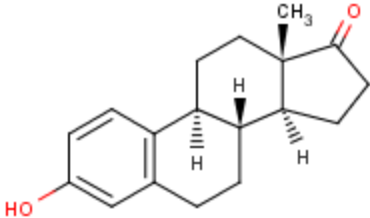


## Stoffdatenblattentwurf für Estron (Stand 25/02/2010, Einarbeitung des externen Gutachtens am 07/09/2011)

### Physikochemische Parameter

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

Eigenschaften	Wert	Referenz
IUPAC Name	3-hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17-on	Arcem 2003
<i>Chemische Gruppe</i>	Derivat des 17-beta-Estradiols, steroidale Hormone, ATC-CodeG03CA07	<a href="http://www.whocc.no/atc_ddd_index/">http://www.whocc.no/atc_ddd_index/</a>
Strukturformel		<a href="http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus">http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus</a>
CAS-Nummer	53-16-7	<a href="http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis">http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis</a>
EINECS-Nummer	200-164-5	<a href="http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis">http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis</a>
Summenformel	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>	<a href="http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis">http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis</a>
SMILES-code	O=C(C(C(C(C(C(c(cc(O)c1)C2)c1)C3)C2)C4)(C3)C)C4	US-EPA 2008
Molekulargewicht (g·mol <sup>-1</sup> )	270.37	US-EPA 2008
Schmelzpunkt (°C)	260.2 (exp)	US-EPA 2008
Siedepunkt (°C)	154 (exp)	US-EPA 2008
Dampfdruck (Pa)	0.679 (est)	US-EPA 2008
Henry's-Konstante (Pa·m <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup> )	1.25 (est)	US-EPA 2008
Wasserlöslichkeit (mg·l <sup>-1</sup> )	30 bei 25°C (exp); 146.8(est), 19.907 (est)	US-EPA 2008
pK <sub>a</sub>	-4.75 (est); 10.49 (est)	<a href="http://sparc.chem.uga.edu">http://sparc.chem.uga.edu</a>
<i>n</i> -Octanol/Wasser Verteilungskoeffizient(log K <sub>ow</sub> )	log K <sub>ow</sub> = 3.13 (exp); log K <sub>ow</sub> = 3.43 (est)	US-EPA 2008
Sediment/ Wasser Verteilungskoeffizient (log K <sub>oc</sub> or log K <sub>p</sub> )	log K <sub>oc</sub> = 3.019 (est); log K <sub>oc</sub> = 4.375 (est)	US-EPA 2008

## Allgemeines

Anwendung / Vorkommen: Estron (E1) ist ein natürliches Estrogen, es entsteht durch die Aromatisierung und Demethylierung von Androstendion mittels des Enzyms Aromatase.

Wirkungsweise: Der primäre Wirkmechanismus beruht auf der Rezeptorbindung an humanen Estrogenrezeptoren. Bei Männern ist gegenüber den Frauen die Blutkonzentrationen von Estron höher als von Estradiol. Die Estronkonzentrationen werden von Aromataseaktivität beeinflusst, wobei hoher Alkoholkonsum, Übergewicht und eine Leberverfettung zu Erhöhungen des Estronspiegels führen. Die Auswirkungen bei Männern können Potenzstörungen, Brustvergrößerung und eine Zunahme von viszeraler Übergewichtigkeit sein.

Hohe Dosen von Estrogenen können in Tier und Mensch Krebs induzieren (Schulte-Hermann et al. 1999) oder die Krebsentstehung begünstigen. Der wichtigste Effekt von Hormonen bei der Krebsentstehung dürfte allerdings auf ihrer wachstumsstimulierenden Wirkung im Zielorgan beruhen, die besonders präneoplastische Zellen betrifft und damit zu selektivem Wachstum der Präneoplasie führt (Tumorpromotion).

Für aquatische Organismen wurde für Estron anhand des primären Wirkmechanismus über die estrogenen Rezeptorbindung und der Vitellogenininduktion eine 3-5-fach geringere estrogenen Wirkungsstärke als für 17-beta-Estradiol geschlussfolgert und es konnte für Estron ein vorläufiger PNEC-Wert im Bereich von 3 bis 5 ng/l vorgeschlagen werden (Arcem 2003, Young et al. 2004).

Analytik: Eine derzeitige Bestimmungsgrenze kann durch SPE-LC-MS/MS Methoden mit 0.1 ng/l für Oberflächengewässer angegeben werden und 0.2 bis 1 ng/l für verschiedene Abwassermatrizen angegeben werden (Santos et al. 2010).

