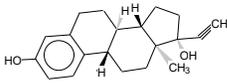


**Stoffdatenblattentwurf für 17-alpha-Ethinylestradiol nach Gutachten (Stand 15/02/2010, update 06/05/2010, Erweiterung SSD Ansatz 08/03/2011)**

Art	QK (µg/L)	Label für Mischungsrisikobeurteilung
CQK (AA-EQS)	0.000037	IV
AQK (MAC-EQS)		

**Physikochemische Parameter**

**Tab. 1:** Geforderte Identitäts- und physikochemische Parameter nach dem TGD for EQS für 17-alpha-Ethinylestradiol. Zusätzliche Eigenschaften wurden kursiv angegeben.

Eigenschaften	Wert	Referenz
IUPAC Name	(8S,9S,13S,14S,17S)-17-ethynyl-13-methyl-7,8,9,11,12,14,15,16-octahydro-6H-cyclopenta[a]phenanthren-3,17-diol	ARCEM 2003
<i>Pharmazeutische Produktgruppe</i>	orales Kontrazeptivum	Liebig 2005
<i>Chemische Gruppe</i>	synthetisches Steroidhormon	Liebig 2005
<i>Strukturformel</i>		
CAS-Nummer	57-63-6	EPI-Suite 4.0
EINECS-Nummer	200-342-2	<a href="http://ecb.jrc.ec.europa.eu">http://ecb.jrc.ec.europa.eu</a>
Summenformel	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	EPI-Suite 4.0
SMILES-code	OC(C#C)(C(C(C(C(c(c(cc(O)c1)C2)c1)C3)C2)C4)(C3)C)C4	EPI-Suite 4.0
Molekulargewicht (g·mol <sup>-1</sup> )	296.41	EPI-Suite 4.0
Schmelzpunkt (°C)	183 (exp)	EPI-Suite 4.0
Siedepunkt (°C)	411.21 (est)	EPI-Suite 4.0
Dampfdruck (Pa)	2.6E-07 (est)	EPI-Suite 4.0
Henry's-Konstante (Pa·m <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup> )	8.04 E-07 (est)	EPI-Suite 4.0
Wasserlöslichkeit (mg·L <sup>-1</sup> )	11.3 (exp)	EPI-Suite 4.0
pK <sub>a</sub>	10.4, 10.51(est)	Poseidon 2004, <a href="http://sparc.chem.uga.edu/sparc/">http://sparc.chem.uga.edu/sparc/</a>
<i>n</i> -Octanol/Wasser Verteilungskoeffizient(log K <sub>ow</sub> )	3.67 (exp)	EPI-Suite 4.0,
Sediment/ Wasser Verteilungskoeffizient (log K <sub>oc</sub> or log K <sub>p</sub> )	2.710(est) bis 4.650 (est)	EPI-Suite 4.0

**Allgemeines**

Anwendung: 17-alpha-Ethinylestradiol wird weit verbreitet als hormonelles Kontrazeptivum eingesetzt. Weitere Anwendungsgebiete sind die Hormonersatztherapie, die palliative Behandlung bei Prostatakrebs sowie verschiedene Menstruationsstörungen.

Wirkungsweise: 17-alpha-Ethinylestradiol bindet agonistisch an Estrogenrezeptoren.

Analytik: Ein derzeitiges Limit of Detection kann durch LC/MS/MS mit 2 ng/l angegeben werden (Liscio et al. 2009), wobei aufwändigere Analysemethoden dieses unterschreiten können.

## Ökotoxikologische Parameter

**Tab.2:** Effektdatensammlung für 17- $\alpha$ -Ethinylestradiol. Literaturdaten die in grau dargestellt wurden erfüllen nicht die Datenanforderungen nach dem TGD for EQS, 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. Verwendete Abkürzungen: (FLCT:=Full life cycle test; GSI:= gonadosomatischer Index; PLC:= Partial life cycle; 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.

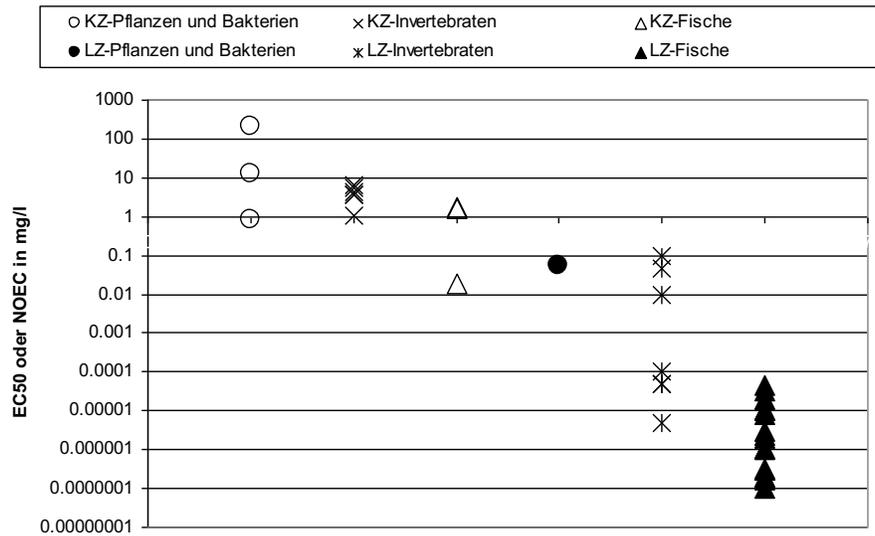
EFFEKTDATENRECHERCHE 17-ALPHA-ETHINYLESTRADIOL										
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert	Einheit	Validität	Literaturquelle
akute Daten										
Bakterien	<i>Vibrio fischeri</i>	Lumineszenz	30	min	EC 50	=	212	mg/l	2	Kopf 1997
Bakterien	<i>Vibrio fischeri</i>	Lumineszenz	30	min	EC 10	=	12.6	mg/l	2	Kopf 1997
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Photosynthese	24	h	EC 50	=	12.4	mg/l	2	Escher et al. 2005
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstum	72	h	EC 50	=	0.84	mg/l	2	Kopf 1997
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstum	72	h	EC 10	=	0.054	mg/l	2	Kopf 1997
Süßwasserpolyyp	<i>Hydra vulgaris</i>	Mortalität	96	h	LC 50	=	3.8	mg/l	2	Pascoe et al. 2002
Süßwasserpolyyp	<i>Hydra vulgaris</i>	Struktur und Physiologie	72	h	NOEC	=	0.058	mg/l	2	Pascoe et al. 2002
Süßwasserpolyyp	<i>Hydra vulgaris</i>	Mortalität	96	h	LC 50	=	3.78	mg/l	2	Segner et al. 2003a
Krebstiere	<i>Arcartia tonsa</i>	Mortalität	48	h	LC 10	=	0.68	mg/l		Anderson et al. 2001
Krebstiere	<i>Arcartia tonsa</i>	Mortalität	48	h	LC 50	=	1.1	mg/l		Anderson et al. 2001
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	24	h	EC 50	=	5.7	mg/l	2	Kopf 1997
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	24	h	EC 10	=	3.2	mg/l	2	Kopf 1997
Krebstiere	<i>Ceriodaphnia reticulata</i>	Immobilisierung	24	h		=	1.84	mg/l	3	Jaser et al. 2003
Krebstiere	<i>Gammarus pulex</i>	Immobilisierung	48	h	EC 50	=	4.19	mg/l	2	Watts et al. 2001
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC 50	=	6.4	mg/l	2	Schweinfurth et al. 1997
Echinodermata	<i>Hemicentrotus pulcherrimus</i>	Entwicklung	0-48	h	LOEC	=	0.29	mg/l	2	Kiyomoto et al. 2006
Echinodermata	<i>Hemicentrotus pulcherrimus</i>	Entwicklung	0-48	h	NOEC	=	0.187	mg/l	2	Kiyomoto et al. 2006
Echinodermata	<i>Strongylocentrotus nudus</i>	Entwicklung	0-48	h	LOEC	=	0.29	mg/l	2	Kiyomoto et al. 2006
Echinodermata	<i>Strongylocentrotus nudus</i>	Entwicklung	0-48	h	NOEC	=	0.187	mg/l	2	Kiyomoto et al. 2006
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Mortalität	96	h	LC 50	=	1.6	mg/l	2	Schweinfurth et al. 1997
Fische	<i>Danio rerio</i>	VTG-Induktion	96	h	LOEC	=	0.0000025	mg/l	2	Islinger et al. 2003
Fische	<i>Danio rerio</i>	Schlupfrate	11	h	NOEC	=	0.00001	mg/l	2	Versonnen und Janssen 2004
Fische	<i>Danio rerio</i>	Schlupfrate	11	h	LOEC	=	0.0001	mg/l	2	Versonnen und Janssen 2004
Fische	<i>Danio rerio</i>	akute Mortalität	96	h	LC50	=	1.72	mg/l	2	Wenzel et al. 2001

