

INAUGURAL - DISSERTATION

zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Naturwissenschaftlich-Mathematischen
Gesamtfakultät
der
Ruprecht-Karls-Universität
Heidelberg

vorgelegt von
Diplom-Ingenieur (FH) Biotechnologie Sebastian Bähr
aus Stuttgart - Bad Cannstatt
Tag der mündlichen Prüfung: 18.06.2009

Thema:

**Persistenz abwasserbürtiger
Antipsychotika- und Sulfamethoxazolrückstände
im Oberflächen-, Grund- und Trinkwasser
des südlichen Rhein-Neckar-Kreises**

Gutachter: Prof. Dr. Heinz-Friedrich Schöler
Prof. Dr. Margot Isenbeck-Schröter

Für Hilke und Frederik

Kurzfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde ein definiertes Beprobungsgebiet im südlichen Rhein-Neckar-Kreis auf Vorkommen und Verbleib von Arzneimittelrückständen aus den Wirkstoffgruppen Antipsychotika und Sulfonamidantibiotika untersucht, um das Kontaminationspotenzial von Kläranlagendirekteinleitungen für die als Vorfluter fungierenden Fließgewässer und die Trinkwasserförderung festzustellen. Grund hierfür war die Vermutung, dass die ausgewählten Substanzen über Patientenausscheidungen eines Landeskrankenhauses im Einzugsgebiet der Kläranlage Wiesloch durch diese nur unzureichend zurückgehalten bzw. abgebaut werden.

Im Zeitraum von September 2006 bis Juni 2007 wurden vier Beprobungskampagnen durchgeführt deren jeweiliger Beprobungsumfang von der Punktquelle aus stetig erweitert wurde. In Kampagne IV konnte erstmalig eine Frachtbilanzierung der gesuchten Arzneimittelwirkstoffe für die bekannte Punktquelle und das übrige Einzugsgebiet des Abwasser- und Hochwasserschutzverband Wiesloch, die Kläranlage Wiesloch sowie die Vorfluter Leimbach und Hardtbach aufgestellt werden.

Neben der Frachtbilanzierung wurden zusätzlich von den Fließgewässern tangierte Trinkwasserschutzgebiete mit den darin befindlichen Wasserwerken des Zweckverband Wasserversorgung Hardtgruppe (ZWH) und der Gemeinde Nußloch beprobt, um damit das Kontaminationspotenzial zum einen für die als Vorfluter fungierenden Fließgewässer zum anderen für die Trinkwassergewinnung, vor dem Hintergrund der behördlichen Richtwerte, lückenlos darzustellen. Des Weiteren wurde das Kontaminationspotenzial aus Regenüberläufen der Mischwasserkanalisation im Verbandsgebiet des Abwasser- und Hochwasserschutzverbands Wiesloch (AHW) untersucht, um Positivbefunde in den Fließgewässern vor der Direkteinleitungsstelle der Kläranlage Wiesloch erklären zu können.

Für die Durchführung der Analytik wurde eine Multimethode für die Antipsychotika Perazin, Chlorprothixen, Zuclopenthixol, Haloperidol, Benperidol, Pipamperon, Melperon, Clozapin, Olanzapin, Risperidon und das Antibiotikum Sulfamethoxazol entwickelt. Die Quantifizierung erfolgte nach Anreicherung an einer Polymer-Festphase mit starken Kationenaustauschergruppen mittels HPLC-(ESI)-MS/MS-Gerätekopplung. Die angewandten Festphasenextraktionsvolumen lagen zwischen 250 mL und 1000 mL für Abwasserproben, 2000 mL für Oberflächenwasserproben und 3000 mL für Grund- und Trinkwasserproben.

Die im Psychiatrischen Zentrum Nordbaden (PZN) verabreichten Wirkstoffmengen lagen im Untersuchungszeitraum zwischen 0,2 kg/a und 19,8 kg/a.

Daneben wurden die aus Privathaushalten stammenden Arzneimittelfrachten durch gezielte Beprobung der Verbandskanäle untersucht, um die kommunale Grundbelastung gegenüber der Punktquelle PZN festzustellen. Die von der Kläranlage Wiesloch in den Leimbach abgegebenen Jahresfrachten lagen zwischen 16 g/a und 3459 g/a. In den Fließgewässern war keine vergleichbare Hochrechnung der in den Rhein abgegebenen Jahresmengen durchführbar, da erst in Kampagne IV die Mündungsgebiete von Leimbach und Hardtbach beprobt werden konnten. Die auf Stichproben und mittleren Tagesabflüssen basierende Tagesfrachten beider Fließgewässer lagen zwischen 1,6 mg/d und 5312 mg/d.

Im Trinkwasser der untersuchten Wasserwerke wurden die Wirkstoffe Haloperidol, Benperidol, Pipamperon, Melperon, Clozapin und Sulfamethoxazol mit Konzentrationen zwischen 0,2 ng/L und 18,7 ng/L nachgewiesen.

Für Oberflächengewässer und Trinkwasser liegen aktuell zwei unterschiedliche Schwellenkonzentrationen für anthropogene Substanzen (auch pharmakologisch aktive) vor. Der behördlichen Richtwert von 0,1 µg/L für Trinkwasser bei lebenslanger Aufnahme durch den Menschen liegt jedoch höher als die aus dem Leitfaden der EMEA stammende Schwellenkonzentration zur ökotoxikologischen Unbedenklichkeit einer anthropogenen Substanz ohne vollständige Risikobewertung in Fließgewässern von 0,01 µg/L. Vor dem Hintergrund der laufenden Maßnahmen zur Umsetzung der Europäischen EG-WRRL sind in naher Zukunft verbindlich einzuhaltende Grenzwerte gleicher Größenordnung für pharmakologisch aktive Substanzen zu erwarten.

Durch Ozonisierungsversuche konnte gezeigt werden, dass die untersuchten pharmazeutischen Wirkstoffe innerhalb kurzer Behandlungszeiten vollständig eliminierbar sind. Damit wurde der Beweis geführt, dass entweder beim Indirekteinleiter oder zentral im Klärwerk, jedoch spätestens in den Wasserwerken eine vollständige Entfernung der untersuchten pharmazeutischen Wirkstoffe möglich ist.

Für den Abwasser- und Hochwasserschutzverband Wiesloch liefern die durchgeführten Expositionsanalysen die Grundlage für eine schnelle Planung und kostengünstige Durchführung weiterer Monitoringuntersuchungen, die zur Bewertung von Persistenz und Mobilität von Arzneimittelrückständen aus Kläranlagenabläufen zukünftig notwendig werden könnten. Des Weiteren wurde durch die Beprobung von Oberflächen, Grund- und Trinkwasser die Grundlage zur Beurteilung des Kontaminationspotenzials ausgesuchter Arzneimittelrückstände geschaffen.

Abstract

The present thesis describes the occurrence of pharmaceutical active compounds of several antipsychotic drugs and sulfamethoxazole in a wastewater treatment plant. Also, their fate and behaviour in the aquatic environment is investigated. Therefore, a defined sampling area in south-western Germany was studied. Particular interest was devoted to the determination of the impact of contamination and persistence in receiving waterbodies and adjoining waterworks for selected pharmaceutical compounds. The reason for this study was the supposition that the selected compounds, descended by urine or faeces of treated patients from a state psychiatric hospital in the catchment area of the studied waste water treatment plant were retarded or metabolised insufficiently.

With the conducted campaigns it was possible to establish a complete mass balance of the selected compounds by combining all important runoffs from the already known point source over the wastewater treatment plant into the aquatic environment. Besides the mass balances, dependencies at the two waterworks, which were obviously affected by the receiving waterbodies, were tested in order to determine the contamination capability from wastewater runoffs for the production of drinking water. Furthermore, the contamination capability of rainwater runoffs of the sewage system was studied to explain possible positive results inside the waterways upstream the final effluent

For the chemical analysis, a multi method was developed for the antipsychotic agents parazine, chlorprothixene, zuclopenthixole, haloperidole, benperidole, pipamperone, melperone, clozapine, olanzapine, risperidone and the antibiotic sulfamethoxazole. The analytical procedure of the selected compounds was carried out by using LC-(ESI)-MS/MS after solid-phase-extraction (SPE) on a polymer solid phase with strong cationic exchanger groups. The sample volume was between 250 mL and 1,000 mL for waste water samples, 2,000 mL for surface water samples and 3,000 mL for ground or drinking water samples.

For the period of investigation, the discharged amount of the selected drugs by the state psychiatric hospital was between 0.2 and 19.8 kg. Furthermore, private households were tested by random sampling inside the sewer system to compare the urban background against the state psychiatric hospital. The infiltration flux from sewage treatment to the receiving water course was determined with 16 g up to 3,459 g for the present study by the discharge of wastewater.

For the receiving water course, there were no comparable expansions possible, because the estuary areas of the rivers Leimbach and Hardtbach to the river Rhein were recently tested in the last campaign. Due to the fact that there are no comparative values from further campaigns, only a single result based on a spot check by multiplied medium daily water runoffs could be shown. The resulting amounts of the selected compounds were between 1.6 and 5,312 mg per day. The drinking water samples of water supply companies contained haloperidol, benperidol, pipameron, melperon, clozapin and sulfamethoxazole with concentrations from 0.2 ng/L up to 18.7 ng/L.

Currently, two different standard values for anthropogenic (also pharmacological active) compounds in flowing and drinkable waters were available.

The officially established standard value of 0,1 µg/L for drinking water at lifelong intake of potentially harmful substances for human beings is higher than the threshold concentration value in surface water, proposed by the EMEA-guideline (0,01 µg/L). This threshold concentration was proposed for anthropogenic compounds without ecotoxicology innocuousness and complete cross-validation. Against the background of continuous measures for realisation by the EU Water Framework Directive, binding conditions complied with limited values of equal magnitude for pharmacologic active ingredients are to be expected in the future.

Through ozonization tests it was pointed out that a complete elimination of all studied compounds was possible during a short period of time. Therefore, the analytic proof was given that either at indirect dischargers or at the waste water treatment plant a complete displacement or elimination of the studied compounds was possible.

This in-depth study demonstrated the basic principles how to do future monitoring campaigns faster and more cost-efficient to obtain estimations of persistency and mobility of further compounds inside the effluent. Also through testing on surface, ground and drinking water, a basis for assessment for the chosen compounds in terms of persistence and mobility was given.

Danksagung

Ich danke allen, die mich bei der Durchführung dieser Arbeit unterstützten:

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. rer. nat. Heinz-Friedrich Schöler und in memoriam Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. mult. German Müller † 21.12.2007 vom Institut für Umwelt-Geochemie der Fakultät für Chemie und Geowissenschaften an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg für die Überlassung des Themas, die wissenschaftliche Betreuung und die ständige Diskussionsbereitschaft.

Herrn Dr. rer. nat. Jochen Türk vom Institut für Energie- und Umwelttechnik e.V. (IUTA) für die freundliche Unterstützung bei der Einarbeitung, der Methodenentwicklung und den Messungen am LC-MS/MS-Gerät.

Herrn Dr. rer. nat. Ralph Stephan Kubat für die Förderung des Projekts von Seiten des Abwasser- und Hochwasserschutzverbands Wiesloch.

Herrn Prof. Dipl.-Ing. Winfried Storhas vom Institut für Bioreaktionstechnik an der Fakultät für Biotechnologie, Hochschule für Technik und Gestaltung Mannheim für seine Mentorenschaft.

Herrn Dr. rer. nat. Otto Dietmaier vom Klinikum am Weissenhof Weinsberg für die gewährte Unterstützung bei der Datenerhebung von Arzneimittelvergabemengen.

Frau Dr. rer. nat. Thekla Kiffmeyer, Herrn Dr. rer. nat. Thorsten Teutenberg und Herrn Helmut Gräwe danke ich für wichtige Literaturhinweise und die ständige Diskussionsbereitschaft.

Für die Unterstützung bei der Probenahme, Probenaufarbeitung und Messung danke ich Katrin Wörther, Christiane Balden, Stefan Berthold, Sascha Giegold, Steffen Wiese, Marco Zedda sowie den Mitarbeitern des Abwasser- und Hochwasserschutzverbands Wiesloch.

Den Mitarbeitern der Wasserversorgung Nussloch sowie des Zweckverbands Wasserversorgung Hardtgruppe danke ich für den gewährten Zugang zu deren Brunnen- und Aufbereitungsanlagen.

Einen herzlichen Dank an alle für die stets freundliche Arbeitsatmosphäre!

Besonderer Dank gilt meiner Frau Hilke für deren Unterstützung und Geduld bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Fragestellung	3
1.2	Ausgangssituation	3
1.3	Zielsetzung und Vorgehen	5
2	Das Beprobungsgebiet	7
2.1	Vorfluter und Entlastungsgewässer	8
2.2	Die hydrogeologische Situation im Beprobungsgebiet	9
2.3	Einrichtungen im Beprobungsgebiet	15
2.3.1	Der Indirekteinleiter PZN	15
2.3.2	Die Kläranlage Wiesloch	16
2.3.2.1	Bemessungsdaten der Kläranlage Wiesloch	17
2.3.2.2	Physikalische Reinigungsstufe	18
2.3.2.3	Biologische und chemische Reinigungsstufen	18
2.3.2.4	Das Kanalsystem	20
2.3.3	Weitere Einrichtungen im Beprobungsgebiet	21
2.3.3.1	Der Zweckverband Wasserversorgung Hardtgruppe (ZWH)	21
2.3.3.2	Wasserversorgung Gemeinde Nussloch	22
3	Grundlagen	23
3.1	Künftige Standards für die Abwasserreinigung	23
3.2	Antipsychotika	24
3.2.1	Fremdstoffmetabolismus	25
3.2.1.1	Exkretion der Fremdstoffe	26
3.2.2	Wirkungsweise und Kinetik der Antipsychotika	27
3.2.2.1	Phenothiazin-Derivate	28
3.2.2.2	Thioxanthen-Derivate	30
3.2.2.3	Butyrophenon-Derivate	31
3.2.2.4	Atypische Antipsychotika	32
3.2.3	Metabolisierung der Antipsychotika	34
3.2.3.1	Trizyklische Antipsychotika und trizyklische Atypika	34
3.2.3.2	Butyrophenone und Risperidon	41
3.2.4	Sulfamethoxazol als Indikator für Abwasserinfiltrationen	44
3.2.5	Wirkungsweise der Sulfonamide	44
3.2.5.1	Metabolisierung von Sulfamethoxazol	45
3.2.6	Interner Standard	45
3.3	Weitergehende Abwasserreinigungsverfahren	46
3.3.1	Ozonisierung	47
3.4	Arzneimittelrückstände in der Umwelt	48
3.4.1	Ökotoxizität	51
3.4.2	Ökotoxikologisches Potenzial der untersuchten Wirkstoffe	54
3.4.2.1	Kenndaten der untersuchten Wirkstoffe	55
4	Material und Methoden	59
4.1	Chemikalien und Lösungsmittel	59
4.1.1	Geräte und Verbrauchsmaterialien	60
4.2	Analysensystem: HPLC-(ESI)MS/MS	60
4.3	Probenahme- und Messgeräte	61
4.4	AOP - Demonstrationsanlage	61
4.5	Statistische und mathematische Methoden	62
4.5.1	Statistische Methoden	62

4.5.2	Mathematische Methoden	62
4.5.3	Sonstige Angaben	63
4.6	Methodenentwicklung, Verifizierung und Validierung	64
4.6.1	Festphasenextraktion (SPE) für basische Wirkstoffe	64
4.6.1.1	Vorgehensweise	65
4.6.1.2	Arbeitsanweisung zur Probenaufarbeitung	66
4.6.2	Präzision der Multimethode	67
4.6.2.1	Wiederfindung, Präzision und Wiederholpräzision der Gesamtmethode	68
4.6.3	Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC)	72
4.6.3.1	Chromatographische Bedingungen	72
4.6.3.2	Chromatographische Methode	73
4.6.4	Tandem-Massenspektrometrie (ESI)-MS/MS	74
4.6.4.1	Massenspektrometrische Messbedingungen	75
4.6.4.2	Massenübergänge der Wirkstoffe im MRM-Modus und Retentionszeiten	75
4.6.4.3	Nachweis- und Bestimmungsgrenzen	78
4.6.4.4	Kalibrierfunktionen	80
4.6.4.5	Darstellung der Korrelations- und Determinationskoeffizienten untersuchter Umweltkompartimente	81
4.6.4.6	Einflüsse der Zugabe von Ascorbinsäure auf die Robustheit	82
4.6.4.7	Einflüsse der Zugabe von Ascorbinsäure auf die Nachweisgrenze	84
4.7	Abbauversuche durch Ozonisierung: Versuchsbedingungen	84
5	Monitoring	86
5.1	Planung der Beprobungskampagnen	86
5.2	Auswahl der untersuchten Wirkstoffe	86
5.2.1	Erwartete Wirkstoffkonzentrationen für PZN und KLZ	87
5.2.2	Indirekteinleiter (PZN)	88
5.2.3	Kanalsystem (AHW, Kampagne IV)	88
5.2.4	Kläranlage Wiesloch (AHW)	89
5.2.5	Oberflächengewässer	90
5.2.6	Grundwasser	91
5.2.7	Trinkwasser aus Wasserwerken und Privathaushalten	92
6	Ergebnisse und Diskussion	93
6.1	Häufigkeit der Positivbefunde und Konzentrationsniveaus im Beprobungsgebiet	94
6.2	Wirkstoffanteile der berechneten Tagesvergabemenge für PZN, KLZ und KLA	97
6.2.1	Wirkstoffanteile der berechneten PZN-Tagesvergabemengen, Kampagne IV	99
6.2.2	Wirkstoffanteile der berechneten PZN-Vergabemengen in KLZ und KLA, Kampagne IV	100
6.3	Kontaminationsquellen im Beprobungsgebiet	103
6.4	Kommunale Grundbelastung der Verbandssammler	104
6.5	Grundbelastungssituation der Vorfluter durch Regenüberläufe der Kanalisation	108
6.5.1	Regenüberlaufvolumina aus den Verbandssammlern	109
6.6	Reinigungsleistung der Kläranlage Wiesloch	113
6.6.1	Reinigungsleistung Kläranlage Wiesloch, Kampagne II	114
6.7	Kontamination des Oberen Grundwasserleiters	116
6.8	Kontamination des Trinkwassers	117
6.9	Frachtbilanzen und Verhalten der Wirkstoffgruppen	119
6.9.1	Frachtbilanz Kampagne I	121
6.9.2	Frachtbilanz Kampagne II	122
6.9.3	Frachtbilanz Kampagne III	123
6.9.4	Frachtbilanz Kampagne IV	124
6.9.5	Trizyklische Antipsychotika	125
6.9.5.1	Überblick zum Stofftransport im Untersuchungszeitraum	125
6.9.5.2	Metabolisierung oder Rücktransformation	127
6.9.6	Butyrophenone	130
6.9.6.1	Überblick zum Stofftransport im Untersuchungszeitraum	130
6.9.6.2	Metabolisierung oder Rücktransformation	131

6.9.7	Atypische Antipsychotika	133
6.9.7.1	Überblick zum Stofftransport im Untersuchungszeitraum	133
6.9.7.2	Metabolisierung oder Rücktransformation	135
6.9.8	Sulfamethoxazol	139
6.9.8.1	Überblick zum Stofftransport im Untersuchungszeitraum	139
6.9.8.2	Metabolisierung oder Rücktransformation	141
6.10	Ökotoxikologisches Risikopotenzial	143
6.10.1	Risikobewertung für den Vorfluter Leimbach	145
6.11	Abbau durch Ozonisierung	146
6.11.1	Abbauversuche in dotiertem Abwasser und Trinkwasser	146
6.11.2	Vergleich der Ergebnisse	147
6.12	Zusammenfassung und Ausblick	149
7	Literatur	152
8	Anhang	160
8.1	Anhang – A: Kommunale Grundbelastung der Verbandssammler	160
8.2	Anhang – B: Indirekteinleiter PZN	161
8.2.1	Auswertung der Messergebnisse für das PZN, Kampagne I	161
8.2.2	Auswertung der Messergebnisse für das PZN, Kampagne II	162
8.2.3	Auswertung der Messergebnisse für das PZN, Kampagne III	162
8.2.4	Auswertung der Messergebnisse für das PZN, Kampagne IV	163
8.3	Anhang – C: Kläranlage Wiesloch	163
8.3.1	Auswertung der Messergebnisse für die Kläranlage Wiesloch, Kampagne I	164
8.3.2	Auswertung der Messergebnisse für die Kläranlage Wiesloch, Kampagne II	165
8.3.3	Auswertung der Messergebnisse für die Kläranlage Wiesloch, Kampagne III	166
8.3.4	Auswertung der Messergebnisse für die Kläranlage Wiesloch, Kampagne IV	167
8.3.5	Reinigungsleistung der Kläranlage Wiesloch, Kampagne I	168
8.3.6	Reinigungsleistung der Kläranlage Wiesloch, Kampagne II	169
8.3.7	Reinigungsleistung der Kläranlage Wiesloch, Kampagne III	170
8.3.8	Reinigungsleistung der Kläranlage Wiesloch, Kampagne IV	171
8.4	Anhang – D: Vorfluter und Fließgewässer	172
8.4.1	Vorfluterbeprobung Kampagne II	172
8.4.1.1	Konzentrationsverläufe untersuchter Fließgewässer, Kampagne II (16.01.2007)	173
8.4.2	Vorfluterbeprobung Kampagne III	174
8.4.2.1	Konzentrationsverläufe untersuchter Fließgewässer, Kampagne III (27.03.2007)	175
8.4.3	Vorfluterbeprobung Kampagne IV	176
8.4.3.1	Konzentrationsverläufe untersuchter Fließgewässer, Kampagne IV (12.07.2007)	177
8.5	Anhang – E: Grundwasser	178
8.5.1	Grundwasserbeprobung Kampagne II	178
8.5.1.1	Messergebnisse untersuchter Grundwasserpegel, Kampagne II (16.01.2007)	179
8.5.2	Grundwasserbeprobung Kampagne III	180
8.5.2.1	Messergebnisse untersuchter Grundwasserpegel, Kampagne III (27.03.2007)	181
8.5.3	Grundwasserbeprobung Kampagne IV	182
8.5.3.1	Messergebnisse untersuchter Grundwasserpegel, Kampagne IV (12.07.2007)	183
8.6	Anhang – F: Trinkwasser	184
8.6.1	Trinkwasserbeprobung Kampagne III	184
8.6.1.1	Messergebnisse für das Wasserwerk ZWH (16-17.03.2007)	185
8.6.1.2	Messergebnisse für das Wasserwerk Nußloch (16-17.03.2007)	185
8.6.2	Trinkwasserbeprobung Kampagne IV	186
8.6.2.1	Messergebnisse für das Wasserwerk ZWH (04.-06.06.2007)	187
8.6.2.2	Messergebnisse für das Wasserwerk Nußloch (04.-06.06.2007)	187
8.7	Anhang – G: Eidesstattliche Erklärung	188

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kompartimente des Beprobungsgebiets.....	6
Abbildung 2: Belastungssituation der Vorfluterkaskade und angrenzende Wasserwerke im Beprobungsgebiet.....	7
Abbildung 3: Hydrogeologischer Geländeschnitt des Beprobungsgebiets (Arbeitsgruppe Hydrogeologische Kartierung und Grundwasserbewirtschaftung (1998)).....	12
Abbildung 4: Lageplan des Psychiatrischen Zentrums Nordbaden (PZN 2007).....	15
Abbildung 5: Luftbildaufnahme der Kläranlage Wiesloch (Quelle: AHW).....	16
Abbildung 6: Das Kanalsystem im Einzugsgebiet des AHW	20
Abbildung 7: Phenothiazin-Grundgerüst und Chlorpromazin.....	28
Abbildung 8: Wirkstoffeigenschaften Perazin	29
Abbildung 9: Wirkstoffeigenschaften Chlorprothixen und Zuclopenthixol.....	30
Abbildung 10: Wirkstoffeigenschaften Haloperidol, Benperidol und Pipamperon.....	31
Abbildung 11: Wirkstoffeigenschaften Melperon.....	32
Abbildung 12: Wirkstoffeigenschaften Clozapin, Olanzapin und Risperidon	33
Abbildung 13: Metabolisierung von trizyklischen Antipsychotika (Promazin)	34
Abbildung 14: Metabolisierungspfade des Chlorpromazins	35
Abbildung 15: Metabolisierungspfade für Zuclopenthixol	36
Abbildung 16: Metabolisierungspfade für Clozapin (R = Gluc (C ₆ H ₉ O ₆); R = Sulf (SO ₃ H); Sonstige R = H)	37
Abbildung 17: Metabolisierungspfade für Olanzapin	38
Abbildung 18: Glucuronid-Konjugate des Clozapins	39
Abbildung 19: Glucuronid-Konjugate des Olanzapins	40
Abbildung 20: Metabolisierungspfade für Haloperidol.....	41
Abbildung 21: Metabolisierungspfade von Risperidon.....	43
Abbildung 22: Wirkstoffeigenschaften Sulfamethoxazol	44
Abbildung 23: Metabolisierungspfade von Sulfamethoxazol (Feldmann 2005)	45
Abbildung 24: Stoffeigenschaften Doxepin-D ₃	45
Abbildung 25: Fließbild der verwendeten AOP-Anlage	61
Abbildung 26: Reversible Wirkstoffbindung von Clozapin am SPE-Sorbens	64
Abbildung 27: Wirkstoffverluste V ₁ = 10mL, V ₂ = 15 mL und V ₃ = 15 mL „worst-case“; c = 100 ng/L; n = 3	70
Abbildung 28: TIC einer gespikten Abwasserprobe mit Shimpack XR-ODS 50 * 2 mm, 2,2 µm Säule (c = 100 µg/L) ...	74
Abbildung 29: LC-MS/MS Chromatogramm einer gespikten Trinkwasserprobe (c = 100 µg/L).....	77
Abbildung 30: Robustheitsuntersuchung einer Standard-Mischung (c = 100 ng/ml) ohne Ascorbinsäure	83
Abbildung 31: Robustheitsuntersuchung einer Standard-Mischung (c = 100 ng/ml) mit Ascorbinsäure (c = 2,5 mg/L) ...	83
Abbildung 32: Stadtkarte Wiesloch mit Beprobungspunkten PZN und Kläranlage Wiesloch.....	88
Abbildung 33: Fließschema der Kläranlage Wiesloch mit installierten Messstellen	89
Abbildung 34: Kanalbeprobung der AHW-Verbandssammler	105
Abbildung 35: Seniorenheime und Seniorenstifte im Beprobungsgebiet.....	107
Abbildung 36: Untersuchte RÜB's im Einzugsgebiet des AHW	109
Abbildung 37: Jahreszeitliche Schwankungen der abwasserseitigen Wirkstofffracht (trizyklische Antipsychotika)	126
Abbildung 38: Wirkstoffbilanz trizyklischer Antipsychotika, Kampagne IV	128
Abbildung 39: Jahreszeitliche Schwankungen der abwasserseitigen Wirkstofffracht (Butyrophenone).....	130
Abbildung 40: Wirkstoffbilanz der Butyrophenon-Derivate, Kampagne IV	132
Abbildung 41: Jahreszeitliche Schwankungen der abwasserseitigen Wirkstofffracht (Clozapin).....	134
Abbildung 42: Jahreszeitliche Schwankungen der abwasserseitigen Wirkstofffracht (Olanzapin und Risperidon)	135
Abbildung 43: Wirkstoffbilanz der atypischen Antipsychotika, Kampagne IV	137
Abbildung 44: Jahreszeitliche Schwankungen der abwasserseitigen Wirkstofffracht (Sulfamethoxazol)	140
Abbildung 45: Bilanzierung des Wirkstoffverhaltens, Kampagne IV	142
Abbildung 46: Abbaueversuch in dotiertem Abwasser und Ozonzugabe über 100 Minuten (50 g Ozon/h, c ₀ = 100 µg/L, V = 230 Liter Abwasser (KLZ), Temperatur = 15 °C)	146
Abbildung 47: Abbaueversuch in dotiertem Trinkwasser und Ozonzugabe über 20 Minuten (50 g Ozon/h, c ₀ = 100 µg/L, V = 200 Liter Trinkwasser, Temperatur = 15 °C).....	146
Abbildung 48: Stadtplan Wiesloch mit Beprobungspunkten PZN und Kläranlage Wiesloch.....	161
Abbildung 49: Fließschema Kläranlage Wiesloch mit den installierten Messstellen.....	163
Abbildung 50: Regionalkarte mit dem Einzugsgebiet des AHW und den Beprobungspunkten beaufschlagter Oberflächengewässer, Kampagne II	172

Abbildung 51: Regionalkarte mit dem Einzugsgebiet des AHW und den Beprobungspunkten beaufschlagter Oberflächengewässer, Kampagne III	174
Abbildung 52: Regionalkarte mit dem Einzugsgebiet des AHW und den Beprobungspunkten beaufschlagter Oberflächengewässer, Kampagne IV	176
Abbildung 53: Regionalkarte mit Ausschnitt des Grundwasserbeprobungsgebiets, Kampagne II	178
Abbildung 54: Regionalkarte mit Ausschnitt des Grundwasserbeprobungsgebiets, Kampagne III	180
Abbildung 55: Regionalkarte mit Ausschnitt des Grundwasserbeprobungsgebiets, Kampagne IV	182
Abbildung 56: Regionalkarte mit Kartenausschnitten der Trinkwasserversorgung Sandhausen und Nußloch, Kampagne III	184
Abbildung 57: Regionalkarte mit Kartenausschnitten der Trinkwasserversorgung Sandhausen und Nußloch, Kampagne IV	186

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mittelwerte aller Kampagnen für Leitfähigkeit, Temperatur und pH-Wert aus Kampagne I bis IV	14
Tabelle 2: Bemessungsdaten Kläranlage AHW	17
Tabelle 3: Kosten der weitergehenden Reinigungsverfahren (Dohmann 2005)	46
Tabelle 4: Metabolisierung und ökotoxikologische Wirkstoffdaten aus der Literatur und ECOSAR	55
Tabelle 5: Arbeitsanweisung Probenaufarbeitung mit Festphasenextraktion bei 200 mg Sorbensmasse	66
Tabelle 6: Arbeitsanweisung Probenaufarbeitung mit Festphasenextraktion bei 500 mg Sorbensmasse	67
Tabelle 7: Wiederfindung und Präzisionsüberprüfung der Gesamtmethode bei verschiedenen Extraktionsvolumen und Sorbenmassen (n = 9 „within day“); (n = 3, d = 3 „day to day“)	68
Tabelle 8: Prozentuale Auswaschmengen der untersuchten Wirkstoffe mit der vorliegenden SPE-Methode für gereinigtes Abwasser mit 1000 mL und Trinkwasser mit 3000 mL Probenvolumen	69
Tabelle 9: Geräteeinstellungen und Laufmittelzusammensetzung	73
Tabelle 10: Gradientenprofil der Multimethode mit Shimpack XR-ODS 50 * 2 mm	73
Tabelle 11: Geräteeinstellungen des Massenspektrometers	75
Tabelle 12: Spezifische MS/MS-Massenübergänge mit Retentionszeiten und Zellspannungen	76
Tabelle 13: Nachweis- und Bestimmungsgrenzen der Gesamtmethode [ng/L]	79
Tabelle 14: Ermittelte Regressionsfaktoren (linear 1/x gewichtet bzw. quadratisch) und Bestimmtheitsmaße aus Matrixkalibrationen	81
Tabelle 15: Nachweisgrenzen mit und ohne Ascorbinsäure in Trinkwasser ohne Festphasenextraktion [ng/mL]	84
Tabelle 16: Arbeitsanweisung der Abbauprobe für Arzneimittel in Trinkwasser und unbehandeltes Abwasser	85
Tabelle 17: Versuchsbedingungen der Abbauprobe für Arzneimittel in Trinkwasser und unbehandeltes Abwasser	85
Tabelle 18: Planung der Beprobungskampagnen I bis IV	86
Tabelle 19: Vergabemengen ausgesuchter Arzneimittel und Vergleich der theoretisch zu erwartenden Wirkstofffracht durch Patientenausscheidungen im PZN und KLZ	87
Tabelle 20: Pegelbezeichnungen, Lottiefen und Pegelstände	91
Tabelle 21: Kompartimentbefund für Kampagne I bis IV [ng/L]	95
Tabelle 22: Wirkstoffanteile der berechneten PZN-Tagesvergabemengen, Kampagne IV [mg/d]	99
Tabelle 23: Wirkstoffanteile der berechneten PZN-Tagesvergabemengen in KLZ und KLA, Kampagne IV	100
Tabelle 24: Frachtberechnung für die Verbandssammler mit KLZ und KLA [mg/d]	106
Tabelle 25: Gesamtüberlaufmengen der betrachteten RÜB's im Einzugsgebiet des AHW	110
Tabelle 26: Zusammenfassung der Reinigungsleistung (RL), Kampagne I bis IV; Wirkstofffrachten [mg/d]	114
Tabelle 27: Frachtbilanz für PZN und Kläranlage, Kampagne I [mg/d]	121
Tabelle 28: Frachtbilanz für PZN, Kläranlage und Vorfluter, Kampagne II [mg/d]	122
Tabelle 29: Frachtbilanz für PZN, Kläranlage und Vorfluter, Kampagne III [mg/d]	123
Tabelle 30: Frachtbilanz für PZN, Kläranlage und Vorfluter, Kampagne IV [mg/d; Rhein kg/d]	124
Tabelle 31: Bewertung des ökotoxikologischen Risikopotenzials im Vorfluter Leimbach	145
Tabelle 32: Halbwertszeiten für Abwasser und Trinkwasser [min/L]	147
Tabelle 33: Auswertung der Messergebnisse für die Verbandssammler mit KLZ und KLA [ng/L]	160
Tabelle 34: Auswertung der Messergebnisse für das PZN, Kampagne I [ng/L]	161
Tabelle 35: Auswertung der Messergebnisse für das PZN, Kampagne II [ng/L]	162
Tabelle 36: Auswertung der Messergebnisse für das PZN, Kampagne III [ng/L]	162

Tabelle 37: Auswertung der Messergebnisse für das PZN, Kampagne IV [ng/L]	163
Tabelle 38: Auswertung der Messergebnisse innerhalb der Kläranlage Wiesloch, Kampagne I [ng/L]	164
Tabelle 39: Auswertung der Messergebnisse innerhalb der Kläranlage Wiesloch, Kampagne II [ng/L]	165
Tabelle 40: Auswertung der Messergebnisse innerhalb der Kläranlage Wiesloch, Kampagne III [ng/L]	166
Tabelle 41: Auswertung der Messergebnisse innerhalb der Kläranlage Wiesloch, Kampagne IV [ng/L]	167
Tabelle 42: Reinigungsleistung (RL) der Kläranlage Wiesloch, Kampagne I [mg/d]	168
Tabelle 43: Reinigungsleistung (RL) der Kläranlage Wiesloch, Kampagne II [mg/d]	169
Tabelle 44: Reinigungsleistung (RL) der Kläranlage Wiesloch, Kampagne III [mg/d]	170
Tabelle 45: Reinigungsleistung (RL) der Kläranlage Wiesloch, Kampagne IV [mg/d]	171
Tabelle 46: Konzentrationsverläufe untersuchter Fließgewässer, Kampagne II [ng/L]	173
Tabelle 47: Konzentrationsverläufe untersuchter Fließgewässer, Kampagne III [ng/L]	175
Tabelle 48: Konzentrationsverläufe untersuchter Fließgewässer, Kampagne IV [ng/L]	177
Tabelle 49: Messergebnisse untersuchter Grundwassermesspegel, Kampagne II [ng/L]	179
Tabelle 50: Messergebnisse untersuchter Grundwassermesspegel, Kampagne III [ng/L]	181
Tabelle 51: Messergebnisse untersuchter Grundwassermesspegel, Kampagne IV [ng/L]	183
Tabelle 52: Messergebnisse untersuchter Roh-, Rein- und Trinkwasser Sandhausen, Kampagne III [ng/L]	185
Tabelle 53: Messergebnisse untersuchter Roh-, Rein- und Trinkwasser Nußloch, Kampagne III [ng/L]	185
Tabelle 54: Messergebnisse untersuchter Roh-, Rein- und Trinkwasser Sandhausen, Kampagne IV [ng/L]	187
Tabelle 55: Messergebnisse untersuchter Roh-, Rein- und Trinkwasser Nußloch, Kampagne IV [ng/L]	187

Formelverzeichnis

Formel 1: Berechnungsformel PEC [$\mu\text{g/L}$]	53
Formel 2: Pearsonscher Korrelationskoeffizient r und Determinationskoeffizient r^2	62
Formel 3: Standardabweichung (SD) und Variationskoeffizient V_k (RSD)	62
Formel 4: Berechnung der Nachweis- und Bestimmungsgrenze	62
Formel 5: Wiederfindungsrate	63
Formel 6: Berechnung der Halbwertszeit	63

Abkürzungsverzeichnis

AHW	Abwasser- und Hochwasserschutzverband Wiesloch
amu	Atomare Masseneinheit
AOP	Advanced Oxidation Processes (Oxidative Verfahren zur Zerstörung von persistenten Abwasserinhaltsstoffen)
AOX	Adsorbierbare organische Halogenverbindungen
BSB ₅	Biochemischer Sauerstoffbedarf
c	Konzentration
CE	Kollisionsenergie
ChemG	Chemikaliengesetz
CSB	Chemischer Sauerstoffbedarf
CV	cone Voltage
CXP	cell exit potential (Zellausgangsspannung)
d	Tag
DP	declustering potential (Orifice-Spannung)
EMEA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
ESI	Elektrospray-Ionisation
EG-WRRL	Europäische Wasserrahmenrichtlinie
FP	focusing potential (Fokussierungsspannung)
HPLC	Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie
KLZ	Kläranlagenzulauf
KLA	Kläranlagenablauf
KLZB	Kläranlagenzulauf zur biologischen Reinigungsstufe
KLED	Kläranlage am Ende der Denitrifikationsstufe
KLEN	Kläranlage am Ende der Nitrifikationsstufe
KLVE	Kläranlage im Voreindicker für Rohschlamm zum Faulbehälter
KLNE	Kläranlage im Nacheindicker für anaerob stabilisierten Klärschlamm
m	Masse
m/z	Verhältnis von Masse zu Ladung
max.	Maximalwert
MEC	Tatsächlich gemessener Wirkstoffgehalt im Umweltkompartiment
MeOH	Methanol
min	Minute
min.	Minimalwert
MRM	Multiple reaction mode
MS/MS	Tandem-Massenspektrometrie / -Massenspektrometer
MW	Mittelwert
n.b.	nicht bestimmt
n.n	nicht nachweisbar
PEC	predicted environmental concentration (Erwartete Konzentration im Umweltkompartiment ohne Metabolisierung des Wirkstoffes durch den Patienten)
PNEC	predicted no effect environmental concentration (unbedenkliche Umweltkonzentration für den untersuchten Zielorganismus bei lebenslanger Aufnahme)
PTFE	Polytetrafluorethylen (Teflon)
PZN	Psychiatrisches Zentrum Nordbaden
Q ₂₄	Tageszufluss bzw. Tagesabfluss innerhalb eines Beprobungsabschnitts
r	Korrelationskoeffizient
r ²	Bestimmtheitsmaß
RSD	relative standard deviation (relative Standardabweichung)
RT	retention time (Retentionszeit)
SRV	Signal-zu-Rausch-Verhältnis (signal-to-noise ratio)
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SPE	solid phase extraction (Festphasenextraktion)
t	Time (Zeit)
TrinkwV.	Trinkwasserverordnung
UBA	Umweltbundesamt
v/v	Volumen pro Volumen
VBS	Verbandssammler der Kläranlage Wiesloch
VE	voll entsalzt
w	Woche
WDF	Wiederfindungsrate
WRRL	EG-WRRL
ZWH	Zweckverband Wasserversorgung Hardtgruppe

1 Einleitung

In Deutschland wird Trinkwasser zu über 70 % aus Grundwasser und Uferfiltraten gewonnen. Folglich ist der Schutz des Grundwassers und der Fließgewässer von höchster Bedeutung (Scheytt 2005), da bei Untersuchungen urbaner Wasserkreisläufe bereits in Trinkwasser Arzneimittelrückstände analysiert werden konnten (Heberer, Reddersen et al. 2002). Eine gesundheitliche Beeinträchtigung der Bevölkerung durch Schadstoffe, die in die Nahrungskette oder das Trinkwasser eingetragen werden, ist niemals gänzlich auszuschließen, solange keine vollständige ökotoxikologische Risikobewertung vorliegt. Dabei treten speziell Arzneimittelrückstände in den Vordergrund, da sie wegen ihrer stabilen Molekülstrukturen in den meisten Fällen nur schwer biologisch abbaubar sind und bisher von Ökotoxizitätsprüfungen befreit waren (Paxeus 2004; Strenn, Clara et al. 2004; Ternes, Joss et al. 2004; Joss, Keller et al. 2005; Joss, Zabczynski et al. 2006; Kosjek, Heath et al. 2007; Soliman, Pedersen et al. 2007).

Mit der Einführung der Europäischen EG-WRRL am 22. Dezember 2000, wurde der notwendige Ansatz zu einem einheitlichen Wasserrecht für Europa zur nachhaltigen Gewässerbewirtschaftung und Schutz des Trinkwassers vor Zivilisationsabfällen realisiert. Ziel dieser Richtlinie ist die Herstellung eines guten Grundzustands für alle Fließgewässer und Grundwässer. Es wird zwischen „ökologisch, chemisch und mengenmäßig gutem Zustand“ als Umweltziel unterschieden. Dieser gute Allgemeinzustand ist für alle Mitgliedstaaten bis 2015 verbindlich herzustellen (EG-WRRL 2000).

Für anthropogene Substanzen aus kommunalen und industriellen Abwässerströmen stellen Kläranlagen die Haupteintragsquelle in die Umwelt dar. Die Klarwässer aus Kläranlagen mit konventioneller Verfahrenstechnik beinhalten ein hochkomplexes und als höchst umweltkritisch zu bezeichnendes Stoffgemisch, das über den Vorfluter in die Umwelt eingetragen wird. Die freigesetzten Substanzmengen haben meistens einen polaren Ladungscharakter und verhalten sich persistent gegenüber biologischen Abbauprozessen (Kloepfer, Gnirss et al. 2004; Lindqvist, Tuhkanen et al. 2005; Ternes 2005; Al-Rifai, Gabelish et al. 2007; Kim, Cho et al. 2007; Ternes 2007).

Der Unterschied zwischen pharmazeutischen Wirkstoffen und anderen in die Gewässerkreisläufe eingetragenen Chemikalien liegt darin, dass die metabolisierten pharmazeutischen Wirkstoffe meist mit Glucuronsäuren, Sulfaten oder Proteinen konjugiert vom Patienten ausgeschieden werden. Die in Kanal oder Kläranlage vorhandenen Mikroorganismen können diese konjugierten Metaboliten jedoch nur soweit abbauen, dass nach der hydrolytischen Spaltung mit hoher Wahrscheinlichkeit entweder der Wirkstoff oder Abbauprodukte mit potenziell ökotoxikologischen Wirkungspotenzialen vorliegen (Ternes 2005).

Für das in dieser Arbeit untersuchte Antibiotikum Sulfamethoxazol konnte bereits gezeigt werden, dass der im Patientenstoffwechsel entstehende Hauptmetabolit N₄-Acetyl-Sulfamethoxazol innerhalb der Kläranlage wieder zum Wirkstoff rücktransformierbar ist (McArdell 2006). Das Verbreitungspotenzial von Arzneimittelrückständen aus Klarwasser-einleitungen bis in die Trinkwasseraufbereitung wurde bereits für den Berliner Wasserkreislauf mehrfach festgestellt (Heberer 1998; Heberer 2002; Heberer 2002).

Das persistente Wirkstoffverhalten gegenüber konventionellen Abwasserreinigungsverfahren ist bei Arzneimitteln durch die Molekülstruktur begründet. Das Drug-Design pharmakologisch aktiver Substanzen zielt primär auf eine hohe Resistenz gegen Enzyme. Diese Stoffeigenschaft steht einem Abbau durch Belebtschlammbiozönosen in Kanal und Kläranlage entgegen. Die sehr gute Wasserlöslichkeit der vom Patienten ausgeschiedenen Metaboliten sowie im kommunalen Abwasserstrom vorliegende Konzentration im $\mu\text{g/L}$ - bis ng/L - Bereich verhindern stabile Abbauraten durch Belebtschlammbiozönosen von Kläranlagen (Fent, Weston et al. 2006), da die in niedrigsten Konzentrationen vorliegenden Wirkstoffe bzw. Metaboliten nicht an Belebtschlammflocken adsorbieren können.

Aus diesem Grund wird nur ein kombinierter Ansatz, bestehend aus separater Vorbehandlung der Indirekteinleitungen von Krankenhäusern und Seniorenheimen (Larsen, Lienert et al. 2004) bei gleichzeitig durchgeführter Endreinigung in Kläranlagen zur Beseitigung des „Rest-CSB“ führen. Die zusätzliche Ausrüstung von Kläranlagen mit Nachbehandlungsstufen zur Beseitigung von persistenten Abwasserinhaltsstoffen wäre in jedem Fall erforderlich, um die in Privathaushalten ausgeschiedenen Arzneimittelrückstände beseitigen zu können. Der aktuelle Trend zur ambulanten Therapieform von Beschwerdebildern hat zu Folge, dass der Patient die Hauptmenge des im Krankenhaus verabreichten Arzneimittels im Privathaushalt ausscheidet. Des Weiteren muss die steigende Anzahl frei verkäuflicher Medikamente berücksichtigt werden, deren Vergabemengen in Privathaushalten die der Krankenhäuser weit übersteigen kann. (Heberer and Feldmann 2005) Die verordneten Arzneimittelmengen für Human- und Veterinärmedizin steigen aufgrund der demografischen Situation in westlichen Industrieländern stetig an. Immer mehr ältere Menschen mit chronischen Krankheitsbildern müssen mit Medikamenten versorgt werden, um deren Lebensqualität zu erhalten. Diese Entwicklung steht im direkten Zusammenhang mit der in den letzten Jahrzehnten stetig gestiegenen Lebenserwartung in den westlichen Industrieländern (Frimmel, Berliner Kolloquium et al. 2006).

Prinzipiell steigern oxidative Reinigungsverfahren Reinigungsleistung von Kläranlagen. Die chemische Oxidation von anthropogenen Substanzen, die biologisch nicht abbaubar sind, kann entweder direkt an der Emissionsquelle oder zentral als Kombination mit konventionellen Abwasserreinigungsverfahren in Kläranlagen durchgeführt werden (Tuerk 2005). Die Auswahl erfolgt nach verschiedenen Kriterien: Wenn kein biologischer Abbau durch Belebtschlammbiozönosen gegeben ist und außerdem keine kommunale Grundbelastung vorliegt, sollte eine oxidative Vorbehandlung direkt an der Emissionsquelle stattfinden. Erst wenn neben Punktquellen auch Privathaushalte zum Frachtaufkommen beitragen, wäre eine oxidative Nachbehandlung des kommunalen Abwasserstroms angezeigt.

Mit der Kopplung von Reversed-Phase-Chromatographie und Elektrospray-Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) wurde ein sensitives Messverfahren ausgewählt, um die in dieser Arbeit gesuchten pharmazeutischen Wirkstoffe in Abwässern zu analysieren. In der Literatur ist die Analyse von Psychopharmaka bisher aus Blut und Serum (Guttek and Rentsch 2003; Micolini, Grillo et al. 2007), Haaren (Weinmann, Muller et al. 2002) und Urin (Kratzsch, Tenberken et al. 2004) beschrieben. Hierbei variieren lediglich die Arbeitsschritte für die Probenaufbereitung mit dem Herkunftsort der Proben.