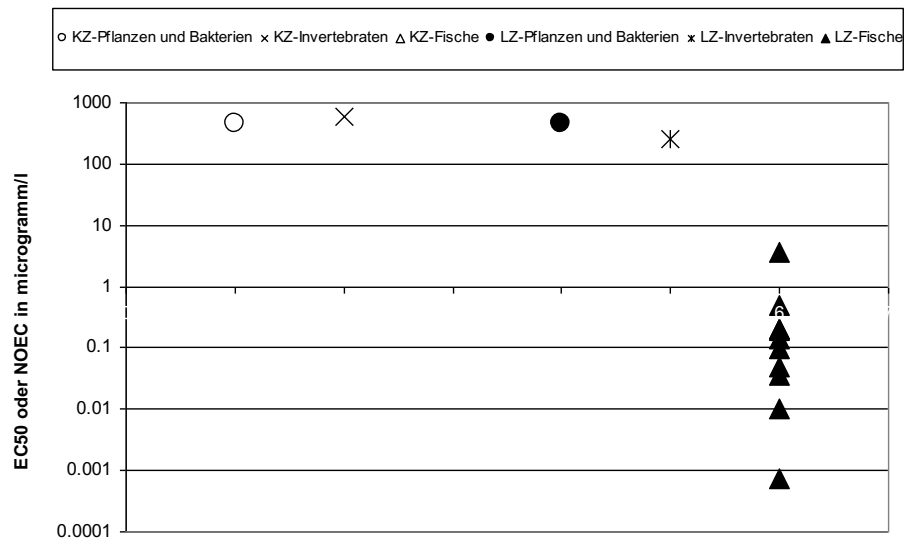
## Ökotoxikologische Parameter

**Tab.2:** Effektdatensammlung für Estron. Literaturdaten die in grau dargestellt wurden können nach dem TGD for EQS nicht direkt zur EQS-Herleitung verwendet werden, sollen aber als zusätzliche Information genannt werden. Eine Bewertung der Validität wurde nach den Klimisch-Kriterien (Klimisch et al. 1997) durchgeführt. Eine Unterscheidung in nominale und tatsächliche Testkonzentration wurde in der Tabelle nicht vollzogen, aber für die EQS-relevanten Studien (siehe Tab. 3 + 4) wurden nur Studien verwendet bei denen eine signifikante Abweichung unwahrscheinlich ist. (VTG=: Vitellogenin). Literaturdaten die in grau dargestellt wurden können nach dem TGD for EQS nicht direkt zur EQS-Herleitung verwendet werden, sollen aber als zusätzliche Information genannt werden. *Arcartia tonsa*, *Neomysis integer*, *Strongylocentrotus purpuratus*, *Tisbe battagliai* sind marine Organismen und gehören zu den Primärkonsumenten.