Fisch-Hepatozyten	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	VTG-Induktion in Hepatocysten	3	d	EC50	=	0.0193	mg/l	2	Segner et al. 2003b
<b>subchronische und chronische Daten</b>										
<b>Algen</b>	<b><i>Desmodesmus subspicatus</i></b>	<b>Wachstum</b>	<b>72</b>	<b>h</b>	<b>EC 10</b>	<b>=</b>	<b>54</b>	<b>µg/l</b>	<b>2</b>	<b>Kopf 1997</b>
Süßwasserpolyp	<i>Hydra vulgaris</i>	Geschlechtsparameter	6	w	LOEC	=	500	µg/l	2	Pascoe et al. 2003
<b>Süßwasserpolyp</b>	<b><i>Hydra vulgaris</i></b>	<b>Geschlechtsparameter</b>	<b>6</b>	<b>w</b>	<b>NOEC</b>	<b>=</b>	<b>100</b>	<b>µg/l</b>	<b>2</b>	<b>Pascoe et al. 2003</b>
Süßwasserpolyp	<i>Hydra vulgaris</i>	Anzahl Testes/Oozyten	6	w	LOEC	=	500	µg/l	2	Segner et al. 2003a
Süßwasserpolyp	<i>Hydra vulgaris</i>	Spermaaktivität	6	w	LOEC	=	500	µg/l	2	Segner et al. 2003a
Chironomiden	<i>Chironomus riparius</i>	früherer Zeitpunkt des Schlüpfens			LOEC	=	0.001	µg/l	3	Watts et al. 2001
Chironomiden	<i>Chironomus riparius</i>	Schlupfrate			LOEC	=	0.050	µg/l	3	Watts et al. 2001
Chironomiden	<i>Chironomus riparius</i>	Schlupfrate			NOEC	=	0.010	µg/l	3	Watts et al. 2001
Chironomiden	<i>Chironomus riparius</i>	Mortalität	10	d	EC50	=	8830	µg/l	2	Segner et al. 2003a
<b>Krebstiere</b>	<b><i>Arcartia tonsa</i></b>	<b>Entwicklung</b>	<b>5</b>	<b>d</b>	<b>EC 10</b>	<b>=</b>	<b>46</b>	<b>µg/l</b>		<b>Anderson et al. 2001</b>
Krebstiere	<i>Arcartia tonsa</i>	Entwicklung	5	d	EC 50	=	88	µg/l		Anderson et al. 2001
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion	21	d	EC50	=	100	µg/l	2	Kopf 1997
<b>Krebstiere</b>	<b><i>Daphnia magna</i></b>	<b>Reproduktion</b>	<b>21</b>	<b>d</b>	<b>NOEC</b>	<b>=</b>	<b>10</b>	<b>µg/l</b>	<b>2</b>	<b>Kopf 1997</b>
<b>Krebstiere</b>	<b><i>Gammarus pulex</i></b>	<b>Populationsgrösse</b>	<b>100</b>	<b>d</b>	<b>NOEC</b>	<b>=</b>	<b>0.1</b>	<b>µg/l</b>	<b>2</b>	<b>Watts et al. 2002</b>
Krebstiere	<i>Gammarus pulex</i>	Populationsgrösse	100	d	LOEC	=	1	µg/l	2	Watts et al. 2002
Krebstiere	<i>Gammarus pulex</i>	Geschlechterverhältnis	100	d	LOEC	=	0.1	µg/l	2	Watts et al. 2002
Krebstiere	<i>Gammarus pulex</i>	Immobilisierung	10	d	EC 50	=	840	µg/l	2	Watts et al. 2001
Krebstiere	<i>Gammarus pulex</i>	Mortalität	10	d	EC50	=	840	µg/l	2	Segner et al. 2003a
Krebstiere	<i>Hyalella azteca</i>	Geschlechtsentwicklung, F1 und F2	35	w	LOEC	=	0.1	µg/l	2	Vandenbergh et al. 2003
<b>Mollusken</b>	<b><i>Lymnea stagnalis</i></b>	<b>reduziertes Wachstum der Schlüpflinge und andere Endpunkte</b>	<b>70</b>	<b>d</b>	<b>NOEC</b>	<b>=</b>	<b>0.050</b>	<b>µg/l</b>	<b>2</b>	<b>Segner et al. 2003a</b>
<b>Mollusken</b>	<b><i>Marisa comuarietis</i></b>	<b>Imposex, Oogenesis</b>	<b>180</b>	<b>d</b>	<b>NOEC</b>	<b>=</b>	<b>0.050</b>	<b>µg/l</b>	<b>2</b>	<b>Schulte-Oehlmann 2004</b>
Mollusken	<i>Potamopyrgus antipodarum</i>	erhöhte Embryonenzahl	9	w	LOEC	=	0.025	µg/l	2	Jobling et al. 2004
<b>Mollusken</b>	<b><i>Potamopyrgus antipodarum</i></b>	<b>erhöhte Embryonenzahl</b>	<b>9</b>	<b>w</b>	<b>NOEC</b>	<b>=</b>	<b>0.005</b>	<b>µg/l</b>	<b>2</b>	<b>Jobling et al. 2004</b>
Mollusken	<i>Potamopyrgus antipodarum</i>	erhöhte Embryonenzahl	3	w	LOEC	=	0.001	µg/l	2	Jobling et al. 2004
<b>Amphibien</b>	<b><i>Rana temporaria</i></b>	<b>Geschlechterverhältnis</b>	<b>40</b>	<b>d</b>	<b>NOEC</b>	<b>=</b>	<b>0.0023</b>	<b>µg/l</b>	<b>2</b>	<b>Petersen and Berg 2007</b>
<b>Amphibien</b>	<b><i>Silurana tropicalis</i></b>	<b>Geschlechterverhältnis</b>	<b>32</b>	<b>d</b>	<b>NOEC</b>	<b>=</b>	<b>0.002</b>	<b>µg/l</b>	<b>2</b>	<b>Petersen and Berg 2007</b>
<b>Fische</b>	<b><i>Cyprinodon variegatus</i></b>	<b>PLC Reproduktion</b>	<b>59</b>	<b>d</b>	<b>NOEC</b>	<b>=</b>	<b>0.018</b>	<b>µg/l</b>	<b>2</b>	<b>Zilioux et al. 2001</b>
Fische	<i>Cyprinodon variegatus</i>	PLC Überleben Nachkommen	59	d	NOEC	=	0.2	µg/l	2	Zilioux et al. 2001
Fische	<i>Cyprinodon variegatus</i>	PLC Testis-Ova	59	d	NOEC	=	0.002	µg/l	2	Zilioux et al. 2001
Fische	<i>Cyprinodon variegatus</i>	PLC Hoden Fibrose	59	d	NOEC	=	0.0002	µg/l	2	Zilioux et al. 2001
Fische	<i>Cyprinodon variegatus</i>	Induktion Plasma-VTG	16	d	LOEC	=	0.1	µg/l	2	Folmar et al. 2000
Fische	<i>Cyprinodon variegatus</i>	Induktion Plasma-VTG	16	d	NOEC	=	0.020	µg/l	2	Folmar et al. 2000
Fische	<i>Danio rerio</i>	FLCT-Reproduktion	42	d	EC50	=	0.0011	µg/l	2	Segner et al. 2003b
Fische	<i>Danio rerio</i>	Mortalität	28	d	LOEC	=	0.1	µg/l	2	Wenzel et al. 2001
<b>Fische</b>	<b><i>Danio rerio</i></b>	<b>Mortalität</b>	<b>28</b>	<b>d</b>	<b>NOEC</b>	<b>=</b>	<b>0.01</b>	<b>µg/l</b>	<b>2</b>	<b>Wenzel et al. 2001</b>
Fische	<i>Danio rerio</i>	Mortalität	30	d	LOEC	=	0.05	µg/l	2	Petersen et al. 2000
<b>Fische</b>	<b><i>Danio rerio</i></b>	<b>Mortalität</b>	<b>30</b>	<b>d</b>	<b>NOEC</b>	<b>=</b>	<b>0.02</b>	<b>µg/l</b>	<b>2</b>	<b>Petersen et al. 2000</b>
Fische	<i>Danio rerio</i>	VTG-Induktion	10	d	LOEC	=	0.0032	µg/l	2	Duis und Knacker 2003
Fische	<i>Danio rerio</i>	VTG-Induktion	10	d	NOEC	=	0.001	µg/l	2	Duis und Knacker 2003
Fische	<i>Danio rerio</i>	Plasma-VTG-Induktion	21	d	LOEC	=	0.00167	µg/l	2	Fenske et al. 2001
<b>Fische</b>	<b><i>Danio rerio</i></b>	<b>Befruchtung</b>	<b>43</b>	<b>w</b>	<b>NOEC</b>	<b>=</b>	<b>0.0003</b>	<b>µg/l</b>	<b>2</b>	<b>Wenzel et al. 1999</b>
Fische	<i>Danio rerio</i>	Befruchtung	43	w	LOEC	=	0.0011	µg/l	2	Wenzel et al. 1999
Fische	<i>Danio rerio</i>	Befruchtung	43	w	EC50	=	0.0012	µg/l	2	Wenzel et al. 1999
<b>Fische</b>	<b><i>Danio rerio</i></b>	<b>Wachstum</b>	<b>33</b>	<b>d</b>	<b>NOEC</b>	<b>=</b>	<b>0.01</b>	<b>µg/l</b>	<b>2</b>	<b>Versonnen und</b>

