Formulierung unklar bleibt, welche Eigenschaften Substanzen zu einer Bedrohung für Gesundheit und Umwelt machen. Im Bericht "Handlungsfelder und Kriterien für eine vorsorgende nachhaltige Stoffpolitik am Beispiel PVC" vom Juni 1999 hat das Umweltbundesamt fünf stoffbezogene Umwelthandlungsziele, die Schritte zur Entlastung der Umwelt beschreiben, vorgestellt, die nachfolgend (leicht variiert) wiedergegeben sind:

- *Der irreversible Eintrag von persistenten und bioakkumulierenden oder persistenten und hochmobilen Fremdstoffen (Xenobiotika) in die Umwelt ist unabhängig von ihrer Toxizität vollständig zu vermeiden. Dies gilt auch für Stoffe, deren Metabolite solche Eigenschaften haben.*

Bei einem langfristigen Verbleib von Fremdstoffen in der Umwelt sind nachteilige Wirkungen, die unter Umständen noch nicht bekannt oder untersucht sind, nie völlig auszuschließen. In Verbindung mit Anreicherung in Organismen oder hoher Mobilität stellt dies ein besonders hohes Risiko dar.

- *Der irreversible Eintrag von Fremdstoffen mit kanzerogenen, mutagenen oder reproduktionstoxischen Wirkungen (CMR-Stoffe) in die Umwelt ist vollständig zu vermeiden. Dies gilt auch für Stoffe, deren Metabolite solche Eigenschaften haben.*

Diese Eigenschaften betreffen zentrale Funktionen von Organismen und Ökosystemen, die dadurch irreversibel beeinflusst werden können.

- *Die anthropogene Freisetzung von Naturstoffen mit persistenten und bioakkumulierenden oder persistenten und hochmobilen Eigenschaften oder kanzerogenen, mutagenen oder reproduktionstoxischen Wirkungen in die Umwelt darf nicht zu einer Erhöhung der geogenen oder biogenen Hintergrundbelastung führen.*

Diese Forderung korrespondiert mit den in Ziel 1 und 2 genannten. Eine Nullbelastung ist für Naturstoffe aber grundsätzlich nicht erreichbar.

- *Der anthropogene Eintrag von anderen toxischen oder ökotoxischen Stoffen (auch Naturstoffe!), die nicht bereits in eine der o. g. Kategorien fallen, in die Umwelt ist auf das technisch unvermeidbare Maß zu reduzieren. Dies gilt auch für Stoffe, deren Metabolite solche Eigenschaften haben.*

Diese Forderung ergibt sich aus dem Prinzip der vorsorglichen Vermeidung der Belastung der Umwelt und der menschlichen Gesundheit mit giftigen Stoffen.

- *Eine Erhöhung stofflicher Einträge in die Umweltmedien ist unabhängig von bisher erkannten Wirkungen und anderen intrinsischen Eigenschaften zu vermeiden, falls eine Rückholbarkeit aufgrund der hohen Verteilung und/oder des geringen Austausches praktisch nicht möglich ist.*

Das letztgenannte Ziel bedeutet ein "Minimierungsgebot" in bezug auf die durch die ersten vier Ziele nicht erfassten Stoffe und zielt auf eine allgemeine Belastungsminderung insbesondere im Hinblick auf die Medien Atmosphäre, Meer und Grundwasser, aus denen eine Emissionsminderung nicht oder nur langfristig auch zu einer Konzentrationsminderung führt.

Die Eigenschaftskombination Persistenz/Bioakkumulation wird in der europäischen Chemikaliendiskussion zunehmend als problematisch erkannt. Unabhängig vom Ergebnis einer quantitativen Risikoanalyse (Expositions-/Wirkungsvergleich) stellen solche Stoffe ein Risiko dar, da ihr Eintrag in die Umwelt unumkehrbar und lang andauernd ist und sie zusätzlich in Organismen zu potentiell schädlichen Körperkonzentrationen angereichert werden können. Wissen über Schadwirkungen ist grundsätzlich immer unvollständig. In manchen Fällen zeigt sich eine biologische

Wirkung erst in chronischen Mehrgenerationsstudien, die aufwendig sind und deshalb selten durchgeführt werden. Werden neue Erkenntnisse bekannt, sind die nachteiligen Wirkungen aufgrund der Persistenz über längere Perioden nicht abzustellen. Dies gilt insbesondere für Kompartimente, die Senken darstellen, wie das Meer.

Auch die Eigenschaftskombination Persistenz/Mobilität stellt eine besondere Gefährdung dar. Hochmobile Stoffe können, wenn sie persistent sind, sich über die Luft weiträumig ausbreiten und entweder die Atmosphärenchemie beeinflussen (Bsp.: FCKW) oder in emissionsfernen Gebieten niederschlagen (Bsp.: POPs). Auch hohe Mobilität in Boden und Grundwasser ist als besonders kritisch zu beurteilen. Sind persistente Stoffe in Grundwasserleiter vorgedrungen, verbleiben sie langfristig in dieser Senke. Grundwasserschäden sind nur begrenzt sanierbar und stellen ein besonderes Problem dar, wenn das Grundwasser als Trinkwasser genutzt wird. Kontaminiertes Trinkwasser widerspricht unabhängig von toxikologisch begründeten Grenzwerten hygienischen Standards. Beispiele für solche Stoffe sind Methyl-tert. butylether (MTBE) als Kraftstoffzusatz und N-Phenylsulfonylsarcosin als Metabolit eines Korrosionsschutzmittels.

Im Vergleich zur Eigenschaftskombination Persistenz/Bioakkumulation genießen hochmobile persistente Stoffe in der europäischen Diskussion bisher eine sehr geringe Aufmerksamkeit. Auch dem Medium Grundwasser wird bei der stoffrechtlichen Bewertung, abgesehen von der Pflanzenschutzmittelzulassung, eher eine geringe Beachtung geschenkt. Allerdings wurden bei MTBE im Rahmen der europäischen Altstoffbewertung Risikominderungsmaßnahmen allein aufgrund der Grund- und Trinkwasserrelevanz empfohlen.

Es sei hier darauf hingewiesen, dass der Sachverständigenrat für Umweltfragen (SRU) in seinem jüngsten Sondergutachten "Umwelt- und Gesundheit - Risiken richtig einschätzen" den besonderen Stellenwert der Persistenz nicht teilt. Mit den Worten "Einseitig auf Expositionscharakteristika oder Stoffeigenschaften gestützte Risikobewertungen lehnt der Umweltrat grundsätzlich ab" (Tz. 137) offenbart er ein relativ traditionelles Risikoverständnis. Neuere Risikobewertungsansätze, wie z. B. des Wissenschaftlichen Beirats für globale Umweltveränderungen (WBGU, Jahresgutachten 1998), der außer Schadensausmaß und Eintrittswahrscheinlichkeit weitere Eigenschaften wie Ubiquität, Persistenz und Reversibilität zur Charakterisierung von Risiken heranzieht, werden zwar angesprochen, aber nicht übernommen. Der SRU befürwortet Bewertungen unter Berücksichtigung des Vorsorgeprinzips, wenn ein geringes Maß an gesicherten Erkenntnissen vorliegt. Er weist dem Staat

die Verpflichtung zu, die Kenntnisse über die betreffenden Risiken systematisch zu verbessern und Maßnahmen der Risikovorsorge im politischen Prozess transparent zu begründen.

Aus den vorgenannten Umweltqualitäts- und -handlungszielen und dem Erfordernis der Ressourcenschonung ergeben sich, wie im o. a. Bericht zur vorsorgenden nachhaltigen Stoffpolitik ausgeführt, folgende Handlungsfelder:

- *Der Materialaufwand für Produkte und Dienstleistungen muss verringert werden:* Nachgefragte Funktionen sind mit möglichst geringer Materialintensität zu erfüllen.
- *Der Verbrauch an natürlichen stofflichen Ressourcen muss verringert werden.* Dieses Handlungsfeld ist als Impuls zur Verwirklichung eines ressourcensparenden technischen Fortschritts zu verstehen.
- *Der Energieeinsatz im Lebenszyklus von Produkten muss verringert werden*, insbesondere damit der Ausstoß von Massenschadstoffen wie dem klimaschädlichen Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>) und Säurebildnern vermindert wird.
- *Die langfristige Gebrauchstauglichkeit von Produkten muss verlängert werden:* Auch dies ist eine Maßnahme zur Verminderung der Mengenströme und bezieht sich auf Haltbarkeit und Reparaturfreundlichkeit von Produkten.
- *Die umweltverträgliche Verwertung muss verbessert werden:* Dieses Handlungsfeld zielt sowohl auf die Verwertbarkeit von Produkten als auch auf die Umweltverträglichkeit von Verwertungsverfahren.
- *Die Emission von Schadstoffen muss auf das technisch unvermeidbare Maß vermindert werden:* Menge und Schädlichkeit von Emissionen sind so gering wie möglich zu halten. Technische Stoffströme sind von natürlichen Stoffkreisläufen möglichst getrennt zu halten.
- *Stoffströme müssen weniger komplex werden:* Dieses Handlungsfeld betrifft sowohl die Vielstufigkeit und Vernetzung technischer Prozesse als auch Unfallrisiken, zum Beispiel aufgrund des Gefährdungspotentials von Zwischenprodukten.
- *Das Risiko einer Überlastung der Umwelt durch umwelt- und gesundheitsbelastende Stoffe muss verringert werden:* Dieses Handlungsfeld betrifft vor allem

Stoffe, die persistent und bioakkumulierbar/hochmobil sind, oder toxische und ökotoxische Stoffe, bei denen sich das Risiko aus einem Vergleich von Exposition und Wirkung unter Berücksichtigung von Kombinationswirkungen ergibt.

- *Es müssen Stoffe mit umwelt- und gesundheitsverträglichen Eigenschaften entwickelt werden:* Unter dem Leitbild der Nachhaltigkeit ist besonders der Eintrag von persistenten und bioakkumulierenden sowie persistenten und hochmobilen Stoffen zu verhindern. Durch Entwicklung von Stoffen mit „ökologischem Design“ sollen derzeit noch notwendige Stoffe mit gefährlichem Eigenschaftsprofil ersetzt werden.

Die Gewichtung der vorgenannten Handlungsfelder ist für verschiedene Stoffe und Stoffströme unterschiedlich. Konkurrenzbeziehungen sind nicht auszuschließen. So stehen bei umweltoffenen verwendeten Stoffen, wie Pflanzenschutzmitteln, die stofflichen Eigenschaften und Fragen der Anwendungstechnologie zur Verminderung von Aufwandsmengen im Vordergrund. Demgegenüber erhält bei Stoffen, die in geschlossenen Systemen gehandhabt werden (zum Beispiel Phosgen), die Kontrollierbarkeit des Stoffstroms besonderes Gewicht.

Grundsätzlich ist eine vertikale, nur auf einen Stoffstrom bezogene Betrachtung nicht ausreichend. Ein horizontaler Vergleich von (auch nichtstofflichen) Alternativen ist erforderlich. In diesem Zusammenhang werden die erheblichen Wissensdefizite über die umwelt- und gesundheitsbelastenden Eigenschaften der meisten im Handel befindlichen Chemikalien zum Problem. Alternativen müssen vor ihrer Einführung ausreichend geprüft sein. Darüber hinaus fehlt es für eine vergleichende Produktbewertung an der nötigen Transparenz. Die stoffliche Zusammensetzung von Produkten ist meist nur unzureichend bekannt, und ebenso dürfzig sind oft die Erkenntnisse über die Verwendungsbereiche von Stoffen.

## **2. Stoffbezogene Ziele in bestimmten Umweltmedien: Notwendigkeit und Möglichkeiten ihrer Umsetzung**

Stoffliche Einträge können verschiedenen Umweltmedien über sehr unterschiedliche Zeiträume hinweg beeinflussen. Organische Stoffe werden in Fließgewässern, falls sie nicht in Sedimenten angereichert werden, meist in relativ kurzen Zeiträumen abgebaut oder in andere Medien ausgetragen. Durch eine Beendigung oder Verminde rung des Eintrags können dann negative Auswirkungen verhältnismäßig schnell und weitgehend beseitigt werden. In anderen Medien, insbesondere der Meeresumwelt

und dem Grundwasser, sind negative Veränderungen schwieriger korrigierbar und oftmals für lange Zeit irreversibel. Hat ein Stoff erst einmal diese Medien erreicht, kann er durch die in diesen Kompartimenten geringe biologische Abbauleistung faktische Persistenz zeigen, selbst wenn in Modellversuchen seine prinzipielle Abbaubarkeit nachgewiesen ist. Es gibt auch (fast) keine technischen Möglichkeiten, Stoffe aus diesen Medien zurückzuholen, wenn diese erst einmal verteilt sind.

Gerade für diese Umweltkompartimente werden daher in gesetzlichen Regelwerken und internationalen Übereinkommen besonders hohe Anforderungen an die Vorsorge gestellt. Beispielsweise fordert der § 34 Wasserhaushaltsgesetz kategorisch, dass eine "schädliche Verunreinigung des Grundwassers oder eine sonstige nachteilige Veränderung seiner Eigenschaften (durch Stoffe, Anm. d. Verf.) nicht zu besorgen" sein darf. Auch in den Zielen des Übereinkommens zum Schutz des Nordostatlantiks (OSPAR), die Konzentration anthropogener Stoffe innerhalb einer Generation auf Werte nahe Null zurückzuführen, findet dieser hohe Schutzanspruch seinen Niederschlag.

Diesen Zielbestimmungen sind jedoch vom Gesetzgeber nicht unmittelbar Instrumente zugeordnet, die das Erreichen dieser Ziele sicherstellen. Diese „Instrumentenlücke“ wird im Folgenden am Beispiel der Umsetzung der Übereinkommen zum Meeresschutz dargestellt.

Die Kommission für das Abkommen von Helsinki zum Schutz der Ostsee (HELCOM-Kommission) und die Kommission für die Abkommen von Oslo und Paris zum Schutz des Nordostatlantik (OSPAR) haben bei ihren Sitzungen vom 23. bis 27. März 1998 in Helsinki und vom 20. bis 24. Juli 1998 in Sintra Strategien beschlossen, Einträge gefährlicher Stoffe - das sind Stoffe, die aufgrund ihrer Persistenz, Bioakkumulierbarkeit, Toxizität und Ökotoxizität besonders problematisch sind oder, bei Nichterfüllung dieser Kriterien, Anlass zur Sorge geben - innerhalb einer Generation bis zum Jahr 2020 zu eliminieren. Sie haben sich damit dem Ziel der Ministerdeklaration der 4. Internationalen Nordseeschutzkonferenz von 1995 angeschlossen. Um diese Ziele zu erreichen, sollen Stoffe anhand ihrer stoffinhärenten Eigenschaften und ihres Vorkommens und Eintrags in marinen Gewässern identifiziert und mittels eines noch nicht spezifizierten Maßnahmenprogramms der Eintrag in den marinen Bereich reduziert und letztendlich vermieden werden. Hierbei ist das endgültige Ziel, bei natürlich vorkommenden Stoffen den Hintergrundwerten nahe-kommende Konzentrationen und Konzentrationen nahe Null bei industriell hergestellten synthetischen Stoffen zu erreichen.

Die Entschließung von Barcelona 1976 besagt, dass bis zum Jahr 2005 die Einleitungen und Emissionen von Stoffen, die in die Meeresumwelt des Mittelmeeres gelangen können und giftig sowie persistent sind und zur Bioakkumulation neigen, im Hinblick auf deren allmähliche Eliminierung auf ein Niveau zu senken sind, das weder für Mensch noch Natur schädlich ist.

Für die Umsetzung der Vereinbarungen des Meeresschutzes sind nationale Regelungen nicht ausreichend. Demgegenüber sind EU-weite Lösungsansätze deutlich zielführender. Es stellt sich jedoch häufig das Problem, dass die EU zwar diversen Meeresschutzabkommen, so auch dem OSLO-PARIS-Abkommen, als Vertragspartner beigetreten ist, z. T. jedoch die Beschlüsse nicht oder nur unvollständig umzusetzen bereit ist. Ein Beispiel hierfür sind die Regulierungsvorschläge der EU-Kommission zur Regulierung von kurzkettigen Chlorparaffinen im Rahmen des europäischen Altstoffprogramms. Während die PARCOM-Entscheidung 95/1 eine Beendigung der Verwendung dieser Stoffgruppe in vier Bereichen für notwendig hält, sind nach dem Richtlinienentwurf der EG zahlreiche umweltoffene, in der Entscheidung genannte Verwendungen in Farben, Beschichtungen, Dichtungsmaterialien, Gummi, Kunststoffen und Textilien weiterhin möglich. Die Regulierung beschränkt sich weitgehend auf die Anwendungsbereiche (darunter auch solche, die von PARCOM nicht benannt sind, wie Leder), bei denen ein PEC/PNEC-Verhältnis  $> 1$  ermittelt wurde, wobei die vorgeschlagenen Maßnahmen allerdings die Quellen von mehr als 95 % der derzeitigen Gesamtbelaustung betreffen. Zukünftige Verlagerungen des Verwendungsmusters und neue Anwendungen sind jedoch nicht ausgeschlossen. Der Umweltausschuss des Europäischen Parlaments hat am 08. Januar 2001 die unvollständige Umsetzung der PARCOM-Entscheidung deutlich kritisiert.

Im Zuge der Diskussion um die Neuordnung der Chemikalienpolitik der EU erkennt der EU-Ministerrat zwar in seinen Luxemburger Beschlüssen vom 24. Juni 1998 (Nr. 5-7) an, dass die Chemikalienpolitik der Gemeinschaft wesentlich dazu betragen sollte, dass die Gemeinschaft und die Mitgliedstaaten in die Lage versetzt werden, solchen internationalen Verpflichtungen nachzukommen. Diese Bekundung enthält bisher jedoch keine konkreten Vorschläge zu Instrumenten oder Vorgehensweisen einer Umsetzung.

Die bestehenden EG-Regelungen zur Risikobewertung von Stoffen in den Technical Guidance Documents (TGD) beinhalten derzeit noch keine abschließende Bewertungsmethode für den Meeresbereich. Es besteht inzwischen weitgehend Einigkeit darüber, dass das PEC/PNEC-Modell, das für lokale und regionale Risikoabschät-

zungen im limnisch/terrestrischen Bereich meist zu sinnvollen Ergebnissen führt, der besonderen Gefährdungssituation der Meere nicht gerecht wird. Vor allem bioakkumulierende und persistente Stoffe, die sich über die Nahrungskette anreichern, werden hierbei in ihrer potentiellen Gefährlichkeit unterschätzt. Insbesondere sind die folgenden zusätzlichen Aspekte zu berücksichtigen:

- Eine Anreicherung gefährlicher Stoffe in bestimmten Bereichen (Senken) der marinen Umwelt kann zu nicht vorhersagbaren langfristigen Effekten führen. Eine solche Anreicherung wäre praktisch nicht rückgängig zu machen.
- Entlegene Gebiete der Ozeane sollten von synthetisch hergestellten, gefährlichen Stoffen unberührt bleiben, weil der ihnen eigene Wert vor den Auswirkungen menschlicher Aktivitäten zu schützen ist.
- Für die offene See lassen sich Kompartimentgrenzen, innerhalb derer dann PEC-Werte berechnet werden, nicht sinnvoll festlegen.

Für den Meeresschutz ist somit eine zeitliche und räumliche Erweiterung der bisherigen EU-Bewertungsstrategie erforderlich. Dies gilt insbesondere für die Betrachtung der sog. PBT-Stoffe (**persistent, bioakkumulierend, toxisch**), die über einen langen Zeitraum in der Umwelt verbleiben und sich in Biota anreichern können, weil solche Stoffe noch nach längerer Zeit an emissionsfernen Orten schädliche Effekte verursachen können. Zwar besteht diese Gefahr prinzipiell für alle Umweltkompartimente, für die marine Umwelt ist sie aber von besonderer Bedeutung, denn:

- Hat ein solcher Stoff einmal das offene Meer erreicht, führen Emissionsminderungen nicht notwendigerweise auch zu einer Verminderung der Konzentration.
- Aufgrund der langen Reproduktionszyklen vieler wichtiger mariner Spezies können die möglichen Effekte chronischer Exposition nicht rechtzeitig erkannt werden.

Derzeit wird von OSPAR und EU-Kommission gemeinsam ein Bewertungsmodell erarbeitet, das diese Aspekte berücksichtigt (Draft Summary Record DYNAMEC (2), 99/10/1, Annex 6). Die vorgeschlagene Bewertungsstrategie enthält drei Stufen:

- eine lokale Betrachtung
- eine regionale Betrachtung
- eine Betrachtung für die offene See.

Punktquelleneinträge werden zunächst auf der lokalen Ebene bewertet, da in unmittelbarer Nähe der Punktquelle oder der nächstgelegenen Senke die höchsten Kon-

zentrationen und somit ein erhöhtes Risiko zu erwarten ist. Für die lokale Bewertung ist die Methodologie, wie sie in den TGDs beschrieben wird, prinzipiell geeignet und kann mit wenigen Modifikationen übernommen werden. Ein quantitativer Bewertungsansatz über einen PEC/PNEC-Vergleich ist in der Regel praktikabel.

Eine regionale Betrachtung kann erforderlich werden, wenn sich z. B. mehrere Punktquelleneinträge addieren können oder relevante Einträge über Transportvorgänge (Atmosphäre, Sediment) erfolgen. In diesem Fall ist der entscheidende Schritt, die zu bewertende Meeresregion zu definieren. Das Schutzziel kann z. B. ein besonders sensibles Gebiet innerhalb der Meere sein, wie z. B. das Wattenmeer oder andere Küstenregionen. Die PNEC-Ableitung sollte dann auf der Basis von längerfristigen Testergebnissen an für dieses Subkompartiment relevanten Organismen erfolgen. Generell ist vorgesehen, bei der PNEC-Ableitung höhere Sicherheitsfaktoren zu verwenden, um der höheren Diversität der Meeresfauna Rechnung zu tragen.

Für die sogenannten PBT-Stoffe wird ein dritter Bewertungsschritt erforderlich, weil hier, wie oben ausgeführt, ein quantitativer Bewertungsansatz über einen PEC/PNEC-Vergleich zu einer Unterschätzung des Risikos führen würde. Die intrinsischen Stoffeigenschaften lösen unmittelbar einen Maßnahmenbedarf aus, falls relevante Emissionen in das Meer erfolgen, d. h. die identifizierten Emissionsquellen (auch diffuse) müssen geschlossen werden.

Falls es gelingt, diese Bewertungsstrategie in den Technical Guidance Documents zu verankern, wäre eine europäeinheitliche Umsetzung der stoffbezogenen Ziele der Meeresschutzkonventionen im Rahmen des Altstoffprogramms künftig erleichtert.

Im Rahmen des DYNAMIC-Prozesses der OSPAR wird zur Zeit auch ein Rankingverfahren durchgeführt, bei dem die für die Meeresumwelt potentiell gefährlichen Stoffe im Hinblick auf ihre stoffinhärenten Eigenschaften und ihren möglichen Eintrag in die Meere sortiert werden, um somit die gefährlichsten Stoffe zu identifizieren. Für die so charakterisierten prioritären Stoffe ist dann rascher Handlungsbedarf angezeigt, um weitere Einträge in die Meeresumwelt abzustellen.

Die Erfahrungen, die mit der Regulation von toxischen und persistenten Stoffen bisher gemacht wurden, zeigen, dass keine Zeit verloren werden darf, will man den in den Meeresschutzabkommen für 2020 gesetzten Zielen nahekommen. Für besonders persistente Chemikalien, die auch weiträumig transportiert werden können, wird die Zeit wohl nicht ausreichen. So zeigen die Daten der Umweltprobenbank, dass die

Konzentrationen von PCB und DDT und seiner Metaboliten in frei lebenden Organismen in Deutschland nach zunächst rückläufiger Tendenz seit Jahren nahezu konstant sind, obwohl diese Stoffgruppen seit zehn bzw. 20 Jahren europaweit verboten sind. (Bei PCB ist allerdings das nach wie vor verbreitete Vorkommen in Produkten mit langer Nutzungsdauer [z.B. Fugenmassen, Kleinkondensatoren] in Rechnung zu stellen.)

Zur Beschleunigung von Maßnahmen, die der Erfüllung der Ziele der Meeresschutz-Abkommen dienen, bieten sich grundsätzlich zwei Möglichkeiten:

- die EG-Kommission über eine Ratsinitiative aufzufordern, einen praktikablen Vorschlag für eine EU-einheitliche Regelung vorzulegen (politische Aufforderung).
- nationale Rechtsverordnungen unter Beachtung der EG-Binnenmarktregelungen zu erlassen, um Druck für eine vollständige und harmonisierte Umsetzung der Beschlüsse durch die Kommission auszuüben (Rechtsakt).

Da es derzeit noch keine hinreichende EU-Rechtssetzung zum Schutz der Meeresumwelt gibt, bestehen gewisse Freiräume für die Mitgliedsstaaten zur Festlegung rechtlicher Regelungen. Das eigentliche Ziel ist aber eine europaweit einheitliche Umsetzung.

Der Eintrag gefährlicher Stoffe in die Meeresumwelt lässt sich durch Herstellungs- und Anwendungsverbote und -beschränkungen von Stoffen und Produkten, sowie durch emissionsmindernde Maßnahmen an industriellen Anlagen reduzieren. Damit kommen als mögliche Instrumente folgende EG-Rechtssetzungen in Betracht:

- IVU-Richtlinie (RL 96/61/EG) (branchenbezogene Empfehlungen zur Emissionsbegrenzung aus Anlagen durch die Anwendung der besten verfügbaren Technik, BREFs im Rahmen des "Sevilla-Prozesses")
- EG-Richtlinien und -verordnungen zur Stoff- und Produktregelung (Richtlinien 67/548/EWG und 76/769/EWG sowie EG-Altstoffverordnung 793/93)

Beide rechtlichen Instrumente schließen sich nicht aus, sondern ergänzen sich. Hierbei ist herauszustellen, dass sich mittels des Instrumentariums der IVU-Richtlinie nur Emissionen aus Punktquellen, nicht jedoch aus diffusen Quellen (z.B. Produkten) reduzieren lassen. Negativlisten von Stoffen, deren Verwendung in einer bestimmten Branche nicht der bestverfügbaren Technik entspricht, können aber eine deutliche Emissionsminderung bewirken. (Beispiel: Verbot bestimmter Stoffe wie Quecksilber-, Chrom- oder Organozinnverbindungen zur Kühlwasserkonditionierung)

Für ein Gesamtkonzept ergeben sich folgende Handlungsoptionen:

- Rasche Fertigstellung des Bewertungsmoduls für die Meeresumwelt zur Integration in das Bewertungskonzept der EU (TGD), wobei für die offene See das PEC/PNEC-Konzept keine Anwendung findet, sondern die stoffinhärenten Eigenschaften die Grundlage bilden.
- Erarbeitung eines entsprechenden Bewertungsmoduls für das Medium Grundwasser. Auch hier ist das Schutzziel der vollständigen Vermeidung anthropogener Einträge ("Konzentrationen nahe Null") umzusetzen. Als Stoffeigenschaften sind insbesondere Persistenz und Mobilität maßgeblich.
- Erhöhung der Effizienz der europäischen Chemikalienpolitik, insbesondere für Altstoffe, um die stoffbezogenen Ziele der Meeresschutzübereinkommen rasch umzusetzen (siehe Kapitel 3).
- Prüfung, inwieweit nationale Regelungen zur weitergehenden Beschränkung kurzkettiger Chlorparaffine erlassen werden können, da die vorgeschlagenen europäischen Beschränkungen im Rahmen der Altstoffverordnung die PARCOM-Entscheidung 95/1 nur unvollständig umsetzen.
- Verstärkte Koordination zwischen den mit dem Meeresschutz und dem stofflichen Vollzug befassten Einheiten in der EU und innerhalb der Vertragsstaaten.
- International arbeitsteilige Monitoringprogramme im Rahmen der Meeresschutzabkommen können Verschmutzungsursachen und -quellen erkennen und helfen, Maßnahmen zu begründen sowie die Effektivität von Maßnahmen zu überprüfen. Aufgrund des hohen Aufwandes zur Gewinnung repräsentativer Daten ist dieses Instrument allerdings auf die Stoffe beschränkt, bei denen zumindest ein potentieller Regulierungsbedarf besteht. Effekt-Monitoring (d. h. die Beobachtung biologischer Effekte in sensiblen Meeresgebieten, z. B. Wattenmeer) kann ergänzend weitergehenden Handlungsbedarf aufzeigen.

### **3. Möglichkeiten einer effizienteren Bewertung und Minderung von Risiken im Rahmen der Stoffgesetzgebung unter Berücksichtigung von Vorsorge und Nachhaltigkeit**

#### *3.1 Darstellung und Kritik der derzeitigen Verfahrensweise*

Der Forderung nach klaren Grundsätzen bei der Stoffbewertung im Rahmen der bestehenden Stoffregelungen wurde durch einen Technischen Leitfaden (TGD) auf EU-Ebene Rechnung getragen, der verbindliche Vorgaben für die Bewertung von

*Alten und Neuen Stoffen* in allen Mitgliedsstaaten macht. Das generelle Prinzip der Umweltrisikoermittlung besteht bei Einzelstoffen in einem Vergleich zwischen gemessener oder berechneter Konzentration eines Stoffs in dem jeweiligen Umweltkompartiment (PEC) mit der Konzentration, bei der noch keine nachteiligen Wirkungen auf Ökosysteme erwartet werden (PNEC). Ein grundsätzliches Problem ist jedoch, dass das Wissen über schädliche Wirkungen immer unvollständig ist. Die vorliegenden, meist akuten bis subchronischen Untersuchungen zeigen nicht alle Wirkungsmöglichkeiten auf (z.B. Wirkungen auf das endokrine System, siehe Teil II). Zur Zeit wird dem Vorsorgeprinzip im wesentlichen nur dahingehend Rechnung getragen, dass Datenlücken auf der Wirkungsseite durch hohe Bewertungsfaktoren und auf der Expositionsseite durch „realistic worst case“ Annahmen überbrückt werden.

Diese Vorgehensweise hat sich grundsätzlich bewährt. Es stellt sich jedoch die Frage, ob dieses Verfahren bei Stoffen mit bestimmten problematischen Eigenschaften (persistente/bioakkumulierende, persistente/hochmobile und CMR-Stoffe) zu angemessenen Ergebnissen führt. Außerdem ist dieses Verfahren auf bestimmte Kompartimente, insbesondere offene See und Grundwasser, nicht anwendbar (siehe Kapitel 2). In diesen Fällen ist deshalb anzustreben, zu Regulierungsmaßnahmen ohne einen quantitativen Vergleich von Exposition und Wirkung zu gelangen.

Bei Altstoffen kommt hinzu, dass im Rahmen des europäischen Altstoffprogramms trotz erheblicher Anstrengungen nur gelungen ist, die Risikobewertung zu 41 Stoffen auf fachlicher Ebene abzuschließen. Als Hauptgründe für die bisher unbefriedigenden Ergebnisse sind zu nennen:

- komplexe, widersprüchliche und vor allem unvollständige Datenlagen,
- der erhebliche Aufwand, der mit der Erstellung einer *vollständigen* Risikobewertung verbunden ist,
- vor Abschluss der Risikobewertung werden die Möglichkeiten zur Verfeinerung durch zusätzliche und genauere Daten weitgehend ausgeschöpft,
- Struktur und Aufwand des administrativen Verfahrens.

Der höhere Aufwand bei Altstoffen im Vergleich zu Neustoffen ist teilweise unvermeidlich. Dies hat mehrere Gründe:

- Zu Neustoffen werden die Daten abhängig von der Produktionsmenge vor einer Vermarktung erhoben. Die Exposition lässt sich anhand von Stoffeigenschaften und meist eindeutig prognostizierbaren Anwendungsgebieten modellmäßig

berechnen. Die zu bewertenden Altstoffe werden dagegen in Mengen von weit über 1000 t/a produziert oder vermarktet. Sie sind seit vielen Jahren in Gebrauch und haben zahlreiche, häufig nicht bekannte Anwendungsgebiete erobert. Daher ist es sehr aufwendig, die Exposition in allen relevanten Umweltkompartimenten und -teilkompartimenten zu ermitteln. Zusätzlich müssen vorhandene Monitoringdaten einbezogen werden.

Ein zeitraubendes Ärgernis dabei ist, dass die Industrie Informationen, insbesondere zur Exposition, nicht im erforderlichen Umfang bereitstellt und dass meist zu wenig über Umweltemissionen bei der Anwendung von Chemikalien (downstream use) bekannt ist. Eine umfassende Kenntnis solcher Daten ist in den meisten Fällen jedoch erforderlich, um die wichtigsten Emissionsquellen zu identifizieren und zu quantifizieren und dann geeignete Minderungsmaßnahmen treffen zu können.

- Im Gegensatz zu Neustoffen, bei denen definierte, nach international anerkannten Richtlinien erstellte Wirkdaten eingereicht werden, liegt bei den betrachteten Altstoffen meist ein sehr großer, heterogener (häufig nicht standardisierter) und oft widersprüchlicher Datensatz vor, aus dem ein Gesamtbild der Gefährdung der einzelnen Umweltkompartimente abgeleitet werden muss. Oft fehlen auch essenzielle Grunddaten.
- Während das Hauptziel der Neustoffbearbeitung darin liegt, festzustellen, ob Einwände gegen eine Vermarktung bestehen, geht es bei der Altstoffbearbeitung darum, bestehende Risiken festzustellen und, wenn erforderlich, zu minimieren. Derartige emissionsmindernde Maßnahmen stellen Markteingriffe dar und müssen deshalb gut begründet sein.

Ausgehend von diesen Randbedingungen ist eine flexiblere und effizientere Bearbeitung von Altstoffen erforderlich, um zu einer Beschleunigung des Prozesses zu gelangen und um frühzeitig Risikominderungsmaßnahmen einleiten zu können.

Zu wesentlichen Verzögerungen trägt zudem der Aufwand des administrativen Verfahrens sowohl auf europäischer als auch auf nationaler Ebene bei. In der EU-Kommission ist die Generaldirektion "Environment" (früher DG XI) für die Altstoffverordnung, die Generaldirektion "Enterprise" (früher DG III) jedoch für die Umsetzung von marktrelevanten Risikominderungsmaßnahmen verantwortlich. Eine zunehmend bedeutende Rolle wird ferner künftig der Generaldirektion "Consumer Policy and Protection" (früher DG XXIV) zukommen. Das Zusammenspiel ist alles andere als reibungslos. Auf nationaler Ebene sind neben der Anmeldestelle bei der

BAuA drei Bewertungsstellen (UBA, BgVV, BAuA) einbezogen. Ferner sieht die ChemVwV Altstoffe eine Beteiligung des Beratergremiums für Altstoffe (BUA) vor. Auf europäischer Ebene werden die Risikobewertungen mehrfach bei Technical Meetings des European Chemicals Bureau (ECB) der EG diskutiert und auch die OECD wird einbezogen. Auf allen Ebenen stehen der Industrie Möglichkeiten der Einflussnahme und der Übermittlung zusätzlicher Daten offen. Jede Veränderung der Datenlage hat dann eine meist umfassende Überarbeitung des Bewertungsberichts zur Folge.

Diese Probleme haben in der Bundesrepublik Deutschland und in den übrigen EU-Mitgliedstaaten zu verstärkten Überlegungen geführt, wie der Bearbeitungsprozess beschleunigt werden kann. Wesentliche Punkte sind in den Schlussfolgerungen des Umweltministerrates vom 24. Juni 1999 bezüglich der Chemikalienpolitik der Gemeinschaft aufgenommen worden, bedürfen jedoch der Präzisierung und Konkretisierung. Die EU-Kommission wurde mit der Ausarbeitung eines Weißbuchs zur künftigen Chemikalienpolitik auf dieser Grundlage beauftragt. *[Hinweis: Die Kommission legte dieses Weißbuch am 13. Februar 2001 vor]*

### *3.2 Möglichkeiten zu einem vorsorgenden und effizienten Management von Altstoffen*

Die Schlussfolgerungen des Umweltministerrates haben zum Ziel, eine effiziente Altstoffbearbeitung zu ermöglichen. Das Vorsorgeprinzip, die Ziele einer nachhaltigen Entwicklung und der Umweltsicherheit sowie das reibungslose Funktionieren des Binnenmarktes sollen Grundlage einer neuen Chemikalienpolitik sein (Punkt 18).

Folgende Punkte der Ministererklärung sind besonders relevant:

#### Mehr Verantwortung der Industrie - Umkehr der Beweislast (Punkt 20)

Die Forderung nach Übernahme von mehr Verantwortung für die Datengewinnung und -bewertung durch die Industrie ist zu begrüßen. Die Industrie kann ihrer Verantwortung dadurch nachkommen, dass sie von vornherein alle relevanten Daten "auf den Tisch" legt und sie nicht immer erst dann übermittelt, wenn sich nach TGD ein Regulierungsbedarf andeutet. Eine eigene Industriebewertung ist dagegen kontraproduktiv. Nach Erfahrungen des UBA kostet es erhebliche Zeit, die Ursache unplausibler Bewertungsergebnisse, nämlich falsche, teilweise sogar "geschönte" Eingangsparameter, zu entdecken und zu eliminieren. Die volle Verantwortung der staatlichen Behörden sollte sich allerdings, wie vom Ministerrat ausgeführt, auf die

Stoffe konzentrieren, die mit Hilfe einer geeigneten Prioritätensetzung als potentiell besonders problematisch identifiziert worden sind (siehe Punkt 23).

Der internationale Chemieverband ICCA hat sich in einer freiwilligen Initiative bereit erklärt, für ca. 1000 hochvolumige Stoffe bis 2004 Grunddatensätze zur Toxikologie und Ökotoxikologie einschließlich einer vorläufigen Gefährdungsbewertung ("hazard assessment") vorzulegen. Die deutschen Chemiefirmen sind daran mit ca. 160 Stoffen beteiligt. Diese im Rahmen der OECD zu koordinierende Initiative ist ein begrüßenswerter Schritt, um Stoffe zu identifizieren, die in besonderem Maße einen potentiellen Regelungsbedarf aufweisen. Bisher wurden von der Industrie allerdings noch keine umweltrelevanten Stoffe ausgewählt.

Im Entwurf der Unabhängigen Sachverständigenkommission zum Umweltgesetzbuch wird zwar in § 600 UGB-KomE die bisherige Rollenverteilung zwischen Behörden und Produzenten fortgeschrieben, in der Begründung auf S. 1450 das Problem aber aufgegriffen und eine Veränderung der Darlegungslasten auf europäischer Ebene angeregt: "Dem Vorsorge- wie dem Verursacherprinzip würde es eher entsprechen, wenn Zweifel an der Umwelt- oder Gesundheitsverträglichkeit eines Stoffes zu Lasten desjenigen gingen, der eine potentielle Gefahrenquelle schafft, und nicht, wenn auch nur für begrenzte Zeit, zu Lasten der Allgemeinheit."

### Risikobewertung und Risikomanagement (Punkt 21)

Das Ziel umfassender wissenschaftlicher Risikobewertungen besteht darin festzustellen, ob Maßnahmen zur Minderung stoffbedingter Risiken notwendig sind. Die EG-AltstoffV 793/93, Artikel 10.3 und 11, verlangt vom Berichterstatter für die Risikobewertung eines prioritären Altstoffs die Vorlage einer Risikominderungsstrategie. Falls im Rahmen dieser Minderungsstrategie Beschränkungen des Inverkehrbringens oder Gebrauchs eines Stoffes vorgeschlagen werden, so ist eine Analyse über Vor- und Nachteile dieses Stoffes und über die Verfügbarkeit von Substituten vorzulegen.

Die Erstellung einer Risikominderungsstrategie erfolgt entsprechend dem 'Technical Guidance Document on Development of Risk Reduction Strategies' der EU vom Oktober 1997. Die Berichte zu Risikobewertung und Risikominderungsstrategie werden vom Berichterstatter der EU-Kommission vorgelegt und dienen als Grundlage für notwendige politische Entscheidungen sowie gesetzgeberische u.a. Maßnahmen. Ziel ist dabei auch, daß die Entscheidungsprozesse besser strukturiert und transparenter werden.

Wichtige Aspekte einer zielorientierten inhaltlichen und organisatorischen Verknüpfung von Risikobewertung und Risikomanagement sind auf dem Kongress „Reforming the European Regulation of Dangerous Chemicals“ in Bielefeld 1999 diskutiert worden. (Konferenzband "Risk Assessment and Risk Management of Toxic Chemicals in the European Community" (Nomos-Verlagsgesellschaft, Baden-Baden 1999))

Im Hinblick auf die effektive und schnelle Erstellung und Umsetzung von Risikominderungsstrategien sind folgende Punkte von besonderer Bedeutung:

- Wirksame Risikominderungsstrategien können nur auf der Basis gründlicher Kenntnis der zugrundeliegenden Risikobewertung konzipiert werden. Im gedanklichen Gesamtverfahren muss iterativ immer wieder bei Erstellung der Expositionsanalyse innerhalb der Risikobewertung auf die Minderungsstrategie vorgegriffen und bei Erstellung der Minderungsstrategie auf die Bewertung zurückgegriffen werden. Aus diesen Gründen sind sowohl auf fachlicher als auch auf personeller Ebene enge Verknüpfungen von Risikobewertung und Risikominderungsstrategie notwendig.
- Eine umfassende Kosten/Nutzenbetrachtung ist in der Regel nicht erforderlich. Statt dessen sollte mit Hilfe einer Kosten/Effektivitätsabschätzung der kostengünstigste Weg ermittelt werden, um die in der Bewertung festgestellten Risiken auszuräumen. Aufgrund der höheren Unsicherheit bei der Schätzung längerfristiger, in der Regel kaum monetarisierbarer Umweltschäden dominieren bei quantitativen Risiko/Nutzen-Vergleichen häufig die kurzfristigen ökonomischen Vorteile des weiteren Substanzgebrauchs.
- Um eine reibungslose Umsetzung der Risikominderungsstrategien in konkrete Regulierungsmaßnahmen zu ermöglichen, sollte die Federführung hierfür von der DG "Environment" übernommen werden.
- Falls die Bewertung wegen fehlender Daten nicht in einem festzulegenden Zeitrahmen abgeschlossen werden kann, sollte eine weitere Schlußfolgerung der Risikobewertung zum Zuge kommen, um eine Blockade des Verfahrens zu vermeiden. Diese könnte lauten: 'Es besteht Anlaß zu Besorgnis, obwohl die Informationen für eine gründliche Klärung nicht ausreichen; vorläufige Maßnahmen zur Risikominderung werden eingeleitet; Hersteller und Anwender erhalten Gelegenheit zur Entkräftung der Besorgnis'.