Eine präzise und robuste Messung bis in Konzentrationsbereiche von 1 bis 10 ng/mL wurde über die aus der Literatur bekannten Methoden beschrieben. Dabei kommen die Messmethoden von Antipsychotika aus Urin (Lertratanangkoon and Horning 1982; Hansen and Hansen 1994; Luo, McKay et al. 1994; Kassahun, Mattiuz et al. 1997; Kassahun, Mattiuz et al. 1998; Breyer-Pfaff and Wachsmuth 2001; Maurer and Peters 2005) Abwasserproben am nächsten. Bei diesen Untersuchungen wurde stets ein Aufarbeitungsschritt mit Festphasenextraktion zur Reinigung und ggf. Aufkonzentrierung durchgeführt (Kratzsch, Tenberken et al. 2004), damit die Probe möglichst frei von Matrixeffekten gemessen werden kann. Die Matrixbestandteile aus Realproben beeinträchtigen und beeinflussen die Trennungsleistung und Haltbarkeit der HPLC-Säule wie auch den Elektrospray-Ionisierungsprozess. Die Matrixeffekte, welche das Messsignal unterdrücken bzw. verstärken können, bewirken eine veränderte Ionenausbeute bei der Analyse, die zu einer signifikanten Veränderung der Ionenausbeute und damit zu einem verfälschten Ergebnis führen kann. Ionisierungshilfsmittel können helfen, die Matrixeffekte zu Lasten der allgemeinen Empfindlichkeit des Massenspektrometers zu unterdrücken. Aus diesem Grund ist es ratsam, vor der Messung der Probe die Abwassermatrix mit einem Anreicherungsverfahren bzw. Aufreinigungsschritt vorab zu entfernen und einen deuterierten Internen Standard zu verwenden, der sich in seinen Moleküleigenschaften gleich der zu untersuchenden Wirkstoffgruppen verhält. Für beide Verfahren gilt, dass ausreichend große Unterschiede in den chemisch-physikalischen Eigenschaften der gesuchten pharmazeutischen Wirkstoffe und den Matrixbestandteilen gegeben sind. Die Probenaufbereitung mit Festphasenextraktion und Messmethoden wie HPLC-(ESI)-MS/MS sind für den Nachweis von Abwasserinhaltsstoffen schon seit Jahren das Mittel der Wahl (Mallet, Mazzeo et al. 2001; Ternes, Bonerz et al. 2001; Bramucci, Kane et al. 2003; Kanda, Griffin et al. 2003; Zwiener and Frimmel 2004; Ternes, Bonerz et al. 2005; Roberts and Thomas 2006; Botitsi, Frosyni et al. 2007).

1.1 Fragestellung

Die Arbeit geht der Fragestellung nach, wie weit und in welchen Konzentrationsniveaus ausgesuchte pharmazeutische Wirkstoffe aus dem Bereich der Antipsychotika vom Abwasserstrom über die Kläranlage und Vorfluter in die nachfolgenden Umweltkompartimente infiltrieren können.

1.2 Ausgangssituation

In kommunalen Abwasserströmen wie auch in Oberflächengewässern, die als Vorfluter dienen, werden Arzneimittelrückstände aus dem human- und veterinärmedizinischen Bereich im µg/L- bis ng/L- Bereich nachgewiesen. Grund hierfür sind unbefriedigende Reinigungsleistungen biologischer Verfahren zur Abwasserbehandlung. Während beispielsweise für Acetylsalicylsäure, Ibuprofen und Paracetamol Abbauraten von 81 bis > 99 % erreicht werden, lassen sich die Wirkstoffe Diclofenac, Naproxen und Clofibrinsäure (51 bis 69 %)

nur schwer bzw. das Antiepileptikum Carbamazepin (0 %) überhaupt nicht biologisch abbauen (Ternes 2000).

Die Kläranlage Wiesloch verfügt, wie die meisten Kläranlagen, über keine weiterführenden Reinigungsverfahren zur gezielten Entfernung von persistenten Arzneimittelrückständen oder sonstigen Spurenverunreinigungen anthropogenen Ursprungs. Diese als „Rest-CSB“ bezeichnete Kläranlagenablauffracht wird kontinuierlich und von behördlicher Seite durch verbindliche Reinigungsziele im Wasserrecht der Kläranlage festgeschrieben, geduldet, da die biologische Abwasserreinigungsstufen insgesamt keine vollständige Reinigung gewährleisten, aber die beste verfügbare Technik darstellen. Aus diesem Grund ist speziell in Fließgewässern mit Vorfluterfunktion für Kläranlagen mit beträchtlichen Konzentrationen verschiedenster pharmazeutischer Wirkstoffe zu rechnen. In wie weit die verbliebenen Wirkstofffrachten in Grundwasser infiltrierbar sind, hängt weitestgehend von den hydrogeologischen und geografischen Bedingungen ab. Die Möglichkeit, durch Grundwasseranreicherung mit Uferfiltraten bei der Trinkwasseraufbereitung die notwendigen Trinkwassermengen erzeugen zu können, ist europaweit vorhanden. Es gilt daher: Je höher der Anteil des beigemischten Uferfiltrates ist, desto höher die Wahrscheinlichkeit für einen Positivbefund im Grundwasser. Ob ein Wirkstoff letztendlich bis in das Trinkwasser gelangt, hängt natürlich von den Filtrationsmethoden bei der verfahrenstechnisch gestützten Umwandlung von Rohwasser in Trinkwasser ab. Hier könnten durch Ozonisierung vorhandene Spurenstoffe eliminiert werden bevor das Trinkwasser an den Verbraucher abgegeben wird. Es ist allerdings noch nicht hinreichend geklärt, ob die Spalt- oder Transformationsprodukte der Ozonisierung nicht ebenfalls ein Risiko für den Trinkwasserkonsumenten darstellen (Ternes, Stuber et al. 2003). Aus diesem Grund sollte eine zusätzliche Aktivkohlefiltration des mit Ozon behandelten Rohwassers zur Trinkwasserherstellung nachgeschaltet werden (Betts 2002).

Auf Basis der EG-WRRL soll bis 2015 eine Hintergrundkonzentration für die bis dahin als prioritär gefährlich eingestuften Abwasserinhaltsstoffe in Oberflächengewässern erreicht werden (BLAC 1998; Dohmann 2005; Bley 2006). Die dafür notwendige „Nullemission“ von bisher 42 prioritären Stoffen wird bis 2020 gesetzlich vorgeschrieben. Des Weiteren kann diese Stoffliste beliebig erweitert werden, so dass zukünftig auch Einleitungsbeschränkungen für ausgewählte Arzneimittel in Oberflächengewässer erwartet werden können. Speziell die als Vorfluter von Kläranlagen fungierenden Fließgewässer werden einer EU-weiten Kontrolle nach vorher definierten Flusseinzugsgebieten unterzogen. Die damit aufgestellten Oberflächengewässer- und Grundwasserleiterkataster werden verwendet, um die Qualität der Süßwasserspeicher darzustellen (BLAC 1999). Des Weiteren schreibt die EG-WRRL eine Überprüfung und Erweiterung der bestehenden Stoffliste nach jeweils vier Jahren vor. Für die Aufnahme von Arzneimitteln in die vorhandene Stoffliste sind die Verschreibungsmengen, die physikalisch-chemische Stoffeigenschaften und das daraus resultierende ökotoxikologische Risikopotenzial entscheidend. Für die Einschätzung eines Gefährdungspotenzials und der daraus abzuleitende Grenzwert sind allerdings die Ergebnisse umfassender ökotoxikologischer Untersuchungen mit den tatsächlich in den Oberflächengewässern vorliegenden Konzentrationsniveaus entscheidend (BLAC 2003).

Aktuell existieren keine Multimethoden, die eine Untersuchung von Spurenstoffkontaminationen abwasserbürtiger Antipsychotika im aquatischen System ermöglichen. Da die Verabreichungsmengen der ausgewählten pharmazeutischen Wirkstoffe lediglich 0,2 bis 19,8 kg/a betragen, muss eine robuste und gleichzeitig sensitive Multimethode für wässrige Proben mit unterschiedlichen Matrixbelastungen entwickelt werden, die auch bei Proben volumina von 1000 bis 3000 mL noch reproduzierbare Messergebnisse liefert.

Die zur Untersuchung ausgewählten pharmazeutischen Wirkstoffe werden aus drei Wirkstoffgruppen der Antipsychotika ausgewählt. Die Wirkstoffauswahl der Antipsychotika umfasst zehn pharmazeutische Wirkstoffe (trizyklische und atypische Antipsychotika und Butyrophenone), die im PZN verabreicht wurden. Daneben soll Sulfamethoxazol als Tracer in die Methode eingearbeitet werden, da dieser Wirkstoff bereits in Abwasser, Oberflächen-, Grund- und Trinkwasser analytisch nachgewiesen wurde (Hilton and Thomas 2003; Carballa, Omil et al. 2004; Stolker, Niesing et al. 2004; Carballa, Omil et al. 2005; Göbel, Thomsen et al. 2005; Castiglioni, Bagnati et al. 2006; Vieno, Tuhkanen et al. 2006; Botitsi, Frosyni et al. 2007; Kim, Cho et al. 2007; Zhang and Zhou 2007).

1.3 Zielsetzung und Vorgehen

Im Einzugsgebiet des Abwasser- und Hochwasserschutzverbands Wiesloch (AHW) liegt das Psychiatrische Zentrum Nordbaden (PZN), ein psychiatrisches Landeskrankenhaus mit 1200 Betten. Hier erfolgt eine stetige Medikation der Patienten gerade mit Psychopharmaka aller Wirkungsarten, die sonst nicht vorzufinden ist. Im Vergleich zu anderen Stadtentwässerungsnetzen liegt ein verhältnismäßig geringer Verdünnungseffekt durch kommunales Abwasser von nur 65000 Einwohnergleichwerten vor. Die vorliegende Situation wird für die Untersuchung von ausgewählten Antipsychotika vom Abwasserstrom bis zur Trinkwassergewinnung als günstig eingestuft, um deren Vorkommen und Verbleib darzustellen. Antipsychotika sind als Stoffgruppe mit niedrigster Konzentration im kommunalen Abwasserstrom zu erwarten, da deren medizinisches Einsatzgebiet sehr speziell ist. Die gleichzeitig interindividuell verschiedene Matrixbelastung der Umweltkompartimente stellt insgesamt hohe Anforderungen an die Robustheit und Präzision der Analysenmethode, um die gesuchten Wirkstoffe für eine quantitative Bestimmung mittels massenspektrometrischer Analysenverfahren hinreichend aufzukonzentrieren.

Die vorliegende Arbeit hat die Zielsetzung, vor dem Hintergrund des Gefahrenpotenzials von persistenten Arzneimittelwirkstoffen, ein definiertes Beprobungsgebiet im südlichen Rhein-Neckar-Kreis zu untersuchen, welches eine Emissionsquelle für Antipsychotika beinhaltet. Die Abwässer dieser Punktquelle werden in den kommunalen Abwasserstrom zur Kläranlage Wiesloch eingeleitet wo diese mit konventionellen biologischen Abwasserreinigungsverfahren behandelt werden. Die geografisch vorzügliche Lage ermöglicht zudem die Beprobung aller für ein umfassendes Monitoring notwendigen Umweltkompartimente, um die Auswirkungen der Direkteinleitungen und der damit verbundenen Spurenstoffbelastungssituation in den nachfolgenden Oberflächen-, Grund- und Trinkwasserbereichen zu untersuchen.

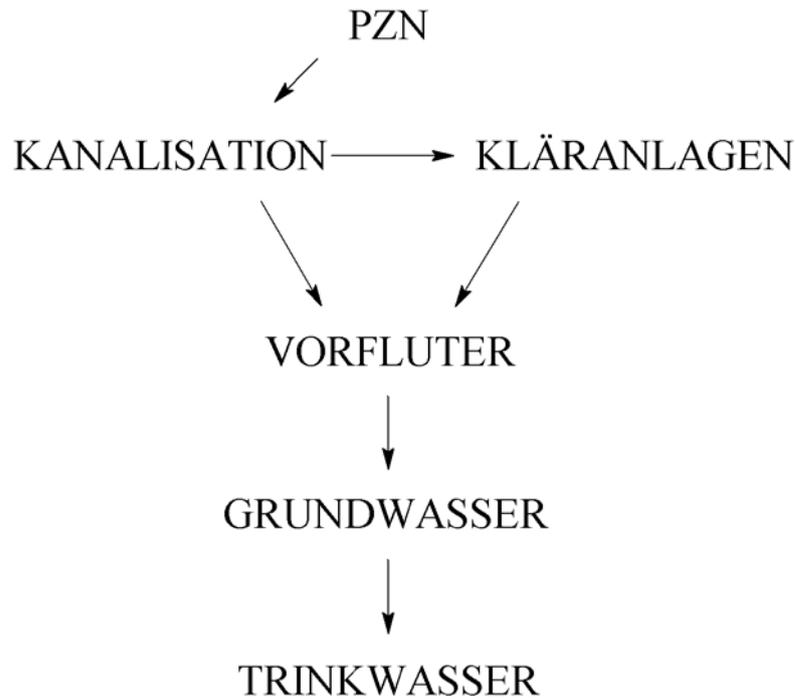


Abbildung 1: Kompartimente des Beprobungsgebiets

Die Expositionsanalyse soll von der Punktquelle aus schrittweise auf das komplette Beprobungsgebiet ausgedehnt werden, solange diese durch eine ausreichende Anzahl von Positivbefunden gerechtfertigt ist. Ziel ist hierbei der Beweis einer Wirkstoffpassage bis in den Rhein oder in die Trinkwasserversorgung angrenzender Trinkwasserschutzgebiete.

Die Feststellung der Belastungssituationen sowie die Untersuchung des persistenten Wirkstoffverhaltens wird in dieser Arbeit ausschließlich für Wirkstoffe durchgeführt. Auf die Analyse bekannter Metaboliten wird verzichtet, da für die Mehrheit keine umfassenden Daten zur Beschreibung des toxikologischen Risikopotenzials bzw. der pharmakologischen Aktivität verfügbar sind.

Des Weiteren soll das Kontaminationspotenzial der Mischwasserkanalisationen für die Fließgewässer flussaufwärts der Direkteinleitungsstelle untersucht werden, die im Fall von Starkregenereignissen als Notüberlaufreservoir für die Regenüberlaufbecken und Regenüberläufe dienen. Abschließend soll am Beispiel von Abwasser und Trinkwasser der oxidative Abbau von Psychopharmaka mittels AOP-Verfahren im halbtechnischen Maßstab untersucht werden. Dadurch soll die Anwendbarkeit weiterführender Eliminationsverfahren für Spurenstoffe aus dem Bereich der Psychopharmaka bereits im Krankenhaus oder am Ende der konventionellen Abwasserreinigung in der Kläranlage untersucht werden.

2 Das Beprobungsgebiet

Das Beprobungsgebiet erstreckt sich weit über das Einzugsgebiet des AHW hinaus. Es beinhaltet sämtliche Gemarkungen der Großen Kreisstadt Wiesloch, der Gemeinden Dielheim, Mühlhausen, Taiernbach und der Stadt Rauenberg innerhalb des Einzugsgebiets des AHW. Außerhalb des Verbandsgebiets liegen die Probenahmestellen auf den Gemarkungen der Großen Kreisstädte Hockenheim, Leimen, Schwetzingen und Walldorf, der Stadt Ketsch und der Gemeinden Nussloch und Sandhausen. Die Untersuchungen zur Persistenz der ausgewählten Arzneimittelwirkstoffe erforderte diese Ausdehnung des Probenahmegebiets auf Leimbach, Hardtbach und Kraichbach bis zu deren Mündung zwischen Speyer und Mannheim in den Rhein.

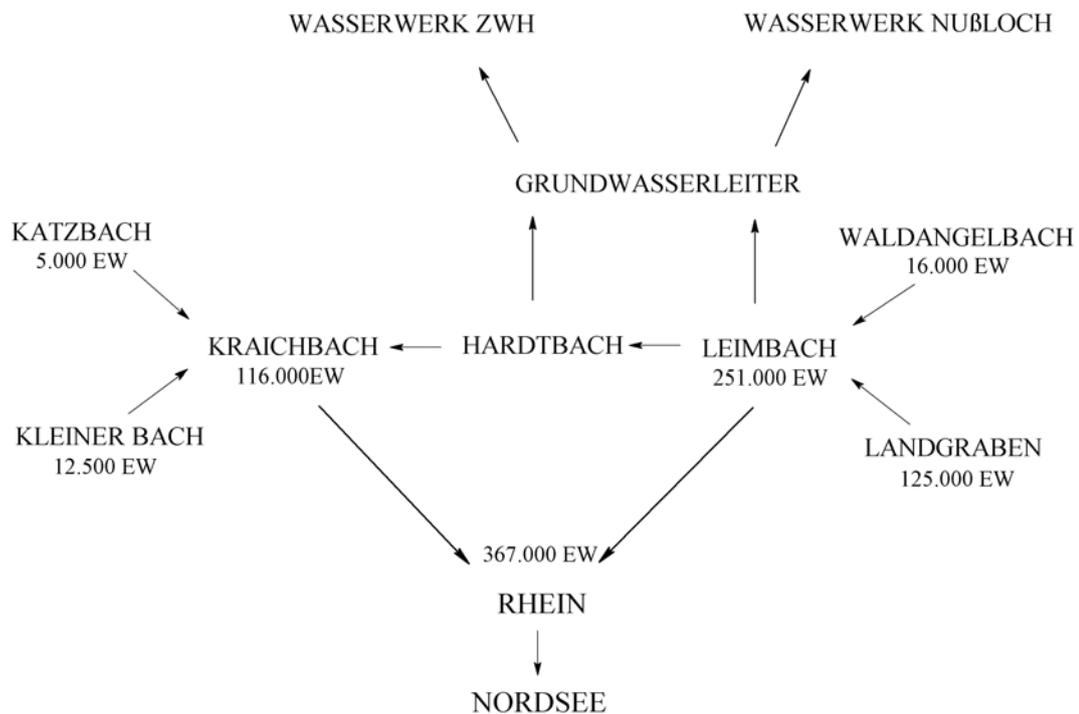


Abbildung 2: Belastungssituation der Vorfluterkaskade und angrenzende Wasserwerke im Beprobungsgebiet

Das Einzugsgebiet des AHW liegt zwischen der nordwestlichen Grenze des Kraichgaus und den südlichen Ausläufern des Kleinen Odenwalds. In westlicher Richtung bildet der Rhein die natürliche Grenze und im Osten das Kraichgauer Hügelland mit den südlichen Ausläufern des Kleinen Odenwald. (Kubat 1998)

2.1 Vorfluter und Entlastungsgewässer

Der Leimbach, ein Bach im Rhein-Neckar-Kreis mit einer Gesamtlänge von 38 Kilometern und einem Einzugsgebiet von ca. 140 Quadratkilometern dient dem AHW als Vorfluter. Zu seinen wichtigsten Zuflüssen zählen der Gauangelbach und Waldangelbach. Die Quelle des Leimbachs befindet sich im Dielheimer Ortsteil Balzfeld. Danach fließt der Bach von Ost nach West durch die Ortskerne von Dielheim und den Gemeindeteil Horrenberg. Über Wiesloch folgt er dem Verlauf der Bahnstrecke Karlsruhe-Mannheim in nördlicher Richtung durch die Orte Nussloch, St.Ilgen und Sandhausen. Nördlich von Sandhausen fließt er in westlicher Richtung an den Siedlungen Bruchhausen und Neurott vorbei, durch Oftersheim in nordwestlicher Richtung bis zum unmittelbar angrenzenden Schwetzingen. Hier führt er direkt am Schwetzinger Schloss vorbei und verlässt in Nordschwetzingen das Stadtgebiet, um in westlicher Richtung weiter nach Brühl zu fließen. Er umläuft Südbrühl in einem Bogen und mündet schließlich im Naturschutzgebiet Schwetzinger Wiesen in den Rhein. Zwischen der Einmündung des Waldangelbach in Wiesloch, bis zur Mündung in den Rhein ist der Leimbach ein sog. Gewässer I. Ordnung gemäß §3 Abs.1 Satz 3 und Anlage WG des Baden-Württembergischen Wassergesetzes. Die gleiche Klassifizierung gilt für die Seitenkanäle Landgraben und Hardtbach. Der Hardtbach tritt aus dem Leimbach östlich von Walldorf aus und mündet nördlich von Hockenheim-Talhaus, bei der Seehausenschleuse in den Kraichbach. Er dient der Entlastung des Leimbachs bei Hochwasser (max. 20 m³/s) und hat eine Länge von ca. 13 Kilometern. Der Waldangelbach entspringt im Sinsheimer Ortsteil Waldangelloch, fließt durch Michelfeld, Eichtersheim, Mühlhausen, Rotenberg und Rauenberg und mündet schließlich nach 15 Kilometern in Wiesloch in den Leimbach. Als Vorfluter für die kommunale Kläranlage in Eichtersheim (16000 Einwohnergleichwerte) dienend, ergibt sich ein weiteres Kontaminationsrisiko für die nachfolgenden Fließgewässer im Beprobungsgebiet. Der Gauangelbach entspringt weiter nördlich des Ortes Gauangelloch. Der Bachlauf zieht sich durch Gauangelloch in südlicher Richtung hin nach Schatthausen, wo die beiden Bäche Ochsenbach und Scherbach in diesen einmünden. Baiertal durchfließend, mündet dieser nach ca. 17 Kilometern, vor Dielheim, in den Leimbach. Der Kraichbach ist über den Hardtbach indirekt mit dem Leimbach verbunden. Seine Gesamtlänge beträgt ca. 50 Kilometer. Das Quellgebiet liegt auf der Gemarkung der Gemeinde Sternenfels im Enzkreis. Der Bachlauf nähert sich von südlicher Richtung her dem Beprobungsgebiet im Rhein-Neckar-Kreis. Hier durchfließt er die Gemeinden St.Leon-Rot, Reilingen und tangiert die Gemarkung der großen Kreisstadt Hockenheim, bevor er bei Ketsch in den Rhein mündet. Das Mündungsgebiet des Hardtbach ist etwa 3 Kilometer vor der Mündung des Kraichbach in den Rhein auf Hockenheimer Gemarkung.

Die Trinkwasserschutzgebiete des Zweckverbands Wasserversorgung Hardtgruppe und Nußloch werden von Hardtbach und Leimbach tangiert, wodurch die Möglichkeit besteht, dass Oberflächenwasser aus Leim- und Hardtbach in den Grundwasserleiter infiltrieren können. Gleichfalls unterstützt die Hauptfließrichtung im Grundwasserleiter eine Ausbreitung in Richtung der jeweiligen Grundwasserentnahmestellen der Trinkwasserversorger.

2.2 Die hydrogeologische Situation im Beprobungsgebiet

Zur Beschreibung der hydrogeologischen Situation innerhalb der in dieser Arbeit untersuchten Trinkwasserschutzgebiete wurden die Ergebnisse der Arbeitsgruppe „Hydrogeologische Kartierung und Grundwasserbewirtschaftung“ verwendet (Arbeitsgruppe Hydrogeologische Kartierung und Grundwasserbewirtschaftung 1998):

Der Oberrheingraben und seine reichhaltige Grundwasserverfügbarkeit sind die Grundlage für die günstigen Standortbedingungen auch im Rhein-Neckar-Dreieck, wo sich das Beprobungsgebiet dieser Arbeit befindet. Das mittlerweile als Metropolregion Rhein-Neckar bezeichnete Gebiet, ist im Südwesten Deutschlands ein wichtiges Wohn-, Wirtschafts- und Industriezentrum. Mit dieser Entwicklung geht eine starke Grundwasserentnahme für Kommunen und Industrie einher, die sich auf zukünftig verfügbare Fördermengen und Güte des Grundwassers negativ auswirken kann. Im Rhein-Neckar-Kreis wurde durch umfangreiche Untersuchungen eine Gliederung der Grundwasserleiter durchgeführt (Arbeitsgruppe Hydrogeologische Kartierung und Grundwasserbewirtschaftung 1998). Unterschieden wurde zwischen den Sedimentschichten Jungquartär, Altquartär und Pliozän (Tertiär). Die Schichten lassen sich insgesamt als Wechsellagerungen von Schluff, Ton und Sand beschreiben. Als Besonderheit gilt der obere Zwischenhorizont (eine Tonschicht), der das Jungquartär in ein oberes und mittleres Kieslager (Sande und Kies) trennt. Hydrogeologisch kann das obere Kieslager auch als oberer Grundwasserleiter und das mittlere Kieslager als Mittlerer Grundwasserleiter bezeichnet werden, welche hauptsächlich für die Förderung von Rohwasser zur Trinkwasseraufbereitung genutzt werden. Im gesamten Beprobungsgebiet rechts des Rheins fließt das Grundwasser in westlicher bis nordwestlicher Richtung. Insgesamt wurde seit Beginn der Aufzeichnungen für das Beprobungsgebiet eine Abnahme der Grundwasserstände gemessen, welche direkt mit der Inbetriebnahme neuer Wasserwerke zusammenhängen.

Besonders auffällig ist der Ballungsraum Mannheim-Ludwigshafen, wenn es um die Grundwasserdepression geht. Die großen Entnahmeverolumina der Wasserwerke aus tieferen Schichten und die gleichzeitig enorme Oberflächenversiegelung verhindern eine Grundwasserneubildung aus Niederschlagswasser. Für die Grundwasserjahresentnahme im baden-württembergischen Beprobungsgebiet zeichnete sich ein positiver Trend ab. Im Vergleich zum Jahr 1983 (99 Millionen m³ Grundwasserentnahme zur Brauch- und Trinkwasserherstellung) wurden 1993 nur 91 Millionen m³ entnommen. Dieser Trend setzte sich bis 1998 weiter fort. Die festgestellte Jahresentnahme lag bei 82 Millionen m³. Das 1998 entnommene Jahresvolumen verteilte sich zu 51 % auf den Oberen Grundwasserleiter und zu 49 % auf die tieferen Grundwasserleiter unter dem Zwischenhorizont. Vor 1983 war die Verteilung 63 zu 37 %. Diese Umverteilung lag hauptsächlich an der Inbetriebnahme des Wasserwerks Schwetzinger Hardt (1989), dessen Brunnen ausschließlich in den Mittleren Grundwasserleiter abgeteuft wurden.

Die Grundwasserentnahme für die Industrie- und Gewerbebetriebe beschreibt einen ebenfalls rückläufigen Trend ab dem Jahr 1988, seitdem diese Entnahmen entgeltpflichtig sind. Dieser Anreiz zum sparsameren Einsatz von Brauchwasser ist der Hauptgrund für den

Rückgang des Verbrauchs. So wurden 1998 nur noch 28 Millionen m³ entnommen, wogegen die Entnahmemengen von 42 Millionen m³ für das Jahr 1983 verzeichnet wurden. Die Gesamtentnahmemenge verteilte sich 1983 zu 47 % auf den Oberen Grundwasserleiter und zu 53 % auf die tieferen Grundwasserleiter, wogegen 1996 die Entnahme aus dem Oberen Grundwasserleiter auf 55 % anstieg. Die Entlastung der tieferen Grundwasserleiter belief sich entsprechend auf 45 %. Die Grundwasserentnahme für die Beregnung von landwirtschaftlichen Flächen wurde mit 1,3 Millionen m³ beziffert und vollständig aus dem oberen Grundwasserleiter entnommen. Die Abnahme der Entnahmemengen aus tieferen Grundwasserschichten zur Versorgung der Bevölkerung und der verstärkten Nutzung oberflächennaher Grundwasserleiter für Gewerbe und Industrie zeigt den Wandel von der unbeachteten zur sinnvollen Nutzung der verschiedenen Grundwassergütern vor dem Hintergrund der möglichen Kontamination mit anthropogenen Stoffen, die durch den oberen Zwischenhorizont getrennt zumindest verlangsamt in die unteren Grundwasserleiter infiltrieren können.

Im gesamten Beprobungsgebiet rechts des Rheins ist der Obere Grundwasserleiter im Oberen Kieslager eingebettet, der durch den schlufftonigen Zwischenhorizont gegenüber den unteren Grundwasserleitern abgeschlossen ist. Der Obere Zwischenhorizont besteht im Wesentlichen aus Ton-, Schlufflagen und vereinzelt aus Feinsand. Egal welche Mächtigkeit im Beprobungsgebiet vorliegt, bildet der Obere Zwischenhorizont in jedem Fall die Basis des Oberen Grundwasserleiters im Oberen Kieslager. Betrachtet man die Durchgängigkeit dieser Trennschicht zum Rhein hin, wird deutlich, dass deren Mächtigkeit von 15 Metern im Osten auf 1 bis 2 Meter in der Nähe des Rheins abnimmt. Die Beschaffenheit der Schicht verändert sich von einer schlufftonigen in eine Mischung aus Sand und Feinsand, die eine größere Durchlässigkeit besitzt. Dies ist insofern wichtig, als dass die Reduktion des Zwischenhorizonts eine wichtige Barriere gegen Schadstoffausbreitungen darstellt, die bei Trinkwasserherstellung aus Grundwasser und Uferfiltrat aus dem Rhein zu einer Kontamination mit Spurenstoffen führen könnten. Im Bereich der untersuchten Wasserwerke beträgt die Mächtigkeit des Oberen Zwischenhorizonts ca. 20 Meter (siehe Abbildung 3). Der Obere Grundwasserleiter ist insgesamt in vier Grundwasserstockwerke eingeteilt, die jeweils eine Mächtigkeit von 10 Metern besitzen. Der mittlere Grundwasserleiter, der die Hauptentnahmezone der im Beprobungsgebiet befindlichen Wasserwerke bildet, besteht aus sandig-kiesigen Abfolgen, die von Schluff- und Tonhorizonten bzw. -linsen stark durchsetzt sind. Die 10 bis 20 Meter unterhalb des Oberen Zwischenhorizonts liegenden Schluff- und Tonlagen wurden früher als Mittlerer bzw. Unterer Zwischenhorizont bezeichnet. Da es sich hier um keine durchgängigen Schichten handelt, bilden die mittleren sandig-kiesigen Abfolgen den mittleren Grundwasserleiter, der in drei Stockwerke eingeteilt ist. Diese Stockwerke dienen lediglich der Einordnung, da sie in ihrer Mächtigkeit nicht einheitlich über den gesamten Geländeschnitt darstellbar sind. Der tiefste Horizont von Lockergesteinen im Beprobungsgebiet trennt den mittleren Grundwasserleiter von dem unteren Grundwasserleiter. Der untere Grundwasserleiter wird als eine Abfolge von sandigen und schluffigen Schichten beschrieben, die teilweise dem Altquartär und dem Pliozän (Tertiär) zugeordnet werden. Für diese Arbeit hat der untere Grundwasserleiter jedoch keine wasserwirtschaftliche Bedeutung.

Der in der folgenden Abbildung 3 dargestellte Geländeschnitt zwischen Ketsch und Wiesloch zeigt, wie die Brunnen zur Trinkwasserförderung in die bestehenden Grundwasserleiter abgeteuft wurden. Die Wasserwerke des ZWH und Nußloch fördern fast ausschließlich durch Tiefbrunnen aus dem Oberen bzw. Mittleren Grundwasserleiter. Nur vereinzelt existieren noch ältere Brunnen, die auch heute noch Grundwasser aus dem oberen Grundwasserleiter fördern. Der Großteil des hergestellten Trinkwassers wird aus dem mittleren Grundwasserleiter entnommen. In der vorliegenden Arbeit sind die Wasserwerke des ZWH und der Gemeinde Nußloch von Bedeutung, deren Schutzzonen vom Vorfluter Leimbach und dem Entlastungskanal Hardtbach tangiert werden. In Abbildung 3 sind die Entnahmestellen der beiden Wasserwerke mit roten Pfeilen markiert. In wie weit das aus diesen Wasserwerken hergestellte Trinkwasser mit anthropogenen Substanzen aus Fließgewässern wie dem Leimbach oder dem Hardtbach infiltrierbar ist, konnte durch die Untersuchung der hydraulischen Eigenschaften der Grundwasserleiter nicht beurteilt werden. Ebenfalls kann keine durchgängige Dichtigkeit des Oberen Zwischenhorizontes festgestellt werden. Insgesamt bleibt jedoch durch die niemals einheitliche Dichtigkeit der Trennschichten ein „Restrisiko für das Durchsickern“ von Grundwasser aus dem Oberen Grundwasserleiter in tiefere Lagen, speziell wenn aus diesen große Mengen an Grundwasser entnommen werden.

Die Wechselwirkung von Grundwasserleitern mit Fließgewässern ist vielfältig ausgeprägt. Die Ausprägung und das Niveau der Gewässersohlen definieren den Grad der Wechselwirkung. So können drei Szenarien entworfen werden, die Infiltration bzw. Exfiltration zwischen Grund- und Oberflächenwasser begünstigen: Liegt die Gewässersohle ständig über dem Grundwasserleiter findet nur geringe Infiltration statt, so lange die Wassertiefe des Fließgewässers proportional zur Differenz von Grundwasserleiter und Gewässersohle ist. Kommt es zu einer Situation, in welcher der Grundwasserspiegel oberhalb der Gewässersohle und innerhalb des Schwankungsbereichs der Wasserstände liegt, ist die Rate für In- bzw. Exfiltration von der Potenzialdifferenz zwischen Grundwasser- und Gewässerstand abhängig. Eine dritte Situation stellt sich durch einen permanent über dem Wasserspiegel des Fließgewässers liegenden Grundwasserspiegel dar. Hier entzieht das Gewässer dem Grundwasserleiter ständig Grundwasser. Die Exfiltrationsrate hängt von der Potenzialdifferenz zwischen Grundwasser und Wasserstand im Fließgewässer ab. Die (Arbeitsgruppe Hydrogeologische Kartierung und Grundwasserbewirtschaftung 1998) gab die geschätzten Zuflüsse von Rhein, Neckar und Weschnitz in die Grundwasserleiter des Beprobungsgebiets für das Jahr 1990 mit ca. 118 Millionen m³/a an, während das Grundwasseraustrittsvolumen in die Fließgewässer ca. 111 Millionen m³ betragen.

Im Beprobungsgebiet der vorliegenden Arbeit liegen die Gewässersohlen der die Trinkwasserschutzzonen tangierenden Fließgewässer von Leimbach und Hardtbach permanent oberhalb der Grundwasserstände des Oberen Grundwasserleiters. Für ein größtmögliches Fassungsvermögen gegen Überflutung bei Nasswetterperioden sind die Bachläufe durchgehend eingedeicht. Erfahrungsgemäß sind die Infiltrationsraten bei dieser Situation als gering einzustufen. Um die Dichtigkeit der Gewässersohle zu prüfen, wurden die Grundwassermesspegel der Trinkwasserschutzgebiete in Kampagne II, III und IV auf Spurenstoffe untersucht, die von der Kläranlage Wiesloch in die Vorfluter abgegeben werden.

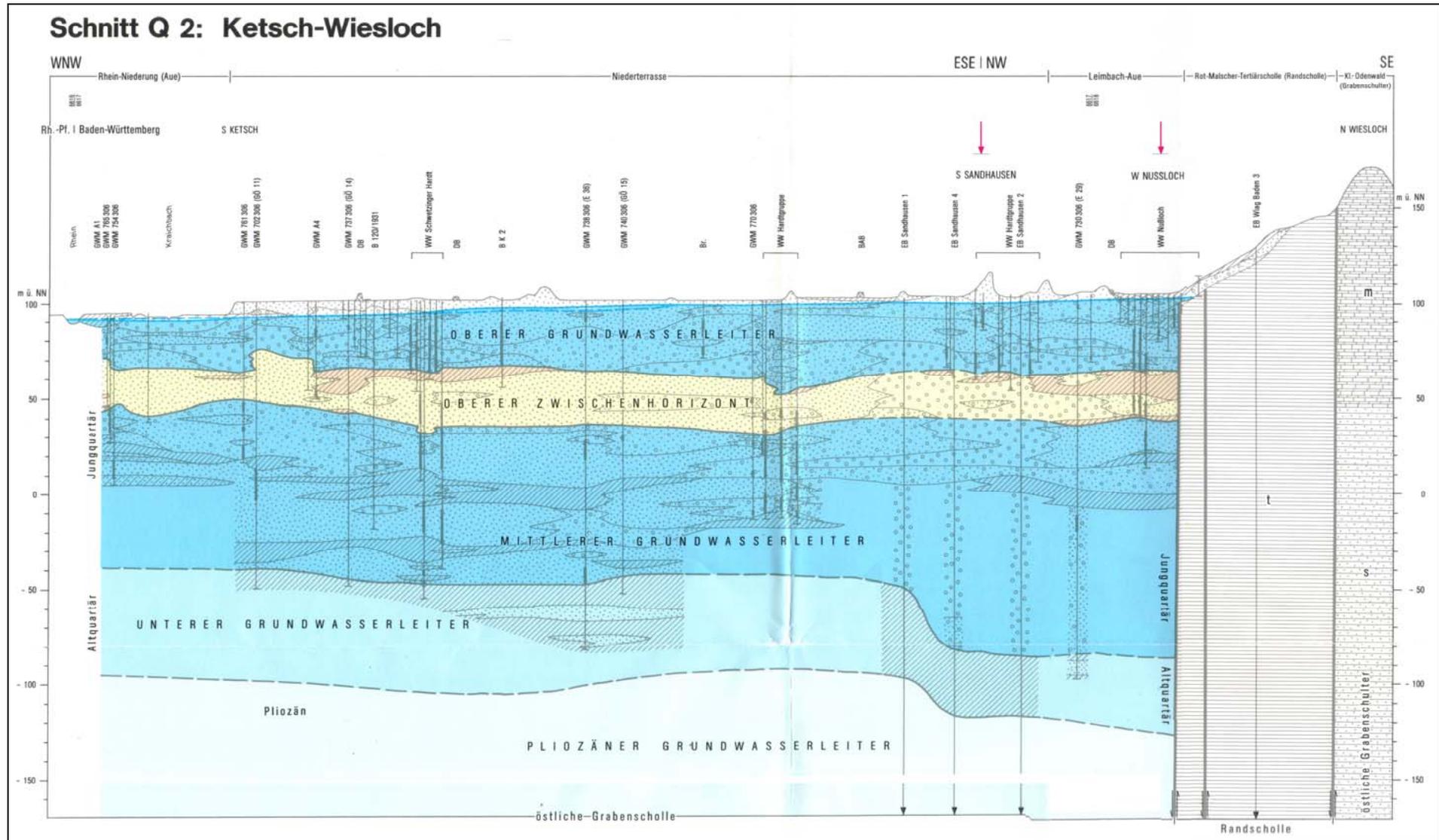


Abbildung 3: Hydrogeologischer Geländeschnitt des Beprobungsgebiets (Arbeitsgruppe Hydrogeologische Kartierung und Grundwasserbewirtschaftung (1998))

Des Weiteren wurde bei jeder Beprobung die Leitfähigkeit in $\mu\text{S}/\text{cm}$ (bei 25°C) gemessen. Die elektrische Leitfähigkeit erfasst die im Wasser vorliegenden Ionen und damit den Grad der Mineralisation, der maßgeblich durch Calcium und Sulfat hervorgerufen wird. Als Medianwerte für den Oberen, Mittleren und Unteren Grundwasserleiter wurden von der (Arbeitsgruppe Hydrogeologische Kartierung und Grundwasserbewirtschaftung 1998) für die in dieser Arbeit untersuchten Trinkwasserschutzgebiete mit 730, 578 und $445 \mu\text{S}/\text{cm}$ beschrieben. Dabei unterscheidet man im Oberen Grundwasserleiter wiederum zwischen drei verschiedenen Leitfähigkeitsniveaus: Leitfähigkeiten unter $750 \mu\text{S}/\text{cm}$ werden hier nur für ausgedehnte Waldgebiete um das Wasserwerk Schwetzingen Hardt (siehe Abbildung 3) beschrieben, was auf einen geringen anthropogenen Eintrag schließen lässt. Liegt der Leitfähigkeitswert im Oberen Grundwasserleiter zwischen 750 und $1500 \mu\text{S}/\text{cm}$, bedeutet das eine Beeinflussung des Grundwassers durch Landwirtschaft, Verkehr und Besiedlung. Werden im Grundwasser Leitfähigkeitswerte $> 1500 \mu\text{S}/\text{cm}$ erreicht, kann von einem Zufluss höher mineralisierter Randzuflüsse bzw. von ortsspezifischen Anomalien ausgegangen werden, die auf anthropogenen Stoffeinträgen beruhen. Im mittleren Grundwasserleiter wird der Wertebereich zwischen 400 und $800 \mu\text{S}/\text{cm}$ beschrieben. Es wurde gezeigt, dass sich die Ionenverhältnisse von Hydrogencarbonat und Sulfat soweit verschoben haben, dass Infiltrationen mit Grundwasser des Oberen Grundwasserleiters anzunehmen sind. Diese Vermutung wird durch die Tatsache gestützt, dass aus dem mittleren Grundwasserleiter die größten Mengen Grundwasser zur Trink- und Brauchwasserherstellung entnommen werden, wodurch ein Zufluss aus höheren Schichten möglich wird. Die chemischen Parameter Calcium Hydrogencarbonat (auch Magnesium) werden vom weichen Niederschlagswasser aus dem Kontaktgestein unterhalb der entkalkten Verwitterungsschicht herausgelöst. Vergleicht man den Oberen Grundwasserleiter mit den darunter liegenden Grundwasserleitern, nehmen die messbaren Konzentration von Calcium und Magnesium ab. Dagegen sinkt die Konzentration von Hydrogencarbonat erst im unteren Grundwasserleiter. Diese Prozesse werden durch Tonminerale gefördert, die als Ionenaustauscher fungieren und Alkalionen in Lösung abgeben. Die Betrachtung von Sulfaten als eigenständige Grundwasserparameter gibt Aufschluss über die Bodennutzung durch Landwirtschaft mit Düngemitteln, Bauschuttdeponiestandorte oder Siedlungsgebiete. In diesen Zonen liegen gegenüber Gebieten mit geogenen Sulfatquellen aus schwefelhaltigen Gesteinen erhöhte Sulfatwerte im Grundwasser vor. Da Sulfat von Mikroorganismen reduzierbar ist, kann bei sehr hohen Verweilzeiten des Grundwassers von einer fast vollständigen Abnahme der Sulfatkonzentrationen ausgegangen werden. Werden in tieferen Grundwasserschichten mit höherer Verweilzeit trotzdem erhöhte Sulfatkonzentrationen gemessen, ist das ein Hinweis auf Mischungsprozesse zwischen den Grundwasserleitern. Damit auch ein Zeichen für eine mögliche Befruchtung mit Spurenstoffen.

Für die Situation der Grundwasserleiter ist im Oberen Grundwasserleiter keine Verbesserung der Schadstoffbelastung zu verzeichnen. Die intensive landwirtschaftliche Nutzung, wie auch der Weinanbau tragen nach wie vor zu Grundwasserbelastung mit Agrarchemikalien (Nitrat, Pflanzen- und Schädlingsbekämpfungsmittel und Chlorid) bei. Für die untersuchten Wasserwerke liegen alle von der Trinkwasserverordnung (TrinkwV. 2001) vorgeschriebenen Untersuchungsparameter unterhalb der Richtwertkonzentration von $0,1 \mu\text{g}/\text{L}$.

Allerdings sind hierbei die neu in den Blickpunkt des Interesses getretenen pharmazeutischen und hormonellen Wirkstoffe noch nicht in die Beprobungsroutinen einbezogen. Die Interpretation der hydrochemischen Situation für den Mittleren Grundwasserleiter ist weitaus schwieriger. Die Studie der Arbeitsgruppe Hydrogeologische Kartierung und Grundwasserbewirtschaftung (1998) weist diese Grundwasserschicht mit medianem Modellalter von > 4000 Jahren als weitgehend anthropogen unbeeinflusst aus, wobei geogen bedingt erhöhte Arsenkonzentrationen beobachtet wurden. Insgesamt ist, wie bereits beschrieben, eine Tendenz zur Zunahme der Gesamtmineralisation erkennbar. Die Veränderung der Grundwassergüte durch intensive Nutzung des Mittleren Grundwasserleiters hängt auch mit dem Aufsteigen von tieferem, mit Natrium und Chlorid angereichertem Grundwasser zusammen. Eine weitere Schwierigkeit bei der Interpretation ist die Undichtigkeit der Messstelle oder die Veränderung der Probe bei der Probenahme. Die dabei entstehenden Veränderungen von Temperatur, Druck und Luftsauerstoff müssen beachtet werden. Für den Unteren Grundwasserleiter sind im Beprobungsgebiet durch Isotopenmessungen keine signifikanten anthropogenen Einflüsse zu verzeichnen. Nur für das Stadtgebiet von Mannheim bzw. Ludwigshafen wurde eine Züsickerung oberflächennahen, belasteten Grundwassers in die tiefen Schichten des unteren Grundwasserleiters beobachtet. Es muss langfristig von einer potenziellen Gefahr der Verunreinigung ausgegangen werden, die bereits heute durch die Einrichtung von Abwehrbrunnen und den Einsatz von zusätzlichen Aufbereitungsverfahren abgefangen wird. Tabelle 1 beinhaltet die während der Arbeit gemessenen Wasserparameter als kompartimentspezifische Mittelwerte der Untersuchungskampagnen. Für das Grundwasser aus dem Oberen Grundwasserleiter ergeben sich leichte Beeinflussungen durch Landwirtschaft, da die Leitfähigkeitswerte im Mittelwert über 750 $\mu\text{S}/\text{cm}$ liegen. Durch die Aufarbeitung der Wasserwerke sinken die Leitfähigkeitswerte unter 750 $\mu\text{S}/\text{cm}$ auf durchschnittlich 714 $\mu\text{S}/\text{cm}$.

MW / SD	Trinkwasser	Grundwasser	Fließgewässer	KLA	KLZ
Leitfähigkeit [$\mu\text{S}/\text{cm}$]	714,3 $\pm 20,5$	760,8 $\pm 80,1$	820,5 $\pm 39,9$	887,2 $\pm 170,7$	1191,7 $\pm 319,9$
Temperatur [$^{\circ}\text{C}$]	13,7 $\pm 0,2$	12,41 $\pm 0,4$	13,4 $\pm 4,4$	14,9 $\pm 3,6$	15,8 $\pm 3,9$
pH-Wert	7,5 $\pm 0,1$	7,4 $\pm 0,2$	7,6 $\pm 0,3$	7,1 $\pm 0,8$	7,2 $\pm 0,7$

Tabelle 1: Mittelwerte aller Kampagnen für Leitfähigkeit, Temperatur und pH-Wert aus Kampagne I bis IV

Wird mit Kationentauschern gearbeitet, besteht die Gefahr von Überladungseffekten. Gelöste Kationen wie z. B. Ca^{2+} und Mg^{2+} führen zur Belegung freier Bindungsstellen im Sorbensmaterial der Festphase. Aus diesem Grund ist die Erhebung von Leitfähigkeitswerten besonders wichtig. In der vorliegenden Arbeit wurde für die Grund- und Trinkwasserbeprobung ein Probenvolumen von 3000 mL mit 500 mg Sorbensmaterial extrahiert.