Fische	<i>Danio rerio</i>	Wachstum	33	d	LOEC	=	0.1	µg/l	2	<b>Janssen 2004</b> Versonnen und Janssen 2004
Fische	<i>Danio rerio</i>	Plasma-VTG-Induktion	8	m	NOEC	=	0.001	µg/l	2	Versonnen und Janssen 2004
Fische	<i>Danio rerio</i>	Plasma-VTG-Induktion	8	m	LOEC	=	0.01	µg/l	2	Versonnen und Janssen 2004
<b>Fische</b>	<b><i>Danio rerio</i></b>	<b>Reduktion des GSI</b>	<b>8</b>	<b>m</b>	<b>NOEC</b>	<b>=</b>	<b>0.001</b>	<b>µg/l</b>	<b>2</b>	<b>Versonnen und Janssen 2004</b>
Fische	<i>Danio rerio</i>	Reduktion des GSI	8	m	LOEC	=	0.01	µg/l	2	Versonnen und Janssen 2004
Fische	<i>Danio rerio</i>	FLCT-VTG-Induktion			LOEC	=	0.00167	µg/l	2	Segner et al. 2003a
Fische	<i>Danio rerio</i>	FLCT-Eizahl			LOEC	=	0.00167	µg/l	2	Segner et al. 2003a
Fische	<i>Danio rerio</i>	FLCT-Befruchtungsrate			LOEC	=	0.00167	µg/l	2	Segner et al. 2003a
Fische	<i>Gobiocypris rarus</i>	diverse Reproduktionsparameter in verschiedenen Generationen	>90	d	LOEC	=	0.0002	µg/l	2	Zha et al. 2008
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	VTG	21	d	LOEC	=	0.0001	µg/l	2	Purdum et al. 1994
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	VTG	28	w	LOEC	=	0.003	µg/l	2	Sheahan et al. 1994
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	VTG	28	w	NOEC	=	0.0001	µg/l	2	Sheahan et al. 1994
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Reproduktion	2	m	LOEC	=	0.016	µg/l	2	Schultz et al. 2003
<b>Fische</b>	<b><i>Oncorhynchus mykiss</i></b>	<b>Reproduktion</b>	<b>2</b>	<b>m</b>	<b>NOEC=</b>	<b>=</b>	<b>0.008</b>	<b>µg/l</b>	<b>2</b>	<b>Schultz et al. 2003</b>
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	VTG mRNA			LOEC	=	0.001	µg/l		Thomas-Jones et al. 2003
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Intersex (testis-ova)	90	d	LOEC	=	0.01	µg/l	2	Metcalf et al. 2001
<b>Fische</b>	<b><i>Oryzias latipes</i></b>	<b>Intersex (testis-ova)</b>	<b>90</b>	<b>d</b>	<b>NOEC</b>	<b>=</b>	<b>0.001</b>	<b>µg/l</b>	<b>2</b>	<b>Metcalf et al. 2001</b>
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Gesamtstudie	90	d	LOEC	=	0.00003	µg/l	3	Metcalf et al. 2001
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Gesamtstudie	90	d	NOEC	<	0.00003	µg/l	3	Metcalf et al. 2001
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Leber-VTG-Induktion	21	d	NOEC	=	0.0326	µg/l	2	Seki et al. 2002
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Leber-VTG-Induktion	21	d	LOEC	=	0.064	µg/l	2	Seki et al. 2002
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Reproduktion und Aromatase in Testis	2	mo	LOEC	=	0.01	µg/l	2	Scholz und Gutzeit 2000
<b>Fische</b>	<b><i>Oryzias latipes</i></b>	<b>Reproduktion und Aromatase in Testis</b>	<b>2</b>	<b>mo</b>	<b>NOEC</b>	<b>=</b>	<b>0.001</b>	<b>µg/l</b>	<b>2</b>	<b>Scholz und Gutzeit 2000</b>
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Geschlechtsumwandlung nach Injektion	3	mo	LOEC	=	0.0005	µg/l	3	Papoulias et al. 2000
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Geschlechtsumwandlung nach Injektion	3	mo	NOEC	=	0.00005	µg/l	3	Papoulias et al. 2000
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Intersex (testis-ova)	4 bis 6	mo	LOEC	=	0.002	µg/l	2	Balch et al. 2004
<b>Fische</b>	<b><i>Oryzias latipes</i></b>	<b>Intersex (testis-ova), Reproduktion</b>	<b>4 bis 6</b>	<b>mo</b>	<b>NOEC</b>	<b>=</b>	<b>0.0002</b>	<b>µg/l</b>	<b>2</b>	<b>Balch et al. 2004</b>
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	Full life cycle Wachstum, Überleben, Eierzahlen, Schlupfrate F1-Generation	301	d	NOEC	>=	0.001	µg/l	2	Länge et al. 2001
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	erhöhte Mortalität	28	d	LOEC	=	1	µg/l	2	Schweinfurth et al. 1997
<b>Fische</b>	<b><i>Pimephales promelas</i></b>	<b>erhöhte Mortalität</b>	<b>28</b>	<b>d</b>	<b>NOEC</b>	<b>=</b>	<b>0.01</b>	<b>µg/l</b>	<b>2</b>	<b>Schweinfurth et al. 1997</b>
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	Histopathologie Leber und Niere	28	d	LOEC	=	0.01	µg/l	2	Schweinfurth et al. 1997
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	keine Eiablage	28	d	LOEC	=	0.01	µg/l	2	Schweinfurth et al. 1997
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	VTG-Induktion	21	d	NOEC	=	0.0002	µg/l	2	Jobling et al. 2004
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	VTG-Induktion	21	d	LOEC	=	0.001	µg/l	2	Jobling et al. 2004
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	erhöhte Eiproduktion	21	d	LOEC	=	0.0001	µg/l	2	Jobling et al. 2004
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	reduzierte Eiproduktion	21	d	LOEC	=	0.01	µg/l	2	Jobling et al. 2004
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	keine Eiproduktion	21	d	LOEC	=	0.1	µg/l	2	Jobling et al. 2004
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	Vitellogenin	14	d	LOEC	=	0.002	µg/l	2	Panter et al 2002
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	Reproduktion, verringerte Befruchtungshäufigkeit,	150	d	LOEC	=	0.00032	µg/L	2	Parrot und Blunt 2005