EFFEKTDATENRECHERECHE										
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert	Einheit	Validität	Literaturquelle
<b>akute Effektdaten</b>										
Algen	<i>Pseudokichneriella subcapitata</i>	Wachstum	72	h	EC50	>	451	µg/l	1	Winther-Nielsen 2002
Krebstiere	<i>Arcartia tonsa</i>	Überleben	48	h	NOEC	≥	1000	µg/l	2	Andersen et al. 2001
Krebstiere	<i>Neomysis integer</i>	Vitellin-Produktion	96	h	LOEC	=	1	µg/l	2	Ghekiere et al. 2006
Krebstiere	<i>Neomysis integer</i>	Vitellin-Produktion	96	h	NOEC	=	0.1	µg/l	2	Ghekiere et al. 2006
Krebstiere	<i>Neomysis integer</i>	Überleben	96	h	NOEC	≥	1	µg/l	2	Ghekiere et al. 2006
Echinodermata	<i>Strongylocentrotus purpuratus</i>	Entwicklung	96	h	EC50	=	604.4	µg/l	2	Roepke et al. 2005
Fische	<i>Oryzias latipes, transgen</i>	Estrogen abhängige Green Fluorescent Protein (GFP)-Induktion	24	h	LOEC	=	3.998	µg/l	2	Kurauchi et al. 2005
<b>subchronische und chronische Daten</b>										
Algen	<i>Pseudokichneriella subcapitata</i>	Wachstum	72	h	NOEC	≥	451	µg/l	1	Winther-Nielsen 2002
Krebstiere	<i>Arcartia tonsa</i>	Entwicklungshemmung	5	d	EC10	=	250	µg/l	2	Andersen et al. 2001
Krebstiere	<i>Arcartia tonsa</i>	Entwicklungshemmung	5	d	EC50	=	410	µg/l	2	Andersen et al. 2001
Krebstiere	<i>Tisbe battagliai</i>	Überleben	21	d	NOEC	≥	100	µg/l	3	Hutchinson et al. 1999 und Pounds et al. 2002
Krebstiere	<i>Tisbe battagliai</i>	Reproduktion	21	d	NOEC	≥	100	µg/l	3	Hutchinson et al. 1999 und Pounds et al. 2002
Fische	<i>Danio rerio</i>	Geschlechterverhältnis im Fish Sexual Development Test	40	d	NOEC	=	0.036	µg/l	1	Petersen et al. 2002 und Holbech et al. 2006
Fische	<i>Danio rerio</i>	Geschlechterverhältnis im Fish Sexual Development Test	40	d	LOEC	=	0.0498	µg/l	1	Petersen et al. 2002 und Holbech et al. 2006
Fische	<i>Danio rerio</i>	Ovarian Somatic Index (OSI)	21	d	EC50	=	0.465	µg/l	2	Van den Belt et al. 2004
Fische	<i>Danio rerio</i>	Ovarian Somatic Index (OSI)	21	d	EC10	=	0.195	µg/l	2	Van den Belt et al. 2004
Fische	<i>Danio rerio</i>	VTG-Induktion in Weibchen	21	d	EC50	=	0.204	µg/l	2	Van den Belt et al. 2004
Fische	<i>Danio rerio</i>	VTG-Induktion in Weibchen	21	d	EC10	=	0.139	µg/l	2	Van den Belt et al.