2.3 Einrichtungen im Beprobungsgebiet

2.3.1 Der Indirekteinleiter PZN

Im Jahr 1905 wurde das heutige Psychiatrische Zentrum Nordbaden (PZN) als "Großherzoglich Badische Heil- und Pflegeanstalt" bei Wiesloch gegründet. Der Bau- und Anfangsphase folgte nach dem Ersten Weltkrieg eine „sozialpsychiatrische Blüte“ in den 20er Jahren mit externen Beratungsstellen, Ambulanzen und einem dichten Netz psychiatrischer Vor- und Nachsorge. Nach umfangreichen Sanierungsmaßnahmen im Jahr 1945 verfügte das Krankenhaus über 1800 Betten. Die 1995 eingeführte Pflegeversicherung führte zur Reorganisation des Pflegefall/Langzeitbereiches in ein modernes psychiatrisches Wohn- und Pflegeheim. Das PZN hat sich über Jahre hinweg stetig zu einem hochmodernen Fachkrankenhaus für Psychiatrie weiterentwickelt und gewährleistet die Behandlung von Patienten verschiedenster psychiatrischer Beschwerdebilder. Es verfügt über die größte forensisch-psychiatrische Fachabteilung (Forensische Psychiatrie und Psychotherapie) in Baden-Württemberg, in dem ca. 270 Patienten von intensiv geschultem Personal (ca. 280 Beschäftigten) in hochgesicherten Stationen betreut werden. Mit heute ca. 1166 beschäftigten Vollzeitkräften und ca. 1200 Planbetten stellt das PZN einen der größten Indirekteinleiter des Einzugsgebiets des AHW dar. Der jährliche Frischwasserverbrauch beträgt ca. 100000 m³. (PZN 2007) Daneben verfügt es über eine Vielzahl von Untersuchungs- und Behandlungseinheiten, die sich in weitere sechs eigenständige Abteilungen auf insgesamt 110 Hektar im Stadtgebiet Wiesloch darstellen lassen:

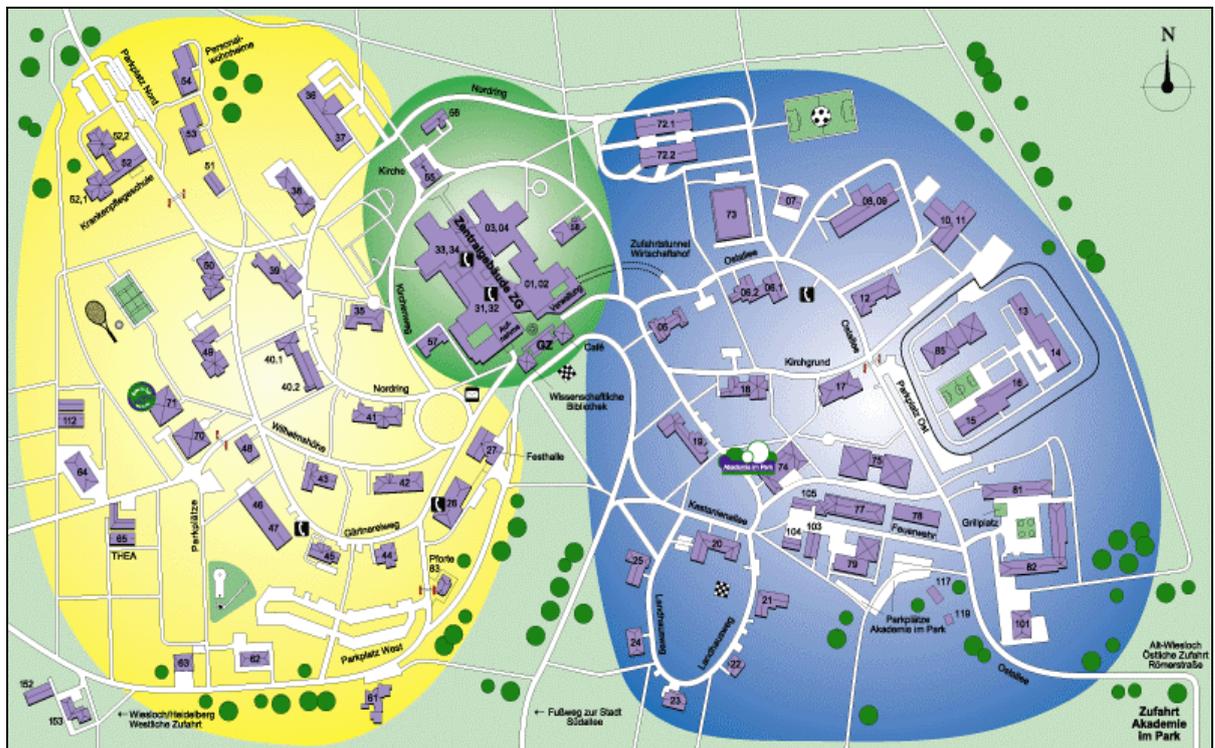


Abbildung 4: Lageplan des Psychiatrischen Zentrums Nordbaden (PZN 2007)

2.3.2 Die Kläranlage Wiesloch

Der Abwasser- und Hochwasserschutzverband Wiesloch (AHW) wurde im Jahre 1961 gegründet. Bis heute gehören 16 Städte und Gemeinden dem Einzugsgebiet des AHW an. Von diesen geht ein tägliches Abwasseraufkommen von ca. 50000 Einwohnergleichwerten aus, wovon ca. 7200 auf Krankenhäuser, Industrie- und Gewerbebetriebe und Seniorenheime entfallen (AHW 2007).



Abbildung 5: Luftbildaufnahme der Kläranlage Wiesloch (Quelle: AHW)

Im Jahre 1966 wurde die erste Kläranlage des AHW in Betrieb genommen. Diese Anlage ermöglichte bereits damals die mechanische und biologische Abwasserreinigung und hatte eine Kapazität von 70000 Einwohnergleichwerten (EWG). In den folgenden Jahren wurde die Kapazität der Kläranlage durch zusätzliche Erweiterungsmaßnahmen auf 110000 EWG erhöht, um Stickstoffverbindungen mit Hilfe von Mikroorganismen durch Nitrifikation/ Denitrifikation und biologische Phosphoreinlagerung durchführen zu können. Mit Hilfe einer zusätzlich installierten Simultanfällung wurde eine sichere Einhaltung der Phosphateliminierung sichergestellt. In dieser Ausbaustufe wird die Kläranlage seit 1996 vom AHW betrieben. Die erreichten Eliminierungsraten für CSB, Stickstoff- und Phosphorverbindungen werden täglich vom Eigenkontroll-Labor überwacht und entsprechen den aktuellen Anforderungen zur Einhaltung hinreichend sicherer Kläranlagenablaufwerte. Das täglich aufkommende Abwasservolumen wird über ein Kanalnetz von ca. 46 Kilometern Gesamtlänge zur Kläranlage abgeleitet.

2.3.2.1 Bemessungsdaten der Kläranlage Wiesloch

Bemessungsfrachten und mittlere Abbauleistungen:

$B_{d,BSB}$	5115 kg BSB ₅ /d	Abbau liegt bei 92-98 %
$B_{d,CSB}$	10229 kg CSB/d	Abbau liegt bei 85-95 %
$B_{d,Nanorg.}$	3000 kg Nanorg./d	Abbau liegt bei 65-72 %
$B_{d,P}$	800 kg P/d	Abbau liegt bei 85-91 %

Biologische Klärstufe und Nachklärung:

Volumen Nitrifikation: V_N	11200 m ³
Volumen Denitrifikation: V_{DN}	7500 m ³
Volumen Nachklärung	13200 m ³
Volumen Bio-P: V_{BioP}	31900 m ³
Oberfläche: A_{NB}	3,52 kg/ m ³
Flächenbeschickung: $q_A; q_{SV} / TS_{BB} * ISV$	1,30 m/h
Bemessungswassermenge: Q_M	118560 m ³ /d

Verfahrenstechnische Daten:

Bemessungswassermenge: $Q_{t,max}$	ca. 100000 m ³ /d
Bemessungs-EWG:	110000 EWG
Schlammalter: $t_{TS}; V_{BB} * TS_{BB} / \dot{U}_d$	17 d
Raumbelastung: $B_R; B_{d,BSB} / TS_{BB}$	0,37 kg BSB ₅ /(m ³ ·d)
Schlammbelastung: $B_{TS}; B_R / TS_{BB}$	0,11 kg BSB ₅ /(kgTS·d)
Rückführung: Q_{RS}	25520 m ³ /d
Rückführung: Q_{RZ}	25920 m ³ /d
Taktdauer: t_T	24 h/d
Temperatur: T_{Bem}	13-14 °C
Schlammindex: ISV	110 L/kg
TS-Gehalt, Belebung: TS_{BB}	3,52 kg/ m ³

Wasserrechtliche Anforderungen:

	Ablaufgrenzwerte	Ø Ablaufwerte (2007)
BSB ₅	15 mg/L	4,00 mg/L
CSB	50 mg/L	20,26 mg/L
N _{anorg.}	13 mg/L	7,92 mg/L
NH ₄ -N	5 mg/L	0,20 mg/L
P _{ges.}	1 mg/L	0,52 mg/L

Tabelle 2: Bemessungsdaten Kläranlage AHW

2.3.2.2 Physikalische Reinigungsstufe

Bevor das Abwasser die einzelnen Stufen der Kläranlage durchlaufen kann, muss es vom Einlaufhebewerk angehoben werden. Dadurch wird die Fließgeschwindigkeit und gleichzeitig die kinetische Energie des einlaufenden Abwassers erhöht und ebenso die Menge mit Hilfe der Förderschnecken an die jeweilige Zulaufsituation kontrollierbar.

Die physikalische Klärstufe besteht aus Rechenanlage, Sandfang und Vorklärbecken. In Reihe geschaltet gewährleisten diese Module die Reinigung des Abwassers von sperrigen, groben und festen Stoffen, wie z. B. Holz, Textilien, Plastik und Papier. Das hierbei anfallende Rechengut wird entwässert gesammelt und anschließend der Müllverbrennung zugeführt.

Im Sandfang wird mittels Verringerung der Fließgeschwindigkeit ein Absinken grober Sinkstoffe wie Kies und Sand zum Absetzen gebracht. Durch das Einpressen von Druckluft werden diese aufgewirbelt, um eine erste Reinigung der Sande von anhaftenden organischen Bestandteilen und Fett zu erreichen. Die daraus entstehenden leichten Rohschlammflocken erreichen mit dem durchfließenden Abwasser die Vorklärbecken, während die Fettfraktion an die Oberfläche aufgetrieben und von Oberflächenräumern aus dem Abwasserstrom entfernbar wird. In den Absetzbecken der Vorklärung wird durch die weitere Absenkung der Fließgeschwindigkeit das Absetzen weiterer Schmutzstoffe erreicht. Diese werden durch Schildräumer am Beckenboden in Schlammtrichter geschoben und von dort aus in den Voreindicker gepumpt. Die an der Wasseroberfläche versammelten Schwebeteilchen, welche in der Hauptsache aus Fett bestehen, werden im selben Räumerverbund in abgetrennte Sammelkanäle abgezogen. In der mechanischen Reinigungsstufe werden im Vorfeld der biologischen Reinigung bereits 50 bis 60 % der Schwebstoffe und 20 bis 50 % der BSB₅-Belastung entfernt. Auf der Kläranlage Wiesloch kann die daraus für die biologische Klärstufe resultierende Schlammbelastung durch variable Nutzung der drei vorhandenen Vorklärbecken reguliert werden. Insgesamt steht ein Vorklärvolumen von 1650 m³ zur Verfügung. Die entstehenden Schlämme werden unter dem Sammelbegriff Rohschlamm zusammengefasst, die nach einem Aufkonzentrierungsschritt der anaeroben Schlammstabilisierung zugeführt werden.

2.3.2.3 Biologische und chemische Reinigungsstufen

Das vorgereinigte Abwasser fließt in die Belebungsbecken der biologischen Reinigungsstufe ein. Prinzipiell werden hierbei gelöste organische und anorganische Stoffe von Mikroorganismen metabolisiert. Dabei werden Schmutzfrachten aus Kohlenstoff-, Stickstoff- und Phosphorverbindungen aus dem Abwasser entfernt. Die Mikroorganismen bauen die Schmutzfracht innerhalb ihres Zellstoffwechsels ab. Als Rückstand dieser Abbauleistung entsteht im Idealfall in Schlammflocken akkumulierte neue gebildete Zellmasse der Belebtschlammbiozönose. In den Belebungsbecken wird das Abwasser zum einen mit Rücklaufschlamm aus den Nachklärbecken, zum anderen mit abgelaufenem Belebtschlamm aus der Nitrifiaktionsstufe vermischt. Hier handelt es sich zunächst um Mikroorganismen innerhalb der Belebtschlammbiozönose, die für ihre Stoffwechselprozesse (biochemischer Abbau)

nicht unbedingt elementaren Sauerstoff benötigen. Der für die biochemischen Abbauprozesse notwendige Sauerstoff wird aus Stickstoffverbindungen Nitrit und Nitrat bezogen. Als Produkte bleiben im Idealfall Kohlendioxid, Wasser und molekularer Stickstoff übrig. Diese Stoffwechselfvorgänge werden als Denitrifikation bezeichnet. Der dafür auf der Kläranlage bereitgestellte Reaktorraum beträgt 4500 m³. Die Kläranlage Wiesloch ist verfahrenstechnisch mit einer der Nitrifikationsstufe vorgeschalteten Denitrifikationsstufe ausgerüstet.

In der anaeroben bzw. anoxischen Denitrifikationsstufe liegt Sauerstoff nur in chemisch gebundener Form vor. Die gelösten Stickstoffverbindungen werden zu elementarem Stickstoff reduziert (Denitrifikation). Dieser Prozess resultiert aus den Stoffwechselfunktionen in der Belebtschlammbiozönose etablierten Mikroorganismen wie *Pseudomonas denitrifikans* und *Thiobacillus denitrifikans*. Diese sind in der Lage unter Ausschluss von gelöstem Sauerstoff, den in den oxidierten Nitratverbindungen enthaltenen Sauerstoff zum Kohlenstoffabbau zu verwenden (Nitratatmung). Die gleichzeitige Anwesenheit leicht abbaubarer organischer Verbindungen muss für diese Reaktionskaskade vorausgesetzt werden. Der etablierte alternierende Wechsel von anaeroben und aeroben Abbauprozessen ermöglicht auf der Kläranlage Wiesloch den sicheren Abbau der Kohlenstoffquelle von über 90 %, da zu Beginn der biologischen Reinigungsstufe hinreichend hohe Konzentrationen leicht abbaubarer Kohlenstoffverbindungen vorhanden sind.

Zur Bildung der für die Denitrifikation essentiell wichtigen oxidierten Stickstoffverbindungen werden in der aeroben biologischen Klärstufe die im Abwasser enthaltenen Ammoniumverbindungen durch Mikroorganismen wie *Nitrobacter* und *Nitrosomonas* über Nitrit zu Nitrat oxidiert. Der dafür notwendige Sauerstoff wird über Belüftungssysteme in das bereitgestellte Reaktionsvolumen eingebracht. Gleichzeitig werden verbliebene teilweise komplexere Kohlenstoffverbindungen der BSB₅-Fracht metabolisiert. Die Nitrifikation der biologischen Klärstufe umfasst 11200 m³ Reaktionsvolumen. Das hier gebildete Nitrat muss über die interne Schlammrückführung als sog. Rücklaufschlamm aus den Nachklärungsbecken (13200 m³) in die Denitrifikationsbecken abgezogen werden. Dieser wird als Rücklaufschlamm bezeichnet, von dessen Stoffstrom die täglich neu gebildete Masse an Belebtschlamm in die Faulung abgezogen wird, um das Schlammalter und die damit verbundene Reinigungseffizienz optimal an die Belastungssituation anzupassen. Dieser als Überschussschlamm bezeichnete Stoffstrom wird nach einer vorherigen Aufkonzentrierung der anaeroben Schlammstabilisierung zugeführt.

Neben dem Abbau von Kohlenstoff- und Stickstoffverbindungen werden in der biologischen Reinigungsstufe weiter Abwasserinhaltsstoffe abgebaut, die in Fließgewässern stark eutrophierend wirken können. Um dem entgegen zu wirken, müssen Phosphate in hinreichender Menge (> 90 %) abgebaut werden, bevor das gereinigte Abwasser in den Vorfluter gelangt. Entgegengesetzt zur atmosphärischen Stickstoffentfernung muss die Entfernung des Phosphor über Adsorption an den vorhandenen Belebtschlamm erfolgen, dessen kontinuierlicher Austrag aus dem System über den Überschussschlamm gegeben ist. In modernen Kläranlagen gemäßigter Breiten macht man sich die biologische Phosphorentfernung der Belebtschlammbiozönose zu Nutze, die während der anaeroben Zone innerhalb der Denitrifikationsstufe eine Vermehrung Phosphat speichernder Bakterien begünstigt.

Während der darauf folgenden aeroben Belebungsstufe reichern diese Phosphat in Bildung von sog. Speichermolekülen (Adenosin-Triphosphat) an. Dieser Prozess findet allerdings nicht bei Abwassertemperaturen unterhalb von 15 °C statt. Aus diesem Grund verfügen Kläranlagen über Fällungsdosieranlagen, die eine chemische Fällung der Phosphationen mit Eisen-II-Sulfat auch bei niedrigen Abwassertemperaturen gewährleisten. Die ausgefällten Eisen-III-Phosphate werden an den Belebtschlamm adsorbiert und mit dem Überschussschlamm der anaeroben Schlammstabilisierung zugeführt. Dieser Verfahrensabschnitt erlaubt die Entfernung von Phosphorverbindungen durch chemisches Ausfällen mit Eisen-II-Sulfat. Daneben werden keine weiteren Zuschlagsstoffe in den Klärprozess zudosiert. Die installierte Verfahrenstechnik gewährleistet die sichere Einhaltung der aktuell behördliche geforderten Ablaufgrenzwerte für Kohlenstoff-, Stickstoff- und Phosphorverbindungen (siehe Tabelle 2).

2.3.2.4 Das Kanalsystem

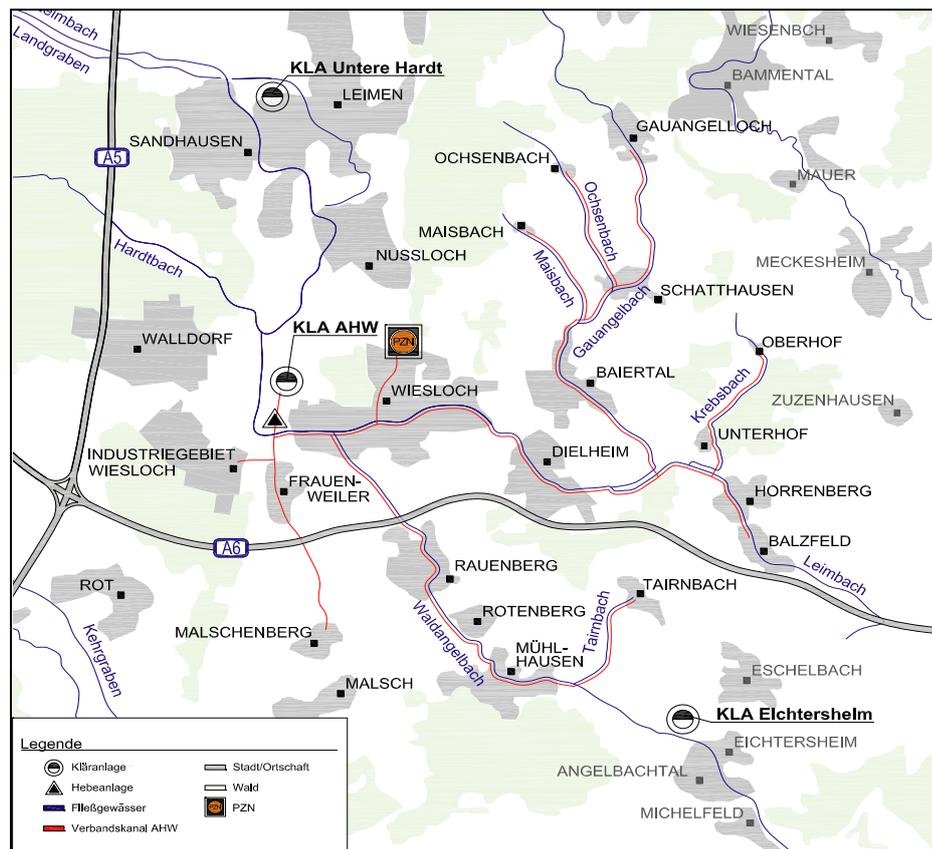


Abbildung 6: Das Kanalsystem im Einzugsgebiet des AHW

Der AHW verfügt im gesamten Verbandsgebiet über ein Mischwasserkanalisationsnetz von 46 Kilometern Länge, in dem neben kommunalen und industriellen Abwässern auch Regenwasser zur Kläranlage abgeleitet wird. Zur temporären Zwischenspeicherung des bei Regenereignissen stark erhöhten Wasseraufkommens stehen 39 Regenüberlaufbecken (RÜB) und

26 Regenüberläufe (RÜ) im gesamten Einzugsgebiet mit zusammen ca. 20000 m³ Rückhaltevermögen zur Verfügung. Diese Rückhaltebecken verhindern weitgehend das Überlaufen der Kanalisation im Fall eines kurzen Starkregenereignisses und beugen so einer Umweltverschmutzung durch ungereinigtes Abwasser vor. Der Sicherheitsaspekt bedingt jedoch die Tatsache, dass im Fall eines flächendeckenden Starkregenereignisses die Beckenreserven rasch gefüllt sind und der jeweilige Vorfluter durch den Notüberlauf der Rückhaltebecken mit verdünntem, aber dennoch biologisch unbehandeltem Abwasser beaufschlagt wird. Durch in den letzten Jahren vermehrt aufgetretene Starkregenereignisse muss mit einer Zunahme des Kontaminationspotenzials für die Fließgewässer im Verbandsgebiet mit Schadstoffen anthropogenen Ursprungs gerechnet werden.

2.3.3 Weitere Einrichtungen im Beprobungsgebiet

Im Beprobungsgebiet befinden sich neben der Kläranlage des AHW noch 11 weitere Abwasserzweckverbände mit Sammelkläranlagen unterschiedlicher Ausbaugröße. Diese müssen bei der Untersuchung der Vorfluter berücksichtigt werden, da deren gereinigtes Abwasser mit dem des AHW in den Vorflutern bis zur Mündung in den Rhein zusammengeführt wird. Die vier Bäche Leimbach, Hardtbach, Kraichbach, Waldangelbach sowie der Entlastungsgraben Langgraben dienen als Vorfluter für die 12 Kläranlagen. Aus logistischen Gründen war eine Beprobung aller Kläranlagenabläufe nicht durchführbar. Da jedoch innerhalb der flussabwärts gelegenen Abwasserzweckverbände keine dem PZN vergleichbare Einrichtung liegt, wurde das Kontaminationspotenzial mit den gesuchten pharmazeutischen Wirkstoffen als gering eingestuft.

2.3.3.1 Der Zweckverband Wasserversorgung Hardtgruppe (ZWH)

Seit 1914 liefert der ZWH an die angeschlossenen Städte und Gemeinden Leimen, St. Ilgen, Sandhausen und Walldorf sauberes Trinkwasser, welches ausschließlich aus Grundwasser gewonnen wird. Aktuell wird aus drei Wassergewinnungsgebieten gefördert, da sich die benötigten Trinkwassermengen bis heute durch die zugenommene Besiedlungsdichte vervielfacht haben. Die Wassergewinnungsgebiete liegen innerhalb ausgewiesener Trinkwasserschutzgebiete, die wiederum in vier Schutzzonen um die eigentlichen Entnahmezonen klassifiziert sind. Die Qualität des Trinkwassers wird durch ein unabhängig arbeitendes Analytiklabor in regelmäßigen Abständen kontrolliert. Die Ergebnisse werden an Zweckverband, Endverbraucher, Gesundheits- und Wasserrechtsamt weiterleitet. Das Trinkwasser wird aus neun Tiefbrunnen gefördert. Davon sind sechs Brunnen zwischen 40 und 46 Meter und drei Brunnen auf 102 Meter abgeteuft. Die Förderung beträgt derzeit ca. 3,8 Millionen, die maximale Entnahmekapazität beträgt ca. 5,5 Millionen m³ pro Jahr. Diese Gesamtkapazität wird heute täglich von ca. 54000 Einwohnern in Anspruch genommen. Daraus ergibt sich rechnerisch ein Tagesverbrauch von 192 Liter pro Einwohner.

Das zur Trinkwasseraufbereitung entnommene Grundwasser entsteht hauptsächlich durch Versickerung von Regenwasser, welches in den Kiesschichten des Oberrheingrabens vom Odenwald in Richtung Rhein fließt. Das sog. Förderwasser wird vor der Übergabe an den Endverbraucher einer Wasseraufbereitung zur Entfernung des Eisen- und Mangangehalts unterzogen. Zu diesem Zweck wird es zuerst in einem Oxidator mit Luft vermischt, wodurch Eisen und Mangan ausgefällt und abschließend durch Kiesfiltration entfernt werden. Weitere Aufbereitungsschritte sind zum Erreichen der geforderten Qualität nicht notwendig. Nach der Filterpassage und Entgasungseinheit wird das Trinkwasser in einen Wasserspeicher von 8000 m³ eingeleitet. Dieser Vorratsspeicher dient als zentrale Verteilungsstelle zur bedarfsabhängigen Verteilung zu den Endverbrauchern. Zur Versorgung höher gelegener Wohngebiete ohne Druckverlust existieren sechs Hochbehälter mit über 6460 m³ Gesamtvolumen. Das gelieferte Trinkwasser hat eine Härte von 22° dH. (ZWH 2007)

2.3.3.2 Wasserversorgung Gemeinde Nussloch

Nussloch verfügt als Gemeinde über eine eigenständige Trinkwasserversorgung. Zwei Trinkwasserbrunnen, die mit einem per Verordnung geregelten Jahresfördervolumen von maximal 1,2 Millionen m³ begrenzt sind, versorgen 10736 Einwohner. Das entspricht bei einem angenommenen Wasserverbrauch von 200 Liter pro Einwohner und Tag einer Fördermenge von ca. 65 % der maximalen Kapazität. Jeweils auf 65 und 150 Metern abgeteuft, wird von beiden Brunnen eine maximale Förderleistung von 105 Liter pro Sekunde erreicht. Beide Brunnen sind zur Vermeidung von schädlichen Umwelteinflüssen von je drei Schutz-zonen umgeben, innerhalb derer nur eingeschränkte Nutzung durch Land- und Forstwirtschaft erlaubt sind. Die Aufbereitungsanlage der Wasserversorgung Nußloch bestehen aus einem Oxidator mit anschließender Entfernung von oxidiertem Eisen und Mangan durch Quarzsandfiltern mit abschließender Entgasungseinheit. Das physikalisch behandelte Förderwasser wird nun als Trinkwasser in den Betriebsbehälter und von dort aus in die Hauptversorgungsleitung über Pumpen zu den Verbrauchern gefördert. Für geografisch höher gelegene Stadtgebiete fördern die Pumpen das Trinkwasser in sog. Hochbehälter, wovon diese ohne Druckverlust versorgt werden können. Insgesamt verfügt der Wasserversorgungsbetrieb über drei Hochbehälter mit einem Gesamtvolumen von 3450 m³. Das Trinkwasser hat eine Härte von 29° dH. (Eberhardt 1991) Die Qualität des Trinkwassers wird auch für die Wasserversorgung der Gemeinde Nußloch durch ein unabhängig arbeitendes Analytiklabor in regelmäßigen Abständen kontrolliert. Die Ergebnisse werden an den Wasserversorger, Endverbraucher, Gesundheits- und Wasserrechtsamt weiterleitet.

3 Grundlagen

3.1 Künftige Standards für die Abwasserreinigung

Aktuelle Bemühungen zur Verbesserung des Umweltschutz durch die EG-WRRL und die vorgeschriebenen Umweltprüfungen während der Neuzulassung von pharmazeutischen Wirkstoffen zielen auf die zukünftige Emissionsminderung von anthropogenen Substanzen in Kläranlagenablaufwässern. Es geht hierbei um die Beschreibung der ersten Ansätze und Methoden zum nachhaltigen Schutz von Fließgewässern mit Vorfluterfunktion. Die EG-WRRL Nr. 2000/60/EG (EG-WRRL 2000) gilt für die Europäische Gemeinschaft. Die im Dezember 2000 verabschiedete Richtlinie verpflichtet die Mitgliedsstaaten der Europäischen Union, bis zum Jahr 2015 den „guten Zustand“ der Binnen- und Küstengewässer sowie des Grundwassers zu erreichen. Die Richtlinie gibt die Anforderungen vor und formuliert klare fachliche und organisatorische Zwischenschritte. Sie verpflichtet die Mitgliedsstaaten, die Bewirtschaftung der Gewässer innerhalb der Flussgebiete national und international abzustimmen, sowie die Öffentlichkeit aktiv in die Bewirtschaftung einzubeziehen. Allein die rechtliche Umsetzung der EG-WRRL in nationales Recht erfordert neben der bereits durch den Bund veranlassten Änderung des Wasserhaushaltsgesetzes auch eine Anpassung der 16 Landeswassergesetze sowie zusätzlich die Verabschiedung von 16 Länderverordnungen (UBA 2004). Nach der Kernaussage des Wasserhaushaltsgesetz (WHG), zuletzt geändert durch Artikel 2 des Gesetzes vom 25. Juni 2005, BGBl. I S. 1746), sind die Gewässer als Bestandteil des Naturhaushalts so zu bewirtschaften, dass sie dem Wohl der Allgemeinheit und im Einklang mit ihm auch dem Nutzen einzelner dienen, und dass jede vermeidbare Beeinträchtigung unterbleibt. Wichtigstes ordnungsrechtliches Instrumentarium des WHG ist die Erlaubnis- und Bewilligungspflicht (§2) für Gewässerbenutzungen (§3). In diesen Paragraphen sind die Rahmenbedingungen zur Einleitung von Abwasser geregelt. Um als Betreiber einer Kläranlage eine Erlaubnis zur Einleitung von gereinigten Abwässern in ein Fließgewässer zu bekommen, müssen definierte Reinigungsleistungen durch die im Klärwerk installierte Verfahrenskombination erfüllt und die permanente Einhaltung festgelegter Grenzwerte im Kläranlagenablauf nachgewiesen werden. Die Anforderungen an die kontinuierlich zu erbringende Reinigungsleistung richten sich nach der Schädlichkeit bzw. Herkunft des Abwassers. Diese sind in den Anhängen der AbwV geregelt und geben Auskunft über die nachzuweisenden Anforderungen an die Reinigungsleistung und maximale Einleitungsmenge (BGBl. I 1997, 566, „Verordnung über Anforderungen an das Einleiten von Abwasser in Gewässer“; neu gefasst durch Bek. v. 20.09.2001 I 2440; geändert durch Art. 1 V v. 02.07.2002 I 2497).

Die Belastung der Gewässer durch gefährliche Abwasserinhaltsstoffe stellt nach wie vor eines der dringendsten Probleme im Gewässerschutz dar. Mit der Verabschiedung der Richtlinie 2000/60/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 23.10.2000 zur Schaffung eines Ordnungsrahmens für Maßnahmen der Gemeinschaft im Bereich der Wasserpolitik wurde ein neues Instrument geschaffen, das die Kontrollen der Staatengemeinschaft im

Rahmen der Richtlinie 76/464/EWG1 ersetzt, harmonisiert und weiterentwickelt. Einen besonderen Schwerpunkt im Hinblick auf das Erreichen eines "guten chemischen Zustands" von Fließgewässern setzt die EG-WRRL mit den in Artikel 16 festgelegten "Strategien gegen die Wasserverschmutzung". Diese verlangen spezifische Maßnahmen gegen die Gewässerverschmutzung durch spezielle Schadstoffe oder Schadstoffgruppen, die ein erhebliches Risiko für die aquatische Umwelt und ggf. für den Menschen darstellen. Das schließt auch entsprechende Risiken für Gewässer ein, die zur Trinkwasserentnahme genutzt werden. Für diese prioritären oder prioritär gefährlichen Stoffe sind einheitliche Qualitätsnormen und Emissionskontrollen festzulegen. Je nach Gefährlichkeit dieser Stoffe zielen die Maßnahmen auf eine schrittweise Reduzierung der Einträge oder auf die Beendigung oder schrittweise Einstellung von Einleitungen, Emissionen und Verlusten innerhalb von 20 Jahren nach Verabschiedung der genannten Maßnahmen auf Gemeinschaftsebene.

Zur Festlegung der Minderungsmaßnahmen ist es erforderlich, Listen der betroffenen Stoffe zu erstellen und hierbei Prioritäten zu setzen. Hierfür bietet Artikel 16 der EG-WRRL den rechtlichen Rahmen und fordert von der Kommission die Erstellung einer Liste von prioritäreren Stoffen. Auf Basis des "Combined Monitoring-based and Modelling-based Priority Setting-Scheme" (COMMPS-Verfahren) wurde von der Ratstagung der EU im Juni 2002 eine Liste von 33 Stoffen festgelegt. Für die Stoffgruppe "zur Überprüfung als prioritäre gefährliche Stoffe" hat die EU-Kommission spätestens zwölf Monate nach Verabschiedung der Liste einen Vorschlag zur endgültigen Einstufung (prioritär gefährlich oder nur prioritär) zu unterbreiten, um gezielte Maßnahmen zur Verminderung der Schadstoffemission durch bestmögliche technische Lösungen durchzuführen (UBA 2007).

3.2 Antipsychotika

Antipsychotika gehören der Gruppe von Arzneimitteln an, die eine Normalisierung der psychopathologischen Symptomatik bewirken. Im Jahr 1951 wurde der erste Wirkstoff Chlorpromazin synthetisiert, der damals als preoperatives Sedativum eingesetzt werden sollte. Die Patienten wirkten nach der Einnahme schläfrig und desinteressiert, waren aber bei Bewusstsein. Neben diesem Wirkstoff aus der Gruppe der Phenothiazine wurde Haloperidol aus der Stoffgruppe der Butyrophenone entwickelt. Dieser Wirkstoff zeichnete sich durch eine drastisch erhöhte neuroleptische Potenz gegenüber den Phenothiazin-Derivaten aus. In den folgenden Jahren wurden aus diesen beiden Wirkstoffgruppen zahlreiche Derivate mit unterschiedlichen neuroleptischen Potenzen synthetisiert. Die regulierende Wirkung bzw. Dämpfung verstärkte die Einsicht und Kooperationsbereitschaft der Patienten zur Therapie ihrer psychischen Beschwerdebilder, weshalb diese Wirkstoffe in der Therapiebegleitung unverzichtbar sind. Diese positiven Wirkungen werden jedoch durch Nebenwirkungen begleitet, die für den Patienten nicht ungefährlich sind. Die möglichen Nebenwirkungen sind hauptsächlich extrapyramidalmotorische Störungen mit negativer Beeinflussung der Motorik in Richtung Morbus Parkinson (Rigor, Tremor und reduzierte Mimik), Akathisie und Spätdyskinesie; vorwiegend durch typische Antipsychotika verursacht.

Häufig sind diese Störungen noch nach dem Absetzen der Medikaments vorhanden. In den 80er Jahren sollten Wirkstoffe mit neuroleptischer Wirkpotenz synthetisiert werden, die bei guter neuroleptischer Potenz keine extrapyramidalmotorischen Störungen bei den Patienten verursachen (atypische Antipsychotika). Zu den bekanntesten Wirkstoffen der atypischen Antipsychotika gehören die in dieser Arbeit untersuchten Wirkstoffe Clozapin, Olanzapin und Risperidon. Ein risperidonhaltiges Präparat belegte 2005 in der Liste der deutschlandweit verordneten Arzneimittel den sechsten Platz (Schwabe and Paffrath 2006). Obwohl heute überproportional oft angewendet, werden für die atypischen Antipsychotika gravierende Nebenwirkungen beobachtet. Die Schwachstelle aller aktuell verfügbaren Antipsychotika ist nach wie vor, dass durch deren Anwendung keine Heilung der psychischen Erkrankung gegeben ist, sondern nur eine Linderung der Symptome. Da die Ursachen der psychischen Erkrankungen noch nicht vollständig aufgeklärt bzw. die nachhaltige Entstörung verantwortlicher biochemischer Mechanismen auf Medikamentenbasis nicht möglich ist (Estler and Ahlemeyer 2000; Mutschler 2001), dienen diese Wirkstoffe der Therapieunterstützung oder Krisenintervention.

3.2.1 Fremdstoffmetabolismus

Der Fremdstoffmetabolismus ist generell dafür verantwortlich, dass nicht verwertbare Fremdstoffe sowie Abbauprodukte aus dem Organismus ausgeschieden werden können. Meist unterliegt ein Fremdstoff vor seiner Ausscheidung einer enzymatischen Umwandlung. Sie dient dazu, den hydrophoben Charakter der meist lipophilen Fremdstoffe aufzuheben und ihn soweit zu metabolisieren, dass er einen hydrophilen Charakter erhält, eine essentielle Eigenschaft für die Ausscheidung. Die wichtigsten Enzyme hierfür befinden sich membran-gebunden im endoplasmatischen Retikulum (Glue and Banfield 1996).

Durch die Biotransformation ist allerdings nicht gewährleistet, dass alle erzeugten Metaboliten kein nennenswertes pharmakologisches Wirkpotenzial besitzen, bevor diese den Organismus verlassen. In einigen Fällen der untersuchten Antipsychotika werden die entstandenen Metaboliten als „pharmakologisch aktiv“ bezeichnet; obwohl metabolisiert, sind sie Wirkungsträger (z. B. Risperidon und dessen pharmakologisch aktiver Metabolit 9-Hydroxy-Risperidon). Die Biotransformation im Fremdstoffmetabolismus von Patienten verläuft prinzipiell in zwei Reaktionsschritten ab, die als Phase I und Phase II bezeichnet werden. Die Stärke der Metabolisierung ist von Patient zu Patient unterschiedlich stark ausgeprägt. Es gibt schwach, normal und stark metabolisierende Patienten. Je nach Stärke des Metabolismus muss die Tagesdosis individuell angepasst werden, um Nebenwirkungen durch Überdosierung zu vermeiden und gleichzeitig eine therapeutisch notwendige Wirkstoffkonzentration aufrecht zu erhalten. Neben dieser genetischen Exposition wurde eine Zunahme der Metabolisierung von Fremdstoffen mit dem Genuss von Tabakwaren in Verbindung gebracht (Skogh, Reis et al. 2002; Chiu, Lu et al. 2004). Die bei Rauchern zusätzlich benötigten Entgiftungsmechanismen für die Vielzahl von zugeführten Tabakrauchgiften fördern die Metabolisierungsrate pharmakologischer Wirkstoffe durch verstärkte Enzyminduktion.

In Phase I finden sog. Funktionalisierungsreaktionen statt, die an der Ausgangsverbindung eine Einführung oder Freilegung von funktionellen Gruppen bewirken. Zu den Phase I-Reaktionen wird die Oxidation durch Monooxygenasen gezählt. Hierbei handelt es sich um eine Gruppe von Enzymen, die gemeinsam als Cytochrom P-450 bezeichnet werden. Sie sind in der Lage, molekularen Sauerstoff zu spalten, wobei ein Sauerstoffatom in ein Substrat eingeführt und das zweite Sauerstoffatom zu Wasser reduziert wird. Mittlerweile sind mehr als 70 verschiedene Enzyme, die dieser Gruppe angehören, charakterisiert worden.

Die Cytochrom P-450 Enzyme sind mittels einer hydrophoben Sequenz am N-Terminus in der Membran verankert und ragen auf die cytoplasmatische Seite des endoplasmatischen Retikulums. Pro Gewebe oder Spezies kommen etwa 20-30 Gene für verschiedene Cytochrom P-450 Enzyme vor, die konstitutiv oder induktiv exprimiert werden. Die Monooxygenasen setzen unterschiedliche Substrate um, wobei in jedem Fall Sauerstoff übertragen wird. Zu den Grundtypen der Cytochrom P-450 katalysierten Reaktionen gehören: Aliphatische Hydroxylierung, Epoxidierung, aromatische Hydroxylierung, N-Oxidation, S-Oxidation, N-Desalkylierung, O-Desalkylierung, Desaminierung, Entschwefelung und die oxidative Dehalogenierung. Die dazu gehörenden Monooxygenasen setzen unterschiedliche Substrate um, wobei jedoch immer Sauerstoff übertragen wird. Neben den Cytochrom P-450 Enzymen gibt es weitere Monooxygenasen, wie die sog. flavinhaltigen Monooxygenasen, die hauptsächlich Amine oxidieren. Eine weitere Oxidationsmöglichkeit ist durch die Peroxidasen gegeben. Sie unterscheiden sich vor allem dadurch, dass sie zur Oxidation nicht molekularen Sauerstoff, sondern H_2O_2 oder Hyperoxide verwenden. (Estler and Ahlemeyer 2000) In Phase II finden Konjugationsreaktionen statt. Bei ihnen werden an die (häufig in Phase I geschaffenen) funktionellen Gruppen pharmazeutischer Wirkstoffe gebunden, welche die Wasserlöslichkeit erhöhen. Eine der wichtigsten Konjugationsreaktionen ist die mit Glucuronsäure, die hauptsächlich in der Leber stattfindet. Grundsätzlich kann Glucuronsäure mit Hilfe der Glucuronyltransferasen Hydroxy- (Ether-Typ), Amino-(N-Glucuronide), Carboxyl- (Ester-Typ) und SH-Gruppen gekoppelt werden. Bisher wurden 20 verschiedene Enzyme charakterisiert, davon in der menschlichen Leber sechs. Eine weitere Konjugation kann mit Schwefelsäure erfolgen. Sulfotransferasen übertragen aktivierte Schwefelsäure auf Hydroxid- und Amino-Gruppen. Der Sulfat-Rest kann durch Sulfatasen abgespalten werden. Zu der Phase II des Fremdstoffmetabolismus zählen auch die Methylierung mittels Methyltransferasen sowie die Konjugation mit Glutathion durch Glutathion-S-Transferasen. (Estler and Ahlemeyer 2000)

3.2.1.1 Exkretion der Fremdstoffe

Die Ausscheidung über die Niere (renal) mit dem Harn ist die wichtigste Art der Exkretion. Als weiteres wichtiges Ausscheidungsorgan gilt die Leber. Fremdstoffe, die ausreichende Molmasse und Polarität besitzen, werden mit der Galle (biliär) in den Darm abgegeben. Daneben spielt die Abatmung über die Lunge nur bei Stoffen mit entsprechend hohem Dampfdruck eine Rolle. Die Sekrete von Speichel-, Milch-, Tränen- und Schweißdrüsen können ebenfalls Fremdstoffe enthalten. Die Niere sorgt für die Aufrechterhaltung von Os-

molalität und Flüssigkeitsvolumen bei größtmöglicher Unabhängigkeit von Wasser und Kochsalzaufnahme. Sie verfügt über einen außerordentlich wirksamen Mechanismus zur Rückgewinnung von Salzen, Wasser, Zuckern und Aminosäuren. Gleichzeitig werden Produkte des Intermediärstoffwechsels, wie Harnstoff und Harnsäure, abgegeben. Zunächst findet eine Filtration des Plasmas in den Glomeruli der Nierenrinde statt. Sie sind ein wichtiger morphologischer Bestandteil der Nierenkörperchen und für die Ultrafiltration des Primärharns verantwortlich. Das Filtrat enthält alle im Plasma gelösten Stoffe mit niedriger Molmasse. Zelluläre Bestandteile, Plasmaproteine und an Plasmaproteine gebundene Anteile von Fremdstoffen werden zurückgehalten. In der nächsten Passage der Niere, der proximalen Tubuli, wird der Primärharn auf 40 % des Ausgangsvolumens aufkonzentriert. Dadurch entsteht ein Konzentrationsgefälle in Richtung der Gefäße. Das Epithel der Tubuli fungiert als Diffusionsbarriere und kann nur von ausreichend lipophilen Stoffen passiert werden. Für die Rückgewinnung von Glucose, Aminosäuren und anderen wertvollen Plasmabestandteilen gibt es spezifische Transportmechanismen. Andere wasserlösliche Stoffe und Ionen werden dagegen zurückgehalten. Lipoidlösliche Stoffe können bedingt durch den Konzentrationsgradienten mit passiver Diffusion wieder resorbiert werden. Eine endgültige Ausscheidung dieser resorbierten Wirkstoffe kann in der Regel erst nach Umwandlung in besser wasserlösliche Metaboliten erfolgen. Die Ausscheidung über die Galle (biliär) spielt jedoch auch bei der Exkretion von Fremdstoffen eine Rolle, nicht nur bei der Fettverdauung. Die Fremdstoffe müssen eine bestimmte Molekülgröße (500 bis 700 g/mol) aufweisen sowie eine ausreichende Polarität, um eine Anreicherung in der Galle zu bewirken. Die Polarität und die Molekülgröße werden erreicht, wenn der Fremdstoff beide Phasen durchlaufen hat. Mit der Gallenflüssigkeit gelangen die Metaboliten der Wirkstoffe schließlich in den Darm, von wo aus sie wieder resorbiert werden können. Notwendig hierfür ist eine durch Bakterien der Darmflora durchgeführte Hydrolyse der Glucuronid-Konjugate durch bakterielle β -Glucuronidase. Es entsteht ein enterohepatischer Kreislauf, der bei der Medikation eines Patienten stets überwachtungspflichtig ist, um damit eine Überdosierung zu vermeiden bzw. ein pharmakologisches Wirkpotenzial der Metaboliten zu berücksichtigen. (Forth 2001)

3.2.2 Wirkungsweise und Kinetik der Antipsychotika

Eine der therapeutisch wichtigsten Gruppen der Psychopharmaka stellen die Antipsychotika dar, die vorwiegend dämpfend auf psychische Funktionen wirken. Dies äußert sich durch die Verminderung der psychomotorischen Aktivität sowie eine indifferente Betrachtung der Umwelt. Der Wirkmechanismus der Antipsychotika beruht auf dem Eingriff in die synaptische Erregungsübertragung. Hauptsächlich fungieren sie als Antagonisten für Dopamin-Rezeptoren insbesondere der Dopamin D_2 -Rezeptoren. Die resultierende Beeinflussung des dopaminergen Transmittersystems erzeugt eine antischizophrene Wirkung (Estler and Ahlemeyer 2000).

Die untersuchten atypische Antipsychotika waren Clozapin und Olanzapin als trizyklische Dibenzodiazepin-Derivate und Risperidon als Benzisoxazol-Derivat. Trizyklische Antipsy-

chotika werden enteral schnell resorbiert und liegen anschließend zu über 90 % an Plasmaproteine gebunden im Patienten vor. Die bis an den Wirkungsort gelangende Menge ist jedoch sehr gering, da bereits während der Leberpassage durch den sog. First-Pass-Effect ein großer Teil der Wirkstoffe metabolisiert und dadurch inaktiviert werden kann. Infolge dessen liegt die gemessene Verfügbarkeit je nach Wirkstoff lediglich bei 20 bis 60 %, vorausgesetzt, es werden keine pharmakologischen aktiven Metaboliten gebildet. Der Abbau lässt sich über die Desalkylierung, Oxidation am Schwefel- oder Stickstoffatom, am Ringsystem oder an der Seitenkette formulieren (vgl. Abschnitt 3.2.3.).

Die Halbwertszeit für die Elimination beträgt 12 - 51 Stunden, wobei der Wirkspiegel von Patient zu Patient interindividuell variiert und daher überwacht werden muss. Während bei Rauchern durch eine stärker ausgebildete Enzyminduktion zur Entgiftung mit einer schneller ablaufenden Metabolisierung von pharmazeutischen Wirkstoffen gerechnet werden muss (Chiu, Lu et al. 2004), zeigen Patienten über 60 Jahren dem gegenüber verringerte Metabolisierungsraten. Vereinzelt muss mit starken Nebenwirkungen gerechnet werden, die für den Patienten jeden Alters sogar tödlich sein können: Agranulozytose-Risiko bei der Einnahme von Clozapin 0,8 % (Lammerting 2002). Die Kinetik der Butyrophenone entspricht weitestgehend dem der trizyklischen Antipsychotika. Der First-Pass-Effect ist jedoch geringer, weshalb sich die terminale Halbwertszeit der Wirkstoffgruppe erhöht. Die Bioverfügbarkeit liegt nur bei ca. 30 %, da die Blut-Hirnschranke nur zu geringen Anteilen überwunden wird und sich so eine Konzentration an der Hypophyse ausbildet. Der erste Metabolisierungsschritt besteht aus der Reduktion zum Alkohol oder direkter Glucuronidierung der Carbonylgruppe. Während die Reduktion zum reduzierten Haloperidol reversibel ist. Die gebildeten Glucuronid-Konjugate können durch β -Glucuronidase, die in Bakterien der Darmflora zur Verfügung steht, wieder zum Wirkstoff rücktransformiert werden. Auf diese Weise ist über die enterohepatische Zirkulation eine Wiederaufnahme von ehemals metabolisiertem Wirkstoff in den Blutkreislauf des Patienten möglich (Forth 2001). Dagegen haben Untersuchungen von Kudo and Ishizaki (1999) gezeigt, dass ein Haloperidol-Glucuronid gegenüber β -Glucuronidase resistent ist, da es in höchsten Konzentrationen im Patienten analysiert werden konnte. Die übrigen Metaboliten waren pharmakologisch inaktiv.

3.2.2.1 Phenothiazin-Derivate

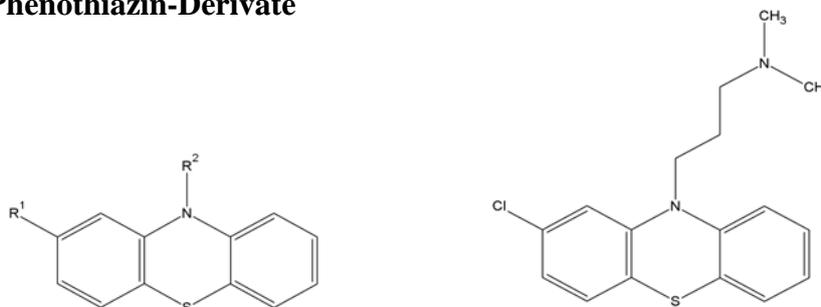


Abbildung 7: Phenothiazin-Grundgerüst und Chlorpromazin

Das Phenothiazin ist eine trizyklische Verbindung, deren mittlerer Ring als Heterozyklus ein Stickstoff- und ein Schwefelatom trägt. Die Einführung einer basischen Seitenkette am Ringstickstoff führte 1950 zur Synthese des ersten Antipsychotikums, dem Chlorpromazin. Mit diesem Wirkstoff begann die Zeit der modernen Psychopharmaka-Therapie.