Fische	<i>Pimephales promelas</i>	Geschlechterverhältnis Reproduktion, verringerte Befruchtungshäufigkeit, Geschlechterverhältnis	150	d	NOEC= LOEC / 2	=	0.00016	µg/L	2	Parrot und Blunt 2005
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	Fekundität	150	d	LOEC	=	0.00096	µg/L	2	Parrot und Blunt 2005
<b>Fische</b>	<b><i>Pimephales promelas</i></b>	<b>Fekundität</b>	<b>150</b>	<b>d</b>	<b>NOEC</b>	<b>=</b>	<b>0.00032</b>	<b>µg/L</b>	<b>2</b>	<b>Parrot und Blunt 2005</b>
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	VTG-Induktion	21	d	LOEC	=	0.001	µg/l	2	Pawlowski et al. 2004
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	VTG-Induktion	21	d	NOEC	=	0.0001	µg/l	2	Pawlowski et al. 2004
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	erhöhte Eiproduktion	21	d	LOEC	=	0.0001	µg/l	2	Pawlowski et al. 2004
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	reduzierte Eiproduktion	21	d	LOEC	=	0.01	µg/l	2	Pawlowski et al. 2004
<b>Fische</b>	<b><i>Pimephales promelas</i></b>	<b>reduzierte Eiproduktion</b>	<b>21</b>	<b>d</b>	<b>NOEC</b>	<b>=</b>	<b>0.003</b>	<b>µg/l</b>	<b>2</b>	<b>Pawlowski et al. 2004</b>
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	keine Eiproduktion	21	d	LOEC	=	0.1	µg/l	2	Pawlowski et al. 2004
<b>Fische</b>	<b><i>Pimephales promelas</i></b>	<b>keine Eiproduktion</b>	<b>21</b>	<b>d</b>	<b>NOEC</b>	<b>=</b>	<b>0.01</b>	<b>µg/l</b>	<b>2</b>	<b>Pawlowski et al. 2004</b>
Fische	<i>Poecilia reticulata</i>	Reproduktion und Geschlechterverhältnis	108	d	LOEC	=	0.112	µg/l	2	Kristensen et al. 2005
<b>Fische</b>	<b><i>Poecilia reticulata</i></b>	<b>Reproduktion und Geschlechterverhältnis</b>	<b>108</b>	<b>d</b>	<b>NOEC</b>	<b>=</b>	<b>0.044</b>	<b>µg/l</b>	<b>2</b>	<b>Kristensen et al. 2005</b>
Fische	<i>Rutilus rutilus</i>	Intersex und morphologische Veränderungen	720	d	NOEC	=	0.0003	µg/l	2	Environment Agency 2007
Fische	<i>Salvelinus namaycush</i>	VTG-Induktion	21	d	LOEC	=	0.004	µg/l	2	Werner et al. 2003
Fische	<i>Salvelinus namaycush</i>	GSI-Modulation	21	d	LOEC	=	0.004	µg/l	2	Werner et al. 2003

## Graphische Darstellung der Toxizitätsdaten



**Abb. 1:** Kurzzeit (KZ) und Langzeit(LZ)-Effektdaten von 17- $\alpha$ -Ethinylestradiol für aquatische Organismen. Bei den Langzeit-Tests mit Bakterien können nur Cyanobakterien berücksichtigt werden. Um die Sensitivitätsunterschiede zwischen akuten und (sub)chronischen Daten illustrieren zu können wurden auch EC 50- und NOEC Werte aufgetragen die grösser oder grösser gleich dem numerischen Wert sind (siehe Tab. 2).

Die Vitellogenininduktion (insbesondere Blut-oder Plasma Proteinlevel sowie Enzyminduktionen) werden als Endpunkte nach dem TGD for EQS diskutiert und werden derzeit nicht akzeptiert, da eine Populationsrelevanz generell nicht geklärt ist. Dennoch wurden diese Daten hier aufgeführt, da teilweise eine Populationsrelevanz des Endpunktes in Fischen nachgewiesen werden kann. Die Problematik der Endpunkte in Fishtests wird u. a. in (Kase et al. 2009) diskutiert. Eine aktuelle Stellungnahme der OECD, basierend auf einem internationalem Workshop zeigt gute Korrelationen zwischen verschiedenen Fishtests auf (OECD 2010). Derzeit stellen die Langzeitstudien mit Fischen die sensitivsten Effekt-Endpunkte dar.

### Zusammenstellung der kritischen Toxizitätswerte für 17- $\alpha$ -Ethinylestradiol

**Tab. 3:** Übersicht zu den kritischen Toxizitätswerten für Wasserorganismen aus längerfristigen Untersuchungen für 17- $\alpha$ -Ethinylestradiol

Gruppe	Spezies	Wert	Konz. in $\mu\text{g/l}$	Literatur
Algen/Wasserpflanzen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	EC10	54	Kopf 1997
Kleinkrebse	<i>Gammarus pulex</i>	NOEC	0.1	Watts et al. 2002
Fische	<i>Danio rerio</i> ,	NOEC	0.0003	Wenzel et al. 1999
Sonstige	<i>Potamopyrgus antipodarum</i>	NOEC	0.005	Jobling et al. 2004

Es liegen NOEC-Werte für die Organismengruppen der Algen, Kleinkrebse, Fische vor. Der niedrigste NOEC von 0.3 ng/l für den definitiv populationsrelevante Endpunkt der Befruchtungsrate wurde bei *Danio rerio* gemessen. Nach der AF-Methode ergibt sich daraus ein Langzeit-Qualitätskriterium von:

$$\text{AA-EQS} = 0.3 \text{ ng/l} / 10 = 0.03 \text{ ng/l}$$

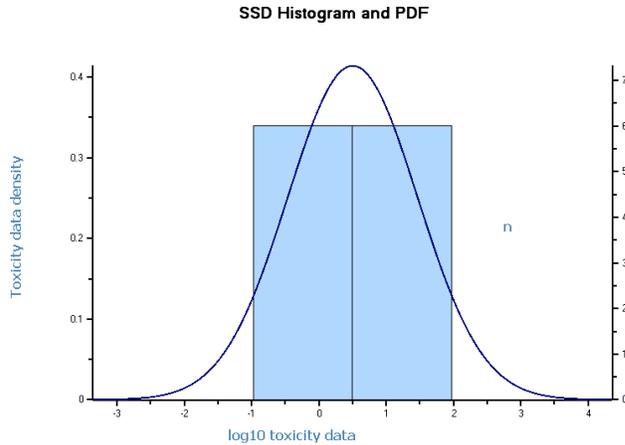
Alternativ wäre auch eine NOEC-Extrapolierung aus dem LOEC der Parrot und Blunt Studie von 2005 mit 0.32 ng/l anwendbar gewesen (siehe Tab.2), da es sich um einen 18%igen Effekt beim LOEC handelt, allerdings wird die Verwendung eines direkten NOECs vorgezogen.