										2004
Fische	<i>Leuciscus idus</i>	VTG-Induktion (adulte)	7	d	LOEC	=	0.066	µg/l	2	Allner et al. 2001
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	VTG-Induktion (adulte)	21	d	LOEC	=	0.066	µg/l	2	Routledge et al. 1998
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	VTG-Induktion (adulte)	21	d	NOEC	=	0.048	µg/l	2	Routledge et al. 1998
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	VTG-Induktion (juvenile)	14	d	NOEC	=	0.0032	µg/l	3	Thorpe et al. 2001
Fische	<i>Oryzias javanicus</i>	VTG-Induktion	239	d	LOEC	=	0.484	µg/l	2	Imai et al. 2007
Fische	<i>Oryzias javanicus</i>	VTG-Induktion	239	d	NOEC	=	0.198	µg/l	2	Imai et al. 2007
Fische	<i>Oryzias javanicus</i>	Eizahl	239	d	LOEC	=	1.188	µg/l	2	Imai et al. 2007
<b>Fische</b>	<b><i>Oryzias javanicus</i></b>	<b>Eizahl</b>	<b>239</b>	<b>d</b>	<b>NOEC</b>	<b>=</b>	<b>0.484</b>	<b>µg/l</b>	<b>2</b>	<b>Imai et al. 2007</b>
Fische	<i>Oryzias javanicus</i>	Anzahl befruchteter Eier pro Fisch und Tag	239	d	LOEC	=	1.188	µg/l	2	Imai et al. 2007
<b>Fische</b>	<b><i>Oryzias javanicus</i></b>	<b>Anzahl befruchteter Eier pro Fisch und Tag</b>	<b>239</b>	<b>d</b>	<b>NOEC</b>	<b>=</b>	<b>0.484</b>	<b>µg/l</b>	<b>2</b>	<b>Imai et al. 2007</b>
Fische	<i>Oryzias javanicus</i>	Testis-ova, Geschlechterverhältnis, Wachstum	239	d	LOEC	>	3.701	µg/l	2	Imai et al. 2007
Fische	<i>Oryzias javanicus</i>	Testis-ova, Geschlechterverhältnis, Wachstum	239	d	NOEC	≤	3.701	µg/l	2	Imai et al. 2007
Fische	<i>Oryzias javanicus</i>	Hepatosomatischer Index der Männchen	239	d	LOEC	>	3.701	µg/l	2	Imai et al. 2007
Fische	<i>Oryzias javanicus</i>	Hepatosomatischer Index der Männchen	239	d	NOEC	=	1.188	µg/l	2	Imai et al. 2007
Fische	<i>Oryzias javanicus</i>	Schlupfzeitpunkt	239	d	LOEC	=	0.484	µg/l	2	Imai et al. 2007
<b>Fische</b>	<b><i>Oryzias javanicus</i></b>	<b>Schlupfzeitpunkt</b>	<b>239</b>	<b>d</b>	<b>NOEC</b>	<b>=</b>	<b>0.198</b>	<b>µg/l</b>	<b>2</b>	<b>Imai et al. 2007</b>
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Geschlechterverhältnis Verweiblichung	85-110	d	LOEC	=	1	µg/l	2	Metcalfe et al. 2001
<b>Fische</b>	<b><i>Oryzias latipes</i></b>	<b>Geschlechterverhältnis Verweiblichung, Länge und Konditionfaktor</b>	<b>85-110</b>	<b>d</b>	<b>NOEC</b>	<b>=</b>	<b>0.1</b>	<b>µg/l</b>	<b>2</b>	<b>Metcalfe et al. 2001</b>
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Intersex Gonaden	85-110	d	LOEC	=	0.01	µg/l	3	Metcalfe et al. 2001
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Intersex Gonaden	85-110	d	NOEC	<	0.01	µg/l	3	Metcalfe et al. 2001
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Gesamtstudie	85-110	d	LOEC	=	0.008	µg/l	3	Metcalfe et al. 2001
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Gesamtstudie	85-110	d	NOEC	<	0.008	µg/l	3	Metcalfe et al. 2001
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	VTG-Induktion in adulten Männchen	21	d	LOEC	=	0.0318	µg/l	2	Panther et al. 1998
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	VTG-Induktion in adulten Männchen	21	d	NOEC	=	0.0099	µg/l	2	Panther et al. 1998
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	Gonadosomatischer Index in adulten Männchen	21	d	LOEC	=	0.318	µg/l	2	Panther et al. 1998
<b>Fische</b>	<b><i>Pimephales promelas</i></b>	<b>Gonadosomatischer Index in adulten Männchen</b>	<b>21</b>	<b>d</b>	<b>NOEC</b>	<b>=</b>	<b>0.0993</b>	<b>µg/l</b>	<b>2</b>	<b>Panther et al. 1998</b>
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	Eizahl	21	d	LOEC	=	0.781	µg/l	3	Thorpe et al. 2003a
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	Eizahl	21	d	NOEC	=	0.307	µg/l	3	Thorpe et al. 2003a
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	Plasma VTG in juvenilen Weibchen	21	d	LOEC	=	0.0033	µg/l	2	Thorpe et al. 2003b
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	Plasma VTG in juvenilen Weibchen	21	d	NOEC	=	0.00074	µg/l	2	Thorpe et al. 2003b

## Graphische Darstellung der Toxizitätsdaten



**Abb.1:** Kurzzeit (KZ) und Langzeit(LZ)-Effektdaten von Estron für aquatische Organismen. Um die Sensitivitätsunterschiede zwischen akuten und (sub)chronischen Daten illustrieren zu können wurden auch Werte aufgetragen die grösser oder grösser gleich dem numerischen Wert sind und ebenfalls die Vitellogenininduktion aufgeführt (siehe Tab. 2).

## Zusammenstellung der kritischen Toxizitätswerte für Estron

**Tab.3:** Übersicht zu den kritischen Toxizitätswerten von Estron auf Wasserorganismen aus längerfristigen Untersuchungen. Werte in Klammern wurden nur als nominative Konzentrationen ermittelt.

Gruppe	Spezies	Wert	Konz. in µg/l	Literatur
Algen/Wasser-pflanzen	<i>Pseudokichneriella subcapitata</i>	NOEC	≥ 450	Winther-Nielsen 2002
Krebstiere	<i>Acartia tonsa</i>	EC 10	250	Andersen et al. 2001
Fische	<i>Danio rerio</i>	NOEC	0.036	Holbech et al 2006 und Petersen et al. 2002
Sonstige	<i>Oryzias latipes</i>	NOEC	0.1	Metcalfe et al. 2001