- Bei besonderen Problemstoffen (PBT- und/oder CMR-Stoffe) ist ein vollständiges Verbot der Verwendungen anzustreben oder nur dann eine Zulassung ausgesprochen werden, wenn die Anwendung sicher für Gesundheit und Umwelt ist (z. B. Substanzen in geschlossenen Systemen). Falls sich bestimmte Anwendungen nicht kurzfristig substituieren lassen, sind diese explizit zuzulassen und bestimmte Übergangsfristen festzulegen. Nach Ablauf dieser Übergangsfristen wird das vollständige Anwendungsverbot insgesamt wirksam. Beispiellost wurde dies in der EG-Richtlinie 86/94/EWG zur Abbaubarkeit von Tensiden praktiziert: Bestimmte nichtionische Tenside (EO/PO-Tenside in der Getränkeindustrie und Metallverarbeitung) wurden für bestimmte Übergangsfristen trotz ungenügender Abbaubarkeit von dem Anwendungsverbot zunächst ausgenommen und nach Ablauf der Fristen in das Anwendungsverbot einbezogen. Eine ähnliche Vorgehensweise wurde bei der FCKW-Halon-VerbotV gewählt, nach der über Substitute regelmäßig zu berichten ist.
- In Fällen, in denen kein vollständiges Verbot eines Stoffes vorgeschlagen wird, muss sichergestellt werden, dass nicht durch neue Verwendungsbereiche oder Ausweitung erlaubter Anwendungen das Ergebnis der ursprünglichen Risikominderungsmaßnahme konterkariert wird. Dies könnte dadurch erreicht werden, dass solche Veränderungen einer expliziten Genehmigung bedürfen. *De facto* handelt es sich dann um ein Zulassungs- oder Notifizierungsverfahren.
- Es könnte erwogen werden, die Industrie stärker in die Mitverantwortung zur Risikominderung und Substitution gefährlicher Stoffe einzubeziehen. Im Vereinigten Königreich hat sich auf nationaler Ebene folgende Praxis in der Verknüpfung der Instrumente "Selbstverpflichtungen/rechtsverbindliche Verträge und Ordnungsrecht" durchgesetzt. Nach Identifizierung eines nicht akzeptablen Risikos und dadurch bestehender Notwendigkeit von Maßnahmen wird die betroffene Industrie im Dialog verpflichtet, technische Lösungsvorschläge/Substitutionsvorschläge innerhalb einer vorgegebenen Frist zu entwickeln. Die Lösungsvorschläge werden zwischen betroffenen Herstellern/Anwendern oder Verbänden und den Behörden für eine vorgegebene Erprobungsphase vereinbart. Danach wird mit Unterstützung der partizipierenden Industrie eine Rechtsverordnung in Kraft gesetzt, um eine vollständige Umsetzung innerhalb der gesamten Branche sicherzustellen. Auf diese Weise werden "Trittbrettfahrer" (Firmen, die die Selbstverpflichtung unterlaufen und kurzfristige Marktvorteile suchen) ausgeschaltet und diejenigen Freiwilligen belohnt, die frühzeitig marktreife Alternativen entwickelt haben.

### Beseitigung bestehender Defizite bei der Ermittlung der Expositionsdaten (Punkt 22)

Die bisherigen Erfahrungen bei der Bewertung von Stoffen im Rahmen der EG-AltstoffV zeigen, dass die Defizite bei der Ermittlung der Expositionsdaten einer der Hauptgründe für die schleppende Bearbeitung von Altstoffen im Rahmen der EG ist.

Im Rahmen der EG-AltstoffV sind die Hersteller/Importeure zunächst nur verpflichtet, die nach Anhang III der Richtlinie 67/548/EWG geforderten Daten, die nur wenige Informationen zur Exposition enthalten, zu liefern. Erst nachdem ein Stoff auf einer Prioritätenliste erscheint, müssen die Datenanforderungen nach Anhang VIIA der Richtlinie 67/548/EWG (Anforderungen der Grundstufe für neue Stoffe) erfüllt werden. Oft erfüllen die Datenlieferungen der Industrie allerdings nicht einmal diese Anforderungen. Damit künftig wirklich prioritäre Stoffe identifiziert und vorrangig bewertet werden können, ist eine Ergänzung des Anhangs III erforderlich, so dass die Expositionsdaten bereits mit dem IUCLID-Datensatz vorgelegt werden.

Im Rahmen der OECD ist ein Questionnaire entwickelt worden, der die nötigen Expositionsinformationen für Altstoffe berücksichtigt; er wurde von der EU weiterentwickelt und stellt somit eine Präzisierung und Ergänzung des Anhangs VII A dar. Er wird derzeit leider nicht von allen Mitgliedsstaaten verwendet. Eine (gesetzliche) Verpflichtung der Industrie zur Lieferung von Informationen entsprechend dieses Questionnaire würde die Bearbeitung von Altstoffen erheblich beschleunigen, da die Bewertung auf der Grundlage eines vollständigen Expositionsdatensatzes einsetzen könnte (siehe auch Punkt 23). Zur Zeit muss in zahlreichen zeitraubenden Einzelgesprächen den Vertretern der einzelnen Produktionsstandorte klar gemacht werden, welche Daten erforderlich sind, und zusätzlich durchgesetzt werden, dass diese Daten auch geliefert werden.

Besonders schlecht ist die Datenlage zur Exposition im Bereich der „down stream uses“. Die für eine Bewertung erforderlichen Daten liegen den Herstellern oder Importeuren meistens nicht vor und können oft nicht oder nur mit sehr großem Aufwand ermittelt werden. Eine Einbeziehung der "down stream user" in die EG-Altstoffverordnung ist nötig. In Einzelfällen könnte bereits heute von der Verordnungsermächtigung gemäß § 16 d ChemG Gebrauch gemacht werden.

Ein Produktregister könnte ein geeignetes Hilfsmittel sein, präzisere Informationen als bisher über die Exposition des Menschen und die Freisetzung von Chemikalien in die Umwelt sowie über Stoffströme zu erhalten. Im Rahmen eines For-

schungsvorhabens des Umweltbundesamtes wird derzeit geprüft, ob und unter welchen Randbedingungen ein europäisches Produktregister aufgebaut werden soll. In mehreren europäischen Staaten, insbesondere den skandinavischen Staaten und der Schweiz, liefern derartige Register bereits wertvolle Informationen.

Auch mittels der o.g. Initiative des internationalen Chemieverbands (ICCA) sollten in entsprechendem Umfang Informationen zur Exposition erhoben werden, um so zu einer raschen und zutreffenden Auswahl prioritär zu behandelnder Altstoffe beizutragen.

#### Flexibilisierung der Risikobewertung - Targeted Risk Assessment (Punkt 23)

Eine Flexibilisierung der Risikobewertung muss im Kontext mit den unter Punkt 22 (Defizite bei der Ermittlung von Expositionsdaten, Punkt 24 (Maßnahmen aufgrund inhärenter Eigenschaften) und 25 (Stoffgruppenbetrachtung) angesprochenen Fragen gesehen werden. Generell ist es erforderlich, zumindest für alle > 1000 t/a-Stoffe einen Mindestdatensatz zur Verfügung zu haben, der auch aussagekräftige Expositionsangaben enthält. Erst auf dieser Grundlage ist eine systematische und sinnvolle Prioritätensetzung möglich. Bei dieser Prioritätensetzung sollten auch stärker als bisher die Ergebnisse aus anderen Prioritätensetzungsverfahren, z. B. DYNAMIC-Liste von OSPAR und COMMPS-Liste nach EG-Wasserrahmenrichtlinie, Berücksichtigung finden. In einem stufenweisen Prozess, in den über die Prioritätensetzung hinaus einfache Bewertungsaspekte, wie generische Expositionsberechnungen sowie Struktur-Aktivitäts-Abschätzungen einfließen, können die Stoffe ermittelt werden, die einem vollständigen "Risk assessment" zugeführt werden sollen oder für die ein "targeted risk assessment" oder eine vorwiegend auf stoffinhärenten Eigenschaften beruhende Risikobewertung (Punkt 24) ausreicht. Bei der Prioritätensetzung sind auch die Stoffe zu identifizieren, die zwar ein potentielles Umweltrisiko darstellen, zu deren Risikoreduktion jedoch die EG-Altstoffverordnung mit ihrem sehr einzelstoffbezogenen Regelungsansatz nicht das geeignete Instrumentarium zur Verfügung stellt. Als Beispiele sind Stoffe anzuführen, die weitaus überwiegend als Gemischbestandteile, z. B. Mineralölkohlenwasserstoffe, oder als ungewollte Beistoffe, z. B. polychlorierte Dibenzodioxine und -furane oder Octachlorstyrol, in die Umwelt eingetragen werden. Für derartige stoffliche Umweltbelastungen sind andere Rechtsinstrumente wie die IVU-Richtlinie oder die Lösemittel-Richtlinie anzuwenden oder zu entwickeln. Die schließlich ausgewählten Stoffe dürften dann im wesentlichen nur diejenigen sein, für die sehr wahrscheinlich Regulierungsbedarf besteht. Es ist herauszustellen, dass man auf der Basis des Grunddatensatzes bereits zumindest einfache Regulierungsmaßnahmen einleiten

kann (z. B. Kennzeichnungen, Arbeitsschutzmaßnahmen), ohne den gesamten Bewertungsprozeß abwarten zu müssen.

Ein "targeted risk assessment" (z. T. auch "tailor made RA" genannt) anstelle einer vollständigen Risikobewertung ist in den Fällen sinnvoll, in denen das Risiko nur für ein Schutzziel (zum Beispiel Arbeitsschutz) oder ein Umweltkompartiment (z. B. Wasser, Boden) zu vermuten ist oder für bestimmte Schutzziele schon ausreichende Risikominderungsmaßnahmen bestehen. Auch für reine Zwischenprodukte oder wenn eine Exposition nur in bestimmten Bereichen/Branchen zu erwarten ist, kann eine verkürzte Bewertung ausreichend sein. Die derzeitige Rechtslage gemäß § 9 Abs. 3 EG-AltstoffV erlaubt nicht ohne weiteres, für unwichtig erachtete Bewertungsaspekte nicht zu behandeln. Bis zu einer entsprechenden Anpassung der Verordnung sollten derartige Gesichtspunkte in den Bewertungsberichten knapp angesprochen werden, um sie formal zu vervollständigen.

Wie unter Punkt 21 dargelegt, besteht eine enge Wechselbeziehung zwischen Risikobewertung und Risikomanagement. Durch eine erweiterte Prioritätensetzung verbunden mit einer Eingangsbewertung muss zunächst einmal festgestellt werden, in welchen Bereichen ein essentieller Informationsbedarf besteht und in welchen Bereichen voraussichtlich emissionsmindernde Maßnahmen notwendig werden. Nur dafür ist dann eine detaillierte Bewertung erforderlich, um die notwendigen Maßnahmen ausreichend begründen zu können.

Falls möglich und sinnvoll, sollten Stoffe während der Bearbeitung in der erweiterten Prioritätensetzung außerdem entweder aufgrund struktureller Ähnlichkeiten zu Stoffgruppen oder aufgrund des gleichen Verwendungszweckes zu "use clusters" zusammengefasst und später auch gemeinsam bewertet werden (siehe Punkt 25).

#### Wirksame Risikomanagement-Maßnahmen für Stoffe mit bestimmten inhärenten Eigenschaften (Punkt 24)

Wie in Kapitel 1 ausgeführt, ist Stoffen, die persistent und bioakkumulierend oder persistent und hochmobil oder kanzerogen, mutagen oder reproduktionstoxisch sind, ein besonders hohes Gefährdungspotential zuzuschreiben. Für sie besteht das Umwelthandlungsziel, irreversible Einträge in die Umwelt möglichst vollständig zu vermeiden. Deshalb wäre ein Zulassungsverfahren für unvermeidbare Anwendungen die geeignete Option zur Verhinderung der Exposition von Mensch und Umwelt (siehe Punkt 21 und Kapitel 3.3). Derartige Stoffe sind künftig einem vereinfachten Bewertungsverfahren ohne PEC/PNEC-Quantifizierung zuzuführen. Allerdings sind

qualitative Expositionsangaben zu Art und Menge der Verwendung und den bestehenden Emissionen auch hier notwendig, um geeignete Risikominderungsmaßnahmen ergreifen zu können (siehe Kapitel 2). Sollte sich bei der Bewertung herausstellen, dass der Stoff die Kriterien der UNEP POP-Konvention erfüllt, ist anzustreben, ihn dieser globalen Verbots-/Beschränkungsregelung zuzuführen. Die Auslösekriterien für Persistenz, Bioakkumulation und hohe Mobilität sind noch näher festzulegen. Das Auftreten eines Stoffes in Human- und Umweltproben, insbesondere aus emissionsfernen Gebieten, gibt bereits Anlass zur Besorgnis. Unter diesen Bedingungen sind emissionsmindernde Maßnahmen ohne die Notwendigkeit weiterer Wirktests anzustreben.

### Stoffgruppenbetrachtung (Punkt 25)

Die Zusammenfassung von Stoffen zu Gruppen kann sowohl auf der Ebene einer erweiterten Prioritätensetzung, als auch bei der Risikobewertung sowie der Durchführung von Risikominderungsmaßnahmen eine erhebliche Effizienzsteigerung bedeuten. (siehe Punkt 23).

Zu unterscheiden sind folgende Ansätze:

- Die Zusammenfassung von Stoffen aufgrund struktureller Ähnlichkeiten (z.B. homologe Stoffe) zu Stoffklassen, wobei QSAR-Techniken zur Datenergänzung mit herangezogen werden können. Soweit sich zeigt, dass die gemeinsam bewerteten Stoffe demselben Wirktyp angehören, sollten die errechneten PEC-Werte sich in der Regel auf die Summenkonzentration aller Vertreter der Stoffgruppe beziehen.
- Die Zusammenfassung von Stoffen, die dem gleichen Verwendungszweck dienen ("use-cluster"). In diesen Fällen ist eine vergleichende Bewertung möglich. Es wird die bei der Einleitung von Risikominderungsmaßnahmen erforderliche Erörterung der Substitutionsproblematik bereits in wesentlichen Teilen behandelt.

### Ersatz von gefährlichen Stoffen durch weniger gefährliche (Punkt 26)

Dieses wichtige Prinzip wird einerseits bei der Diskussion von Risikominderungsmaßnahmen realisiert. Andererseits ermöglicht der o. g. "use-cluster" Ansatz eine derartige Vorgehensweise. Ein starker Anreiz zur Substitution würde geschaffen,

wenn sich die Substitutionspflicht nach § 16 Abs. 2 Gefahrstoffverordnung auch auf umweltgefährliche Stoffe erstrecken würde.

Setzung enger Zeiträume für die Risikobewertung und angemessene Folgen bei Nichteinhaltung der Fristen (Punkt 27)

Es ist zu begrüßen, dass die chemische Industrie dem öffentlichen Druck insofern Rechnung getragen hat, indem sie sich freiwillig bereit erklärt hat, für ca. 1.000 hochvolumige Stoffe bis 2004 Grunddatensätze vorzulegen, die eine erste Einschätzung des Gefährdungspotentials ermöglichen. Sollte diese Frist nicht eingehalten werden oder die vorgelegten Daten so lückenhaft sein, daß das angestrebte Ziel nicht erreicht werden kann, sollten seitens der EU enge verbindliche Fristen gesetzt werden, andernfalls der entsprechende Stoff als Neustoff anzumelden ist. In einem zweiten Schritt sollte ebenso mit alten Stoffen mit einem Produktions-/Vermarktungsvolumen von > 10 t/a verfahren werden. Altstoffe, die künftig eine der genannten Tonnagegrenzen überschreiten, sind mitzuteilen und die erforderlichen Daten zeitnah vorzulegen.

Mehr Informationen für den Anwender eines Stoffes durch den Hersteller (Punkt 30)

Es entspricht dem Verursacherprinzip, im besonderen der Produzentenverantwortung, dass Hersteller und Inverkehrbringer die für Anwender notwendigen Kenntnisse generieren. Diese sollten deshalb verpflichtet werden, alle bewertungsrelevanten Informationen zu den stoffinhärenten Eigenschaften an die Anwender weiterzugeben (verbessertes Sicherheitsdatenblatt). Es sollte explizit darauf hingewiesen werden, wenn essentielle Grunddaten fehlen ("noch nicht vollständig geprüfter Stoff!"). Insbesondere bei der Einstufung/Kennzeichnung muss deutlich erkennbar sein, ob der Stoff aufgrund der vorliegenden Tests nicht einzustufen, oder aufgrund mangelnder Daten noch nicht einstufbar ist. Der Anwender/Verbraucher erhält dadurch eine verbesserte Möglichkeit, ggf. unter mehreren Ausgangsstoffen den am wenigsten gefährlichen auszuwählen.

Bei der Einstufung von Stoffen in Wassergefährdungsklassen wird nach der Verwaltungsvorschrift wassergefährdende Stoffe (VwVwS) vom 17. Mai 1999 ein derartiges System der vorsorgenden Einstufung bereits praktiziert, indem beim Fehlen von Basisdaten Vorgabewerte vergeben werden, die dem bei dieser Datenlage schlechtest möglichen Fall entsprechen.

Die Risikokommunikation mit Anwendern und Verbrauchern ließe sich auch verbessern, wenn seitens der oder in Abstimmung mit den Behörden die Stoffe, für die noch nicht ein ausreichender Basisdatensatz vorgelegt wurde oder die gefährliche Eigenschaften ("unerwünschte Stoffe") besitzen, regelmäßig in Form von Listen veröffentlicht würden. In Dänemark und Schweden werden solche Listen bereits geführt. Im Hinblick auf die Nutzung im Rahmen eines Stoffstrommanagements (siehe Kap. 4) wären zielgruppen-/branchenbezogene Listen sinnvoll. Damit würde ein erheblicher Anreiz geschaffen, weniger gefährliche Stoffe einzusetzen (siehe Punkt 26 (bezüglich Positivlisten siehe Kap. 3.3)).

### Überprüfung der gegenwärtigen Strukturen und Instrumente (Punkt 33)

Wie in Kapitel 3.1 ausgeführt, sind die gegenwärtigen Strukturen zu kompliziert, zu aufwendig und zu bürokratisch. Verschiedene EU-Gremien, die OECD und ein Sachverständigengremium (Scientific Committee) sind zu durchlaufen. Auch wenn die Bewertungsmaßstäbe europäisch vereinheitlicht sind, unterscheidet sich von einem Mitgliedstaat zum anderen ihre Anwendung. Deshalb sollte die zentrale fachliche Stelle der EU, das ECB in Ispra, deutlich gestärkt werden. Wie Kommissarin M. Wallström am 06. Dezember 1999 bei einem CEFIC-Workshop in Brüssel ausführte, strebt die EU-Kommission die Einrichtung einer zentralen Behörde für die Risikobewertung und das Management von Chemikalien an, wobei das ECB eine Keimzelle sein könne. Einer Kompetenzübertragung an europäische Institutionen ist grundsätzlich zuzustimmen. Bei der Bildung einer solchen Agentur ist darauf zu achten, dass damit eine wirkliche Einsparung von Ressourcen und eine Effizienzsteigerung verbunden sind. Dabei muss sichergestellt werden, dass die Expertise der Vertreter nationaler Behörden eingebunden wird. So wird beispielsweise beim zentralen Verfahren für die Zulassung von innovativen Arzneimitteln durch die EMEA in London auf nationale Rapportiere und deren fachliche Kompetenz zurückgegriffen. Die Erhaltung der Fachkompetenz in den Mitgliedstaaten ist auch erforderlich, um auf nationaler Ebene anspruchsvolle Umweltziele formulieren und umsetzen zu können. Bisher ist unklar geblieben, in welcher Weise die Kommission ihre Pläne konkret ausgestalten will.

### Weitere Maßnahmen, die in den Schlussfolgerungen des Ministerrats nicht angesprochen sind

- Das Technical Guidance Document (TGD) zur Bewertung von alten und neuen Stoffen wird derzeit fortgeschrieben. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse sollen berücksichtigt, bisherige Lücken (z. B. Risiken für die Meeressumwelt, siehe Kapi-

tel 2) geschlossen und die Biozide integriert werden. Im Rahmen dieser Aktivitäten sollten auch Verfahren zur Bewertung von Risiken für das Grundwasser und den Luftbereich weiterentwickelt werden. Hierbei kann auf entsprechende Ansätze im Bereich Pflanzenschutz zurückgegriffen werden. Damit wird ein wesentlicher Schritt zur Harmonisierung der Bewertung getan. Mittelfristig ist auch eine Harmonisierung mit der Pflanzenschutzmittel-Bewertung anzustreben. Insbesondere aber ist die Integration von Arzneimitteln (und Kosmetika) wichtig, für die bisher noch keine (adäquate) Umweltrisikobewertung durchgeführt wird.

- Die Regeln zur Einstufung und Kennzeichnung sind fortzuentwickeln. Insbesondere sind Einstufungsregeln für Umweltgefahren für das terrestrische Kompartiment festzulegen. Begrüßenswert ist auch die Initiative, Kriterien für Stoffe, die sich in der Nahrungskette anreichern, zu entwickeln. Ebenso ist die internationale Harmonisierung von Einstufungen und Kennzeichnungen, insbesondere mit dem Gefahrgutrecht (Verkehr), weiter zu verfolgen.
- Es ist eine Illusion und auch nicht beabsichtigt, alle alten Stoffe im Laufe der Zeit einer aufwendigen Risikobewertung unterziehen zu wollen. Selbst für die ca. 3000 hochvolumigen Chemikalien ist dies unrealistisch. Wie oben ausgeführt, ist deshalb ein fachlich fundiertes Prioritätensetzungsverfahren zur Identifizierung der potentiell risikobehafteten Altstoffe notwendig. Andererseits ist es auf Dauer untragbar, dass für die Mehrzahl der ca. 100.000 Einträge in der EINECS-Liste eine unbefristete Herstellungs- und Vermarktungsbefugnis besteht. Es ist ein offenes Geheimnis, dass die meisten in dieser Liste genannten Stoffe nicht (mehr) vermarktet werden. Ein interessanter Vorschlag, diese Liste wirksam zu "entrümpeln", ist vom dänischen Umweltministerium unterbreitet worden ("A strategy for intensified efforts in the field of chemicals", Januar 1999): Für Stoffe, die wirklich in Gebrauch sind, ist regelmäßig eine Gebühr zu entrichten.

Da die rechtlichen Voraussetzungen für eine Gebührenerhebung nicht gegeben sind, wäre eine in allen Mitgliedstaaten zu erhebende Sonderabgabe für die weitere Vermarktungsbefugnis vermutlich das geeignete Instrument. Wird diese evtl. nach Vermarktungsmenge gestaffelte Abgabe nicht mehr entrichtet, entfällt dieser Stoff nach einiger Zeit aus der Liste und ist bei Wiedervermarktung als Neustoff anzumelden.

### *3.3 Möglichkeiten zu einem vorsorgenden und effizienten Management von Neuen Stoffen*

Im Gegensatz zu Altstoffen stellt das Anmeldeverfahren mit vorgeschriebenen Stoffprüfungen sicherlich bereits einen „Filter“ für die Vermarktung neuer Stoffe dar. Bei der Bewertung von neuen Stoffen besteht mit der gesetzlich geforderten Datenvorlage im gestuften Anmeldesystem ein relativ gut funktionierendes EU-einheitliches System.

Die in letzter Zeit in der EU geführten Diskussionen um die Straffung des Neustoffverfahrens, seitens einiger Mitgliedstaaten häufig begründet mit der Ressourcenbeschaffung für die Altstoffbearbeitung, sollten jedoch keineswegs zu einer Umkehr in Richtung auf verminderte Informationslagen führen, da dies ein rechtzeitiges Erkennen möglicher Umweltrisiken verhindern könnte. Im Hinblick auf die für Neustoffe eingesetzten Ressourcen ist festzustellen, dass sie im Vergleich zu den Altstoffaktivitäten so gering sind, dass auch durch eine Reduktion kaum zu einer merklichen Verstärkung der Altstoffbearbeitung beigetragen werden kann.

Ein wesentlicher Ausgangspunkt für die Diskussion einer Straffung des Neustoffverfahrens war die SLIM-Aktivität der Generaldirektion "Internal Market" der EG-Kommission (früher DG XV). Hierbei wurde die dem Neustoffverfahren zugrunde liegende Richtlinie 67/548/EWG auf Möglichkeiten zur Steigerung der Effizienz untersucht. Insgesamt kam die SLIM-Arbeitsgruppe zum Ergebnis, dass die Richtlinie in der vorliegenden Form im Prinzip ihren Zweck erfüllt. Die Verbesserungsvorschläge der SLIM-Gruppe beziehen sich auf verschiedene Bereiche der Richtlinie. Zu begrüßen sind z.B. die Vorschläge, die Struktur der Richtlinie übersichtlicher und die Überarbeitung des Anhangs I effektiver zu gestalten. Außerdem sollte das "Data sharing" verbessert werden, d. h. melden zwei Hersteller in unterschiedlichen EU-Staaten denselben Stoff an, sollte ein gegenseitiger Datentransfer stattfinden können, wie dies auf nationaler Ebene bereits im ChemG geregelt ist. Dadurch würden auch unnötige Tierversuche vermieden. Kritischer ist dagegen der Vorschlag zu sehen, die Verantwortlichkeit für die Erstellung von Risikobewertungen von den Bewertungsstellen zur Industrie zu verlagern. Dieser Vorschlag ist wenig hilfreich, da sich in der Vergangenheit gezeigt hat, dass Risikobewertungen, die von der Industrie erstellt wurden, einer genauen Prüfung zu unterziehen sind. Der dafür benötigte Zeitaufwand ist in der Regel ebenso hoch wie der entsprechende Zeitaufwand für die Erstellung einer Risikobewertung durch die Bewertungsstellen. Auch dem Vorschlag einer Reduzierung der Datenanforderung für Zwischenprodukte ist kritisch zu begegnen,

da in der Vergangenheit insbesondere bei Havarien in Zusammenhang mit Zwischenprodukten der Mangel an relevanten Daten zum Problem wurde.

Bei neuen Stoffen mit besonders gefährlichen Eigenschaften (persistent/bioakkumulierend, persistent/hochmobil, CMR-Stoffe, siehe Kapitel 1) sollte die Einführung eines gesonderten Verfahrens anstelle des normalen Stufen-Anmeldeverfahrens erwogen werden. Wenn bei einem angemeldeten Stoff, bei dessen bestimmungsgemäßer Verwendung Umwelteinträge nicht auszuschließen sind, bestimmte noch zu entwickelnde Auslöseschwellen überschritten werden, wäre sofort die Abklärung des Vorliegens einer gefährlichen Eigenschaftskombination durch weitgehende Tests notwendig; eine Vermarktung wäre dann ggf. erst nach Erteilung einer Zulassung statthaft. Der Zulassungsbescheid ist nach einer festzusetzenden Frist zu erteilen. Auch die Unabhängige Sachverständigenkommission zum Umweltgesetzbuch hat angeregt, "über die gemeinschaftsweite Einführung eines Zulassungsverfahrens zumindest für bestimmte gefährliche Stoffgruppen nachzudenken" (UGB-KomE, S. 1450). In diesem Zusammenhang ist hervorzuheben, dass eine Recherche der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) - Anmeldestelle - und des Umweltbundesamtes ergeben hat, dass die vorliegenden Daten für mehrere Neustoffe nicht ausreichen, um sicher zu beurteilen, ob es sich um "persistente organische Stoffe" (POPs) handelt. Das bestehende System zur Vorlage von Stoffprüfungen ist deshalb dahingehend zu überarbeiten, dass es im Verdachtsfall ermöglicht, neue POPs sicher zu erkennen. Die am 10. Dezember 2000 verabschiedete UNEP-POP-Konvention sieht vor, dass neue Stoffe mit den Charakteristika von POPs von den Vertragsstaaten mit dem Ziel der Verhütung zu regulieren sind (Artikel D2bis).

Im Hinblick auf das in Kapitel 1 genannte Handlungsfeld "Entwicklung von Stoffen mit umwelt- und gesundheitsverträglichen Eigenschaften" ist ferner zu prüfen, welche Möglichkeiten zur Förderung einer "Green Chemistry" im Rahmen des stoffrechtlichen Vollzugs für Neustoffe bestehen. Zur Information und als Anreiz für Verbraucher/Anwender sollten in einem ersten Schritt die sich im Rahmen der Neustoffanmeldung als ungefährlich erwiesenen Stoffe (z. B. keine Einstufung nach Gefährlichkeitsmerkmalen) zusammengefasst nach Anwendungsbereichen mit Stoffnamen und Herstelleradresse publiziert werden. Die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin hat dies bereits am Beispiel der Farbmittel im Hinblick auf den Arbeitsschutz durchgeführt. Solche Listen könnten auch entsprechend vollständig geprüfte Altstoffe umfassen. Ein weiterer Anreiz, verstärkt umwelt- und gesundheitsverträgliche Neustoffe zu vermarkten, bestünde in

reduzierten Testanforderungen bei Stufe 1 und Stufe 2 des Anmeldeverfahrens bei entsprechend erwiesenen günstigen Eigenschaften in der Grundstufe.

### *3.4 Internationale Aktivitäten, die über die EU hinausgehen*

Die häufig grenzüberschreitende Belastung durch Chemikalien und der zunehmende internationale Handel erfordern internationale Aktivitäten, die über die EU hinausgehen.

Ein wichtiges Forum zur Abstimmung des Chemikalienmanagements zwischen den Industrieländern ist die OECD. In verschiedenen Gremien findet ein intensiver Informationsaustausch und Abstimmungsprozess zu wichtigen Fragen des internationalen Chemikalienmanagements wie beispielsweise die globale Harmonisierung des Systems zur Einstufung von Stoffen, Methoden der Risikobewertung und des Risikomanagements statt. Die synoptischen Darstellungen zu wichtigen Themen der Chemikaliensicherheit bilden eine wesentliche Basis für eine abgestimmte Fortentwicklung nationaler und europäischer Handlungsansätze. Von besonderer Bedeutung ist hierbei das Prüfrichtlinienprogramm. Danach werden international abgestimmte, validierte Prüfverfahren erarbeitet, die eine wesentliche Grundlage für die gegenseitige Anerkennung von Stoffdaten und damit auch für die Risikobewertung sind. Die internationale Standardisierung vermeidet unnötige und im Falle von Tierversuchen auch unvertretbare Mehrfachuntersuchungen im Hinblick auf dasselbe Gefährdungsmerkmal. Ein besonders wichtiger Schwerpunkt des OECD-Prüfrichtlinienprogramms ist hierbei die Ausarbeitung von Verfahren zur Prüfung auf endokrine Wirkungen (siehe Teil II).

Auf globaler Ebene erarbeiten UNEP sowie WHO und FAO mittels globaler völkerrechtlich bindender Vereinbarungen eine Reihe von internationalen Abkommen zur Chemikaliensicherheit. So werden Treibhausgase wie Fluorkohlenwasserstoffe und Schwefelhexafluorid in der Klimakonvention und FCKW und andere ozonschädigende Stoffe im Montreal-Protokoll geregelt.

Die PIC-Konvention („prior informed consent“), die im September 1998 in Rotterdam unterzeichnet wurde, enthält ein verbindliches Verfahren, wonach der Handel mit besonders gefährlichen Stoffen streng reguliert ist und den exportierenden Staaten Pflichten auferlegt werden, wenn sie Stoffe ausführen, die im eigenen Land verboten und stark eingeschränkt sind. Die Bundesrepublik Deutschland wird dieses Abkommen kürzlich ratifiziert, um ein baldiges Inkrafttreten zu ermöglichen.

Am 10. Dezember 2000 wurde eine globale POP-Konvention („persistent organic pollutants“) verabschiedet. Hiernach sollen zunächst 12 besonders gefährliche Stoffe, die auch in großer Entfernung von ihren Emissionsquellen Probleme bereiten, global verboten oder wenigstens stark eingeschränkt werden. Zusätzlich ist ein Verfahren vorgesehen, wonach nach vereinbarten Kriterien weitere Stoffe in die Konvention aufgenommen werden können. Im Mai 2001 soll das Übereinkommen in Stockholm unterzeichnet werden.

Im Rahmen der Konvention über den weiträumigen Transport von Luftschadstoffen (LRTAP) der UN ECE wurde bereits im Juni 1998 in Aarhus ein POP-Protokoll verabschiedet, das insgesamt 16 Stoffe umfasst. Dieses Protokoll enthält für die Region Europa (einschl. Osteuropa und zentralasiatische Staaten) und Nordamerika teilweise über die globale POP-Konvention hinausgehende Ergebnisse. In Deutschland ergibt sich aufgrund der hier bereits erreichten Standards überwiegend nur noch formal-rechtlicher Anpassungsbedarf, weshalb eine baldige Ratifizierung anzustreben ist, um ein Inkrafttreten zu ermöglichen.

Als Staat mit einer sehr bedeutenden chemischen Industrie trägt Deutschland in internationalen Verhandlungen zur Chemikaliensicherheit eine besondere Verantwortung. In Abstimmung mit den anderen EU-Mitgliedstaaten ist anzustreben, dass die EU in internationalen Verhandlungen weiterhin eine Vorreiterrolle im Hinblick auf ein hohes Niveau an Sicherheit für Umwelt und Gesundheit anstrebt. Dies ist auch wichtig, um Standortnachteile für die europäische Chemieindustrie zu vermeiden. Insbesondere sollten das Vorsorgeprinzip als bindende Verpflichtung in internationalen Übereinkommen nicht nur in der Präambel verankert und eine Unterordnung der Umweltschutzkonventionen unter das Welthandelsabkommen (WTO/GATT) vermieden werden.

Wesentlich für die Implementierung internationaler Übereinkommen zur Chemikaliensicherheit sowohl in den Ländern Zentral- und Osteuropas (teilweise EU-Beitrittskandidaten) als auch in den Staaten der Dritten Welt ist die Förderung eines Wissens- und Technologietransfers. In Entwicklungsländern fehlt es teilweise völlig an jeglichem Chemikalienmanagement. Eine gezielte, projektgebundene Unterstützung ist unbedingt erforderlich. Beispielhaft für eine derartige Aktivität sei hier das GTZ-Projekt zur Erstellung eines PCDD/F-Emissionsinventars in Thailand herausgestellt. Die neue POP-Konvention könnte mit ihren Bestimmungen zur finanziellen und technischen Unterstützung eine wesentliche Grundlage für ein internationales Chemikalienmanagement sein.

### 3.5 Ergänzender Hinweis

Die ordnungsrechtlichen Maßnahmen der Stoffgesetze können nicht das einzige Instrument darstellen, um einen umweltgerechten und gesundheitsverträglichen Umgang mit Stoffen zu erzielen. Das für staatliche Regulierungen notwendige hohe Beweisniveau ermöglicht nur die Regulierung der besonders risikobehafteten Stoffe. Um eine wirksame Substitution umwelt- und gesundheitsbelastender Stoffe zu erreichen, sind Instrumente der indirekten Verhaltenssteuerung und informatorische Mittel einzusetzen. Insbesondere ist anzustreben, dass Hersteller und Anwender ausreichende Informationen erhalten, damit sie die Möglichkeit haben, unter mehreren zur Verfügung stehenden Alternativen die umweltverträglichste Variante wählen zu können (siehe Kapitel 4).

## 4. Stoffstrombezogene Bewertungs- und Handlungsansätze

Globale Umweltbelastungen werden zunehmend durch diffuse Einträge verursacht, bei denen Produkte (Nutzungs- und Entsorgungsphase) eine erhebliche Rolle spielen. Als Gegenstrategie ist eine breit angelegte Reduzierung der mit Produkten verbundenen Umweltbelastungen erforderlich. Dabei steht die lebenswegbezogene Betrachtung von Stoff- und Energieströmen unter den Aspekten Ressourcenschonung und Schadstoffreduzierung im Vordergrund.

Stoffstrombezogene Bewertungs- und Handlungsansätze stehen daher in einem engen Zusammenhang mit der produktbezogenen Umweltpolitik. Grundprinzip einer Integrierten Produktpolitik (IPP), wie sie im „Hintergrunddokument zum Thema Produktbezogene Umweltpolitik“ für das EU-Umweltministertreffen 1999 in Weimar formuliert worden ist (Umwelt 6/1999, Sonderteil), ist die „Kontrolle der Stoffströme von der Gewinnung bis zur Entsorgung“. Die EU-Kommission hat inzwischen ein Grünbuch zur integrierten Produktpolitik erstellt, das eine wesentliche Grundlage für die weitere Diskussion darstellen wird.

Angesichts der Vielfalt und der hohen Veränderungsgeschwindigkeit der durch Produktion und Produkte ausgelösten Stoffströme von der Gewinnung bis zur Entsorgung kann die Kontrolle dieser Stoffströme nur in sehr begrenztem Umfang eine staatliche Aufgabe sein. Der Staat muss sich im Rahmen des stoffrechtlichen Vollzugs um die Kontrolle gefährlicher Stoffe direkt kümmern. Probleme, die sich beispielsweise aus der Überbeanspruchung von Ressourcen oder der schleichenden Akkumulation von Problemstoffen ergeben, sind mit ordnungsrechtlichen Instru-

menten nur sehr eingeschränkt lösbar. Hier sind vorrangig Instrumente der indirekten Verhaltenssteuerung und selbstregulative Instrumente angebracht.

Notwendige (Stoff-)Informationen und Kenntnisse über weniger umweltbelastende chemische Alternativen und technische Lösungsansätze liegen vielfach (nur) bei privaten Akteuren vor, die diese Kenntnisse möglichst eigenverantwortlich im Rahmen des betrieblichen Umweltmanagements, im betriebsübergreifenden Stoffstrommanagement und in freiwilligen Informationen für Verbraucher und andere Nutzer, z. B. im Rahmen der Qualitätssicherung, der Produktkennzeichnung oder von Umweltzeichen anwenden sollen.

Der Schlüssel für eine dauerhaft umweltverträgliche Entwicklung im Sinne der Zukunftsvorsorge liegt im Bereich von Innovationen, durch die Umweltaspekte systematisch in die Produktplanung, -entwicklung und -gestaltung einbezogen werden. Für solche Innovationen ist eine transparente Wissensermittlung und die Partizipation der Kunden und Anwender im Innovationsprozess erforderlich. Mit dem vom UBA herausgegebenen Handbuch „Was ist Ecodesign?“ sollen solche Innovationen gefördert werden.

Für die Realisierung von umweltbezogenen Innovationspotentialen über den gesamten Lebensweg in einem betriebsübergreifenden Stoffstrommanagement sind Innovationsverbünde verschiedener Akteure erforderlich. Zu diesen Akteuren können neben den in der Wertschöpfungskette verbundenen Unternehmen je nach Aufgabenstellung Forschungseinrichtungen, Nutzer/Verbraucher(verbände), Umweltverbände und Gewerkschaften gehören (siehe hierzu die UBA-Publikation "Nachhaltiges Deutschland", 1997).

Ein entscheidender Erfolgsfaktor für umweltbezogene Innovationen bei Produkten und Dienstleistungen sind Kenntnisse über die Umweltrelevanz der für ein Produkt oder eine Dienstleistung verfügbaren Materialien und Hilfsstoffe. Ausgehend von der Beschreibung der zu erfüllenden Funktion wird nach einer möglichst ressourcenschonenden und schadstoffarmen Variante gesucht. Hierbei sind Ökobilanzen und Produktlinienanalysen ein wichtiges Hilfsmittel.

Vielfach steht ein breites Spektrum möglicher Stoffe für einen bestimmten Zweck zur Auswahl (z.B. Textilhilfsmittel). Über deren Umwelt- und Gesundheitsrelevanz sind die Anwender häufig nur mangelhaft informiert. Für die anwendergerechte Aufarbeitung und Vermittlung von Informationen über umwelt- und gesundheitsrelevante Eigenschaften von Stoffen und Formulierungen sind Klassifikationsschemata ein ge-

eignetes Instrument. Das Umweltbundesamt hat die Anregungen der Enquête-Kommission „Schutz des Menschen und der Umwelt“ zum Aufbau eines Klassifizierungssystems für Textilhilfsmittel aufgegriffen und eine Studie „Konzipierung eines Verfahrens zur Erfassung und Klassifizierung von Textilhilfsmitteln“ erarbeiten lassen (FKZ 109 01 210). Als Resultat der Arbeiten an diesem Thema und aufgrund des dadurch erzeugten Drucks hat die chemische Industrie, vertreten durch den Verband der Textilhilfsmittel-, Lederhilfsmittel-, Gerbstoff- und Waschrohstoff-Industrie (TEGEWA), im November 1997 eine „Selbstverpflichtung zur Klassifizierung von Textilhilfsmitteln (THM) nach ihrer Gewässerrelevanz“ abgegeben. In dieser Selbstverpflichtung wird ein Modell zur Klassifizierung der Textilhilfsmittel beschrieben, das den Vorstellungen des UBA und seiner Auftragnehmer nur zum Teil entspricht. Im März 1999 hat der Verband den ersten Bericht mit der Einstufung der von Anzahl und Menge in Deutschland vertriebenen Textilhilfsmittel in drei Abwasser-Relevanz-Stufen vorgelegt.

Mit einer ähnlichen Zielsetzung wurde die Studie "Anforderungen an Stoffeinträge in Gewässer - Hinweise für Anwender" (UBA-Texte 60/99) erstellt. Stoffanwendern werden Hinweise für vergleichende Risikobewertungen gegeben, mit deren Hilfe sie umweltgerechte Lösungen (Stoffe/Verfahren/Produkte) ausfindig machen können.

Wegen der grundlegenden Bedeutung von Informationen über die Zusammensetzung und Eigenschaften chemischer Produkte für umweltorientierte Innovationen ist zu prüfen, ob eine Klassifizierung von chemischen Produkten auch für andere Anwendungsbereiche sinnvoll ist. Neben Klassifikationsschemata kommen für eine schnelle Übersicht über umweltverträgliche Alternativen in bestimmten Einsatzbereichen auch Positivlisten in Frage.