Um diese Effekte nicht überzubewerten wurde ebenfalls ein SSD Ansatz mit allen verfügbaren Fisch, Mollusken und Amphibieneffektdate durchgeföhrt, da dieser als robust gegenüber einer Überbewertung einer einzelnen Studie gilt. Aus anderen vergleichenden Stoffbewertungen für EE2 und E2 ist bekannt, dass Fischspezies trotz ihrer erheblichen Sensitivitätsunterschiede relativ empfindlich auf estrogene Substanzen reagieren und damit gleichzeitig potentielle Risiken für andere taxonomische Gruppen wie Mollusken oder Amphibien mit abzudecken vermögen, sofern eine ausreichende Anzahl an sensitiven Spezies im SSD Ansatz berücksichtigt werden. Da aber auch bei einer spezifischen SSD mindestens 10 NOECs im TGD for EQS empfohlen werden,

wurde der Ansatz auf Mollusken und Amphibien ausgeweitet, sofern die Normalitätsverteilung der Daten eingehalten wurde. Insgesamt konnten somit eine SSD erstellt werden, jene die empfindlichsten populationsrelevanten Endpunkte von 12 verschiedenen Spezies aus den taxonomischen Gruppen der Fische, Amphibien und Mollusken abdeckt.

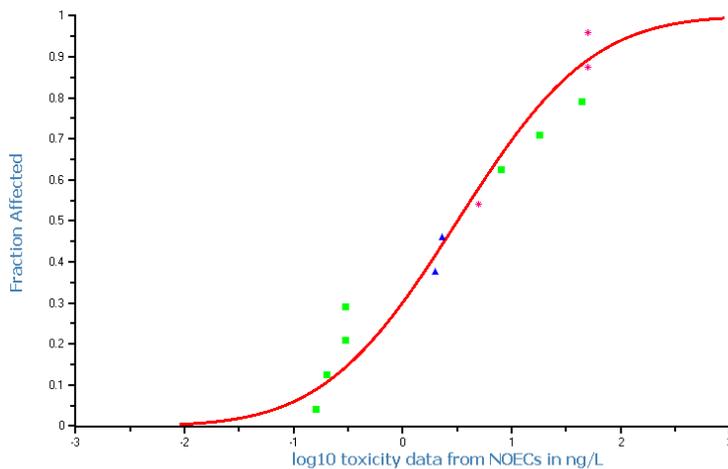
**Tab.4:** Übersicht der kritischen populationsrelevanten Toxizitätswerte aus längerfristigen Untersuchungen für 17-alpha-Ethinylestradiol für den SSD Ansatz.

Nummer	Gruppe	Spezies	Versuchszeit	Wert	Konz. in ng/l	Literatur
1	Fische	<i>Rutilus rutilus</i>	720 d	NOEC	0.3	Environment Agency 2007
2	Fische	<i>Danio rerio</i>	43 w	NOEC	0.3	Wenzel et al. 1999
3	Fische	<i>Pimephales promelas</i>	150 d	LOEC/2	0.16	Parrot and Blunt 2005
4	Fische	<i>Oryzias latipes</i>	4-6 m	NOEC	0.2	Balch et al. 2004
5	Amphibien	<i>Silurana tropicalis</i>	32 d	NOEC	2	Petterson und Berg 2007
6	Amphibien	<i>Rana temporaria</i>	40 d	NOEC	2.3	Petterson und Berg 2007
7	Mollusken	<i>Potamopyrgus antipodarum</i>	56 d	NOEC	5	Jobling et al. 2004
8	Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	2 m	LOEC/2	8	Schultz und Gutzeit 2003
9	Fische	<i>Cyprinodon variegatus</i>	59 d	NOEC	18	Zillioux et al. 2001
10	Fische	<i>Poecilia reticulata</i>	108 d	NOEC	44	Kristensen et al. 2005
11	Mollusken	<i>Marisa cornuarietis</i>	180 d	NOEC	50	Schulte-Oehlmann et al. 2004
12	Mollusken	<i>Lymnea stagnalis</i>	70 d	NOEC	50	Segner et al. 2003a



Statistiken		
Anderson Darling Test	0.490	accepted
Kolmogorov -Smirnov -Test	0.701	accepted
Cramer von Mises Test	0.054	accepted

**Abb.2:** Datenverteilung und Normalitätstests der NOECs aus längerfristigen Untersuchungen für 17-alpha-Ethinylestradiol. Es handelt sich um eine Normalverteilung der NOECs aus längerfristigen Untersuchungen.



**Abb.3:** SSD der NOECs aus längerfristigen Untersuchungen für 17-alpha-Ethinylestradiol. Der resultierende  $HC_{5-50}$  beträgt 0.074 ng/l. Grüne Datenpunkte stammen aus Fischspeziesstudien; blaue Datenpunkte aus Amphibienstudien und rote Datenpunkte aus Molluskenstudien.

Aufgrund des spezifischen Wirkmechanismus von EE2 ist die SSD nur mit den sensitivsten taxonomischen Gruppen und populationsrelevanten Endpunkten durchgeführt worden. Der SSD Ansatz entspricht mit 12 NOECs den Anforderungen von 10 NOECs im TGD for EQS wird als robust gegenüber der Überbewertung von Einzelstudien bewertet. Ebenfalls wird der SSD-Ansatz gegenüber der AF-Methode bei ausreichender Datenverfügbarkeit bevorzugt.

Bei dem Sub Working Group E Meeting (14.12.2010) wurde aufgrund des spezifischen Wirkmechanismus und der vorhandenen Datensatzcharakteristiken für einen ähnlichen Ansatz bestehend aus Amphibien und Fischstudien ein Assessmentfaktor (AF) von 2 vorgeschlagen. es bestand allerdings Besorgnis ob durch diesen AF die sensitivste Fischart *Gobiocypris rarus* bei einem 100%igen LOEC von 0.2 ng/l (siehe Tab. 2 und Zha et al. 2008) ausreichend geschützt wird. Die verschiedenen LOECs aus dieser Studie können nicht zu NOECs extrapoliert werden, da die Sensitivitätsverhältnisse zwischen LOECs und NOECs artspezifisch und endpunktspezifisch schwanken können. Insgesamt werden aber alle NOECs und LOECs im Effektdatensatz (siehe Tab. 2 und Tab.4) bereits durch den HC<sub>5-50</sub>-Wert von 0.074 ng/l der SSD abgedeckt (siehe Abb.3). Ein zusätzlicher Assessmentfaktor von 2 ist daher angemessen und wird als ausreichend eingestuft. Ebenfalls wird jeweils der sensitivste, valide und populationsrelevante Endpunkt im SSD Ansatz verwendet und nicht der geometrische Mittelwert pro Spezies was zu einer höheren Sicherheit führt.