Es liegen NOEC-Werte für die Organismengruppen der Algen, Kleinkrebse, Fische vor. Der empfindlichste belastbare Endpunkt liegt bei dem NOEC für das Geschlechterverhältnis von *Danio rerio* von 36 ng/l. Nach der AF-Methode ergibt sich daraus ein Langzeit-Qualitätskriterium von:

$$\text{AA-EQS} = 36 \text{ ng/l} / 10 = 3.6 \text{ ng/l}$$

Allerdings liegt ein sehr spezifischer Wirkmechanismus der Rezeptorbindung an den Estrogenrezeptoren vor, der zu einer wesentlich höheren Sensitivität in den Langzeittests führt (siehe Abb.1). Da weitgehend unbekannt ist bei welcher Expositionszeit diese Rezeptorbindung an aquatische Organismen schon erfolgen kann, wird von der Herleitung eines MAC-EQS abgesehen und ausschliesslich eine Anwendung des AA-EQS empfohlen. Ebenfalls reagiert der Expositionsbiomarker Vitellogenin schon nach wenigen Tagen in Fischen auf Estron (siehe Allner et al. 2001 in Tab. 2), der Endpunkt ist direkt nicht belastbar, aber als mechanistischer Warnhinweisgeber weist er darauf hin, dass Veränderungen in Fischen auch bei relativ kurzen Expositionszeiten in niedrigen Konzentrationsbereichen stattfinden können und somit auch für andere Lebensstadien eine Relevanz besitzen können. Da der Basisdatensatz mit Vertretern der 3 trophischen Ebenen bereits durch (sub)chronische Effektdaten abgedeckt ist und die akuten Effektdaten eine deutlich geringere Sensitivität aufweisen (siehe Tab.2) ist eine Qualitätszielherleitung gerechtfertigt.

#### **Bioakkumulationsabschätzung:**

Mit einem Wert von 3.13 liegt der  $\log K_{ow}$  geringfügig über 3 und eine Bioakkumulationsabschätzung ist erforderlich. Allerdings liegen keine Bioakkumulationsstudien oder besondere Hinweise für eine besondere Säugertoxizität vor. Eine Abschätzung des BKF kann mit dem  $\log K_{ow}$  von 3.13 erstellt werden:

$$\log \text{BKF}_{\text{Fisch}} = 0.85 \times \log K_{ow} - 0.70 = 1.9605$$

$\text{BKF}_{\text{Fisch}} = 91.3$ , nach dem TGD for EQS entspricht ein  $\text{BKF} < 2000$  einem BMF von 1.

Ein experimenteller BKF für Fische konnte nicht recherchiert werden, lediglich die Arbeit von (Lai et al. 2001) stellt mögliche Biokonzentrationen von Estron in verschiedenen trophischen Ebenen mit verschiedenen Biokonzentrationsmodellen gegenüber und weist auf die kritischen Punkte bei Bioakkumulationsabschätzungen hin. Nach dem TGD for EQS können ausschliesslich experimentelle Daten für die Herleitung eines auf secondary poisoning basierenden EQS herangezogen werden, was in diesem Fall nicht möglich ist. Im Vergleich zu den anderen estrogenen Substanzen wie EE2 und E2 kann sowohl von den  $\log K_{ows}$  abgeschätzt, dass ein geringeres Bioakkumulationspotential für Estron wahrscheinlich zumal Estron ebenfalls eine bessere Wasserlöslichkeit besitzt und daher auch besser ausgeschieden werden sollte. Anhand der estrogenen Potenz kann geschlussfolgert werden, dass ebenfalls ein geringeres Risiko auch bei einer gleichwertigen Biokonzentration von Estron ausgehen würde. Insgesamt wird daher ein zusätzliches Risiko über ein secondary poisoning als geringer im Vergleich zu EE2 und E2 erachtet.

## Schutz der aquatischen Organismen

Der Effektdatensatz für Estron umfasst alle 3 trophischen Ebenen Langzeittoxizitäten und deckt diverse Fischarten ab. Wie auch bei den anderen estrogenen Substanzen E2 und EE2 stellen Fische die empfindlichste Organismengruppen dar. Anhand aquatischer Ökotoxizitätstests für Estron wurde eine 3-5-fach geringere estrogenere Wirkungsstärke von Estron gegenüber 17-beta-Estradiol angenommen und ein vorläufiger PNEC-Wert im Bereich von 3 bis 5 ng/l vorgeschlagen (Arcem 2003, Young et al. 2004).