Vielfältige Anforderungen an Produkte ergeben sich auch aus dem im Hinblick auf das Schutzziel menschliche Gesundheit wichtigen Bereich des Innenraumes. Die Konzeption der Bundesregierung zur Verbesserung der Luftqualität in Innenräumen von 1992 befasst sich umfassend mit möglichen Quellen von Innenraumluftverunreinigungen und enthält darüber hinaus konkrete Vorschläge zur Minderung der Belastungen. Als wichtigstes Ziel der Konzeption werden Maßnahmen zu Beseitigung von Schadstoffquellen oder wenigstens zu deren nachhaltiger Reduzierung gefordert. Dieses Ziel lässt sich nur mit Vorsorgemaßnahmen verwirklichen. Dabei sind produktbezogene Anforderungen von besonderer Bedeutung. Im Mittelpunkt stehen in Innenräumen eingesetzte Baustoffe und Bauhilfsstoffe wie Farben und Lacke, Klebstoffe, Putze, Dichtungsmittel, Spachtel- und Vergussmassen sowie Bautenschutzmittel und Ausstattungsgegenstände.

Eine systematische Erfassung von Kenntnissen über die Umwelteigenschaften von Produkten ist insbesondere auch im Rahmen der Entwicklung und Vergabe von Umweltzeichen erforderlich. Dabei lassen sich Wege finden, die gewährleisten, dass aus Konkurrenzgründen berechtigte Geheimhaltungsinteressen gewahrt werden.

Dass dies möglich und erfolgreich praktizierbar ist, zeigt die Vorgehensweise bei der Antragsprüfung für das Umweltzeichen „Schadstoffarme Lacke“. In der im Auftrag des UBA entwickelten Datenbank LAMBDA erfolgt die Erfassung, Bearbeitung und Pflege des gesamten Datenbestandes für Vorprodukte, Einzelinhaltsstoffe und Adressen. Diese Daten werden für die Bewertung von Vorprodukten und Einzelinhaltsstoffen sowie der Anträge insgesamt benötigt. Dabei konnten anspruchsvolle Anforderungen an die Datensicherheit umgesetzt werden.

Stoffstrombezogene Bewertungs- und Handlungsansätze setzen nicht primär an der Frage der Umweltverträglichkeit oder -unverträglichkeit bestimmter in einem Produkt eingesetzter Stoffe an. Gefragt wird vielmehr danach, welche Funktion zu erfüllen ist und wie diese Funktion mit der geringsten Umweltinanspruchnahme erfüllt werden kann. Diese Vorgehensweise soll nachfolgend am Beispiel Flammschutz näher erläutert werden:

Brände gehören zu den bedrohlichsten und folgenreichsten Schadereignissen. Seit jeher versuchen Menschen, das Brandrisiko zu verringern. Eine Möglichkeit hierzu besteht darin, brennbare Materialien durch Zugabe von Flammschutzmitteln so zu modifizieren, dass ihre Brennbarkeit deutlich reduziert wird. Diese Form des Brandschutzes erhielt in der zweiten Hälfte dieses Jahrhunderts durch drei Entwicklungslinien stark wachsende Bedeutung. Erstens wurden mit den Kunststoffen zunehmend brennbare Werkstoffe auf den Markt gebracht. Zweitens wurden diese Materialien mit der Ausbreitung von Elektrotechnik und Elektronik zunehmend in Geräten eingesetzt, von denen im Störfall ein Brandrisiko ausgeht (Kurzschlüsse etc.). Drittens konnte die chemische Industrie insbesondere mit der Entwicklung halogenorganischer Verbindungen das Spektrum der als Flammschutzmittel geeigneten Substanzen stark erweitern. Auch die Versicherungswirtschaft sowie das Entstehen eines technischen Regelwerkes, z.B. im Rahmen des CEN oder bei CENELEC, förderten die Entwicklung und die Verwendung von Flammschutzmitteln in Produkten.

Heute werden Flammschutzmittel auf unterschiedlicher stofflicher Basis hergestellt und angewendet.

- *Anorganische Flammschutzmittel*: Borverbindungen, Aluminiumverbindungen, Anorganische Phosphate, Antimonverbindungen, Elementarer (roter) Phosphor, Molybdänverbindungen, Magnesiumverbindungen
- *Organische Flammschutzmittel*:
  - a. *Halogenorganische FSM*: bromierte Verbindungen (z. B. polybromierte Diphenylether und Biphenyle), chlorierte Phosphorverbindungen (z.B. Tris-(2-chlorethyl)phosphat), phosphorfreie chlorierte Verbindungen (z.B. Chlorparaffine)
  - b. *Halogenfreie organische FSM*: Phosphorverbindungen (z. B. Triarylphosphate), Stickstoffverbindungen (z. B. Melamin und Melaminderivate)

Hinter diesen Stoffgruppen steht teilweise eine Vielzahl von Einzelsubstanzen; der Flammschutzmittelmarkt, der durch sie repräsentiert wird, belief sich auf ca. 610.000 t/a 1992 weltweit. Hiervon entfielen allein auf Deutschland rund 90 000t/a, wobei die mit dem Produkthandel (Export/Import) verbundenen Stoffströme nicht erfasst sind. In der Regel ist den halogenhaltigen organischen Flammschutzmitteln ein höheres Umwelt- und Gesundheitsgefährdungspotential beizumessen als den meisten anorganischen und halogenfreien organischen.

Eine wichtige und derzeit intensiv und kritisch diskutierte Stoffgruppe sind die polybromierten Diphenylether (PBDE). Für die PBDE als Stoffgruppe ist eine hohe Persistenz charakteristisch. Aufgrund ihrer Lipophilie weisen sie ein hohes Geoakkumulationspotential auf. Die Frage der reduktiven Debromierung der hochbromierten Vertreter zu toxischeren und stärker bioakkumulierenden Verbindungen ist noch nicht abschließend geklärt. Es sollte das generelle Ziel sein, mittelfristig eine Einstellung der Produktion und Verwendung von solchen persistenten xenobiotischen Stoffen EU-weit zu erwirken. Es ist damit zu rechnen, dass, unabhängig von dem inzwischen beschlossenen Nahziel der raschen Substitution des technischen Pentabromdiphenylethers, im Rahmen der EG-Altstoffverordnung ein umfassendes Verwendungsverbot der gesamten Stoffgruppe auf Basis der jetzigen Datenlage schwierig umzusetzen sein wird. Ein weiterer Ansatz könnte das von der EU-Kommission im Rahmen der Elektroschrott-Richtlinie geplante Verwendungsverbot für polybromierte Biphenyle und Diphenylether für diesen Einsatzbereich sein. Jedoch zeichnet sich auch hier eine direkte Anbindung an die Ergebnisse der Risikobewertungen des EU-Altstoffprogramms ab.

Art und Umfang des Einsatzes von Flammschutzmitteln wird in entscheidendem Maße von der zugrundegelegten "Brandschutzphilosophie", den gesellschaftlich akzeptierten Sicherheitsrisiken und ihrer Gewichtung sowie den unmittelbaren Materialeigenschaften beeinflusst. Bei dem berechtigten Anliegen, das Brandrisiko so weit

als möglich zu reduzieren, wurde lange Zeit übersehen, dass die Minderung dieses Risikos mit einer Erhöhung anderer umwelt- und gesundheitsrelevanter Risiken erkauft worden ist. Insbesondere unter den halogenorganischen Flammenschutzmitteln sind Stoffe mit einem hohen human- und ökotoxischen Potential, schlechter Abbaubarkeit und hoher Bioakkumulation zu finden. Eine Abwägung dieser Risiken hat kaum stattgefunden. Die Verwendung von Flammenschutzmitteln in PC-Tastaturen ist ein Beispiel für einen über das Ziel hinausschießenden Brandschutz. Von solchen Tastaturen, die kein Hochspannungsteil aufweisen, geht kein höheres Brandrisiko aus, als von den meist daneben liegenden Papieren und anderen Teilen der Büroausstattung.

Eine Strategie zur Minderung der von problematischen Flammenschutzmitteln ausgehenden gesundheitlichen und umweltbezogenen Risiken sollte daher weniger an einzelnen Stoffen, sondern vielmehr an der grundsätzlichen Frage eines umwelt- und gesundheitsverträglichen Brandschutzes ansetzen. Im Rahmen des F&E-Vorhabens „Stoffflüsse ausgewählter umweltrelevanter chemischer Stoffe: Produktlinien-Controlling“ (UBA-Texte 80/96) wurden im Sinne einer so erweiterten Fragestellung Alternativen zum Einsatz von Flammenschutzmitteln in Personalcomputern und in Automobilsitzen untersucht. Dabei wurden folgende grundsätzliche Möglichkeiten behandelt:

- *Einsatz von nicht brennbaren Materialien:* Schon allein die Verwendung eines nicht brennbaren Materials anstelle eines brennbaren, z.B. der Übergang von Kunststoff auf Keramik als Trägermaterial für Platinen, kann die Verwendung von Flammenschutzmitteln in Produkten überflüssig machen.
- *Vermeiden der Brandrisikos durch Konstruktionsänderungen:* Hier kann schon die Veränderung von Abständen zwischen möglicher Zündquelle und brennbarem Material ausreichen.
- *Überprüfung der Brandschutzanforderungen:* Sind die bestehenden Brandschutzanforderungen unter dem Aspekt einer Risikoabwägung zwischen Brandrisiko und den mit bestimmten Flammenschutzmitteln verbundenen stofflichen Risiken sachlich gerechtfertigt (Beispiel: Tastaturen)?
- *Substitution problematischer Flammenschutzmittel* durch umwelt- und gesundheitsverträglichere Flammenschutzmittel.

In den o. g. UBA-Texten werden solche Alternativen eines umwelt- und gesundheitsverträglichen Brandschutzes mit relevanten Akteuren der Produktlinien Computer und Automobilsitze erörtert, um Anregungen für entsprechende Innovationen zu geben. Dabei wird auch deutlich, dass umweltorientierte Innovationsentscheidungen

eine einigermaßen gesicherte Einschätzung über die zu erwartende Richtung der Anforderungen an den Umgang mit Stoffen und Produkten voraussetzen.

Gegenwärtig werden im Auftrag des Umweltbundesamtes weitere Bewertungsgrundlagen zur Substitution umweltrelevanter Flammschutzmittel erarbeitet mit dem Ziel, belastbare Erkenntnisse zum Einsatz von Flammschutzmitteln in den Hauptverwendungsbereichen zu gewinnen, ausgewählte Substanzen toxikologisch und ökotoxikologisch zu bewerten sowie Möglichkeiten für einen Ersatz von kritischen Stoffen zu untersuchen.

Das am Beispiel des Flammschutzes gezeigte Vorgehen ist grundsätzlich auch für alle anderen umweltrelevanten Stoffgruppen und Funktionen anwendbar. Dabei ist die Bereitstellung von Informationen und Bewertungsgrundlagen zur Substitution von umweltrelevanten Einsatzstoffen grundsätzlich sowohl zur Vorbereitung direkter stoffpolitischer Maßnahmen als auch zur Unterstützung des Stoffstrommanagements der wirtschaftlichen Akteure erforderlich. In der Regel ist zur Umsetzung ein der jeweiligen Fragestellung angepasste Kombination von Instrumenten notwendig.

Für eine verstärkte Berücksichtigung von Nachhaltigkeit und Vorsorge in einem stoffstrombezogenen Stoff- und Produktmanagement werden folgende Maßnahmen als dringlich angesehen:

- Verbesserung der Information über Chemikalienrisiken für Verbraucher und Öffentlichkeit durch Industrie, Verbände und Behörden.
- Optimierung der Wissensvermittlung über gesetzliche Pflichten für Hersteller und Importeure.
- Die Substitutionspflicht gemäß § 16 Abs. 2 Gefahrstoffverordnung ist auf umweltbezogene Risiken zu erweitern (bisher nur gesundheitsbezogene Risiken), um einen Anreiz zur Verwendung umweltverträglicher Stoffe zu schaffen.
- Erweiterte Kennzeichnungspflichten (Deklarationspflicht bestimmter Inhaltsstoffe in Produkten, z. B. Zusatzstoffe in Kunststoffen).
- Durchführung von Stoffstromanalysen für wichtige Bedürfnisfelder, um Anwendern und Verbrauchern wesentliche Informationen zur selbstverantwortlichen Entwicklung schadstoffärmer und ressourcensparender Verfahren/Produkte zu vermitteln.

- Weiterentwicklung des Umweltzeichens im Hinblick auf eine umfassende und einheitliche Berücksichtigung stofflicher Aspekte zur verbesserten Verbraucherinformation.
- Weitere methodische Ausgestaltung der Wirkungskategorien "menschliche Gesundheit" und "Ökotoxizität" für die Erstellung von Ökobilanzen zur Produktoptimierung und vergleichenden Produktbewertung.
- Entwicklung von vergleichenden Risikobewertungssystemen für Stoffanwender:
  - Branchenspezifische Klassifizierungssysteme für kritische Produktgruppen
  - Selbstverpflichtung von Branchen zur Erarbeitung von Risikovergleichsverfahren (Beispiel: Textilindustrie)
  - Förderung von Umweltmanagementsystemen zur Stärkung der unternehmerischen Eigenverantwortung
  - Erleichterungen beim Einsatz umweltverträglicher Verfahren/Produkte.
- Subventionen/Forschungsförderung für die Entwicklung umwelt- und gesundheitsverträglicher Stoffe ("Green Chemistry") und Verfahren.
- Verstärkte Integration von - auch stoffbezogenen - Umweltanforderungen in Produktnormen, z. B. für Bauprodukte zur Umsetzung der Bauprodukten-RL (CEN/CENELEC) und umgekehrt Überprüfung von Produktnormen, die die Verwendung von Problemstoffen (z. B. bromierte Flammenschutzmittel) provozieren.
- Konsequente Berücksichtigung umwelt-/stoffbezogener Kriterien in Beschaffungs-/Vergabерichtlinien im öffentlichen Bereich.

# **Nachhaltigkeit und Vorsorge bei der Risikobewertung und beim Risikomanagement von Chemikalien**

Teil II: Umweltchemikalien, die auf das Hormonsystem  
wirken

- Belastungen, Auswirkungen, Minderungsstrategien -



# Umweltchemikalien, die auf das Hormonsystem wirken

## – Belastungen, Auswirkungen, Minderungsstrategien –

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

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

## 1. Einleitung

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

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

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

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

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

Vor diesem Hintergrund werden in dem nachfolgenden Bericht

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

## **2. Bewertung vorliegender Ergebnisse zur Beeinträchtigung der menschlichen Gesundheit**

Es ist unstrittig, dass mehrere Umweltchemikalien in hormonell gesteuerte Prozesse eingreifen können mit der Möglichkeit, Entwicklung und Reproduktion zu stören oder eine Krebs-erkrankung zu fördern<sup>1</sup>. Für eine abschließende Risikobewertung ist es jedoch wichtig abzuschätzen, mit welcher Wahrscheinlichkeit derartige Substanzen in Lebensmitteln, Trinkwasser oder Umweltkompartimenten in biologisch relevanten Konzentrationen vorkommen oder vorgekommen sind, ob sie also unter realistischen Expositionsbedingungen tatsächlich schädigende Wirkungen bei Mensch und Tier auslösen können. Um diese Frage beantworten zu können, müssen für eine wegen ihres endokrinen Wirkpotentials relevante Substanz Informationen vorliegen, die einerseits Aussagen über ihre Wirkungsstärke, d. h. die Dosis- bzw.

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

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

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

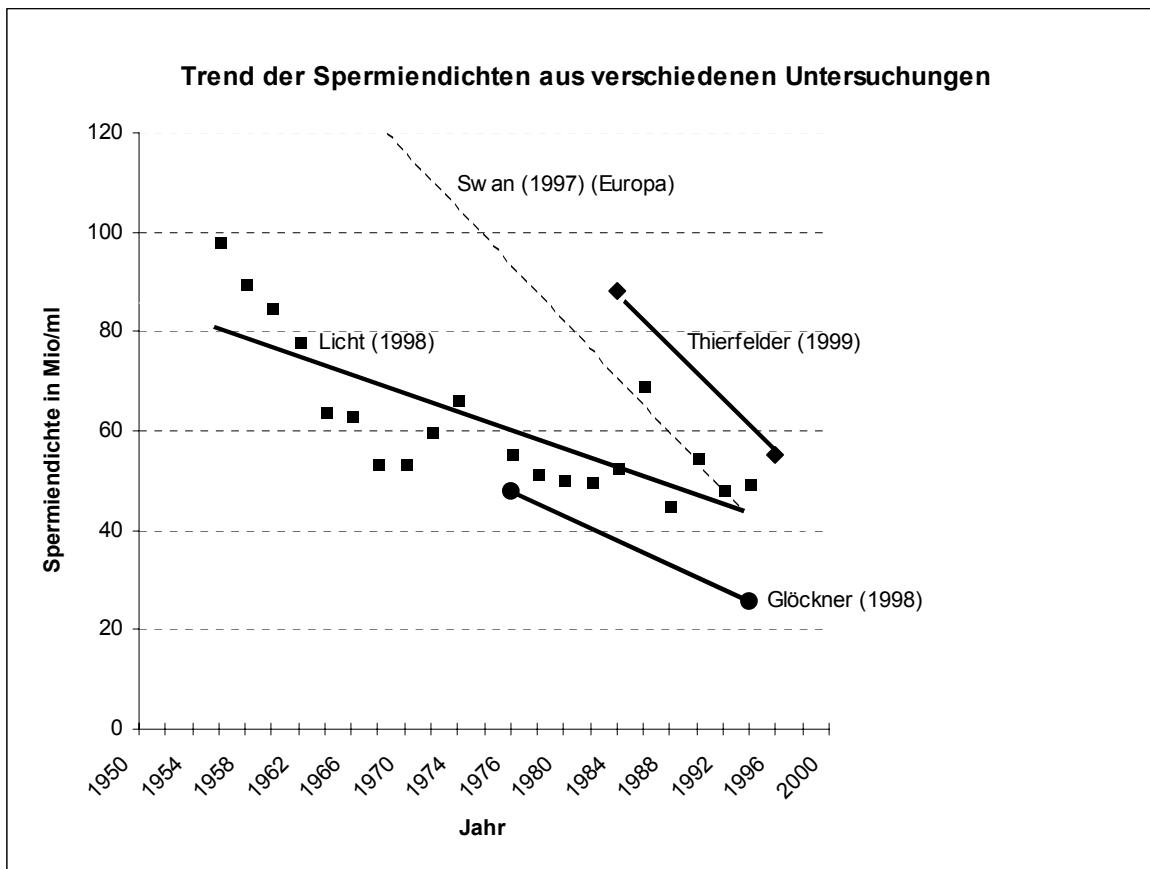
Zur Einschätzung der für den Menschen relevanten Beeinträchtigungen, die in Zusammenhang mit der Wirkung endokriner Disruptoren gebracht werden, sind folgende Aspekte von Bedeutung:

## **2.1 Männliche Reproduktionsfunktionen**

### **2.1.1 Spermienqualität**

Auslöser der Diskussion über mögliche Beeinträchtigungen der menschlichen Gesundheit durch Stoffe, die auf das Hormonsystem wirken, war ein postulierter Rückgang der männlichen Spermienqualität in industrialisierten Ländern. Die ursprünglichen Ergebnisse einer Metaanalyse von Carlsen und anderen<sup>4</sup> war, dass die Spermienkonzentration im Ejakulat der Probanden von 1938 bis 1990 um circa 50 Prozent zurückgegangen sei. Eine ausführliche Diskussion über die Signifikanz der Ergebnisse und die Wahrscheinlichkeit, dass Umweltschadstoffe an dieser Entwicklung beteiligt seien, folgte in der wissenschaftlichen Literatur<sup>5</sup>. Unter Einbeziehung der genannten Kritikpunkte erfolgte von Swan und anderen<sup>6</sup> eine Reevaluierung der Daten, die für Westeuropa und Nordamerika einen Rückgang der Spermienkonzentration bestätigte (nicht jedoch für die nichtwestlichen Länder) und statistische Verfälschungen durch Auswahl und Methodik ausschloss. Die Autoren resümieren jedoch: "We have not addressed the cause(s) of this decline or assumed an environmental etiology" und in ihrer späteren Arbeit: "Although few of these trend studies have examined possible causes, common environmental exposures are plausible."<sup>7</sup> Auch von anderen Autoren, die das Phänomen verminderter Spermienqualität beschreiben, werden allgemeine kulturelle, sozioökonomische sowie Umwelt-Faktoren als mögliche Ursachen diskutiert.

Mittlerweile ist durch eine koordinierte Studie belegt, an der sich Zentren in Finnland, Schottland, Dänemark, Frankreich und Japan beteiligten, dass die Spermienqualität geographische Unterschiede aufweist.<sup>8,9</sup> Für die Bewertung der Situation in Deutschland kommt daher den hier erhobenen Befunden besondere Bedeutung zu. Inzwischen liegen drei Studien aus Deutschland vor, die an jeweils mehreren tausend Probanden aus Fertilitätssprechstunden die zeitlichen Trends der Spermienqualität untersuchten. Bei den Probanden aus Hamburg<sup>10</sup>, Leipzig<sup>11</sup> und Magdeburg<sup>12</sup> zeigten sich deutlich abnehmende Parameter der Spermienqualität, die vergleichend zur errechneten Trendlinie von Swan für Westeuropa in der Abb. 1 dargestellt sind.



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

Zu der Interpretation dieser Beobachtungsergebnisse ist folgendes zu bemerken:

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

spiegeln, vergleichbare Ergebnisse<sup>13</sup>. Zumindest in der von Thierfelder durchgeführten Studie wurden die Spermacharakteristika der Männer, bei denen kein Befund vorlag, der ursächlich in Zusammenhang mit dem unerfüllten Kinderwunsch stand, separat betrachtet.

- Das Absinken der Spermienqualität ist in den neuen und den alten Bundesländern festzustellen, scheint im Westen jedoch eher einzusetzen als im Osten. Aus den Daten aus Hamburg lässt sich in den letzten zehn Jahren eine Stabilisierung auf niedrigem Niveau im Bereich der von der WHO für die Fertilität als kritisch bezeichneten Konzentration von 20 Mio/ml ablesen. Ähnliche Spermienkonzentrationen wie in Hamburg zeigen sich in einer neuen Studie aus Dänemark<sup>14</sup>, bei der nicht vorausgewählte Rekrutten untersucht wurden. Auch dies deutet darauf hin, dass die in Fertilitätssprechstunden in Deutschland erhobenen Daten indikativen Charakter für die Gesamtbevölkerung haben.
- Die Verminderung der Spermiedichte ist anscheinend mehr vom Geburtsjahrgang abhängig als vom Zeitpunkt der Probenahme. Dies führt dazu, dass entgegen der Erwartung relativ alte Männer eine bessere Spermienqualität haben als junge. Eine Schädigung vor der Geburt oder während der Entwicklung ist somit wahrscheinlich.
- Das Tragen enger Hosen oder der zunehmende Konsum von phytoöstrogenreichen Mahlzeiten auf Sojabasis, die teilweise als Erklärungsmuster diskutiert, aber nicht mit Studienergebnissen belegt wurden<sup>3</sup>, scheinen daher wenig geeignet, die beobachteten<sup>3</sup> Phänomene zu interpretieren, da diese Lebensstil-Faktoren in der DDR nicht vorlagen. Demgegenüber werden - allerdings nicht unstrittig- (auch in der DDR übliche) Genussmittel wie Alkohol, Zigaretten und Coffein als mögliche Ursachen erwogen.
- Die in westlichen Ländern beobachteten geographischen Unterschiede könnten auch auf den Einfluss noch unbekannter Lebensstil- oder bisher unbekannter Umweltfaktoren hindeuten.
- Es stellt sich die Frage, inwieweit die gefundene Verminderung der Spermienkonzentration Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit der deutschen männlichen Bevölkerung hat. Die Weltgesundheitsorganisation hat in ihren Richtlinien eine Spermienkonzentration von weniger als 20 Mio/ml als unnormal definiert<sup>15</sup>. Diese Definition senkte die Grenze gegenüber früheren Normalwerten<sup>16</sup> (40 Mio/ml) deutlich. Dänische Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Spermienqualität und Fertilität haben gezeigt, dass die Fertilität bei Männern negativ beeinflusst ist, wenn die Spermienkonzentration unter 40 Mio/ml liegt.<sup>17</sup>

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

**Bewertung:**

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

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

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

Ja, in mehreren Studien wurde bei Söhnen DES-behandelter Frauen eine um circa ein Drittel signifikant niedrigere Spermiedichte gefunden als in Kontrollpopulationen<sup>18</sup>.

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

Nein, es gibt keine Hinweise darauf.<sup>19</sup>

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

Ja, im Tierexperiment wurden bei geringen Dosen von östrogenen Umweltchemikalien (z.B. Bisphenol A<sup>20</sup>) und Antiandrogenen (wie z.B. Dibutylphthalat<sup>21</sup>) Störungen der Spermiose nachgewiesen. Diese Ergebnisse sowie das gewählte Testdesign werden allerdings kontrovers diskutiert.

### 2.1.2 Hodenkarzinome

Die altersstandardisierte Erkrankungsrate an Hodenkrebs nimmt offensichtlich weiter stetig zu. Hodenkrebs gehört zwar nach wie vor nicht zu den häufigen Tumorarten. Da er jedoch auch in jüngerem Alter auftritt, kommt dem Phänomen hohe gesellschaftliche Bedeutung zu. Es wird vermutet, dass Lebensstil und Umwelteinflüsse neben genetischen Ursachen sowie Belastungen am Arbeitsplatz eine Rolle bei der Entstehung von Hodenkarzinomen spielen. Hinweisend dafür sind neben dem steigenden Trend die erheblichen geografischen Unterschiede<sup>22</sup>. In Dänemark nahm z.B. die Inzidenz zwischen 1943 und 1996 um ca. 2,6 % pro Jahr zu. Diese Zuwachsrate sind jedoch in letzter Zeit (seit ca. 1985) insbesondere bei Männern, die nach 1963 geboren wurden, tendenziell geringer. In den USA wiederum stieg die Hoden-Tumorraten nur bei den weißen Männern an, nicht jedoch bei den schwarzen. Dies deutet auf die Wichtigkeit genetischer Prädisposition hin.<sup>23</sup>

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

Eine gemeinsame Ätiologie verminderter Spermienqualität und der Entstehung von Hodenkrebs legen unter anderem neuere Studien von Moller<sup>25</sup> und Jacobsen<sup>26</sup> nahe. Als Hinweise dafür stellen die Autoren heraus:

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

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

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

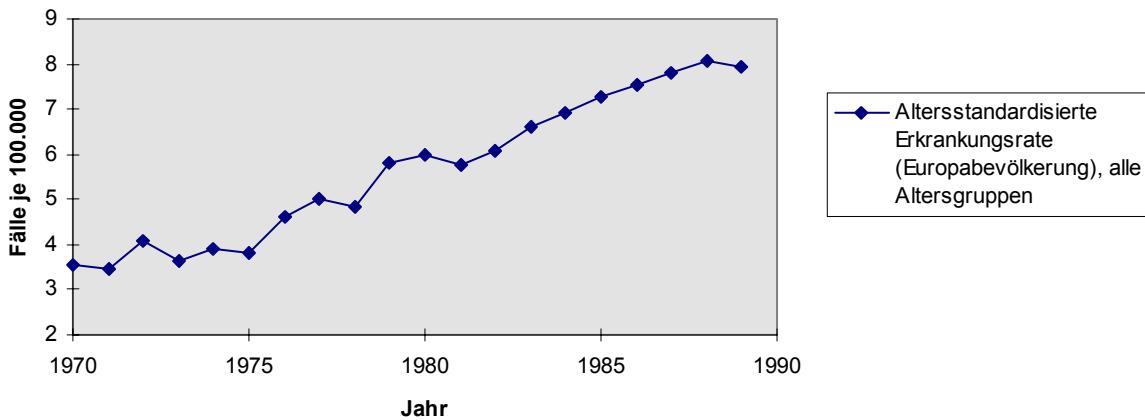


Abbildung 2: Altersstandardisierte Inzidenz von Hodenkrebs in der DDR.

Quelle: Krebsatlas der DDR<sup>27</sup>

In der oben genannten Pilotstudie<sup>22</sup> wird die Inzidenz von Hodenkrebs in der DDR auf der Grundlage des DDR-Krebsatlas für den Zeitraum von 1961 bis 1989 dargestellt. Danach vervierfachte sich die altersstandardisierte Inzidenz in der DDR in diesen 28 Jahren kontinuierlich von 2 auf 8 Fälle je 100000 Einwohner. Dies entspricht einer jährlichen Zunahme von 5 %. In Stadtkreisen wird das Erkrankungsrisiko gegenüber den Landkreisen als 25 % erhöht angegeben.

### Zeitliche Entwicklung der Indikatoren Hodenkrebs, Männer, Saarland

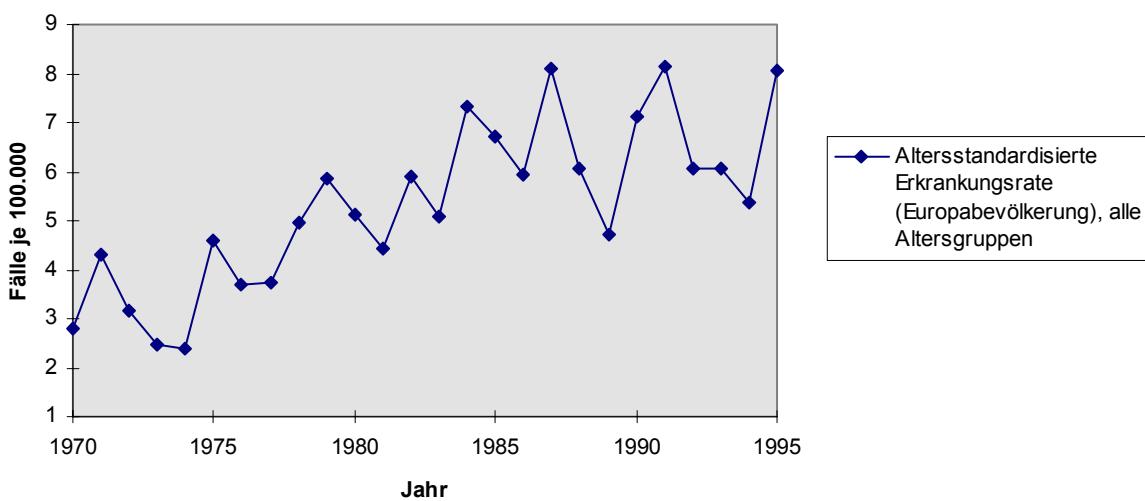


Abbildung 3: Altersstandardisierte Erkrankungsrate an Hodenkrebs im Saarland 1970-1995. Quelle RKI

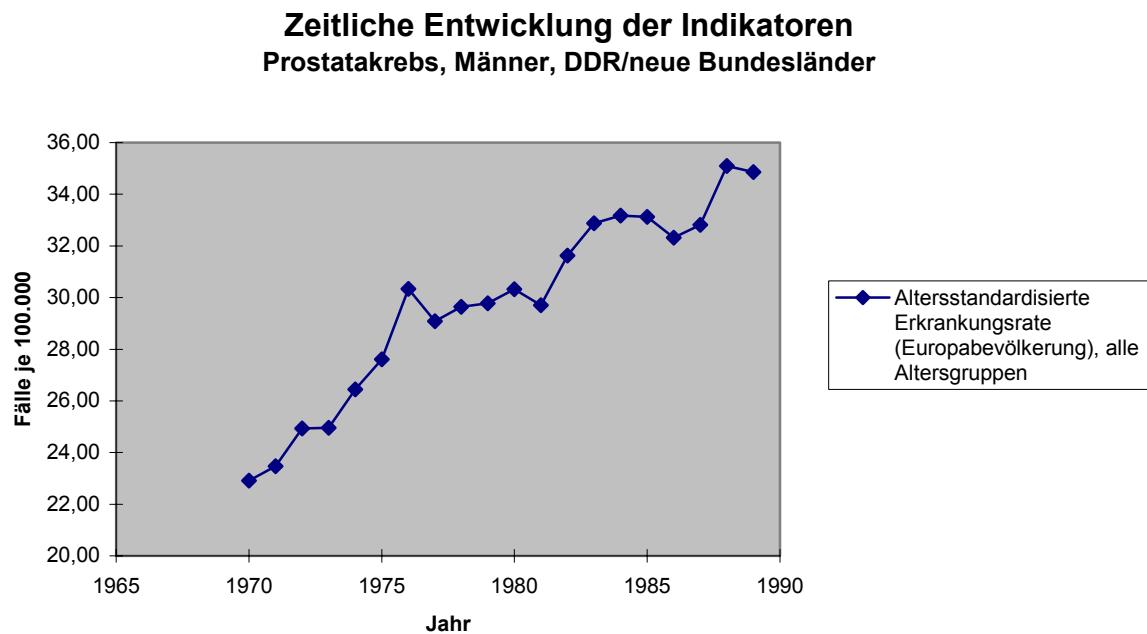
Das Krebsregister des Saarlandes weist von 1970 bis 1995 eine Zunahme der Neuerkrankungen an Hodenkrebs von 2,8 auf 8,1 Fälle je 100.000 Einwohner auf.

**Bewertung:**

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

### 2.1.3 Prostatakarzinom

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



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

Quelle: Krebsatlas der DDR<sup>27</sup>

Inzidenzerhöhungen werden auch bei Hinzuziehung der anderen deutschen Krebsregister bestätigt<sup>28</sup>. Zunahmen der Inzidenz und der Mortalität bei dieser Krankheit sind international überall zu finden, wobei es sehr große regionale Unterschiede bei den Erkrankungsraten gibt<sup>29</sup>. Regionen mit hoher Inzidenz von Prostatakrebskrankungen bei Männern korrelieren mit hohen Brustkrebsraten bei Frauen<sup>30</sup>. In mehreren epidemiologischen Studien wird beschrieben, dass Anwender von Pestiziden ein signifikant erhöhtes Risiko haben, an Prostatakrebs zu erkranken<sup>31,32,33,34</sup>. Unter anderem wird dies auf die hormonellen Wirkungen der eingesetzten, jedoch nicht näher bekannten Pestizide zurückgeführt<sup>35</sup>.

Ferner existiert ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Östrogenspiegel der Mutter während der Schwangerschaft und Neoplasien der Prostata bei männlichen Nachkommen. Zelluläre Veränderungen in der Prostata während prä- und perinatalen Entwicklungsphasen können dazu führen, dass diese Zellen später besonders empfindlich für die tumorpromovierende Wirkung von Testosteron und Östrogen sind<sup>36</sup>. Ein möglicher Zusammenhang zwischen Xenoöstrogenen und erhöhten Erkrankungsinzidenzen fände damit eine plausible Erklärung.

**Bewertung:**

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

*2.1.4 Männliche genitale Fehlbildungen*

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten genitaler Fehlbildungen, insbesondere von Kryptorchismus (Hodenhochstand) und Hypospadie (Fehlbildung der Harnröhre) und dem pränatalen Einwirken von hormonell wirksamen Umweltchemikalien wurde von verschiedenen Autoren postuliert<sup>24</sup>. Eine epidemiologische Studie aus Spanien weist auf den möglichen Zusammenhang zwischen Pestizidapplikation und der Häufigkeit von Fehlbildungen der männlichen Genitalien hin<sup>37</sup>. Um die Frage zu klären, ob sich aus den in Deutschland vorliegenden Untersuchungen und Beobachtungen ein zeitlicher Trend bei der Häufigkeit des Auftretens genitaler Fehlbildungen ableiten lässt, wurde vom Umweltbundesamt die „Pilotstudie: Prävalenz genitaler Fehlbildungen - Datenbasis - Auswertung - Ursachenhypothese“<sup>22</sup> in Auftrag gegeben, deren Ergebnisse nunmehr vorliegen. Genitale Fehlbildungen wurden als Symptome ausgewählt, weil hier ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen möglichen externen Faktoren und der Schädigung vorliegt und somit am ehesten zu erwarten ist, dass eine Korrelation zwischen Exposition und Wirkung zu erkennen ist.

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

**Bewertung:**

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

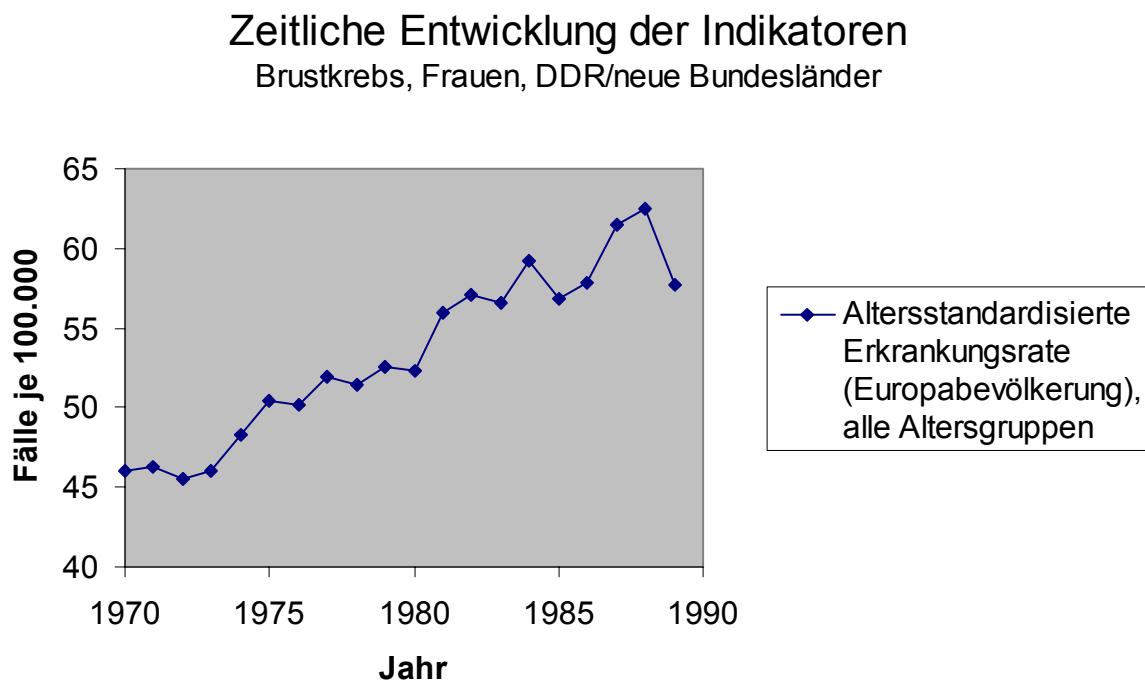
## 2.2 Weibliche Gesundheit

### 2.2.1 Brustkrebs

Brustkrebs ist die am häufigsten auftretende Krebsform bei der Frau. Exposition gegenüber Östrogen ist einer der Risikofaktoren für das Auftreten dieser Krankheit. Dabei ist zu beachten, dass Tumore der Brust in östrogen-empfindliche und solche, die nicht östrogen-sensibel sind, eingeteilt werden können. Nach Glass und Hoover stieg die Inzidenz der östrogen-sensiblen Tumoren in den letzten Jahrzehnten deutlich stärker an, als die der übrigen Brustkrebsarten<sup>38</sup>. Seit der Veröffentlichung der Studie von Wolff 1993<sup>39</sup>, die die Körpergehalte von DDT und seiner Metaboliten mit der Häufigkeit des Auftretens von Brustkrebs assoziiert hat, gibt es eine intensive Diskussion um die Bedeutung von Xenoöstrogenen bei der Entstehung von Brustkrebs. Normalerweise liegen zwischen Exposition und Auftreten der Krankheit Jahre oder Jahrzehnte. Retrospektive Studien haben daher große methodische Schwierigkeiten, einen Zusammenhang zwischen Exposition und gehäuftem Auftreten der Erkrankung zu erfassen. Da persönliche Einflussfaktoren - z.B. die Ernährung oder der Hormonstatus in verschiedenen Lebensphasen – das Krebsgeschehen ebenfalls beeinflussen, gestaltet sich das Planen geeigneter Studien zusätzlich schwierig.

Keine der größeren vorliegenden retrospektiven Studien und der neueren prospektiven Studien konnten den Verdacht eines Zusammenhangs von DDT-Exposition und Häufigkeit weiblicher Brustkrebskrankungen erhärten<sup>40,41,42,43,44</sup>. Ähnliches gilt für entsprechende Untersuchungen bezüglich PCB und Brustkrebs.

Über diese zwei Stoffklassen hinaus gibt es nur wenige Untersuchungen über den Einfluss hormonell wirksamer Chemikalien auf die Brustkrebsinzidenz. Zwei neuere prospektive Studien aus den USA<sup>43</sup> und Dänemark<sup>42</sup> zeigen, dass möglicherweise Hexachlorbenzol und Dieldrin Risikofaktoren für das Auftreten von Brustkrebs sind.