Phenothiazin-Derivate gliedern sich in drei Strukturkomponenten: Einem Ringgerüst, einer Kohlenstoffkette sowie einer Aminogruppe. Sie unterscheiden sich sowohl in ihrer Wirkungsweise als auch in ihrer Wirkungsart. Wird z. B. die Aminogruppe abgewandelt durch Einführung eines *N*-substituierten Piperazinrings, tritt eine erhöhte neuroleptische Wirkung ein. Zeigt das Derivat eine Variation in der Kohlenstoffkette, (z. B. die Einführung eines Piperidinsubstituenten), wobei der Abstand zwischen dem Ringsystem und der Aminogruppe erhalten bleibt, verschiebt sich das Wirkungsspektrum zur antidepressiven Komponente hin. Erfolgt eine Substitution am Ringgerüst, hat dies eine Änderung der Bioreaktivität zur Folge. Eine Verringerung der Bioreaktivität wird durch Substituenten hervorgerufen und vermindert so die Redoxaktivität des Tricyclus (z. B. CF_3), was in diesem Fall eine Erhöhung der neuroleptischen Potenz bedeutet (Mutschler 2001). Eine Substitution mit $-\text{O}-\text{CH}_3$ bzw. $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ erhöht die Bioreaktivität, die wiederum eine Senkung der Wirksamkeit bedingt (Roth and Fenner 1994). Phenothiazin-Derivate zeichnen sich durch eine schnelle und fast vollständige enterale Resorption aus. Sie sind aufgrund des hydrophoben Ringsystems und der Seitenkette mit dem protonierbaren Stickstoff amphiphil (Lüllmann and Mohr 1999). Als Vertreter der Phenothiazin-Derivate wurde Perazin zur Untersuchung ausgewählt:

Perazin

($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{S}$)

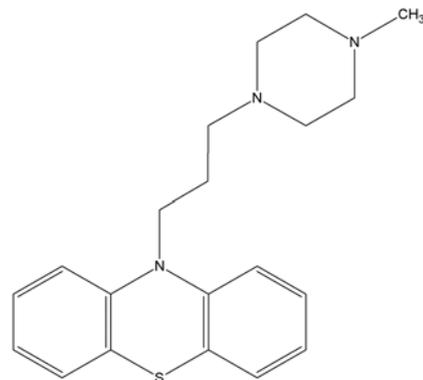
Eigenschaften:

M_r [g/mol]: 339,49

pKs: $8,22 \pm 0,42$ most basic

CAS-NR.: 84-97-9

Bildung eines aktiven Metabolit mit reduzierter Aktivität bekannt. (Breyer 1971; Berthold and Böhm 2003)



Perazin ist ein Phenothiazin-Derivat und gehört zu den schwach wirksamen typischen Neuroleptika. Es wird gegen endogene Psychosen, schizophrene Restsymptome, psychosomatische vegetative Störungen verabreicht (Hunnius and Ammon 2004).

Abbildung 8: Wirkstoffeigenschaften Perazin

3.2.2.2 Thioxanthen-Derivate

Bei den Thioxanthen-Derivaten ist im Unterschied zu den Phenothiazinen die basisch substituierte Seitenkette am Ringgerüst über eine C-C Doppelbindung ausgebildet. Der Ringstickstoff ist aus diesem Grund durch einen Kohlenstoff ersetzt.

Ähnlich zu den strukturverwandten Phenothiazinen, bewirkt auch hier eine Variation in der Seitenkette eine unterschiedliche Wirkstärke. Alle hiervon abgeleiteten Wirkstoffe entsprechen in ihrer Potenz jeweils den Phenothiazin-Derivaten mit identischer Seitenkette. Sie besitzen im Vergleich zu Chlorpromazin ein etwas verändertes Wirkungsspektrum bei etwa gleicher Wirkstärke. So erzielen sie eine stimmungsaufhellende Wirkung und sind gleichzeitig weniger dämpfend (Lüllmann and Mohr 1999).

Chlorprothixen

(C₁₈H₁₈ClNS)

Eigenschaften:

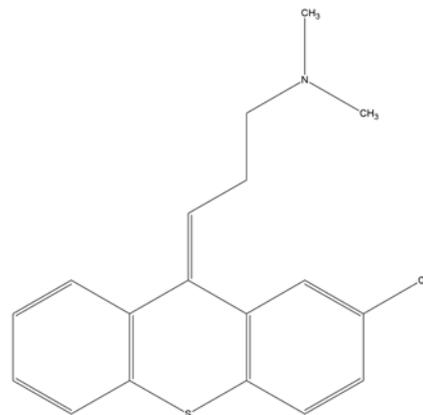
M_r [g/mol]: 315,86

pKs: 9,05 ± 0,28 most basic

CAS-NR.: 113-59-7

Keine aktiven Metaboliten.
(Schneider and Richling 2006)

Chlorprothixen ist ein Thioxanthenderivat mit schwacher neuroleptischer und zusätzlich antidepressiver Wirkung. Das Behandlungsspektrum reicht von der Dämpfung psychomotorischer Unruhe- und Erregungszustände bis zur Schlafförderung bei Erkrankungen wie Schizophrenie oder Alkoholpsychosen. (Hunnius and Ammon 2004)



Zuclopenthixol

(C₂₂H₂₅ClN₂OS)

Eigenschaften:

M_r [g/mol]: 400,99

pKs: 6,49 ± 0,70 most basic

pKs: 14,96 ± 0,10 most acidic

CAS-NR.: 982-24-1

Keine aktiven Metaboliten. (Schneider 1998)

Zuclopenthixol wird als mittelstark wirkendes Antipsychotikum gegen Psychosen mit Agitiertheit und Wahnbildung, Schizophrenie, Manie und Delirium tremens verabreicht. (Hunnius and Ammon 2004)

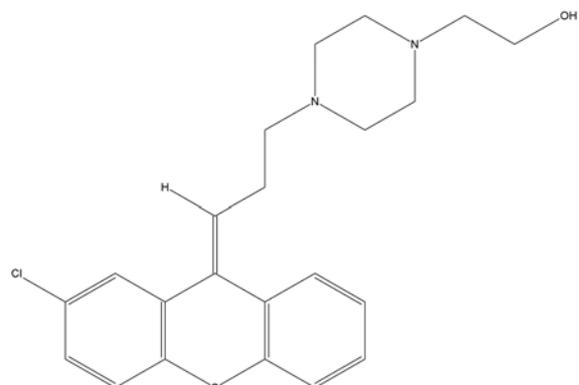


Abbildung 9: Wirkstoffeigenschaften Chlorprothixen und Zuclopenthixol

3.2.2.3 Butyrophenon-Derivate

Haloperidol

(C₂₁H₂₃ClFNO₂)

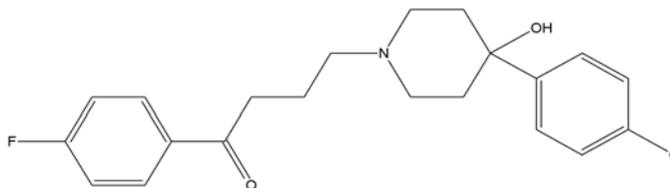
Eigenschaften:

M_r [g/mol]: 375,88

pKs: 8,25 ± 0,40 most basic

pKs: 13,85 ± 0,20 most acidic

CAS-NR.: 52-86-8



Ein pharmakologisch aktiver Metabolit bekannt.
(Brockmeier 2006)

Haloperidol ist ein Butyrophenon-Derivat mit sehr starkem Wirkungspotenzial. Das Behandlungsspektrum umfasst akute psychotische Wahn-, Denk- und Ich-Störungen und chronisch verlaufende endogene und exogene Psychosen. (Mutschler 2001)

Benperidol

(C₂₂H₂₄FN₃O₂)

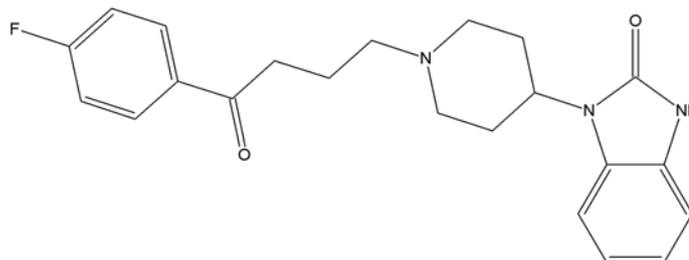
Eigenschaften:

M_r [g/mol]: 381,45

pKs: 9,09 ± 0,40 most basic

pKs: 12,04 ± 0,30 most acidic

CAS-NR.: 2062-84-2



Entstehende Metaboliten sind pharmakologisch
unbedeutend. (Benkert and Hippus 2007)

Benperidol wird gegen Erregungszustände verabreicht, wenn Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises, Alterspsychosen oder Manien vorliegen. (Hunnius and Ammon 2004)

Pipamperon

(C₂₁H₃₀FN₃O₂)

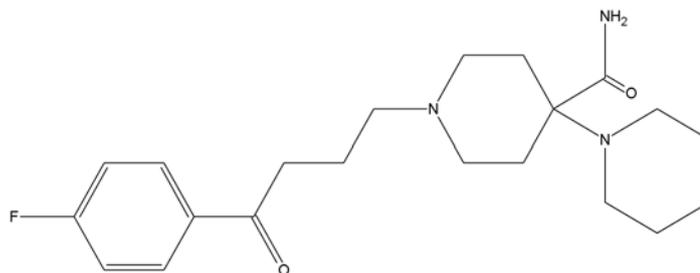
Eigenschaften:

M_r [g/mol]: 375,48

pKs: 8,38 ± 0,40 most basic

pKs: 16,20 ± 0,20 most acidic

CAS-NR.: 1893-33-0



Kein pharmakologisch aktiver Metabolit bekannt.
(Berthold and Böhm 2003)

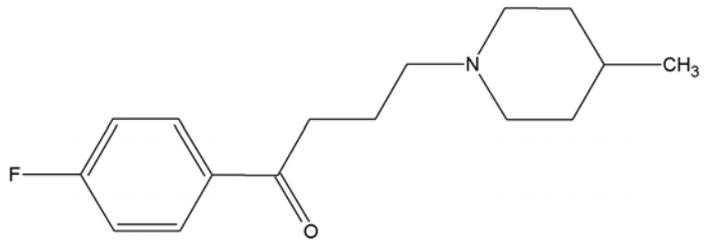
Pipamperon wird bei schizophrenen Psychosen, Stimmungsstabilität und zur Förderung der Schlafbereitschaft eingesetzt. Bei Kindern findet es bei der Behandlung von Störungen, bedingt durch Hirnschäden, Anwendung. In der Geriatrie wird es bei Verhaltens- und Schlafstörungen eingesetzt. (Hunnius and Ammon 2004)

Abbildung 10: Wirkstoffeigenschaften Haloperidol, Benperidol und Pipamperon

Melperon**(C₁₆H₂₂FNO)****Eigenschaften:**M_r [g/mol]: 263,37pK_s: 9,51 ± 0,40 most basic

CAS-NR.: 3575-80-2

Die Metaboliten können eine schwache pharmakologische Aktivität besitzen. (Abdolvahab-Emminger 2004)



Melperon ist ein Butyrophenon-Derivat und besitzt eine schwach wirkende atypisch niedrige antipsychotische Wirkpotenz. Es wird gegen psychomotorische Unruhe, Verwirrheitszustände, Schlafstörungen, Erregungszustände bei Psychosen und Alkoholismus verabreicht. (Hunnius and Ammon 2004)

Abbildung 11: Wirkstoffeigenschaften Melperon

Die Grundstruktur der Butyrophenon-Derivate beruht auf der γ -Aminobuttersäure mit einer Fluorphenylsubstitution am C₁-Atom und einem zyklisierten Amin (Piperidin) am C₄-Atom. Mit Ausnahme von Pipamperon und Melperon zählen die Butyrophenon-Derivate Haloperidol und Benperidol zu den stärksten Antipsychotika, die bisher bis zur Marktreife gelangten. Die hohe neuroleptische Wirkpotenz geht jedoch mit starken extrapyramidalmotorischen Störungssymptomen einher. Nur bei Melperon und Pipamperon ist der dafür verantwortlich gemachte Dopaminantagonismus dieser Wirkstoffgruppe vergleichsweise schwach, während hier eine erhöhte antiadrenerge und antiserotonerge Wirkung vorliegt. Die Butyrophenone stellen als Wirkstoffgruppe die potentesten Antipsychotika mit besonderer Wirkung gegen Halluzinationen und Schizophrenie dar. (Estler and Ahlemeyer 2000)

3.2.2.4 Atypische Antipsychotika

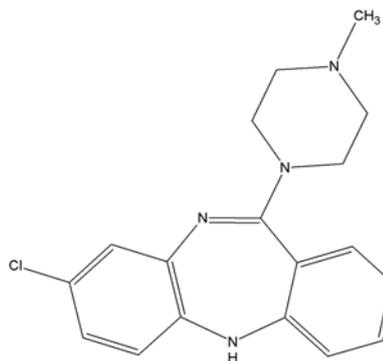
Atypische Antipsychotika haben im Vergleich zu trizyklischen Antipsychotika sowie den Butyrophenon-Derivaten entweder keine oder wesentlich schwächere extrapyramidalmotorische Begleiterscheinungen. Ihre gleichzeitig hinreichend hohe antipsychotische Wirkung machen sie für den Einsatz bei therapieresistenten Patienten, Unverträglichkeit konventioneller Wirkstoffe oder chronischen Beschwerdebildern zu Mitteln der Wahl. Allerdings besitzen sie durchaus letale Nebenwirkungen, z. B.: Agranulozytose (Clozapin), extreme Gewichtszunahme und Diabetes (Olanzapin). Die untersuchte Gruppe der atypischen Antipsychotika bilden Clozapin, Olanzapin und Risperidon. Der Vorteil dieser Wirkstoffe liegt darin, dass es kaum extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen bei gleichzeitig guter antipsychotischer Wirkung hervorruft und in vielen Fällen wirkt, bei denen mit typischen Antipsychotika kein ausreichender Effekt zu erzielen ist (Therapieresistenz). (Arzneimittelverzeichnis 1998; Mutschler 2001)

Clozapin $(C_{18}H_{19}ClN_4)$ **Eigenschaften:** M_r [g/mol]: 326,83pKs: $7,14 \pm 0,42$ most basic

CAS-NR.: 5786-21-0

Bildung von vier pharmakologisch aktiven Metaboliten.
(Lammerting 2002)

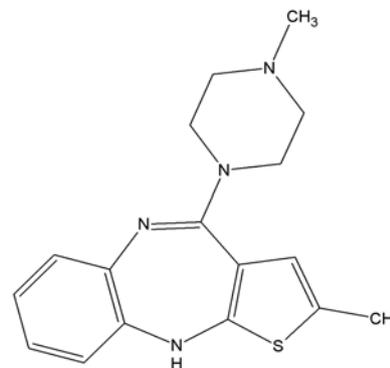
Clozapin wird gegen psychomotorische Unruhe, Schlafstörungen, Aggressivität verabreicht. (Hunnus and Ammon 2004)

**Olanzapin** $(C_{17}H_{20}N_4S)$ **Eigenschaften:** M_r [g/mol]: 312,44pKs: $7,77 \pm 0,20$ most basic

CAS-NR.: 132539-06-1

Keine pharmakologisch aktiven Metaboliten bekannt.
(Caccia 2000)

Olanzapin wird gegen Schizophrenie, psychomotorische Unruhe, Schlafstörungen und Aggressivität eingesetzt. (Hunnus and Ammon 2004)

**Risperidon** $(C_{23}H_{27}FN_4O_2)$ **Eigenschaften:** M_r [g/mol]: 410,49pKs: $7,89 \pm 0,40$ most basic

CAS-NR.: 106266-06-2

Ein pharmakologisch hoch aktiver Metabolit ist bekannt.
(Castberg and Spigset 2005; Frölich 2006)

Risperidon wird als Psychopharmakon und Antipsychotikum bei chronischen schizophrenen Psychosen verabreicht, wenn andere Wirkstoffe versagen. (Hunnus and Ammon 2004)

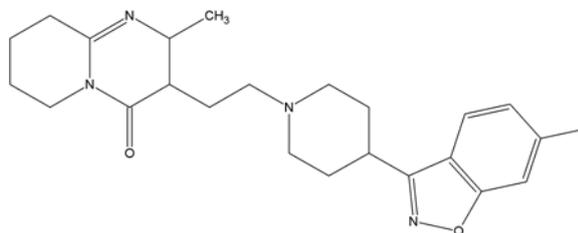


Abbildung 12: Wirkstoffeigenschaften Clozapin, Olanzapin und Risperidon

3.2.3 Metabolisierung der Antipsychotika

Alle Antipsychotika zeichnen sich durch eine schnelle enterale Resorption aus. Nach der Resorption gelangt der Wirkstoff mit dem Blut in die Pfortader, durchläuft eine erste Leberpassage, und unterliegt dort teilweise der Biotransformation der Phase I (oder II), dem sog. First-Pass-Effect. Für jeden einzelnen Wirkstoff wird eine charakteristische Menge der eingenommenen Dosis vorab metabolisiert, wodurch dieser Anteil meist eine Reduzierung des Wirkpotenzials erfährt (Ausnahme bei 9-Hydroxy-Risperidon). Im Blut werden über 90 % der in dieser Arbeit untersuchten Wirkstoffe an Plasmaproteine gebunden (z. B. Haloperidol > 92 %) mit Ausnahme von Melperon (ca. 50 %). Die ins Gehirn gelangende Menge ist vergleichsweise gering, da nur ein Teil in unveränderter Form bzw. nicht inaktivierter Form die posthepatische Zirkulation erreicht. Die Plasmahalbwertszeiten schwanken zwischen 12 und 24 h für trizyklische Antipsychotika und etwas höher für Butyrophenon-Derivate, da hier der First-Pass-Effect weniger stark ausgeprägt ist. Insgesamt liegen die Bioverfügbarkeiten nach der Darm- und ersten Leberpassage zwischen 20 und 60 %. (Forth 2001)

3.2.3.1 Trizyklische Antipsychotika und trizyklische Atypika

Trizyklische Antipsychotika wie die hier dargestellten Phenothiazin- und Thioxanthen-Derivate werden intensiv hepatisch metabolisiert. Hauptsächlich werden konjugierte Metaboliten renal und anteilig gering biliär ausgeschieden. Die Metabolisierungsreaktionen der Phase I erfolgen enzymatisch durch Oxidoreduktasen der Cytochrom-P450-Enzyme als N-Desmethylierung bzw. Seitenketten-N-Desalkylierung, Sulf- oder N-Oxidation und Ringhydroxylierung (Estler and Ahlemeyer 2000). Mögliche Angriffspunkte der Phase I-Reaktion sind in Abbildung 13 dargestellt.

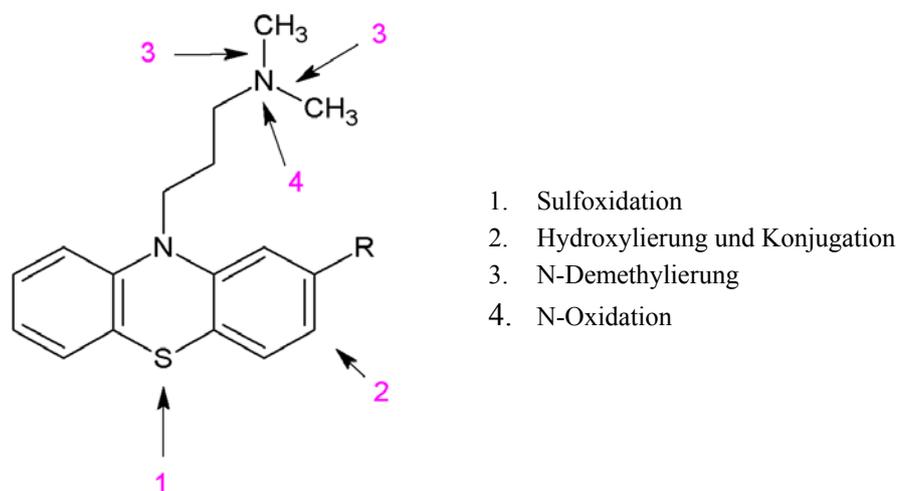


Abbildung 13: Metabolisierung von trizyklischen Antipsychotika (Promazin)

Die Metabolisierungsreaktionen der Phase I bringen Metabolite mit unterschiedlichem pharmakologischem Wirkpotenzial hervor. Beispielsweise verfügen N-demethylierte und ringhydroxylierte Metabolite über 20 bis 70 % der Rezeptoraffinität des Wirkstoffes. Sulfoxide sind dagegen pharmakologisch inaktiv. (Roth and Fenner 1994).

In der Praxis zeigt sich innerhalb und außerhalb des Patienten ein unterscheidbares Verteilungsmuster. Während innerhalb des Patienten (Plasma) mehrheitlich unkonjugierte Metabolite vorliegen, dominieren stets konjugierte Metaboliten im Urin und Faeces. Die Verteilung von Metaboliten und Wirkstoff in Umweltkompartimenten ist dagegen stark von der Geschwindigkeit des Patientenmetabolismus wie auch von der Möglichkeit weiterer Abbauschritte durch Mikroorganismen abhängig. Die möglichen Metabolisierungspfade sind in der folgenden Abbildung 14 am Beispiel des Chlorpromazins dargestellt:

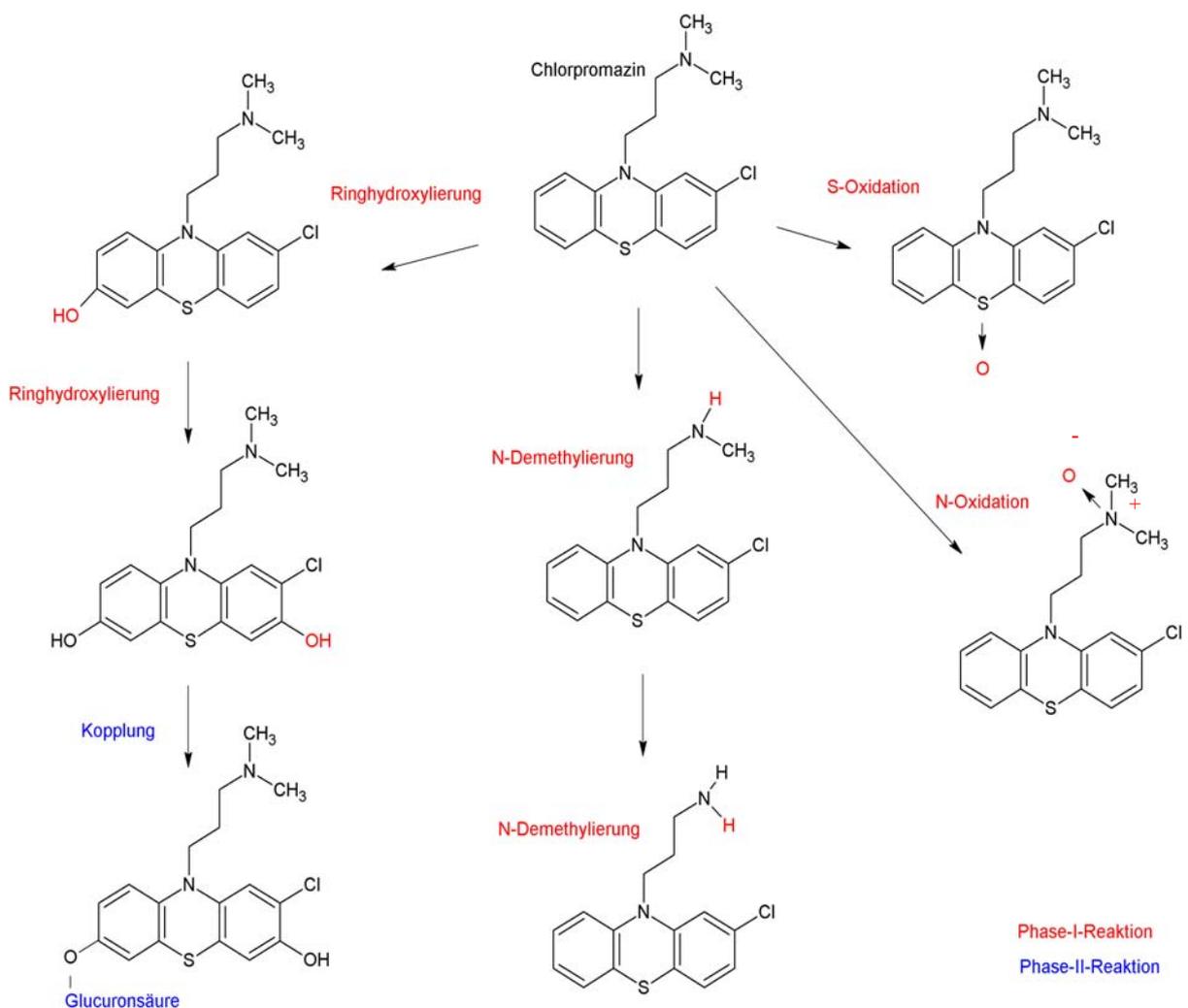


Abbildung 14: Metabolisierungspfade des Chlorpromazins

Für das Thioxanthenderivat Zuclopenthixol wurde in der folgenden Abbildung 15 die Metabolisierungspfade aus der Fachliteratur recherchiert und grafisch nach Hansen and Hansen (1994) bearbeitet:

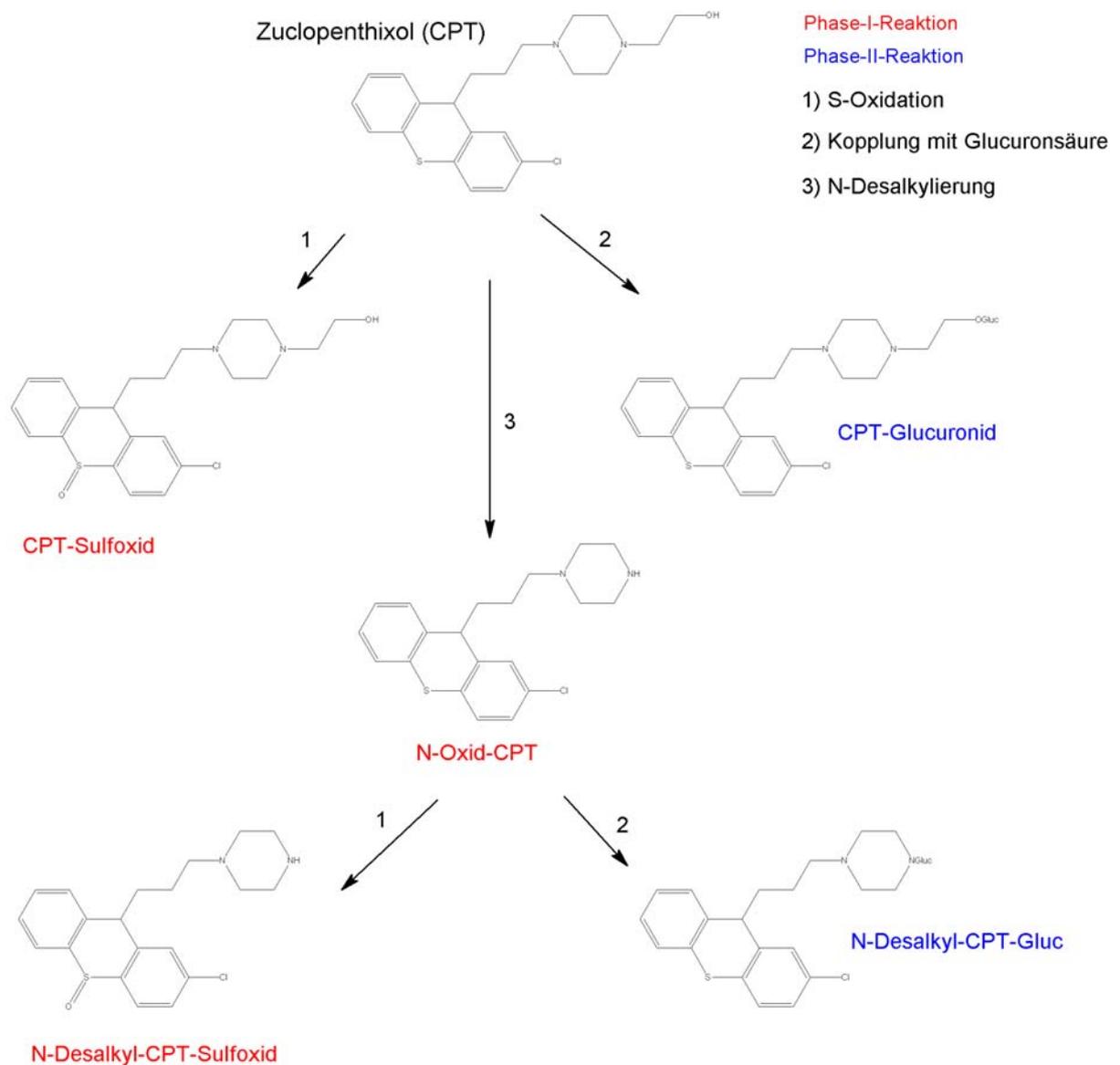


Abbildung 15: Metabolisierungspfade für Zuclopenthixol

Sämtliche Metaboliten des Zuclopenthixols sind pharmakologisch inaktiv und werden hauptsächlich über den Faeces ausgeschieden (90 %), 10 % renal. Als Wirkstoff verlassen den Patienten 0,1 % der eingenommen Dosis über den Urin. Zuclopenthixol wird im Patienten zu Zuclopenthixol-Glucuronid, Zuclopenthixolsulfoxid, dem am Piperazinring desalkylierten Zuclopenthixol und dem entsprechenden Sulfoxid metabolisiert. Der Hauptmetabolit im Patienten ist das N-desalkylierte Zuclopenthixol. Ob das Zuclopenthixol-Glucuronid gegen β -Glucuronidase resistent ist, konnte nicht geklärt werden. Die Metabolisierungsreaktionen für typische trizyklische Antipsychotika aus Abbildung 16 können in allen Variationen auf die atypischen Antipsychotika Clozapin (Pirmohamed, Williams et al. 1995; Breyer-Pfaff

and Wachsmuth 2001; Schaber, Wiatr et al. 2001; van Leeuwen, Blankert et al. 2005) und Olanzapin (Kassahun, Mattiuz et al. 1997; Kassahun, Mattiuz et al. 1998; Caccia 2000) angewendet werden, da sie strukturell sehr ähnlich sind (vgl. Abbildungen 16 (Breyer-Pfaff and Wachsmuth 2001) für Clozapin bzw. 17 (Kassahun, Mattiuz et al. 1997) für Olanzapin):

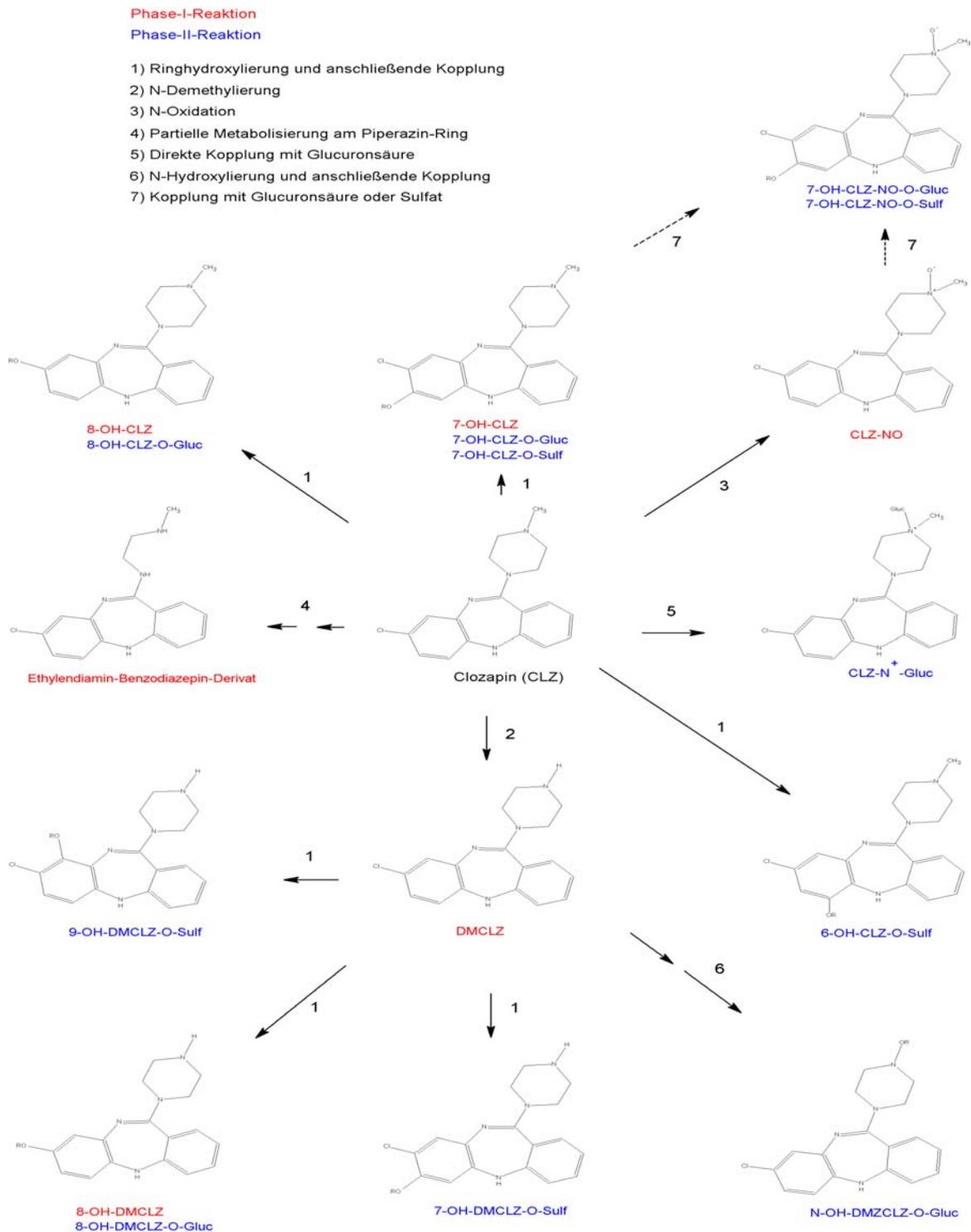


Abbildung 16: Metabolisierungspfade für Clozapin (R = Gluc (C₆H₉O₆); R = Sulf (SO₃H); Sonstige R = H)

Für Olanzapin wurden die folgenden Metabolisierungspfade in der Literatur gefunden und grafisch aufbereitet (Kassahun, Mattiuz et al. 1997):

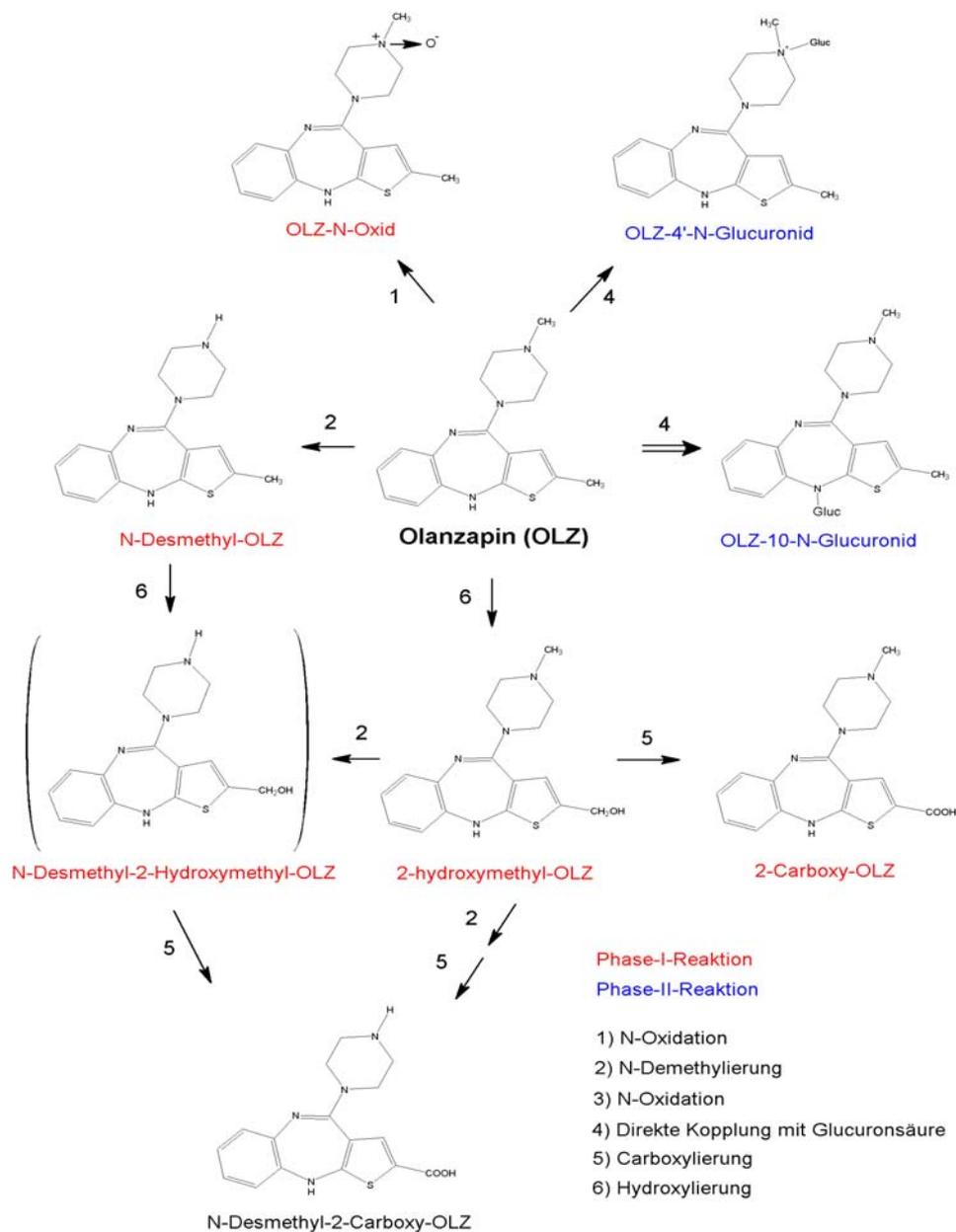


Abbildung 17: Metabolisierungspfade für Olanzapin

Clozapin und Olanzapin werden hauptsächlich als Glucuronid- bzw. Sulfat-Konjugate nach vorheriger Hydroxylierung, N-Demethylierung oder N-Oxidation ausgeschieden. Die dabei entstehenden Konjugate sind gegen Abbau durch bakterielle β -Glucuronidase stabil, solange es sich nicht um quaternäre N-Glucuronide des jeweiligen Wirkstoffs handelt (Kassahun, Mattiuz et al. 1998). Sekundäre wie tertiäre N-Glucuronide sind dagegen abspaltbar, wodurch als Produkt der Reaktion wieder der Wirkstoff vorliegen würde (Kassahun, Mattiuz et al. 1997).

Die in Abbildung 18 gezeigten Metabolisierungspfade für Clozapin sind bis auf das Clozapin- N^+ -Glucuronid (CLZ- N^+ -Gluc) nicht zum Wirkstoff rücktransformierbar. Falls jedoch CLZ- N^+ -Glucuronid durch β -Glucuronidase gespalten werden könnte, würde infolge dessen wieder der Wirkstoff vorliegen. In der folgenden Abbildung 18 werden neben dem CLZ- N^+ -Glucuronid zwei weitere Metaboliten gezeigt, die für eine Rücktransformation nicht infrage kommen (Breyer-Pfaff and Wachsmuth 2001). Diese 5-N-Konjugate sind im Urin von Patienten nur in sehr geringen Mengen (0,36 bis 1,3 % der Tagesdosis) enthalten, da sie bereits in leicht sauren pH- Bereichen instabil sind (Breyer-Pfaff and Wachsmuth 2001):

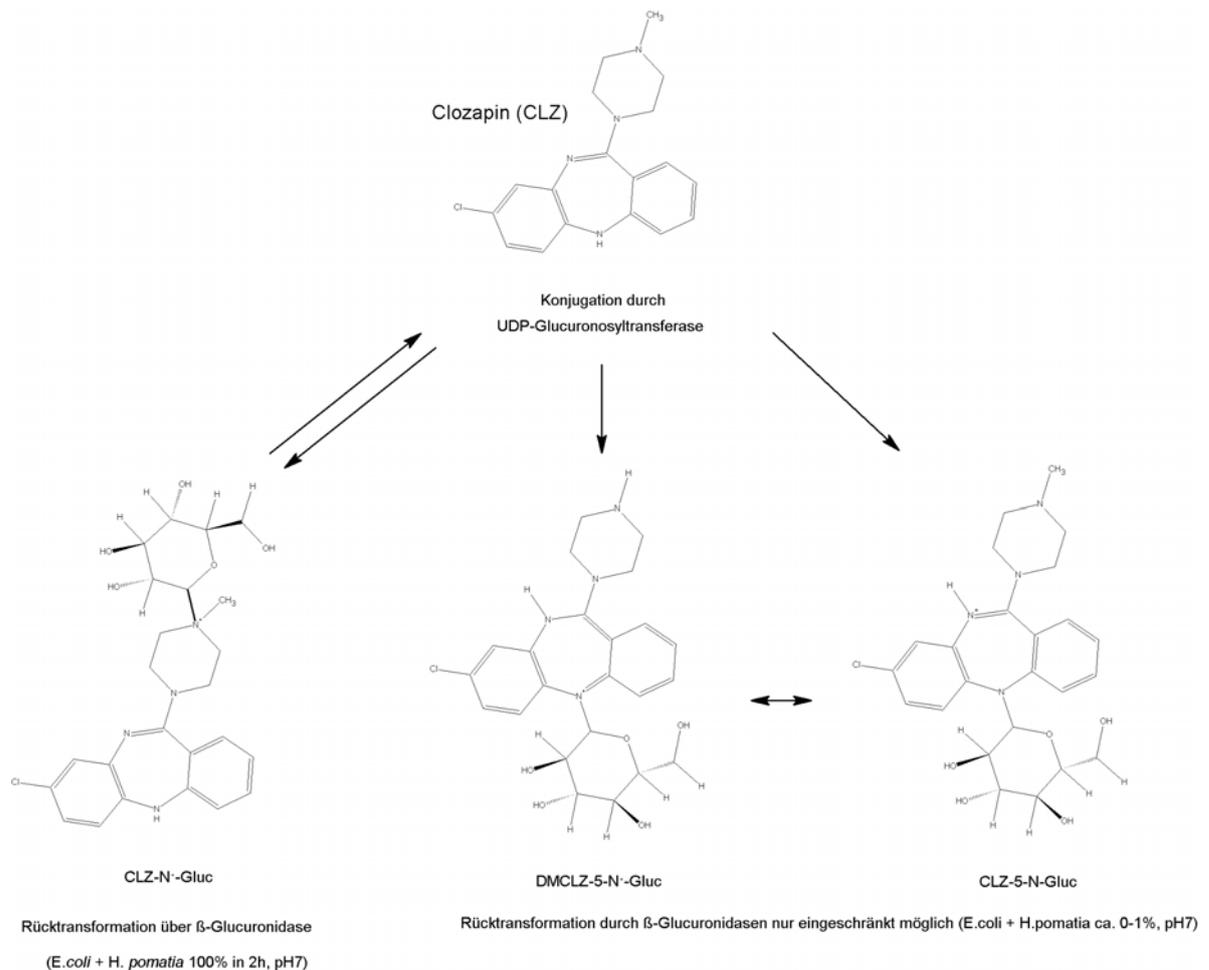


Abbildung 18: Glucuronid-Konjugate des Clozapins

Die gemessenen Halbwertszeiten dieser 5-N-Glucuronide betragen 190 Stunden bei pH 7 und 2 Stunden bei pH 4,5. Des Weiteren ist die Möglichkeit zur Rücktransformation der 5-N-Glucuronide durch β -Glucuronidasen praktisch nicht nachweisbar. Die Selektivität der β -Glucuronidasen für die „5-N-Position“ der konjugierten Glucuronsäure am Wirkstoff führt zu einer signifikanten Reduzierung der Rücktransformierbarkeit, während das CLZ- N^+ -Glucuronid (siehe Abbildung 19) vollständig hydrolysiert werden kann. Des Weiteren zeigt das rücktransformierbare Konjugate CLZ- N^+ -Glucuronid im Gegensatz zu den 5-N-Glucuroniden eine erhöhte Säurestabilität (Breyer-Pfaff and Wachsmuth 2001).

Die Substratspezifität von β -Glucuronidase und die differierende Säureinstabilität sind wichtige Informationen für die Einordnung von möglichen Überbefunden zwischen den verschiedenen Umweltkompartimenten. In der folgenden Abbildung 19 sind für Olanzapin zwei Konjugate dargestellt, die einer Rücktransformation bzw. chemischen Hydrolyse durch Säureinstabilität unterliegen könnten. Der in Klammern dargestellte Metabolit beruht auf einer Vermutung, wurde aber nicht identifiziert. Nach Kassahun, Mattiuz und Kollegen (1997) betragen die im Urin analysierten Metabolitmengen von für den Metabolit 10-N-Glucuronid 13 %, während der Wirkstoff Olanzapin mit 7 % ausgeschieden wird. Im Faeces sollen die Anteile von 10-N-Glucuronid bei 8 % und die des Olanzapins bei 2 % liegen. Die Werte beruhen auf der Tatsache, dass Olanzapin und seine Metaboliten hauptsächlich (2/3) über den Urin ausgeschieden werden, und nur zu etwa 1/3 über den Faeces. Das 4'-N-Glucuronid liegt Urin nur mit 2,1 % vor, da der GlucuronsäureRest sehr leicht vom Metabolit durch Hydrolyse abgespalten werden kann. Dagegen wurde beobachtet, dass das 5-N-Glucuronid des Clozapins, gleich dem strukturell ähnlichen 10-N-Glucuronid des Olanzapins, gegen Spaltung durch β -Glucuronidase resistent ist (vgl. Abbildung 18 und 19).

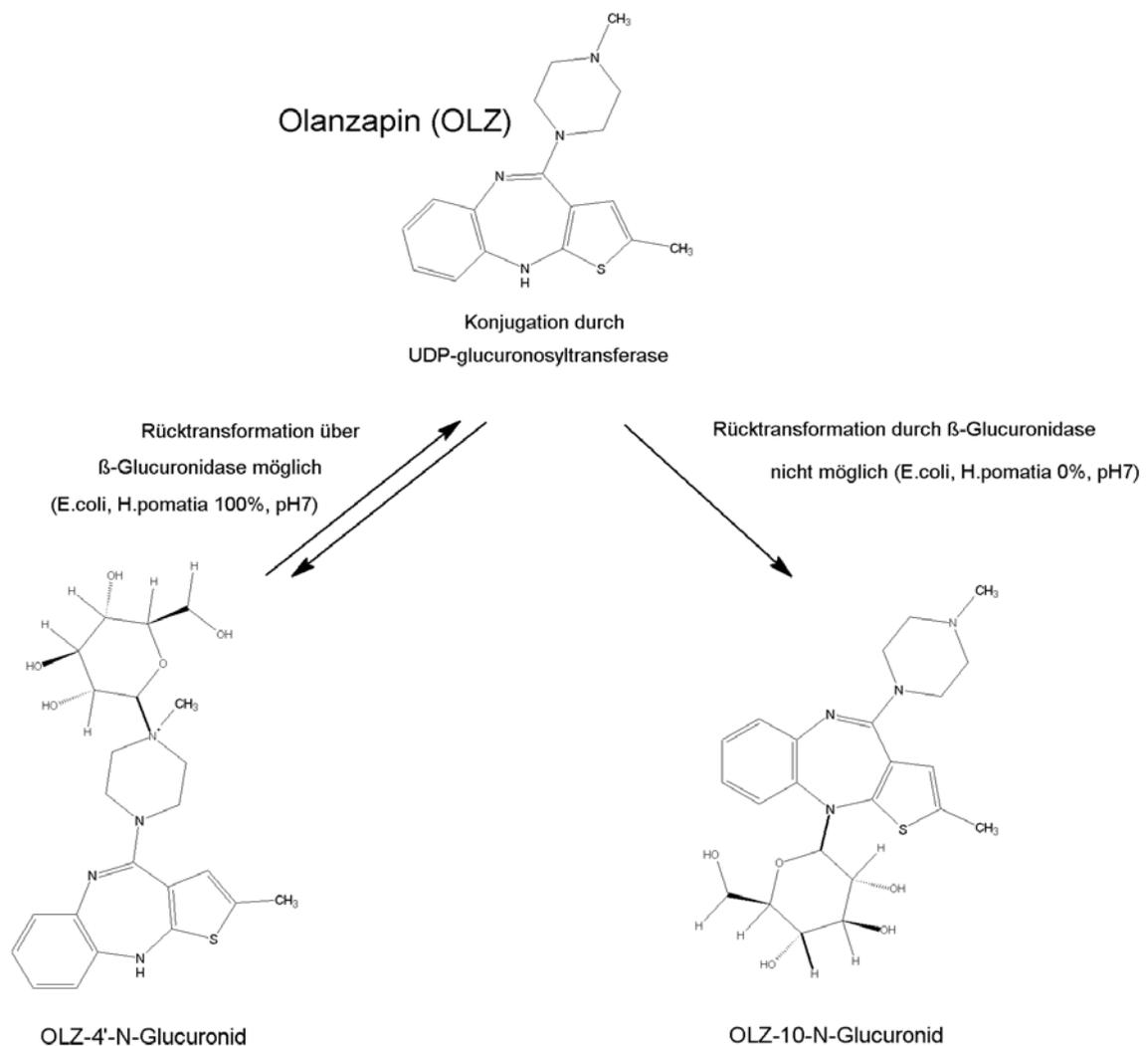


Abbildung 19: Glucuronid-Konjugate des Olanzapins

3.2.3.2 Butyrophenone und Risperidon

Butyrophenone unterliegen neben dem First-Pass-Effekt (meist durch direkte Glucuronidierung) einer umfangreichen Metabolisierung in der Leber. Metabolisiert werden sie vorrangig durch Oxidation am Stickstoff (Forth 2001). Melperon kann zur Fluoressigsäure metabolisiert werden (Estler and Ahlemeyer 2000).