Der mit dem aktualisierten Datensatz hergeleitete **AA-EQS von 3.6 ng/l** sollte einen ausreichenden Schutz für aquatische Organismen unterschiedlicher trophischer Ebenen bieten für apikale Endpunkte in aquatischen Organismen bieten, jedoch wäre eine Risikobewertung aufgrund einer breiteren Effekt-Datenbasis mit weiteren Arten und unter Berücksichtigung von weiteren apikalen Endpunkten zu empfehlen, da der Datensatz von E1 weniger umfangreich als bei E2 und EE2 ist. Aufgrund des spezifischen Wirkmechanismus von Estron und der Unkenntnis bei welcher Expositionszeit eine Rezeptorbindung an aquatische Organismen erfolgen kann, wird von der Herleitung eines MAC-EQS wie bei E2 und EE2 abgesehen und ausschliesslich eine Anwendung des AA-EQS empfohlen.

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

Bestehende Arbeiten zur estrogenen Potenz zwischen dem natürlichen Hormon E2 und dem Metaboliten E1 postulieren wie bereits erwähnt eine ca. 3-5 fach niedrige Potenz (Arcem 2003 und Young et al. 2004), bzw. eine 2-5 fach niedrigere Potenz von E1 gegenüber E2 (Routledge et al. 1998) oder eine 2-3 fach niedrigere Potenz (Thorpe et al. 2003b). Die Abschätzungen erfolgten hauptsächlich anhand des Expositionsbiomarkers der Vitellogenininduktion. Die Vitellogenininduktion von E1 kann schon in relativ niedrigeren Konzentrationen erfolgen und die resultierenden niedrigsten NOECs liegen zwischen 0.74 ng/L (Thorpe et al. 2003b) und 9.9 ng/L (Panter et al. 1998). Vergleichsweise liegen die apikalen definitiv populationsrelevanten Endpunkte, die nach dem TGD for EQS direkt belastbar sind mit ihren entsprechend sensitivsten NOECs von 36 ng/L (Holbeck et al. 2006, Petersen et al. 2002) mindestens eine Konzentrationsgrössenordnung oberhalb der NOECs für den physiologischen Endpunkt Vitellogenininduktion. Der EQS-Vorschlag ist aufgrund der hohen Validität der Schlüsselstudie sehr belastbar, hingegen aufgrund der relativ geringeren Datensatzquantität von E1 gegenüber E2 und EE2 eine Revision intervallmässig vorgeschlagen wird, um auch weitere apikale Endpunkte anderer sensibler Arten berücksichtigen zu können. Physiologische Veränderungen in Fischarten können bereits bei tieferen Konzentrationen nachgewiesen werden.

Insgesamt ist für eine Beurteilung der Gesamtörogenität in Gewässern, eine integrative Erfassung der Einzelerogenitäten mittels Mischungsvorhersagemodellen oder Biotestbewertungen (Kase et al. 2009) erforderlich und das Konzept der Konzentrationsadditivität für Örogene mit ähnlichem Wirkmechanismus ist ausreichend präzise und auch für regulatorische Anforderungen abgesichert (Kortenkamp 2007). Da eine Gesamtbeurteilung der Örogenität nicht immer möglich ist sollte als erster Schritt zumindest die Einhaltung der einzelnen AA-EQS für unterschiedliche Örogene für eine Beurteilung der chemischen Qualität

herangezogen werden und zusätzlich biologische Screeningverfahren vorgeschaltet werden, um estrogenere Potentiale frühzeitig anzeigen zu können (Kase et al. 2011).

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

## Literatur

Allner B, Wegener G, Knacker T, Stahlschmidt-Allner (1999): Electrophoretic determination of estrogen-induced protein in fish exposed to synthetic and naturally occurring chemicals. *The Science of the Total Environment* 233: 21-31

Andersen H R, Wollenberger L, Halling-Sorensen B, Kusk K O (2001): DEVELOPMENT OF COPEPOD NAUPLII TO COPEPODITES—A PARAMETER FOR CHRONIC TOXICITY INCLUDING ENDOCRINE DISRUPTION. *Environmental Toxicology and Chemistry*, Vol. 20, No. 12: 2821–2829.

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

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

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

Ghekiere A, Verslycke T, Janssen C (2006): Effects of methoprene, nonylphenol, and estrone on the vitellogenesis of the mysid *Neomysis integer*. *General and Comparative Endocrinology* 147 :190–195.

Gutjahr-Gobell R E, Zaroogian G E, Horowitz D J B, Gleason T R, Mills L J (2006): Individual effects of estrogens on a marine fish, Cunner (*Tautoglabrus adspersus*), extrapolated to the population level. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 63: 244–252.