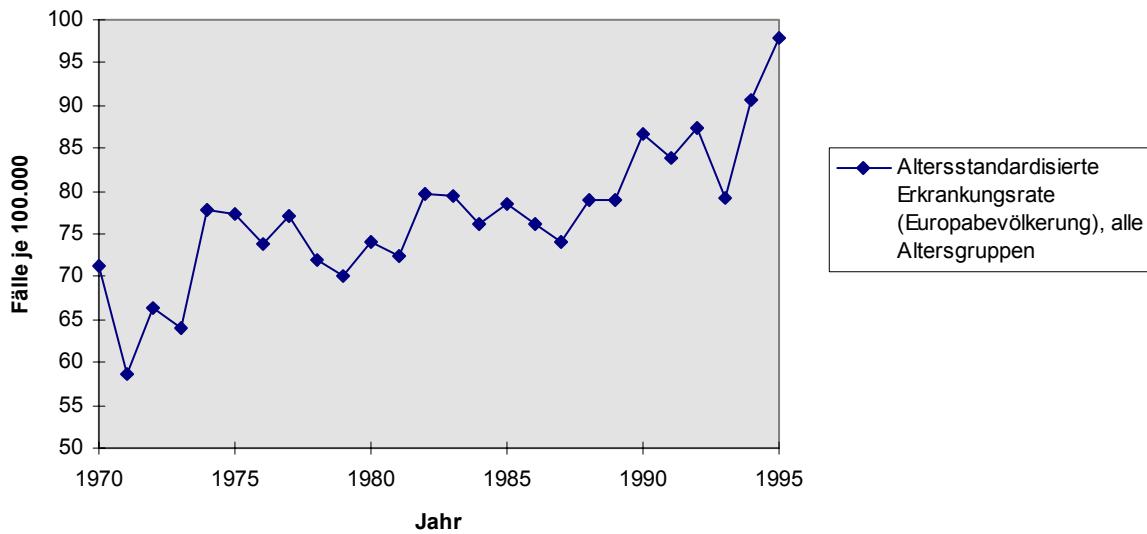


**Abbildung 5:** Altersstandardisierte Inzidenz von Brustkrebs in der DDR 1961-1989.

Quelle: Krebsatlas der DDR<sup>27</sup>

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

### Zeitliche Entwicklung der Indikatoren, Brustkrebs, Frauen, Saarland



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

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

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

#### **Bewertung:**

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

#### *2.2.2 Frühe Pubertät*

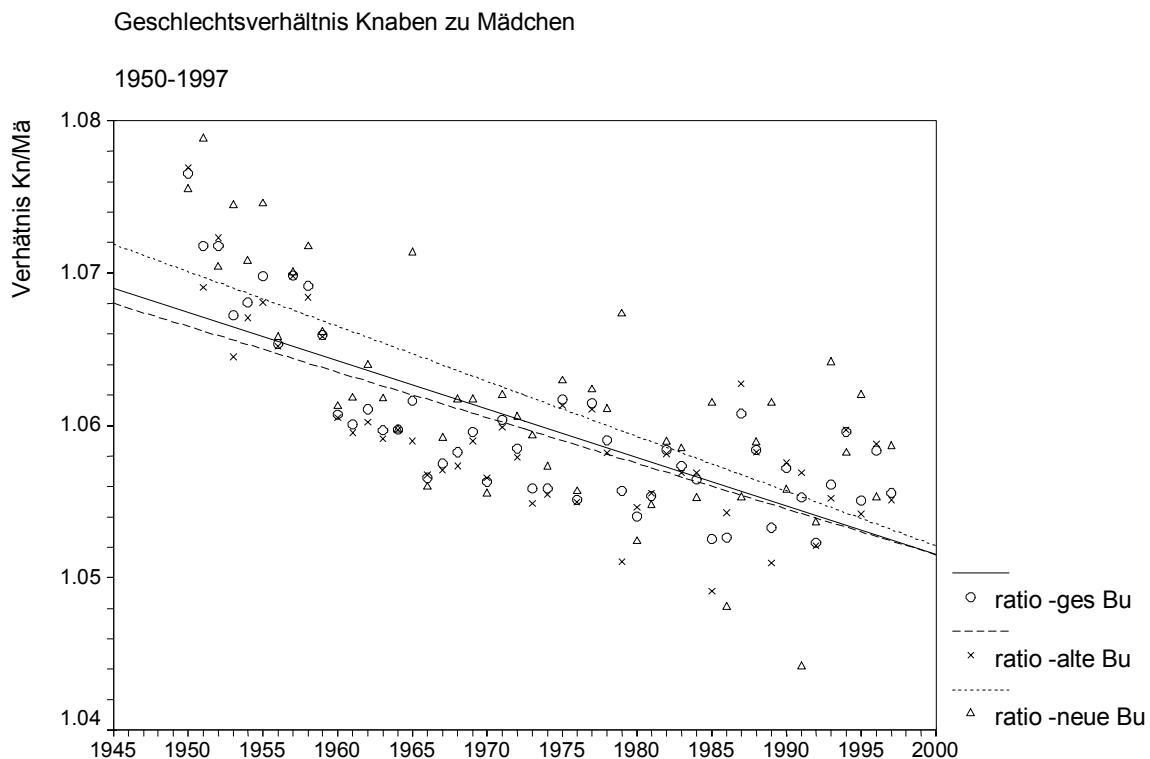
Es gibt sehr wenige Untersuchungen zu der Frage, ob frühes Eintreten der Pubertät mit Exposition durch Chemikalien verknüpft sein könnte. In einer Mitteilung in der Zeitschrift „Nature“ weisen Howdeshell et al. darauf hin, dass die östrogene Industriechemikalie Bisphenol A in sehr geringen perinatal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

Pubertät bei Versuchstieren führt<sup>45</sup>; eine genaue Versuchsbeschreibung liegt jedoch nicht vor. In Mitteleuropa beobachtet man, dass die Erstmenstruation pro Dekade durchschnittlich drei Monate früher einsetzt.

## 2.3 Weitere geschlechtsgebundene Veränderungen

### 2.3.1 Geschlechterverhältnis

Es ist bekannt, dass das Geschlechterverhältnis bei Neugeborenen circa 106 Jungen zu 100 Mädchen beträgt<sup>46</sup>. Dieses Geschlechterverhältnis wird durch die parentale Hormonkonzentration zurzeit der Empfängnis stabilisiert. Änderungen des Gonadotropin- oder des Steroidspiegels können sich in einem geänderten Geschlechterverhältnis auswirken. Es ist bekannt, dass Männer nach Dioxinexposition einen signifikant niedrigeren Testosteron- und einen höheren Gonadotropinspiegel aufweisen.<sup>47</sup> Untersuchungen der Population, die vom Seveso-Unglück 1976 betroffen war, haben ergeben, dass bei Nachkommen von hoch exponierten Personen eine deutliche Überrepräsentation von Mädchen bestand<sup>48</sup>. Ähnliche Verschiebungen zugunsten der weiblichen Geburten wurden beobachtet, wenn die Väter hohen Dosen des antiandrogenen Pestizids Vinclozolin<sup>49</sup> oder von chlororganischen Pestiziden<sup>50</sup> ausgesetzt waren.



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

In verschiedenen Industrieländern wird ein Trend beobachtet, dass der Anteil der Mädchen bei Neugeborenen zunimmt<sup>51</sup>. Allerdings wird auch bei diesem Phänomen über geographische Unterschiede berichtet. Astolfi und Zonta finden in italienischen Ballungsgebieten eine Abnahme der männlichen Geburtenrate, während in den ländlichen Gegenden vermehrt Knaben geboren werden. Eine Auswertung der statistischen Daten zum Geschlecht Neugeborener nimmt die Magdeburger Pilotstudie vor.<sup>22</sup> Sowohl in Gesamt-Deutschland, als auch jeweils in dem Gebiet der alten und der neuen Bundesländer kann ein Rückgang der Anzahl männlicher Geborener nachgewiesen werden. Diese Veränderungen sind jeweils hochsignifikant. Das Geschlechterverhältnis sinkt von 1950 bis 1997 von 1,08 auf 1,05. Offensichtlich hat diese Veränderung in den 50er Jahren begonnen und setzt sich bis heute fort. Vartiainen et al. untersuchten das Geschlechterverhältnis finnischer Lebendgeborenen seit 1751. Während bis 1920 eine Zunahme des Anteils von Knaben festzustellen war, folgte seit Mitte der 40er-Jahre, unterbrochen von Peakwerten vor und nach den Weltkriegen, eine stetige Abnahme. Der Wendepunkt dieser Entwicklung liegt vor der umfassenden Industrialisierung und vor der verbreiteten Einführung von Pestiziden und Hormonarzneimitteln, so dass nach Auffassung der Autoren ein kausaler Zusammenhang wenig wahrscheinlich ist.<sup>52</sup> Entsprechende Auswertungen aus Deutschland liegen bisher nicht vor.

**Bewertung:**

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

## 2.4 Verhaltensänderungen und endokrin wirksame Stoffe

Eine Zusammenfassung der wichtigsten Erkenntnisse bezüglich der Beeinflussung von Verhaltensparametern bei Neugeborenen und Kindern durch PCB findet sich in einem jüngst veröffentlichten Artikel von Winneke<sup>53</sup>:

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

langsamer als die anderer Organochlorverbindungen. Unter dem Spektrum biologischer Wirkungen, nämlich Enzyminduktion, Immunität, Reproduktionstoxizität und Schilddrüsen-Unterfunktion, scheint die entwicklungsbezogene Neurotoxizität dieser Verbindungen eine hervorgehobene Rolle zu spielen, wie aus experimentellen und epidemiologischen Befunden abgeleitet werden kann<sup>54</sup>. Es liegen Schätzungen vor, denen zufolge sogar erhöhte Umweltkonzentrationen im Bereich der oberen 10 % einer typischen Häufigkeitsverteilung der Allgemeinbevölkerung für das sich entwickelnde Nervensystem toxikologisch bedeutsam sein könnten<sup>55</sup>.

Die Bedeutung einer entwicklungsbezogenen Neurotoxizität von PCB-Belastungen beim Menschen wird im wesentlichen durch die folgenden vier Beweislinien gestützt: Hierbei handelt es sich um Ergebnisse der so genannten Michigan-Studie<sup>56,57,58</sup>, einer Kohorte aus North Carolina<sup>59,60</sup>, um Ergebnisse einer Vergiftungsepisode aus Taiwan<sup>61,62</sup>, sowie um zwei Kohorten aus den Niederlanden<sup>63,64</sup>. Obwohl in all diesen Untersuchungen nachteilige Wirkungen einer frühen PCB-Exposition auf die neurologische oder die kognitive Entwicklung beschrieben wurden, ist die Befundlage hinsichtlich wichtiger Ergebnisaspekte, insbesondere hinsichtlich des Spektrums und der Persistenz beobachteter Defizite keineswegs konsistent<sup>65</sup>.

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

Neben der Neurotoxizität der PCB findet neuerdings ihr Potential zur Interaktion mit dem Endokrinsystem hervorgehobene Beachtung<sup>70</sup>. Neben Wirkungen auf Schilddrüsenhormone, die als mögliche Grundlage für die entwicklungsbezogene Neurotoxizität der PCB diskutiert werden, sind offensichtlich auch Interaktionen mit Sexualsteroiden von besonderer Bedeutung. In neuen tierexperimentellen Untersuchungen unserer Gruppe, die von Lilienthal und Mitarbeitern, im Rahmen eines PUG-geförderten Vorhabens (Projekt Umwelt und Gesundheit des Landes Baden-Württemberg, Anm. d. Verf.) durchgeführt wurden, konnten prägnante,

*persistierende antiandrogene PCB-Wirkungen hormonell und im Verhalten an Ratten nachgewiesen werden<sup>71</sup>. Vergleichbare Befunde liegen im Humanbereich nur sehr begrenzt vor. Eine der wenigen diesbezüglichen Befunde sind Ergebnisse aus der Taiwan-Studie. Hier konnte gezeigt werden, dass in einem Matrizen-Test relativ zu gematchten Kontrollkindern PCB-exponierte Jungen erheblich stärker beeinträchtigt waren als PCB-exponierte Mädchen. Dieser Befund wird von den Autoren als Hinweis auf östrogene bzw. antiandrogene PCB-Wirkung während der frühen Hirnreifung gedeutet. Weitere (schwache) Hinweise auf Interaktionen von PCBs mit Sexualsteroiden sind die in der Taiwan-Kohorte beschriebene verkürzte Penislänge der exponierten Jungen, sowie die von Lanting<sup>66</sup> beschriebene positive Assoziation zwischen Volumen und Fettgehalt der Muttermilch und der mütterlichen PCB-Belastung.“*

#### **Bewertung:**

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

#### **2.5 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse zur Beeinträchtigung der menschlichen Gesundheit**

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

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

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

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

Die Studie von Rösch<sup>22</sup> hat gezeigt, wie wichtig ein nationales Fehlbildungsregister für Neugeborene ist, das qualitätskontrolliert und detailliert Fehlbildungen erfasst. Durch ein Monitoring in einer frühen Phase des Lebens sind möglicherweise verursachende Umweltexpositionen am ehesten zu erfassen.

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

#### ***3.1 Beeinträchtigung aquatischer Ökosysteme***

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

##### **Wirbellose:**

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

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

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

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

Die stark bedrohten Bestände der Wellhornschncke (*Buccinum undatum*) in der Nordsee<sup>77</sup>, die vorwiegend im Sediment der offenen See vorkommen, scheinen sich in Folge der Beschränkung des Gebrauchs von Organozinnverbindungen wieder langsam zu erholen<sup>78</sup>. Für diese Art liegt der niedrigste NOEC für die Reproduktion bei 8,3 ng TBT/l (gemessen über 8 Monate an der Ausbildung von Imposex)<sup>79</sup>.

Auf der Grundlage der konzeptionellen Vorgaben zur Ableitung von Qualitätsnormen anhand des Vorschlages für eine Wasserrahmenrichtlinie der EU wurde nach Bewertung der vorliegenden ökotoxikologischen Wirkdaten die Zielvorgabe zum Schutz der aquatischen Lebensgemeinschaften vor Beeinträchtigungen durch Tributylzinnverbindungen auf 0,1 ng/l, bezogen auf das Tributylzinnkation, festgelegt<sup>80</sup>.

Proben von *Nucella lapillus* mit deutlich ausgeprägtem Imposex aus norwegischen Küstengewässern aus den Jahren 1993-1995 enthielten 48-1096 ng Sn/g TS. Auch hier ergab sich eine direkte Korrelation zwischen TBT-Gehalten im Körper und dem Ausmaß von Imposexstadien, der NOEC-Wert, bei dem keine Fehlentwicklungen mehr festgestellt wurden, lag unterhalb der Nachweisgrenze von 7 ng Sn/g TS und wurde graphisch bei etwa 4 ng Sn/g TS angesetzt<sup>81</sup>.

Weltweit sind von diesem Phänomen mehr als 70 marine Arten betroffen<sup>82</sup>.

### **Zusammenfassung:**

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

### **Wirbeltiere:**

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

Organismen, die durch externe östrogene Stimuli zur Induktion der Vitellogenese veranlasst werden, weisen jedoch mehr oder weniger ausgeprägte negative Effekte auf. Dazu gehören u. a. Verschiebungen des Steroidstoffwechsels, atrophische Lebern, verzögertes Hodenwachstum mit häufiger auftretenden Eizellen (Ovotestis) bei juvenilen und adulten Männchen, sowie Störungen der Gametenentwicklung verbunden mit verminderter Reproduktionserfolg<sup>84,85,86</sup>. Da den männlichen Organismen die notwendigen Zielorgane für das Vitellogenin fehlen, verbleibt es lange Zeit im Blut, was zu Nierenschäden und Kalziummangel führen kann. Darüber hinaus wird durch die außerhalb der normalen Entwicklung ablaufende Biosynthese, insbesondere bei hohem Angebot an östrogenen Stimulantien, sowohl der Energie- als auch der übrige Hormonhaushalt des Körpers stark gestört<sup>87,88,89,90</sup>. Bei weiblichen Tieren führt ein Überangebot an Östrogenen und östrogen wirkenden Stoffen zu Frühreife und Entwicklungsstörungen bei den Ovarien und Eizellen verbunden mit reduziertem Schlupferfolg der Eier<sup>91</sup>.

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

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

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

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

Bei der Untersuchung zum Geschlechtsverhältnis und zur Gonadenstruktur von Rotaugen (*Rutilus rutilus*) und Flussbarschen (*Perca fluviatilis*) aus Spree - und Havelgewässern im gleichen Jahr konnten wiederum keine von der Norm abweichenden Ergebnisse festgestellt werden<sup>95</sup>.

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

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

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

**Zusammenfassung:**

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

### ***3.2 Vorkommen hormonell wirksamer Stoffe in Gewässern***

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

Folgende Stoffe scheinen eine besonders hohe Relevanz zu haben:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Darüber hinaus wurden organische Zinnverbindungen in Wasser und Sediment ausgewählter Fließgewässer gemessen<sup>103</sup>. In Elbe, Mulde und Rhein traten erhebliche Konzentrationen auf. Die Sedimentkonzentrationen für die auffälligsten Probenahmeflächen der Flüsse sind in Tabelle 3 aufgeführt. Für TTBT zeichnet sich ein Trend zu niedrigeren Konzentrationen zwischen 1994 und 1996 ab, wogegen die Konzentrationen von TBT und TPhT nahezu unverändert blieben. Für die wässrige Phase liegen nur vereinzelt Daten vor. Für die Probenahmestelle Ems-Herbrum lag die Spannbreite der TBT-Konzentrationen 1996 zwischen < 0,002 und 0,002 µg/l. Bedenklich dabei ist, dass das Maximum von 2 ng/l die Zielvorgabe für das Schutzgut aquatische Lebensgemeinschaften 20fach überschreitet.

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

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

Aus dem marinen Bereich wurden von der Umweltdatenbank des Bundes Blasentang (*Fucus vesiculosus*), Miesmuschel (*Mytilus edulis*), Aalmutter (*Zoarces viviparus*) und Eier der Silbermöwe (*Larus argentatus*) von Probenahmeflächen des Nord- und Ostseeküstenbereichs auf zinnorganische Verbindungen im Rahmen eines F+E-Vorhabens<sup>102</sup> untersucht (Tab. 3 und 4). Es wurden erhöhte Gehalte von Tributylzinn (TBT), Dibutylzinn (DBT), Monobutylzinn (MBT), Diphenylzinn (DPhT), und Triphenylzinn (TPhT) gefunden. Die Gehalte an Tetrabutylzinn (TTBT), Monooctylzinn (MOT), Dioctylzinn (DOT) und Tricyclohexylzinn (TCxT) lagen überwiegend unter der Bestimmungsgrenze. In den Tabellen 4 und 5 sind nur die Gehalte in Miesmuscheln und Aalmuttermuskulatur aufgeführt, da Silbermöweneier und Blasentang relativ geringe Gehalte an Organozinnverbindungen aufwiesen.

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

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

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

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

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

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

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

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

- Bisphenol A

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

- Phthalsäureester

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

- $\gamma$ -HCH

Eine Folgestudie ergab eine Stimulierung der Vitellogeninsynthese bei juvenilen Fischen durch  $\gamma$ -HCH bei Konzentrationen ab 0,1 mg/l bzw. ab 0,18 mg/l<sup>106</sup>. Die im LAWA-Messnetz ermittelte Maximalkonzentration in den Jahren 1993 - 1996 lag bei 0,6  $\mu\text{g/l}$ <sup>107</sup>. Die Zielvorgabe der IKSR für  $\gamma$ -HCH liegt bei 0,1  $\mu\text{g/l}$ , die toxische Wirksamkeit dieses Stoffes gegenüber Wasserorganismen ist nach dem bisherigen Kenntnisstand allerdings höher als die endokrine Wirksamkeit<sup>108</sup>.

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

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

## **4. Hormonell wirksame Umweltchemikalien und Möglichkeiten zu ihrer Identifizierung**

### ***4.1 Prüfverfahren zur Feststellung hormoneller Wirksamkeit***

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bei Säugetieren:

Subakute Toxizität (28 Tage Exposition)

Subchronische Toxizität (90 Tage Exposition)

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

Mehrgenerationen-Studie

Teratogenitätstest an 2 Tierarten

Bei Vögeln:

Reproduktionsstudie an Wachteln

Bei Fischen:

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

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

Bei aquatischen Invertebraten:

Daphnienreproduktionstest

Sedimentorganismentest mit Chironomiden (Larvalentwicklung)

Bei terrestrischen Invertebraten:

*Aleochara bilineata* (Kurzflügelkäfer): Reproduktion

*Aphidius rhopalosiphi* (Blattlaus-parasitierende Wespe): Reproduktion

*Chrysoperla carnea* (Grüne Florfliege): Fertilität

*Coccinella septempunctata* (Marienkäfer): Fertilität

*Folsomia candida* (Springschwanz): Reproduktion

*Poecilus cupreus* Larventest (Kupferiger Schulterläufer): Larvenentwicklung

*Syrphus corollae* (Schwebfliege): Fertilität

*Trichogramma cacoeciae* (Erzwespe): Parasitierungsleistung und Fertilität

*Typhlodromus pyri* (Raubmilbe): Fekundität und Fertilität

*Eisenia foetida* (Kompostwurm): Reproduktion

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

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

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

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

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

#### **4.2 Hormonell wirksame Umweltchemikalien**

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

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

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

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

**Tabelle 6: Hormonell wirksame Stoffe hoher Priorität**

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

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

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

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

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

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

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

**Tabelle 8**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Es gibt Hinweise, dass Konzentrations-(Dosis-)Wirkungs-Beziehungen bei hormonellen Effekten nicht immer monoton steigend sind, d. h. unterhalb eines Bereiches ohne Wirkung treten wiederum Effekte auf (U-Form). Derartige Beziehungen werden in der Pharmakologie zuweilen beobachtet. Allerdings existieren bisher nur wenige Daten, die diese Art einer Chemikalienwirkung belegen. Es wird vermutet, dass solche Kurven multiple Wirkungsmechanismen wie Homöostase oder die Aktivierung von kompensatorischen oder schützenden Reaktionen zugrunde liegen.<sup>112</sup> Schilddrüsenaktive Wirkungen von TCDD und die östrogene Aktivität von Bisphenol A können hier als Beispiele für derartige Dosis-Wirkungskurven genannt werden.
- Synergistische Wirkungen, d. h. mehr als additive, sich gegenseitig verstärkende Wirkungen könnten bei hormonell wirksamen Stoffen verbreitet sein. Nach dem Widerruf von Mc Lachlan<sup>113</sup> gibt es allerdings keine stichhaltigen Hinweise, dass hormonelle Wirkungen sich hierin signifikant von anderen Wirkungen unterscheiden. Additive Wirkungen sind beim Vorliegen gleicher Wirkmechanismen allerdings wahrscheinlich, was bedeutet, dass Stoffe auch unterhalb ihrer individuellen Schwellendosis einen Beitrag zur Gesamtwirkung leisten können.

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

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

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

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

#### 4.3 ***Hormon-Arzneimittel***

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

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

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

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

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

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

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

#### 4.4 *Phytoöstrogene*

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

Von einigen Phytoöstrogenen, z. B. Isoflavonen, ist bekannt, dass sie eine antikanzerogene und damit für die Gesundheit positive Wirkung haben. Wenig wusste man bisher über die Auswirkungen einer Humanexposition durch Nahrungsaufnahme von Phytoöstrogenen wie Coumestrol oder Genistein während kritischer Phasen der prä- und perinatalen Entwicklung und während der Kindheit. In einer neueren Studie<sup>118</sup> hat sich nun gezeigt, dass Söhne von Frauen, die sich während der Schwangerschaft vegetarisch ernährten, ein fünffach höheres Risiko einer genitalen Fehlbildung hatten als Söhne von Frauen mit einer gemischten Ernährungsweise. Die Autoren sehen durch diesen Befund die These gestützt, dass

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 5. Maßnahmen

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

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

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

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

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

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

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

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

## 5.2 *Stoffbezogene Maßnahmen*

### 5.2.1 Pestizide und Biozide

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

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

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

### 5.2.2 Arzneimittel

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

### 5.2.3 Industriechemikalien

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

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

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

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

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

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

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

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

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

In den letzten Jahren wurde in der wissenschaftlichen Öffentlichkeit teilweise erbittert darüber diskutiert, ob die von der Arbeitsgruppe vom Saal gefundenen Niedrigdosiseffekte von *Bisphenol A* (verfrühte Pubertät, verringerte Spermaproduktion, Vergrößerung der Prostata, verändertes Verhalten von Mäusen) im Bereich weniger µg/kg KGW so verlässlich sind, dass eine Risikobewertung auf ihnen aufgebaut werden kann.<sup>20,123,124,125</sup> Die Arbeitsgruppe von Ibrahim Chahoud am Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie der FU Berlin<sup>126,127</sup> sowie eine US-Forschungsgruppe<sup>128</sup> konnten inzwischen ebenfalls bei Ratten Effekte im Niedrigdosisbereich (20 bis 100 µg/kg KGW) bei männlichen und weiblichen Nachkommen zeigen. Versuche von Oehlmann mit Vorderkiemenschnecken der Art *Marisa cornuarietis* ergaben Hinweise auf Effekte bei der ungewöhnlich niedrigen Konzentration von unter 1 µg/l.<sup>129</sup> Große Unsicherheiten bestehen auch im Hinblick auf die Exposition. Die von den Herstellern erhältlichen Angaben ergeben kein geschlossenes Bild, wo dieser Stoff verwendet/emittiert wird und welche Risiken damit verbunden sind. Der vorliegende europäische Risikoberichtsentwurf von UK zeigt bereits Umweltrisiken und Handlungsbedarf in einigen Verwendungsbereichen auf. In Gesprächen mit der Industrie hat das Umweltbundesamt das Expositionsmuster von Bisphenol A näher untersucht. Hierbei wurden insbesondere die Verwendungen in Thermopapier sowie als Zusatzstoff in PVC (Antioxidans/Inhibitor) als kritisch erfasst. Die von der europäischen PVC-Industrie verkündete Selbstverpflichtung von März 2000 umfasst keine Zusagen im Hinblick auf Bisphenol A. Weiterhin werden Verwendungen in der Landwirtschaft geprüft, da der Stoff in Gülle gefunden wurde. Dieser Befund wird allerdings noch überprüft. In Bezug auf diesen bereits seit Jahren in der Diskussion befindlichen Stoff wird empfohlen:

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

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

## 6. Literature

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

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

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

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

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

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

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

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



# **Sustainable and Precautionary Risk Assessment and Risk Management of Chemicals**

**Part I: New Strategies for the Ecological Risk  
Assessment and Risk Management of Substances**

# New Strategies for the Ecological Risk Assessment and Risk Management of Substances

Presented by: Jan Ahlers, Tessa Beulshausen, Thomas Bigalke, Hans-Hermann Eggers, Andreas Gies, Petra Greiner, Karl-Otto Henseling, Bernd Mehlhorn, Harald Merkel, Inge Paulini, Klaus Steinhäuser, Hans-Christian Stolzenberg, Kirsten Vormann, Suzanne Wiandt

<u>Contents</u>	<u>page</u>
1. Principles	3
2. Substance-based targets for certain environmental media: the necessity and options for their implementation	11
3. Options for more efficient risk assessment and risk reduction of chemicals legislation considering precaution and sustainability	17
3.1 Description and criticism of current procedures	17
3.2 Options for precautionary and efficient management of existing substances	19
• Shifting the burden of proof: more responsibility for industry	19
• Risk assessment and risk management	20
• Removing existing deficits in collecting exposure data	22
• Making risk assessment flexible - targeted risk assessment	23
• Effective risk management measures for substances with certain inherent properties	24
• Substance grouping	25
• Substituting hazardous with less hazardous substances	25
• Stricter time frames for risk assessment and appropriate responses to failure to meet deadlines	26
• More information from manufacturers for substance users	26
• Scrutinising existing structures and instruments	27
• Further measures not addressed in the Council of Ministers' conclusions	27
3.3 Options for an precautionary and efficient management of new substances	28
3.4 International activities beyond the EU	30
3.5 Final note	31
4. Assessment of and acting on substance flows	32

## 1. Principles

At the 1992 UN Conference on the Environment and Development in Rio de Janeiro, over 170 nations agreed upon the environmental policy ideal of sustainable – and therefore environmentally sound – development. Borrowing from the 1987 Brundtland Commission, the Enquete Commission of the 12<sup>th</sup> Bundestag, "Protecting Humans and the Environment", described the ideal as the aim of producing development which meets the needs of the living people, without endangering the well-being of future generations.

Sustainability is intimately related to the precautionary principle. As early as 1986, six years before the Rio Conference, the German government's "Guidelines of Precautionary Environmental Care" clearly stated the link between precaution and a sustainable future.

Herein, the precautionary principle involves three components:

- eliminating concrete environmental hazards ("danger prevention"),
- avoiding or reducing risks to the environment in advance ("risk prevention"),
- acting to shape our environment in the future, in particular to protect and improve the fundamental basis for life ("care for the future").

*Risk prevention* entails considering even those possibilities for harm "which cannot be ruled out, but where current information neither confirms nor denies certain causal relationships, and there is therefore no hazard, but only a suspicion or cause for concern." *Care for the future* is best described as "developing environmentally sound production processes and products, preventing – or at least avoiding as far as possible – emissions of pollutants at their source".

The importance of the precautionary principle is also emphasised in EU treaties, for example in Article 174 par. 2 of the Amsterdam Treaty: "Community policy on the environment shall aim at a high level of protection taking into account the diversity of situations in the various regions of the Community. It shall be based on the precautionary principle and on the principles that preventive action should be taken,

that environmental damage should as a priority be rectified at source and that the polluter should pay."

The European Commission published a communication on 2<sup>nd</sup> February 2000 on the precautionary principle (COM 2000 (1)), explaining how the principle, which applies not only to the environment but also to human, animal and plant health, is to be put into practice in risk assessment and risk management, and how it should not be used arbitrarily as a pretext for protectionist measures. However, the communication has significant deficits. In particular, the principle is only held applicable to risk assessments where scientific information on identified risks is inconclusive. The aspect of precautionary, proactive prevention of pollution (care for the future) is more or less ignored. Measures taken on the basis of the precautionary principle are generally intended to be temporary in order to be adapted according to new knowledge, and they should be subject to a cost-benefit analysis, including socio-economic considerations. During its meeting in Nice on 7. – 9. December 2000, the European Council explicitly confirmed the position of the Commission in its conclusions.

A look at legal risk assessment for chemicals confirms that it has remained almost exclusively at the level of averting concrete hazards ("danger prevention"). Van der Kolk, responsible for assessing existing substances in the Netherlands, highlighted this deficit at an EU workshop on "Industrial Chemicals: Burden of the Past, Challenge for the Future" on 24<sup>th</sup>/25<sup>th</sup> February 1999 in Brussels with the following:

- "- Rio Declaration: Where there are threats of serious or irreversible damage, lack of full scientific certainty shall not be used as a reason for postponing cost-effective measures to prevent environmental degradation.
- EU practice: Where there is lack of scientific certainty of serious or irreversible damage, even cost-effective measures will be postponed."

This dilemma becomes especially clear in the case of existing substances. Since 1994, only 41 substances have been technically evaluated in the European Existing Substances Programme, while the EU directive on existing substances 793/93 lists c. 2600 chemicals with high production volumes, and the EINECS list, which contains

all substances produced and used before 1981, contains over 100,000 entries. The reasons that even high-priority substances require so long are twofold: firstly, the procedures themselves are complicated; secondly, a high level of scientific certainty is required to justify risk reduction measures. For this reason, a debate on reorienting chemicals policy is underway in Europe, with environmental groups and many Member States demanding greater efficiency and more weight to be given to the precautionary principle. The conclusions on chemicals policy reached by the EU Council of Ministers on 24<sup>th</sup> June 1999 point in this direction (see chapter 3).

However, regulations for specific media, e.g. the German Water Management Act or the Federal Immission Control Act, provide a predominantly emission-based framework for action on substances, more or less restricted to the medium in question. The shifting of pollutants from one medium into another is prevented, in principle and frequently also in practice. However, executive regulations do not generally achieve this consistently. For example, § 3 (2) of the Waste Water Ordinance provides that no processes be used which simply shift pollution to other media, such as to air or to soil, where there is a better technology available. However, the sector specific appendices in the ordinance do not provide quantitative requirements for air emissions caused by waste water treatment. In addition, the regulatory approach is restricted to point sources, and generally fails to consider discharges from diffuse sources. Substance specific regulations in media-based legislation are limited to a few substances especially dangerous for the media, for example heavy metals, PCB and PAH in the Federal Soil Protection Ordinance.

The principles of precautionary environmental policy and the instruments available to the state have remained more or less the same in the last 10 to 15 years. However, economic change and increasingly more detailed scientific information make it necessary to examine whether the way precautionary environmental policy is applied to chemicals is still up to date, where state action can be made more efficient or must be toned down, and which indirect instruments for modifying behaviour should be given more weight. There have been important changes in the use of chemicals which can impact on the environment, and these must be taken into account:

- State regulation has proven successful in chemicals policy. Germany has banned the manufacture or use of a number of environmentally hazardous substances, or has introduced stringent emissions limits. These substances include persistent chemicals like DDT, PCB, pentachlorophenol, lindane and dioxins, and the bans were exceptionally successful, most now having been implemented across Europe. Concentrations measured in the environmental media in Germany today

are below those measured in the 1980s, although they now remain stable at a level which is still too high.

- Direct emissions by manufacturing and processing industry have fallen, thanks in great part to regulations for waste water, waste and exhaust gas. However, attention should now shift to diffuse pollution from products, for example plasticizers, flame retardants and residues of pharmaceuticals. Frequently, too much is asked of users and consumers, or they are given no assistance in replacing hazardous pollutants with less harmful products and processes. There are virtually no recognised procedures or guidelines for proactive environmentally sound behaviour with respect to chemicals. It is significantly harder to find the original polluter in the case of pollution from products than with direct emissions.
- Problems with substances have become more global. It cannot be expected that environmental concentrations of certain persistent or bioaccumulating substances will become negligible, although they are banned in Germany, because they are highly mobile, and therefore present a threat far from the regions where they are used. Despite a fall in concentrations of these pollutants, and after fully exploiting the possibilities for domestic action, risks to public health and the environment in Germany can often not be ruled out. For example, despite a downward trend, infants' intake of dioxins is still above the tolerable level. It can be assumed that still many substances are in use which are persistent and bioaccumulating and can be transported over great distances.
- The task of assessing substances and designing subsequent regulations has become far greater, due to the large number of substances to be covered under various rules, and also far more complex, due to standardised procedures. With the additional need to harmonise regulations across several national and EU levels, this has produced delays and inefficiency, especially in respect to existing substances (see chapter 3).
- The global dimensions of environmental problems make voluntary solutions more difficult. It is frequently impossible to gain commitments from all those involved in production and processing around the world, or to monitor compliance. Legally binding international agreements for substance regulations are therefore increasingly important.
- It has proved impracticable to examine every potential negative property of substances. The extremely limited possibilities for comprehensively examining

every relevant substance have been made abundantly clear in the recent debate on endocrinologically active chemicals in the environment, which can cause irreversible damage in organisms exposed to low concentrations at critical stages of development. It is therefore important to minimise the discharge of substances into the environment as a precaution, even where their harmful properties are not yet proven (see part II).

Moreover, environmental problems today are not primarily caused by specific pollutants or processes. A major problem rather lies in the quantities of material and energy resources consumed, and the form of this consumption. The substances a product contains are generally only a small fraction of the substances transported and consumed during its manufacture and processing. Integrated, cradle-to-grave substance flow analysis is therefore required, especially for mass products.

The 12<sup>th</sup> Enquete Commission of the German Bundestag "Protecting of man and the environment" formulated four basic rules for a sustainable precautionary management of chemicals and substances, and the corresponding Commission of the 13<sup>th</sup> Bundestag added a fifth rule, relating to public health.

To build a management of chemicals and substances oriented around the principles of sustainability and precaution, environmental quality and action targets must be set to provide actors with guidance and security. Environmental quality targets which describe the desired state of the environment can only partially be described in a general form, e.g. with respect to "hazardous" substances. For example, the Swedish parliament passed an act on "Environmental Quality Objectives" in April 1999, including a target for chemicals. "The environment must be free of anthropogenic substances and metals which represent a threat to health and biodiversity. This means that environmental concentrations of naturally occurring substances must be close to their background levels, while concentrations of substances produced by humans should be near zero." (Swedish environment ministry, June 1999).

This target reflects similar formulations in marine protection agreements (HELCOM and OSPAR), although the Swedish formulation does not specify which properties render substances dangerous to health and the environment. In its report on "Action Areas and Criteria for a Precautionary, Sustainable Substance Policy, Using the example of PVC" (in English: March 2001), the German Federal Environmental Agency (UBA) described five substance related environmental action targets as steps towards relieving the environment. These targets are presented below in a slightly changed version:

- *The irreversible discharge of persistent and bioaccumulating, or persistent and highly mobile, xenobiotics into the environment is to be avoided completely, irrespective of their toxicity. This also applies to substances whose metabolites exhibit these properties.*

Where xenobiotics remain in the environment for a long period, harmful effects can never be ruled out, even if they are as yet unknown or not fully researched. Where the substances accumulate in organisms or are highly mobile, this presents an especially high risk.

- *The irreversible discharge of xenobiotics with carcinogenic, mutagenic or reproduction toxic effects (CMR substances) into the environment is to be avoided completely. This also applies to substances whose metabolites exhibit these properties.*

These properties affect key functions in organisms and ecosystems, which thereby could be affected irreversibly.

- *The anthropogenic release of persistent and bioaccumulating, persistent and highly mobile, carcinogenic, mutagenic or reproduction toxic natural substances into the environment must not lead to an increase in geogenic or biogenic background concentration.*

This requirement corresponds to the first two, but it is impossible to reach zero pollution for naturally occurring substances.

- *The anthropogenic release of other (eco-)toxic substances (including naturally occurring substances) which do not fall into the above categories into the environment is to be reduced to the technically unavoidable level. This also applies to substances whose metabolites exhibit these properties.*

This requirement means precautionary prevention of pollution and health risks from toxic substances.

- *An increase of chemical discharges into environmental media is to be avoided, regardless of the effects known so far and other intrinsic properties, where high distribution and/or low exchangeability makes recovery practically impossible.*

This final target is a “requirement to minimise” substances not covered by the first four, and aims to reduce pollution in general, especially of the atmosphere, seas and ground water, where lower emissions do not at all or only in the long run lead to lower substance concentrations.

Persistence and bioaccumulation is a combination of properties which is increasingly being recognised as problematic in the European debate on chemicals. Regardless of the results of quantitative risk analysis (comparison of exposure and effect), such substances pose a risk, as their discharge into the environment is irreversible, they remain there for long periods and they can additionally accumulate to potentially harmful concentrations in organisms. Knowledge on harmful effects in principle can never be complete, and a biological effect frequently emerges only from long-term multigeneration studies, which are complex, and therefore seldomly conducted. When new discoveries are made, the persistence of such substances means that harmful effects cannot be eliminated for long periods. This is especially true for environmental sinks, such as the seas.

Persistence and mobility in combination also represent a particular hazard. Highly mobile substances which are persistent can spread over long distances through the atmosphere, and either affect atmospheric chemistry (e.g. CFC) or be precipitated in areas far from the source of emission (e.g. POP). High mobility in the soil or ground water is also particularly critical: if persistent substances enter aquifers, they will remain in the ground water for long periods. Contaminated ground water cannot be completely cleaned up, and this is a special problem if the source is used for drinking water, as contaminated drinking water does not meet hygienic standards irrespective of toxicologically based limit values. Two examples are methyl-t-butylether (MTBE, fuel additive) or n-phenylsulphonylsarcosin (metabolite of an anti-corrosion agent).

However, the combination of the properties high mobility and persistence, unlike persistence and bioaccumulation, has received very little attention in the European debate as yet. Apart from licensing for crop protection agents, ground water has also received little attention at all in legally based assessment of chemicals. However, in the frame of the EU risk assessment of existing substances, recently risk reduction measures for MTBE are recommended solely based on its relevance for ground and drinking water.

It should be noted that, in its most recent special report "Environment and Health – assessing the risks correctly", the German Council of Environmental Advisors (SRU) does not agree that persistence is especially important: "The council cannot accept risk assessments based solely on the nature of exposure or substance properties" (Tz. 137). This is a relatively traditional understanding of risk. More recent approaches to risk assessment, such as those of the German Scientific Council for Global Environmental Change (WBGU, annual report for 1998), which covers

properties like ubiquity, persistence and reversibility as well as the extent and likelihood of harm, are referred to, but not accepted. The SRU favours assessments which take account of the precautionary principle where little secure information is available. It obliges the state to systematically extend the knowledge on the risks and to justify precautionary measures transparently in the political process.

As in the aforementioned report of the Federal Environmental Agency (UBA) on "Action Areas and Criteria for a Precautionary Sustainable Substance Policy Using the Example of PVC", these environmental quality and action targets and the need to conserve resources mean that the following areas require action:

- *Reducing the material used for products and services*: functions in demand should be fulfilled with as little material intensity as possible.
- *Reducing consumption of natural material resources*: this should be understood as an incentive for technical progress towards conserving resources.
- *Reducing energy utilisation during product life-cycles*, in particular to minimise releases of mass pollutants such as climate gases (e.g. CO<sub>2</sub>) and acidifiers.
- *Increasing products' long-term fitness for use*: this is also a measure to minimise material flows. It concerns a product's durability and suitability for repair.
- *Improving environmentally compatible recovery options*: this concerns both a product's recyclability and the environmental compatibility of recycling methods.
- *Minimising emissions to the technically unavoidable level*: the levels and harmfulness of emissions should be minimised, and anthropogenic material flows should be separated from natural substance cycles.
- *Reducing the complexity of material flows*: this applies to the number of levels and the interdependence of technical processes, as well as risks for accidents, for example due to risk potential of intermediate products.
- *Reducing risks to prevent an overburdening of the environment with ecotoxic and toxic substances*: this applies to (eco-) toxic substances where a comparison of exposure and effect, including effects in combination, reveals a risk.

- *Developing and implementing substances with environmentally and health compatible properties:* the concept of sustainability requires the prevention of the discharge of persistent and bioaccumulating/highly mobile substances. Developing substances which are “green by design” should help in future to replace substances with a hazardous profile which are currently indispensable.

The relative importance of the abovementioned action areas will vary for different substances and substance flows, and may compete with one another. For example, for substances applied to the environment directly, such as crop protection agents, their properties and application techniques (to reduce consumption) are most important. In contrast, for substances used in closed systems, such as phosgene, the controllability of substance flows is most important.

In principle, a vertical approach which considers only single substance flows is not sufficient. What is needed is a horizontal comparison of the alternatives (including avoiding the use of the substance). Hereby the considerable gaps in our knowledge about the environmental and health effects of most chemicals in commercial use pose a serious problem. Alternatives must be sufficiently tested before their introduction, and comparative product assessments lack the necessary transparency. Our knowledge about the chemical composition of products is generally inadequate, as is the information about their areas of application.

## **2. Substance-based targets for certain environmental media: the necessity and options for their implementation**

The discharge of substances can affect different media within very different time frames. Unless they accumulate in sediment, organic substances in flowing water generally decrease relatively quickly or are transferred to other media. By halting or reducing the discharge, negative effects can be relatively rapidly and completely eliminated. In other media, particularly the marine environment and ground water, negative changes are more difficult to correct and often completely irreversible for long periods. Once a substance reaches these compartments, their poor potential for degradation means that a substance may be predictably persistent, even if tests have shown it to be principally degradable. There are also (almost) no technological methods for recovering substances from these media, once they have spread.