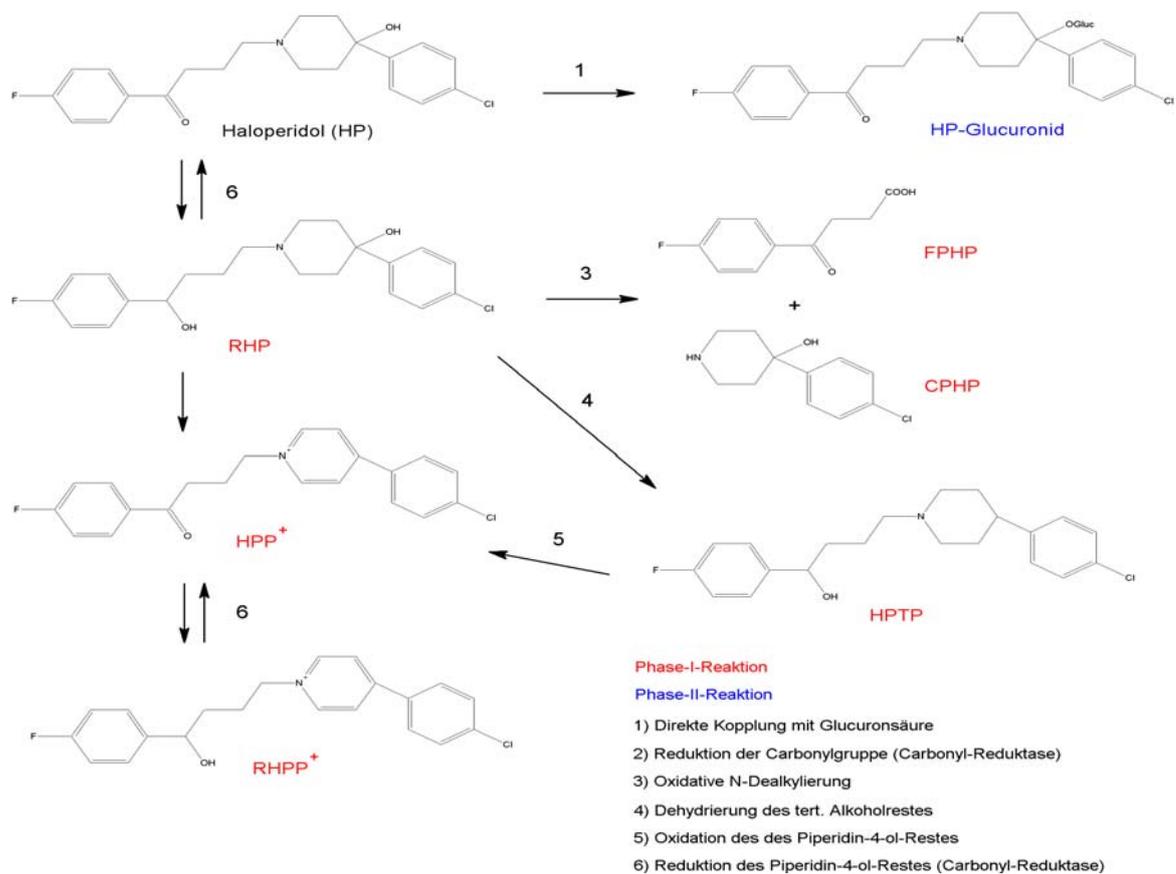


Abbildung 20: Metabolisierungspfade für Haloperidol

Als Beispiel für die vielfältigen Metabolisierungspfade wurde der Wirkstoff Haloperidol nach Kudo and Ishizaki (1999), Kalgutkar, Taylor et al. (2003) und Higashi, Kitahara und Kollegen (2006) dargestellt. Berthold and Böhm (2003) konnten zeigen, dass maximal 3 % der verabreichten Dosis als Wirkstoff renal und biliär ausgeschieden werden. Die Metaboliten Haloperidol-Glucuronid und reduziertes Haloperidol kommen für Rücktransaktionsreaktionen infrage. Es handelt sich hierbei um zwei Hauptmetaboliten im Patientenorganismus, wobei die ausgeschiedene Menge nur für das glucuronidierte Haloperidol mit 18 % angegeben wurde. Das Haloperidol-Glucuronid kann nach der Spaltung durch β -Glucuronidasen der Darmflora über den enterohepatischen Kreislauf als pharmakologisch voll aktiver Wirkstoff wieder in den Patientenorganismus aufgenommen werden (Kudo and Ishizaki 1999).

Legende zu Abbildung 20:

- Glucuronidierung des tertiären Alkohol-Restes (zeigt Resistenz gegen β -Glucuronidase Abbau (Kudo and Ishizaki 1999)).
- Reduzierung der Carbonylgruppe durch cytosolische Carbonylreduktase, zum reduzierten Haloperidol (RHP); Rück-Oxidation zum Haloperidol möglich.
- N-Desalkylierung zu 4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxypiperidin (CPHP) und 4-(4-Fluorophenyl)-4-hydroxybuttersäure (FPHP)
- Dehydrierung des tertiären Alkohol-Restes zum 4-(4-chlorophenyl)-1-[4-(4-fluorophenyl)-4-oxobutyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin (HPTP).
- Oxidation des Piperidin-4-ol-Restes des HP zum korrespondierenden 4-(4-Chlorophenyl)-1-[4-(4-fluorophenyl)-4-oxobutyl]-pyridinium (HPP⁺)-Metabolit, mit vermutlich neurotoxischem Potenzial (Kalgutkar, Taylor et al. 2003).
- Reduktion des Piperidin-4-ol-Restes zum reduzierten HPP⁺ zum korrespondierenden 4-(4-Chlorophenyl)-1-[4-(4-fluorophenyl)-4-hydroxybutyl]-Pyridinium (RHPP⁺).

Die Biotransformation des atypischen Antipsychotikums Risperidon mit struktureller Ähnlichkeit zu den Butyrophenon-Derivaten wird hauptsächlich über eine Hydroxylierungsreaktion in seinen Hauptmetabolit 9-Hydroxy-Risperidon überführt. Nur etwa 4 % der verabreichten Wirkstoffmenge werden als Wirkstoff vom Patienten renal bzw. biliär ausgeschieden (Mannens, Huang et al. 1993). Der Hauptmetabolit besitzt ein gleich hohes Wirkpotenzial, was aus einer äquivalenten Rezeptoraffinität bei gleichzeitig verlängerter Halbwertszeit resultiert. Aktuell wird das 9-Hydroxy-Risperidon auch als eigenständiges Präparat (Paliperidon) vermarktet. Keine der für Risperidon beschriebenen Metabolisierungsreaktionen führt zu rücktransformierbaren Metaboliten (Mannens, Huang et al. 1993; Meuldermans, Hendrickx et al. 1994).

Die verstärkt renale Ausscheidung von Risperidon erfolgt hauptsächlich metabolisiert (9-Hydroxy-Risperidon, 7-Hydroxy-Risperidon) meist unkonjugiert (ca. 78 % nach vollständiger Ausscheidung der verabreichten Dosis). Davon sind bis zu 5 % mit Glucuroniden oder Sulfaten konjugiert, die allerdings gegen bakterielle β -Glucuronidasen oder Arylsulfatasen keine Resistenz besitzen (Meuldermans, Hendrickx et al. 1994). Daraus folgt, dass trotz möglicher Rücktransformation zum Wirkstoff der Wiederaufnahmeeffekt durch den enterohepatischen Kreislauf unbedeutend ist. Des Weiteren ist die prozentuale Verteilung von Wirkstoff und Metaboliten sehr stark vom Patienten und dessen Stoffwechselaktivität abhängig. Bei schwach metabolisierenden Patienten wurden abgehende Wirkstoffmengen von bis zu 36 % gemessen (Mannens, Huang et al. 1993).

Biliär werden bei Patienten mit normaler Metabolisierungsrate ca. 16 % (nach vollständiger Ausscheidung der verabreichten Dosis) hauptsächlich nach einer alicyclischen Dihydroxylierungs- bzw. N-Desalkylierungsreaktion als pharmakologisch inaktivierte Metaboliten, analog zur N-Desalkylierungsreaktion des Haloperidols, als Nor-Metaboliten ausgeschieden:

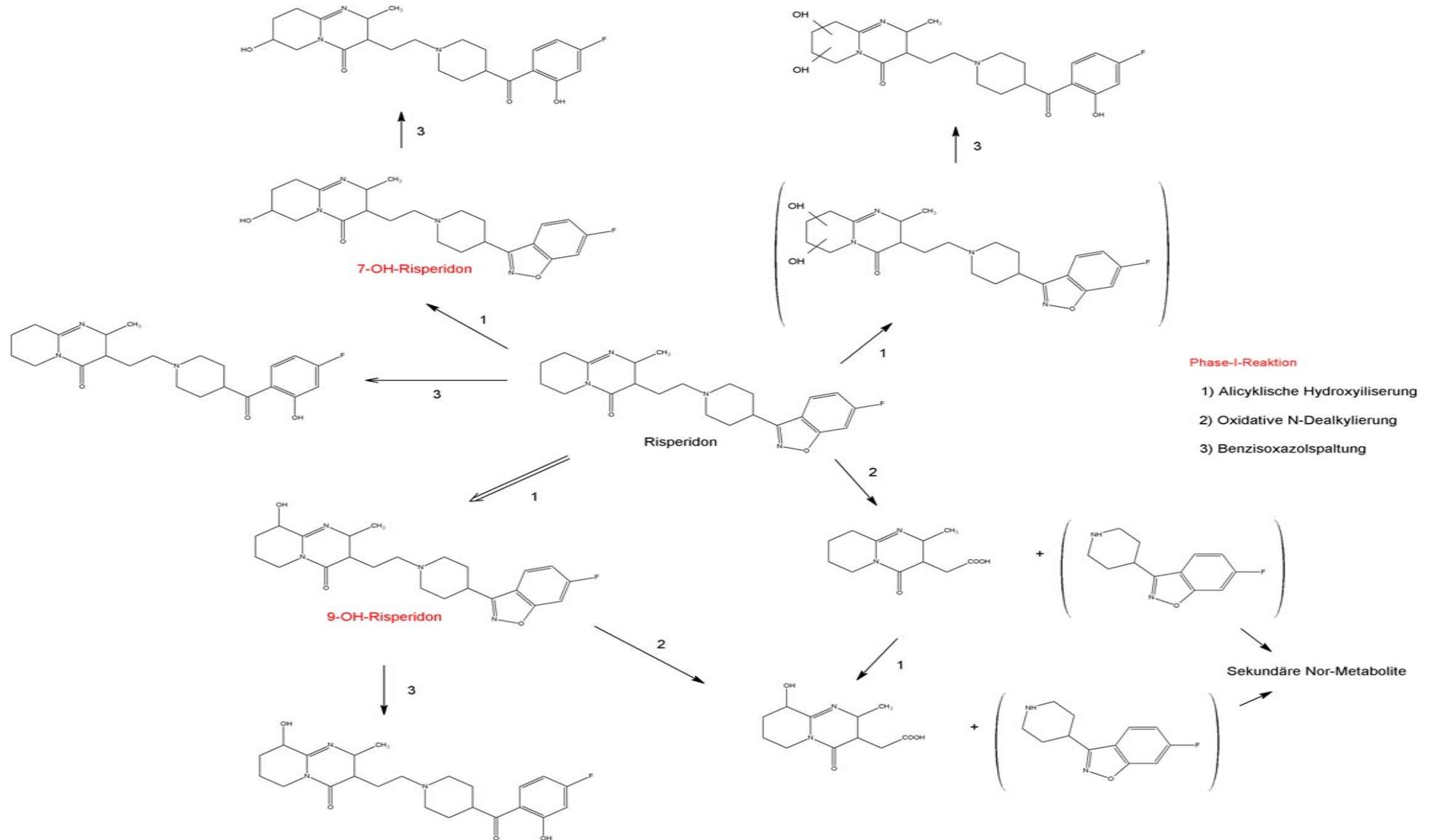


Abbildung 21: Metabolisierungspfade von Risperidon

3.2.4 Sulfamethoxazol als Indikator für Abwasserinfiltrationen

Der Wirkstoff Sulfamethoxazol wurde wegen seiner Anwendungsgebiete als Indikator für Abwasserinfiltration gewählt, da der Wirkstoff gegen Erkältungskrankheiten aller Art wie auch Blasenentzündung eingesetzt wird. Aus diesem Grund konnte im vorliegenden Fall von einer großen Häufigkeit der Verabreichung in Privathaushalten über das gesamte Kalenderjahr ausgegangen werden.

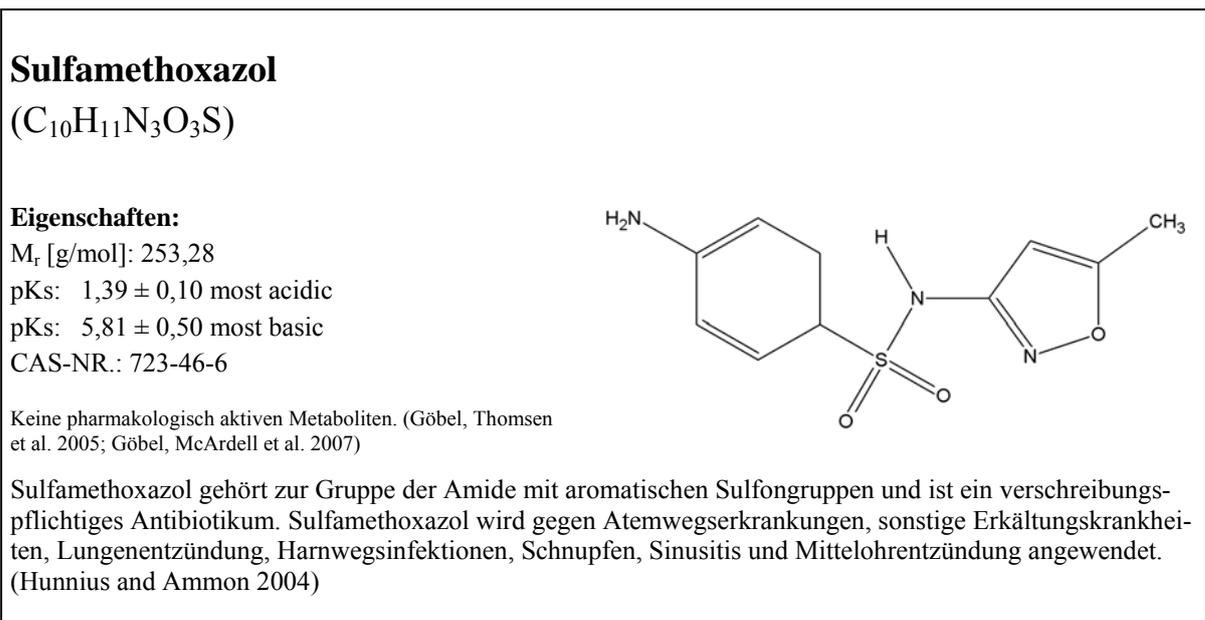


Abbildung 22: Wirkstoffeigenschaften Sulfamethoxazol

3.2.5 Wirkungsweise der Sulfonamide

Sulfonamide sind spezielle formulierte Amide von Sulfonsäuren und zählen zu den Chemotherapeutika. Die Wirkungsweise beruht auf einer kompetitiven Inhibition des Folsäurestoffwechsels in Mikroorganismen als Antagonist der p-Aminobenzoensäure. Auf eukaryotische Zellen haben sie keine pharmakologische Wirkung, da hierbei keine Folsäuresynthese möglich ist. Um Resistenzen zu vermeiden und gleichzeitig das Wirkpotenzial zu steigern, werden Sulfonamide immer als Kombinationspräparate eingesetzt. Der Kombinationswirkstoff dient der Erzeugung von blockierenden Sequential-Effekten innerhalb eines Stoffwechselweges. Für die Wirkstoffkombination Sulfamethoxazol und Trimethoprim wäre das in beiden Fällen die Blockierung des bakteriellen Folsäurestoffwechsel. (Ratiopharm 2006)

3.2.5.1 Metabolisierung von Sulfamethoxazol

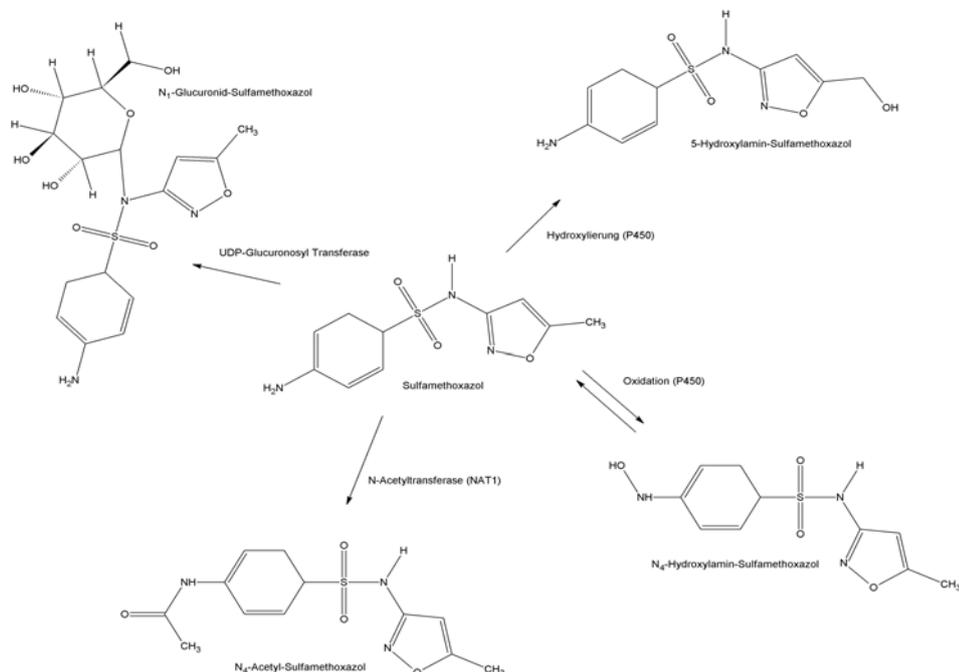


Abbildung 23: Metabolisierungspfade von Sulfamethoxazol (Feldmann 2005)

Die Metabolisierung bzw. Konjugation des Wirkstoffes erfolgt in der Leber zu N_4 -Acetyl-Sulfamethoxazol (46 bis 61 %), oder N_1 -Sulfamethoxazolglucuronid (ca. 15 %). Daneben kann N_4 -Hydroxylamin-Sulfamethoxazol (1,9 bis 2,8 %), N_2 - bzw. ein N_4 -Glucuronid- oder N_4 -Sulfamid-Metabolit entstehen, deren prozentualer Anteil nicht vollständig geklärt, aber als relativ gering eingeschätzt wird. Die eingenommenen Mengen dieser Metaboliten werden hauptsächlich renal ausgeschieden. Der Anteil des ausgeschiedenen Wirkstoffes liegt zwischen 15 und 25 %. (Feldmann 2005)

3.2.6 Interner Standard

Interner Standard: Doxepin-D₃

(C₁₉H₁₈D₃NO)

Eigenschaften:

M_r [g/mol]: 410,49

pKs: 7,89 ± 0,40 most basic

CAS-NR.: 138387-16-3

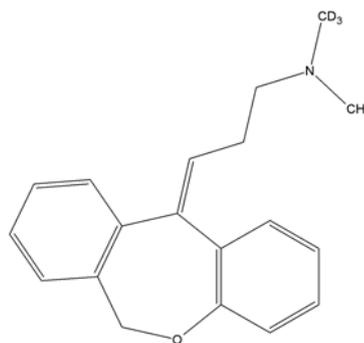


Abbildung 24: Stoffeigenschaften Doxepin-D₃

Im Idealfall sind interne Standards deuteriert, um sie zur quantitativen Analyse von matrix-behafteten Umweltproben einzusetzen. Doxepin-D₃ wurde bereits erfolgreich in der massenspektrometrischen Quantifizierung bei der Analyse ausgesuchter neuroleptisch wirkender Antipsychotika aus Haarextrakten als Interner Standard angewendet (Weinmann, Muller et al. 2002; Gutteck and Rentsch 2003). Doxepin-D₃ ähnelt strukturell den trizyklischen Antidepressiva bzw. atypischen Antipsychotika.

3.3 Weitergehende Abwasserreinigungsverfahren

Kommunale Kläranlagen mit weitergehender Abwasserreinigungsverfahren für Denitrifikation bzw. Nitrifikation und Phosphorentfernung sind nicht für die Beseitigung von persistenten Abwasserinhaltsstoffen ausgelegt. Die Aufgabe der konventionellen Verfahrenskombination besteht aus der Reduzierung der organischen Gesamtfracht und der gleichzeitigen Abreicherung von im Vorfluter eutrophierend wirkenden Stickstoff- und Phosphorverbindungen.

Die Nachrüstung bestehender Kläranlagen mit einer zusätzlichen Verfahrensstufe zur Endreinigung des Kläranlagenablaufs wird zur Vermeidung dieser unkontrollierbaren Umweltbelastung unausweichlich. Die Verwendung von Aktivkohlefiltration, Membranfiltration, Ultra- bzw. Nanofiltration oder Ozonisierung des Kläranlagenablaufs ermöglicht in vielen Fällen die weitgehende Entfernung persistenter Substanzen, die durch konventionelle Abwasserreinigungsverfahren nicht entfernt werden können. Wie viele andere anthropogene Substanzen, zeichnen sich auch pharmazeutische Wirkstoffe durch persistentes Verhalten gegenüber konventionellen Abwasserreinigungsverfahren aus. Aufgrund der geringen Konzentration und einem meist polaren Ladungscharakter, findet keine Adsorption an die Belebtschlammflocken statt, was die Passage von Kläranlagen ohne Metabolisierung oder Abbau begünstigt. Die Ausstattung von Kläranlagen stellt jedoch einen erheblichen Kostenfaktor dar. Um klare Aussagen über die zusätzlich anfallenden Betriebskosten treffen zu können, fehlt es aktuell an Erfahrungswerten über Investitions- und Betriebskosten im großtechnischen Maßstab. Hinzu kommt, dass es für jede Kläranlage spezifische Belastungssituationen gibt und noch keine verbindlichen Grenzwerte bestehen. Eine Abschätzung zusätzlicher Betriebskosten ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

Reinigungsverfahren	Betriebskosten pro Einwohner und Jahr
Filtration	5-10 €
UV-Behandlung	3-6 €
Ozonisierung/ H ₂ O ₂	10-15 €
Aktivkohlefiltration	10-25 €
Nanofiltration/ Umkehrosiose	35-50 €
Nachgeschaltete Ultrafiltration	15-35 €
Integrierte Membranfiltration	5-15 €

Tabelle 3: Kosten der weitergehenden Reinigungsverfahren (Dohmann 2005)

3.3.1 Ozonisierung

Weitergehende Oxidationsverfahren werden auch als AOP-Verfahren (Advanced Oxidation Processes) bezeichnet. Der Wirkmechanismus beruht auf der Bildung von Hydroxyl-Radikalen aus Ozon oder Wasserstoffperoxid. Diese freien Radikale sind hoch reaktiv und führen im Idealfall zu einer vollständigen Mineralisierung der im Wasser enthaltenen organischen Abwasserfracht (Türk, Plöger et al. 2004).

Ozon ist ein starkes Oxidationsmittel, welches selektiv mit elektronenreichen funktionellen Gruppen reagiert (z. B. C=C Doppelbindungen, Amine, Sulfide). Bei der Reaktion von Ozon in Wasser werden durch den Ozonzerfall, z. B. durch Umsetzung mit Hydroxidionen, hoch reaktive Hydroxyl-Radikale gebildet, die mit organischen Abwasserinhaltsstoffen aller Art schnell und unselektiv reagieren. Allerdings ist die Konzentration der Hydroxyl-Radikale im Vergleich zur Ozonkonzentration gering. Um die Konzentration der verfügbaren Radikale zu erhöhen, wurden Advanced Oxidation Processes eingeführt. Hierbei werden die verschiedenen Verfahren gekoppelt, sodass Varianten wie z. B. Ozon/UV, Ozon/H₂O₂ oder UV/H₂O₂ entstehen. Prinzipiell erzeugen mit UV-Licht gekoppelte Verfahren signifikant gesteigerte Mengen an Hydroxyl-Radikalen. Eine vollständige Mineralisation von Abwasserinhaltsstoffen ist auch durch diese nicht zu erwarten, da hydraulische Schwankungen keine stabilen Inkubationszeiten ermöglichen. Des Weiteren besitzen die Abwasserinhaltsstoffe stark unterschiedliche Abbaugeschwindigkeiten, sodass ein vollständiger Abbau nur mit starren Reaktionsvolumen vor hydraulischen Schwankungen nicht zu realisieren sein wird.

Für eine umfassende Beurteilung der Effizienz der angewendeten Ozonisierung sind daher Kenntnisse über die Abbauraten und die toxische Relevanz dieser Oxidationsprodukte unerlässlich, wobei die Datenlage noch sehr lückenhaft ist (Frimmel, Berliner Kolloquium et al. 2006). Dass durch den Einsatz oxidativer Reinigungsverfahren die Belastung des Kläranlagenablaufwassers durch persistente organische Verbindungen deutlich reduziert werden kann, wurde bereits anhand der signifikanten Reduzierung der CSB, BSB₅, TOC und AOX-Parameter in Kläranlagenablaufwässern nachgewiesen (Huber, Gobel et al. 2005). Darüber hinaus wurde für das als äußerst persistent geltende Antiepileptikum Carbamazepin ein Abbau durch oxidative Reinigungsverfahren innerhalb weniger Minuten beschrieben. Sowohl durch Ozon (Zwiener and Frimmel 2000) als auch durch H₂O₂ (Vogna, Marotta et al. 2004) entstanden dabei keine gesundheitsschädlichen Fragmente.

Der Einsatz von oxidativen Reinigungsverfahren zum Abbau von persistenten Abwasserinhaltsstoffen sollte im Kläranlagenablauf erfolgen, da für den Einsatz im Kläranlagenzulauf mit einer drastischen Reduzierung des Reinigungserfolgs zu rechnen ist. Hier würden zwischen Hydroxyl-Radikalen und organischen Abwasserinhaltsstoffen vermehrt Nebenreaktionen ablaufen, die durch den additiven Einsatz von UV-Licht zur Steigerung der Ausbeute an Hydroxyl-Radikalen (Vogna, Marotta et al. 2004; Katsumata, Kaneco et al. 2006) kompensiert werden müssten. Oxidative Reinigungsverfahren sollen konventionelle Abwasserreinigung nicht ersetzen, sondern ergänzen.

3.4 Arzneimittelrückstände in der Umwelt

Für die Zulassung von Tierarzneimittel ist seit 1994 eine Prüfung der Wirkstoffe auf deren Umweltverträglichkeit vorgesehen (Reddersen 2004), die seit 1998 vom Umweltbundesamt auf nationaler Ebene durchgeführt wird (Rechenberg 2006). Für das abschließende Zulassungsverfahren sind das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) und auf europäischer Ebene die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) zuständig. Auf europäischer Ebene wurde 2004 ein verbindlicher Gemeinschaftskodex für die Zulassung von Tierarzneimitteln mit der „Directive 2004/28/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/82/EC on the Community code relating to veterinary medicinal products“ (UBA 2008) eingeführt. Da im Bereich der Tierarzneimittel die ersten Wirkstoffe in den 80er Jahren stammen und die letzten Generika 1999 zugelassen wurden, besteht hier kein Bedarf einer Umweltprüfung. Bereits zugelassene Wirkstoffe werden keiner erneuten Umweltverträglichkeitsprüfung nach dem seit 2004 bestehenden Leitfaden unterzogen. Ebenfalls besteht keine Verpflichtung, diese Wirkstoffe einer Neuzulassung oder Verlängerungszulassung zu unterziehen. Seit dem Jahr 2000 sind keine neuen Wirkstoffe hinzugekommen. Dementsprechend sind die Daten zur Umwelttoxizität von Tierarzneimitteln unvollständig. Die Anzahl der hierbei zu berücksichtigenden Wirkstoffe belaufen sich auf etwa 2700 Präparate mit 600 Wirkstoffen (Rechenberg 2006).

Während die Industrie bereits umweltgefährdende Substanzen (Treibmittel für Spraydosen) und den Einsatz von umweltschädlichen Stoffen durch Recyclingverfahren oder vollständig abgeschlossene Prozesswasserkreisläufe einschränken musste (speziell bei kanzerogenem Gefahrenpotenzial), gab es bis 2006 für Pharmaunternehmen und das „in-Verkehr-bringen“ von Arzneimitteln keine gesetzlichen Auflagen oder Leitfaden zur Prüfung der Umweltverträglichkeit. Diese waren gemäß §2 des Chemikaliengesetzes (ChemG) von der Prüfung auf Umweltverträglichkeit ausgenommen.

Der seit dem 01. Juni 2006 von der Europäischen Union verabschiedete europäische Leitfaden für die Umweltbewertung von Humanarzneimitteln regelt die bei der Neuzulassung anzuwendende Prüfung auf Umweltverträglichkeit für jeden Wirkstoff nach einem genau festgelegten Verfahren (EMA/CHMP/SWP/4447/00) als „Guideline on the environmental risk assessment of medicinal product for human use“ (UBA 2008) veröffentlicht. Bisher richteten sich diese Untersuchungsverfahren nur an der anzunehmenden hohen Menge, mit der die Wirkstoffe letztendlich in Verkehr gebracht werden würde, aus. Selbst im Arzneimittelgesetz war bis vor kurzer Zeit (2007) keine verpflichtende Prüfung zur Umweltverträglichkeit eines Wirkstoffes vorgeschrieben, die eine Zulassung des zu prüfenden pharmazeutischen Wirkstoffes aufgrund schlechter Umweltverträglichkeit verhindert hätte. Diese Verfahrensweise schlägt sich auch im aktuellen europäischen Leitfaden nieder, der für die „Umweltbewertung“ von bereits auf dem Markt befindlichen Humanarzneimitteln keine Prüfungsverfahren zur Neuzulassung vorsieht. (Reddersen 2004). Bei den Humanpharmaka kommt erschwerend hinzu, dass im Vergleich zu den Veterinärpharmaka eine sehr dynamisch Marktsituation vorliegt. Bereits heute liegen 9700 Präparate mit ca. 3000 Wirkstoffen vor. Jährlich kommen etwa 3000 Anträge auf Neuzulassung hinzu.

Für die Zulassung von Humanarzneimitteln ist auf nationaler Ebene das Bundesamt für Arzneimittel und sonstige medizinische Produkte (Bfarm) zuständig. Auf europäischer Ebene ist wie für Tierarzneimittel die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) zuständig. Die bisher zugelassenen pharmazeutischen Wirkstoffe genießen Bestandschutz, wodurch hierfür nur in Ausnahmefällen eine Umweltverträglichkeitsprüfung nachgefordert werden könnte. Die verabschiedete Leitlinie zeigt inhaltlich, dass auch unter der neuen Fassung zur Prüfung der umwelttoxischen Risiken eines pharmazeutischen Wirkstoffes eine Zulassung nicht versagt werden darf. Es muss aber durch Beschränkungen sichergestellt sein, dass bekannte Risiken hinreichend minimiert werden. An dieser Stelle wird die Zulassungsvoraussetzung an die Reinigungsleistung der Klär- oder Wasserwerke geknüpft, die im Fall einer wissenschaftlich hinreichend belegten Umweltgefährdung eine sichere Elimination des Wirkstoffes und seiner entstehenden Metaboliten Sorge tragen müssen. In erster Näherung wird jedoch der Nutzen für den Patienten einem Risiko für die Umwelt im Zulassungsverfahren vorgezogen. Dies wird in der Richtlinie explizit ausgeführt (Rechenberg 2006). Aus diesem Grund wird aktuell der Ausbau einer Kläranlagen im Ruhrgebiet mit einer oxidativen Reinigungsstufe durchgeführt, nachdem Untersuchungen zur oxidativen Eliminierung von Spurenstoffen mit positivem Ergebnis abgeschlossen wurden (Huber, Gobel et al. 2005; Tuerk 2005; Berthold 2007). Die Ozonisierung hat sich dabei gegenüber der H_2O_2/UV -Oxidation bei stark schwankenden hydraulischen Belastungssituationen durchgesetzt. Ob die bei der Oxidation entstehenden Molekülfragmente pharmakologisches Wirkpotenzial bzw. ökotoxikologisches Risikopotenzial besitzen, soll ebenfalls in diesen Studien untersucht werden.

Grundsätzlich stellt die Oxidation eine technisch und wirtschaftlich sinnvolle Möglichkeit dar, den Eintrag persistenter Abwasserinhaltsstoffe in Oberflächengewässer zu verhindern. Allerdings sind damit nicht die Gefahren einer Kontamination des Grundwassers durch Undichtigkeiten im Kanalnetz beseitigt (Frimmel, Berliner Kolloquium et al. 2006; SRU 2007), die nur durch Maßnahmen an der Quelle bzw. durch Abdichtung der Systeme zu verhindern wären. Als Beispiele für die Vermeidung an der Quelle und das umweltverträgliche Neuformulieren eines Humanarzneimittels belegt das Beispiel des biologisch nicht abbaubaren Zytostatikums Ifosfamid, das als β -D-Glc-IPM (Glufosfamid) formuliert nicht nur biologisch abbaubar ist, sondern auch weniger Nebenwirkungen beim Patienten hervorruft. Die Neuformulierung hatte keinen Einfluss auf die Wirkstärke (Kümmerer 2006).

Ob dieser Ansatz beliebig auf andere Medikamente übertragen werden kann, ohne dass pharmakologische Eigenschaften bzw. Wirkstärke oder chemische Stabilität verändert werden, müsste im Einzelfall geprüft werden. Die Gründe hierfür liegen in der meist schwierigen Etablierung eines Wirkspiegels am Bestimmungsort im Patienten und der dazu notwendigen, Darreichungsform, die medizinisch und wirtschaftlich vertretbar ist. Die Persistenz von Arzneimitteln gegenüber der biologischen Abbaubarkeit in Kläranlagen ist die direkte Folge der Bestrebung einer möglichst stabilen Molekülformulierung. Neben der Persistenz der Wirkstoffe geht eine weitere Gefahr von der stetig steigenden Lebenserwartung für die Menschen aus Industrieländern aus, die meistens mit chronischen Krankheitsverläufen verbunden ist. Je älter der Patient, desto höher die Chance für den Einsatz von Arzneimitteln.

Daraus resultiert eine langsame, aber stetig ansteigende Eintragsmenge für pharmazeutische Wirkstoffe in das Abwasser (Frimmel, Berliner Kolloquium et al. 2006). Einen weiteren nicht zu verhindernden Eintragspfad für Arzneimittel stellen undichte Mülldeponien dar, deren Sickerwasser sämtliche persistenten, wasserlöslichen Abfallstoffe transportieren (UBA 2005). Die Folgen einer Grundwasserkontamination werden oft erst Jahre später sichtbar, wenn die sog. „Fahne“ das nächste Wasserwerk erreicht. Oftmals ist nicht hinreichend bekannt, was neben dem Hausmüll noch eingelagert wurde, so dass Pläne für ein Monitoring der Grundwassermessstellen für Wirkstoffe mit toxischem Potenzial „nur auf Verdacht“ durchgeführt werden.

Vielfältige Untersuchungen zu Vorkommen und Verbleib von pharmazeutischen Wirkstoffen in Umweltkompartimenten belegen die bereits entstandenen Auswirkungen einer unzureichenden Elimination von Arzneimittelwirkstoffen durch konventionelle Abwasserreinigungsverfahren. So wurde das Antiepileptikum Carbamazepin bereits mehrfach in Trinkwasser nachgewiesen (Heberer 2002; Carballa, Omil et al. 2004; Kreuzinger, Clara et al. 2004; Reddersen 2004; Zuehlke, Duennbier et al. 2004; Fenz, Blaschke et al. 2005; McDowell, Huber et al. 2005). Anhand dieser Studien wurde der Beweis geführt, dass ein Wirkstoff mit voll erhaltenem, pharmakologischem Wirkpotenzial durch den gesamten Wasserkreislauf bis zum Endverbraucher gelangen kann. Aktuell werden die notwendigen Qualitätsstandards für Trinkwasser in der Trinkwasserverordnung (TrinkwV. 2001) geregelt. Die darin enthaltenen Anforderungen an den Reinheitsgrad sind erfüllt, wenn der Richtwert einer toxikologisch bedenklichen Substanzen von maximal 0,1 µg/L nicht überschritten wird. Für Wirkstoffkonzentrationen unterhalb dieses Richtwertes wird bei lebenslanger Aufnahme durch den Endverbraucher kein toxisches Wirkpotenzial erwartet. Rückstände pharmazeutischer Wirkstoffe unterliegen ebenfalls der Richtwertkonzentration, da in den meisten Fällen Daten zum chronischen Toxizitätspotenzial fehlen.

Zur Festlegung von verbindlichen Grenzwerten für Arzneimittelrückstände wurden bereits in kleinem Umfang in Deutschland erste Untersuchungen zur Einführung von Schwellenkonzentrationen durchgeführt (ISA&IWW 2008). In dieser Studie wurde auch das Antiepileptikum Carbamazepin, welches eine chemisch ähnliche Struktur zu trizyklischen Antipsychotika aufweist, untersucht und bewertet. Für Carbamazepin wurde eine vorläufige Schwellenkonzentration von 0,3 µg/L vereinbart, unterhalb dieser kein toxikologisches Risiko bei lebenslanger Aufnahme für den Menschen zu erwarten ist. Des Weiteren wurde ein Zielwert von < 0,1 µg/L definiert, der die bereits erwähnte Hintergrundkonzentration der WRRL darstellen würde. Diesem Abschlussbericht ist weiter zu entnehmen, dass für sämtliche untersuchten Wirkstoffe wie beispielsweise Röntgenkontrastmittel oder Komplexbildner wie EDTA ebenfalls ein Zielwert < 0,1 µg/L angestrebt wird, um einen hinreichenden Schutz der Bevölkerung vor Arzneimittelrückständen im Trinkwasser zu gewährleisten. Die Formulierung von europaweiten, verbindlichen Richtlinien zur Umwelttoxizitätsprüfung im Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel und die Einführung der EU-Wasserrahmen-Richtlinie, die eine Bestandsaufnahme für die bereits zugelassenen pharmazeutischen Wirkstoffe in Fließgewässern vorsieht, bilden das Fundament zum Schutz der Umwelt und der darin befindlichen Lebensformen. Da diese Bestandsaufnahme erst bis zum Jahr 2015 etabliert sein soll und in hinreichend begründeten Fällen auch durch Sonderregelungen verlängert werden kann, sind erst in naher Zukunft verbindliche

erst in naher Zukunft verbindliche Grenzwerte für Arzneimittelrückstände in Umweltkompartimenten zu erwarten. Aktuell strebt die EU mit der „Guideline On The Environmental Risk Assessment Of Medicinal Product For Human Use“ (EMA/CHMP/SWP/4447/00 draft) (European Medicines Agency 2006) eine Erhebung von Dosis-Wirkungsdaten für Lebensgemeinschaften von Gewässerorganismen in Fließgewässern mit Vorfluterfunktion an. Vorgegebene theoretische und praktische Expositionsanalysen zur Bildung einer „Predicted Environmental Concentration“ (PEC) gehen als Bewertungsgrundlage weiteren Toxizitätsprüfungen zur Generierung einer „Predicted No Effect Concentration“ (PNEC) voran, wenn die gefundene Konzentration einer gesuchten Substanz den Richtwert von $0,01 \mu\text{g/L}$ im Fließgewässer überschreitet. Persistenz und anthropogene Herkunft eines Wirk- oder Inhaltsstoffes scheinen untrennbare Begriffe zu sein. Die vom Produzenten angestrebte Stabilität der Wirkstoffe gegenüber Abbaureaktionen des Patientenstoffwechsels zur Gewährleistung einer hinreichend hohen und möglichst lang anhaltenden Wirkspiegelkonzentration im Patientenorganismus, führen zwangsläufig zu äußerst stabilen Molekülverbindungen. Die beabsichtigte Resistenz gegenüber biologischen Abbaureaktionen führt zur unerwünschten Persistenz von Arzneimittelrückständen in der aquatischen Umwelt.

3.4.1 Ökotoxizität

Kläranlagen mit biologischer Abwasserreinigungsstufe erzielen ihre Reinigungsleistung hauptsächlich durch die Adsorption von Schmutzpartikeln und freie Diffusion aus der Wasserphase an die Belebtschlammflocke, zum Stoffwechsel oder Inkorporation der Schmutzfracht. Die Abbauwahrscheinlichkeit in Lösung verbliebener Schmutzfrachtbestandteile reduziert sich durch geringere Verweilzeiten und ausbleibendem Kontakt zur Schlammflocke. Diese Stoffe stellen einen nicht unerheblichen Teil der Schmutzfracht dar, die im Auslauf von Kläranlagen abzüglich der BSB₅-Fracht als "Inert-CSB" gemessen wird. Das unter dem Begriff „Inert-CSB“ zusammengefasste Substanzgemisch wird als persistent bezeichnet, da es sich biologischen Abbaureaktion weitgehend entzieht. Die in dieser Arbeit untersuchten Antipsychotika und das Bakteriostatikum Sulfamethoxazol zeigen ein ähnliches Verhalten innerhalb der Kläranlage.

Kläranlagen ohne AOP-Verfahren stellen also die Haupteinleitungsstelle für Spurenstoffe in die Fließgewässer dar. Da es praktisch keine Rückhaltungsmöglichkeiten gibt, infiltrieren die einfließenden Frachten direkt in das nachfolgende Fließgewässer. Lediglich das Verhältnis zwischen Wirkstoff- und Metabolitanteil der Gesamtfracht eines Wirkstoffes kann von Enzymen der Abwasserorganismen im Kanal oder der Kläranlage verändert werden. Dies bedeutet entweder weitere Metabolisierung bzw. vollständiger Abbau oder Rücktransformation der geeigneter Metaboliten zum Wirkstoff. Letzteres bedeutet eine Steigerung der Wirkstoffmenge, die mit vollem pharmakologischem Wirkungspotenzial von der Kläranlage an das Fließgewässer abgegeben wird. Ab welcher Konzentration der Wirkstoff eine Gefährdung für die in einem beaufschlagten Umweltkompartiment darstellt, wird im folgenden Abschnitt durch eine Literaturstudie dargestellt, da es für die untersuchten Antipsychotika und Sulfamethoxazol bisher keine PNEC-Daten gibt.

Prinzipiell können ökotoxikologische Wirkungen von Arzneimittelrückständen auf denselben Wirkmechanismus wie beim Menschen beruhen, falls entsprechende Rezeptoren und ähnliche physiologische Prozesse vorliegen. Auch wenn keine entsprechenden Rezeptoren und Zielorgane bei niederen Organismen fehlen, kann eine toxische Wirkung von Arzneimittel in der Natur nicht ausgeschlossen werden. Organismen in der Natur, speziell Abwasserorganismen, können wesentlich stärkeren Arzneimittelkonzentrationen ausgesetzt sein als der gesunde Mensch über das konsumierte Trinkwasser. Ökotoxikologische Effekte entstehen über ein prinzipielles Wirkstoffverhalten bei gänzlich verschiedenen Konzentrationsbereichen, nicht nur innerhalb der therapeutischen Dosis am Patienten. Sie sind bereits für Konzentrationen im $\mu\text{g/L}$ -Bereich zu beobachten, wobei sich die Wirkung im Patienten prinzipiell nicht von der im Zielorganismus der Toxizitätsstudie unterscheidet. (Fent, Weston et al. 2006). Die Durchführung von Risikobewertungen als Grundlage für die Definition von Grenzwertkonzentration ist eine zwingend erforderliche Aufgabe, da bereits Antibiotikaresistenzen (Guardabassi, Petersen et al. 1998; Esiobu, Armenta et al. 2002; Kümmerer 2004), Störungen der Reproduktionsraten bzw. des Bewegungsapparates und generelle toxische Auswirkungen bei Daphnien (Wu, Li et al. 2001; Sakai 2006; Barata, Baird et al. 2007) und durch synthetische Hormonrückstände veränderte geschlechtliche Ausprägungen für Regenbogenforellen und Brassen in Fließgewässern (Sumpter and Jobling 1995; Hecker, Tyler et al. 2002) nachgewiesen wurden. Des Weiteren beschrieben Fent, Weston und Kollegen (2006) in ihrem Aufsatz zur Ökotoxizität von Humanpharmazeutika auf aquatische Organismen die Wirkung des Antidepressivums Fluoxetin auf Zebrauscheln. Bereits Spurenstoffkonzentrationen können zur vorzeitigen Freisetzung der Larven führen.

Für den notwendigen Umfang einer jeden stoffbezogenen ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimitteln sind vom Menschen (Zielorganismus) ableitbare Schadwirkungen für andere Organismen, sowie jegliche anderen toxikologische Risiken wie z. B. das Bioakkumulationsvermögen eines Wirkstoffes zu berücksichtigen. Für die Untersuchung der Ökotoxizität eignen sich die Wasserorganismen sehr gut, da sie sehr sensitiv auf Veränderung der Umweltparameter reagieren. Bisher sind zur Einschätzung des ökotoxischen Potenzials nur Methoden zur Datenerhebung einer akuten Toxizität vorhanden. Studien, die eine chronische Toxizität eines Wirkstoffes einordnen, gibt es dagegen nur sehr selten. Behelfsweise muss auf mathematische Hilfsmodelle wie ECOSAR ausgewichen werden um einen Richtwert zur Einordnung der Ökotoxizität durch physikochemische Stoffeigenschaften angeben zu können. Diese Werte haben allerdings nicht die notwendige Präzision zum bewerteten Pharmazeutikum, und sind entgegen einer detaillierten Analyse zur Risikoabschätzung im Labor zu allgemein. Von den untersuchten Antipsychotika und das Sulfonamidantibiotikum gehen verschiedene ökotoxische Wirkpotenziale aus: Antipsychotika sowie deren Metaboliten stehen im Verdacht neurotoxisch zu wirken und Enzyminduktionen hervorzurufen (BLAC 2003; Kalgutkar, Taylor et al. 2003). Antibiotikarückstände führen zu Resistenzausbildungen verschiedenster Mikroorganismen im Abwasser und Fließgewässern (Witte 1998; Alexy 2003; Christian, Schneider et al. 2003; Christian 2004). Mittlerweile gibt es zur Einschätzung der Toxizität experimentelle Prüfungen auf akute und chronische Toxizität. Der Test auf akute Toxizität erfolgt anhand bestimmter Testorganismen, (z. B. Bakterien, Algen, Daphnien oder Fische) die bis zu mehreren Tagen einer stetig gesteigerten Konzentration einer

potenziell toxischen Substanz ausgesetzt werden bis entweder 50 % der Testorganismen absterben (LC_{50}) oder bei 90 % der Testorganismen negative Effekte auftreten (EC_{90}). Für die Untersuchung auf chronische Toxizität werden die Organismen über einen längeren Zeitraum (mehrere Tage bis Wochen) dem Wirkstoff ausgesetzt. Ergebnis ist die NOEC (no effect concentration). Anhand des Leitfadens der EMEA (European Medicines Agency 2006) wird eine Bewertung potenziell ökotoxischer Wirkungen auf die Umwelt dargestellt. Hierbei handelt es sich um ein abgestuftes Bewertungskonzept, bei dem die mögliche Umweltkonzentration (PEC; predicted environmental concentration) mit den Ergebnissen experimenteller Prüfungen zur Ökotoxizität unter Berücksichtigung von Unsicherheitsfaktoren verglichen wird. Ist der Quotient aus PEC und PNEC (predicted no-effect environmental concentration) > 1 , so muss von einem erhöhten Risikopotenzial der untersuchten Substanz ausgegangen werden. Die Berechnung der PEC wurde in der vorliegenden Arbeit für Fließgewässer nach (BLAC 1998) durchgeführt:

$$PEC_{wc} = \frac{\text{Wirkstoffverbrauch}[\text{kg/a}] \cdot (100 - \text{Elimin.} [\%]) \cdot 10^9}{365[\text{d}] \cdot \text{Einwohnerzahl} \cdot \text{Abwasserpro Einwohner}[\text{L/d}] \cdot \text{Verdünnungsfaktoren} \cdot 100}$$

Formel 1: Berechnungsformel PEC [$\mu\text{g/L}$]

Folgende Annahmen wurden zur Anwendung getroffen:

- zeitlich gleichmäßige Verteilung der Einnahme und somit auch Ausscheidung über das gesamte Jahr
- Eintragspfad über die Kläranlage stellt den Haupteintragspfad dar
- Keine Elimination in Kläranlagen.
- Ermittelter Tagesverbrauch an Trinkwasser pro Einwohner: Aktuell ca. 120L/d.
- Der Verdünnungsfaktor des Abwasserstroms im Vorfluter (10) und die tatsächlich zur Kläranlage fließenden Schmutzwassermengen von 406 Liter pro Einwohner (Verdünnungsfaktor = 3) ergeben zusammen einen Verdünnungsfaktor von 30.
- Die Sicherheitsfaktorisierung der PNEC wird aufgrund fehlender oder unvollständiger Daten zur Ökotoxizität für die in dieser Arbeit untersuchten Wirkstoffe bei 1/1000 festgelegt. Ausnahme bildet Olanzapin mit 1/100.
- Die jeweils niedrigste Schwellenkonzentration (nach Ecosar) wird unter Angabe des Zielorganismus und $PNEC_{acute}$ oder $PNEC_{chronic}$ mit dem PNEC-Sicherheitsfaktor erweitert.
- Für Olanzapin liegt eine NOEC aus chronischen Tests 35,9 $\mu\text{g/L}$ (Bercu, Parke et al. 2008) vor (Sicherheitsfaktorisierung liegt demnach bei 1/100).