Holbech H, Kinnberg K, Petersen G I, Jackson P, Hylland K, Norrgren L, Bjerregaard P (2006): Detection of endocrine disruptors: Evaluation of a Fish Sexual Development Test (FSDT). *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C* 144 (2006) 57–66.

Hutchinson T H, Pounds N A, Hampel M, Williams T D (1999): Impact of natural and synthetic steroids on the survival, development and reproduction of marine copepods (*Tisbe battagliai*). *The Science of the Total Environment* 233:167-179.

Imai S, Koyama J, Fujii K (2007): Effects of Estrone on Full Life Cycle of Java Medaka (*Oryzias Javanicus*), a New Marine Test Fish. *Environ Toxicol Chem* 26: 726–731.



Jobling S, Williams R, Johnson A, Taylor A, Gross-Sorokin, M; Nolan, M; Tyler C R, van Aerle, R Santos, E; Brighty, G,(2006): Predicted exposures to steroid estrogens In U.K. rivers correlate with widespread sexual disruption in wild fish populations, Environ. Health Persp. 2006, 114, 32-39.

Kase R, Kunz P, Gerhardt A(2009):Identifikation geeigneter Nachweismöglichkeiten von hormonaktiven und reproduktionstoxischen Wirkungen in aquatischen Ökosystemen. Umweltwiss Schadst Forsch 21(4): DOI 10.1007/s12302-009-0072-2.

Kase R, Eggen R I L, Junghans M, Götz C, Hollender J (2011): Assessment of micropollutants from municipal wastewater - Combination of exposure and ecotoxicological effect data for Switzerland. In: Waste Water, García Einschlag, F.S., Ed., InTech - Open Access Publisher, ISBN 978-953-307-837-3. February 2011.

Klimisch H J, Andreae M, Tillmann U (1997): A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data. Regulatory Toxicology and Pharmacology 25:1-5.

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

Kurauchi K, Nakaguchi Y, Tsutsumi M, H Hori, Kurihara R, Hashimoto S, Ohnuma R, Yamamoto Y, Matsuoka S, S Kawai, Hirata T, Kinoshita M (2005): In Vivo Visual Reporter System for Detection of Estrogen-Like Substances by Transgenic Medaka. Environ. Sci. Technol. 39: 2762-2768.

Lai K M, Scrimshaw M D, Lester J N (2001): Prediction of the bioaccumulation factors and body burden of natural and synthetic estrogens in aquatic organisms in the river systems. The Science of the Total Environment 289:159-168.

Metcalfe C D, Metclafe T L, Kiparissis Y, Koenig B G, Khan C, Hughes R J, Croley T R, Raymond E M, Potter T (2001). Estrogenic potency of chemicals detected in sewage treatment plant effluents as determined by in vivo assays with Japanese medaka (*Oryzias latipes*). Environ. Tox. Chem.20, 297-308.

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

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

Pounds N A, Hutchinson T H, Williams T D, Whiting P, Dinan L (2002): Assessment of putative endocrine disrupters in an *in vivo* crustacean assay and an *in vitro* insect assay. Marine Environmental Research 54: 709–713.

Roepke T A, Snyder M J, Cherr G N (2005): Estradiol and endocrine disrupting compounds adversely affect development of sea urchin embryos at environmentally relevant concentrations. *Aquatic Toxicology* 71:155–173.

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

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

Schulte-Hermann, R, Marian B, Bursch W (1999): "Tumor Promotion" In: „Toxicology“, edited by Hans Marquardt, Siegfried Schäfer, Roger McClellan, Frank Welsch. Academic Press, 1999

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

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

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

Thorpe K L, Cummings R I, Hutchinson T H, Scholze M, Brighty G, Sumpter J P, Tyler C R (2003b): Relative Potencies and Combination Effects of Steroidal Estrogens in Fish.

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

Van den Belt K, Berckmans P, Vangenechten C, Verheyen R, Witters H (2004): Comparative study on the in vitro and in vivo estrogenic potencies of 17 $\beta$ -estradiol, estrone, 17 $\alpha$ -ethynylestradiol and nonylphenol. *Aquat Toxicol* 66(2):183-185.

Winther-Nielsen, M (2002): Algal growth inhibition test of Estrone with micro alga *Pseudokirchneriella subcapitata*. Rapport fra DHI Vand & Miljø. Geprüft im Draft assessment report for estrone. Danish EPA 2003.

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