There are therefore especially strict precautionary requirements for these compartments in regulations and international agreements. For example, § 34

Wasserhaushaltsgesetz (Water Management Act) requires categorically that there must be "no need for concern about harmful pollution of the groundwater or any other negative change of its properties" caused by substances. This ambitious target is also expressed in the lines of the Convention for the Protection of the Marine Environment of the Northeast Atlantic (OSPAR) which call for reducing concentrations of anthropogenic substances to almost zero within one generation.

However, legislators did not directly define instruments to attain these targets. The following illustrates this "instrument gap" with the aid of the example of the implementation of the marine protection agreements.

The Commissions for the Helsinki Convention on the Protection of the Marine Environment of the Baltic Sea (HELCOM) and the Oslo and Paris Convention for the Protection of the Marine Environment of the Northeast Atlantic (OSPAR), at their meetings on 23<sup>rd</sup>–27<sup>th</sup> March 1998 in Helsinki and 20<sup>th</sup>–24<sup>th</sup> July 1998 in Sintra, decided on strategies to eliminate by the year 2020 (i.e. within one generation) discharges of substances which are hazardous, i.e. whose persistence, bioaccumulation, toxicity or ecotoxicity makes them especially problematic, or which give cause for concern for other reasons. This was also the target set by the ministerial declaration of the 4<sup>th</sup> North Sea Conference in 1995. In order to achieve these targets, substances are to be identified according to their inherent chemical properties and their incidence and discharge levels into marine waters. A still unspecified programme of action is then to reduce marine discharges, eventually eliminating them altogether, and thereby to finally reduce concentrations of naturally occurring substances to their background levels and the concentrations of industrially synthesised substances to almost zero.

A decision taken at Barcelona in 1976 calls for reducing discharges of (eco-)toxic and persistent or bioaccumulating substances which could reach the marine environment of the Mediterranean to a level which is neither harmful to humans nor the environment by 2005, with the eventual goal of eliminating them altogether.

National regulations are inadequate for implementing the marine protection agreements; EU-wide approaches are significantly more effective. However, a problem often arises in that the EU is a signatory to various marine protection agreements, including OSPAR, but is still not prepared to implement its decisions fully. An example is the foreseen regulation by the EU Commission for short-chained chlorinated paraffins within the existing substances programme. While PARCOM decision 95/1 considers it necessary to cease using this substance group in four

areas, the draft EU guideline continues to permit numerous environmentally open applications mentioned in the decision – paints, lamination, sealants, rubber, plastics and textiles. The regulation restricts itself more or less to fields of application (including some which were not mentioned by PARCOM, such as leather) where a PEC/PNEC ratio  $> 1$  has been found. The proposed measures affect the sources of more than 95 % of current total pollution. However, future shifts in the pattern of application or new applications have not been ruled out. The Environmental Committee of the European parliament on 8<sup>th</sup> January 2001 heavily criticized that the PARCOM decisions were implemented only incompletely.

The debate on reorganising EU chemicals policy brought a recognition by the Council of Ministers in Luxembourg (24<sup>th</sup> June 1998, No. 5-7) that community chemicals policy should make a major contribution to enabling the community and its Member States to comply with such international commitments, although no concrete proposals were made as to instruments or procedures for implementation.

Existing EU regulations for chemical risk assessment in the Technical Guidance Documents (TGD) currently do not contain final assessment methods for the seas. There is now a broad consensus that the PEC/PNEC model, which generally produces meaningful results for local and regional assessments in limnic and terrestrial areas, does not apply to the particular hazard situation in the seas. Above all the potential hazard from bioaccumulating and persistent substances, which accumulate in the food chain, is thereby underestimated. Therefore, the following additional aspects should be taken into consideration:

- Accumulation of hazardous substances in certain areas (sinks) of the marine environment can have unpredictable long-term effects, and would be practically irreversible.
- Remote stretches of ocean should remain untouched by anthropogenic hazardous substances, as their intrinsic value must be protected from the effects of human activity.
- The open seas cannot meaningfully be divided into separate areas within which PEC values can be calculated.

The current marine EU assessment strategy must therefore be extended, in terms of both time frame and scope. This applies especially to PBT substances (**persistent, bioaccumulating, toxic**), which remain in the environment for long periods and can accumulate in living organisms, because they can cause harmful effects long after and far away from the actual emissions. This hazard actually exists for any

environmental compartment, but is especially significant for the seas for the following reasons:

- Once such a substance has reached the open seas, emission reductions do not necessarily lead to a fall in concentrations.
- Owing to the slow reproductive cycles of many important marine species, the possible effects of chronic exposure will not be recognised until it is too late.

OSPAR and the EU Commission are currently working on a joint assessment model to take these aspects into account (Draft Summary Record DYNAMEC (2), 99/10/1, Annex 6). The proposed strategy contains three levels:

- local assessment
- regional assessment
- assessment of the open seas

At first, discharges by point sources are assessed locally, as the highest concentrations, and therefore an increased risk, is to be expected in the immediate vicinity of the source or in the nearest sink. The methodology described in the TGDs is essentially appropriate for local assessments, and may be used with few modifications: a quantitative approach (PEC/PNEC ratio) is generally practicable.

A regional assessment may become necessary where the discharges from several point sources are combined, or significant discharges are transported (atmosphere, dredged material), for example. The key step in this case is to circumscribe the marine area to be assessed. The protected region may be an especially sensitive stretch of sea, such as the tidal shallows or other coastal regions. The PNEC should then be determined on the basis of long-term test results on organisms relevant for this subcompartment. It is planned to generally apply higher safety factors when calculating PNEC values in order to account for the higher diversity of the marine fauna.

A third assessment phase will be required for PBT substances because, as explained above, a quantitative approach using the PEC/PNEC ratio would underestimate the risks. The substances' intrinsic properties create an immediate need for action where there are significant emissions into the seas: any emission sources identified (even diffuse sources) must be closed.

If this strategy can be embodied in the Technical Guidance Documents, Europe-wide implementation of the substance based goals in the marine protection agreements in the frame of the existing substance programme would become easier in the future.

The OSPAR DYNAMIC process is currently ranking substances which are potentially hazardous to marine environments according to their inherent properties and their possible discharge into the seas, in order to identify the most hazardous. Substances characterised as high-priority indicate a need for speedy action to halt further discharges into the marine environment.

Experience to date with regulating toxic and persistent substances shows that no time is to be lost, if we are to come close to the marine protection agreements' targets for 2020. It already seems too late for those especially persistent chemicals which are also highly mobile. For example, data from the German Environmental Specimen Bank show that concentrations of PCB, DDT and its metabolites in wild organisms in Germany have remained constant for many years, despite an earlier downward trend, although these substances have been banned in Europe for ten or twenty years (however, the still widespread incidence of PCB in products with a long useful life, e.g. sealants and small condensers, must be taken into account here).

To speed up measures aimed at meeting the targets in marine protection agreements, there are generally two options:

- A Council initiative could ask the EU Commission to propose a feasible EU-wide regulation (political activity).
- National legal regulations, taking into account the legislation relating to the internal market, could put the Commission under pressure to implement the decisions completely and throughout the EU (legal activity).

Since there is currently no adequate legal framework for protecting the marine environment in the EU, Member States have some room for manoeuvre in making domestic regulations, but the final and preferable goal is an Europe-wide implementation.

Discharges of hazardous substances can be reduced by bans and restrictions on their manufacture or use, as well as reducing emissions from industrial plants. The following EU legislation could function as possible instruments here:

- the EU Integrated Pollution Prevention and Control (IPPC) Directive, 96/61/EEC (sector specific recommendations for reducing emissions from plants with best available techniques, BREFs, as in the Seville process),
- EU directives on substances and products (67/548/EEC, 76/769/EEC) and the EU Existing Substances Regulation 793/93.

These instruments are not mutually exclusive, but complement one another. It should be emphasised that the IPPC Directive regulates only emissions from point sources, and not from diffuse sources like products. However, blacklists of substances whose application is not BAT within a certain sector can produce significant emission reductions, e.g. the ban on substances like mercury, chromium or organic tin compounds in cooling waters.

A complete strategy therefore contains the following options:

- Rapidly completing a marine environment assessment module to be integrated into the EU's technical guidance (the TGD), without using PEC/PNEC for the open seas, but rather basing assessment on inherent substance properties.
- Producing an assessment module for ground water, which should also aim for complete prevention of anthropogenic discharges ("near-zero concentrations"). The key substance properties are persistence and mobility.
- Making EU chemicals policy – especially on existing substances – more efficient, to implement the substance based goals in marine protection agreements quickly (see chapter 3).
- Examining the feasibility of passing national legislation to further restrict short-chained chlorinated paraffins, as proposed EU restrictions under the Existing Substance Regulation do not fully implement the PARCOM decision 95/1.
- Improved co-ordination between the departments involved in marine protection and chemicals policy implementation within the EU and within Member States.
- International monitoring programmes within the marine protection agreements can identify sources and causes of pollution, and help to justify measures and monitor their efficiency, although the difficulty in gaining representative data means the instrument must be restricted to substances with at least a potential need for regulation. Monitoring of effects (i.e. observing biological effects in sensitive marine areas, e.g. tidal shallows) may indicate further need for action.

### **3. Options for more efficient risk assessment and risk reduction of chemicals**

#### *3.1 Description and criticisms of current procedures*

The need for clear principles in chemicals assessment for existing regulations has been met at EU level by Technical Guidance Documents (TGD), which provide binding principles for assessments of *existing* and *new substances* in Member States. The basic principle for determining environmental risk for single substances is a comparison of the measured or calculated concentration of a substance in each environmental compartment (PEC) with the concentration at which no negative effects on the ecosystem are expected (PNEC). There is nonetheless a fundamental problem in that our knowledge about harmful effects will always be incomplete. Available studies, mostly acute to subchronic, do not indicate all possible effects, e.g. effects on the endocrine system (see part II). At present, the precautionary principle is only satisfied in that gaps in the data on effects are filled by high assessment factors, while missing information about exposure is compensated by assuming "realistic worst case" scenarios.

The procedure has generally proven adequate. The question remains, however, whether this procedure produces appropriate results for substances with certain problematic properties (persistence/bioaccumulation, persistence/mobility and CMR). Also, the procedure is not applicable to certain compartments, in particular the open seas or ground water (see chapter 2). In these cases, the goal should be to design regulations without a quantitative comparison of exposure and effect.

An additional problem is that the European Existing Substances Programme has, despite great efforts, succeeded in technically completing the risk assessment for only 41 substances. The key reasons for this unsatisfactory result up to now are:

- complex, contradictory, and above all incomplete data,
- the considerable efforts associated with a *comprehensive* risk assessment,
- before the assessment is concluded, the options for refining the results with additional, more precise data are fully exploited,
- the structure and complexity of the administrative procedure.

The greater difficulty in assessing existing compared to new substances is to some extent unavoidable for a number of reasons:

- Data for new substances are collected before they are marketed, depending on the production volumes. Exposure can be modelled on the basis of the substances' properties and intended use, which can generally be described unambiguously. In contrast, existing substances are produced or marketed in quantities of well over 1000 t/a. They have been in use for many years and have

numerous, frequently unknown applications. It is therefore very difficult to determine the exposure in all the relevant environmental compartments and subcompartments. Any available data from monitoring must also be included. It is also time-consuming and irritating that industry fails to provide sufficient data, especially on exposure, and that too little is generally known about emissions during down-stream use of chemicals. Detailed knowledge about such data is required in most cases, in order to identify the most significant sources of emissions and take appropriate measures to reduce them.

- In contrast to new substances, for which well-defined data on their effects are presented according to internationally agreed guidelines, the data for existing substances, from which an overall view of the threats to each environmental area has to be deducted, are generally copious, heterogeneous, frequently non-standardised and contradictory. Crucial basic data are often missing.
- While the main goal of examining new substances is to determine whether there are objections to their marketing, existing substances must be examined to determine existing risks and, where necessary, minimise them. Such reduction measures mean intervening in markets, and must therefore be well-founded.

These framework conditions require more flexible and efficient examinations for existing substances, in order to accelerate the process and introduce measures to minimise risks at an early stage.

Another serious delay is in the administrative procedure, both on national and at EU level. Within the EU Commission, the Directorate-General Environment (formerly DG XI) is responsible for the Existing Substances Regulation, but the DG Enterprise (formerly DG III) is charged with implementing risk reduction measures relevant for the internal market. In future, the DG for Consumer Policy and Protection (formerly DG XXIV) will also be involved. Collaboration is anything but smooth: in Germany, three agencies are concerned with assessments – the UBA (environment), BgVV (consumer protection and veterinary medicine) and the BAuA (occupational health and safety) – not counting the additional unit for registration at the BAuA. Furthermore, the German Administrative Ordinance on Existing Substances provides for participation by the Advisory Committee on Existing Substances (BUA). At EU level, the risk assessments are frequently discussed at Technical Meetings at the European Chemicals Bureau (ECB), and the OECD is also involved. At all levels, industry has opportunities to exert an influence or provide additional data. Any

change in the data stock necessitates a comprehensive redraft of the assessment report in most cases.

These problems have caused Germany and other EU Member States to consider urgently how the assessment process can be speeded up. The following points on EU's chemicals policy were taken up by the Council of Environmental Ministers in their conclusions on 24<sup>th</sup> June 1999, but need some refinement and concrete specification.

### *3.2 Options for precautionary and efficient management of existing substances*

The conclusions of the Council of Ministers are aimed at making assessment of existing substances more efficient. Point 18 of the conclusions affirms that the precautionary principle, the goals of sustainable development and a smooth functioning of the internal market should provide the basis for a new chemicals policy. The Environmental Ministers asked the Commission to develop a White Paper where the strategy for a future chemicals policy of the EU should be presented basing on the Council conclusions [Remark: The Commission published this White Paper at 13<sup>th</sup> February 2001].

The following points in the Ministerial Declaration are especially relevant to this discussion:

#### Shifting the burden of proof: more responsibility for industry (point 20)

The demand that industry assume more responsibility for collecting and evaluating data should be welcomed. This responsibility can be met by laying all the relevant data on the table from the outset, and not waiting until a need for regulation appears likely under the TGD. On the other hand, assessment by industry itself is counterproductive. In the experience of the UBA, it takes considerable time to uncover and eliminate the causes of implausible assessment results – namely faulty, sometimes even biased, initial parameters. The full responsibility of state authorities should nonetheless, as the Council describes, focus on the substances which a suitable priority-setting has identified as potentially seriously problematic (see point 23).

A voluntary commitment by the ICCA (the International Association of the Chemicals Industry) declares its willingness to provide basic ecotoxicological and toxicological data, including a preliminary hazard assessment, for c. 1000 high-volume

substances until 2004. German chemicals industry is participating on c. 160 substances. This OECD-co-ordinated initiative is a welcome step towards identifying substances which have an especially high potential need for regulation. However, up to now industry has not selected a single environmentally relevant substance.

In the draft German book of environmental law (UGB) drafted by an independent expert commission, § 600 UGB-KomE renews the current division of roles between authorities and producers, but it takes up the problem on p. 1450, calling for a change in the burden of proof at EU level: "It would better reflect both the precautionary principle and the polluter-pays principle if the burden of doubts as to a substance's impact on the environment or public health should fall on the creator of a potential source of hazard, rather than – even if only for a short time – on the general public."

#### Assessing and managing risks (point 21)

The goal of comprehensive scientific risk assessment is to determine whether action is required to reduce risks from substances. The EU Existing Substances Regulation 793/93, Articles 10.3 and 11, requires the rapporteurs of risk assessments for high-priority existing substances to present a risk reduction strategy. If this strategy proposes restrictions on the marketing or use of a substance, an analysis of its advantages and drawbacks and the availability of substitutes is also required.

The strategy is developed according to the EU '*Technical Guidance Document on Development of Risk Reduction Strategies*' of October 1997. The rapporteur presents the risk assessment and risk reduction reports to the EU Commission, where they form a basis for the necessary political decisions and legislative or other measures. The goal is also to structure the decision-making process better and more transparently.

Important aspects of a goal oriented linking of risk assessment and management regarding the contents as well as the organization were discussed at a conference in Bielefeld 1999: "Reforming the European Regulation of Dangerous Chemicals". (Proceedings "Risk Assessment and Risk Management of Toxic Chemicals in the European Community" (Nomos Verlagsgesellschaft Baden-Baden 1999)).

The following points are particularly important for rapidly and efficiently developing and implementing risk reduction strategies:

- Effective risk reduction strategies can only be elaborated with a thorough knowledge of the risk assessments behind them. The exposure analysis within the risk assessment must always have reduction strategies in mind, just as the development of a reduction strategy must continually refer back to the risk assessment. Both the content and authors of risk assessment and risk reduction strategy must therefore be closely interconnected.
- A comprehensive cost-benefit analysis should not generally be required. Instead, a cost-efficiency estimate should find the cheapest way to eliminate the risks determined by the risk assessment. Owing to the lack of certainty in estimating long-term environmental harm, which hardly is to monetarize, quantitative cost-benefit analyses frequently dominate the short-term economic advantages of continued use of the substance.
- In order to implement the risk reduction strategies smoothly in actual regulations, this task should fall within the competence of the Environment DG of the EU-Commission.
- If the assessment cannot be concluded within a specific timeframe, due to lack of data, a secondary assessment conclusion should come into play, to prevent the process from freezing up. It could be formulated like this: 'There is cause for concern, although the information is insufficient to determine this with certainty; preliminary risk reduction measures will be introduced; producers and importers importers have the opportunity to remove this cause for concern.'
- Applications of especially problematic substances (PBT and/or CMR) should be banned completely or only permitted if it can be demonstrated that the application is safe (e.g. substances handled in closed systems). Where certain applications cannot be substituted at short notice, these should be authorized explicitly and transition periods should be laid down. After the transition periods expire, the total ban will come into force. This has been put into practice in the EU directive 86/94/EEC on the degradability of detergents: certain non-ionic detergents (EO/PO detergents in the beverage industry and in metal processing) were initially excluded from the ban of use, despite being insufficiently biodegradable, until the transition period had expired. A similar procedure was used in the ordinance banning CFC and halons (FCKW-Halon-VV), which requires regular reports on substitution options.

- In cases where no complete ban is proposed, it must be assured that new areas of application or an expansion of permitted uses do not counteract the benefits of the original strategy. This could be achieved by requiring explicit permission for any such changes – a *de facto* permission or notification procedure.
- Involving industry more in the responsibility for risk reduction and substituting hazardous chemicals is worth considering. One practice has become established in the UK, linking voluntary commitments or binding contracts with civil law. After identifying an unacceptable risk, and therefore a need for action, a dialogue with the affected industry requires it to develop a proposal for technical solutions or substitution within a certain time. The proposed solutions are agreed between the affected manufacturers and users or their associations for a given trial period. With the support of participating industry, a regulation then comes into force, to ensure full implementation in the entire sector. This prevents free-riding by companies who counteract the voluntary agreement and seek short term financial benefits, and rewards those volunteers who develop marketable alternatives at an early stage.

#### Removing existing deficits in collecting exposure data (point 22)

Experience to date in assessing substances under the EU Existing Substances Regulation shows that deficits in determining exposure data are one of the key reasons for the EU's slowness in assessing the risk of existing substances.

The EU regulation only requires producers and importers to provide the data listed in Appendix III of 67/548/EEC, which contains little information on exposure. Only when a substance appears on a priority list the data must meet the requirements in Appendix VII A (basic requirements for new substances). However, the data provided by industry often fail even to satisfy these requirements. To identify and assess high-priority substances in future, Appendix III must be revised to require exposure data to be provided together with the IUCLID data.

A questionnaire covering the necessary exposure data for existing substances has been developed by the OECD and further developed by the EU; it is a specification and extension of Appendix VII A. Unfortunately, it is not used by all Member States. Legally requiring industry to provide complete exposure data according to the questionnaire would considerably speed up risk assessment of existing substances (see also point 23). At present, numerous time-consuming interviews with

representatives from each production location are needed to clarify which data are required, and the data must then actually be submitted.

Exposure data is particularly poor for down stream uses. The data needed for an assessment are not available to manufacturers or importers and are often extremely difficult to trace, if this is at all possible. The EU legislation must include the down stream users in future.

A product register might be a suitable aid in gathering more precise information on human exposure, the release of chemicals into the environment and substance flows than it is available today. A research project commissioned by the UBA is currently examining whether and under what circumstances to develop an European product register can be developed. In several European states, especially Scandinavian states and Switzerland, such registers already provide valuable information.

The aforementioned ICCA initiative should also provide sufficient exposure information to help speed up and improve selection of high-priority existing substances.

#### Making risk assessment flexible - targeted risk assessment (point 23)

Making risk assessment flexible must be considered together with the issues of point 22 (deficits in collecting exposure data), point 24 (measures based on inherent substance properties) and point 25 (substance grouping). A minimum of data, including meaningful exposure data, is generally needed, at least for production volumes > 1000 t/a. Only then can priorities be set reasonably and systematically. During this priority-setting, more attention should be paid to the results of other prioritising procedures, such as the OSPAR DYNAMEC list and the COMMPS list under the EU water framework directive. A series of steps, involving a basic assessment beyond priority-setting, such as generic exposure calculations or estimates based on structure-activity relationships, can reveal whether a substance requires a comprehensive risk assessment or merely a targeted risk assessment or an assessment based primarily on its inherent properties (point 24). The priority-setting could also identify the substances which pose a potential environmental threat, but where the single-substance approach of the EU existing substances regulations does not provide appropriate instruments, for example substances which consist mainly of mixtures (petroleum-derived hydrocarbons), or are discharged into the environment as unintentional by-products (polychlorinated dibenzodioxins and dibenzofuranes, or octachlorostyrene). Such chemical pollution is better controlled

with other legal instruments, such as the IPPC or the solvents directives, or with instruments still to be developed. The final selection should then contain mainly the substances for which risk reduction measures according to the Existing Chemicals Regulation are very likely to be required. It must be emphasized that at least simple regulations (e.g. labelling, workplace safety) can be introduced on the basis of basic data, without waiting for the entire assessment.

A targeted, or “tailor-made”, risk assessment is a reasonable substitute for a comprehensive risk assessment in cases where the risk is only suspected in certain areas (e.g. the workplace) or environmental media (e.g. water or soil), or where there are already sufficient risk reduction measures in place for some areas. A limited assessment could also be adequate for substances that are only intermediates, or where exposure is only expected in specific applications or sectors. Current law under § 9 par. 3 of the EU regulation does not permit to ignore aspects of an assessment simply because they are considered unimportant in a specific case. Until the regulation is suitably amended, such aspects should be mentioned briefly in reports, for formal completeness’ sake.

As shown in point 21, risk assessment and risk management interact closely with one another. An extended priority-setting and an initial assessment must first identify the key information requirements and determine where emission reduction measures will probably be necessary. The detailed assessment will then only be required for these aspects, in order to sufficiently justify the necessary measures.

Where feasible and meaningful, the extended priority-setting should also group substances with similar structures into substance groups, or those with similar applications to use clusters, and later assess them jointly (see point 25).

#### Effective risk management measures for substances with certain inherent properties (point 24)

As shown in chapter 1, substances which are both persistent and bioaccumulating/or persistent and highly mobile or which exhibit CMR properties, must be considered particularly hazardous. The action target is to avoid irreversible discharges into the environment as completely as possible. Therefore an authorization procedure for unavoidable applications would be the preferable measure to prevent exposure of humans or the environment (see point 21 and chapter 3.3). These substances should in future be subject to a simplified assessment procedure, not involving the PEC/PNEC ratio. Nevertheless, qualitative exposure data on the type of application

and quantities used, and on the emissions arising, are also required in order to take the appropriate risk reduction measures (see chapter 2). If the assessment shows that the substances meet the criteria of the UNEP POP convention, efforts should be made to have them included in this global prohibition and restriction instrument. The criteria for classifying substances as persistent, bioaccumulating and highly mobile still are to be specified in detail. If a substance is found in human or environmental samples, especially from remote areas far from the sources, there is already reason for concern. In these cases, emission reduction measures should be aimed for without requiring further tests on adverse effects.

#### Substance grouping (point 25)

Grouping of substances instead of assessing single substances separately can mean a considerable efficiency gain, during the extended priority-setting or risk assessment, or when carrying out risk reduction measures (see point 23).

Approaches can be distinguished as follows:

- Grouping substances based on structural similarity (e.g. homologous substances), QSAR techniques may be used for the extension of the data. If substances being assessed together exhibit the same type of effect, the PEC should usually relate to the total concentration of all members of the substance group.
- Use clusters of substances used for the same applications make comparative assessments possible. Much of the necessary examination of substitution issues has then already been completed when introducing risk reduction measures.

#### Substituting hazardous with less hazardous substances (point 26)

The substitution principle should be included in the discussion on risk reduction measures, and the use cluster approach also makes such a procedure possible. A strong incentive for substitution would be created if the substitution requirements under § 16 par. 2 of the Hazardous Substances Ordinance were extended to cover not only substances which are harmful for human health but also environmentally hazardous substances.

Stricter time frames for risk assessment and appropriate responses to failure to meet deadlines (point 27)

The chemicals industry's response to public pressure, in stating its willingness to provide basic data by 2004 for c. 1,000 high-volume substances to enable a preliminary assessment of potential hazard, is to be welcomed. If this deadline is not met or the data are so incomplete that the target cannot be achieved, the EU should set strictly binding deadlines, after which any substance will automatically be considered a new substance. A second stage should extend the procedure to cover existing substances with a production or sales volume > 10 t/a. If existing substances exceed the given tonnage limits in future, this is to be communicated, and the necessary data provided speedily.

More information from manufacturers for substance users (point 30)

The polluter-pays principle and especially the responsibility of the producer for its products requires that manufacturers and importers provide their clients with the necessary information. Therefore, manufacturers and importers should be required to provide the users with all the information about substances' inherent properties needed (improved safety data sheets). A note (e.g. "incompletely tested substance") should explicitly indicate whether essential basic data are unknown. Classification or labelling, in particular, must make clear whether a substance cannot be classified on the basis of performed tests or due to lack of data. This would give the user or consumer the option of selecting the least hazardous of a number of substances, when a choice exists.

Under the new Administrative Ordinance on the Classification of Water-Hazardous Substances (VwVwS), this precautionary kind of system is already in use. If basic data are not available, the official classification automatically results in the worst case possible according to whatever data is available.

Information for users and consumers about risks could be improved by lists of substances for which insufficient data has been made available or which have dangerous properties ("undesirable substances"). These lists could be regularly published, either by or in co-operation with the authorities, as has been done in Denmark and Sweden. When managing substance flows (see chapter 4), substance lists based on industrial sectors would be useful, creating a considerable incentive to use less hazardous substances (see point 26, and chapter 3.3 for "whitelists").

### Scrutinising existing structures and instruments (point 33)

As described in chapter 3.1, existing structures are too complicated, time consuming and bureaucratic, involving EU committees, the OECD and a Scientific Committee. Even if assessment standards are uniform across Europe, their application differs from state to state. The role of the central European Chemicals Bureau (ECB) in Ispra therefore needs significant enhancement. As commissioner M. Wallström explained at a CEFIC Workshop in Brussels on 6<sup>th</sup> December 1999, the EU Commission considers a central authority for risk assessment and chemicals management, possibly by expanding the ECB. Transferring competence to European institutions should be welcomed in principle. Such an agency should nevertheless genuinely save resources and improve efficiency. It should be ensured that the expertise of national authorities is exploited, as is the case when new pharmaceuticals are licensed by the central EMEA in London, for example, making use of rapporteurs from Member States and their expertise. Maintaining expertise in Member States is also necessary in order to formulate and implement ambitious national environmental targets. Up to now, it has not been clarified how the Commission wants to implement these plans.

### Further measures not addressed in the Council of Ministers' conclusions

- The Technical Guidance Document (TGD) for assessing existing and new substances is currently under revision. New scientific results need to be considered, knowledge gaps (e.g. on risks to the marine environment, see chapter 2) must be filled, and biocides included. The revision should also further develop procedures for assessing risks to ground water and the atmosphere, possibly based on the approaches already developed for crop protection agents. This would represent a significant step towards harmonising assessments, and in the medium term, procedures for industrial chemicals should be fully harmonised with assessments of crop protection agents. Moreover, integrating pharmaceuticals (and cosmetics) is especially important, as they have not as yet been subject to (adequate) environmental risk assessments.
- Classification and labelling rules should be developed further. In particular, rules for classifying terrestrial environmental hazard must be determined. The initiative to develop criteria for substances which accumulate in the food chain is to be welcomed. Harmonising classification systems and labelling, especially with the rules on transporting hazardous goods, should also be pursued further.

- It would be illusory and is not intended to wish a comprehensive risk assessment for all existing substances. This is not even realistic for the c. 3,000 high-volume chemicals. As explained above, a valid priority-setting procedure is therefore needed to identify potentially hazardous existing substances. In the long term, however, the majority of the c. 100,000 entries in the EINECS list cannot continue to enjoy a permanent production and distribution license, and it is an open secret that the majority of the substances in the list are not, or no longer on sale. The Danish environment ministry has made an interesting proposal for giving the list a "spring clean" ("A strategy for intensified efforts in the field of chemicals", January 1999): levying a charge for every substance which is still in regular use.

Since there is no legal framework for levying such a charge, levying a special charge for a further sales license in every member state would probably be the most suitable instrument. If the charge, possibly calculated according to market volume, is not paid, the substance would eventually be removed from the list and would need to be registered as a new substance in order to receive a new license.

### *3.3 Options for an efficient precautionary policy on new substances*

In contrast to existing substances, the notification procedure for new substances, with its legally required tests certainly is a "filter" for marketing new substances. The graded obligation to provide data for assessment is a relatively well-functioning system which is uniform across the EU.

The recent discussion in the EU on streamlining the procedure for new substances, by some Member States frequently justified as a way of freeing resources for assessment of existing substances, should not be allowed to lead to the provision of less information, as this could prevent possible environmental risks to be recognised in time. The resources expended on assessing new substances are so small in comparison with activities on existing substances that even a reduction would hardly lead to a significant increase in the assessment of existing substances.

The discussion on streamlining the new substances procedure was initiated primarily by SLIM, an activity under the EU Commission's Directorate-General for the Internal Market (formerly DG XV), which examined directive 67/548/EEC, on which the procedure is based, for ways of increasing efficiency. The SLIM group eventually concluded that the directive essentially fulfills its purpose in its present form. The group's proposed improvements address various areas of the directive. Some welcome proposals were, for example, to structure the directive more clearly and

reorganise Appendix 1 more effectively, and to improve data sharing. This means that, when two manufacturers from different EU Member States notify the same substance, data on the substance should be mutually transferable (as provided at a national level in Germany by the Chemicals Act), also avoiding the need for unnecessary animal experiments. However, the proposal to shift responsibility for producing risk assessments from authorities to industry itself is critical. It is not helpful, as past experience has shown that risk assessments produced by industry must be scrutinised carefully, which generally occupies authorities for just as long as a risk assessment itself. The proposal to soften data requirements for intermediate products must also be criticised, as the past has also shown how, especially in case of accidents involving intermediate products, a lack of necessary data causes problems.

As for chemicals with particularly hazardous properties (persistent/ bioaccumulating, persistent/mobile or CMR, see chapter 1), introducing a separate procedure instead of the currently used notification procedure should be considered. If a registered substance which could, if used improperly, enter the environment, exceeds certain yet to be determined thresholds, it would be necessary to immediately determine by extensive testing whether the substance has a combination of hazardous properties. A licence would then have to be granted within a predetermined period. The independent commission of experts working on the German book of environmental book of law (UGB) also suggested to "consider the community-wide introduction of an authorization procedure for certain hazardous substance groups" (UGB-KomE, p. 1450). It should be emphasised that research by the BAuA (Anmeldestelle) and by the UBA has shown that the existing data for several new substances are inadequate for a safe judgement as to whether they are persistent organic pollutants (POPs). The existing system for presenting substance tests should therefore be revised to make it possible to identify new POPs with confidence in cases where a suspicion exists. The UNEP POP convention passed on 10<sup>th</sup> December 2000 provides that new substances with POP characteristics shall be regulated with the aim of prevention by signatory parties (Articles D2 bis).

With respect the action area to developing substances with better environmental and health properties (see chapter 1), the possibilities for promoting "green chemistry" within the legal procedures for new substances should also be examined. As a first step, the substances which prove safe during the notification procedure (e.g. unclassified according to hazardous properties) should be grouped by application areas and published, along with their names and manufacturers' addresses. The BAuA has already done so for paints with respect to occupational safety. These

"whitelists" could also contain sufficiently tested existing substances which are non-hazardous. A further incentive to market new substances less hazardous for human health and the environment would be to reduce the test requirements in stages 1 and 2 of the notification procedure if favourable properties can be proven during the base stage.

### *3.4 International activities beyond the EU*

The frequent transboundary pollution by chemicals and increasing global trade require international action beyond the EU.

The OECD is an important forum for achieving consensus on chemicals management between industrialized countries. Various committees exchange information and find agreement on important issues in international chemicals management, for example globally harmonising substance classification systems or risk assessment and risk management methods. Synopses of key issues in chemicals safety form an essential basis for a consensual further development of national and European approaches. Hereby, the test guidelines programme is especially important, developing internationally agreed, valid testing procedures as a sound basis for mutual international recognition of substance data and therefore also for risk assessments. International standardisation avoids unnecessary (and in the case of animal experiments, unjustifiable) duplication of tests regarding the same hazardous property. An especially important focus of the programme is on developing procedures for testing effects on the endocrine system (see part II).

Globally, the UNEP, the WHO and the FAO are developing a series of international, legally binding agreements on chemical safety. For example, greenhouse gases like CFC and sulphur hexafluoride are regulated by the Climate Convention, and CFC and other ozone depleters in the Montreal Protocol.

The PIC Convention (prior informed consent) signed in Rotterdam in September 1998 contains a binding procedure which strictly regulates trade with particularly hazardous substances, and places obligations on states which export chemicals that are banned or heavily restricted domestically. Germany currently has ratified the convention to enable it to come into force quickly.

On 10<sup>th</sup> December 2000, the text of a global POP convention was agreed. Hereafter, a global ban - or at least strong restrictions - is planned on 12 POPs which can cause problems at great distances from their points of emission. Moreover, a procedure is included that new substances with POP characteristics shall be

regulated with the aim of prevention by the parties. In May 2001, this convention is to be signed in Stockholm.

Under the UN ECE convention on long-range transport of air pollutants (LRTAP), a POP protocol was agreed in June 1998 in Århus (Denmark), covering 16 substances. For Europe (including Eastern Europe and Central Asia) and North America, the protocol contains provisions which in parts exceed the provisions required from the POP Convention. Because of the standards already achieved in Germany, only minor adjustment is still needed for legal and formal reasons: Therefore, ratification should soon be performed to enable implementation and entry into force.

As a major industrial chemicals producer, Germany has a special responsibility in international negotiations on chemical safety. In agreement with the other EU Member States, efforts should be made to ensure that the EU continues to take a lead internationally in environmental and health safety. This is also important to guarantee Europe's competitiveness as a location for chemicals production. In particular, the precautionary principle should be anchored bindingly in international agreements (not in preambles only), and environmental conventions must not be subordinated to global trade agreements (WTO/GATT).

Promoting transfer of knowledge and technology is essential for the implementation of international chemical safety agreements, both in Central and Eastern European countries (some of whom are candidates for EU membership) and in the developing world. Some developing countries and countries with economies in transition have no management of chemicals at all, and targeted projects to support them are indispensable. One example for such a project is the GTZ project for producing a PCDD/F emissions inventory in Thailand. The new POP Convention contains provisions for financial and technical support. Therefore, it could be a suitable basis for international management of chemicals.

### *3.5 Final note*

Legal regulation of chemicals cannot be the only instrument used to ensure that chemicals are used safely and without harm to the environment. The high level of proof required for statutory regulation means that only especially hazardous substances can be regulated. In order to effectively substitute harmful substances, soft instruments to modify behaviour indirectly and informational instruments must be used. It is essential that manufacturers and users have sufficient information to be

able to choose the most environmentally sound available alternative (see the following chapter 4).

#### **4. Assessment of and acting on substance flows**

Global pollution is increasingly caused by diffuse inputs, in which products (during use and disposal) play a significant role. A wide-reaching reduction in the environmental burdens associated with products is therefore necessary, and life-cycle analysis of substance and energy flows is a crucial instrument for conserving resources and reducing pollution.

Assessing of and acting on substance flows is therefore intimately connected with environmental policy on products. A fundamental principle of integrated product policy (IPP), as formulated in the background document on product-related environmental policy for the EU meeting of environmental ministers in Weimar in 1999 (Umwelt 6/1999, Sonderteil), is "to monitor substance flows from cradle to grave". Meanwhile, the EU Commission has published a greenpaper on integrated product policy which will be a fundamental basis for further discussions.

In view of the variety and rapid change in the cradle-to-grave substance flows caused by production and products, from substance extraction until disposal, monitoring them can be a function of the state only to a very limited extent. The state must directly regulate hazardous substances using chemicals legislation, but problems with overexploitation of resources, for example, or creeping accumulation of hazardous substances in the environment, can only be solved to with non-legal instruments. Most appropriate are instruments for indirectly modifying behaviour and instruments for self-regulation.

The necessary information about chemicals and less polluting alternative chemicals or technical solutions is often available (only) to private actors, who should, mostly on their own initiative, use the information in environmental management of companies, substance flow management across companies, and voluntarily pass it on to consumers and other users, in quality control, product labelling or eco-labelling, for example.

The key to a precautionary, sustainable development lies in innovation which systematically includes the environment in planning, developing and designing products. This kind of innovation requires transparent transfer of information and the

participation of customers and users. The UBA wants to encourage innovation with the handbook ("Was ist Ecodesign?").

Innovation alliances between actors are required to realise potential for environmental innovation throughout a product's life-cycle and to manage substance flows between companies. Depending on the task in hand, these actors may include research institutes, user groups, consumer associations, environmental groups and trades unions, as well as companies in the substance chain (see the UBA publication "Sustainable Germany", 1997).

A decisive factor in the success of environmental innovation in products and services is knowledge about the environmental importance of the materials and auxiliary substances involved in their production. Based on a description of the desired function, the most resource efficient and low pollution variant can be identified, a process assisted significantly by life-cycle and product line assessments.

There is frequently a wide range of substances to choose from for a specific purpose (e.g. auxiliary agents for textiles), but users are frequently inadequately informed about their impact on the environment or human health. Classification schemes are an appropriate instrument for producing and communicating information for users about the relevant properties of substances or preparations. The UBA has taken up the suggestions by the Enquete Commission on protecting the environment and human health for a classification system for textile auxiliary agents, and commissioned a study to devise a procedure for studying and classifying them ("Konzipierung eines Verfahrens zur Erfassung und Klassifizierung von Textilhilfsmitteln", FKZ 109 01 210). As a result of this work and the pressure it exerted, the chemicals industry, represented by the association for textile and leather auxiliary agents, tanning agents and detergents' raw materials producers (TEGEWA), undertook a voluntary commitment on classifying auxiliary textile agents by their significance for water quality "Selbstverpflichtung zur Klassifizierung von Textilhilfsmitteln (THM) nach ihrer Gewässerrelevanz" in November 1997. They describe a model for classifying the agents which corresponds only in part to the ideas of the UBA. In March 1999, the association presented its first report, grouping the number and quantity of agents in use in Germany in three waste water classes.

The user's guide to requirements for the input of chemicals into water ("Anforderungen an Stoffeinträge in Gewässer - Hinweise für Anwender", UBA-Texte 60/99) had a similar aim, providing the users of chemicals with notes towards a

comparative risk assessment, enabling them to find an environmentally sound process or product.

Because of the fundamental importance of information on the composition and properties of chemical products to environmentally compatible innovation, the question should be examined whether classifying them for other areas of use is also meaningful. As well as classification schemes, "whitelists" are also a way of providing a rapid overview of green alternatives in certain areas of application.

A variety of requirements on products is deducted from the topic indoor air quality, an important area of public health. The German government's 1992 plan for improving indoor air quality contains a detailed examination of possible sources of indoor air pollution, as well as concrete proposals to reduce them. The main goal of the plan is to eliminate, or to permanently reduce, the sources of pollution, which can only be achieved with precautionary measures. Product requirements are especially important, in particular for building materials used indoors, such as paints and varnishes, adhesives, plaster, sealants, putty, grout, preservatives for buildings and furnishing.

In designing and awarding eco-labels, systematic knowledge of the environmental properties of products is also essential, and there are certainly ways of guaranteeing confidentiality for data which are important for competition. The procedure for examining applications for the eco-label for low-pollutant paints demonstrates that this is possible and practical. The LAMBDA database, developed for the UBA, collects, processes and maintains all the data on raw materials, chemical ingredients and addresses needed for the assessment and for processing the application itself. The database guarantees a high level of security.

Assessment of and action on substance flows do not focus primarily on the relative environmental soundness of specific chemicals used in a product. Instead they examine its function, and how this function can be fulfilled with a minimum impact on the environment. The following illustrates the procedure with the example of flame retardants.

Fire damage is among the most serious and far-reaching, and humans has long been trying to reduce the risk of fire. One possibility is to modify flammable materials by adding flame retardants, making them less flammable. Three lines of development in the second half of the twentieth century made this measure for fire safety increasingly important. Firstly, the advent of plastics brought more and more

flammable articles onto the market. Secondly, the spread of electrical and electronic equipment meant that these materials were increasingly used in equipment where a malfunction brought a high fire risk (short circuits, etc.) with it. Thirdly, the chemicals industry greatly extended the range of flame retardants, in particular with the development of organohalogen compounds. The insurance companies and the emergence of technical regulations, e.g. CEN or CENELEC, also encouraged the use of flame retardants in products.

Today, flame retardants based on various kinds of chemicals are manufactured and used:

- *Inorganic flame retardants*: boron, aluminium, antimony, molybdenum or magnesium compounds; inorganic phosphates, elemental (red) phosphorous
- *Organic flame retardants*:
  - a. *Organohalogen flame retardants*: brominated compounds (e.g. polybrominated diphenylethers and biphenyls), chlorinated phosphorous compounds (e.g. tris-(2-chlorethyl)phosphate) or phosphor free chlorinated compounds (e.g. chloroparaffins)
  - b. *Halogen free organic flame retardants*: phosphor (e. g. triaryl phosphates), or nitrogen compounds (e. g. melamine and its derivatives)

These groups of substances cover a large number of individual chemicals - global turnover in the flame retardant market in 1992 was c. 610,000 t/a, about 90,000 t/a in Germany alone, even ignoring substance flows in import/export. In general, organohalogen flame retardants have a greater potential health and environmental hazard than the majority of inorganic products and products free of halogens.