3.4.2 Ökotoxikologisches Potenzial der untersuchten Wirkstoffe

In der folgenden Tabelle 4 wurden die Ergebnisse der Literaturstudie für Kennzahlen zur Ökotoxizität der untersuchten Wirkstoffe zusammengefasst. Die Daten zur Toxizität LC_{50} , EC_{50} und „values of chronic toxicity“ (ChV) für Zielorganismen (Fische, Daphnien und Grünalgen) im Umweltkompartiment Fließgewässer wurden unter Zuhilfenahme von Wirkstoffdatenbanken (www.syrres.com/eSc/est_kowdemo.htm, www.drugbank.ca, www.cfpub.epa.gov/ecotox, www.chbr.noaa.gov/peiar) mit dem ECOSAR-Programm (Quelle: www.epa.gov/oppt/newchems/tools/21ecosar.htm) erstellt. Die hierfür notwendigen Stoffdaten sind Schmelzpunkt, Wasserlöslichkeit, experimentell ermittelter $\log K_{ow}$ (Stoffverteilungskoeffizient für Octanol und Wasser) und der K_{oc} (Verteilung organischer Substanz zwischen Biomasse und wässriger Lösung). Diese Parameter sind zur Einordnung der toxikologischen Risikoabschätzung insofern wichtig, als dass sie die Verteilungssituation und das Transportverhalten durch ein aquatisches System aufgrund physikochemischer Eigenschaften beschreiben helfen.

Die Literaturrecherche ergab nur für Olanzapin eine NOEC für Kinder bei lebenslanger Aufnahme über das Trinkwasser (Bercu, Parke et al. 2008). In der vorliegenden Arbeit wurden mangels weiterer Quellen die ECOSAR-Daten anhand der NOEC aus der Studie für Olanzapin in Tabelle 4 eingeordnet, bevor daraus eine NOEC vorgeschlagen und abschließend der PNEC durch Sicherheitsfaktorierung abgeleitet wird. Bei dieser Vorgehensweise muss jedoch berücksichtigt werden, dass eine rechnerische Einordnung des toxikologischen Risikopotenzials für die Umwelt nicht die Durchführung von chronischen Toxizitätsuntersuchungen ersetzen kann. Auf Basis der in ECOSAR hinterlegten Stoffdaten erzeugt das Programm toxikologische „worst-case-Konzentrationen“, abhängig von der jeweils betrachteten Substanz. Das Programm berechnet nach Eingabe der Registrierungsnummer des Chemical Abstract Service (CAS) die für Fische, Daphnien und Grünalgen im angegebenen $\mu\text{g/L}$ - bis mg/L - Bereich Schwellenkonzentrationen, ab der eine toxische Wirkung zu erwarten ist. Während ECOSAR bei Fischen, Daphnien und Grünalgen Werte für LC_{50} und EC_{50} Konzentrationen liefert, sind nur für Sulfamethoxazol Schwellenkonzentrationen für die chronische Toxizität verfügbar. Für die übrigen Wirkstoffe werden nur für Grünalgen Schwellenkonzentrationen zur chronischen Toxizität ausgegeben.

Die Bewertung des toxischen Potenzials, aufgrund tatsächlich vorhandener Konzentrationsniveaus in Oberflächengewässern des Beprobungsgebiets, wird gegen die mit ECOSAR berechneten Schwellenkonzentrationen erfolgen (siehe Abschnitt 6.10). Die Berechnung des PEC/PNEC-Verhältnis zeigt das toxische Potenzial für den Fall, dass keine Metabolisierung der gesuchten Wirkstoffe stattgefunden hätte. Das MEC/PNEC-Verhältnis zeigt das toxische Potenzial der tatsächlich gemessenen Wirkstofffracht. Nach der Quotientenbildung beschreiben Werte über 1 ein erhöhtes, Werte darunter ein geringes Risiko für die Zielorganismen im beprobten Kompartimenten unter den gegebenen Konzentrationsniveaus.

Für die ausgewählten Antipsychotika und Sulfamethoxazol waren Literaturangaben zur Metabolisierungsrate, zu bekannten Metaboliten, pharmakologisch aktiven Metaboliten und zur biologischen Rücktransformation infrage kommenden Konjugate verfügbar:

3.4.2.1 Kenndaten der untersuchten Wirkstoffe

Wirkstoffe	Metabolisierungsgrad	Pharmakologisch aktive Metaboliten	Rückbildung zum Wirkstoff?	Abbau in Kläranlagen	Positivbefunde aus der Literatur (Maximalwerte) [ng/L]			Wasserlöslichkeit (Ecosar)	Log K _{ow} (Ecosar)	Koc [mL/g] / Bioconcentration Factor (CAS)			Toxizitätsschwellenwerte [µg/L] (Ecosar / (PNEC _{acute} / PNEC _{chronic}))		
					Oberflächen-gewässer	Grundwasser	Trinkwasser			[mg/L]	pH 6	PH 7	pH 8	Fisch LC ₅₀ (96h) / ChV	Daphnien LC ₅₀ (48h) / ChV
Bemerkungen und SI-Einheiten:	[%]	ja / nein	ja / nein keine Angabe	[%]											
Perazin (Schley, Riedel et al. 1981; Brockmeier 2006)	> 99	Metaboliten sind pharmakologisch unbedeutend.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	19,93	4,15	23,8 / 4,38	203 / 37,4	1350 / 249	3934 / k.A.	383 / k.A.	1520 / 557
Chlorprothixen (Hager, Frerichs et al. 1991)	> 99	Metaboliten sind pharmakologisch unbedeutend.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0,69	5,14	78,4 / 39,3	448 / 224	3840 / 1.920	851 / k.A.	94 / k.A.	526 / 242
Zuclopenthixol (Hansen and Hansen 1994; Schneider and Richling 2006)	> 99	Metaboliten sind pharmakologisch unbedeutend.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0,76	3,76	2310 / 737	9640 / 3080	14200 / 4.520	8255 / k.A.	764 / k.A.	2650 / 888
Haloperidol (Berlit 2005)	> 97	Ja, reduziertes Haloperidol. (Kudo and Ishizaki 1999)	Ja, aus der red. und glucuronid. Form. (Kudo and Ishizaki 1999)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	2,25	4,20	6,66 / 1,0	56,3 / 6,23	375 / 41,5	4046 / k.A.	396 / k.A.	1600 / 593
Benperidol (Hartung 2005; Benkert and Hippus 2007)	> 99	Metaboliten sind pharmakologisch unbedeutend.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	6,29	3,55	6,43 / 1,22	35,4 / 6,70	303 / 57,4	10701 / k.A.	946 / k.A.	3110 / 993
Pipamperon (Bruchhausen and Hager 1993)	> 93	Metaboliten sind pharmakologisch unbedeutend.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	104	2,28	1,95 / 1,0	15,9 / 1,23	117 / 9,07	68454 / k.A.	5237 / k.A.	10891 / 2595
Melperon (Berthold and Böhm 2003)	> 90	Schwache pharmakologische Aktivität. (Abdolvahab-Emminger 2004)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	1,00	3,84	1,92 / 1,0	6,70 / 1,0	53,0 / 7,22	4819 / k.A.	451 / k.A.	1607 / 548
Clozapin (Lammerting 2002)	95	Ja, N-Des-methylclozapin. (Daunerer 2000).	Ja, aus 4'-N-Oxid-Clozapin. (Pirmohamed, Williams et al. 1995)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	11,8	2,84	103 / 14,4	754 / 105	1620 / 227	26105 / k.A.	2147 / k.A.	5417 / 1468
Olanzapin (Kowoll 2006)	85 – 93	Metaboliten sind pharmakologisch unbedeutend.	Ja, aus 4'-N-Glucuronid. (Kassahun, Mattiuz et al. 1998).	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	30,7	2,65	993 / 1,0	1200 / 153	1450 / 184	31081 / k.A.	2504 / k.A.	5978 / 1562
Risperidon (Mannens, Huang et al. 1993; Mihara, Kondo et al. 2003; Schneider and Richling 2006)	89 – 96	Ja, 9-Hydroxy-Risperidon. (Mihara, Kondo et al. 2003)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	8,50	3,49	18,3 / 1,0	91,9 / 9,36	462 / 47,1	12581 / k.A.	1125 / k.A.	3553 / 1119
Sulfamethoxazol (van der Ven, Mantel et al. 1994; Adam 2004)	16,5 – 20	Metaboliten sind pharmakologisch unbedeutend.	Ja, aus N ₂ -acetyl-Sulfamethoxazol (Göbel, Thomsen et al. 2005)	< 24 – 70 (Carballa, Omil et al. 2005; Castiglioni, Bagnati et al. 2006; Kim, Cho et al. 2007)	1,7 – 36 (Kim, Cho et al. 2007)	< 25 – 410 (Sacher, Lange et al. 2001; Stolker, Niesing et al. 2004; Wiegel, Auling et al. 2004)	0 – < 20 (Daughton 2001; Stackelberg, Furlong et al. 2004)	850 (Ferrari, Mons et al. 2004)	0,89	28,8 / 1,11	5,1 / 1,0	1,18 / 1,0	> 8000 (Ferrari, Mons et al. 2004) / 3.869	4472 / 129	1250 (Ferrari, Mons et al. 2004) / k.A.

Tabelle 4: Metabolisierung und ökotoxikologische Wirkstoffdaten aus der Literatur und ECOSAR

Bei Betrachtung der theoretisch zu erwartenden Metabolisierungsraten aus Tabelle 4 wird deutlich, dass generell niedrige Anteile der gesuchten Wirkstoffe in den Realproben zu erwarten sind. Aus diesem Grund müssen große Probenvolumina zur Aufkonzentrierung mittels der gewählten Festphasenextraktionsmethode angewendet werden, um möglichst quantifizierbare Messsignalstärken erzeugen zu können. Durch die Auswertung bekannter Metabolisierungsraten und möglicher Rücktransformation von Metaboliten zum Wirkstoff (Clozapin, Olanzapin, Haloperidol und Sulfamethoxazol), sind inkonsistente Konzentrationsniveaus zwischen den Kompartimenten des Beprobungsgebiets zu erwarten. Für die Überprüfung des ökotoxikologischen Risikopotenzials tatsächlich vorhandener Konzentrationsniveaus im Umweltkompartiment ist die Recherche nach der Bildung aktiver Metaboliten von Vorteil (N-Desmethyl-Clozapin, reduziertes Haloperidol, N-Desmethylperazin und 9-Hydroxy-Risperidon), die bei der schließenden Frachtberechnung zur Bildung von PEC's addiert werden müssten. Um jedoch die aufwändige Recherche nach der Metabolisierungsrate und der prozentualen Metabolitverteilung eines Wirkstoffes zu umgehen, wird von der gesamten Vergabemenge als „worst-case-Konzentration“ der PEC ausgegangen (Ferrari, Mons et al. 2004), und die Diskussion der MEC unter Ausschluss der pharmakologisch aktiven Metaboliten durchgeführt.

Die zur Abschätzung des Transportverhaltens wichtigen Kennzahlen zeigen für alle untersuchten Wirkstoffe eine für die vorliegende Situation befriedigende Löslichkeit von 0,79 bis 30,7 mg/L (Zuclopenthixol, Olanzapin). Die Log K_{ow} -Werte der ausgewählten Wirkstoffe liegen generell $> 2,5$. Die Ausnahme bilden Pipamperon (2,25) und Sulfamethoxazol (0,49). Was auf eine reduzierte Wasserverfügbarkeit hindeutet. Der K_{oc} -Wert und der „Bioconcentration Factor“ sind für pH-Werte von 6 bis 8 dargestellt. Im Abwasserstrom und Gewässerkreislauf werden pH-Werte von 6,8 bis 7,2 vorgefunden. Hier zeigte Sulfamethoxazol mit 5,1 und 1,0 mL/g die niedrigsten Werte und damit ein gutes Transportverhalten innerhalb des Wasserkreislaufs. Zuclopenthixol zeigt mit 9640 und 3080 mL/g die ungünstigsten Werte für das Transportverhalten. Prinzipiell ist eine Infiltration des Grundwassers mit Substanzen möglich, deren $K_{oc} < 10000$ L/kg beträgt. Des Weiteren muss beachtet werden, dass die Metaboliten meist hydrophiler sind als der Wirkstoff selbst. Demnach ist mit einem erhöhten Stofftransport durch pharmakologisch aktive Metaboliten in den Gewässerkreislauf zu rechnen.

Zur Untersuchung des ökotoxikologischen Risikopotenzials wurden über das ECOSAR-Programm für jeden untersuchten Wirkstoff Ökotoxizitätswerte generiert, bei denen eine akute oder chronische Toxizität gegeben ist. Für Sulfamethoxazol wurden die verfügbaren Literaturangaben anstelle des ECOSAR-Programms benutzt.

Die in Tabelle 4 gezeigten Kennzahlen beinhalten LD_{50} -Werte für Fische und Daphnien und EC_{50} -Werte für Grünalgen als Ausgangswerte zur Bildung einer $PNEC_{acute}$ über Sicherheitsfaktoren. Darunter sind die Konzentrationswerte zur Bildung des $PNEC_{chronic}$ dargestellt, bei der nach der Sicherheitsfaktorierung keine chronischen Veränderungen eines biologischen Parameters im Zielorganismus zu erwarten sind. Dabei berechnet das Programm wirkstoffabhängige Schwellenkonzentrationen, die auf der Toxizität aliphatischer Amine beruht.

Die freigesetzte Arzneimittelfracht gelangt über die Kläranlage Wiesloch mit großer Wahrscheinlichkeit ohne Rückhalteleistung in den Vorfluter Leimbach. Die Immission der Arzneistoffe muss durch Messung bestimmt oder durch eine Modellrechnung anhand der Vergabe- bzw. Verkaufsmengen abgeschätzt werden. Nach der Bildung der Dosis-Wirkungsdaten wird der PNEC für die beobachtete Lebensgemeinschaft der Gewässerorganismen nach der „Guideline On The Environmental Risk Assessment Of Medicinal Product For Human Use“ (EMEA/CHMP/SWP/4447/00 draft) (European Medicines Agency 2006) durch Kontrolluntersuchungsmethoden abgeleitet. Die Testverfahren zur Ökotoxizitätsüberprüfung für Organismen eines Fließgewässers beurteilen die Toxizität eines Wirkstoffes nach drei Kriterien: Wachstumshemmung, Immobilisierung und Mortalität. Die standardisierten Zielorganismen für den jeweiligen Parameter sind Algen, Daphnien und Fische. Die Ableitung des PNEC erfolgt durch den zweiten Teil der Richtlinie: „Environmental Risk Assessment – Part II“ (European Medicines Agency 2006), wenn die zu erwartende PEC für das Fließgewässer den Richtwert $0,01 \mu\text{g/L}$ überschreitet. Liegt die PEC einer zu bewertenden Substanz unterhalb des Richtwertes von $0,01 \mu\text{g/L}$, sind keine weiteren Toxizitätstests nötig, insofern die Substanz nicht bereits als toxisch, kanzerogen oder erbgutverändernd eingestuft wurde. Genau dann sind definierte Testverfahren zur Feststellung akuter und chronischer Toxizität vorgeschrieben, deren Ergebnisse als Grenzkonzentrationen für die Ableitung des PNEC durch Sicherheitsfaktorierung anzunehmen sind. Die Höhe des anzuwendenden Sicherheitsfaktors richtet sich nach der Verfügbarkeit der Testergebnisse: Liegt für alle drei Trophiestufen (Fisch, Daphnien und Algen) mindestens ein Test für $\text{LC}_{50 \text{ acute}}$ oder $\text{EC}_{50 \text{ acute}}$ vor, muss durch 1000 dividiert werden. Liegt dagegen mindestens eine $\text{PNEC}_{\text{chronic}}$ für Fisch oder Daphnien vor, wird das Ergebnis durch 100 dividiert. Bei zwei vorhandenen $\text{PNEC}_{\text{chronic}}$ unterschiedlicher Trophiestufen reduziert sich der Sicherheitsfaktor auf 50. Liegen Daten zum $\text{PNEC}_{\text{chronic}}$ für alle drei Trophiestufen vor, reduziert sich der Sicherheitsfaktor auf 10. Prinzipiell gilt: Je mehr NOEC's aus chronischen Wirkungstests zur Verfügung stehen, desto geringer der anzuwendende Sicherheitsfaktor. Ziel dieser Sicherheitsfaktoren auf Basis von Toxizitätstests ist der möglichst umfassende Schutz der aquatischen Lebensgemeinschaft. Damit ist die Qualitätsanforderung an die biologische Abbaubarkeit für neue Substanzen (auch pharmazeutische Wirkstoffe) in Fließgewässern definiert, wie sie bereits für prioritär gefährliche Stoffe durch die EG-WRRL 2000/60/EG vorgeschrieben wurden. Die Überwachung und Sicherstellung der Oberflächengewässerqualität, soll bis zum Jahr 2015 in allen Mitgliedsstaaten der Europäischen Union durch Verordnungen mit verschärften Qualitätskriterien realisiert werden.

Für die Beurteilung von Verunreinigungen des Grundwassers gelten besondere Verfahrensweisen. Um die Anforderungen der Trinkwasserverordnung einzuhalten ist es notwendig, die zur Definition eines substanzbezogenen Geringfügigkeitsschwellenwerts verwendete lokal vorhandenen Hintergrundkonzentrationen zu messen. Des Weiteren darf die daraus resultierende Grenzwertkonzentration keine toxikologischen Wirkungen bei Organismen im Gewässerkreislauf hervorrufen. Mangels normierter Testverfahren geht man von ausreichend vergleichbaren Sensibilitätsspektren zu Oberflächengewässerorganismen aus, um die PNEC's für das Grundwasserkompartiment übernehmen zu können (Faktorierung des PNEC_{OW} mit 0,25 zur Bildung des PNEC_{GW} (European Medicines Agency 2006)).

Die vorliegenden Daten aus ECOSAR müssen aufgrund der rein theoretischen Toxizitätsdaten für akute und chronische Konzentrationen über die Molekülstruktur und chemischer Eigenschaft stets durch 1000 dividiert werden. Die PNEC's werden zur Abschätzung des ökotoxischen Potenzials mit den PEC's in Verhältnis gesetzt, um die toxikologischen Risikopotenziale für Oberflächenwasserorganismen bei den vorliegenden Konzentrationen bewerten zu können. Der Wirkstoff Olanzapin kann durch die vorliegenden NOEC für Menschen über Trinkwasserkonsum mit dem Sicherheitsfaktor 100 dividiert werden, um eine PNEC zu erzeugen, für die keine Schädigung des Menschen durch längerfristige Wirkstoffexposition zu erwarten ist.

In der aktuell gültigen Trinkwasserverordnung existieren keine Richtwerte für Arzneimittel. Für die Bewertung von Arzneimitteln, ohne vorab erfolgte, vollständige Formulierung der toxikologischen Kriterien durch die Gesundheitsbehörden, wurde in einer Empfehlung des Umweltbundesamtes (UBA 2003) ein Richtwert von 0,1 µg/L vorgeschlagen. Zu dieser Stoffgruppe mit teilweise oder gänzlich fehlender Datenbasis gehören auch die in dieser Arbeit untersuchten pharmazeutischen Wirkstoffe. Je nach Umfang der vorliegenden Daten werden verschiedene Richtwerte für eine lebenslange Aufnahme von Trinkwasser durch den Menschen von behördlicher Seite vorgegeben, deren Konzentrationsbereich zwischen 0,3 µg/L und 3 µg/L liegt (UBA 2003). Die Kriterien für die Festschreibung erlaubter Schwellenkonzentrationen im jeweils betrachteten Einzelfall sind wie folgt zusammengestellt: Genotoxizität, Kanzerogenität, orale Neurotoxizität, keimzellschädigendes Potenzial und Daten zur Struktur- bzw. Aktivitätsbeziehung. Erst nach Ergebnisvorlage chronisch oraler Studien, die zu einem sicheren Ausschluss der oben genannten toxikologischen Limitierungsparameter führen, wird die zu bewertende Substanz in Konzentrationen > 3 µg/L für die lebenslange Aufnahme über das Trinkwasser duldbar.

4 Material und Methoden

4.1 Chemikalien und Lösungsmittel

Acetonitril CH ₃ CN	HPLC Gradient Grade, Gehalt mind. 99,8 %, filtriert durch 0,2 µm Filter; (LGC Promochem [®] , Wesel, Deutschland)
Ameisensäure CHOOH	Gehalt mind. 98,0 %; (Riedel-de Haën [®] , Seelze, Deutschland)
Ammoniaklösung NH ₄ OH	Suprapur [®] Gehalt mind. 25,0 %; (Merck [®] KGaA, Darmstadt, Deutschland)
Benperidol C ₂₂ H ₂₄ FN ₃ O	Gehalt mind. 98 %; (LGC Promochem [®] , Wesel, Deutschland)
Carbamazepin C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O	Gehalt mind. 98 %; (Sigma-Aldrich [®] , Seelze, Deutschland)
Chlorprothixen C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ NS	Gehalt mind. 98 %; (Sigma-Aldrich [®] , Seelze, Deutschland)
Clozapin C ₁₈ H ₁₉ ClN ₄	Gehalt mind. 98 %; (Sigma-Aldrich [®] , Seelze, Deutschland)
Doxepin-D₃ C ₁₉ H ₁₈ D ₃ NO	Gehalt mind. 98 %; (Cerilliant [®] Corporation, Round Rock, USA)
Haloperidol C ₂₁ H ₂₃ ClFNO ₂	Gehalt mind. 98 %; (Sigma-Aldrich [®] , Seelze, Deutschland)
L(+)-Ascorbinsäure C ₆ H ₈ O ₆	Für Lebensmittel, krist., reinst; (Merck [®] KGaA, Darmstadt, Deutschland)
Melperon C ₁₆ H ₂₂ FNO	Gehalt mind. 98 %; (LGC Promochem [®] , Wesel, Deutschland)
Methanol CH ₃ OH	LiChrosolv [®] Hypergrade, für Flüssigkeitschromatographie Gehalt mind. 99,9 %, Wasser max. 0,01 %; (Merck [®] KGaA, Darmstadt, Deutschland)
Olanzapin C ₁₈ H ₁₉ ClN ₄	Gehalt mind. 98 %; (LGC Promochem [®] , Wesel, Deutschland)
Perazin C ₂₀ H ₂₅ N ₃ S	Gehalt mind. 98 %; (LGC Promochem [®] , Wesel, Deutschland)
Pipamperon C ₂₁ H ₃₀ FN ₃ O ₂	Gehalt mind. 98 %; (LGC Promochem [®] , Wesel, Deutschland)
Risperidon C ₂₃ H ₂₇ FN ₄ O ₂	Gehalt mind. 98 %; (LGC Promochem [®] , Wesel, Deutschland)
Salzsäure HCl	Gehalt mind. 32 %; (Merck [®] KGaA, Darmstadt, Deutschland)
Stickstoff N ₂	5.0; (Tyczka [®] Industrie-Gase GmbH, Mannheim, Deutschland)
Sulfamethoxazol C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	Gehalt mind. 98 %; (Sigma-Aldrich [®] , Seelze, Deutschland)
VE-Wasser H ₂ O	Hergestellt mit Gerätekopplung: Elix [®] und Milli Q-Plus [®] ; (Millipore GmbH, Schwalbach, Deutschland)
Wasser H ₂ O	Hyperpure [®] , HPLC-Gradient für die Spurenanalytik; (VWR International [®] GmbH, Darmstadt, Deutschland)
Zuclopenthixol (HCl) C ₂₂ H ₂₅ ClN ₂ OS • HCl	Gehalt mind. 98 %; (LGC Promochem [®] , Wesel, Deutschland)

4.1.1 Geräte und Verbrauchsmaterialien

Div. Glasgeräte	Bechergläser, Messzylinder, 250 mL/ 1 Liter Probenflaschen (<i>Schott</i> [®] AG, Mainz, Deutschland)
Einwegspritzen	2 ml Einmalspritzen <i>Omnifix</i> [®] Luer-Lock; (<i>B. Braun</i> [®] , Melsungen, Deutschland);
Glasvials	24 mL; (<i>Neolab</i> [®] , Heidelberg, Deutschland) 1,5 mL; (CZT [®] Chromatographie-Zubehör Trott, Kriftel, Deutschland)
HPLC-Säule	Shim-Pack 50 x 2 mm, 2,2 µm XR-ODS; (<i>Shimadzu</i> [®] , Duisburg, Deutschland)
Messpipetten	20- 200 µL, 100- 1000 µL und 500- 5000 µL Research [®] variable Pipetten; (<i>Eppendorf</i> [®] , Hamburg, Deutschland)
Pasteurpipetten	Pasteurpipetten; (<i>Hirschmann</i> [®] Laborgeräte, Eberstadt, Deutschland)
pH-Meter und Thermometer	CG840 B; (<i>Schott</i> [®] , Mainz, Deutschland) HI98127, pHep [®] ; (<i>Hanna</i> [®] Instruments, Kehl am Rhein, Deutschland)
Einengung des Probenextraktes	TCS, Typ: Vapotherm Basis Mobil 1; (<i>Barkey</i> [®] GmbH & Co. KG, Leopoldshöhe, Deutschland)
Rundfilter	Rundfilter aschefrei, Ø 150 mm, 589/1; (<i>Whatman</i> [®] Schleicher & Schuell, Dassel, Deutschland)
SPE-Kartuschen	Strata [®] -X-C 200 mg, 6 mL Volumenreservoir, Strata [®] -X-C 500 mg, 6 mL Volumenreservoir; (<i>Phenomenex</i> [®] Ltd., Aschaffenburg, Deutschland)
Spritzenfilter	PTFE-Membran Spritzenvorsatzfilter <i>Acrodisc</i> [®] 45 µm; (<i>Pall</i> [®] Corporation, Dreieich, Hessen)
Vakuumeinheit	SPE-12-Position Vacuum Manifold complete assembly, mit PTFE-Hähnen; (<i>Phenomenex</i> [®] Ltd., Aschaffenburg, Deutschland)
Vakuumpumpe	Typ N.022 AT18, PTFE-beschichtet; (<i>KNF Neuberger</i> [®] , Freiburg i. Br., Deutschland)
Vortexer	Vibrofix VF1; (<i>Jahnke & Kunkel IKA</i> [®] - <i>Labortechnik GmbH & Co. KG</i> , Stauffen, Deutschland)
Waage	Mettler Toledo XS 105 Dual Range [®] (max. 41 g/120 g, d = 0,01 mg/ 0,1 mg); (<i>Mettler Toledo</i> [®] GmbH, Labor- und Analysetechnik, Gießen, Deutschland)

4.2 Analysensystem: HPLC-(ESI)MS/MS

Autosampler	HTS PAL mit Cool Stack; (<i>CTC Analytics</i> [®] AG, Zwingen, Schweiz)
MS	API 3000; (<i>Applied Biosystems</i> [®] / <i>MDS Sciex</i> [®] , Darmstadt, Deutschland)
Pumpe	1100 Series mit Degasser; (<i>Agilent Technologies</i> [®] GmbH, Waldbronn, Deutschland)
Säulenofen	MistraSwitch [®] ; (<i>MayLab Analytical Instruments</i> , Wien, Österreich)
Software zur Steuerung und Auswertung-	Analyst [®] 1.4.2; (<i>Applied Biosystems</i> [®] / <i>MDS Sciex</i> [®] , Darmstadt, Deutschland)

4.3 Probenahme- und Messgeräte

Stationäre Probenentnahmegereäte	PRF 92, (<i>E. Bühler GmbH</i> , Tübingen, Deutschland)
Mobile Probenentnahmegereäte	PK 12 Ex, (<i>E. Bühler GmbH</i> , Tübingen, Deutschland) WS Porti Ex (<i>PREG Umwelttechnik</i> , Balingen, Deutschland) Liquiport 2000 Ex (<i>ENDRESS+HAUSER GmbH+Co.KG</i> , Weil am Rhein, Deutschland)
Mobiles Durchflussmessgerät	Q-Logger 3510 Ex; (<i>Bühler Montec GmbH</i> , Hechigen, Deutschland)

4.4 AOP - Demonstrationsanlage

Vorbehandlungseinheit	Mini Z SO Hebeanlage (<i>Felwa Pumpen GmbH</i> , Mürlenbach, Deutschland)
Reaktionseinheit	Eigenbau, Reaktionsbehälter (<i>Wedeco Umwelttechnologie GmbH</i> , Herford, Deutschland)
Ozongenerator	Typ GSO 20, Injektorsystem für Ozonzugabe, max. Ozonzufuhr 50 g/h, (<i>Wedeco Umwelttechnologie GmbH</i> , Herford, Deutschland); Feed- und Offgas- Messung von O ₃ zur Bestimmung des Ozonverbrauchs (<i>BMT Messtechnik GmbH</i> , Berlin, Deutschland)

Die Ozonzugabe erfolgt nach dem Prinzip der „stillen elektrischen Entladung“ kontinuierlich in den Umlaufstrom. Die entstehende Wärme wird über einen integrierten Rohrbündelwärmetauscher abgeführt. Die zum Abbau benötigte Ozonmenge kann über die frei wählbare elektrische Leistung des Ozongenerators gesteuert werden. Der benötigte Sauerstoff wird über eine Druckgasflasche dem Generator zugeführt. Bei voller Leistung können pro Stunde ca. 50 g Ozon über einen Injektor in die Demonstrationsanlage eingetragen werden. Für den Eintrag des Gasgemischs in den Volumenstrom der Behandlungseinheit wird durch eine Druckerhöhungspumpe am Injektor ein Unterdruck erzeugt. (Sayder, Kabasci et al. 2008)

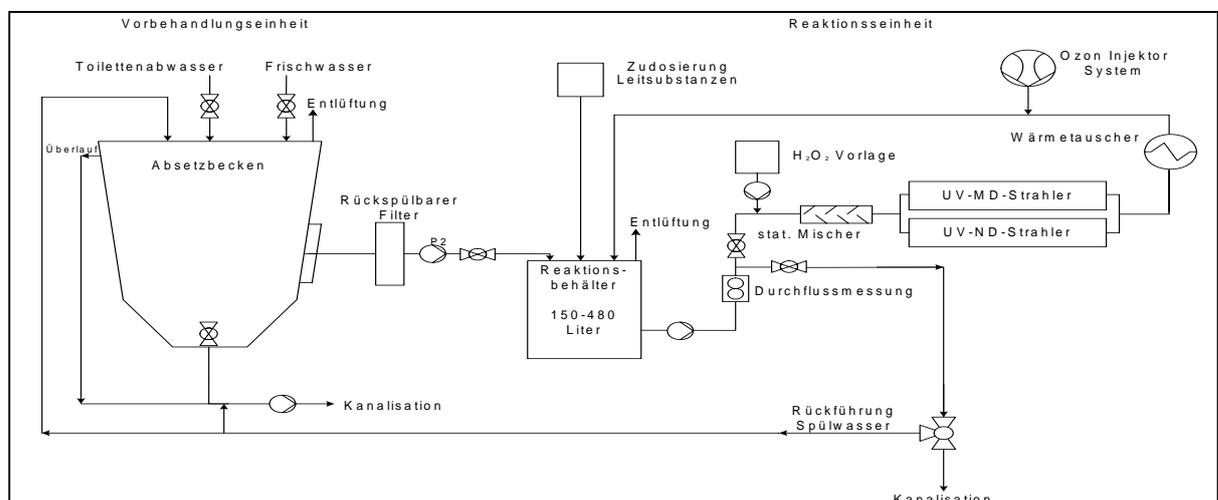


Abbildung 25: Fließbild der verwendeten AOP-Anlage

4.5 Statistische und mathematische Methoden

4.5.1 Statistische Methoden

Pearsonscher Korrelationskoeffizient r (Kromidas 1999)

$$(2a) \quad r = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2 \cdot \sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2}}$$

i = Laufindex
 x = Unabhängige Variable
 y = Abhängige variable
 \bar{x} = Mittelwert aller x_i
 \bar{y} = Mittelwert aller y_i
 N = Anzahl aller x_i

$$(2b) \quad r^2 = \text{Determinationskoeffizient}$$

Formel 2: Pearsonscher Korrelationskoeffizient r und Determinationskoeffizient r^2

Standardabweichung (SD) und Variationskoeffizient V_k (RSD)(Kromidas 1999)

$$(3a) \quad SD = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

n = Anzahl der Messungen
 x_i = Einzelwert
 \bar{x} = Mittelwert aller x_i

$$(3b) \quad RSD = V_k = \frac{S}{x} \cdot 100\%$$

V_k = Variationskoeffizient, RSD
 (relative Standardabweichung)

Formel 3: Standardabweichung (SD) und Variationskoeffizient V_k (RSD)

4.5.2 Mathematische Methoden

Nachweisgrenze (LOD) und Bestimmungsgrenze (LOQ)

$$(5a) \quad NWG = \frac{3 \cdot C}{S/N} = LOD$$

C = Konzentration der Realprobe
 S/N = Quotient von Messsignal und Grundrauschen
 LOD = Nachweisgrenze (Level of Determination)
 LOQ = Bestimmungsgrenze (Level of Quantification)

$$(5b) \quad BG = \frac{9 \cdot C}{S/N} = LOQ$$

Formel 4: Berechnung der Nachweis- und Bestimmungsgrenze

Wiederfindungsrate

$$(4a) \quad WFR = \frac{P_p}{P_s} \cdot 100\%$$

P_p = gemessene Peakhöhe der Probe

P_s = gemessene Peakhöhe des Standards

Formel 5: Wiederfindungsrate

Halbwertszeit $t_{1/2}$ für eine Abbaukinetik erster Ordnung

$$k = \frac{-\ln \frac{c}{c_0}}{t} \quad [1/\text{min}]$$

k = Geschwindigkeitskonstante

V = vorhandenes Reaktionsvolumen

$t_{1/2}^*$ = Halbwertszeit (Benötigte Zeit bis zur Reduktion von 50 % der Anfangsmenge)

$t_{1/2}$ = volumenabhängige Halbwertszeit

$$t_{1/2}^* = \frac{\ln 2}{k} \quad [\text{min}]$$

Bezogen auf einen Liter Wasser:

$$t_{1/2} = \frac{t_{1/2}^*}{V} \quad [\text{min/L}]$$

Formel 6: Berechnung der Halbwertszeit

4.5.3 Sonstige Angaben**HPLC**

Die Laufmittel für die HPLC wurden bedarfsweise, jedoch mindestens alle 3 Wochen neu angesetzt. Die Herstellung der Laufmittel wurde mit bidestilliertem Wasser und HPLC-reinen Lösungsmitteln durchgeführt.

Quantifizierung

Die Quantifizierung wurde mit der Software Analyst 1.4.2[®] von Applied Biosystems automatisch integriert, aber in jedem Einzelfall überprüft und, falls notwendig, manuell ausgewertet.

4.6 Methodenentwicklung, Verifizierung und Validierung

4.6.1 Festphasenextraktion (SPE) für basische Wirkstoffe

Um organische Spurenstoffe im $\mu\text{g/L}$ - bis ng/L - Bereich nachzuweisen, bedarf es effektiver Anreicherungsmethode. Vor allem polare Kontaminanten haben bei der Spurenstoffanalytik in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Für eine Anreicherung dieser Stoffe hat sich die Festphasenextraktion (Solid Phase Extraction) als effektive Alternative zu der Flüssig-Flüssig-Extraktion (Liquid Liquid Extraction) erwiesen. Im Vergleich zur LLE zeichnet sich die SPE durch einen geringeren Lösemittelverbrauch sowie eine Verringerung des Arbeitsaufwandes aus. Durch die Wahl einer geeigneten Festphase ist sowohl eine Anreicherung eines breiten Spektrums an Wirkstoffen möglich, als auch die Extraktion selektiver Wirkstoffe (Hennion 1999; Liska 2000; Pichon 2000).

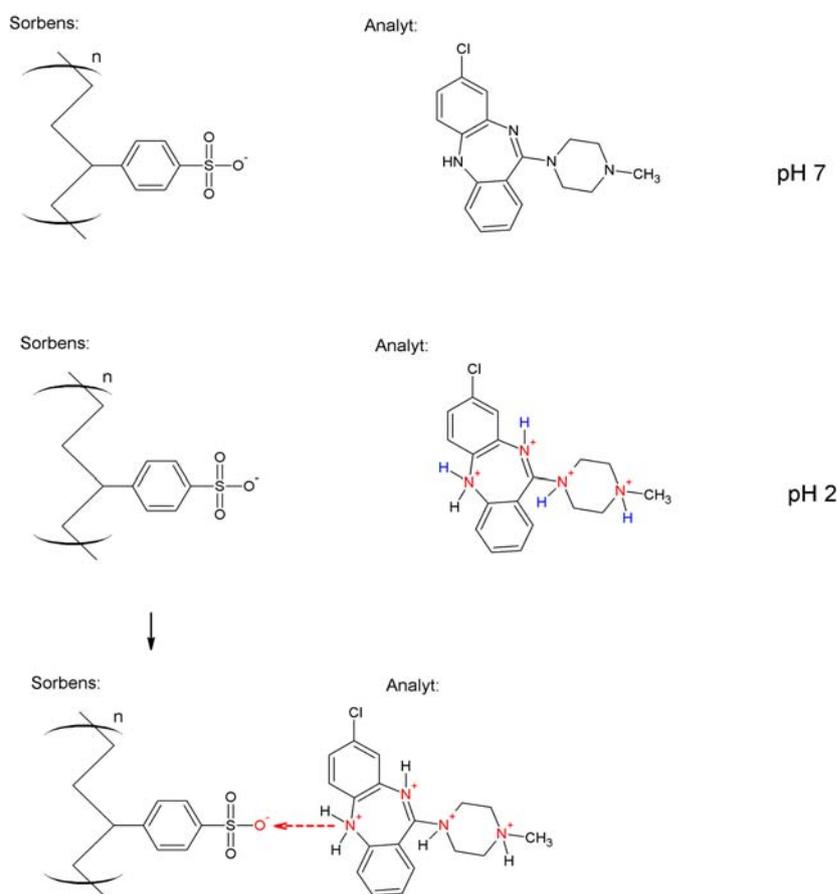


Abbildung 26: Reversible Wirkstoffbindung von Clozapin am SPE-Sorbens

Die Festphasenextraktion basiert auf Migrationsprozessen, bei denen die in einer wässrigen Probe enthaltenen Wirkstoffen adsorbiert werden, während sie mittels einer mobilen Phase durch ein poröses Medium bewegt werden. Durch verschiedene Affinitäten der Wirkstoffe zur mobilen Phase und der stationären Phase werden sie hierbei unterschiedlich retardiert und können später selektiv eluiert werden.

Voraussetzung für die Anreicherung des Wirkstoffes ist hierbei eine starke, aber reversible Retention an der Oberfläche des Sorbensmaterials. Die Ionenaustauscher-Festphasenextraktion basiert auf dem Rückhaltevermögen des Sorbens aufgrund von ionischen Bindungen. Die Festphase besteht aus einem Polymergerüst an das bei Kationentauschern schwache Carbonsäuregruppen oder starke aromatische oder nichtaromatische Sulfonsäuregruppen, bei Anionenaustauschern primäre, sekundäre oder quartäre Aminogruppen gebunden sind. In der vorliegenden Arbeit wurde zur Anreicherungen trizyklischer Antipsychotika und Butyrophenon-Derivaten ein Kationentauscher, bei dem an die Festphase aromatische Sulfonsäuregruppen gebunden sind, verwendet und die Proben wurden auf einen pH-Wert von zwei eingestellt. Aufgrund des niedrigen pH-Wertes liegen die Aminogruppen in protonierter Form vor mit einer positiven Ladung am Stickstoff, das eine ionischen Bindung an die negativ geladene Sulfonsäuregruppen des Sorbensmaterials und damit eine Anreicherung an die Festphase ermöglicht (vgl. Abbildung 26).

Nicht nur basische Antipsychotika können auf diese Art an der Festphase binden, sondern auch Kationen wie beispielsweise Ca^{2+} , Mg^{2+} oder Na^+ . Aus diesem Grund besteht bei der Extraktion von matrixbehafteten Umweltproben generell die Möglichkeit der Überladung. Die im Sorbensmaterial lokalisierten Bindungsstellen reagieren unselektiv auf Kationen, wodurch der Verlust von Wirkstoff erklärt werden kann. Eine Minimierung des Probenvolumens ist in solchen Fällen notwendig, um für die enthaltenen Kationen ausreichend verfügbare Bindungsstellen vorzuhalten.

Nach der Durchführung von Screening-Untersuchungen zeigte die Strata X-C[®] von Phenomenex[®] (Sorbens auf Polymerbasis) die besten Wiederfindungsraten der gesuchten Wirkstoffen. Diese Festphase besitzt als Adsorbens starke Kationentauschergruppen, welche gleichförmig an eine Polymeroberfläche gebunden sind. Strata-X Polymer-Materialien sind dekonditionierungsresistent und behalten ihre Selektivität und Retentionskraft selbst, wenn die Bettmasse trocken läuft. Die Auswahl der Säulenart erfolgte über die Verteilung der pKs-Werte der zu untersuchenden Wirkstoffen. Diese liegen zwischen 6 und 15 und gehören somit der Gruppe mittelstarker bis stark basischer Verbindungen an. Der zur Qualitätssicherung für diese Arbeit verwendete interne Standard Doxepin-D₃ wurde bereits vom Hersteller erfolgreich auf dessen Eignung getestet (Phenomenex 2008).

4.6.1.1 Vorgehensweise

Das Ziel war die Entwicklung einer Multi-Methode mit Wiederfindungsraten > 70 und relativen Standardabweichungen < 20 %, die bei möglichst großen Probenvolumina von bis zu 3000 mL reproduzierbare Ergebnissen liefert. Die Festphasenextraktion wurde allgemein in vier Schritte unterteilt:

Konditionierung der Festphase

Bei der Konditionierung der Festphase wird diese mit einem Lösungsmittel, meist Methanol, beaufschlagt. Das Methanol adsorbiert am Sorbens, bewirkt damit eine erhöhte Hydrophilie und ermöglicht einen intensiven Kontakt zwischen der Festphase und der wässrigen Probenmatrix. Zusätzlich werden mit diesem Schritt auch eventuelle Verunreinigungen des Sorbensmaterials entfernt.

Probenaufgabe

Die Probe wird durch das Anlegen eines Vakuums durch die Kartusche gesaugt. Dabei ist auf einen gleichmäßigen und moderaten Fluss zu achten.

Waschen

Die Waschschritte dienen der Entfernung störender Matrixbestandteile (anorganisch, organisch), ohne eine vorzeitige Eluierung der gesuchten Wirkstoffe zu verursachen. Üblicherweise wird hierfür Wasser oder Wasser mit einem definierten Anteil an organischem Lösungsmittel und vorab definiertem pH-Wert eingesetzt.

Eluieren

Ziel der Eluierung ist die vollständige Lösung des Wirkstoffes von der Festphase unter Verwendung eines mit Wasser mischbaren Lösungsmittels. Das Elutionsmittel sollte so gewählt werden, dass ein kleines Volumen ausreicht um die gesuchten Wirkstoffe vollständig von der Festphase zu lösen. Zudem sollte das Eluat bei niedrigen Temperaturen einzuziehen sein, damit die Wirkstoffe nicht thermisch zerstört werden.

4.6.1.2 Arbeitsanweisung zur Probenaufarbeitung

Die für die Untersuchung entwickelte Extraktionsmethode für Strata X-C[®]-Festphasen mit 200 mg und 500 mg Festbettmasse erfolgt nach folgendem Schema:

Schritt 1	Konditionierung	5 mL Methanol einweichen lassen
Schritt 2	Equilibrierung	5 mL Millipore pH 2 Wasser
Schritt 3	Probenaufgabe	Probe mit HCl auf pH 2 angesäuert; V_{\max} : 12 ml/min
Schritt 4	Waschschritt 1	5 mL 0,1 molare HCl
Schritt 5	Waschschritt 2	5 mL Methanol bei pH 2; anschl. Trockensaugen.
Schritt 6	Eluieren	10 mL Methanol/Ammoniak 95:5 (v/v) Trockensaugen (5 Minuten)

Tabelle 5: Arbeitsanweisung Probenaufarbeitung mit Festphasenextraktion bei 200 mg Sorbensmasse

Schritt 1	Konditionierung	10 mL Methanol einweichen lassen
Schritt 2	Equilibrierung	10 mL Millipore pH 2 Wasser
Schritt 3	Probenaufgabe	Probe mit HCl auf pH 2 angesäuert; V_{\max} : 12ml/min
Schritt 4	Waschschrift 1	10 mL 0,1 molare HCl
Schritt 5	Waschschrift 2	10 mL Methanol bei pH 2; anschl. Trockensaugen.
Schritt 6	Eluieren	15 mL Methanol/Ammoniak 95:5 (v/v) Trockensaugen (5 Minuten)

Tabelle 6: Arbeitsanweisung Probenaufarbeitung mit Festphasenextraktion bei 500 mg Sorbensmasse

Die Elutions- bzw. Waschschrte wurden in 20 mL Glasvials aufgefangen und im schwachen Stickstoffstrom bei 50 °C bis zur Trockene eingedampft. Die eingedampften Lösungen werden mit 1 mL VE-Wasser resuspendiert, das zuvor mit Ascorbinsäure auf eine Konzentration von 2,5 mg/L eingestellt wurde. Die Messung erfolgt mittels der in Abschnitt 4.6.3 bzw. 4.6.4 beschriebenen HPLC-(ESI)-MS/MS Methode.

4.6.2 Präzision der Multimethode

Die üblichen Präzision („within day“) als auch die Wiederholpräzision („day to day“). Zur Ermittlung von Präzision, als Maß für die Übereinstimmung und Streuung von Analyseergebnissen, wurde für die untersuchten Wirkstoffe der Variationskoeffizient (relative Standardabweichung) für die zur Analyse benötigten Abwasser- und Umweltkompartimente bestimmt. Der Variationskoeffizient dient in der Analytik als Präzisionsmaß der angewandten Methode (Kromidas 1999) und wird als Präzision („within day“) aber auch als Wiederholpräzision („day to day“) der Methode angegeben.