$$AA-EQS_{SSD} = HC_{5-50} / AF = 0.074 \text{ ng/l} / 2 = 0.037 \text{ ng/l}$$

Sollten zukünftig weitere verwendbare sensitive Fischstudien für EE2 publiziert werden, so sollte ein erweiterter SSD Ansatz erfolgen. Eine Überprüfung des Effektdatensatzes auf aktuelle Studien wäre daher in bestimmten Zeitabständen zu empfehlen. Derzeitig wäre auch aufgrund der analytischen Nachweisgrenzen für EE2 in verschiedenen Umweltmatrixen ein niedrigerer EQS-Vorschlag aus Praktikabilitätsgründen nicht zu empfehlen und biologische Screeningverfahren sollten der Detektion vorgeschaltet werden, um den chemisch analytischen Messaufwand zu minimieren und estrogene Potentiale frühzeitig identifizieren zu können (Kase et al. 2009, 2011). Diese können dann integrativ über die Angabe von E2-Äquivalenten estrogene Potentiale anzeigen und näherungsweise direkt mit dem AA-EQS für E2 verglichen werden.

**Tab. 5:** Übersicht zu den kritischen akuten Toxizitätswerten für Wasserorganismen für 17- $\alpha$ -Ethinylestradiol

Gruppe	Spezies	Wert	Konz. in mg/l	Literatur
Algen/ Wasserpflanzen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	EC 50	0.84	Kopf 1997
Kleinkrebse	<i>Daphnia magna</i>	LC50	5.7	Kopf 1997
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	LC50	1.6	Schweinfurth et al. 1997
Sonstige	<i>Hydra vulgaris</i>	LC50	3.78	Segner et al. 2003a

**Tab. 6:** Risikoklassierung der akuten aquatischen Toxizität anhand der niedrigsten gemessenen EC 50-Werte Kommission der europäischen Gemeinschaften 2001:

Risikoklasse	niedrigster EC 50-Wert	erreichter Wert
not classified	>100 mg/l	
harmful	>10 mg/l; <100mg/l	
toxic	<10 mg/l;>1mg/l	
very toxic	< 1mg/l	X

Es liegen EC50-Werte für die Organismengruppen der Algen, Kleinkrebse, Fische vor. Für Süßwasserorganismen liegt der niedrigste akute Toxizitätswert bei der Alge *Desmodesmus subspicatus*. Allerdings werden mit den bisher nach dem TGD zugelassenen akuten Endpunkten weder die Risikopotentiale von estrogenrezeptorvermittelten Antworten noch verspätete subletale Effektmanifestationen berücksichtigt, die durchaus populationsrelevant sein können. Von einer Anwendung eines MAC-EQS wird daher bei dieser Substanz abgesehen. Ebenfalls sollten für Pharmazeutika, bei denen ein spezifischer Wirkmechanismus zu erwarten ist, die AA-EQS eine höhere Relevanz in der Anwendung und beim Monitoring besitzen (EMEA 2006). Der Expositionsbiomarker Vitellogenin schon nach wenigen Tagen in Fischen und deren Zellen auf 17-beta-Estradiol (Islinger et al. und Segner et al. 2003b), da dieser direkt nicht belastbar ist, aber als mechanistischer Warnhinweisgeber anzeigt, dass Veränderungen in Fischen auch bei kurzen Expositionszeiten stattfinden können.

**Bioakkumulationsabschätzung:**

Eine Abschätzung des BKF kann mit dem log Kow von 3.67 erstellt werden:

$$\log \text{BKF}_{\text{Fisch}} = 0.85 \times \log \text{Kow} - 0.70 = 2.4195$$

$\text{BKF}_{\text{Fisch}} = 263$ , nach Tab. 3 entspricht dies einem BMF von 1.

Ein tatsächlicher BKF zwischen 610 und 660 für EE2 konnte in *Pimephales promelas* nach Langzeitexpositionen (245 d bei 16 ng/l und 158 d bei 64 ng/l) nachgewiesen werden (Länge et al. 2001) und sollte bevorzugt angewendet werden.

Eine orale Säugertoxizität aus Rattenstudien kann aus (Latendresse et al. 2009 in Caldwell et al. 2010) abgeleitet werden:

$$\text{NOAEL EE2} = 1 \cdot 10^{-4} \text{ mg}/(\text{kg} \times \text{d})$$

$$\text{NOEC} = 2 \text{ } \mu\text{g}/\text{kg} \text{ Nahrung (Faktor} = 20)$$

Nach (ECHA 2008) kann ein Assessmentfaktor von 30 angewendet werden, welcher zu einem  $\text{EQS}_{\text{Biota}}$  von  $0.067 \text{ } \mu\text{g}/\text{kg}$  Biota führt.

$$EQS_{\text{Süßwasser}} (\mu\text{g} / \text{l}) = \frac{EQS_{\text{Biota}} (\mu\text{g} / \text{kg})}{BKF (\text{l} / \text{kg}) \cdot BMF_1}$$

$$EQS_{\text{Süßwasser}} = 0.067 \mu\text{g}/\text{kg} / 660 \text{l}/\text{kg} = 0.1 \text{ ng/l}$$

Das relativ niedrige AA-EQS von 0.037 ng/l sollte einen gewissen Schutz vor zu hoher Anreicherung in Organismen durch Bioakkumulation und Biomagnifikation bieten, allerdings sollte parallel eine Risikoabschätzung aus humantoxikologischen Betrachtungen hergeleitet werden.

### **Schutz der aquatischen Organismen**

Der Effektdatensatz für 17-alpha-Ethinylestradiol umfasst alle 3 trophischen Ebenen bei den Kurzzeit- und Langzeittoxizitäten. Bei den Langzeittoxizitätsstudien stellen die Fische (siehe Abb. 1) die sensitivsten Organismen, was durch die estrogenrezeptorvermittelte Antwort der Vertebraten gut zu erklären ist. Aufgrund des spezifischen Wirkmechanismus von EE2 und der Unkenntnis bei welcher Expositionszeit eine Rezeptorbindung an aquatische Organismen erfolgen kann, wird von der Herleitung eines MAC-EQS wie bei E2 abgesehen und ausschliesslich eine Anwendung des AA-EQS empfohlen. Wie bereits erwähnt vermögen auch kurze Expositionszeiten von EE2 in Fischen im niedrigen ng/l Konzentrationsbereich eine Vitellogenininduktion auszulösen (Islinger et al. 2003 und Segner et al. 2003b) und sollten als mechanistische Warnhinweisgeber berücksichtigt werden.

Bis auf ein geringes sekundäres Intoxikationsrisiko, sollten der hergeleitete AA-EQS von 0.037 ng/l einen guten Schutz für aquatische Organismen bieten. Jedoch stellt eine analytische Überwachung des Langzeitqualitätskriteriums hohe Herausforderungen, so dass integrative Erfassungsmethoden für die hormonaktiven und reproduktionstoxischen Wirkungen in Betracht gezogen werden sollten (siehe Kase et al. 2009).

Eine Beurteilung der Gesamtörogenität in Gewässern kann durch die integrative Erfassung der Einzeleörogenitäten mittels Mischungsvorhersagemodellen oder Biotestbewertungen (Kase et al. 2009) erfolgen 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 örogene Potentiale frühzeitig anzeigen zu können (Kase et al. 2011).

Liegen für Umweltproben ausreichend Monitoring Daten für örogene 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

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.