Polybrominated diphenylethers (PBDE) are an important group of substances which is currently heavily and intensely discussed. Persistency is a characteristic of PBDE and, as lipophiles, they have a great potential for geoaccumulation. The question of whether highly brominated members of the group can be debrominated to produce more toxic and bioaccumulating compounds cannot as yet be answered with certainty. The overall goal should be to achieve a ban of the production and use of these persistent xenobiotic substances in the EU in the medium term. It is to be expected that, regardless of the agreed short-term goal of rapidly substituting pentabromodiphenylether, an EU-wide ban on the use of the entire substance group will be hard to achieve. Another approach might be the planned ban on using all polybrominated biphenyls and diphenylethers in the envisaged EU directive on electronic scrap. However, it seems very likely that this directive will be linked to the

results of the risk assessments for existing substances according to the Existing Chemicals Regulation.

The type and extent of flame retardant use is crucially influenced by the basic fire safety philosophy, society's acceptance and weighting of safety risks and the inherent properties of the materials. The legitimate desire to reduce the risk of fire as far as possible has long obscured the concurrent increased risks for public health and the environment. The majority of organohalogen flame retardants in particular, is a group with a high potential of toxicity for humans and the environment, persistence and bioaccumulation. The use of flame retardants on computer keyboards is an example of excessive and unnecessary fire safety: devoid of a high voltage power supply, keyboards present as little fire risk in themselves as the papers and other office materials lying next to them.

A strategy to reduce the health and environmental risks caused by hazardous flame retardants should therefore approach less the substitution of the individual chemicals rather than the basic issue of fire safety measures which are neutral to the environment and human health. In an R&D project on product chain controlling ("Stoffflüsse ausgewählter umweltrelevanter chemischer Stoffe: Produktlinien-Controlling", UBA-Texte 80/96), these broader issues were taken up in an examination of alternatives to flame retardants in personal computers and automobiles, which fell into the following basic types:

- *Using non-flammable materials*: merely substituting flammable with non-flammable materials, e.g. plastic with ceramic circuit boards, can render the use of flame retardants irrelevant.
- *Preventing fire risk by improving design*: Increasing the distances between possible flashpoints and flammable materials may be sufficient.
- *Scrutinising fire safety regulations*: Are existing fire safety regulations genuinely justified, when the risk of fire is weighed against the risks associated with flame retardant chemicals (e.g. keyboards)?
- *Substituting hazardous flame retardants* with products that have less impact on the environment and human health.

In the aforementioned report, these alternative fire safety measures were discussed with important actors in computer and car seat producing industry, to give an impetus to innovations in these directions. It emerged clearly that decisions on environmental innovation require a more or less safe estimate of the future directions in the requirements for handling products and chemicals.

The UBA has commissioned a further R&D project, which is currently working on principles for assessing the merits of substituting flame retardants. The goal is to provide robust information on the major areas of flame retardant use, assess the (eco-)toxicity of selected chemicals and examine options for replacing critical substances.

Similar procedures could be applied to every other environmentally significant substance group, application or technique. Providing information and assessment principles is essential, both for drafting chemicals policy action and to support substance flow management by economic actors. A flexible mixture of instruments, adapted to suit each specific situation is generally required.

In order to take more account of the precautionary principle and sustainability in chemicals and product management measures based on substance flows, the UBA considers the following measures urgently necessary:

- Improving the provision - by industry, associations and authorities - of public and consumer information on the risks of chemicals.
- Optimising the transfer of knowledge with legally based duties for manufacturers and importers.
- Extending the substitution requirement under § 16 par. 2 of the Hazardous Substances Ordinance to cover environmental risks as well as health risks (at present only health risks are covered) to provide an incentive to use substitutes which pose less risk to the environment.
- Extending labelling requirements to include declaring certain product ingredients, e.g. additives in plastics.
- Substance flow analyses of important economic sectors, in order to provide users and consumers with the essential information they need in order to develop less polluting and more resource efficient products and processes.
- Updating the criteria for eco-labelling with a comprehensive, uniform treatment of the issues related with the risks of ingredients, to provide better consumer information.

- Further methodological development of the LCA impact categories for human health and ecotoxicity, to assist product optimisation and comparative advertising.
- Developing comparative risk assessment schemes for users of chemicals:
  - Sector specific classification systems for critical product groups
  - Voluntary commitments by industrial sectors to develop comparative risk assessment procedures (as in the textiles industry)
  - Promoting environmental management systems to reinforce environmentally responsible company practice
  - Financial aid for users of products and processes which pose less risk for human health and the environment.
- Subsidies and research funding for the development of chemicals and processes which pose less risk on the environment and human health ("green chemistry").
- Greater integration of environmental requirements - including those on chemicals - in product standards, e.g. for building products (in standards of CEN/CENELEC). Conversely, scrutinising product standards which encourage the use of hazardous chemicals (e.g. brominated fire retardants).
- Consistent consideration of criteria based on environmental and human health issues by the public sector when purchasing and awarding contracts.

# **Sustainable and Precautionary Risk Assessment and Risk Management of Chemicals**

Part II: Chemicals in the Environment which Interfere with the Endocrine Systems of Humans and Wildlife

# Chemicals in the Environment which Interfere with the Endocrine Systems of Humans and Wildlife

## – Pollution, Effects, Control Strategies –

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

<u>Contents</u>	<u>page</u>
1. Introduction	3
2. Assessing existing knowledge on detriments to human health	4
2.1 Male reproductive functions	5
2.1.1 Sperm quality	5
2.1.2 Testicular cancer	8
2.1.3 Prostate cancer	10
2.1.4 Malformation in male genitals	11
2.2 Female health	12
2.2.1 Breast cancer	12
2.2.2 Early Puberty	14
2.3 Other changes related to reproduction	14
2.3.1 Gender ratio	14
2.4 Behavioural change and endocrine disrupters	16
2.5 Final assessment of the results on harm to human health	17
3. Contamination of environmental media and harm to ecosystems from endocrine disrupters	18
3.1 Harm to aquatic ecosystems	18
3.2 Incidence of endocrine disrupters in water bodies	21
4. Endocrine disrupters in the environment and possibilities for identifying them	25
4.1 Procedures for testing endocrine effects	25
4.2 Endocrine disrupters in the environment	29
4.3 Hormonal pharmaceuticals	37
4.4 Phytoestrogens	38
5. Measures	40
5.1 General measures (not applying to particular substances)	41
5.2 Substance-specific Measures	42
5.2.1 Pesticides and Biocides	42
5.2.2 Pharmaceuticals	43
5.2.3 Industrial chemicals	43
6. Literature	47

## 1. Introduction

In 1995, the Federal Environmental Agency (UBA) hosted the first symposium on endocrine disrupters in the environment (UBA-Texte 65/95). Since then, an intense debate has been conducted in Germany on the related mechanisms, pollution levels and resulting risks to public health and the environment. Opinions on these substances and their endocrine effects are still strongly divided, not only among the various interest groups, but also among experts themselves. An international register of current research projects in this field shows Germany to be the most active country in Europe, with 50 current projects. Both the intensive research and the debate on risk assessment have meant that – despite the large gaps in our knowledge which remain – the importance of this problem in Germany can be assessed in far greater detail than ever before.

In addition, the European Parliament, European Commission and many national governments in the EU have come to recognise the importance the issue of endocrine disrupters, and are asking for more activity with a greater integration into the chemicals safety programme. A key document is the Commission's 17/12/1999 communication on a community strategy for endocrine disrupters (COM 99/706), which sets out the necessity of further research, informing the public and taking political action. Short-term proposals are prioritising the various substances, primarily with respect to the risks associated with their hormonal effects, applying existing legal regulations (e.g. assessing high-priority substances according to the Existing Substances Regulation (EC 793/93)) and deciding on monitoring programmes, international co-ordination and information for the general public. In the medium term, xenobiotic endocrine disrupters should be determined and assessed, and impetus given to research and development into improved evaluation of the consequences. This has already begun. In the long term, the EU legal framework on chemicals, crop protection agents and biocides may require adjustment.

In August 1999 a government decision in the German Bundestag called for a staged but drastic reduction in discharges of proven endocrine disrupters (14/1471 of 4/8/2000), drawing on the similar decision by the European parliament on 26th January 1999. Furthermore, it asked that those chemicals which can also reach ground water and drinking water supplies, and which can regularly be shown to have done so, should be banned, and limits for drinking water should be determined. The use of environmental chemicals should also be reduced where there is reason to suspect that they are endocrine disrupters. Domestically, special measures should be taken for alkylphenol(ethoxylate)s, phthalates and tributyltin compounds. In a decision on 26<sup>th</sup> October 2000, the EU parliament once again called upon the

Commission, in the strongest terms, to take rapid action to reduce the risks from endocrine disrupters, rather than waiting for further tests.

The greater emphasis on precaution, expressed in e.g. the EU Commission's 2/2/00 white paper on the precautionary principle (COM 2000 (1)), makes it necessary to examine whether our current state of knowledge about environmental chemicals which disrupt the endocrine system calls for precautionary reduction measures.

In this context, the following report

- assesses existing epidemiological knowledge on detriments to human health,
- briefly outlines the levels of pollution by important endocrine disrupters in the environmental media,
- describes the current state of development in procedures for testing the endocrine effects ,
- lists the environmental chemicals currently considered by the EU to be endocrine disrupters, and assesses the need for regulation
- proposes measures to influence public behaviour directly and indirectly, improve our knowledge and reduce risks.

## **2. Assessing existing knowledge on detriments to human health**

It is undisputed that a number of substances are able to disrupt endocrine processes, with the potential for impairing development and reproduction or increasing the risk of cancer<sup>1</sup>. However, to fully evaluate the risks, we must assess the probability that biologically significant concentrations of such substances may be present now or in the past in foods, drinking water or environmental compartments, i.e. whether they could, under realistic conditions, in fact trigger harmful effects in humans and animals. To answer this question, information on a potential endocrine disrupter must be available, both as to its activity, i.e. dependency on dosage or concentrations, and as to the actual concentrations, i.e. human and animal exposure.

However, even today there are no reliable data (which can be extended to different animal species or humans) on the potential of known endocrine disrupters for triggering significant effects. Results from *in vitro* testing of isolated hormone receptors or cell cultures, as are available for many xeno-estrogens, are inadequate for a number of reasons.<sup>2</sup>

It is therefore surprising that in 1999 the BUA (GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals) and subsequently the German Council of Environmental Advisors (in its 1999

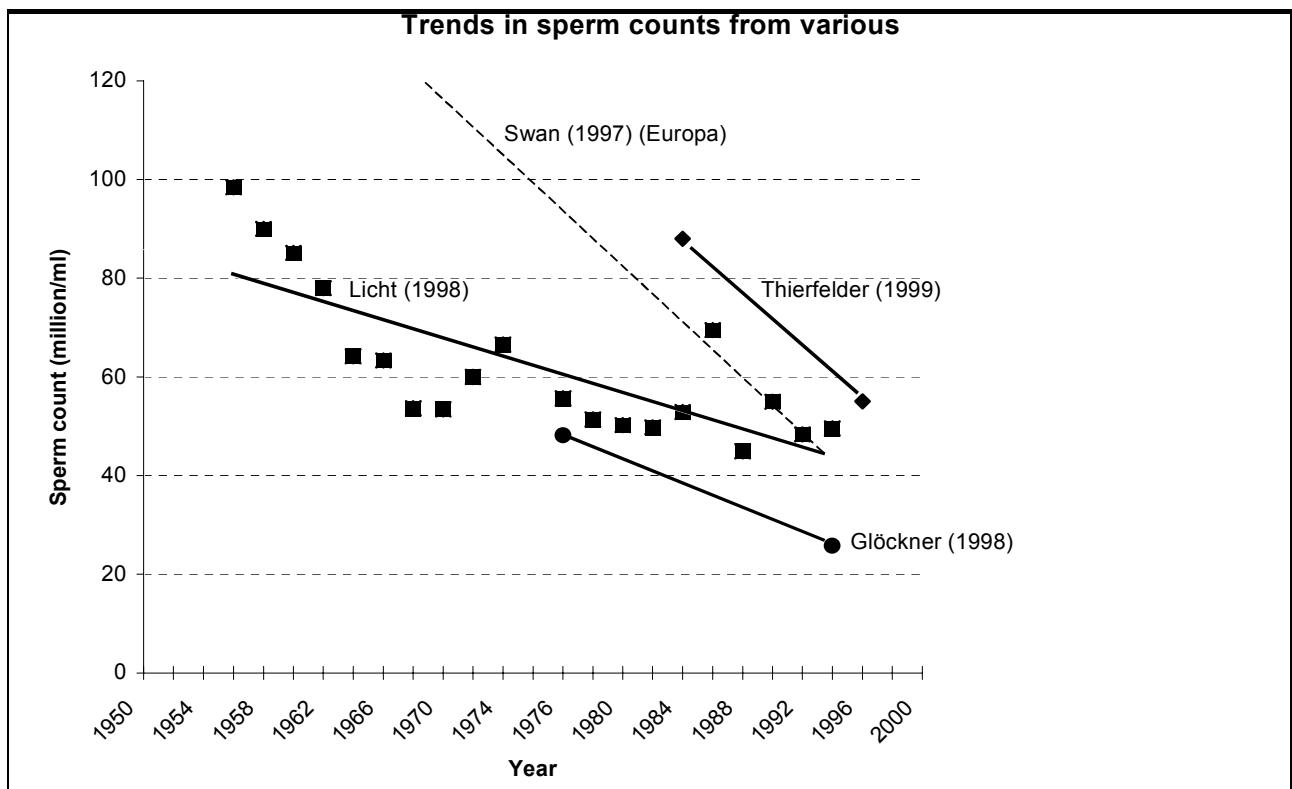
special report on environment and health) expressed the view that “the significance of endocrine disruptors for human health has been exaggerated”<sup>3</sup>.

The following details the important aspects in assessing significant harm to humans associated with the effects of endocrine disrupters.

## ***2.1 Male reproductive functions***

### *2.1.1 Sperm quality*

The debate on the possibility of human health being harmed by substances with effects on the endocrine system was initiated by a supposed reduction in men’s sperm quality in industrialised countries. A meta-analysis by Carlsen et al.<sup>4</sup> originally concluded that the sperm count in the ejaculate from test subjects has fallen by c. 50% between 1938 and 1990. There followed a detailed discussion in the scientific literature<sup>5</sup> as to the significance of the results and the likelihood that environmental pollutants had played a role in this development. Taking this criticism into account Swan et al.<sup>6</sup> re-evaluated the data, confirming a fall in sperm count in Western Europe and North America (but not elsewhere) and excluding the possibility of statistical errors in the sampling and analysis. As the authors nonetheless admitted, “We have not addressed the cause(s) of this decline or assumed an environmental aetiology”, stating in later work: “Although few of these trend studies have examined possible causes, common environmental exposures are plausible.”<sup>7</sup> Other writers studying the phenomenon of falling sperm counts also discuss cultural, socio-economic as well as environmental factors as potential causes. A study co-ordinated between Finland, Scotland, Denmark, France and Japan has now shown that sperm quality varies geographically<sup>8,9</sup>, making the findings here especially important in assessing the situation for Germany. There are now three studies in Germany, examining sperm quality trends in thousands of test subjects from fertility advice centres. The tests in Hamburg<sup>10</sup>, Leipzig<sup>11</sup> and Magdeburg<sup>12</sup> revealed significant falls in sperm quality parameters, shown relative to Swan’s calculations for western Europe in Fig. 1.



**Figure 1:** Linearised graph of trends in sperm counts from various German studies. Sources: see text.

In interpreting these observed results, the following should be noted:

- The studies each comprised several thousand test subjects. They are among the largest in the world, and can be considered correspondingly reliable. The men tested had sought advice on fertility problems, and are therefore not typical for the entire population. Nonetheless, similarly large-scale surveys in France, for example, where the sample was more representative of the population as a whole, show similar results<sup>13</sup>. In Thierfelder's study at least, the sperm characteristics of men where no results were found relating to the causes of their infertility were considered separately.
- The fall in sperm quality can be found in both of the former German states, but appears to set in earlier in the west than in the east. For the past 10 years, the data from Hamburg show stabilisation at a low concentration, around the 20 mil./ml described by the WHO as critical for fertility. A new study of not preselected recruits in Denmark<sup>14</sup>, shows similar concentrations to those in Hamburg. This also implies that the data collected from German men with fertility problems are indicative for the entire population.

- The reduction of sperm counts appears to depend more on date of birth than on the date the tests were made. This means that, surprisingly, older men have better sperm counts than younger men, making it likely that the damage occurs before birth or during development.
- Wearing tight trousers, or eating soya-based meals rich in phytoestrogens, both proposed explanations - which were not substantiated by studies<sup>3</sup> - appear less able to explain the observed phenomena<sup>3</sup>, as these lifestyle factors did not apply in the former GDR. However, other - equally controversial - possible causes are being considered: consumption of alcohol, cigarettes, caffeine, etc. (which were equally prevalent in the GDR).
- The geographical variance observed in western countries could imply the influence of still unknown lifestyle or environmental factors.
- This raises the question of how far falling sperm counts affect the fertility of the German male population. WHO guidelines define a sperm count below 20 mil./ml as abnormal<sup>15</sup>, a significant reduction on the previous norm<sup>16</sup> of 40 mil./ml. Danish tests on the connection between sperm count and fertility have shown that male fertility is impaired if the sperm count is below 40 mil./ml.<sup>17</sup>
- Overall, the hypothesis that the cause lies in chemical effects has become increasingly likely.

**Assessment:**

*Are there changes in sperm quality in Germany which could be caused by environmental factors?*

Yes. Several independent studies have found a significant deterioration in the quality of sperm in men from western and eastern Germany.

*Is there evidence that similar phenomena have occurred in the sons of women who took DES (diethylstilbestrol), an artificial estrogen, during pregnancy?*

Yes. Several studies have found sperm counts about one third lower than in the control population in the sons of women treated with DES<sup>18</sup>.

*Have epidemiological studies or animal experiments provided evidence that the development could have been caused by phytoestrogens?*

No.<sup>19</sup>

*Have epidemiological studies or animal experiments provided evidence that the development could have been caused by industrial chemicals or pesticides?*

Yes. Animal experiments have shown that low doses of xeno-estrogens (e.g. bisphenol A<sup>20</sup>) and antiandrogens (e.g. dibutylphthalate<sup>21</sup>) disrupt sperm production, although the results and design of the experiment are a matter of heated discussion.

### 2.1.2 *Testicular cancer*

The incidence of testicular cancer standardised for age is obviously rising continuously. Although testicular cancer is still not a frequent form of cancer, it can occur in younger men, which gives it a high importance for society. It is supposed that lifestyle and environmental factors, as well as genetic predisposition and workplace conditions, play a role in the development of testicular cancer. This is indicated by the increased incidences and the significant geographical variance<sup>22</sup>. In Denmark, for example, the incidence rose by c. 2.6% annually between 1943 and 1996. However, the increase has tended to fall recently (since c. 1985), especially in men born after 1963. In the USA, however, the incidence of testicular tumours has risen in white, but not black men. This may imply a significance for genetic predisposition.<sup>23</sup>

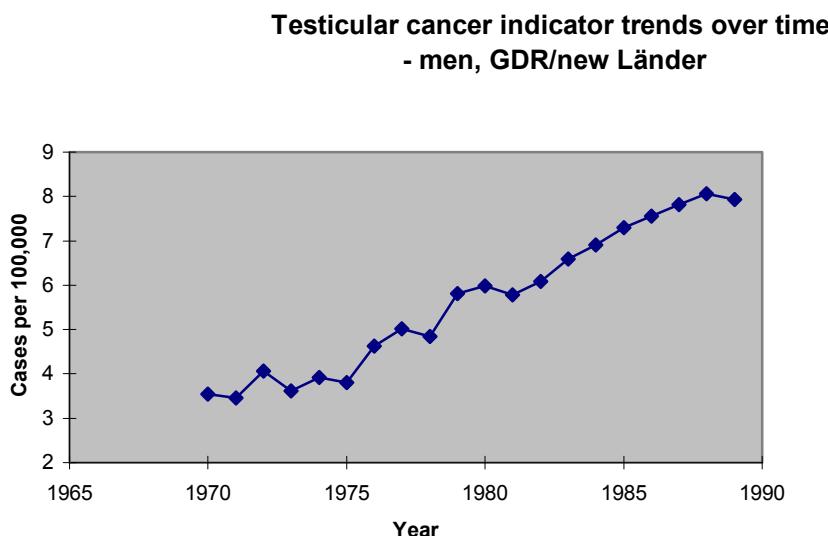
The development of sexual organs is hormone-dependent, and it is therefore plausible that affecting the hormonal influence on this development could also affect the development of testicular cancer. There is no experimental proof, as there is no suitable animal model for the most frequent form of testicular cancer in men (seminoma). On the other hand, a meta-analysis by Toppari et al.<sup>24</sup>, implies that prenatal exposure to therapeutic DES is a significant risk factor for testicular cancer: the risk of testicular cancer was 2.6 times higher for the sons of women who were treated with DES than for the population as a whole.

Recent studies, such as those by Moller<sup>25</sup> and Jacobsen<sup>26</sup>, suggest a common aetiology for deteriorating sperm quality and the risk of testicular cancer. The authors present the following evidence:

- Men who have fathered children are at a significantly lower risk of developing testicular cancer.
- Men with poor sperm characteristics have a higher risk of testicular cancer.
- Men with a low relative fertility (i.e. who have fathered less than the average number of children for their age group) have twice the risk of getting testicular cancer.
- However: while low relative fertility can be related to testicular cancer, the cancer risk is not lower for men with above-average fertility.
- Men in marriages with fertility problems have a high probability of developing testicular cancer.

- Low sperm count and mobility, and an increased level of abnormally shaped spermatozoa correlate to an increased risk of testicular cancer.

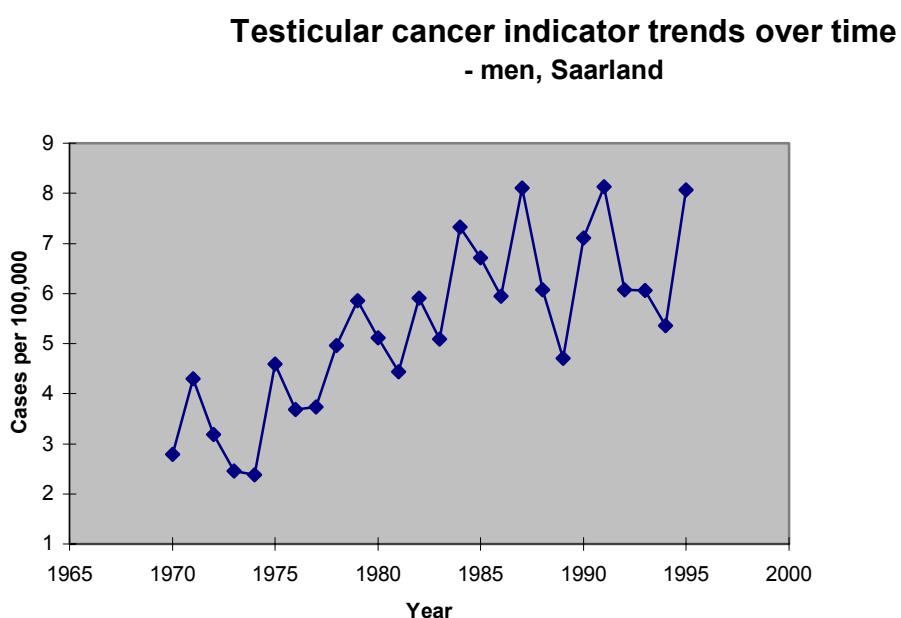
In the view of this report, these data are consistent with the hypothesis that male subfertility and poor sperm have aetiological factors in common with testicular cancer.



**Figure 2:** Incidence of testicular cancer in the GDR, grouped by age.

Source: Cancer Atlas of the GDR<sup>27</sup>

The aforementioned pilot study<sup>22</sup> traces the incidence of testicular cancer in the GDR between 1961 and 1989 on the basis of the “Cancer Atlas of the GDR”. The incidence, grouped by age, quadrupled steadily over the 28 years, from 2 to 8 cases per 100,000, an annual increase of 5%. Urban districts were found to have a 25% higher risk of illness than rural districts.



**Figure 3:** Incidence of testicular cancer in Saarland, 1970-1995, grouped by age. Source RKI

The Saarland cancer register shows an increase in new cases of testicular cancer from 2.8 to 8.1 cases per 100,000 between 1970 and 1995.

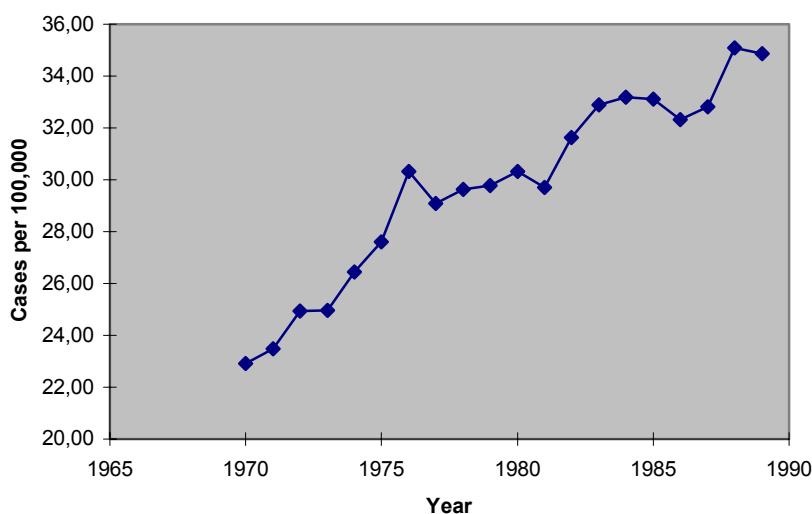
**Assessment:**

As in most industrialised countries, Germany is also experiencing an increase in new cases of testicular cancer cases. Recent studies suggest that deteriorating sperm quality and increased testicular cancer could have a common aetiology. The relevance of estrogenic substances appears plausible, due to the increased risk of testicular cancer found in men who had been exposed to DES *in utero*. However, the lack of prospective studies, the long latency period of the illness after prenatal exposure and the lack of animal models for this form of cancer make it impossible to prove causality.

*2.1.3 Prostate cancer*

The incidence of prostate cancer in the GDR doubled between 1961 and 1989, from 12 to 24 cases per 100,000. In Saarland, the rate of new cases per 100,000 rose from 33 to 62.

**Prostate cancer indicator trends over time**  
- men, GDR/new Länder



**Figure 4:** Incidence of prostate cancer in the GDR, 1961-1989, grouped by age

Source: Cancer Atlas of the GDR<sup>27</sup>

The increased incidence is also confirmed by the other German cancer registers<sup>28</sup>. Increases in incidence and mortality can be found internationally for the illness, although there is very great variance in the rates<sup>29</sup>. Regions where there is a high incidence of prostate cancer in men correlate with high levels of breast cancer in women<sup>30</sup>. Several epidemiological studies describe how users of pesticides have a significantly increased risk of developing prostate cancer<sup>31,32,33,34</sup>. This can be partially traced back to the endocrine effects of pesticide use, although the actual pesticides are unknown<sup>35</sup>.

There is also a connection between increased levels of estrogen in mothers during pregnancy and neoplastic development in the prostates of male children. Cellular change in the prostate during pre- and perinatal development can make these cells especially sensitive to the neoplastic effects of testosterone and estrogen later<sup>36</sup>. This would form a plausible explanation for a connection between xeno-estrogen and increased incidence of illness.

**Assessment:**

There is currently no evidence for a causal connection between exposure to endocrinically active substances and an increased incidence of prostate cancer. However, this increase could hypothetically be explained by the effects of endocrine disrupters.

*2.1.4 Malformation in male genitals*

A number of authors<sup>24</sup> has postulated a connection between the occurrence of genital malformation - in particular cryptorchidism and hypospadias - and the prenatal exposure to endocrine disrupters. A Spanish epidemiological study points to a possible connection between pesticide use and the frequency of male genital malformation<sup>37</sup>. In order to clarify whether existing studies and observations in Germany exhibit a trend in the frequency of genital malformation over time, the UBA commissioned a pilot study to summarise and evaluate the data on the prevalence of genital malformation, and produce hypotheses as to the causes<sup>22</sup>, the results of which are now available. Genital malformation has been selected as a symptom, as there is a short time span between possible external factors and the symptom, and therefore a correlation between exposure and its effects is most likely to be found.

However, the pilot study could prove no uniform trends in the incidence of genital malformation over time. The data collection methods within Germany and across Europe are not uniform and not suited to the issue under examination. The frequencies determined by the different institutions vary hugely. The study's authors plead for a uniform nation-wide register of malformations to register regional and temporal trends, and also point to the possibility of using existing precautionary examinations of children.

**Assessment:**

Currently available surveys do not permit a final judgement as to whether genital malformations are occurring more frequently in new-born males than earlier. As yet there is no malformation register to record these abnormalities uniformly and with the necessary precision. Such a register would be highly desirable, not least because connections between increased malformation and pollution are being made more and more often.

## **2.2 Female health**

### **2.2.1 Breast cancer**

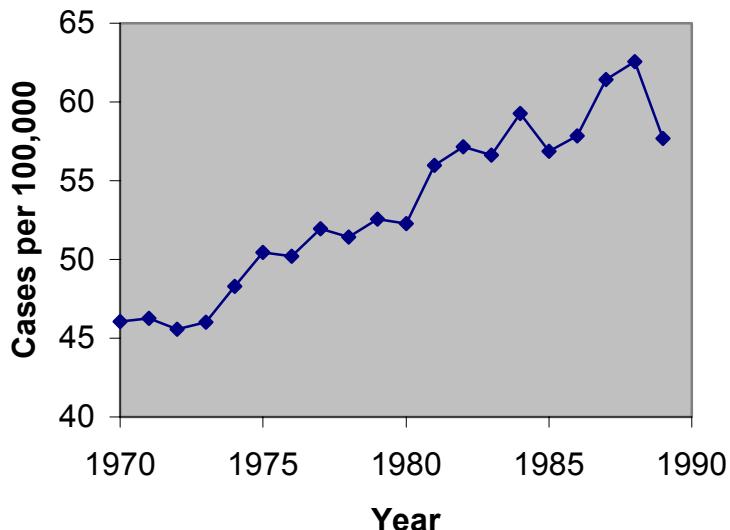
Breast cancer is the most frequent form of cancer in women, and exposure to estrogen is one risk factor in its incidence. However, a distinction can be drawn between estrogen-sensitive breast tumours and others. According to Glass and Hoover<sup>38</sup>, the incidence of estrogen-sensitive tumours has risen significantly faster in recent decades than that of other breast cancers. Since the publication of a study by Wolff in 1993<sup>39</sup>, which linked levels of DDT and its metabolites in the body with the incidence of breast cancer, there has been a heated debate as to the significance of xeno-estrogens in the development of breast cancer. Years or decades may pass between exposure and the incidence of the illness, and retrospective studies therefore have great difficulty in identifying a connection between exposure and increased incidence. Since personal factors, for example nutrition or hormone levels in various phases of life, also affect cancer development, designing suitable studies is even more difficult.

Neither the larger retrospective studies nor more recent prospective studies have been able to reinforce the suspected link between exposure to DDT and the frequency of breast cancer<sup>40,41,42,43,44</sup>. The same applies for studies of PCB and breast cancer.

Apart from these two groups, there have been few studies of the effects of endocrine disrupters on incidence of breast cancer. Two recent prospective studies from the USA<sup>43</sup> and Denmark<sup>42</sup> show that hexachlorobenzene and dieldrine may be risk factors in the development of breast cancer.

### Breast cancer indicator trends over time

- women, GDR/new Länder



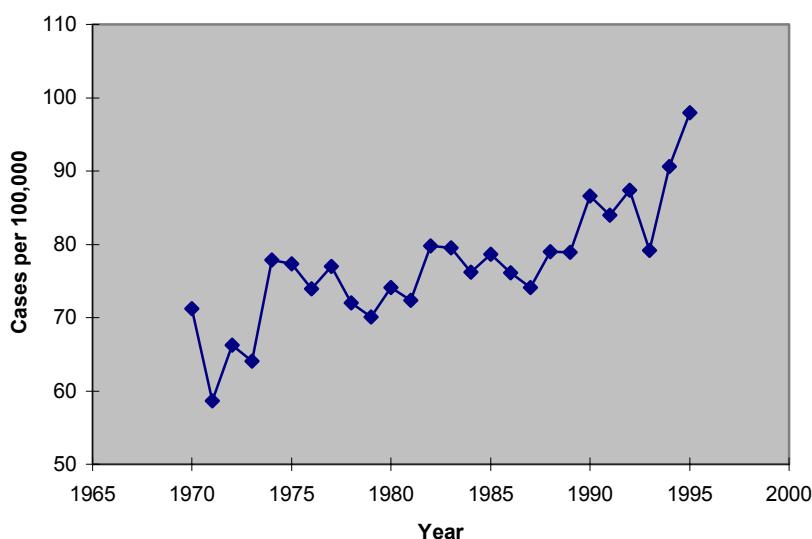
**Figure 5:** Incidence of breast cancer in the GDR, 1961-1989, grouped by age.

Source: Cancer Atlas of the GDR<sup>27</sup>

An upward trend in new cases of breast cancer is emerging in Germany. In the former GDR, this rise was from 27 cases per 100,000 in 1991 to 45 in 1995.

### Breast cancer indicator trends over time

- women, Saarland



**Figure 6:** Incidence of breast cancer in Saarland, 1970-1995, grouped by age. Source RKI

The Saarland cancer register shows a rise from 71 cases per 100,000 in 1971 to 98 in 1997.

However, there is no disputing that factors such as genetic predisposition and western industrialised lifestyles (nutrition, tobacco and alcohol use and lack of physical activity) play a major role in the development of breast cancer. Other important factors are the time of first menstruation and the onset of menopause, the number of children born and at what age, as well as specific hormone treatments.

**Assessment:**

Studies to date have restricted themselves more or less exclusively to the links between DDT and breast cancer. According to the vast majority of the studies (in particular the better studies), there does not appear to be such a link. The discovery in recent prospective studies of positive links with other pesticides make further studies desirable.

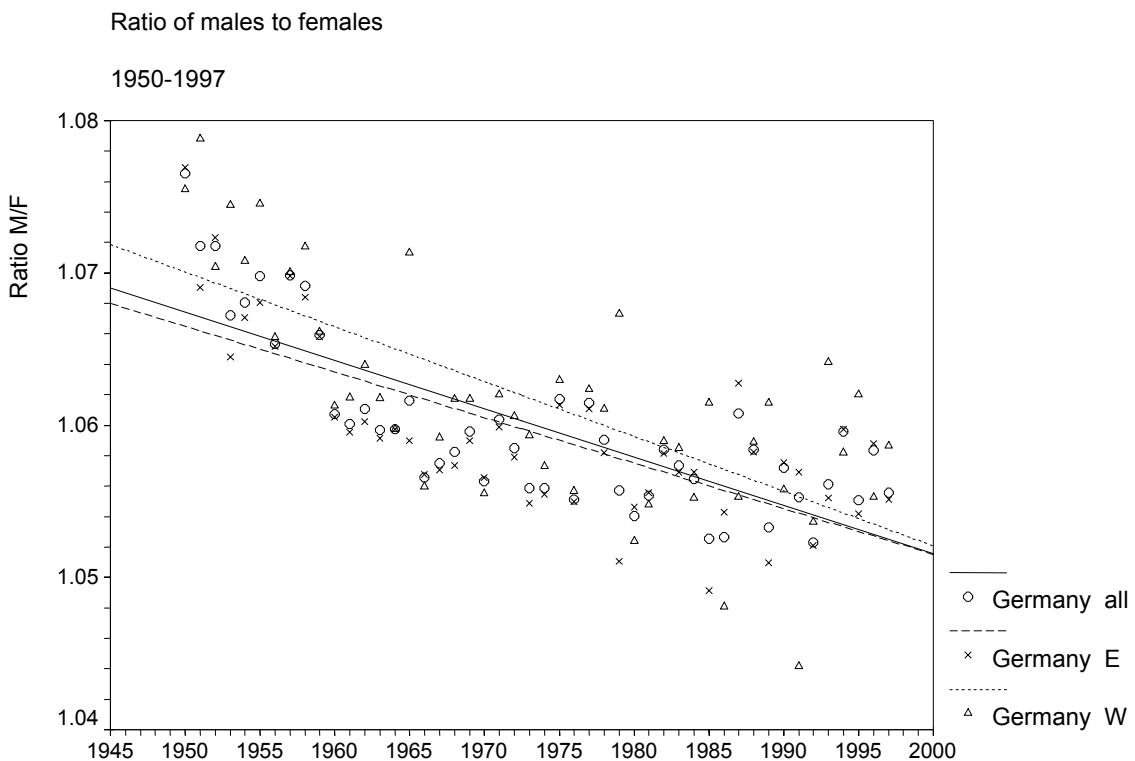
### *2.2.2 Early Puberty*

There are very few studies of the question as to whether an early start into puberty may be linked to exposure to chemicals. In an article in "Nature", Howdeshell et al. note that the estrogenic industrial chemical bisphenol A given in very low perinatal doses leads to an earlier occurrence of puberty in laboratory animals<sup>45</sup>, although there is no precise description of the experiment. In Central Europe the menarche has been observed to occur on average three months earlier per decade.

## ***2.3 Other changes related to reproduction***

### *2.3.1 Gender ratio*

The gender ratio in newborns is known to be 106 male to 100 female<sup>46</sup>. This ratio is maintained by hormone concentrations in the parents at the moment of conception. Changes in the levels of gonadotropine or steroids can produce a change in this ratio. It is known that men exposed to dioxins have a significantly lower level of testosterone and a higher level of gonadotropine.<sup>47</sup> Tests of the population affected by the accident at Seveso in 1976 have shown that females are significantly overrepresented in the offspring of those exposed to high levels of dioxins<sup>48</sup>. Similar shifts towards female births were observed where the fathers had been exposed to high doses of the antiandrogenic pesticide vinclozoline<sup>49</sup> or organochlorinated pesticides<sup>50</sup>.



**Figure 7:** Gender ratio in Germany. Linearised trends in the whole of Germany, the new Länder and western Germany. Source: Rösch et al.<sup>22</sup>

A rising trend in the relative numbers of new-born females has been observed in many industrial countries<sup>51</sup>, although geographical differences have been reported here too. Astolfi and Zonta have found a fall in male births in Italian conurbations, while on the other hand, more males are being born in rural areas. The Magdeburg pilot study has evaluated the statistics on the gender of new births.<sup>22</sup> A highly significant fall in the number of male births can be shown, both in Germany as a whole and in eastern or western Germany. Between 1950 and 1997, the ratio of male to female births fell from 1.08 to 1.05. This shift clearly began in the 1950s and is continuing. Vartiainen et al. have studied live births in Finland since 1751. While there was an increase in the proportion of male births until 1920, there has been a steady decrease since the 1940s, interrupted only by peaks before and after the two world wars. The shift began before intensive industrialisation and before the widespread introduction of pesticides and hormone-based medicines, leading the authors to conclude that a causal connection is less likely.<sup>52</sup> Similar analyses are not yet available for Germany.

**Assessment:**

Although a shift towards females in the birth ratio cannot automatically be termed a negative effect on human health, this parameter is a sensitive indicator for the hormonal environment in early pregnancy. The shift indicates changes in this environment. However, hypothesising an influence from endocrine disrupters does not explain the pre-industrial shift.

## 2.4 Behavioural change and endocrine disrupters

A summary of the key discoveries as to the influence of PCB on behavioural parameters in new-born babies and children can be found in a recent article by Winneke<sup>53</sup>:

*“PCB can enter the placenta and therefore expose the human foetus to contaminations of the maternal fatty tissue. After birth, the baby is exposed to relatively high concentrations of PCB through maternal milk. As a potential hazard in development, these concentrations of PCB in lactate have received significant attention. After the ban on producing and using PCB, concentrations in human milk have fallen steadily since the mid-1980s, albeit more slowly than those of other organochlorine compounds. As for the range of biological effects – enzyme induction, immunotoxicity, reproductive toxicity and thyroid subfunction – experimental and epidemiological results imply that the compounds’ neurotoxicity with respect to development plays a prominent role<sup>54</sup>. There are estimates that increases in environmental concentration can have a toxicological significance for the developing nervous system in the upper 10% of a typical distribution of the general public<sup>55</sup>.*

*The significance of PCB pollution’s toxicity to the developing human nervous system is principally supported by the results from the Michigan study<sup>56,57,58</sup>, a cohort in North Carolina<sup>59,60</sup>, the outcome of a toxic incident in Taiwan<sup>61,62</sup> and two cohorts in the Netherlands<sup>63,64</sup>. Although all the studies describe negative effects on neurological or cognitive development as a result of early exposure to PCB, the findings are by no means consistent in many important aspects, particularly the spectrum and persistence of observed deficits<sup>65</sup>.*

*Because of these inconsistencies, a Europe-wide study co-ordinated by the MIU [Med. Institute for Environmental Hygiene at Düsseldorf University – ed.] and involving in addition to the Düsseldorf group two groups from the Netherlands and one from Denmark, was begun with support from the EU. The project was funded from 1993 to 1999, and studied the neurological and cognitive/motor development of new-born infants of various ages, and first publications are now available<sup>66,67,68,69</sup>. The results may be summarised as follows: negative consequences from pre- or perinatal PCB pollution are not pronounced up to an age of 18 months, except in isolated cases [which still lie within normal bounds – ed.], while clearer links between poor motor and mental development and early exposure to PCB can be shown for ages between 30 and 42 months.*

*Alongside their neurotoxicity, PCB’s potential for interaction with the endocrine system has recently been receiving more attention<sup>70</sup>. As well as effects on thyroid hormones, which are*

*under discussion as a possible cause of the developmental neurotoxicity, other forms of interaction with sexual hormones are clearly also especially significant. New animal experiments, conducted by Lilienthal and co-workers within a PUG-funded project (Project Environment and Health – ed.), were able to show significant and persistent antiandrogenic effects of PCB on both the endocrine system and the behaviour of rats<sup>71</sup>. Comparable results in humans are scarce, one of the few being the findings of the Taiwan study, where it could be shown in a matrix test with matched control children that boys exposed to PCB were considerably more seriously affected than girls. The authors take this result to be an indication of estrogenic or anti androgenic effects from PCB during early development of the brain. Further (weak) evidence of PCB interaction with sexual steroids are the shorter penises of the exposed boys in the Taiwan cohorts, as well as the positive link, observed by Lanting<sup>66</sup>, between maternal exposure to PCB and the quantities and fat content of their lactation.”*

#### **Assessment:**

The link between PCB in maternal milk and children's' cognitive abilities can be considered proven in Germany as well. The findings are significant, but the deviations are within normal parameters. The role of PCB in obstructing transplacental transport of thyroid hormones is being debated, and animal experiments support the hypothesis. These findings require special attention to substances which affect the thyroid hormone system. Links to other xeno-estrogens are unknown.