Zur Ermittlung der Präzision „within day“ wurden für jedes Umweltkompartiment drei ungespikete Blindwerte und drei mal drei Realproben zu jeweils drei unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen aufdotiert. Diese 12 Realproben wurden anschließend der kompletten Probenvorbereitung mittels Festphasenextraktion unterzogen, um die Präzision der Gesamtmethode darzustellen. Aus diesen Daten wurden die Mittelwerte gebildet. Die Wiederholpräzision ist die Präzision der Herstellung unabhängiger Analyseergebnisse innerhalb kurzer Zeitabstände nach dem gleichen Verfahren, mit identischem Labormaterial und Personal sowie derselben Messgeräteausrüstung. Für die Ermittlung der „day to day“-Präzision wurde für jeden Beprobungsabschnitt an drei verschiedenen Tagen per Festphasenextraktion ein Ansatz von drei Realproben (dotiert mit verschiedenen Wirkstoffkonzentrationen) und drei undotierte Blindwerte aufgearbeitet und gemessen. In der folgenden Tabelle 7 sind für die Gesamtmethode beide Variationskoeffizienten für jeden Beprobungsabschnitt und Wirkstoff zusammengefasst:

4.6.2.1 Wiederfindung, Präzision und Wiederholpräzision der Gesamtmethode

Wirkstoff	Trinkwasser (10, 20, 30 ng/mL)			Grundwasser (10, 20, 30 ng/mL)			Oberflächenwasser (50, 100, 200 ng/mL)			KLA (200, 300, 400 ng/mL)			KLZ / PZN (200, 300, 400 ng/mL)		
	WDF	RSD "within day"	RSD "day to day"	WDF	RSD "within day"	RSD "day to day"	WDF	RSD "within day"	RSD "day to day"	WDF	RSD "within day"	RSD "day to day"	WDF	RSD "within day"	RSD "day to day"
Probenvolumen	3000 mL			3000 mL			2000 mL			1000 mL			500 mL		
Sorbensmasse	500 mg			500 mg			500 mg			200 mg			200 mg		
Perazin	n.n.	n.b.	n.b.	n.n.	n.b.	n.b.	53	6	13	64	15	16	45	16	37
Chlorprothixen	21	22	26	30	16	21	61	8	11	75	6	6	65	10	13
Zuclopenthixol	n.n.	n.b.	n.b.	n.n.	n.b.	n.b.	20	19	23	46	15	20	54	9	9
Haloperidol	95	8	9	72	11	20	95	6	7	87	5	7	72	6	6
Benperidol	85	11	12	104	7	17	79	6	6	89	6	7	75	6	7
Pipamperon	77	23	29	74	13	20	100	10	12	92	7	8	107	4	4
Melperon	101	11	12	106	10	25	72	11	13	102	8	9	89	9	11
Clozapin	97	12	13	71	15	19	98	5	9	105	9	10	104	9	10
Olanzapin	81	15	20	63	14	2	80	9	13	102	4	6	101	6	8
Risperidon	73	18	33	70	22	28	70	10	18	109	11	11	104	12	15
Sulfamethoxazol	94	12	13	94	12	27	86	9	16	96	15	18	77	11	11

Tabelle 7: Wiederfindung und Präzisionsüberprüfung der Gesamtmethode bei verschiedenen Extraktionsvolumen und Sorbensmassen (n = 9 „within day“); (n = 3, d = 3 „day to day“)

Insgesamt zeigte der Trend über alle Wirkstoffgruppen hinweg, dass mit zunehmendem Probenvolumen zur Festphasenextraktion die Wiederfindungsraten abnahmen. Dieser Trend zeigte sich bei den trizyklischen Antipsychotika Perazin, Zuclopenthixol und Chlorprothixen am deutlichsten, während die Butyrophenone und atypischen Antipsychotika stets akzeptable Ergebnisse lieferten. Hierfür könnten unterschiedlich stark ausgeprägte Wechselwirkungen mit dem Sorbensmaterial verantwortlich sein, wodurch bei hohen Probenvolumina Auswascheffekte resultieren. Des Weiteren wären Wirkstoffverluste bei den Waschsritten oder beim Einengen der Probenextrakte durch thermische Zerstörung möglich. Um zunächst die Auswascheffekte während der Probenaufgabe verschiedener SPE-Volumina zu untersuchen, wurde durch eine Direktanalyse der Waschsritte Nr. 2 aus mit Wirkstoff dotiertem ($c = 100 \text{ ng}$) Trinkwasser (3000 mL) und gereinigtem Abwasser (1000 mL) extern ausgewertet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Auswaschmenge	KLA	TW
Probenvolumen zur SPE	1000 mL	3000 mL
Perazin	3,0	9,9
Chlorprothixen	0,3	1,6
Zuclopenthixol	0,0	0,3
Haloperidol	1,2	3,9
Benperidol	0,4	1,8
Pipamperon	0,0	0,2
Melperon	0,0	0,1
Clozapin	0,0	0,2
Olanzapin	0,0	0,6
Risperidon	0,5	1,8
Sulfamethoxazol	0,8	2,7

Tabelle 8: Prozentuale Auswaschmengen der untersuchten Wirkstoffe mit der vorliegenden SPE-Methode für gereinigtes Abwasser mit 1000 mL und Trinkwasser mit 3000 mL Probenvolumen

Anhand der recherchierten pKs-Werte (vgl. Abschnitt 3.2.2) sollten durch den eingestellten pH-Wert von pH 2 für die Probenaufgabe und die angeschlossenen Waschsritte alle Amingruppen vollständig protoniert vorliegen. Eine hinreichende Interaktionsmöglichkeit der Wirkstoffe bis zur Elution bei $\text{pH} > 12$ war also gegeben. Die analysierten Auswaschmengen bei einem zur Festphasenextraktion eingesetzten Probenvolumen von 3000 mL lagen generell über denen der Proben mit 1000 mL, differierten aber interindividuell. Die höchsten Auswascheffekte wurden für den Wirkstoff Perazin aufgezeichnet, die niedrigsten für Melperon und Pipamperon. Die Vermutung, dass nicht Auswascheffekte allein für die extremen Wirkstoffverluste bei Perazin, Chlorprothixen und Zuclopenthixol verantwortlich sind, wurde durch die insgesamt niedrig ausfallenden Wirkstoffverluste bei einem Probenvolumen von 1000 mL bestätigt. Auch die Ergebnisse der gegenübergestellten Trinkwasserprobe reichten

für eine hinreichende Erklärung dieser Probleme in der Probenaufarbeitung nicht aus. Die befriedigend bis guten Ergebnisse der übrigen Wirkstoffgruppen bei Aufarbeitungsvolumina bis 3000 mL zeigten, dass eine Festphasenextraktion bis zum 12fachen des Optimalvolumens (laut Herstellerangabe für stark matrixbehaftete Proben aus wässriger Lösung (Phenomenex 2008)) für die meisten der gesuchten Wirkstoffe möglich ist.

Nachdem ein überproportionaler Wirkstoffverlust für Perazin, Chlorprothixen und Zuclopenthixol durch die Waschschrte innerhalb der SPE-Methode nicht gezeigt werden konnte, wurde der Wirkstoffverlust für das Einengen der Probenextrakte untersucht. Um die benötigte Zeit zur Einengung des Probenextraktes auf ca. 30 Minuten für 10 mL Elutionslösung und ca. 45 Minuten für 15 mL Elutionslösung zu begrenzen, wurde eine Temperatur von 50 °C festgelegt. Die gewählte Temperatur beschreibt den Mittelwert zwischen menschlicher Körpertemperatur und der Siedetemperatur von Methanol (64,6 °C). Das Ausmaß der thermischen Zerstörung wurde in der folgenden Abbildung 27 zusammengefasst:

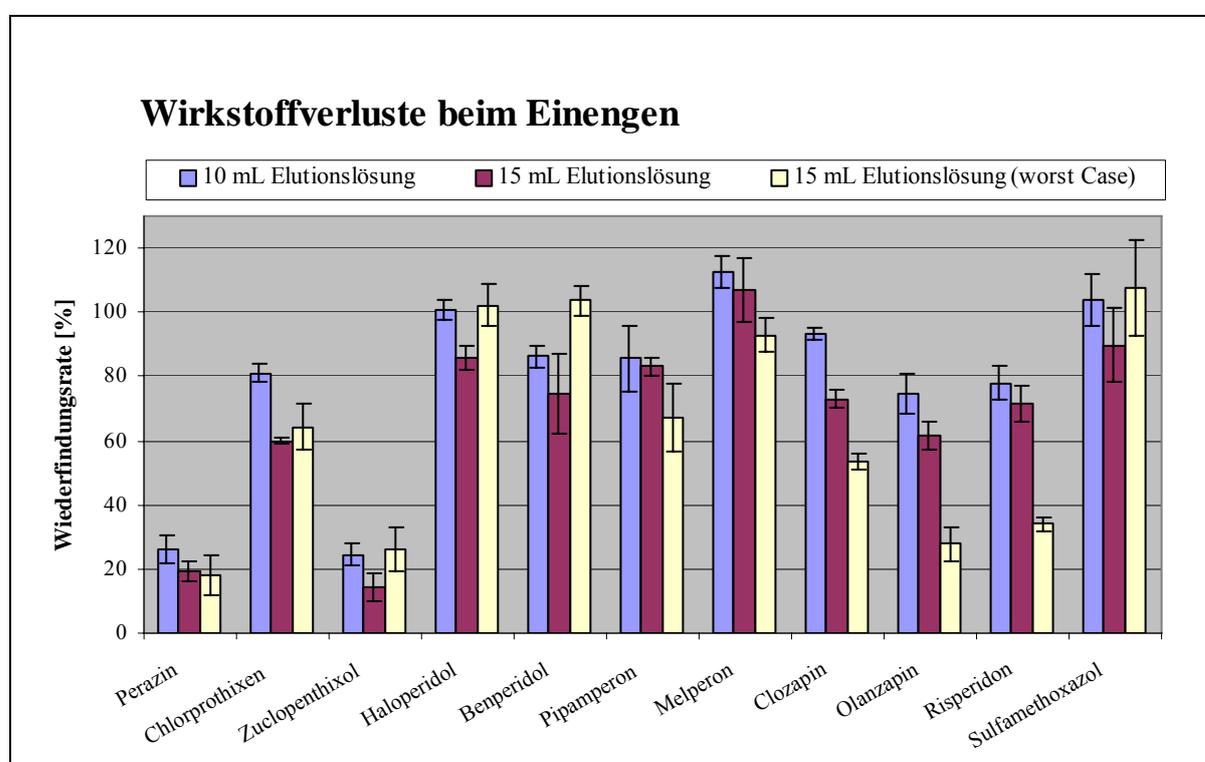


Abbildung 27: Wirkstoffverluste $V_1 = 10\text{mL}$, $V_2 = 15\text{mL}$ und $V_3 = 15\text{mL}$ „worst-case“; $c = 100\text{ ng/L}$; $n = 3$

Um die Wirkstoffverluste durch das Einengen der Eluate nachzuweisen, wurden je 100 ng der 11 Standardsubstanzen mit 100 ng Doxepin-D3 als Interner Standard (beides in Methanol gelöst) direkt in die Eluate (10 mL und 15 mL) der Festphasenextraktion zudosiert und eingedampft. Zusätzlich wurden für eine der jeweils doppelt extrahierten 15 mL Standards ein „worst-case-Behandlung“ durchgeführt, bei der erst 10 Minuten nach Erreichen der Trockene die Wärmezufuhr eingestellt wurde. Die zugeführte thermische Energie fördert eine vorzeitige Abnahme der Wirkstoffkonzentration, die bei Perazin, und Zuclopenthixol am deutlichsten zu beobachten war. Hier wurden die niedrigsten Ausbeuten von 24 und 26 % bei 10 mL Elutionsvolumen bzw. 18 und 26 % im „worst-case-Szenario“ gemessen.

Die Ergebnisse zeigten, dass die beobachteten Wirkstoffverluste nicht durch mangelnde Adsorption an das verwendete SPE-Material oder Waschverluste, sondern maßgeblich aus thermischer Zerstörung resultierten. Grundsätzlich sollte zur möglichst weitgehenden Reduzierung der Wirkstoffverluste darauf geachtet werden, dass das Einengen des Eluats unter gemäßigem Stickstoffstrom stattfindet, und sofort nach Erreichen der Trockene beendet wird. Die an dieser Stelle eigentlich durchzuführende Reduzierung der Temperatur für die Einungen des Probenextraktes, war aufgrund der sich damit deutlich verlängerten Eindampfzeit bei dem abzuarbeitenden Probenaufkommen und den begrenzten Probenkapazität des Arbeitsgerätes nicht vertretbar. Die optimale Eluatmenge liegt nach den Ergebnissen aus Abbildung 27 bei 10 mL, wie sie bei den Festphasenkartuschen mit 200 mg Sorbensmasse zur vollständigen Elution der Wirkstoffe ausreicht. Für die bei der Trink-, Grund- und Oberflächenwasser eingesetzten Festphasenkartuschen mit 500 mg Sorbensmasse wurde dagegen eine Elutionsmittelmenge von 15 mL zur vollständigen Elution der Wirkstoffe beibehalten. Die geringeren Wiederfindungsraten bei 15 mL Elutionslösung wurden auf die längere Eindampfzeit zurückgeführt.

Die Wiederfindungsraten, die mit der Gesamtmethode für die verschiedenen Umweltkompartiment erzeugt werden konnten, sind für die Trink-, und Grundwasseranalytik zur quantitativen Auswertung geeignet (vgl. Tabellen 7 und 13), obwohl sich die Präzision bei zunehmendem zur Festphasenextraktion eingesetzten Probenvolumen erwartungsgemäß verschlechterte (siehe Tabelle 12). Chlorprothixen wurde aufgrund der geringen Wiederfindungsrate nur für qualitative Aussagen verwendet. Perazin und Zuclopenthixol sind durch Fehlen des Messsignals zur Auswertung ungeeignet. Dieser Trend setzt sich für die Probenaufarbeitung aus Oberflächenwasser fort. Perazin und Chlorprothixen können ob der hohen Wirkstoffverluste nur bedingt zur Quantifizierung verwendet werden. Zuclopenthixol zeigt unter diesen Bedingungen ebenfalls einen hohen Wirkstoffverlust durch das Einengen, was nur qualitative Aussagen ermöglicht. Für die Analyse von Rohabwasser und Klarwasser lagen bei Elutionsvolumen von 10 mL die Ausbeuten nach der Einengung tendenziell höher als bei 15 mL. Die Messergebnisse bestätigen die generell befriedigenden Wiederfindungsraten bei akzeptabler Präzision in diesem Beprobungsabschnitt (vgl. Tabelle 7; KLA und KLZ). Perazin, Zuclopenthixol und Chlorprothixen zeigten starke Analytverluste, weshalb mit der vorliegenden Gesamtmethode quantitative Aussagen über die Wirkstoffen nur bedingt möglich waren. Die für die Validierung eingesetzten Wirkstoffkonzentrationen von 10, 20 und 30 ng stellten sich vor dem Hintergrund der hohen Wirkstoffverluste durch Auswaschung und thermischer Zerstörung, bei gleichzeitig hohen Nachweis- und Bestimmungsgrenzen, als zu niedrig heraus. Es wurde für die Untersuchung in den Abwasser- und Umweltkompartimenten bewusst niedrige Wirkstoffkonzentrationen eingesetzt, da Konzentrationsniveaus gleicher Größenordnung in Abwasser und Trinkwasser nicht erwartet wurden. In der Literatur wurde bereits mehrfach durch Monitoringuntersuchung gezeigt, dass eine signifikante Reduzierung der tatsächlich messbaren Konzentrationslevel und die Zahl der Positivbefunde signifikant abnimmt, je weiter man sich von der Emissionsquelle entfernt (Fenz, Blaschke et al. 2005; Vieno, Tuhkanen et al. 2006; Barceló 2007; Gomez, Martinez Bueno et al. 2007).

Perazin, Chlorprothixen und Zuclopenthixol waren für das gewählte Probenvolumen der Grund- und Trinkwasserprobenaufarbeitung nicht mehr darstellbar, da sie vermutlich beim

Einengen des Probenextraktes thermisch zerstört wurden (vgl. Abbildung 27) oder bereits durch den Waschschrift Nr. 2 (siehe Tabelle 8) vorzeitig eluiert wurden. Als Folge davon, waren diese Wirkstoffe entweder nicht detektierbar (Perazin und Zuclopenthixol) oder zeigten Wiederfindungsraten kleiner 30 % (Chlorprothixen). Aus diesem Grund können Perazin und Zuclopenthixol für Grund- und Trinkwasser weder qualitativ noch quantitativ ausgewertet werden, Chlorprothixen jedoch qualitativ.

Auf die separate Anreicherung der trizyklischen Antipsychotika Perazin, Chlorprothixen und Zuclopenthixol musste in dieser Arbeit verzichtet werden, da die Probenkapazität der verfügbaren Laborgeräte bereits vollständig ausgeschöpft war. Diese zusätzlich anfallenden Proben hätten wegen der großen Probenvolumen zur Festphasenextraktion nicht mehr zeitnah aufgearbeitet und gemessen werden können.

4.6.3 Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC)

Mithilfe der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie können heute fast beliebig viele Arzneimittel unterschiedlicher Struktur und Ladungscharakter standardisiert aus Stoffgemischen chromatographisch getrennt werden, um diese anschließend massenspektrometrisch zu detektieren. Früher waren solche Trennleistungen nur mit Gaschromatographen ebenfalls in Kopplung mit Massenspektrometern möglich (Schmidt 2006).

In allen chromatographischen Trennmethoden gilt es, die Wirkstoffe in einer mobilen Phase zu lösen, die als Gas, Flüssigkeit oder Fluid definiert werden kann. Anschließend wird die mobile Phase durch eine mit ihr nicht vermischbare stationäre Phase geleitet. Diese ist entweder in einen Säulenkörper gepackt oder an festen Oberflächen fixiert. Die verschiedenen Phasen sind so zu wählen, dass sich die zu trennenden Wirkstoffe aus dem Stoffgemisch in verschiedenem Maße zwischen mobiler und stationärer Phase verteilen. Die dabei zugrunde liegenden Wechselwirkungen der Wirkstoffe mit der stationären Phase ergeben unterschiedliche Retentionszeiten. Stark wechselwirkende Substanzen wandern langsamer, schwach wechselwirkende schneller durch die stationäre Phase. Diese Mobilitätsunterschiede führen zur Trennung der in der Probe vorhandenen Analyten pro Zeiteinheit. Bedingt durch die Mobilitätsunterschiede ergeben sich für die untersuchte Analytauswahl Chromatogramme mit charakteristischen Banden, die als sog. Peaks qualitativ und quantitativ auswertbar sind.

4.6.3.1 Chromatographische Bedingungen

Die in dieser Arbeit untersuchten Stoffgemische wurden mit einer Shimpack XR-ODS 50 * 2 mm (Partikelgröße 2,2 µm) chromatographisch getrennt. Es wurden zur Durchführung der Gradientenmethode zwei mobile Phasen verwendet.

Pumpe	1100 Series mit Degasser (<i>Agilent Technologies GmbH</i>)
Säule	Shimadzu Shim-Pack XR-ODS 50 * 2 mm, Partikelgröße 2,2 µm
Säulenofen	30°C
Mobile Phase	A: 0,1 % Ameisensäure in Millipore H ₂ O; B: 0,1 % Ameisensäure in ACN
Injektionsvolumen	20 µL Probenschleife – 25 µL Spritzenvolumen

Tabelle 9: Geräteeinstellungen und Laufmittelzusammensetzung

Bei einer kontinuierlichen Flussrate von 250 µL/min wurde folgender Gradient verwendet, der eine hinreichende Trennung bei gleichzeitig kurzer Probenlaufzeit gewährleistete.

Zeit [min]	Fließgeschwindigkeit [µL/min]	A [%]	B [%]
0	250	95	5
0,5	250	95	5
2	250	70	30
6	250	55	45
9	250	95	5
12	250	95	5

Tabelle 10: Gradientenprofil der Multimethode mit Shimpack XR-ODS 50 * 2 mm

4.6.3.2 Chromatographische Methode

Die chromatographische Multimethode wurde für Shimadzu Shimpack XR-ODS 50 mm * 2 mm mit einer Partikelgröße von 2,2 µm etabliert und validiert. Die Säule zeigt für alle gesuchten Wirkstoffe hohe Intensitäten wie auch Peakflächen. Durch weitere Optimierung des Gradientenprofils zur Verbesserung der Peakselektion und Vermeidung von Tailing wurde ein Gradientenprofil nach folgendem Schema entwickelt. Dieses Schema erreicht eine gute Trennung bei gleichzeitig kurzem Zeitintervall pro Analyse.

Die nach dem Gradientenprofil aus Tabelle 10 durchgeführten Analysen ergaben bei einer Konzentration von 100 µg/L folgendes Totalionenstrom-Chromatogramm:

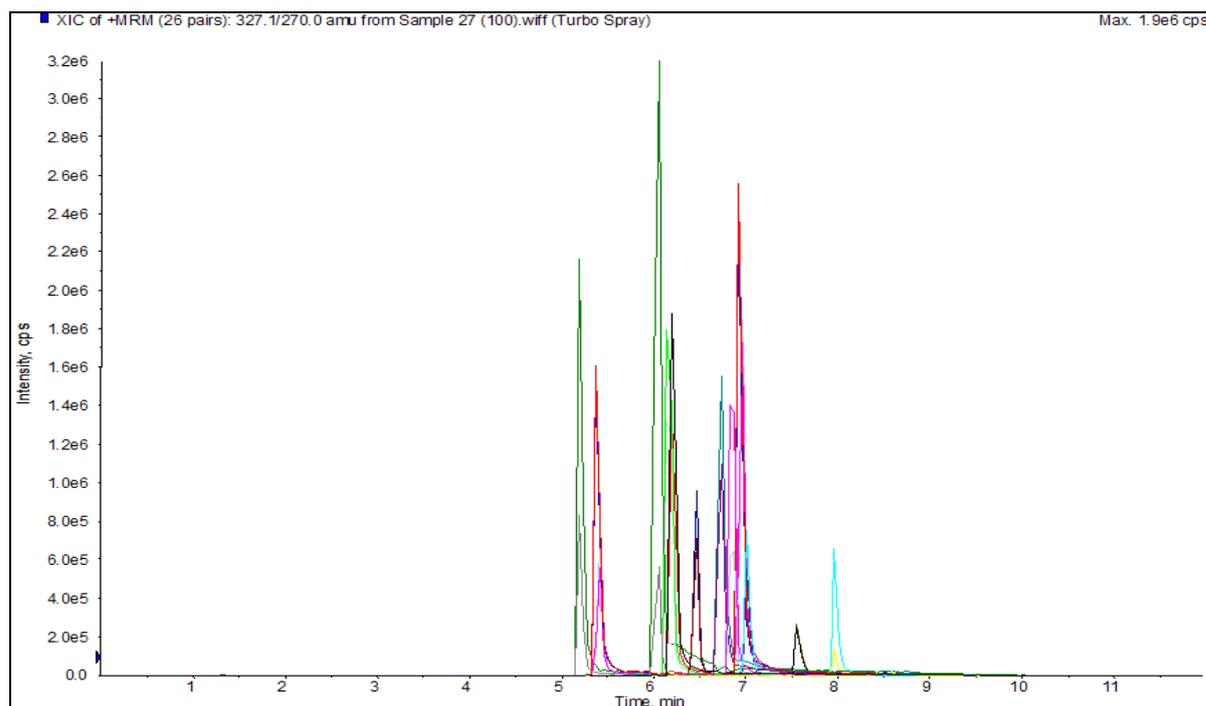


Abbildung 28: TIC einer gespikten Abwasserprobe mit Shimpack XR-ODS 50 * 2 mm, 2,2 μ m Säule ($c = 100 \mu\text{g/L}$)

Das Totalionenstrom-Chromatogramm (Total Ion Current, TIC) in Abbildung 28 zeigt, dass eine Basislinientrennung der Analyten nicht umgesetzt wurde. Sechs Analyten eluierten innerhalb von 5 bis 9 Minuten. Die korrekte Quantifizierbarkeit der Peaks war jedoch gegeben, da die massenspektrometrische Messung im MRM-Modus durchgeführt wurde. Eine selektive Messung der bekannten Massenübergänge wurde hierbei in eigenen Massenspuren aufgenommen, die unabhängig vom TIC-Chromatogramm ausgewertet werden können. Nur Peakschärfe und Signalstärke waren ausschlaggebend für ein gutes Messergebnis, um gleichzeitig die Anforderung nach einem hohen Probendurchsatz durch möglichst kurze Trennzeit gewährleisten zu können.

4.6.4 Tandem-Massenspektrometrie (ESI)-MS/MS

Zur Messung der per HPLC getrennten Wirkstoffen aus den Umweltproben wurde ein Tandem-Massenspektrometer (API 3000) mit Elektronenspray-Ionisationsmodul (ESI) eingesetzt. Das hierbei angewandte Prinzip der „Ionenverdampfung“ dient der Überführung von Umweltproben gelöst in polaren Lösemitteln in Nebeltröpfchen mit geladenen Quasimolekülen und abschließender vollständiger Abtrennung des Lösungsmittels vor dem Übertritt zur massenspektrometrisch quantitativen Bestimmung durch Fragmentierung und Detektion. Die Ladung der Quasimolekülen wird durch die im ESI-Modul angelegte positive oder negative Ionspray-Spannung bestimmt, die vollständige Abtrennung des Lösemittels durch einen Stickstoffstrom auch bei hohen Durchflussraten (mL/min) gewährleistet (Budzikiewicz and Schäfer 2005).

4.6.4.1 Massenspektrometrische Messbedingungen

Alle Versuchsreihen der Messkampagnen wurden stets im positiven Ionisierungsmodus gemessen, da dieser eine verbesserte Ionenausbeute gegenüber dem negativen Messmodus ergab. Die massenspektrometrischen Bedingungen der vorliegenden Messkampagne sind in der folgenden Tabelle dargestellt. Die Einstellungen wurden mit der Software Analyst[®] 1.4.2 auf das API 3000 optimiert:

Geräteinstellungen des Massenspektrometers	
Nebulizer Gas	12 L/min
Curtain Gas	8 L/min
Collision Gas	6 L/min
Ionspray-Spannung	+5000 V
Temperatur (Nebulizer Gas)	400 °C
Dwell Time	100 msec

Tabelle 11: Geräteinstellungen des Massenspektrometers

4.6.4.2 Massenübergänge der Wirkstoffe im MRM-Modus und Retentionszeiten

Die von der ESI-Quelle erzeugten Quasi-Molekülonen werden zur Detektion innerhalb der Quadrupole und Kollisionszelle zur Detektion der gesuchten Wirkstoffe vorbereitet, indem die erzeugten Quasimolekülonen sortiert, fragmentiert, wieder sortiert und abschließend detektiert werden. Detektiert werden ausschließlich die vorab eingestellten Quasimolekül- bzw. Fragmentmassen der ausgewählten Wirkstoffe, um diese mittels der installierten Quadrupole in die Detektorzelle abzulenken.

Für die untersuchten Wirkstoffen wurden folgende Fragmentmassen durch Direkteinspritzung in den Massenspektrometer erzeugt und anhand der gemessenen Signalstärken zur Quantifizierung bzw. Verifizierung ausgewählt:

Wirkstoff	Q1 [amu]	Q3 [amu]	DP [V]	FP [V]	CE [eV]	CXP [V]	t _R [min]
Perazin	340,12	141,10	81	290	29	10	6,74
		70,10			59	4	
Chlorprothixen	316,07	271,00	101	290	29	18	7,88
		231,10			65	16	
Zuclopenthixol	401,18	230,83	101	370	47	20	7,51
		96,89			57	6	
Haloperidol	376,24	164,89	51	180	37	12	6,94
		123,02			67	8	
Benperidol	382,18	164,90	101	370	35	12	6,49
		123,00			57	8	
Pipamperon	376,14	165,00	86	290	33	12	6,96
		123,10			57	8	
Melperon	264,10	164,90	81	340	27	12	6,21
		123,02			45	8	
Clozapin	327,12	270,00	81	300	31	18	6,25
		192,00			59	14	
Olanzapin	313,05	256,10	81	280	31	18	5,25
		84,10			35	6	
Risperidon	411,27	191,03	81	360	37	14	6,10
		110,02			65	8	
Sulfamethoxazol	253,92	155,84	56	350	23	19	7,06
		92,00			39	6	
Doxepin-D₃	283,08	235,00	81	250	25	18	6,89
		106,90			31	6	

Tabelle 12: Spezifische MS/MS-Massenübergänge mit Retentionszeiten und Zellspannungen

Die in Tabelle 12 gezeigten Massen der Fragmentmoleküle geben die zwei mit der höchsten Signalstärke im gesamten Fragmentierungsmuster an und werden für die Quantifizierung und Verifizierung der Analyten verwendet. Die Auswertung der gewählten Massenspur kann durch Integration der Peakflächen die Quantifizierung des Wirkstoffgehalts einer Realprobe gegen eine Standardkalibration erfolgen. Für die Absicherung der Auswertung bei der Untersuchung von matrixbehafteten Realproben wurde ein interner Standard (Doxepin-D₃) zugegeben, der in den untersuchten Umweltkompartimenten nicht vorkommt. Dieser verringert Störungen durch Matrixeinflüsse bei der quantitativen Auswertung innerhalb einer Messserie, da die gegebenen Matrixeinflüsse auf die Messsignalstärke der Analyten und des Internen Standard Einfluss nehmen und dadurch der entstehende Fehler mathematisch korrigierbar ist.

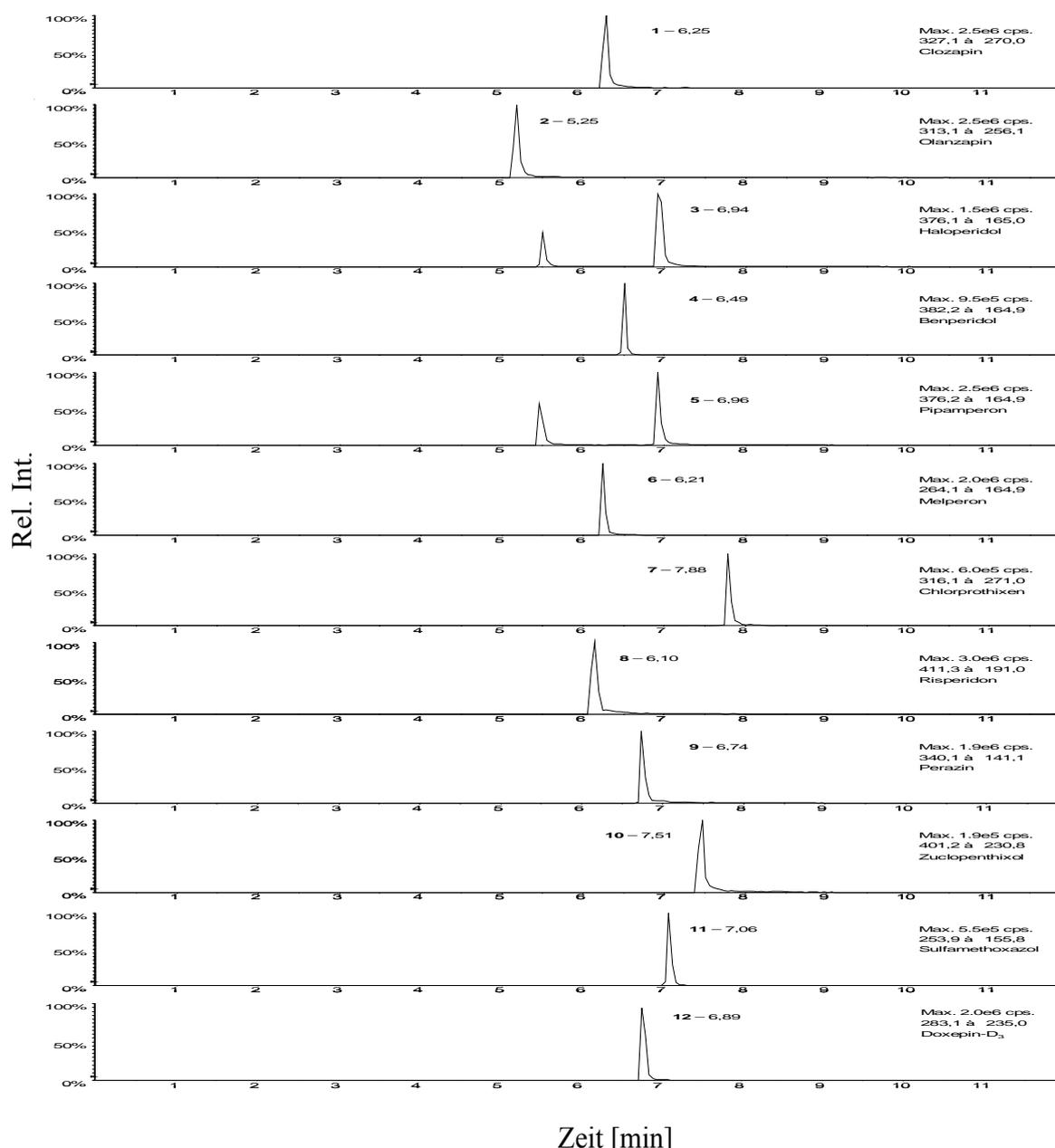


Abbildung 29: LC-MS/MS Chromatogramm einer gespikten Trinkwasserprobe (c = 100 µg/L)

Die Massenübergänge in Abbildung 29 zeigen für Haloperidol und Pipamperon Doppelpeaks. Durch Einzeluntersuchung wurde ausgeschlossen, dass es sich beim „Front-Peak“ im Diagramm um Pipamperon handelte. Des Weiteren wurde festgestellt, dass beide Wirkstoffe aufgrund ihrer ähnlichen Molekülstruktur fast gleichzeitig eluieren. Der jeweilige „Front-Peak“ resultierte entweder aus der Instabilität der Komponenten als „Zersetzungspeak“ oder aus einer temporären Säulenüberladung durch ein zu hoch gewähltes Injektionsvolumen von in dieser Arbeit gewählten 25 µl.

4.6.4.3 Nachweis- und Bestimmungsgrenzen

Die Nachweisgrenze (LOD) und die Bestimmungsgrenze (LOQ) wurden in dieser Arbeit nach dem Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SRV) bestimmt. Die Nachweis- und Bestimmungsgrenze einer Analysenmethode bezeichnen nach DIN 32645 die kleinsten erfassbaren Mengen für den Nachweis und die Quantifizierung bei einer vorgegebenen Richtigkeit und Präzision. Wie unter Abschnitt 4.5 (siehe Formel 4a) gezeigt wurde, wird der rechnerische Wert für die Nachweisgrenze durch die Auswahl eines SRV von 3:1 berechnet. Analog ergibt sich die Bestimmungsgrenze aus einem ausgewählten SRV von mindestens 9 zu 1 (siehe Abschnitt 4.5, Formel 4b). Da das SRV stark von den Analysengeräten und Reinheit der zur Analyse eingesetzten Chemikalien abhängig ist, können die angenommenen Bestimmungsgrenzen bei Bedarf erhöht werden, um die Richtigkeit und Präzision der Ergebnisse statistisch besser abzusichern (Kromidas 1999).

Zur Ermittlung der Nachweis- und Bestimmungsgrenzen wurden aus jedem untersuchten Umweltkompartiment mittels Festphasenextraktionsmethode eine mit Standardsubstanzen aufdotierte Probe und eine Blindprobe hergestellt, die im positiven Messmodus jeweils 10 mal gemessen wurden. Aus den erzielten SRV sowie der nach Abzug des Wertes aus der Blindprobe erhaltenen „realen“ Wirkstoffgehalt der Standardprobe, wurden als Mittelwerte in der folgenden Tabelle 13 dargestellt. Darin sind auch die Informationen zum Probenvolumen für die Festphasenextraktion enthalten, welche für die Einordnung der Leistungsfähigkeit der Multimethode entscheidend waren. Die zur Aufdotierung notwendigen Realprobenextrakte der unterschiedlichen Umweltkompartimente wurden mit maximal 12 mL/min extrahiert.

Chlorprothixen und Zuclopenthixol zeigten speziell während der Retentionszeitpunkten in sämtlichen Abwasser- und Umweltkompartimenten einen signifikanten Anstieg des Grundrauschens, welches für den überproportionalen Anstieg der Nachweis- und Bestimmungsgrenze verantwortlich war. Die zur Festphasenextraktion in den Kampagnen verwendeten Probenvolumina wurden mit zunehmender Matrixbelastung soweit verringert, wie es die Konzentration der Wirkstoffe innerhalb der Abwasser- und Umweltkompartimente zuließen, um die zur Quantifizierung notwendige Messsignalstärke zu erreichen und gleichzeitig Störungen durch Matrixbestandteile hinreichend zu reduzieren. Bei Chlorprothixen und Zuclopenthixol konnte dadurch eine Absenkung der Nachweis- und Bestimmungsgrenzen bei abnehmendem Extraktionsvolumen.

Wirkstoff	Trinkwasser		Grundwasser		Oberflächenwasser		KLA		KLZ / PZN		VE	
Probenvolumen zur SPE	3000 mL		3000 mL		2000 mL		1000 mL		500 mL		1000 mL	
Spezifische Nachweis- und Bestimmungsgrenzen	LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ
Perazin	1,20	4,01	1,139	3,80	0,96	3,19	1,03	3,44	1,15	3,83	0,01	0,05
Chlorprothixen	5,29	17,63	4,471	14,89	4,77	15,89	1,46	4,87	1,25	4,17	0,16	0,55
Zuclopenthixol	4,74	15,79	6,431	21,42	4,30	14,35	4,66	15,52	8,74	29,12	0,30	1,00
Haloperidol	0,01	0,04	0,06	0,19	0,03	0,09	0,09	0,29	0,19	0,63	0,01	0,02
Benperidol	0,16	0,54	0,152	0,51	0,17	0,57	0,30	1,00	0,28	0,95	0,04	0,12
Pipamperon	0,02	0,07	0,029	0,096	0,11	0,36	0,43	1,44	1,22	4,06	0,03	0,09
Melperon	0,06	0,20	0,067	0,22	0,13	0,42	0,27	0,91	0,17	0,57	0,03	0,11
Clozapin	0,05	0,17	0,09	0,29	0,01	0,04	0,25	0,83	0,40	1,32	0,02	0,07
Olanzapin	0,12	0,40	0,60	2,01	0,02	0,07	0,27	0,91	0,74	2,47	0,02	0,07
Risperidon	0,63	2,11	0,50	1,67	0,16	0,54	0,42	1,41	0,38	1,12	0,01	0,03
Sulfamethoxazol	0,42	1,39	0,32	1,06	0,75	2,51	0,13	0,42	0,17	0,57	0,13	0,44

Tabelle 13: Nachweis- und Bestimmungsgrenzen der Gesamtmethode [ng/L]

4.6.4.4 Kalibrierfunktionen

Zur Bestimmung der Linearität der Analysenmethode für die untersuchten Umweltkompartimente wurden für Trink-, Grund-, Oberflächen-, behandeltes und unbehandeltes Abwasser nach der definierten Extraktionsmethode Trockenextrakte hergestellt, die anschließend mit unterschiedlichen Mengen von Standardlösung versetzt wurden und abschließend mit VE-Wasser, welches zuvor mit Ascorbinsäure auf eine Konzentration von 2,5 mg/L eingestellt wurde, resuspendiert wurden. Die daraus erhaltenen Kalibrationsreihen hatten Endkonzentrationen von 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 50, 75, 100, 250, 500, 750 und 1000 ng/mL für den Analytmix und eine Endkonzentration des Internen Standards Doxepin-D₃ von 100 ng/mL.

Zur korrekten Auswertung wurden für jedes Umweltkompartiment drei Blindproben parallel aufgearbeitet, um die Grundbelastung von der aufdotierten Probe abzuziehen, falls eine Grundbelastung den Messwert verfälschen würde. Die Untersuchung für Trink- und Grundwasser fand in den Konzentrationsbereichen von 0,1 bis 250 ng/mL statt. Oberflächenwasser wurde in den Grenzen 0,1 bis 500 ng/mL analysiert. Unbehandeltes und behandeltes Abwasser wurde in den Konzentrationsbereichen 1 bis 1000 ng/mL gemessen. Sämtliche Analysen wurden im positiven Ionisierungsmodus durchgeführt und nach deren Auswertung als berechnete Korrelationskoeffizienten sowie deren Bestimmtheitsmaße in der folgenden Tabelle 14 zusammengestellt.

Der Korrelationskoeffizient r stellt durch seine Information über die Linearität eine Kalibriergeraden das wichtigste Kriterium dar. Er sollte nach (Kromidas 1999) stets $> 0,9999$ betragen. Die untersuchten Wirkstoffe erfüllen dieses Kriterium nur selten: Chlorprothixen im Trinkwasser 0,1 ng/mL bis 50 ng/ml, Clozapin im Grundwasser 0,1 ng/mL bis 50 ng/ml, Melperon im gereinigten Abwasser 1 ng/mL bis 100 ng/mL. Die übrigen Korrelationskoeffizienten liegen für das Trinkwasser zwischen 0,9944 und 0,9996, für Grundwasser zwischen 0,9944 und 0,9998, für Oberflächenwasser zwischen 0,9956 und 0,9997, für behandeltes Abwasser zwischen 0,9928 und 0,9998 und für unbehandeltes Abwasser zwischen 0,9941 und 0,9997. Insgesamt wurden lineare Kalibrierfunktionen mit guten bis befriedigenden Ergebnissen für die niedrigen Konzentrationsbereiche gefunden.

4.6.4.5 Darstellung der Korrelations- und Determinationskoeffizienten untersuchter Umweltkompartimente

Wirkstoff	Trinkwasser				Grundwasser				Oberflächenwasser				KLA				KLZ / PZN			
	L	L	L	Q	L	L	L	Q	L	L	L	Q	L	L	L	Q	L	L	L	Q
Korrelationskoeffizient R Determinationskoeffizient (r ²)	R	r ²	r ²	r ²	r	r ²	r ²	r ²	r	r ²	r ²	r ²	R	r ²	r ²	r ²	r	r ²	r ²	r ²
Bewertete Konzentrationsbereiche [ng/mL]	0,1-50 ng/mL	0,1-50 ng/mL	0,1-250 ng/mL	0,1-250 ng/mL	0,1-50 ng/mL	0,1-50 ng/mL	0,1-250 ng/mL	0,1-250 ng/mL	0,1-100 ng/mL	0,1-100 ng/mL	0,1-500 ng/mL	0,1-500 ng/mL	1-100 ng/mL	1-100 ng/mL	1-1000 ng/mL	1-1000 ng/mL	1-100 ng/mL	1-1000 ng/mL	1-1000 ng/mL	1-1000 ng/mL
Perazin	0,9982	0,9964	0,9866	0,9968	0,9973	0,9946	0,9675	0,9886	0,9962	0,9924	0,9813	0,9998	0,9928	0,9857	0,9484	0,9926	0,9941	0,9882	0,9722	0,9952
Chlorprothixen	0,9999	0,9998	0,9918	0,9968	0,9998	0,9996	0,9914	0,9980	0,9974	0,9948	0,9864	0,9988	0,9998	0,9996	0,9716	0,9894	0,9996	0,9992	0,9826	0,9994
Zuclopenthixol	0,9969	0,9938	0,9750	0,9866	0,9966	0,9932	0,9769	0,9958	0,9972	0,9944	0,9916	0,9992	0,9998	0,9996	0,9958	0,9954	0,9996	0,9992	0,9896	0,9984
Haloperidol	0,9996	0,9992	0,9839	0,9946	0,9979	0,9958	0,9896	0,9992	0,9956	0,9912	0,9027	0,9924	0,9994	0,9988	0,8909	0,9882	0,9991	0,9982	0,9694	0,9872
Benperidol	0,9959	0,9918	0,9734	0,9938	0,9992	0,9984	0,9992	0,9960	0,9997	0,9994	0,9926	1,0000	0,9994	0,9988	0,9649	0,9960	0,9976	0,9952	0,9902	0,9992
Pipamperon	0,9977	0,9954	0,8780	0,9821	0,9974	0,9948	0,9732	0,9912	0,9992	0,9984	0,9628	0,9990	0,9969	0,9938	0,9692	0,9922	0,9979	0,9958	0,9841	0,9970
Melperon	0,9977	0,9954	0,9815	0,9898	0,9934	0,9868	0,9870	0,9981	0,9993	0,9986	0,8979	0,9958	0,9999	0,9998	0,8764	0,9928	0,9997	0,9994	0,8945	0,9944
Clozapin	0,9984	0,9968	0,9567	0,9744	0,9999	0,9998	0,9817	0,9944	0,9992	0,9984	0,9887	0,9980	0,9990	0,9980	0,9633	0,9984	0,9996	0,9992	0,9886	0,9986
Olanzapin	0,9994	0,9988	0,9958	0,9998	0,9979	0,9958	0,9730	0,9854	0,9992	0,9984	0,9733	0,9976	0,9990	0,9980	0,9498	0,9916	0,9996	0,9992	0,9856	0,9992
Risperidon	0,9944	0,9888	0,9095	0,9580	0,9960	0,9920	0,9547	0,9852	0,9965	0,9930	0,9859	0,9994	0,9997	0,9994	0,9584	0,9894	0,9977	0,9954	0,9683	0,9946
Sulfamethoxazol	0,9985	0,9970	0,9754	0,9956	0,9932	0,9864	0,9954	0,9943	0,9980	0,9960	0,9922	0,9972	0,9980	0,9960	0,9845	0,9958	0,9977	0,9954	0,9960	0,9990

Tabelle 14: Ermittelte Regressionsfaktoren (linear 1/x gewichtet bzw. quadratisch) und Bestimmtheitsmaße aus Matrixkalibrationen

Zur besseren Darstellung der Korrelationsunterschiede wurden für die Konzentrationsbereiche des jeweiligen Umweltkompartiments und die auswertbaren Konzentrationsbereiche die Bestimmtheitsmaße in die Tabelle 14 eingearbeitet. Nach der Messung wurde eine Abnahme der Signalintensität bei größeren Konzentrationen sichtbar, die bereits von Klein and Alder (2003) als Störung während des Ionisierungsprozesses der gelösten Stoffe beschrieben wurde. Es besteht eine Konkurrenz der Wirkstoffe um die vom Ionisierungsmodul bereitgestellte Ladung. Ein andere Möglichkeit zur Abnahme der Messsignalstärke ist die Sättigung der Detektorzelle im Massenspektrometer (Schaller 2004), die unter den gegebenen Umständen von hohen Wirkstoffgehalten bei vergleichsweise niedriger Matrixbelastung die Ursache darstellt. Als Folge verschlechtern sich die linearen Korrelationen für den gesamten Kalibrationsbereich des Umweltkompartiments. Für den Fall einer Verschlechterung der linearen Korrelationen, wurden die Bestimmtheitsmaße als quadratische Regression über den gesamten Kalibrationsbereich der Tabelle 14 hinzugefügt. Aus diesem Grund wurde, wenn nötig, adäquat verdünnt, so dass eine Messung innerhalb der definierten, linearen Kalibrationsbereiche möglich war. Alternativ zur Verdünnung wäre die Anwendung einer quadratischen Kalibrierfunktion zur Auswertung möglich gewesen, wenn als Folge des Verdünnungsschrittes das Messsignal des Internen Standards unter die Quantifizierungsgrenze fallen würde.

4.6.4.6 Einflüsse der Zugabe von Ascorbinsäure auf die Robustheit

Der positive Einfluss von Ascorbinsäure ist bei den folgenden Robustheitsuntersuchungen zu erkennen. Sie beeinflusst, in wie weit sich die Wirkstoffkonzentration durch innere oder äußere Einflüsse innerhalb eines Zeitintervalls von 21 Tagen lichtgeschützter Lagerung bei 4 °C verändert. Diese meist spontan oxidativ induzierten Zerfallsreaktionen sollten durch die Zugabe von Ascorbinsäure verhindert werden, um damit die Probenkonservierung innerhalb des Zeitfensters der Probenaufarbeitung (max. 14 Tage) zu gewährleisten. Hierfür wurden die mit Ascorbinsäure angesetzten Standards gegen unbehandelte Standards in Abständen von 7, 14 und 21 Tagen gemessen. Die Abbildung 31 zeigt gegenüber Abbildung 30 den positiven Einfluss der Ascorbinsäure auf die Wirkstoffstabilität während der Standzeit von bis zu 21 Tagen. Ohne die Zugabe von Ascorbinsäure unterliegen Olanzapin, Haloperidol, Melperon, Chlorprothixen, Risperidon teilweise erheblichen Zerfallsraten von > 40 %. Der Wirkstoff Olanzapin zeigt nach zwei Wochen eine Abnahme der Wirkstoffkonzentration auf 58 und nach drei Wochen auf 15 %. Durch die Zugaben von Ascorbinsäure wurde bei fast allen untersuchten Wirkstoffen die Zerfallsreaktion innerhalb des Lagerungszeitraumes von max. 7 Tagen mit akzeptabler Robustheit (< 10 % Wirkstoffverlust) verhindert. Die Messungen zeigen, dass in den meisten Fällen die gesamte Wirkstoffmenge fast vollständig nachgewiesen werden konnte. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse kann eine Lagerung der Proben für 7 Tage unter lichtgeschützten Verhältnissen bei Temperaturen < 4 °C durchgeführt werden. Eine Untersuchung für tiefere Lagerungstemperaturen < -20 °C wurde nicht durchgeführt, da die zeitnahe Probenaufarbeitung mit anschließender Messung keine größeren Zeitfenster erforderte.