Balch G C, Mackenzie C A, Metcalfe C D (2004): ALTERATIONS TO GONADAL DEVELOPMENT AND REPRODUCTIVE SUCCESS IN JAPANESE MEDAKA (*ORYZIAS LATIPES*) EXPOSED TO 17- $\alpha$ -ETHINYLESTRADIOL. *Environmental Toxicology and Chemistry*, Vol. 23, No. 3:782–791

Caldwell D J, Mastrocco F, Hutchinson T H, Länge R , Heijerick D, Janssen C, Anderson P D, Sumpter J P (2008): Derivation of an Aquatic Predicted No-Effect Concentration for the Synthetic Hormone, 17 $\alpha$ -Ethinyl-Estradiol. *Environ. Sci Technol.* 2008, 42:7046-7054.

Duis K, Knacker T (2003): Untersuchungen zum Einfluss der Verfahrenstechnik in Kläranlagen auf die Eliminierung ausgewählter Östrogene und Xenooestrogene aus dem Abwasser, Teilprojekt III: Wirkungsuntersuchungen. Abschlussbericht BMBF-Projekt: FKZ 02WWA9980/6. Flörsheim/Main, ECT Oekotoxikologie GmbH. 1-72.

ECHA (2008). Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment. Guidance on information requirements and chemical safety assessment., European Chemicals Agency: 65.

EMA (2006): Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. European Medicines Agency/Committee for Medicinal Products for Human Use. London, U.K. EMA/CHMP/SWP/4447/00.

Environment Agency (2007): Long term exposure to environmentally relevant concentrations of ethinylestradiol and affects on sexual differentiation and development in roach, *Rutilus rutilus*. Environment Agency Science Report - SC030299/SR.

Escher B I; Bramaz N; Maurer M; Richter M; Sutter D; von Känel C; Zschokke M (2005): Screening test battery for pharmaceuticals in urine and wastewater. *Environ. Toxicol. Chem.* 24:750-758.

Fenske M, Aerie R v, Brack S, Tyler C R, Segner H (2001): Development and validation of a homologous zebrafish (*Danio rerio* Hamilton-Buchanan) vitellogenin enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and its application for studies on estrogenic chemicals. *comparative biochemistry and Physiology Part C* 129:217-232.

Folmar LC, Hemmer M, Hemmer R, Bowman C, Kroll K, Denslow N D (2000): Comparative estrogenicity of estradiol, ethynyl estradiol and diethylstilbestrol in an in vivo, male sheepshead minnow (*Cyprinodon variegatus*), vitellogenin bioassay. *Aquatic Toxicology* 49:77–88.

Islinger M, Willimski D, Völkl A, Braunbeck T (2003): Effects of 17- $\alpha$ -ethinylestradiol on the expression of three estrogen-responsive genes and cellular ultrastructure of liver and testes in male zebrafish. *Aquatic Toxicology* 62:85-103.

Jaser W, Severin G F, Jütting U, Jüttner I, Schramm K W, Kettrup A (2003): Effects of 17-alpha-ethinylestradiol on the reproduction of the cladoceran species *Ceriodaphnia reticulata* and *Sida crystallina*. *Environment International* 28:633-638.

Jobling S, Casey D, Rodgers-Gray T, Oehlmann J, Schulte-Oehlmann U, Pawlowski S, Baunbeck T, Turner A P, Tyler C R (2004): Comparative responses of molluscs and fish to environmental estrogens and an estrogenic effluent. *Aquatic Toxicology* 66:207–222.

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.

Kiyomoto M, Kikuchi A, Unuma T, Yokota Y (2006): Effects of ethinylestradiol and bisphenol A on the development of sea urchin embryos and juveniles. *Marine Biology*, 149: 57-63.

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.

Kommission der europäischen Gemeinschaften (2001): Richtlinie 2001/59/EG der Kommission vom 6. August 2001 zur 28. Anpassung der Richtlinie 67/548/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe an den technischen Fortschritt. Annex 6. *Amtsblatt der europäischen Gemeinschaften* L225/263.

<http://eur-lex.europa.eu/JOIndex.do?year=2001&serie=L&textfield2=225&Submit=Search&submit=Search&ihmlang=en>

Kopf W (1997): Wirkung endokriner Stoffe in Biotests mit Wasserorganismen. *Münchener Beiträge zur Abwasser-, Fischerei- und Flussbiologie*. 50:82–101.

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

Kristensen T; Baatrup E; Bayley M (2005): 17-alpha-ethinylestradiol reduces the competitive reproductive fitness of the male guppy (*Poecilia reticulata*). Biol. Reprod. 72 (1): 150–156.

Länge R, Hutchinson T H, Croudace C P, Siegmund F, Schweinfurth H, Hampe P, Panter G H, Sumpter J P (2001): EFFECTS OF THE SYNTHETIC ESTROGEN 17- $\alpha$ -ETHINYLESTRADIOL ON THE LIFE-CYCLE OF THE FATHEAD MINNOW (*PIMEPHALES PROMELAS*). Environmental Toxicology and Chemistry, Vol. 20, No. 6: 1216–1227.

Latendresse J R, Bucci T J, Olson G, Mellick P, Weis C C, Thorn B (2009): "Genistein and ethinyl estradiol dietary exposure in multigenerational and chronic studies include similar proliferative lesions in mammary gland of male Sprague-Dawley rats." Reproductive Toxicol. 28: 342-353.

Liebig M (2005): Untersuchungen zu Umweltrisikobewertungen von Humanpharmaka und Inhaltsstoffen von Körperpflegeprodukten vor dem Hintergrund europäischer Bewertungskonzepte. Dissertation der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main.

Liscio C, Magi E, Di Carro M, Suter M J-F, Vermeirssen E L M (2009): Combining passive samplers and biomonitors to evaluate endocrine disrupting compounds in a wastewater treatment plant by LC/MS/MS and bioassay analyses. Environmental Pollution 157:2716-2721.

Metcalf C D, Metcalfe T L, Kiparissis Y, B G Koenig, Khan Colin, Hughes R J, Croley T R, March R E, Potter T (2001): ESTROGENIC POTENCY OF CHEMICALS DETECTED IN SEWAGE TREATMENT PLANT EFFLUENTS AS DETERMINED BY IN VIVO ASSAYS WITH JAPANESE MEDAKA (*ORYZIAS LATIPES*). Environmental Toxicology and Chemistry, Vol. 20, No. 2:297–308.

Moltmann J F, Liebig M, Knacker T, Keller M, Scheurer M, Ternes T (2007): Gewässerrelevanz endokriner Stoffe und Arzneimittel. Abschlussbericht des F+E-Vorhaben-FKZ 20524205 des deutschen Umweltbundesamtes.

OECD (2010): ENV/JM/MONO(2010)3. ENVIRONMENT DIRECTORATE JOINT MEETING OF THE CHEMICALS COMMITTEE AND THE WORKING PARTY ON CHEMICALS, PESTICIDES AND BIOTECHNOLOGY WORKSHOP REPORT ON OECD COUNTRIES ACTIVITIES REGARDING TESTING, ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISRUPTERS SERIES ON TESTING AND ASSESSMENT Number 118, PART 2 (This document is available in PDF format only) 22-24 September 2009, Copenhagen, Denmark.  
<http://www.oecd.org/dataoecd/48/17/44439921.pdf>

Panter G H, Hutchinson T H, Länge R, Lye C M, Sumpter J P, Zerulla M, Tyler, C R (2002): Utility of a juvenile fathead minnow screening assay for detecting (anti-estrogenic substances. Environ. Toxicol. Chem. 21(2): 319-26.