#### **2.5 Final assessment of the results on harm to human health**

In Germany, the factors discussed above indicate that endocrinologically active substances do affect the health and development of humans, although there is as yet no proof of causality. Research projects are attempting to collect quality *in vivo* data (including pharmacokinetics) on at least a few synthetic substances and selected phytoestrogens, to support an evaluation of the causality and the risks.

In principle, however, the changes discovered are consistent with the hypothesis that endocrine disrupters have played a part. Methodological problems, especially the long latency between exposure and effects and the complicated modes of exposure (present, past, *in utero*) make determining potential causality difficult. In addition, the effects of simultaneous exposure to estrogens and anti estrogens, for example, cannot be assessed at present.

Many of these unanswered questions reveal that the instruments for observing the environment and public health in Germany are inadequate.

In particular, there is no perinatal archive, which would make it possible to study the exposure of new-born babies retrospectively. Alongside environmental and health surveys of adults and children, there is no program to record data on umbilical blood or placenta samples or on human lactate, in order to study the exposure of new-born babies prospectively or

retrospectively. The Environmental Specimen Bank could be extended with such a perinatal archive.

The study by Rösch<sup>22</sup> has shown the importance of a nation-wide malformation register for new-born babies, with validated and detailed records of malformations. Monitoring the early phases of life makes it easier to discover the potential causal environmental exposure.

### **3. Contamination of environmental media and harm to ecosystems from endocrine disrupters**

#### ***3.1 Harm to aquatic ecosystems***

The majority of information as to chemical disruption of the endocrine systems of wildlife in Germany is from aquatic ecosystems. This is due to the fact that most research projects have concentrated on this medium. But there is no reason to suppose that there is no impact on terrestrial ecosystems.

##### **Invertebrates:**

The increased incidence of certain disruptions in the fertility and development of marine and limnetic molluscs, such as imposex and intersex formation in prosobranch gastropods, or shell malformation and disruption of larval development in oysters, are considered the direct effects of aquatic pollution by organic tin compounds, especially tributyltin (TBT). TBT is a non-steroidal compound which is used in, for example, antifouling paint for ships. Direct correlations between the imposex and intersex stages and TBT pollution in those areas were found above all in the vicinity of harbours<sup>72,73</sup>.

Using the areas of ship's hull coated with antifouling paint in the German merchant navy and a leaching rate of 1 mg/cm<sup>2</sup>/d TBT as a basis, it was estimated that 45 tonnes of TBT are discharged into the North Sea per annum. Assuming even distribution, this would therefore produce in theory a total concentration of c. 0.24 ng/l. Measured concentrations of organic tin in German Bight were in fact 1.2 ng/l, in coastal waters 7.6, 6.0 and 2.6 ng/l and in the central North Sea between  $\geq 1$  and 0.5 - 0.7 ng/l<sup>74</sup>.

The biological effect is expressed through indirect androgen mechanisms preventing the formation of estrogen and inducing male characteristics in female snails. This effect, associated with a significant increase in endogenous testosterone content, can be shown at TBT concentrations of 5 ng/l (as Sn).<sup>75</sup> Depending on the level of toxicity, the animals' reproductive function may be impaired due to anatomical malformation or the animals may become completely sterile.

The periwinkle *Littorina littorea* and dogwinkle *Nucella lapillus* (North Sea), and the mud snail *Hydrobia ulva* (Baltic Sea) are being observed as indicator organisms. Imposex formation occurs in *Nucella lapillus* at concentrations as low as 1 - 3 ng TBT/l.<sup>76</sup>

The seriously threatened stocks of the common whelk (*Buccinum undatum*) in the North Sea<sup>77</sup>, which occur predominantly in sediment in open seas, appear to be recovering slowly, as a consequence of the restriction in the use of organic tin compounds<sup>78</sup>. The lowest NOEC for this species is for reproductive functions, at 8.3 ng TBT/l (measured over 8 months, based on imposex formation)<sup>79</sup>.

On the basis of the framework provided for quality standards in the proposed EU water framework guideline, the existing ecotoxicological data were evaluated and the target set for the protection of aquatic habitats from harm from tributyltin compounds at 0.1 ng/l, in terms of tributyltin cations<sup>80</sup>.

Samples of *Nucella lapillus* with pronounced imposex collected in 1993-1995 from Norwegian coastal waters contained 48-1096 ng Sn/g TS. Here too, there was a direct correlation between TB content in the animals and the extent of imposex formation. The NOEC at which no malformation could be found was below the discernible limit of 7 ng Sn/g dw, and was determined graphically as 4 ng Sn/g dw<sup>81</sup>.

Over 70 marine species are affected by this phenomenon around the world<sup>82</sup>.

**Summary:**

Limnic and marine mollusc species in Germany are exposed to triorganic tin concentrations which give reasons to fear significant harm. Stocks of these species have fallen drastically in recent decades. Contamination by TBT must therefore be assumed to be the cause.

**Vertebrates:**

Tests on fish from German inland and coastal waters show increased incidence of high concentrations of vitellogenin (preproduct of vitellus) in their blood, regardless of their gender or the time they were caught. Vitellogenin is an indicator for contamination by estrogens and substances with estrogenic effects.<sup>83</sup>

Organisms which are induced to synthesise vitellogenin by external estrogenic stimuli also exhibit other more or less pronounced negative effects, including, among others, a shift in steroid metabolism, atrophy of the liver, delayed testicle growth with frequent occurrence of ova in male testicles (ovotestis) in juvenile and adult males, as well as disruption of gamete production associated with reduced reproductive success<sup>84,85,86</sup>. Since male organisms lack the

target organs for vitellogenin, it is retained in the blood, which can cause damage to the kidneys and calcium deficiency. In addition, this additional abnormal biosynthesis, especially where the fish is exposed to a high level of estrogenic stimulants, depletes the energy and disrupts the hormonal equilibrium in the animal's body<sup>87,88,89,90</sup>. In females, excessive levels of estrogens and estrogenic substances cause prematurity and abnormal development of ovaries and ova, reducing the likelihood of eggs hatching successfully<sup>91</sup>.

Another indicator for excessive levels of estrogen or estrogenic substances under discussion is a shift in the gender ratio towards females in fish populations, as well as the increased occurrence of ova in male testicles (ovotestis).

Although the phenomenon of ova forming in fish testicles can frequently be observed both in fish farms and in the wild, carefully designed studies have shown that increasing concentrations of estrogens or estrogenic pollutants can increase the number of hermaphrodites, including fully developed female sexual characteristics<sup>92</sup>. This is also exploited in fish farms, in order to produce faster growing female fish.

Long term exposure of adult male trout and carp to gradually increasing amounts of domestic waste water from a Berlin sewage treatment plant demonstrated a quantitative connection to induced synthesis of vitellogenin in the blood. The spawn from this test series was exposed to the same pollution as the parent fish for a further 12 months after the larvae hatched. The sexual characteristics of the offspring shifted increasingly towards almost complete feminisation where the waste water concentration was at 40 %<sup>93,94</sup>. This level of concentration is certainly possible in Berlin surface water during the summer months.

Studies of fish stocks in Berlin's water bodies conducted by the fisheries agency between 1985 and 1995 have found shifts in gender ratios among certain species (perch-pike, roach, asp), while other species seemed scarcely affected. The catches were made during stock management, aimed primarily at screening out fast-growing and less profitable species. It is therefore possible that the generally larger females were caught in the study. On the other hand, analysis of the catch data in terms of water pollution, using perch-pike caught in 1998 as an example, showed a significantly larger proportion of females in more heavily polluted regions.<sup>95</sup>

However, a study of the gender ratios and gonad structures of roach (*Rutilus rutilus*) and common perch (*Perca fluviatilis*) from the Spree and the Havel, made in the same year, showed no abnormal results<sup>95</sup>.

In North Rhine-Westphalia, bream from the Rhine were compared with a related species from the Wahnbach reservoir. A histology of the testicles found ovotestis in only three out of 59 fish from the Lower Rhine, and none at all in the bream from the reservoir. The gender ratio of both catches was balanced. On the other hand, the vitellogenin content of blood plasma was four times as high in male bream from the Rhine as in those from the Wahnbach reservoir (980 and 225 µg/l)<sup>96</sup>. The levels of vitellogenin in the reservoir fish were also raised, which implies some contamination through estrogen-like chemicals.

Vitellogenin tests in male bream from polluted sections of the Elbe showed only slightly higher levels up to 200 µg/l, i.e. comparable levels to those found in the Wahnbach reservoir. Of 97 male fish examined, only 5 had oocytes<sup>97,98</sup>.

These results permit us to conclude that increased vitellogenin levels in the blood of fish or shifts in the gender ratio of populations can be used as biomarkers for estrogenic contamination, although a combination of vitellogenin levels and other parameters (e.g. histological change, induced mixed function oxidases or concentrations of steroids) is recommended for evaluating specific pollution situations<sup>98,99</sup>.

**Summary:**

The data show that there is widespread pollution by estrogenic substances in Germany's surface water, which lead to negative change in fish. Induced vitellogenin synthesis can be used as a biomarker for these adverse effects.

### *3.2 Incidence of endocrine disrupters in water bodies*

In the publication "Substanzen mit endokriner Wirkung in Oberflächengewässern", UBA Texte 46/97 knowledge in the literature on over 200 suspected endocrinally active substances in the environment was collated. Their endocrinal effects were evaluated, as well as their actual importance for water quality, using measurements from a survey of German Länder, databases at the UBA and from local authorities, and information about the production and environmental behaviour of the chemicals. However, the importance of the substances for water quality proved difficult to assess, as for most substances there are no measurements, and the relative potency of the substances is unknown.

The following chemicals appear to have a special relevance:

- 1 Alkylphenol ethoxylates and their metabolites and decomposition products  
Nonylphenol and octylphenol, as well as the decomposition products of nonylphenol ethoxylates, NP1EO and NP2EO induce vitellogenin synthesis in male

and female fish. The lowest observed effect concentration (LOEC) for octylphenol is 5 µg/l, for nonylphenol 20 µg/l, for NP1EO and NP2EO approximately 30 µg/l. Analytic studies have shown that nonylphenol concentration in unpolluted stretches of river are between  $\leq$  0.01 and 0.1 µg/l. Downstream from sewage treatment plants, and depending upon population density and industrial structure, concentrations between 0.7 and 16.5 µg/l nonylphenol are found. The sediment of these stretches contains concentrations of 1 to 156 mg/kg. Concentrations of octylphenol and NP2EO, even in water with a heavy load of sewage, are generally an order of magnitude below their LOEC, although peak concentrations of NP1EO have been measured in the range of its effect concentration. The tests were random samples, and the results cannot therefore be used to determine a general trend in pollution levels. Tests between 1988 and 1991 in Bavaria nonetheless showed an average 50 % decrease in water pollution<sup>100</sup>.

- 2 The effects of tributyltin (TBT), an androgenic substance, have been observed on water snails in field studies. Laboratory tests have shown that the development of male sexual organs in female snails (pseudohermaphroditism or imposex) is triggered by a rise in the testosterone titre resulting from disruption of the hormone synthesis by TBT (LOEC 0.005 µg/l TBT Sn for marine snails, 0.08 µg/l TBT Sn for limnic snails). TBT is used predominantly as a biocide in antifouling paints for ships. Its use has been banned, but only for boats under 25 m, since 1990. Elevated concentrations of TBT are still being found in sediment and suspended matter in German rivers. Between 1987 and 1990 an UBA research project found maximum concentrations of c. 1 µg/l tributyltin (0.41 µg/l TBT Sn) in various marinas on the Bodensee, in Berlin, Hamburg and Kiel. Median concentrations in fresh water were 0.025 µg/l (0.010 µg/l TBT Sn), in the Baltic c. 0.150 µg/l (0.06 µg/l TBT Sn) and in the North Sea c. 0.080 µg/l (0.033 µg/l TBT Sn)<sup>101</sup>. A number of tests conducted on suspended matter by the *Länder* and local authorities showed high concentrations within the range of effect concentrations, the Elbe and its tributary the Mulde proving most heavily polluted. Also of note were the high concentrations of other butyltin compounds, caused by industrial discharges. The target for protection of aquatic habitats is 0.1 TBT Sn ng/l in water and 2 µg/kg TBT Sn in suspended matter. Every measuring station on the Elbe and Mulde where the analysis was sufficiently sensitive showed concentrations in excess of these targets.

Samples of bream (*Abramis brama*) and zebra mussels (*Dreissena polymorpha*) collected between 1992 and 1998 for the Environmental Specimen Bank from the Rhine, Elbe, Saar, Mulde, Saale and the Belauer Lake (Bornhöved Lake District)

were tested for organic tin compounds in a research and development project (Tab. 1 and 2)<sup>102</sup>. Increased levels of tetrabutyltin (TTBT), tributyltin (TBT), dibutyltin (DBT), monobutyltin (MBT) and triphenyltin (TPhT) were measured. Levels of monoocetyltin (MOT), dioctyltin (DOT) and tricyclohexyltin (TCxT) were generally below the analytical detection limit. In the Elbe and the Rhine, the concentrations increase in downstream samples. The highest TBT concentration was found in samples from the sample point Blankenese/Elbe. Samples from the Saar were relatively uncontaminated, relatively high concentrations of TPhT were found in muscle tissue from bream samples from the Belauer Lake.

**Tab. 1:** Organic tin compounds in zebra mussels from the Elbe, Rhine and Saar (Environmental Specimen Bank, in µg Sn/kg round weight)

River	MBT	DBT	TBT	TTBT	TPhT	$\Sigma$ Sn
Elbe (1996) (1 PNF)	8	4	385	4	5	408
Rhine (1996) (4 PNF)	<1-2	<2	2-6	<1	<2-4	4-9
Saar (1995)(2 PNF)	<1/2	<2/<2	3/6	<1/<1	<2/<2	5/6

**Tab. 2:** Organic tin compounds in brace muscle tissue from the Elbe, Saale, Mulde, Belauer Lake, Rhine and Saar (Environmental Specimen Bank, in µg Sn/kg round weight)

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

Between 1993 and 1998, an average downwards trend was found in TBT concentrations in bream from inland river sample points. This does not apply to the mouth of the Elbe (Blankenese), where they remain consistently high, presumably due to the influence of the docks and merchant shipping. In contrast, a rise in TPhT concentrations was found everywhere but at Blankenese, indicating greater use of TPhT as a crop protection agent.

Organic tin compounds were also measured in water and sediment from selected rivers<sup>103</sup>. High concentrations were found in the Elbe, Mulde and Rhine. The sedimentary concentrations in the most notable river sample points are shown in Table 3.. Concentrations of TTBT appear to be falling between 1994 and 1996, while concentrations of TBT and TPhT remain almost unchanged. The data for water samples are sporadic, the range of TBT concentrations measured at Ems-Herbrum in 1996 was between < 0.002 and 0.002 µg/l. This was a cause for concern, as the target maximum for protecting aquatic habitats (2 ng/l) is exceeded by a factor of 20.

**Tab. 3:** Organic tin compounds in sediment from the Elbe, Rhine and Saale (in µg/kg dry weight)

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

Samples from the Environmental Specimen Bank of bladderwrack (*Fucus vesiculosus*), blue mussels (*Mytilus edulis*), eelpout (*Zoarces viviparus*) and herring gull (*Larus argentatus*) eggs, collected from areas along the North Sea and Baltic coasts, were tested for organic tin compounds in a research and development project<sup>102</sup> (Tab. 3 and 4). Elevated concentrations of tributyltin (TBT), dibutyltin (DBT), monobutyltin (MBT), diphenyltin (DPhT), and triphenyltin (TPhT) were found. Levels of monoocetyltin (MOT), dioctyltin (DOT) and tricyclohexyltin (TCxT) were generally below the detection limit of the study. Tables 4 and 5 show only the levels in marine mussels and eelpout muscle tissue, as herring gull eggs and bladderwrack contain relatively low levels of organic tin compounds.

**Tab. 4:** Organic tin compounds in blue mussels from the North Sea (Eckwarderhörne) and the Baltic Sea (Darßer Ort) (Environmental Specimen bank, in µg Sn/kg round weight)

	MBT	DBT	TBT	DPhT	TPhT	$\Sigma$ Sn
North Sea (1996)	2	<2	8	<1	3	14
Baltic Sea (1996)	3	<2	7	<1	<2	10

**Tab. 5:** Organic tin compounds in eelpout muscle tissue from the North Sea (Jadebusen) and the Baltic Sea (Darßer Ort) (Environmental Specimen bank, in µg Sn/kg round weight)

	MBT	DBT	TBT	DPhT	TPhT	$\Sigma$ Sn
North Sea (1998)	<1	<2	4	<1	2	6
Baltic Sea (1998)	<1	<2	18	<1	<2	18

Over the years, TBT concentrations have remained more or less constant in marine mussels (1985-96) and eelpout (1994-98). The source of TBT is presumably merchant shipping. In contrast, TPhT concentrations have fallen by at least a half.

There is evidence for alarmingly high concentrations of organic tin compounds in marine mammals. High levels of TBT have been found in the blubber and livers of dolphins and whales (e.g. the finless porpoise *Neophocaena phocaenoides*: 770 µg TBT/kg round weight).<sup>104</sup> A fall of concentrations from the coast to the open seas has been noted. Apart from the levels of TBT found in blubber and liver, the substance also appears to accumulate in the animals' central nervous system (brain).

High concentrations of organic tin compounds are found particularly in the vicinity of dischargers such as harbours. After the ban on organic tin compounds in antifouling paint, a clear fall in TBT levels was observed (presumably because leisure boats were the primary source). However, although levels in areas far from emittants are significantly lower, organic tin compounds can be found in organisms in the remotest high sea and deep sea areas.<sup>105</sup>.

- Bisphenol A

Bisphenol A is a chemical with estrogenic effect. Its feminising effect has also been shown in male trout. Significant quantities (1995: 210,000 t) are produced in Germany, primarily for use in plastics manufacture. At the time of the study there were no data on its incidence in German waters, and specific tests conducted in various *Länder* showed pollution of surface waters of < 1 µg/l (frequently < 10 ng/l, in the Elbe and the Saale c. 100 ng/l).

- Phthalic acid esters

Because of their widespread use as plasticizers in PVC, phthalates are ubiquitous. Extensive data on their incidence in the environment have been published by the UBA in the report "Action Areas and Criteria for a Precautionary, Sustainable Substance Policy Using the Example of PVC" (in English: March 2001).

- Gamma-HCH

A follow-up study showed that vitellogenin synthesis in juvenile fish was stimulated by Gamma-HCH at concentrations in excess of 0.1 mg/l or 0.18 mg/l<sup>106</sup>. The maximum concentration measured between 1993 and 1996 in the LAWA measuring network was 0.6 µg/l<sup>107</sup>. The target set by International Commission for the Protection of the Rhine (ICPR) for Gamma-HCH is 0.1 µg/l, according to current knowledge, the substance's toxic effects are greater than its endocrine effects<sup>108</sup>.

The above discussion concentrates on a number of important synthetic substances. To assess the total contamination of waters with endocrine disrupters, naturally excreted hormones (from humans and animals) and synthetic hormones must also be considered (Chapter 4.3).

## 4. Endocrine disrupters in the environment and possibilities for identifying them

### 4.1 *Procedures for testing endocrine effects*

Much work is still in progress within the OECD on validating and standardising testing procedures to determine the endocrine effects of chemicals. The present information on the endocrine effects of chemicals is gathered from:

- *in vitro* tests of organs, cells or subcellular structures,
- *in vivo* tests using standard experimental methods,
- *in vivo* tests using standard procedures on e.g. reproduction, whose goals are not the investigation of hormonal mechanisms, but which can provide indirect hints as to these effects.

The following basic requirements are essential for procedures to investigate the endocrine activity of chemicals:

- suitability for identifying effects on the endocrine system,
- meaningfulness for intact organisms,
- relevance of the results for other organisms,
- reproducibility of results.

*In vitro* tests examine the effects of chemicals on cells, subcellular structures or certain organs or tissue types. Such relatively simple procedures are useful in determining effects (e.g. binding to hormone receptors, egg maturation or induced synthesis of certain endocrinally regulated proteins or RNA). However, extrapolating the results to endocrine effects on the organism as a whole is not possible, as the procedure ignores resorption, distribution and the possible metabolism or excretion of the substance.

There is therefore a consensus in Europe that no final assessments of chemicals should be made on the basis of *in vitro* tests when drafting regulations.

The utility of *in vitro* tests in screening is also disputed by experts, as expressed in the OECD's "Draft Detailed Review Paper: Appraisal of Test Methods for Sex-Hormone Disrupting Chemicals", for example. In general, *in vitro* tests could be suitable for priority-setting, i.e. identifying substances which are then subjected to more detailed examination in *in vivo* assays. Apart from producing reproducible results, the tests should also meet the following requirements:

- Few false positive results, i.e. a positive result should be associated as strongly as possible with an endocrinal mechanism.
- Few false negative results, i.e. a high percentage of suspect substances should be identified with sufficient sensitivity. As there are several mechanisms by which chemicals can affect the endocrine system, this requirement cannot be met by a single test, but only by a battery of tests.

Further information on toxicokinetics discoveries (absorption, excretion, distribution, metabolism) can then justify further tests. For priority-setting, therefore, the UBA considers further development and validation of *in vitro* assays for substance testing to be sensible.

**Excuse:** Combining *in vitro* tests with chemical analysis:

A method developed by B. Hock (TU Munich), “effect analysis”, could help in identifying high-priority substances. Suspect substances in natural water samples are allowed to bind to fixed estrogen receptors, isolated, analysed and quantified.<sup>109</sup> The method is suitable for recognising potentially estrogenic or antiestrogenic substances which are present in the environment, and which can then be further tested and evaluated.

Numerous already standardised *in vivo* testing procedures (e. g. OECD, US EPA, FIFRA, IOBC and EPPO testing guidelines) are not directly conceived for endocrine effects, but may provide indirect evidence::

Mammals:

- Subacute toxicity (28 days exposure)
- Subchronic toxicity (90 days exposure)
- Chronic exposure (18 or 24 months exposure) usually of 2 species
- Multigeneration study
- Teratogenicity test on 2 species

Birds:

- Reproduction studies of quails

Fish:

- Early life-stage test (e.g. *Danio rerio*)
- Full life-cycle test (e.g. *Danio rerio*)

Aquatic invertebrates:

- Daphnia reproduction test

### Sediment organism tests on chironomides (larval development)

#### Terrestrial invertebrates:

- Aleochara bilineata* (rove beetle): reproduction
- Aphidius rhopalosiphi* (parasitic wasp): reproduction
- Chrysoperla carnea* (green lacewing): fertility
- Coccinella septempunctata* (7-spotted ladybird): fertility
- Folsomia candida* (springtail): reproduction
- Poecilus cupreus* (ground beetle): larval development
- Syrphus corollae* (hover fly): fertility
- Trichogramma cacoeciae* (egg parasitoid): parasitic performance and fertility
- Typhlodromus pyri* (predatory mite): fecundity and fertility
- Eisenia foetida* (compost worm): reproduction

However, the most valuable tests are *in vivo* tests that deliberately set endpoints connected with endocrine activity, to investigate phases of life which are expected to be especially sensitive. Numerous substances now considered as endocrinally active have been identified in such tests, which are valid, if not yet standardised. These include reproduction studies in *Collembola* and lacewing, levels of vitellogenin synthesis in fish, metamorphosis in amphibians, as well as numerous studies on mammals. Some particularly suitable tests have been selected for standardisation by the EDTA (Endocrine Disrupter Testing and Assessment) working group, a task force set up as part of the OECD test guidelines programme.

A Validation Management Group (VMG) was set up in 1998 to validate new and redesigned methods for testing endocrine effects on mammals. Work is currently focused on validating two short-term tests for identifying estrogenic and androgenic effects (Uterotrophic and Hershberger Assay), as well as an extended 28-day test on oral toxicity to rats under repeated doses (enhanced TG 407). A date for the conclusion and evaluation of the extensive tests cannot yet be set.

For ecotoxicity testing methods, the EDTA Task force is focusing on endocrine effects on fish, although progress in test guidelines for bird reproduction are in prospect. To co-ordinate further development and validation, a “VMG-eco”, similar to the “VMG-mammalian”, has recently been decided upon. The second OECD meeting of fish experts recommended developing and validating a short-term test for young and adult fish, a test in early life-stage (based on the OECD 210 test), a reproduction test and a full life-cycle test. Germany is playing an active role here. Work on bird reproduction is waiting upon the conclusion of a comparison between the sensitivity of various quail species. In the medium term, the need for and suitability of amphibian tests (e.g. African clawed frog test) will be examined.

With a research project, on developing a biological test on *Marisa cornuarietis* (Gastropoda: Prosobranchia) to determine endocrine disrupters in the environment, the UBA has given impetus to the development of such tests. Results to date point to the potential high sensitivity of such testing systems, and not only to triorganic tin compounds. It should be noted that the validation requirements have not yet been met for these results, and the data cannot therefore be used for regulatory purposes as yet.

#### **4.2 *Endocrine disrupters in the environment***

Gülden et al. have published a list of substances in surface waters suspected of being endocrine disruptors<sup>2</sup>. This list of over 200 substances contains many for which a definitive judgement is impossible, due to a lack of valid *in vivo* studies.

It should be emphasised that even substances definitively classed as endocrine disrupters are more or less a random selection, as systematic, large-scale testing programmes are lacking (also a consequence of there being no standardised methods). Furthermore, the endocrine disrupters do not possess a limited set of clearly describable structural characteristics, making a prognosis as to the total number of disrupters impossible at this time.

In June 2000, BKH Consulting Engineers Delft and TNO Nutrition and Food Research Zeist, in the Netherlands, published a report commissioned by the EU Commission (DG ENV): "Towards the establishment of a priority list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption". These results were presented by the EU Commission at the Joint Meeting of the Competent Authorities (DOC/ENV/D 720257/00 NOTIF/23/2000) on 31/5/2000. A four-tier selection procedure on 564 substances identified 60 high-priority substances, which had been proved endocrinically active in at least one *in vivo* study, are considered either persistent or substances with a high production volume, and where exposure of humans or the environment can be presumed. On 8<sup>th</sup> and 9<sup>th</sup> November 2000, an expert meeting considered these results, and asked the Commission to rapidly develop a schedule for further steps, and especially to complete the data on substances which are as yet only classified as potential endocrine disrupters, in order to classify their priority as fast as possible. The substances are listed in the following Table 6.

**Table 6: High priority endocrine disrupters**

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

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

While the significance of these substances as endocrine disrupters - i.e. their inclusion in Category I - is more or less clear, the exclusion of six Category I substances because of presumed low exposure levels has no reasonable justification. Listed in Table 7, these substances should continue to be considered high-priority.

<b>Table 7: Category I substances which, because of presumed low exposure, are not considered priorities</b>		
1.	Amitrol	61-82-5
2.	4-tert. Octylphenol	140-66-9
3.	4-Nonylphenol	25154-52-3
4.	Nitrofen	1836-75-5
5.	Tetrabutyltin	1461-25-2
6.	4-Nitrotoluene	99-99-0

Also, the following substances should be considered as essentially high-priority (category I):

Alkylphenolethoxylates (APEO)	decompose to Nonyl-/Octylphenol
Diuron	decomposes to 3,4-Dichloroaniline
Phenanthrene, Chrysene, Benzanthracene, Dibenz[a,h]anthracene	there is a positive <i>in-vivo</i> test (Allen-Doisy-Test: estrogenicity in rodents) for these PAH. <sup>110</sup>

Further discussion of these 70 substances should first examine the extent to which there is a need for any action at EU level. This is not the case for substances which are either already banned (e.g. Chlorodane, Mirex, DDT and its metabolites, PCB) or whose emission as unintentional by-products is already widely restricted (e.g. polychlorinated dioxins and furanes, or polycyclic aromatic hydrocarbons, PAH). Table 8 lists the remaining substances or substance groups and their main areas of application.

<b>Table 8: Regulatory status of remaining Category I substances</b>			
<b>No</b>	<b>Substance name</b>	<b>Key area(s) of application</b>	<b>Regulatory status</b>
1	Vinclozolin	crop protection agent	EC-Reg. 3600/92; decision open. Permitted in Germany until 2002
2	Maneb	crop protection agent	EC-Reg. 3600/92; Monograph to be finished. Permitted in Germany until 2008
3	Metam-Sodium	crop protection agent	Not permitted in Germany (App 3 of the Crop Protection Agent Use Ordinance)

4	Thiram	crop protection agent	EC-Reg. 3600/92; decision open. Permitted in Germany until 2007 (as stripper)
5	Zineb	crop protection agent	EC-Reg. 3600/92; Monograph to be finished. Not permitted in Germany
6	Gamma- HCH (Lindane)	Crop protection and pest control agent	<i>crop protection agent:</i> EC-Reg. 3600/92; Proposed decision: No inclusion in App. 1; Not permitted in Germany (App 3 of the Crop Protection Agent Use Ordinance); <i>pest control agent:</i> permitted under § 18 InfSchG
7	Linuron (Lorox)	crop protection agent	EC-Reg. 3600/92; decision open. Not permitted in Germany
8	Atrazine	crop protection agent	EC-Reg. 3600/92; decision open. Not permitted in Germany (App 1 of the Crop Protection Agent Use Ordinance)
9	Acetochlorine	crop protection agent	Not permitted in Germany
10	Alachlorine	crop protection agent	EC-Reg. 3600/92; decision open. Not permitted in Germany
11	Styrene	industrial chemical (polymer pre-product)	1 <sup>st</sup> priority list under EU-Existing Substance Regulation 793/93/EC
12	Butylbenzylphthalate (BBP)	industrial chemical (plasticizer)	3 <sup>rd</sup> priority list under EU-Existing Substance Regulation 793/93/EC
13	Di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP)	industrial chemical (plasticizer)	2 <sup>nd</sup> priority list under EU-Existing Substance Regulation 793/93/EC
14	Di-n-butylphthalate (DBP)	industrial chemical (plasticizer)	1 <sup>st</sup> priority list under EU-Existing Substance Regulation 793/93/EC
15	2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)propan = 4,4'-isopropylidenediphenol = Bisphenol A	industrial chemical (oxidation inhibitor, plastics additive)	3 <sup>rd</sup> priority list under EU-Existing Substance Regulation 793/93/EC
16	PBBS = Brominated Flame retardants = PBB (mixed group of 209 Congeners)	industrial chemical (flame retardant)	Polybrominated biphenyls no longer produced in Europe. a)
17	Tributyltin compounds	biocide (antifouling)	Banned for boats < 25 m long under Chemicals Prohibition Ordinance; comprehensive domestic ban under discussion
18	Tributyltin hydride	biocide (antifouling)	see above
19	Tributyltin oxide = bis(tributyltin) oxide	biocide (antifouling)	see above
20	2-propenoic acid, 2-methyl-, methyl ester = Stannane, tributylmethacrylate	biocide (antifouling)	see above

21	Methoxyethylacrylate tributyltin, copolymer	biocide (antifouling)	see above
22	Phenol, 2-[[[tributylstannyl)oxy]carbonyl]-	biocide (antifouling)	see above
23	Stannane, (benzoyloxy)tributyl-	biocide (antifouling)	see above
24	Stannane, [1,2-phenylenebis(carbonyloxy)]	biocide (antifouling)	see above
25	Tributyltin naphthalate	biocide (antifouling)	see above
26	Stannane, tributyl-, mono(naphthenoyloxy)	biocide (antifouling)	see above
27	Stannane, tributyl[(1-oxo-9,12-octadecadienyl)oxy]-, (Z,Z)-	biocide (antifouling)	see above
28	Stannane, tributyl[(1-oxo-9-octadecenyl)oxy]-, (Z)-	biocide (antifouling)	see above
29	Stannane, tributyl[[[1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-decahydro-1,4°-dimethyl-7-(1-methylethyl)-1-phenanthrenyl]carbonyl]oxy]-, [1R-(1.alpha., 4a.beta., 4b.alpha., 10°.alpha.)]-	biocide (antifouling)	see above
30	Stannane, tributylfluoro-	biocide (antifouling)	see above
31	Tributyl[(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)oxy]stannane	biocide (antifouling)	see above
32	Tributyltincarboxylate	biocide (antifouling)	see above
33	Tributyltin naphthalate	biocide (antifouling)	see above
34	Tributyltinpolyethoxylate	biocide (antifouling)	see above
35	Tri-n-propyltin (TPrT)	Unclear	
36	Triphenyltin	crop protection agent, earlier: biocide (antifouling)	EC-Reg. 3600/92; decision open. Permitted in Germany until 2003
37	Fentin acetate = triphenyltin acetate	crop protection agent	EC-Reg. 3600/92; decision open. Not permitted in Germany
38	3,4-Dichloroaniline	Decomposition product of several PSM agents, industrial chemical (intermediate)	1 <sup>st</sup> priority list under EU-Existing Substance Regulation 793/93/EC (risk assessment skipped)
39	Resorcinol	industrial chemical	
40	Amitrol	crop protection agent	
41	4-tert. Octylphenol	industrial chemical, pre- and decomposition product of emulsifiers and detergents, above all	
42	4-Nonylphenol	industrial chemical, lubricant, pre- and decomposition product of emulsifiers and detergents, above all	1 <sup>st</sup> priority list under EU-Existing Substance Regulation 793/93/EC
43	Nitrofen	crop protection agent	Not permitted in Germany (App 1 of the Crop Protection Agent Use Ordinance)
44	Tetrabutylzinn	industrial chemical (intermediate for Tri-, Di- and Monobutyltin comp.)	
45	4-Nitrotoluene	industrial chemical (intermediate)	
46	Diuron	crop protection agent	Permitted in Germany until 2008 (App 1 of the Crop Protection Agent Use Ordinance)

47	Alkylphenolethoxylate	industrial chemical (emulsifier, detergent)	Nonylphenolethoxylate covered by risk assessment of 4-Nonylphenol.
----	-----------------------	---	--

- a) The most important examples of structurally similar polybrominated diphenyl ether (PBDE), Penta-, Octa- and Decabromodiphenyl ether, are currently given priority in the European Existing Substances Programme under the EU Existing Substances Regulation 793/93/EC.

Where closer examination of these substances reveals significant exposure, they should be assessed rapidly, and regulated where necessary. The last column of Table 8 shows whether a risk assessment is already provided for in Directive 91/414/EWG or Regulation 793/93/EG. The assessments should include results about endocrinal activity.

However, the endocrine effect is not necessarily the decisive factor in the assessment. Some of the estimated (or calculated) exposure concentrations are far below the corresponding LOEC, and other toxic or ecotoxic effects may be more significant. Under the current guidelines, a substance's endocrine effects then have no influence on the result of the assessment, nor therefore on any necessary reduction measures. 4-octylphenol, resorcinol, tri-n-propyltin (compounds) and nitrotoluene are not currently on any priority assessment list. It is uncertain whether tripropyltin compounds (which are very similar to tributyltin) are technically significant at all. With respect to 4-octylphenol (and the related octylphenol ethoxylates), the UK's development of a risk reduction strategy of 4-nonylphenol will include a targeted risk assessment of octylphenol and its derivatives. It is expected that the result will be an extension of measures provided for nonylphenol to cover octylphenol and its derivatives. What remains is the need to assess resorcinol and 4-nitrotoluene as a priority. The ICCA (International Council of Chemical Associations) programme on assessing priority substances is not suitable for evaluating the risks from endocrine effects, as the appropriate endpoints are not a requirement in the programme. However, the inefficiency of the European Existing Substances Programme should by no means be forgotten. Any possibility for speeding up the procedure should be exploited in the case of the industrial chemicals listed in Table 8 (see part I). To avoid delays, a targeted risk assessment, focusing on endocrine effects, should be initiated in cases where a comprehensive assessment is not expected in the foreseeable future.

**Excuse:** Are endocrinal effects *per se*, i.e. regardless of LOEC, hazardous?

In part I of this report, substance-related action targets are described, the second of which was: "*The irreversible input of xenobiotics with carcinogenic, mutagenic and reproduction toxic effects (CMR substances) into the environment must be avoided completely. This applies also to substances whose metabolites exhibit these properties.*" Since such substances are capable of causing irreversible changes in organisms and ecosystems, a risk exists, regardless of the level of exposure, and this should be minimised. Scientific opinion is divided as to whether endocrine disrupters should also be included in this category: it is often pointed out that

endocrine mechanisms are generally triggered when a threshold dose is exceeded. However, Sheehan et al. were able to show that even very low doses of exogenous estradiol (and hydroxylated PCB), when applied to the eggs of the red-eared slider (*Trachemys scripta elegans*), a turtle, could cause a gender shift, and no threshold value could be determined (Sheehan, 1999).<sup>111</sup> An already active system is being influenced, which would mean that endocrine disrupters should be treated like genotoxic substances, for example. Endocrine effects at low doses have been shown for only very few substances as yet. Completely abandoning the idea of comparing exposure and effect in describing risk is not sufficiently justified in the case of endocrine disrupters. There is currently good reason to examine effects at low doses especially thoroughly.

The following arguments also favour particular care when assessing endocrine mechanisms:

- Hormonally transmitted effects are frequently especially pronounced in certain stages of life, e.g. prenatally. This has not necessarily been considered in the tests conducted to date.
- There are indications that the relationship between concentration (dosage) and effect does not always rise monotonously in the case of endocrinal effects, i.e. effects can be found at concentrations below those where there was no effect (U shaped curve). Such relationships are not uncommon in pharmacology. Nonetheless, there are few data as yet to confirm this type of chemical effect. It is assumed that U shaped curves are due to multiple mechanisms such as homeostasis, or compensatory or protective reactions being activated.<sup>112</sup> The effects of TCDD on the thyroid gland and estrogenic activity of bisphenol A are examples of this form of dose-effect curve.
- Synergistic effects, i.e. mutually reinforcing, rather than merely additive, effects could be widespread among endocrine disrupters, although McLachlan's<sup>113</sup> withdrawal means that there is no conclusive evidence that endocrine effects are significantly different to other types of effect. Nevertheless, additive effects are likely where the mechanisms are identical, which means that even substances at below their LOEC can contribute to an overall effect.

In view of our currently sketchy knowledge of endocrinal mechanisms, the following differentiated approach to assessment is appropriate,:

- Substances which are both hormonally active and persistent present a hazard when discharged into the environment, regardless of exposure levels. In view of the uncertainty of assessments, persistence in the environment and long-term consequences cannot be ruled out. Corresponding action targets in part I concerning the characteristic combinations

persistent/bioaccumulating and persistent/highly mobile are supplemented by this approach.

- Substances which are hormonally active but not persistent may be hazardous, depending on the measured or calculated exposure. The open questions in assessment do nevertheless give good cause for using greater margins of safety (MOS) when deriving PNEC or TDI values.

There is currently insufficient evidence to justify a total abandonment of exposure-effect comparisons, as in the case of genotoxic substances.

The assessment schemes described above will be proposed in further discussion of European assessment guidelines (e.g. TGD).

#### **4.3 *Hormonal pharmaceuticals***

Hormone-based medication is discharged into the environment, just as xenohormones are, especially estrogens, which are prescribed to humans and animals as contraceptives or hormone therapies.

The basic issue of environmental discharges of drugs has received increasing attention in recent years. Pharmaceuticals are appearing in concentrations of c. 0,01 µg/l up to over 1 µg/l in sewage treatment plants and small tributaries, synthetic estrogen 17 $\alpha$ -ethinylestradiol in particular has been found in treatment plant effluents and surface water, as well as in sewage sludge and fish. The 51<sup>st</sup> German Conference of Environmental Ministers in 1998 decided that pollution by drugs and the key discharge paths should be investigated in a nation-wide testing programme, run by the individual *Länder*. The programme will probably cover three natural and three synthetic estrogens.

There are currently no representative data on the quantities of hormone-based medication prescribed to humans and animals. The quantities of 17  $\alpha$ -ethinylestradiol prescribed in Germany are estimated to be no more than c. 50 kg/a.<sup>114</sup>

Collating measured concentration data on estrogenic medicinal agents in sewage treatment effluent provides an average level of c. 1 ng/l; a maximum of 70 ng/l was found for estron, a natural estrogen.

In a study covering 15 surface water systems, only estron, at a level of max. 1.6 ng/l, was found.<sup>115</sup> The as yet not fully published study of the effects of estrogenic substances (17 $\beta$ -estradiol, ethinyl estradiol) by the Fraunhofer Institute in Schmallenberg, part of multigeneration tests at significant concentrations has produced the following results for reproduction in *Danio rerio* (zebra fish): while concentrations of ethinyl estradiol had practically no effect on embryo survival, hatching or gender ratios, a significant fall in the rate of fertilisation, due to disruption of physiological processes in male animals, was observed at 1.1 ng/l. An NOEC of 0.3 ng/l was determined for this most sensitive endpoint identified.<sup>116</sup>

From these preliminary results we can conclude that the relatively low concentrations of ethinylestradiol, only a few ng/l, are frequently already above the NOEC observed above for reproduction in fish. It is therefore likely that the effects detailed in Chapter 3 will be clearly influenced by steroids, even if the effect is not yet quantifiable. It is also to be expected that different organisms will react very differently. For example, female goldfish excrete the estrogen 17 $\alpha$ , 20 $\beta$ -dihydroxy-4-pregnen-3-on into water to attract males (Urich, 1990).<sup>117</sup>

Based on current environmental regulations for licensing pharmaceuticals, no emissions reduction measures can be expected in the medium term, at least for human medicines, because regulation would be impracticable, or because revoking the licences of contraceptives or hormone therapies for environmental reasons would be unrealistic. It is more realistic to look at changing and developing the forms, dosages, etc. of environmentally hazardous drugs, in order to reduce discharges to the environment. Another avenue to explore is whether developing and using modern waste water purification technologies could eliminate hazardous substances more effectively.