Papoulias D M, Noltie D B, Tillitt D E (2000): An in vivo model fish system to test chemical effects on sexual differentiation and development: exposure to ethinyl estradiol Aquatic Toxicology 48:37-50.

- Parrott J L, Blunt B R (2005): Life-cycle exposure of fathead minnows (*Pimephales promelas*) to an ethinylestradiol concentration below 1 ng/L reduces egg fertilization success and demasculinizes males. *Environ. Toxicol.* 20(2): 131-41.
- Pawlowski S, Aerle R v, Tyler C R, Braunbeck T (2004): Effects of 17- $\alpha$ -ethinylestradiol in a fathead minnow (*Pimephales promelas*) gonadal recrudescence assay. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 57:330–345.
- Pascoe D, Carroll K, Karntanut W, Watts M M (2002): Toxicity of 17- $\alpha$ -Ethinylestradiol and Bisphenol A to the Freshwater Cnidarian *Hydra vulgaris*. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 43, 56–63, DOI:10.1007/s00244-001-0016-3.
- Pascoe D, Karntanut W, Mueller C T (2003): Do pharmaceuticals affect freshwater invertebrates? A study with the cnidarian *Hydra vulgaris*. *Chemosphere* 51:521–528.
- Petersen G I, Andersen L, Holbech, Pedersen K L (2000): Baseline test studies and development of ELISA. In: TemaNord2000:555, Copenhagen, Nordic Council of Ministers:35-46.
- Pettersson I and Berg C (2007): Environmentally relevant concentrations of ethinylestradiol cause female-biased sex ratios in *Xenopus tropicalis* and *Rana temporaria*. *Environ. Toxicol. Chem.* 2007,26 (5): 1005–1009.
- Poseidon (2004): Detailed report related to the overall project duration. Assessment of Technologies for the Removal of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Sewage and Drinking Water Facilities to Improve the Indirect Potable Water Reuse.
- Purdom C E, Hardiman P A, Bye V J, Eno N C, Tyler C R, Sumpter J (1994): Estrogenic effects of effluents from sewage treatment works. *Chemistry and Ecology* ,8:275-285.
- Scholz S, Gutzeit H O (2000): 17- $\alpha$ -ethinylestradiol affects reproduction, sexual differentiation and aromatase gene expression of the medaka (*Oryzias latipes*). *Aquatic Toxicology* 50:363–373.
- Schulte-Oehlman et al (2004): Effects of ethinyl estradiol and methyl testosterone in prosobranch snails. In Kummerer K ed. *Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate, effects and risks.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag: 233-247
- Schultz and Gutzeit (2003): Short term exposure to 17-alpha-ethinylestradiol decreases the fertility of sexually mature male rainbow trout (*Onchorhynchus mykiss*). *Environ Toxicol Chem* 22: 1272-1280.
- Schweinfurth H, Länge R, Miklautz H, Schauer G (1997): Umweltverhalten und aquatische Toxizität von Ethinylestradiol. *Münchener Beiträge zur Abwasser-, Fischerei- und Flussbiologie* 50:39–54.
- Segner H, Carroll K, Fenske M, Janssen C R, Maack G, Pascoe D, Schaefers C, Vandenberg G F, Watts M, Wenzel A (2003a): Identification of endocrine-disrupting effects in aquatic vertebrates

and invertebrates: Report from the European IDEA project. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 54:302–314.

Segner H, Navas J M, Schäfers C, Wenzel A (2003b): Potencies of estrogenic compounds in in vitro screening assays and in life cycle tests with zebrafish in vivo. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 54:315-322.

Seki M, Yokota H, Matsubara H, Tsuruda Y, Maeda M, Tadokoro H, Kobaya K (2002): EFFECT OF ETHINYLESTRADIOL ON THE REPRODUCTION AND INDUCTION OF VITELLOGENIN AND TESTIS-OVA IN MEDAKA (*ORYZIAS LATIPES*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, Vol. 21, No. 8:1692–1698.

Sheahan D A, Bucke D, Matthiessen P, Sumpter J P, Kirby M F, Neall P, Walldock M (1994): The effects of low levels of 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol upon plasma vitellogenin levels in male and female rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* held at two acclimation temperatures. In: *Sublethal and Chronic Effects of Pollutants on Freshwater Fish*. Fishing News Books (FAO). Eds. Müller R & Lloyd R, Oxford, UK: Blackwell. 99-112.

TGD for EQS 2009: CHEMICALS AND THE WATER FRAMEWORK DIRECTIVE: TECHNICAL GUIDANCE FOR DERIVING ENVIRONMENTAL QUALITY STANDARDS. Draft 2009 (Stand: 25/11/2009).

Thomas-Jones E, Thorpe K, Harrison N, Thomas G, Morris C, Hutchinson T, WoodHead S, Tyler C (2003): Dynamics of estrogen biomarker responses in rainbow trout exposed to 17 $\beta$ -estradiol and 17 $\alpha$ -ethinylestradiol. *Environ. Toxicol. Chem.* 22(12): 3001-8.

Vandenbergh G F, Adrians D, Verslycke, Janssen C R (2003): Effects of 17- $\alpha$ -Ethinylestradiol on sexual development of the amphipod *Hyalella azteca*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 54, 216-222.

Versonnen B J, Janssen C R (2004): Xenoestrogenic Effects of Ethinylestradiol in Zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental Toxicology*, 19:198-206.

Watts M M, Pascoe D, Carroll K (2001): Chronic exposure to 17- $\alpha$ -ethinylestradiol and bisphenol A-effects on development and reproduction in the freshwater invertebrate *Chironomus riparius* (Diptera:Chironomidae) *Aquatic Toxicology* 55:113–124.

Watts M M, Pascoe D, Carrol K (2002): POPULATION RESPONSES OF THE FRESHWATER AMPHIPOD *GAMMARUS PULEX* (L.) TO AN ENVIRONMENTAL ESTROGEN, 17 $\alpha$ -ETHINYLESTRADIOL. *Environmental Toxicology and Chemistry*, Vol. 21, No. 2:445–450.

Wenzel A, Schmitz A, Schäfers C, Böhmer W (1999): Nebenwirkungen von Kontrazeptiva-Umweltrelevante Konzentrationen von Ethinylestradiol beeinträchtigen die Befruchtungsfähigkeit von Fischen. *Jahresbericht 1999, IUCT Fraunhofer Institut Umweltchemie und Ökotoxikologie*:49-52.

Wenzel A, Schäfers C, Vollmer G, Michna H, Diel P (2001): Research efforts towards the development and validation of a test method for the identification of endocrine disrupting chemicals. Contract B6-7920/98/000015, München, Fraunhofer Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung:1-82.

Werner J, Wautier K, Evans R E, Baron C L, Kidd K, Palace V (2003): Waterborne ethynylestradiol induces vitellogenin and alters metallothionein expression in lake trout (*Salvelinus namaycush*). *Aquatic Toxicology* 62:321-328.

Zha J, Sun L, Zhou Y, Spear P A, Ma M, (2008): Assessment of 17 $\alpha$ -ethynylestradiol effects and underlying mechanisms in a continuous, multigeneration exposure of the Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*). *Toxicology and Applied Pharmacology* 226: 298–308.

Zillioux E J, Johnson I C, Kiparissis Y, Metcalfe C D, Wheat J v, Ward S G, LIU H (2001): THE SHEEPSHEAD MINNOW AS AN IN VIVO MODEL FOR ENDOCRINE DISRUPTION IN MARINE TELEOSTS: A PARTIAL LIFE-CYCLE TEST WITH 17- $\alpha$ -ETHYNYLESTRADIOL *Environmental Toxicology and Chemistry*, Vol. 20, No. 9:1968–1978.