#### 4.4 *Phytoestrogens*

Phytoestrogens occur naturally in plants, via which they can be ingested. Vegetable estrogens can be split into two substance groups: flavonoids (e. g. genisteine, coumestrol etc.) and lignanes. Soya products, a common source of protein in the foodstuffs industry, including milk substitutes in baby foods, are by far the largest source of vegetable estrogens.

It is known that some phytoestrogens, e.g. isoflavons, have an anti carcinogenic, i.e. positive, effect on human health. Until recently, little was known about the effects of human exposure to phytoestrogens such as coumestrol or genisteine as foods during pre- and perinatal development or childhood. A new study<sup>118</sup> has now shown that the sons of women who kept to a vegetarian diet during pregnancy have five times the risk of being born with genital malformation than the sons of women with a mixed diet. The authors take these findings as

reinforcement for the hypothesis that phytoestrogens have harmful effects on the development of male genitals. Further study in this area is urgently required.

Many agricultural cases have been documented, where wrongly mixed livestock feed or free-range grazing has led to considerable losses due to excessive consumption of phytoestrogens. For example, female sheep in Australia and New Zealand, Finland and in Israel are known to have suffered reproductive harm which was traced back to feeding on plants with a high phytoestrogen content (e.g. red clover). How these data relate to humans is still unclear.

The more active mating period which sets in after livestock which have been kept in stalls during the winter begin grazing, the higher rate of conception and lactation, are thought to be encouraged by phytoestrogens in certain legumes and grasses. On the other hand, cabbage and marsh horsetail lead to fertility disorders in female cattle if used as feed for lengthy periods.<sup>119</sup>

The public debate on risk assessment for endocrine disrupters in the environment often makes reference to daily consumption of phytoestrogens. Some scientists maintain that the quantities and effects of endocrine disrupters in the environment can be ignored when compared to phytoestrogens (on the basis of their relative endocrinal activity *in vitro*). It should be noted that a comparison of the relative estrogenicity *in vitro* is insufficient for a quantitative risk assessment of environmental endocrine disrupters and phytoestrogens. Exposure must be examined in more detail, and the quantity consumed or adsorbed is merely one variable in the equation. A comparison of *in vitro* potency and daily consumption rates alone is therefore scientifically meaningless.

A risk assessment must consider the necessary *in vivo* exposure and effect data, which can vary widely. This makes universal statements about entire substance groups impossible, especially since important aspects of exposure to and the effects of phytoestrogens are themselves heterogeneous.

A comparative assessment must consider the following exposure factors: sources and incidence in the environment, exposure paths, quantities absorbed, concentrations in the environment and in organisms, decomposition, bio- and geo-accumulation.

As for effects, studies should consider the strength and mechanism of the effect, bioavailability, metabolism, paths and rates of excretion, storage and toxicodynamics. The major arguments against a simple comparison of the risks from xenoestrogens to phytoestrogens are:

- In contrast to certain industrial chemicals, there is no evidence for geo- or bio-accumulation of coumestrol or genisteine. On the contrary, they are metabolised very easily.
- In respect of decomposition/degradation, there is no evidence that phytoestrogens are environmentally persistent, in contrast to many endocrine disrupter chemicals.
- The mechanisms by which phytoestrogens and xenoestrogens function are not always the same, and therefore even comparing concentrations in the body is inadequate, due to their varying degrees of binding to hormone receptors.

As far as is known today, however, the possibility that phytoestrogens appear in food and the environment within the range of effect concentrations cannot be ruled out. This is especially true for people with special diets (e.g. vegetarians who eat a lot of soya products) or whose work exposes them to phytoestrogens (e.g. hops pickers). Also, detrimental effects in habitat-bound aquatic organisms, triggered by significant concentrations of estrogens in the waste water from pulp works, for example, have been well documented.

To sum up, the incidence and effects of phytoestrogens in the environment and in foodstuffs require further careful observation, but assessing the estrogenic potential of xenobiotics by way of a simple comparison of their effects with those of phytoestrogens is not scientifically meaningful.

## 5. Measures

In part I, proposals for structuring EU chemicals assessment and management more efficiently and orienting it more closely around the precautionary principle. The following aspects are particularly important for endocrine disrupters:

- Where a suspicion is sufficiently well-founded, the necessary regulations should be introduced, temporarily if necessary, even where some questions remain open.
- The substitution requirement under § 16 par. 2 GefStoffV (Hazardous Substances Ordinance) should be extended to cover environmental risks.
- “Blacklists” of especially critical substances which are not yet the subject of regulations should be used to inform users, consumers and the general public.

- Basic data on substances whose production/sales volume exceeds 1000 t/a (subsequently also at lower sales volumes) are to be made available at predetermined times. They should include any significant information on endocrine effects. (This should also be required for biocide products, under EU Regulation 1896/2000).
- Where possible, substances should be grouped by structure-activity relationships, to enable assessment and any subsequent measures to apply for the group as a whole.
- Meaningful data on exposure, including that of downstream users, are required.
- Monitoring programmes with international participation should be used to study chemical pollution, including that from endocrine disrupters.
- The basis for assessments, including those of endocrine effects, should be developed further.

### **5.1 General measures (not applying to particular substances)**

These principles, as well as the aspects outlined above, point to the following as priorities:

- Validation and further development of test guidelines to identify endocrine effects: the OECD's standardisation of test guidelines is a major indispensable step in being able to test substances systematically for any dangerous characteristics in respect of endocrinal potential. Complementing the currently discussed procedures with methods for studying invertebrates is a priority.
- Including such testing requirements in the licensing procedure for new substances and the authorization procedure for crop protection agents and biocides.
- Examining the numerous substances for which *in vitro* tests have provided evidence of endocrinal activity with valid *in vivo* tests is a priority. Levels of exposure, persistence and toxokinetic information should be considered in setting priorities (N.B. Even today, before the conclusion of the OECD's standardisation efforts, valid *in vivo* tests are available, to confirm or refute suspected endocrine effects).
- Reconsidering and developing the principles for assessing industrial chemicals (TGD) and crop protection agents. Especially important would be an agreement on greater margins of safety for endocrine effects (proposal: an additional factor of 2 to 5). If the

substances are also persistent, the long-term hazards make substitution essential in all open applications.

- Substances whose endocrine potential has been shown in *in vivo* tests, but where the available data is (as yet) insufficient for legal restriction or prohibition, should be named publicly in “blacklists”, and made subject to a substitution requirement under § 16 par. 2 GefStoffV (Hazardous Substances Ordinance). Such a list could provide sufficient incentive to substitute, even where there is only a suspicion of danger. It should also be considered whether a hazard label for endocrine disrupters should be introduced.
- Existing analytic chemical monitoring programmes should be developed so as to gather representative data on exposure to endocrine disrupters.
- To identify the total pollution of ecosystems by endocrine disrupters, the analytic chemical monitoring programmes should be complemented by biological monitoring of organisms (e.g. gender ratios, vitellogenin content) and chemical/biological combination methods (effect-specific analytics).
- To assess effects on humans, a perinatal archive (lactate, placenta, umbilical blood) should be built up in the Environmental Specimen Bank, in order to be able to determine later the levels of contamination of substances which are not yet recognised as having an endocrine effect, and in order to interpret data on any effects.
- A national register of malformations should be built up within the Action Programme on the Environment and Health (APUG).

## 5.2 *Substance-specific Measures*

### 5.2.1 Pesticides and Biocides

In general, the environmental impact of *crop protection agents* is assessed most thoroughly. Under § 15 par. 1. 3 PflSchG (Crop Protection Act), endocrine effects must explicitly be included in the tests for unacceptable effects as part of the permissions procedure for crop protection agents, and the likelihood is correspondingly high that a permissions application will reveal any reasonable cause for concern about endocrine effects. The OECD test guidelines targeted at endocrinal activity, which will soon be available, should be incorporated into the test programme. Many of the substances listed in Chapter 4.2 are no longer permitted in Germany. Those which are still permitted are being assessed in the European Active Agent

Programme, which should pay particular attention to endocrine effects, and should study especially those which frequently appear in surface waters at concentrations above the targets.<sup>120</sup> Nonetheless, in most cases, other endpoints are more sensitive than the endocrine activity (even when increased safety factors are considered). Therefore, endocrine activity will generally not be decisive for the permission for certain applications. According to the currently available data, this (still) applies to triphenyltin as a fungicide for potato farming, but further testing is necessary.

The scope of the required tests for *non-agricultural biocides* has not yet been finally determined in the EU Biocidal Products Directive (98/8/EC). In any case, care should be taken to include tests with endpoints covering endocrine effects. The most important substances here are tributyltin compounds, especially in antifouling paints. The goal should be a complete ban, and stringent restrictions on tributyltin in dibutyltin compounds using Best Available Techniques, at first within Germany. According to an expert hearing, conducted by UBA and BgVV in March 2000, exposure to tetrabutyltin, an intermediate in the production of tri-, di- and monobutyltin compounds, is not relevant. High concentrations have only been measured in suspended matter and in sediment in the Mulde, immediately downstream from a production site.

### 5.2.2 Pharmaceuticals

As drugs are extensively tested before being licensed, their endocrine effects (not only of hormone treatments) are known, although the tests are restricted to humans and mammals. Regarding the assessment of the environmental effects of veterinary medicines, in which the UBA participates, generally no data on the endocrine effects are presented. In the absence of European technical guidelines, the environmental risks from human medicines are not assessed, a situation which is clearly to be remedied. Also, data on the quantities and forms of administration of human and veterinary medicines is to be collected, and there is also a coordinated federal/Länder programme to study the incidence of medicines in the environment. Hormone medicines are part of this programme, and it is to be hoped that their impact to ecosystems can be better understood in future.

### 5.2.3 Industrial chemicals

For new substances, no test results permitting conclusions about endocrine effects are presented in the base set, according to the concept of tonnage thresholds. Only for Stage 1 and onwards data is presented which may provide indications of such effects. As soon as the standardisation and validation of the OECD guidelines for testing endocrine effects is

completed, they should be included, so that effects can be recognised and clarified, at least starting from Stage 1.

There is generally a serious lack of data on the effects and behaviour of Existing substances (see part I). If the currently available data points to a substance being suspected of endocrine effects, and if this could influence the final decision, the remaining issues can be clarified with further tests, which must be completed by manufacturers within a certain period. If the results are not presented by then, or if further tests confirm suspicions, the substances should be published in a “blacklist”, accompanied by a request to users to voluntarily refrain from using them.

The great majority of the industrial chemicals listed in Chapter 4.2 are mentioned in one of the four priority lists of the European Existing Substances Programme. The existing findings are included in the risk assessments, but they are only decisive if other effects are less sensitive. With a few strictly limited exceptions, substances evaluated on a European level are not subject to national regulation, and Germany's contribution should therefore be to draw attention to endocrine effects in risk assessments and to push for rapid implementation of any necessary risk reduction measures. If unreasonable delays occur, Germany should – if necessary in co-operation with other EU Member States – use the possibility of domestic regulation to accelerate measures at EU level.

4-octylphenol, 4-nitrotoluol and resorcinol are not mentioned in the EU existing substances programme. 4-nitrotoluol and resorcinol should immediately be included in the programme, as a matter of urgency, and undergo a targeted risk assessment under § 12 (2) Existing Substances Regulation 793/93/EC, to clarify the potential for endocrine effects and assess levels of exposure. Manufacturers should be asked to refute the initial suspicion without delay, that there are environmental hazards which have to be reduced, in order to avoid temporary European or – if the European procedure gets bogged down – domestic restrictions. 4-octylphenol should be considered in conjunction with other alkylphenols and alkylphenol ethoxylates (see below).

Already in 1997, the UBA proposed domestic measures under § 17 ChemG (Chemicals Act), to deal with *alkylphenols* and *alkylphenol ethoxylates* (alkyl = butyl/C4 to nonyl/C9), as a significant environmental risk still exists, despite a voluntary commitment to reduce the use of these substances in washing and cleansing agents, and the conclusion of a risk assessment of only 4-nonylphenol was not then in sight. In August 1999 (BT-Drucksache 14/1471), the German Bundestag asked the government to review the washing and cleansing industry's voluntary commitment on the use of alkylphenol ethoxylates, to search for a complete solution to the issues involving alkylphenols and alkylphenol ethoxylates, and to implement the

necessary bans and restrictions nationally in order to speed up action at EU level. Due to the voluntary commitment, the consumption by the washing and cleansing industry of APEO had fallen by c. 90 % relative to the 1980s, marking a great success. Nevertheless, considerable remaining quantities (over 100 t/a) continue to be traded, especially by foreign companies or those who are not members of the German industrial associations, and further measures are required to guarantee the success of the agreement in the long term. After a hearing by the UBA in June and December 1998, it was also determined that the majority of APEO discharges into surface waters are diffuse discharges caused by product use. However, in the absence of a product register, quantifying the emissions at this level is not possible. The European risk assessment of 4-nonylphenol has now concluded that there are environmental risks in numerous areas of application (although this is based on the high toxicity to daphnia – which can have different reasons – and not on the potential for endocrine effects). The UK is currently developing a risk reduction strategy. In contrast to 1997, nonylphenol ethoxylates and their degradation products (especially NP1EO and NP2EO) are now also being considered, although alkylphenol(ethoxylat)es with short alkyl chains (C5 to C8) are not. It was nevertheless decided that the UK should, while developing the risk reduction strategy, undertake a targeted assessment of 4-octylphenol(ethoxylat)es, raising hopes of speedy action at EU level. If these hopes should prove premature, the decision by the Bundestag requires action to be taken domestically. The significance of alkylphenols with even shorter chains should be examined more closely. One outcome of the June 1998 hearing is that less 4-tert-butyl- and 4-tert-amylphenol is being processed to ethoxylates, but rather being used in plastics production (e.g. for phenol resins and paints). The industry should be asked to present meaningful data on this development (N.B.: the inclusion of decylphenol in the substance list for the water framework directive is currently being discussed).

Alkylphenol(ethoxylat)es illustrate perfectly the limitations of the European chemicals programme, which operates on the basis of single substances, and which thereby tends to underestimate the risks. Alkylphenols and their ethoxylated derivatives appear in and affect the environment in combination with one another, and risk assessments should therefore try to consider whole substance groups. The concentration additive model is suitable for such cases,<sup>121,122</sup> and is to be developed for implementation in the current revision of the TGD.

In the case of alkylphenol(ethoxylat)es, Germany must - as well as actively taking a critical stance on EU activities and pushing for rapid decisions::

- Check the extent to which additional domestic measures are required for short-chained alkylphenols (butyl to heptyl) – possibly even decylphenol –(if necessary, a ban under § 17 ChemG, Chemicals Act).

- Check whether using an assessment based on *substance groups* (concentration additive model) for nonyl- and octylphenol reveals a greater need for action than the current consideration of *single substances*.

In recent years, the scientific community has been (sometimes bitterly) debating whether the low-dose effects of *bisphenol A* found by the vom Saal working group (premature puberty, reduced sperm production, inflation of the prostate, behaviour disturbance in mice), at concentrations of only a few  $\mu\text{g}/\text{kg}$  kg bw are reliable enough to form the basis of a risk assessment.<sup>20,123,124,125</sup> Ibrahim Chahoud's team at the Institute for Clinical Pharmacology at the FU Berlin<sup>126,127</sup>, as well as a research team in the US<sup>128</sup>, have now also been able to demonstrate effects on the male and female offspring of rats at low dosages (20 to 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  kg bw). Tests conducted on *Marisa cornuarietis* by Oehlmann indicated effects at the surprisingly low concentration of under 1  $\mu\text{g}/\text{l}$ .<sup>129</sup> There is also great uncertainty as to levels of exposure. Information from manufacturers produces an unclear picture of where the substance is used or emitted and of the associated risks. The EU draft risk assessment from the UK points to environmental risks and a need for action in a number of areas of application. The UBA has examined patterns of exposure to bisphenol A more closely in interviews with industry members, finding that key areas are use in thermopaper and as antioxidant or oxidation inhibitor in PVC. The voluntary agreement announced by the European PVC industry in March 2000 contains no commitments on bisphenol A. Other unknown applications are to be examined in agriculture, as the substance has been found in manure, although this result must be confirmed by further analytical data. The following is recommended for this substance, a matter of debate for many years:

- Rapid preliminary conclusion of the EU risk assessment, with the goal of taking immediate risk reduction measures in those areas where a PEC/PNEC ratio  $> 1$  already exists, and where clarification of unanswered questions is not in view (see the RAR draft of June 2000).
- Active participation in a research programme aimed at clarifying the open questions on low-dose estrogenic effects (both of invertebrates and vertebrates).
- Reviewing preliminary European risk assessments when comprehensive data on exposure and effects in low-dose levels become available.

## 6. Literature

- 1 Degen, G.H., Foth, H., Kahl, R., Kappus, H., Neumann, H.G., Oesch, F., Schulte-Hermann, R. (1999) Hormonell aktive Substanzen in der Umwelt: Xenoöstrogene. Stellungnahme der Beraterkommission der Sektion Toxikologie der DGPT. DGPT-Forum 24, 30-36.
- 2 Gülden, M., Turan, A. und H. Seibert (1997) Substanzen mit endokriner Wirkung in Oberflächengewässern. UBA- Texte 46/97, Umweltbundesamt Berlin.
- 3 Beratergremium für Altstoffe (BUA) der Gesellschaft Deutscher Chemiker (1999) Biologische Bedeutung synthetischer und natürlicher endokrin wirkender Stoffe- Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit. BUA- Stoffbericht 212, S. Hirzel Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft,
- 4 Carlsen, E. Giwercman,A.; Keiding,N.; Skakkebaek,N.E. (1992); Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. Brit. Med. J. 305, 609-613
- 5 Golden,R.J. Noller,K.L.; Titus-Ernstoff,L.; Kaufman,R.H.; Mittendorf,R.; Stillman,R.; Reese,E.A. (1998).Environmental endocrine modulators and human health: an assessment of the biological evidence. Crit Rev Toxicol.,28, 109-227
- 6 Swan, S.H. Elkin,E.P.; Fenster,L. (1997): Have sperm densities declined? A reanalysis of global trend data.; Environ. Health Perspect. 105, 1228-1232
- 7 Swan S.H., Elkin E.P., Fenster L. (2000): The Question of Declining Sperm Density Revisited: An Analysis of 101 Studies Published 1934 – 1996, Environ. Health Perspect. 108, 991 - 996
- 8 Jouannet, P. (2000) Trends in semen quality in Europe and world wide, RH Workshop Hormones and Endocrine Disrupters in Food and Water: Possible Impact on Human Health, Copenhagen, 27-30 May 2000
- 9 Iwamoto, T. (2000) Semen Quality of fertile Japanese men, RH Workshop Hormones and Endocrine Disrupters in Food and Water: Possible Impact on Human Health, Copenhagen, 27-30 May 2000
- 10 Licht,M., (1998) Retrospektive Untersuchung der zwischen 1956 und 1995 in der Abteilung für Andrologie des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf erhobenen Spermogramme. Dissertation, Universität Hamburg
- 11 Thierfelder,W. Seher,Ch.; Dortschy,R.; Engel,S. (1999): Abnahme der Spermienqualität bei gesunden Männern aus ungewollt kinderlosen Partnerschaften. Bundesgesundheitsbl. 42, 471-478.
- 12 Glöckner, D, Gaevert, K, Kleinstein, J, ,(1998) Declining sperm quality in men of childless couples. Andrologia; 30, 55
- 13 De Mouzon, J., Spira, A, Thonneau, P, Multigner, L. (1996): Declining sperm count. BMJ;313:43
- 14 Andersen, A.G., Jensen, T.K., Carlsen, E., Jørgensen, N., Andersson, A.M., Krarup, T., Keiding, N., Skakkebæk, N.E. (2000): High frequency of sub-optimal semen quality in an unselected population of young men. Hum Reprod. 15: 366-372
- 15 World Health Organisation (1992) : WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm - cervical mucus interaction. Cambridge University Press, Cambridge
- 16 MacLeod,J. (1946) The semen specimen. Laboratory examination. In: Engle, E.T. (ed.) Conference on Diagnosis in Sterility, Charles C. Thomas Springfield, IL, 3-15
- 17 Bonde JP, Kold Jensen T, Brixen Larsen S, Abell A, Scheike T, Hjollund NH, Kolstad HA, Ernst E, Giwercman A, Skakkebæk NE, Keiding N & Olsen J (1998) Year of birth

- and sperm count in 10 Danish occupational studies. Scand. J. Work Environ. Hlth. 24: 407-413.
- 18 Gill W.B, Schumacher G.F.B., Bibbo M. (1978): Genital and Semen Abnormalities in Adult Males two and one-half decades after in utero exposure to diethylstilbestrol. In: *intrauterine Exposure to Diethylstilbestrol in the Human*. (Ed. A.L. Herbst) p. 53, American College of Obstetricians and Gynecologists, Chicago
- 19 BUA-Berichtsentwurf: Biologische Bedeutung von Phytoöstrogenen- Auswirkung auf Umwelt und menschliche Gesundheit am Beispiel von Genistein (Fassung Oktober 1999)  
**Der Bericht ist inzwischen erschienen, bitte einfügen**
- 20 vom Saal, FS, Cooke, PS, Buchanan, DL, Palanza, P, Thayer, K.A., Nagel, SC, Parmigiani, S, Welshons, WV(1998): A physiological based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of the reproductive organs, daily sperm production and behavior. Toxicol. Ind. Health 14, 239-260
- 21 Mylchreest, E, Sar, M, Cattley, RC, Foster PM: Disruption of androgen-regulated male reproductive development by di(n-butyl) Phthalate during late gestation in rats is different from flutamide. Toxicol. Appl. Pharmacol. 156, 81-95 (1999)
- 22 Rösch, C., Vetter, E., Götz, D., Steinbicker, V.(1999): Pilotstudie: Prävalenz genitaler Fehlbildungen - Datenbasis - Auswertung - Ursachenhypothese. UBA- Texte 39/00 , Umweltbundesamt ed.
- 23 Möller, H. (2000) Trends in incidence of testicular cancer and prostate cancer, RH Workshop Hormones and Endocrine Disrupters in Food and Water: Possible Impact on Human Health, Copenhagen, 27-30 May 2000
- 24 Toppari, J. Larsen, J.C.; Christiansen, P.; Giwercman, A.; Grandjean, P.; Guillette, L.J.; Jegou, B.; Jensen, T.K.; Jouannet, P.; Keiding, N.; Leffers, H.; McLachlan, J.A.; Meyer, O.; Muller, J.; Rajpert-De Meyts, E.; Scheike, T.; Sharpe, R.; Sumpter, J.; Skakkebaek, N.E. (1995). Male reproductive effects and environmental chemicals with estrogenic effects, Ministry of Environment and Energy, Denmark, Miljöprojekt nr. 290
- 25 Moller, H., Skakkebaek, N.E., (1999): Risk of testicular cancer in subfertile men: case-control study, BMJ, 318: 559-562
- 26 Jacobsen R., Bostoffe E., Engholm G. Hansen J., Olsen J.H., Skakkebaek N.E., Moller H. (2000): Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study, BMJ 30; 321, 789 - 792
- 27 Möhner, M et al. (eds.) (1994) *Atlas der Krebsinzidenz in der DDR 1961-1989*, Ullstein Mosby, Berlin
- 28 Schuz J, Schon D, Batzler W, Baumgardt-Elms C, Eisinger B, Lehnert M, Stegmaier C: (2000) Cancer registration in Germany: current status, perspectives and trends in cancer incidence 1973-93. J Epidemiol Biostat;5: 99-107
- 29 Hsing A.W., Tsao L., Devesa SS. (2000): International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. Int J Cancer 85: 60-67
- 30 Joossens, J.V., Kesteloot, H. (2000): Cancers, mainly male, as population biomarkers for breast cancer mortality. Prev. Med. 30: 167-173
- 31 Dich, J., Wiklund, K. (1998): Prostate cancer in pesticide applicators in Swedish agriculture: Prostate 34: 100-112
- 32 Morrison H, Savitz D, Semenciw R, Hulka B, Mao Y, Morison D, Wigle D. (1993): Farming and prostate cancer mortality. Am. J. Epidemiol. 137: 270-280
- 33 Parker AS, Cerhan JR, Putnam SD, Cantor KP, Lynch CF. (1999): A cohort study of farming and risk of prostate cancer in Iowa. Epidemiology 10: 452-455
- 34 Fleming LE, Bean JA, Rudolph M, Hamilton K. (1999): Cancer incidence in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. Occup Enviro Med 56, 14-21

- 35 Keller-Byrne JE, Khuder SA, Schaub EA. (1997) Meta-analyses of prostate cancer and farming. *Am J Ind Med* 31: 580-586
- 36 Santti R, Newbold RR, Makela S, Pylkkanen L, McLachlan JA (1994): Developmental estrogenization and prostatic neoplasia. *Prostate*;24 67-78
- 37 Garcia-Rodriguez J, Garcia-Martin M, Nogueras-Ocana M, de Dios Luna-del-Castillo J, Espigares Garcia M, Olea N, Lardelli-Claret P(1996): Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association. *Environ Health Perspect*;104:1090-1095
- 38 Huang CS, Chern HD, Chang KJ, Cheng CW, Hsu SM, Shen CY (1999): Breast cancer risk associated with genotype polymorphism of the estrogen-metabolizing genes CYP17, CYP1A1, and COMT: a multigenic study on cancer susceptibility. *Cancer Res* 59, 4870-4875.
- 39 Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, Rivera M, & Dubin N(1993): Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 85, 648-652
- 40 Krieger N, Wolff MS, Hiatt RA, Rivera M, Vogelman J, & Orentreich N(1994): Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study among white, black, and Asian women. *J. Natl. Cancer Inst.*, 86, 589-599.
- 41 Hunter DJ, Hankinson SE, Laden F, Colditz GA, Manson JE, Willet WC, Speizer FE, Wolff M (1997)Plasma organochlorine levels and risk of breast cancer in a prospective study. *N Engl. J. Med.*, 337, 1253-1258.
- 42 Hoyer AP, Grandjean P, Jorgensen T, Brock JW, & Hartvig HB Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *The Lancet*, 352:1816-1820 (1998).
- 43 Dorgan JF, Brock JW, Rothman N, Needham LL, Miller R, Stephenson HE JR, Schussler N, & Taylor PR: Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis (USA). *Cancer Causes and Control*, 10:1.11. (1999)
- 44 López-Carrillo L, Blair A, López-Cervantes M, Cebrián M, Rueda C, Reyes R, Mohar A, Bravo A(1997): Dichlorodiphenyltrichloroethane serum levels and breast cancer risk: A case-control study from Mexico. *Cancer Research*, 57: 3728-3732.
- 45 Howdeshell, KL, Hotchkiss, AK, Thayer, KA, Vandenberg, JG, vom Saal, FS(1999): Exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature*;401, 763-764.
- 46 James, WH(1995): What stabilizes the sex ratio? *Ann. Human Genet.* 59, 243-249
- 47 Egeland G.M., Sweeney M.H., Fingerhut M.A. Wille K.K. Schnorr T.M. Halperin W.E. (1994): Total Serum Testosterone and Gonadotropins in Workers Exposed to Dioxin. *Am. J. Epidemiol.* 139, 272 - 281
- 48 Mocarelli,P., Brambilla,P., Gerthoux, P.M., Patterson, D.G., Needham, L.L. (1996): Change in sex ratio with exposure to dioxin. *Lancet* 10, 409
- 49 Zober A, Hoffmann G, Ott MG, Will W, Germann C, van Ravenzwaay B. (1995) Study of morbidity of personnel with potential exposure to vinclozolin. *Occup.Environ.Med.*;52:233-241
- 50 James, W.H. (1995). Offspring sex ratio as an indicator of reproductive hazards associated with pesticides. *Occup.Environ.Med.* 52, 429-430.
- 51 Davis, D. L., Gottlieb, M. B. and Stampnitzky, J. R. (1998). Reduced ratio of male to female births in several industrial countries: A sentinel health indicator? *Journal of the American Medical Association* 279, 1018-1023
- 52 Vartiainen, T., Kartovaava, L., Tuomisto, J.(1999):Environmental chemicals and changes in sex ratio: Analysis over 250 years in Finland, *Environ. Health Perspect.* 107, 813 – 815,
- 53 Winneke, G, Borte, M, Dunemann, L, Herbarth, O., Krämer, U, Steingrüber, H.J. Walkowski, J. (2000): Polychlorierte Biphenyle und geschlechtsgebundene kognitive Funktionen bei Kindern in: Vorträge zum BWPLUS Statusseminar 2000, Karlsruhe

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

- PCB-mixture or Arochlor 1254: Effects of organ weights, aromatase activity, sex hormone levels, and sweet preference behavior. *Tox. Appl. Pharmacol.*, 158, 231-243,
- 72 Kalbfus, W. et al. (1991): Gewässergefährdung durch organozinnhaltige Antifouling-Anstriche, F+E-Bericht des UBA, FKZ 126 05 10, UBA-Texte 44/91
- 73 Oehlmann, J. et al. (1996): Tributyl biomonitoring using prosobranchs as sentinel organisms. *Fresenius J. Anal. Chem.*; 354, 540-545
- 74 Isensee, J et al. (1994): Emissions of antifouling-biocides into the North-Sea - an estimation; *Deutsche Hydrographische Zeitschrift*, 46 (4) 355-365
- 75 Bettin C. et al. (1996): TBT-induced imposex in marine neogastropods is mediated by an increasing androgen level. *Helgol. Meeresunters.*, 50, 299-317
- 76 Matthiessen, P., Gibbs, P.E. (1998): Critical appraisal of the evidence for tributyltin-mediated endocrine disruption in mollusks; *Environ. Toxicol. Chem.*, 17, 37-34
- 77 Stroben, E. (1996): Imposex und weitere Effekte von chronischer TBT-Intoxikation bei einigen Mesogastropoden und Bucciniden. Thesis, Westfälische Universität Münster
- 78 Länge, R.: Monitoring of current levels of TBT; - seawater and evaluation of the risk for the environment in the context of recent ecotoxicity data; - The Present Status of TBT-Copolymer Antifouling; Paints-Proceedings-; International Symposium on Antifouling Paints for Ocean-going Vessels, 21.02 1996, The Hague
- 79 Mesinsk et al. (1996): The development of imposex in relation to organotin contamination in the common whelk, *Buccinum undatum*; Nederlands Instituut voor Onderzoek der Zee, NIOZ-Rapport 1996-3
- 80 Kussatz C. et al. (1999): Zielvorgaben für Pflanzenschutzmittelwirkstoffe zum Schutz oberirdischer Binnengewässer, Umweltbundesamt, UBA-TEXTE 76/99,
- 81 Norunn Folsvik et. al. (1999): Quantification of organotin compounds and determination of imposex in populations of dogwhelks (*Nucella lapillus*) from Norway, *Chemosphere*, 38, 691-691
- 82 Fent, K. (1996): Ecotoxicology of organotin compounds; *Critical Reviews in Toxicology*; 26 (1), 1-117,
- 83 Sherry J. et al(1999).: Vitellogenin induction in fish as an indicator of exposure to environmental estrogens. In: Roa S.S. *Impact Assessment of Hazardous Aquatic Contaminants; Concepts and Approaches*; Lewis Publishers
- 84 Kime, D.E. (1998): *Endocrine disruption in Fish*. Kluwer Academic Publishers, Boston
- 85 Länge, R. et al. (1997): Growth and reproduction of fathead minnow (*Pimephales promelas*) exposed to the synthetic steroid hormone ethinylestradiol in a life cycle test. 7<sup>th</sup> Setac-Europe Conference, Amsterdam, April 6-10,1997
- 86 Arukwe, A. and Goksøyr, A.: Xenobiotics, xenoestrogens and reproduction disturbances in fish. *Sarsia* 83, 225-241, (1998)
- 87 Reinboth, R. (1988): Physiological problems of teleost ambisexuality. *Environ. Biol. Fish.* 22, 249-259
- 88 Herman, R.L. and Kincaid, H.L. (1988): Pathological effects of orally administered estradiol to rainbow trout; *Aquaculture* 72, 165-172
- 89 Cyr, D.G. and Eales, J.G. (1996): Interrelationships between thyroidal and reproductive endocrine systems in fish. *Rev. Fish Biol. Fish.* 6, 165-200,
- 90 Emmersen, J., Korsgaard, B. and Petersen, I. (1979): Dose response kinetics of serum vitellogenin, liver DNA, RNA, protein and lipid after induction by 17-β-estradiol- in male flounders (*Platichthys flesus* L.). *Comp. Biochem. Physiol.* 63B, 1-6,
- 91 Johnson, L.L., Stein, J.E., Collier, T.K., Casillas, E., McCain, B. and Varanasi, U. (1992): Bioindicators of contaminant exposure, liver pathology, and reproductive development in prespawning female winter flounder (*Pleuronectes americanus*) from urban and nonurban estuaries on the northeast Atlantic coast. U.S. Department of Commerce, National

- Oceanic and Atmospheric Administration, NOAA Technical Memorandum NMFS-NWFSC-1, 76 pp.,.
- 92 Harries J E; Sheahan D A; Jobling S; Matthiessen P; Neall P; Routledge E; Rycroft R; Sumpster J P; Tylor T. (1996): A survey of estrogenic activity in United Kingdom inland waters; *Environ. Toxicol. Chem.* 15, 1993-2002,
- 93 Hansen, P.-D. und Dizer, H. (1999): Die Fische im Berliner Gewässersystem - Bestand, Entwicklung - Erfolgt eine Begrenzung durch endokrin wirksamen Substanzen? In: *Zukunft Wasser*. Hrsg. Stadt Umwelt, Dokumentation zum Symposium zur Nachhaltigkeit im Wasserwesen in der Mitte Europas, Berlin 17.-19. Juni 1998, 51-54
- 94 Hansen P.-D. et al. (1998): Proceedings of the „EU-Workshop on Environmental Technologies“, July 16-19 1998, European Commission (DG XII-D1) and the WAR Institute at the TU Darmstadt,
- 95 Borkmann, J., Untersuchungen zum Geschlechterverhältnis, zum Wachstum und zur Gonadenstruktur von Plötzen (*Rutilus rutilus*) und Barschen (*Perca fluviatilis*) aus Spree- und Havelgewässern. Diplomarbeit Univ. Potsdam, 141 Seiten (1998)
- 96 Lehmann J. et al. (1999): Ökotoxikologische Untersuchungen am freilebenden Brassen (*Abrama brama*) mit Schwerpunkt auf den Einfluss von Xenoöstrogenen in NRW – Ein Vergleich der Fischbestände aus dem Trinkwasserreservoir Wahnbachtalsperre und aus dem Niederrhein (Fluß-km-Strecke 798-804); LÖBF-Jahresbericht, NRW;
- 97 Hecker, M et al. (1999): Erhöhte Vitellogenin- und Steroidkonzentrationen im Blutplasma von Brassen (*Abramis brama*) aus der Elbe: „Endocrine Disruption“ oder natürliche Variabilität? – Poster presentation SETAC Europe, Leipzig
- 98 Schiemenz, P. (1937): Über die Verteilung der Geschlechter bei einigen unserer Süßwasserfische; *Fischerei-Zeitung*, 40, (27), 317-318,
- 99 Environment and Climate Research Programme of the European Commission, DGXII; (1997) Report of Proceedings, EUR 17549, European Workshop on the impact of endocrine disrupters on human health and wildlife; 2-4 December 1996; Weybridge, UK
- 100 Zellner, A.; Kalbfus, W. (1995): Belastung bayerischer Gewässer durch Nonylphenole. In: Bayerisches Landesamt für Wasserwirtschaft: Stoffe mit endokriner Wirkung im Wasser. 50. Fachtagung, 7-8. November 1995, München
- 101 Kalbfus, W.; Zellner, A.; Frey, S.; Stanner, E. (1991): Gewässergefährdung durch organozinnhaltige Antifouling-Anstriche. UBA-Texte 44/91
- 102 Rüdel, H., Böhmer, W., Bruckert, H.-J., Lepper, P., Sohn, H., Steinhanses, J., Wenzel, A. (1999): Verfolgung von Umweltbelastungen durch Alkylphenole, Bisphenol A und organische Zinnverbindungen in repräsentativen Umweltproben: Methodische Entwicklung und aktuelles sowie retrospektives Monitoring. UBA-Forschungsbericht 297 63 155
- 103 Umweltbundesamt(1998): Wasserbeschaffenheit in ausgewählten Fließgewässern der Bundesrepublik Deutschland. UBA-Texte 56/98, Berlin, 368 p..
- 104 Kannan K, Corsolini S, Focardi S, Tanabe S, Tatsukawa R. (1996): Accumulation pattern of butyltin compounds in dolphin, tuna, and shark collected from Italian coastal waters. *Arch Environ Contam Toxicol.*; 31,19-23.
- 105 Lepper, P. (1999), Teilbericht A2: Bewertung der Analysen von organischen Zinnverbindungen. In: Rüdel, H. et al.: Verfolgung von Umweltbelastungen durch Alkylphenole, Bisphenol A und organischen Zinnverbindungen in repräsentativen Umweltproben, FKZ 297 63 155
- 106 Bruhn, T.; Gülden, M.; Ludewig, S.; Seibert, H. (1999): Einstufung von Schadstoffen als endokrin wirksame Substanzen. UBA-Texte 65/99

- 107 LAWA AK „QHF“ (Qualitative Hydrologie der Fließgewässer) (1998): Wasserbeschaffenheit in ausgewählten Fließgewässern der Bundesrepublik Deutschland - Datensammlung Pestizide. UBA-Texte 56/98
- 108 IKSR (Internationale Kommission zum Schutze des Rheins) (1994): Aktionsprogramm Rhein - Stoffdatenblätter für die Zielvorgaben.
- 109 Hock, B., Rothe, S., Seifert, M., (2000) "Hormone in der Umwelt" – die Tests im Überblick". Nachr. Chem. 48, 918 – 924,
- 110 Cook J.W., Dodds E.C., Hewett C.L., Lawson W. (1994) The estrogenic activity of some condensed-ring compounds in relation to their other biological activities. Proc. Roy., B., 114: 272 - 286
- 111 Sheehan, D.M., Willingham, E., Gaylor, D. , (1999), Bergeron, J.M., Crews, D.: No Threshold Dose for Estradiol-Induced Sex Reversal of Turtle Embryos: How Little is Too Much?, Environ. Health. Perspect. 107, 155 – 159
- 112 David. J.M. and Svensgaard, U-shaped dose-response curves: their occurrence and implications for risk assessment, J. Toxicol. Environ. Health 30, 71 – 83, 1990
- 113 Mc Lachlan, J.A.: Synergistic Effect of Environmental Estrogens: Report Withdrawn, Science 277, 462 – 463, 1997
- 114 Ternes , T.A. et al.(1999): Nachweis und Screening von Arzneimittellrückständen, Diagnostika und Antiseptika in der aquatischen Umwelt, Abschlussbericht des ESWE Instituts, im Auftrag des BMBF Projekts Nr. 02WU9567/3, März
- 115 Ternes, T.A., Stumpf, N., Müller, J., Haberer, K., Wilken, R.-D. und Servos, M.: Behaviour and Occurrence of Estrogens in Municipal Sewage Treatment Plants – I. Investigation in Germany, Canada and Brazil, The Science of the Total Environment 225 (1999) 81 – 90
- 116 Fraunhofer Institut für Umweltchemie und Ökotoxikologie, Annual Report 1999, S. 49 - 52
- 117 Urich, K.(1990): Vergleichende Biochemie der Tiere, G. Fischer Verl. Stuttgart, , S. 577
- 118 North K. Golding J. (2000): A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. The ALSPAC Study Team; Avon longitudinal Study of Pregnancy and Childhood, BJU Int. 85 ,107 - 113
- 119 Rosenberger, G., Dirksen, G., Gründer, H.-W., Stöber, M.(1978).: Pflanzliche Gifte, in: Krankheiten des Rindes, Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg
- 120 Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen(1989): Gewässerschutzbezogene Zielvorgaben für Pflanzenschutzmittel, Materialien 55, Essen
- 121 Payne, J., Rajapakse, N., Wilkins, M. und Kortenkampf, A.(2000): Prediction and assessment of the effects of mixtures of four xenoestrogens, Environ. Health Perspect. 108, 983 – 987,
- 122 Altenburger, R., Bödehar, W., Faust, M., Grimme, L.H., (1993) Aquatic toxicology, analyses of combination effects, in Corn., M. (Ed.): Handbook of Hazardous Materials, 15 – 27, Academie Press, San Diego
- 123 Nagel SC, vom Saal FS. Thayer KA, Dhar MG, Boechler M, Welshons WV. (1997) Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol., Environ. Health Perspect. 105: 70-76
- 124 Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Thayer KA, Vandenberghe JG, vom Saal FS. (1999) Exposure to bisphenol A advances puberty. Nature; 401 (6755): 763-764
- 125 Welshons WV, Nagel SC, Thayer KA, Judy BM, Vom Saal FS. (1999) Low-dose bioactivity of xenoestrogens in animals: fetal exposure to low doses of methoxychlor and other xenoestrogens increases adult prostate size in mice. Toxicol Ind Health; 15: 12-25

- 126 Fialkowski, O., Merker, H-J, Talsness CE, Chahoud, I.(2000): Histopathological findings in the testes of rat male offspring following prenatal exposure to a low and a high dose of bisphenol A. in: Hormones and endocrine disrupters in food and water: Possible impact on human health. Workshop, Copenhagen, 27-30 May 2000, p. 94-95
- 127 Talsness, CE, Merker, H-J, Chahoud, I.(2000): Histopathological findings in the vagina of rat female offspring following prenatal exposure to a low and a high dose of bisphenol A. in: Hormones and endocrine disrupters in food and water: Possible impact on human health. Workshop, Copenhagen, 27-30 May 2000, p. 95
- 128 Gupta C (2000): Reproductive malformation of the male offspring following maternal exposure to estrogenic chemicals. *Proc Soc Exp Biol Med*; 224: 61-68
- 129 Oehlmann J; Schulte-Oehlmann U; Tillmann M; Markert B (2000): Effects of endocrine disruptors on prosobranch snails (Mollusca: Gastropoda) in the laboratory. Part I: Bisphenol A and octylphenol as xeno-estrogens. *Ecotoxicology*, 9, 383-397