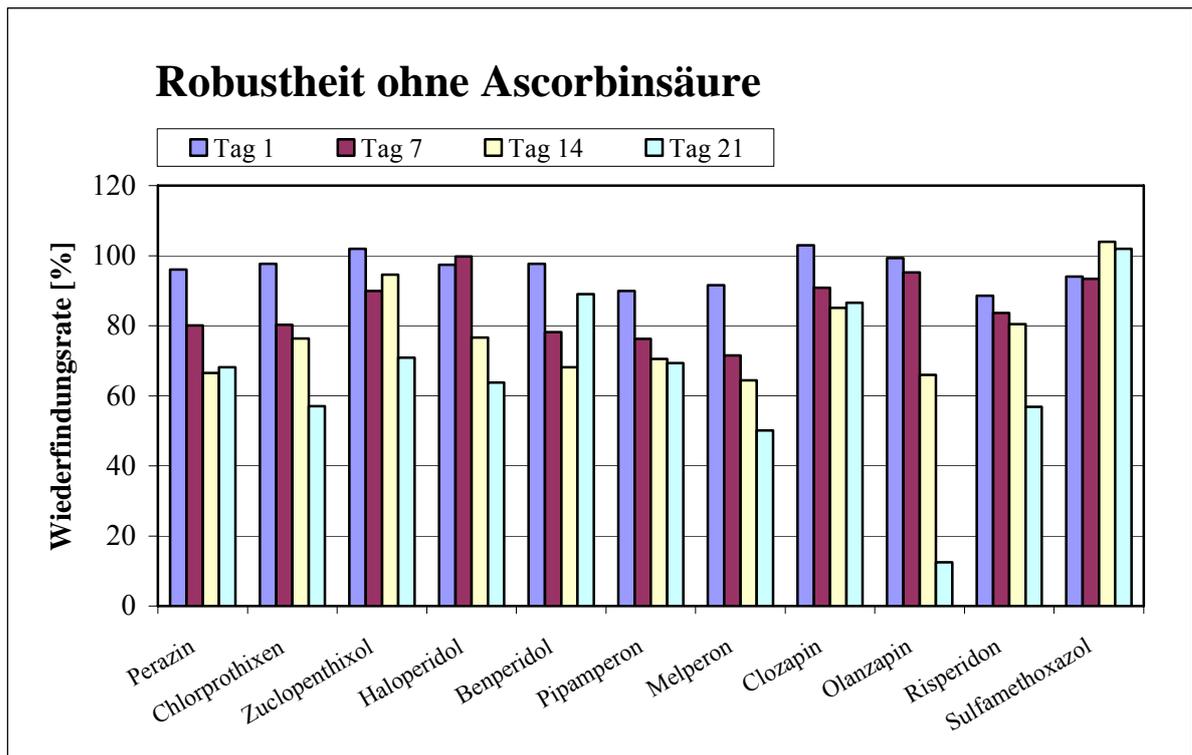


Abbildung 30: Robustheitsuntersuchung einer Standard-Mischung ($c = 100 \text{ ng/ml}$) ohne Ascorbinsäure

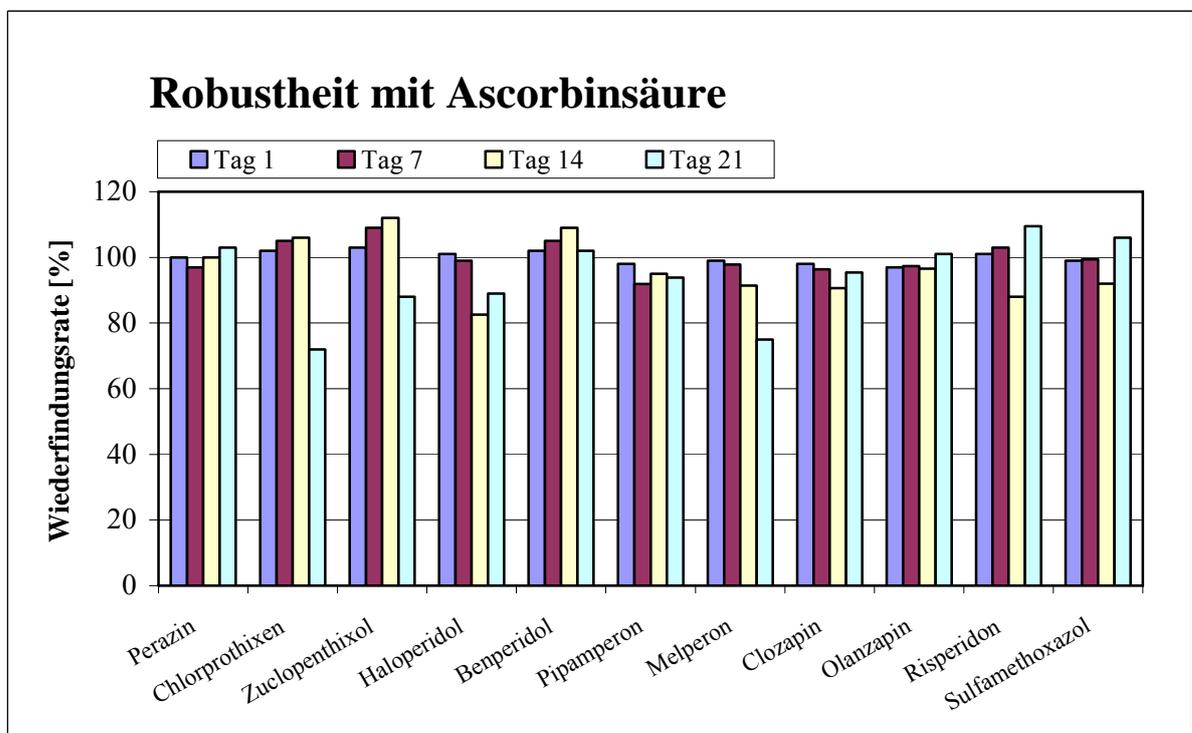


Abbildung 31: Robustheitsuntersuchung einer Standard-Mischung ($c = 100 \text{ ng/ml}$) mit Ascorbinsäure ($c = 2,5 \text{ mg/L}$)

4.6.4.7 Einflüsse der Zugabe von Ascorbinsäure auf die Nachweisgrenze

Die positiven Einflüsse von Ascorbinsäure als Antioxidanz wurden bereits für Olanzapin festgestellt. Eine Zugabe von 2,5 mg/mL wirkte sich laut dieser Studie positiv auf Lagerungsstabilität der Proben sowie auf die Nachweisgrenze aus (Gervasini, Vizcaíno et al. 2003). Ob sich der positive Einfluss von Ascorbinsäure auch auf die weiteren Wirkstoffen in der vorliegenden Arbeit übertragen lässt, wurde anhand einer Standardreihe mit 2,5 mg/mL Ascorbinsäure gegen eine unbehandelte Standardreihe in VE-H₂O ohne Festphasenextraktion untersucht:

Wirkstoff	Nachweisgrenze (ohne Ascorbinsäure)	Nachweisgrenze (mit Ascorbinsäure)
Perazin	0,02	0,01
Chlorprothixen	0,38	0,16
Zuclopenthixol	0,37	0,30
Haloperidol	0,01	0,01
Benperidol	0,03	0,04
Pipamperon	0,02	0,03
Melperon	0,04	0,03
Clozapin	0,02	0,02
Olanzapin	0,02	0,02
Risperidon	0,01	0,01
Sulfamethoxazol	0,19	0,15

Tabelle 15: Nachweisgrenzen mit und ohne Ascorbinsäure in Trinkwasser ohne Festphasenextraktion [ng/mL]

Die Wertepaare aus Tabelle 15 zeigen für die Wirkstoffe Chlorprothixen, Zuclopenthixol und Sulfamethoxazol einen positiven Einfluss durch die Zugabe von Ascorbinsäure auf die Nachweisgrenzen. Für die übrigen Wirkstoffe ergeben die Nachweisgrenzen keine signifikanten Veränderungen.

4.7 Abbauersuche durch Ozonisierung: Versuchsbedingungen

Um den Abbau von Arzneimitteln aus Trink- und Krankenhausabwasser simulieren zu können, wurde am Institut für Energie und Umwelttechnik (IUTA) in Duisburg eine halbtechnische Demonstrationsanlage aufgebaut (siehe Abbildung 25), in welcher unter standardisierten Bedingungen Abbauersuche mit die ausgewählten Wirkstoffen durch Ozonisierung von unbehandeltem Abwasser und Trinkwasser durchgeführt wurden.

Die Untersuchungen zur Abbauleistung des Ozonisierungsverfahrens wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit als eigenständiges Projekt durchgeführt (Berthold 2007). Die Ergebnisse sind in Abschnitt 6.11 zusammengefasst.

Als Arbeitsvolumen wurde die Demonstrationsanlage mit 200 Liter für Trinkwasser bzw. mit 230 Liter Abwasser befüllt. Die Zugabe der Wirkstoffe erfolgte über ein auf dem Reaktor angebrachtes Ventil. Nach Zugabe der Wirkstoffe war ein 15 minütiges Durchmischen nötig, bevor mit der Probenahme begonnen werden konnte. Die Abbauprobversuche wurden mit den Wirkstoffen Clozapin, Haloperidol, Perazin, Chlorprothixen, Melperon, Benperidol, Zuclopenthixol und Sulfamethoxazol durchgeführt. Bei den Abbauprobversuchen konnten die Wirkstoffen Olanzapin, Pipamperon und Risperidon nicht berücksichtigt werden, da die Budgetierung den Einkauf der notwendigen Wirkstoffmengen nicht mehr zuließ. Die folgende Tabelle 16 zeigt die Arbeitsanweisung der durchgeführten Abbauprobversuche mit Ozon.

Schritt 1	Befüllen	Entnahme einer Leerwertprobe vor Substanzzugabe.
Schritt 2	Wirkstoffzugabe	15 Minuten vor Start der Oxidationsprozedur.
Schritt 3	Durchmischen	10 bis 5 Minuten vor Start der Oxidationsprozedur.
Schritt 4	Start des Experiments	Startzeitpunkt der Oxidationsprozedur ($t = 0$).
Schritt 5	Probenahme	Nach 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 80 Minuten.

Tabelle 16: Arbeitsanweisung der Abbauprobversuche für Arzneimittel in Trinkwasser und unbehandeltes Abwasser

Die Versuche wurden beendet, wenn die Konzentration des jeweiligen Wirkstoffs $< 1\%$ von der bei $t = 0$ bestimmten Anfangskonzentration lag. Die Ozonisierung wurde bei $t = 0$ Minuten gestartet. Der Ozongenerator lief über das gesamte Experiment mit einer Leistung von 100% , was einer Stromaufnahme von $P = 670\text{ W}$ entsprach. Der Gasdurchfluss betrug 77% , das entspricht einer Menge von $0,5\text{ Nm}^3/\text{h}$ mit einem Gehalt von $100\text{ g/m}^3\text{ O}_3$. Die Anlage wurde mittels Kühleinrichtung (Rohrbündelwärmetauscher) auf konstanten 15 °C gehalten. Die Startkonzentration jeder Einzelsubstanz belief sich bei den Versuchen auf $100\text{ }\mu\text{g/L}$. Dazu wurden jeweils 20 mg (für Leitungswasser-) und 23 mg (für den Abwasserversuch) eingewogen.

Abbauprobversuche	Trinkwasser/ Abwasser	Wassertemperatur	Oxidationsmittel
1	Trinkwasser	15 °C	Ozon
2	Abwasser	15 °C	Ozon

Tabelle 17: Versuchsbedingungen der Abbauprobversuche für Arzneimittel in Trinkwasser und unbehandeltes Abwasser

5 Monitoring

5.1 Planung der Beprobungskampagnen

Das definierte Beprobungsgebiet sollte innerhalb von vier Untersuchungskampagnen von der bekannten Punktquelle PZN aus in Richtung der Wasserwerke und des Rheins untersucht werden. Dazu sollte zunächst das Verhalten der Wirkstoffe im Kanalsystem und der Kläranlage untersucht werden. Eine Erweiterung des Kampagnenumfangs auf das aquatische System sollte erst dann durchgeführt werden, wenn eine Infiltration der abwasserbürtigen Wirkstoffe durch Positivbefunde im Kläranlagenablauf nachwiesener wurde. Die folgende Tabelle 18 zeigt die tatsächlich durchgeführte, schrittweise Erweiterung des Kampagnenumfangs zur Untersuchung des gesamten Beprobungsgebiets.

Beprobungsabschnitt	Kampagne I	Kampagne II	Kampagne III	Kampagne IV
PZN	X	X	X	X
Kläranlage	X	X	X	X
Oberflächengewässer		X	X	X
Grundwasser		X	X	X
Trinkwasser			X	X

Tabelle 18: Planung der Beprobungskampagnen I bis IV

5.2 Auswahl der untersuchten Wirkstoffe

Bei der Auswahl der zu untersuchenden Arzneimittelrückstände standen die Jahresvergabemengen innerhalb des untersuchten Klinikums im Vordergrund. In die Liste wurden 10 pharmakologisch hochaktive Antipsychotika und das Sulfamethoxazol als Indikator für Abwasserinfiltrationen mit verabreichten Wirkstoffmengen von 0,2 kg – 19,8 kg pro Jahr aufgenommen. Die Abschätzung der theoretisch zu erwartenden, mittleren Konzentrationsniveaus für PZN und Kläranlage erfolgte über die Berechnung der bekannten Vergabemengen und Ablaufvolumina mit abschließender Faktorisierung nach der jeweiligen Metabolisierungsrate. Ziel war es, durch ausreichende Aufkonzentrierung mittels Festphasenextraktion, sowohl aus den Proben der abwasserseitigen Verfahrensabschnitte, wie auch aus den Umweltkompartimenten quantifizierbare Messergebnisse zu erhalten.

In der folgenden Tabelle 19 sind die theoretisch zu erwartenden, mittleren Wirkstoffgehalte für das PZN und den Kläranlagenzulauf dargestellt. Anhand der nach Abgleich der wirkstoffspezifischen Metabolisierungsraten und Verdünnungseffekte theoretisch zu erwartenden Wirkstoffkonzentrationen wurden die notwendigen Probenvolumen zur Festphasenextraktion bestimmt (siehe Abschnitt 5.2.2 bis 5.2.7).

5.2.1 Erwartete Wirkstoffkonzentrationen für PZN und KLZ

Wirkstoff	2004					2005					2006					2007				
	PZN		KLZ			PZN		KLZ			PZN		KLZ			PZN		KLZ		
Beprobungspunkt	PZN		KLZ																	
Trinkwasserverbrauch PZN und Jahresschmutz- wassermenge Kläranlage	124460 m³/a		6958720 m³/a			115065 m³/a		7121720 m³/a			109819 m³/a		6998210 m³/a			107819 m³/a		7599470 m³/a		
Vergabemengen und Konzentrationen im Beprobungsabschnitt	Vergabe- mengen PZN [kg/a]	PZN [ng/L*d]		KLZ [ng/L*d]																
		Wirkstoff	Nach Metaboli- sierung	Wirkstoff	Nach Metaboli- sierung		Wirkstoff	Nach Metaboli- sierung	Wirkstoff	Nach Metaboli- sierung		Wirkstoff	Nach Metaboli- sierung	Wirkstoff	Nach Metaboli- sierung		Wirkstoff	Nach Metaboli- sierung	Wirkstoff	Nach Metaboli- sierung
Perazin (Brockmeier 2006)	2,87	23060	231 (< 1 %)	412	4 (< 1 %)	3,01	26159	262 (< 1 %)	423	4 (< 1%)	2,45	22309	223 (< 1 %)	350	4 (< 1 %)	2,14	19848	198 (< 1 %)	282	3 (< 1 %)
Chlorprothixen (Hager, Ferriks et al. 1991)	4,66	37442	374 (< 1 %)	670	6 (< 1 %)	3,69	32069	321 (< 1 %)	518	5 (< 1%)	3,10	28228	282 (< 1 %)	443	4 (< 1 %)	2,53	23465	235 (< 1 %)	333	3 (< 1 %)
Zuclopenthixol (Schneider and Richling 2006)	1,29	10365	104 (< 1 %)	185	1 (< 1 %)	1,14	9907	99 (< 1 %)	160	1 (< 1%)	0,79	7194	72 (< 1 %)	113	1 (< 1 %)	0,69	6400	64 (< 1 %)	91	0,9 (< 1 %)
Haloperidol (Berlit 2005)	0,64	5142	154 (< 3 %)	92	3 (< 3 %)	0,53	4606	138 (< 3 %)	74	2 (< 3%)	0,42	3824	115 (< 3 %)	60	2 (< 3 %)	0,59	5472	164 (< 3 %)	78	2 (< 3 %)
Benperidol (Hartung 2005)	0,18	1446	14 (< 1 %)	26	2 (< 1 %)	0,37	3216	32 (< 1 %)	52	5 (< 1%)	0,31	2823	28 (< 1 %)	44	4 (< 1 %)	0,25	2319	23 (< 1 %)	33	3 (< 1 %)
Pipamperon (Bruchhausen and Hager 1993)	4,09	32862	329 (7 %)	588	5 (7 %)	3,33	28940	289 (7 %)	468	4 (7%)	3,28	29867	299 (7 %)	469	4 (7 %)	3,10	28752	288 (7 %)	408	4 (7 %)
Melperon (Berthold and Böhm 2003)	1,72	13820	1382 (10 %)	247	25 (10 %)	1,92	16686	1669 (10 %)	270	27 (10%)	2,47	22492	2249 (10 %)	353	35 (10 %)	2,33	21610	2161 (10 %)	307	31 (10 %)
Clozapin (Lammerting 2002)	14,84	119235	5962 (5 %)	2133	107 (5 %)	21,90	190327	9516 (5 %)	3075	154 (5%)	20,46	186307	9315 (5 %)	2924	146 (5 %)	19,19	177983	8899 (5 %)	2525	126 (5 %)
Olanzapin (Kowoll 2006)	1,48	11972	1796 (15 %)	214	32 (15 %)	1,65	14340	2151 (15 %)	232	35 (15%)	2,53	23038	3456 (15 %)	362	54 (15 %)	1,63	15118	2268 (15 %)	214	32 (15 %)
Risperidon (Mihara, Kondo et al. 2003; Schneider and Richling 2006)	0,19	1527	46 (< 3 %)	27	0,8 (< 3 %)	0,17	1477	44 (< 3 %)	24	0,7 (< 3%)	0,21	1912	57 (< 3 %)	30	0,9 (< 3 %)	0,24	2226	67 (< 3 %)	32	0,9 (< 3 %)
Sulfamethoxazol (Adam 2004)	2,04	16391	3278 (20 %)	293	59 (20 %)	2,54	22074	4415 (20 %)	357	71 (20%)	2,52	22947	4589 (20 %)	360	72 (20 %)	2,45	22723	4545 (20 %)	322	64 (20 %)

Tabelle 19: Vergabemengen ausgesuchter Arzneimittel und Vergleich der theoretisch zu erwartenden Wirkstofffracht durch Patientenausscheidungen im PZN und KLZ

5.2.2 Indirekteinleiter (PZN)

Die Beprobung des Indirekteinleiters PZN wurde über die vorhandenen Abwasserkanalstränge Hirschstraße (1) und Südallee (2) durchgeführt. Beide Entnahmestellen liegen in Sammelkanälen, über die das gesamte täglich anfallende Abwasservolumen des PZN sowie evtl. anfallendes Regenwasser in Richtung Kläranlage abfließt (siehe Abbildung 32).

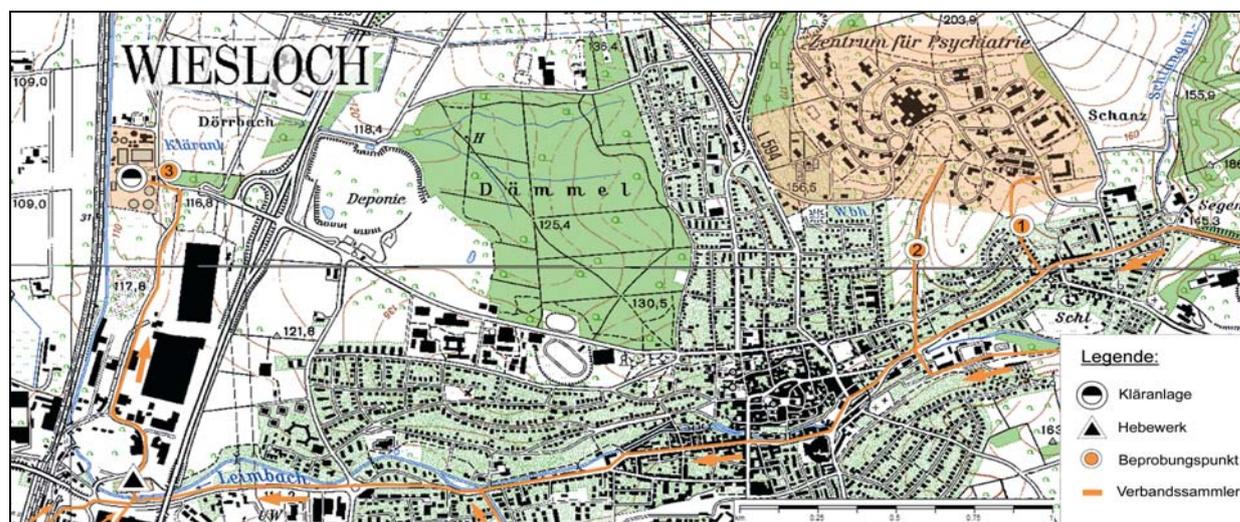


Abbildung 32: Stadtkarte Wiesloch mit Beprobungspunkten PZN und Kläranlage Wiesloch

Die Beprobung des Abwassers des PZN erfolgte stets mit mobilen Probenahmegegeräten. Diese ermöglichen zeit-, volumen-, durchfluss- oder ereignisproportionale Probenahmen von Einzelproben aus dem Abwasserstrom. Alle 15 Minuten wurde eine Probe gleichen Volumens zu den Probenbehältnissen gefördert. Nach jeder Probennahme wurde der Ansaugschlauch freigespült, die neue Probe angesaugt und anschließend dosiert. Die Proben wurden durch eine Verteilereinrichtung zeitproportional auf 12 Flaschen verteilt. Die Stromversorgung erfolgte über eine Batterie. Sämtliche an dieser Stelle durchgeführten Beprobungen wurden als 24 h-Mischprobe aufgearbeitet. Für die Spurenstoffanalyse mittels Festphasenextraktion wurden in der Kampagne I 250 mL und in den Kampagnen II bis IV 500 mL mittels Festphasenextraktion aufgearbeitet.

5.2.3 Kanalsystem (AHW, Kampagne IV)

Die Beprobung des Abwassers innerhalb des Kanalsystems des AHW sowie des Kläranlagenzulaufs wurde mit transportablen Probenehmern als zeitproportionale 24 h-Mischprobe durchgeführt (Beprobungsintervall 15 Minuten). Die Untersuchung des Hauptsammlers (PZN – Hebewerk – Kläranlagenzulauf) (siehe Abbildung 33) dient der Analyse der Spurenstoffgrundbelastung durch das PZN mit untersuchten Antipsychotika und Sulfamethoxazol. Die Messung des Q_{24} wurde während der Kampagnen durch mobile und stationäre Durchflussmessungen in den relevanten Kanalabschnitten realisiert.

Die Verbandssammler aus den übrigen Verbandsgemeinden wurden aus logistischen Gründen (begrenzte Anzahl mobiler Probenahmegeräte) erst während der IV. Kampagne beprobt, um die Grundbelastungen aus Seniorenheimen, betreutem Wohnen und Privathaushalten gegenüber dem PZN bewerten bzw. einen Zusammenhang von evtl. messbaren Kontaminationen der Fließgewässer im Beprobungsgebiet durch Klärüberläufe aus im Kanalsystem zu zeigen. Grund zu der Annahme war, dass die in großer Anzahl vorhandenen Regenüberlaufbecken und Regenüberläufe vor der Direkteinleitungsstelle des AHW bei Starkregenereignissen die als Notüberlaufreservoir fungierenden Fließgewässer bereits flussaufwärts kontaminieren könnten.

5.2.4 Kläranlage Wiesloch (AHW)

Innerhalb der Kläranlage Wiesloch wurden der Kläranlagenzulauf, das Ablaufwasser der Denitrifikationsstufe und das Ablaufwasser der Nitrifikationsstufe mit mobilen, vollautomatischen Probenahmegeräten zeitproportional beprobt. Um für diese Messstellen mögliche Umwelteinflüsse durch Sonnenbestrahlung und Wärme weitestgehend zu beseitigen, wurden die Probenahmegeräte in eine 5 cm starken Styroporbehälter luftdicht eingehaust. Neben den Messungen im Bereich der aeroben Klärschlammstabilisierung, wurden innerhalb der anaeroben Schlammbehandlung die Wasserphasen von Voreindicker und Nacheindicker als qualifizierte Stichprobe untersucht. Die Proben wurden bei -20 °C gelagert. Die Beprobung von Zulaufwasser zur biologischen Klärstufe und der Kläranlagenablauf wurden mit Hilfe stationärer Probenahmegeräten als mengenproportionale 24 h-Mischprobe durchgeführt. Die Proben werden über einen Rundverteiler in 12 Probenflaschen verteilt. Der gesamte Innenraum wurde durch ein Klimagerät auf konstanten 4 °C gehalten. Die beschriebenen Messstellen für die Kläranlage Wiesloch sind in der folgenden Abbildung 33 dargestellt:

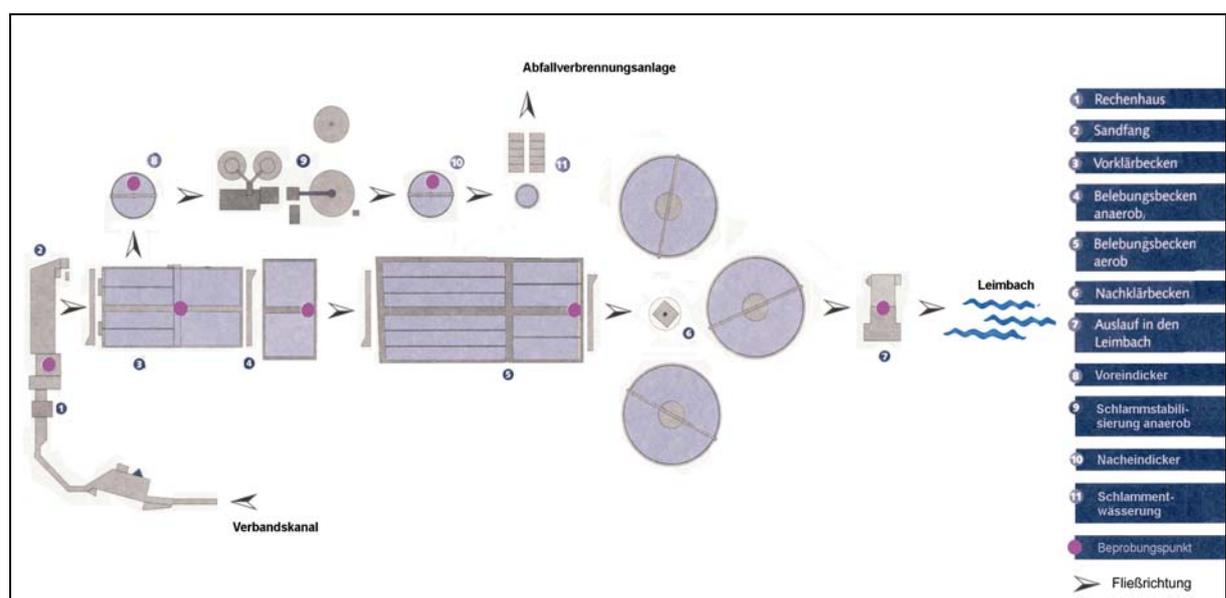


Abbildung 33: Fließschema der Kläranlage Wiesloch mit installierten Messstellen

Die in Abbildung 33 gezeigten Beprobungspunkte ergeben eine konsistente Datenlage zum Stofftransport und Wirkstoffverhalten durch die verschiedenen beprobten Verfahrensabschnitte des anaeroben und aeroben Abwasserreinigungsprozesses. Die erstellte Beprobungsroutine über alle Verfahrensabschnitte wurde erst ab der Kampagne II installiert. In der Kampagne I konnte die Beprobung der Denitrifikationsstufe nicht durchgeführt werden (begrenzte Anzahl mobiler Probenahmegeräte).

5.2.5 Oberflächengewässer

Die Probennahme erfolgte nach DIN 38402 A15 mit 1 Liter-Braunglasflaschen an einer technisch veränderten Teleskopstange mit Wechsellvorrichtung, um Kontaminationen durch Verschleppung entgegen zu wirken. Pro Messstelle wurden auf diese Weise jeweils zwei Liter Probe in zwei 1 Liter-Braunglasflaschen als qualifizierte Stichprobe entnommen. Da aus logistischen Gründen eine zeitgleiche Beprobung aller Probenahmestellen im Fließgewässerbereich unmöglich war, wurden die Flussläufe in zwei Beprobungsabschnitte untergliedert: Der Bereich ab der Einleitungsstelle des AHW wurde flussabwärts beprobt. Der flussaufwärtige Bereich wurde vom Quellgebiet in Richtung Einleitungsstelle des AHW beprobt. Da in Fließgewässern von einer überproportionalen photooxidativen Stoffdegradation ausgegangen werden muss (Andreozzi, Raffaele et al. 2003), wurden die Proben lichtgeschützt in Thermoboxen bei 4°C transportiert, bevor sie bei -20 °C im Labor gelagert wurden. Während die Beprobungsroutinen für PZN und Kläranlage sehr statisch aufgebaut wurden, ging es bei der Beprobung des Vorfluters zunächst nur um das Generieren von Positivbefunden an den Direkteinleitungsstellen von Kläranlagen. Aus diesem Grund wurde von Kampagne I ausgehend bis zur Kampagne IV das Beprobungsgebiet in sinnvollen Abständen bis in die Mündungsgebiete ausgedehnt. Erst in Kampagne IV wurde eine vollständige Betrachtung für mit dem Abwasser der Kläranlage Wiesloch in Kontakt befindliche Fließgewässer bis zum Rhein möglich. Daneben wurde alle in den Leimbach (Vorfluter der Kläranlage Wiesloch) einfließenden Bäche des Kläranlageneinzugsgebiets berücksichtigt (siehe Anhang - D, Abbildungen 51 bis 53).

Flussabwärts wurde auf die Beprobung der Kläranlagen für die untersuchten Spurenstoffe abgesehen, da an diese Abwasserverbände keine psychiatrischen Krankenhäuser oder überdimensional viele Altenheime pro Einwohnerzahl angeschlossen sind. Es ist davon auszugehen, dass die Einleitungsfrachten mit denen der angestrebten Beprobung der Kanalstränge in Kampagne IV vergleichbar sind. Mit der Beprobung von Leim-, Gau- und Waldangelbach flussaufwärts der Kläranlage wurde das Kontaminationspotenzial durch Regenüberläufe aus der Mischwasserkanalisation untersucht.

5.2.6 Grundwasser

Bei der Beprobung im Trinkwasserschutzgebiet der Wasserversorger ZWH und Nußloch in direkter Nachbarschaft der Vorfluter des AHW wurden für Kampagne II und III 14 verschiedene Grundwassermesspegel in verschiedenen Flurabständen quer zur Fließrichtung des Hardt- bzw. Leimbachs ausgewählt (siehe Anhang - E, Abbildungen 53 und 54). Für Kampagne IV wurde aus logistischen Gründen die Anzahl beprobter Messpegel auf fünf reduziert (siehe Anhang - E, Abbildung 55). Dabei entfielen drei Messpegel im Nußlocher Trinkwasserschutzgebiet auf die drei Flurabstände 100, 500 und 800 Metern. Im Trinkwasserschutzgebiet des ZWH (Brunnengebiet 2) wurden die bereits beprobten Messpegel mit Flurabständen von 100 und 300 Metern beibehalten. Die Grundwasserbeprobung wurde nach DIN 38402 A13 durchgeführt. Mit Hilfe einer Tauchpumpe wurde stets vor der Probenahme aus dem Pegel gefördert, bis Leitfähigkeit und pH-Wert über drei Minuten konstant blieben. Alle untersuchten Grundwassermesspegel waren bis in das erste und zweite Grundwasserstockwerk des Oberen Grundwasserleiters bis auf maximal 34 Meter abgeteuft. Tiefer liegende Grundwasserschichten unterhalb des Oberen Zwischenhorizontes waren nicht durch Messpegel erschlossen (vgl. Abbildung 3), weshalb die Beprobung tieferer Grundwasserschichten nur über das Rohwasser der Wasserwerke durchgeführt wurde. Das in der Kampagne II (Januar 2007) aufgenommene Pegelstandsprofil senkte sich bis Kampagne III (März 2007) für fast alle Grundwassermessstellen ab. Nur die Pegel G6 und G8 lieferten höhere Pegelstandniveaus als zuvor. Das Pegelstandsprofil aus Kampagne IV (Juni 2007) zeigt bei reduzierter Anzahl der Messstellen einen Trend zur Anhebung des Grundwasserniveaus:

Pegel-Nr.	Pegelbezeichnung	Gesamttiefe		Pegelstände		
		laut Amt	Gemessen	2. Kampagne	3. Kampagne	4. Kampagne
G1	929/356-6 P1	9,00 m	9,29 m	7,80 m	8,60 m	6,70 m
G2	930/356-3 P2	15,00 m	8,21 m	7,00 m	7,40 m	nicht beprobt
G3	4030/356-0 P9	13,70 m	12,74 m	5,10 m	5,80 m	nicht beprobt
G4	931/356-9 P3	15,03 m	14,63 m	5,30 m	5,60 m	nicht beprobt
G5	4031/356-6 P10	28,00 m	15,03 m	5,00 m	5,40 m	nicht beprobt
G6	4026/356-7 P5	16,00 m	14,79 m	6,00 m	5,80 m	5,90 m
G7	4025/356-1 P4	13,30 m	9,95 m	5,00 m	4,70 m	nicht beprobt
G8	GWM 6	15,80 m	14,22 m	5,30 m	5,00 m	nicht beprobt
G9	keine Bezeichnung	15,00 m	13,74 m	5,20 m	5,70 m	nicht beprobt
G10	"6"	k.A.	34,01 m	5,80 m	6,10 m	nicht beprobt
G11	"2"	k.A.	8,71 m	5,30 m	6,30 m	5,30 m
G12	"3"	k.A.	30,48 m	5,15 m	5,40 m	nicht beprobt
G13	II/14	k.A.	16,81 m	6,24 m	7,03 m	6,94 m
G14	II/13	k.A.	16,84 m	5,80 m	6,80 m	6,30 m

Tabelle 20: Pegelbezeichnungen, Lottiefen und Pegelstände

Grundwasserpegel in tieferen Schichten als bis zum Oberen Zwischenhorizont waren im untersuchten Beprobungsabschnitt nicht verfügbar. Dies könnte mit der potenziellen Kontaminationsgefahr erklärt werden, die generell von Pegelbohrungen ausgeht. Prinzipiell ist ein Grundwassermesspegel ein Brunnen mit sehr begrenztem Durchmesser. Da die Bohrung die Grundwasserschichten vertikal durchdringt, ergibt sich daraus ein Störungspotenzial für den Grundwasserzustand. Die Wassersäule im Pegel bringt für das Grundwasser einen geringeren Strömungswiderstand entgegen, als dies für die umliegenden Gesteins-, Geröll- oder Sandschichten der Fall ist. Auf diese Weise können vertikale Strömungen in der Grundwassermessstelle entstehen, die hauptsächlich auf Konvektion beruhen. Diese ermöglichen Stofftransporte über die verschiedenen Grundwasserstockwerke, die von der Pegelbohrung durchdrungen sind.

5.2.7 Trinkwasser aus Wasserwerken und Privathaushalten

Beide Trinkwasserversorger wurden innerhalb der Kampagnen III und IV beprobt. Die Aufarbeitungsprofile durch Oxidator mit anschließender Kiesfiltration sind miteinander vergleichbar. Proben aus Rohwasser direkt vor der Trinkwasseraufbereitung mittels Oxidator und anschließender Kiesfiltration und Reinwasser nach der Aufbereitung wurden über teilweise ausgewiesene amtliche Trinkwasserentnahmestellen und schlichte Entnahmewasserhähne ohne Perlatoren in 1 Liter-Braunglasflaschen abgefüllt und für den Transport in Thermoboxen bei 4 °C aufbewahrt. Bis zur Probenaufarbeitung wurden sämtliche Proben bei - 20 °C lichtgeschützt gelagert. Das an den Beprobungsstellen entnommene Probenvolumen lag jeweils bei 3000 mL.

Die Beprobung des Roh- und Reinwassers diente der Untersuchung der Reinigungsleistung, ob sich der Oxidators mit anschließender Kiesfiltration, eigentlich zur Entfernung von Eisen und Mangan verwendet, auch positiv auf die Entfernung der gesuchten Wirkstoffe auswirkt. Zur Kontrolle des Wirkstoffverhaltens im Trinkwasserversorgungsnetzes wurde das Leitungswasser von zwei Privathaushalten in den Gemeinden Nussloch und Sandhausen beprobt. In Kampagne III wurde diese Beprobung als einmalige, qualifizierte Stichprobe durchgeführt. In Kampagne IV wurde aufgrund von Positivbefunden an drei aufeinander folgenden Tagen beprobt, um die Kontaminationscharakteristik bei wechselnden Fördervarianten aus den verschiedenen Brunnengebieten zu untersuchen.

6 Ergebnisse und Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war die schrittweise Umsetzung eines definierten Monitoringprogramms für die Abwasser- und Umweltkompartimente des Beprobungsgebiets. Im August 2006 wurde das Monitoringprogramm zur systematischen Erfassung der ausgesuchten Wirkstoffe im Beprobungsgebiet an der Punktquelle PZN begonnen. Bis Juni 2007 wurden im Abstand von ca. drei Monaten drei weitere Beprobungskampagnen durchgeführt, um damit das Ausmaß der Infiltration abwasserbürtiger Wirkstoffe in die Umweltkompartimente und gleichzeitig jahreszeitliche Schwankungen der Frachtniveaus darzustellen.

Von der bekannten Punktquelle aus wurde zunächst die Ausbreitung der Wirkstoffe über den Kläranlagenablauf in die nachfolgenden Oberflächengewässer mit Vorfluter-Funktion untersucht. Anschließend die tangierten Wasserschutzgebiete mit den darin befindlichen Wasserwerken. Die Messergebnisse der Kampagnen wurden für die Abwasserkompartimente mit verfügbaren Zu-, Durch-, und Abflussmengenwerten zu Frachten umgerechnet, um diese mit bekannten Arzneimittelvergabemengen aus dem PZN vergleichen zu können. Für die Wasserwerke wurde auf die Frachtberechnung zur Bilanzierung verzichtet, da die Messergebnisse sehr lückenhaft waren und unterschiedliche Konzentrationsniveaus zwischen den Kampagnen zeigten. Für eine sichere, quantitative Aussage müssten weitere Untersuchungen durchgeführt werden. In der vorliegenden Arbeit blieb es bei der Darstellung von Positivbefunden mit den dazu gehörenden Konzentrationen.

Mit der Durchführung von Kampagne I (Montag, 07.08.06 bis Freitag, 11.08.06) begannen die Untersuchungen zur Indirekteinleiteremission und Rückhalteleistung der Kläranlage. Die Kampagne II (Montag 15.01.07 bis Freitag 19.01.2007) wurde aufgrund der Positivbefunde im Ablaufwasser der Kläranlage auf den Vorfluter Leimbach und korrespondierende Fließgewässer und davon tangierte Trinkwasserschutzgebiete ausgeweitet. Positivbefunde für die Infiltration der untersuchten Wirkstoffe aus dem Kläranlagenablauf in die Oberflächengewässer und das Grundwasser führten zu der in Kampagne III (Montag 26.03.07 bis Freitag 30.03.2007) vorgenommenen Ausdehnung der Beprobung auf die Wasserwerke. Die aus Kampagne III resultierenden Positivbefunde für das komplette Beprobungsgebiet wurden mit der Kampagne IV (Montag 11.06.2007 bis Sonntag 17.06.07) für sämtliche Abwasser- und Umweltkompartimente überprüft. Durch die Reduzierung der Anzahl beprobter Grundwassermesspegel, konnte die Passage der untersuchten Wirkstoffe über die Oberflächengewässer bis in den Rhein beobachtet werden. Daneben wurde eine Auswertung von Betriebsdaten der Regenrückhaltebecken durchgeführt, um die bei Starkregenereignissen aus der Mischwasserkanalisation in die Oberflächengewässer emittierten Regenüberlaufmengen zu ermitteln. Abschließen fand mit der Kampagne IV eine Untersuchung der kommunalen Grundbelastung statt. Dazu wurden die Verbandssammler aus den umliegenden Verbandsgemeinden, welche vor der Indirekteinleitungsstelle des PZN lagen, neben dem Kläranlagenzulauf beprobt. Über die Messergebnisse und Durchflussvolumina konnte das Frachtaufkommen von Seniorenheimen, Hospizen und Privathaushalten berechnet werden.

6.1 Häufigkeit der Positivbefunde und Konzentrationsniveaus im Beprobungsgebiet

Die in der folgenden Tabelle 21 zusammengefassten Positivbefunde zeigen die Verbreitung ausgewählter Wirkstoffe innerhalb des Beprobungsgebiets und deren kompartimentspezifische Konzentrationsniveau als Mittelwert und Median.

Für die Wirkstoffgruppe der trizyklischen Antipsychotika wurden Positivbefunde von der Punktquelle aus über die Kanalisation und Kläranlage (Chlorprothixen und Zucopenthixol) bis in die Vorfluter hinein (Perazin) festgestellt. Ab hier war ein Übertritt der trizyklischen Antipsychotika in das Grundwasser nicht mehr feststellbar. Dem gegenüber wurden alle Butyrophenon-Derivate, wenn auch lückenhaft, bis in die Wasserwerke nachgewiesen. Insgesamt zeigte diese Wirkstoffgruppe kontinuierlich die häufigsten Positivbefunde in allen beprobten Umweltkompartimenten. Die ausgewählten atypischen Antipsychotika zeigten unterschiedliche Verbreitungsmuster. Während Clozapin in allen Abwasser- und Umweltkompartimenten nachgewiesen wurde, konnte für Olanzapin keine Infiltrationen in das Grundwasser nachgewiesen werden. Die für Risperidon festgestellten Messwerte im Grundwasser lagen stets unterhalb der Quantifizierungsgrenze. Eine Infiltration des Trinkwassers konnte für Olanzapin und Risperidon nicht nachgewiesen werden. Sulfamethoxazol wurde über alle Abwasser- und Umweltkompartimente bis in das Trinkwasser nachgewiesen. Im Trinkwasser der beprobten Wasserwerke und Privathaushalte wurde im Fall eines Positivbefundes stets der behördlich geduldete Richtwert von $0,1 \mu\text{g/L}$ aus der Trinkwasserverordnung überschritten. Insgesamt waren die Positivbefunde im Grund- und Trinkwasserkompartiment sehr lückenhaft.

Die Verteilungen der Positivbefunde pro Umweltkompartiment zeigten stark interindividuelle Unterschiede zwischen den Wirkstoffgruppen, die auf bereits beschriebenen Wirkstoffverluste während der Probenaufarbeitung und ansteigende Nachweis- und Quantifizierungsgrenzen zurückführbar waren. Die Abweichung der Medianwerte (speziell für trizyklische Antipsychotika) von den Mittelwerten zeigten die ungleiche Verteilung und enorme Schwankungsbreite der vorliegenden Messergebnisse im aquatischen System. Dies ist auch ein Hinweis darauf, dass die sichere Analyse von trizyklischen Antipsychotika mit der vorliegenden Methode weiterer Optimierung bedarf, um Wirkstoffverluste durch thermische Zerstörung zu reduzieren und Nachweis- und Bestimmungsgrenzen, durch verbesserte Abscheidung der Matrixbestandteile, weiter abzusenken.

Kompartiment- befund	PZN			Kläranlage			Kläranlage			Oberflächenwasser			Grundwasser			Wasserwerke			
	Hirschstraße und Südallee (n = 44)			Abwasserreinigung (n = 105)			Klärschlammfäulung (n = 44)			Gesamtes Beprobungsgebiet (n = 47)			Trinkwasserschutzgebiet Sandhausen und Nußloch (n = 33)			WW Hardgruppe und WW Nußloch (n = 28)			
Wirkstoff	Positivbe- funde [%]	min. / max.	MW / Median	Positivbe- funde [%]	min. / max.	MW / Median	Positivbe- funde [%]	min. / max.	MW / Median	Positivbe- funde [%]	min. / max.	MW / Median	Positivbe- funde [%]	min. / max.	MW / Median	Positivbe- funde [%]	min. / max.	MW / Median	
Perazin	100	9 1948	480 302	76	n.n. 48	14 5	84	n.n. 99	18 6	17	n.n. 7,7	6 7	0	n.n.	n.b.	0	n.n.	n.b.	
Chlorprothixen	99	n.n. 2300*	514 414	19	n.n. 21	11 11	55	n.n. 2780*	411 18	0	n.n.	n.b.	0	n.n.	n.b.	0	n.n.	n.b.	
Zuclopenthixol	98	n.n. 928	217 132	11	n.n. 11	7 7	0	n.n.	n.b.	0	n.n.	n.b.	0	n.n.	n.b.	0	n.n.	n.b.	
Haloperidol	100	58 1332	496 423	100	0,7 39	9 8	100	1,1 32	7 5	68	n.n. 4,8	1,1 0,6	30	n.n. 0,29	0,1 0,1	29	n.n. 1,09	0,2 0,1	
Benperidol	100	10 723	193 130	98	n.n. 16	4 4	95	n.n. 53	5 3	53	n.n. 2,6	0,9 0,6	6	n.n. < LOQ (0,28)	0,2 0,2	7	n.n. 0,74	0,5 0,5	
Pipamperon	100	94 2736	740 592	99	n.n. / 75	13 10	100	1,7 45	11 9	72	n.n. 8,7	1,7 1,0	39	n.n. 0,49	0,2 0,2	57	n.n. 1,74	0,3 0,1	
Melperon	100	317 6160	1912 1556	100	1,6 102	28 28	100	3,1 66	25 23	89	n.n. 150**	12 6	6	n.n. < LOQ (0,31)	0,2 0,2	25	n.n. 0,73	0,2 0,1	
Clozapin	100	3864 17220	8242 8220	100	79,6 1390	526 483	100	133 1084	541 527	94	n.n. 660**	81 48	42	n.n. 0,95	0,3 0,3	25	n.n. 18,70***	5,9 5,1	
Olanzapin	100	27 3780	1274 1083	68	n.n. 54	13 11	48	n.n. 73	28 30	38	n.n. 5,5	1,8 0,6	0	n.n.	n.b.	0	n.n.	n.b.	
Risperidon	99	n.n. 1014	196 197	93	n.n. / 11	2 1	75	n.n. 9,7	2 1	43	n.n. 1,5	0,4 0,3	12	n.n. < LOQ (0,89)	0,6 0,6	0	n.n.	n.b.	
Sulfamethoxazol	100	6 6656	1168 775	100	2,64 / 748	173 108	73	n.n. 816	147 72	89	n.n. 181	40 21	18	n.n. 5,25	2,2 1,8	43	n.n. 1,77	1,0 1,2	
Bemerkungen:	(*) Diese Konzentrationen sind einmalig aufgetretene Ausreißer. (**) Ausreißer der Vorfluterbeprobungskampagne I und III mit Probenahmepunkten nach Direkteinleitungsstellen (Kläranlage Eichersheim und Kläranlage Wiesloch). (***) Messwert aus einer Trinkwasserprobe der III. Kampagne, Privathaushalt Nußloch, mit generell höheren Konzentrationen.																		

Tabelle 21: Kompartimentbefund für Kampagne I bis IV [ng/L]

Perazin, Chlorprothixen und Zuclopenthixol konnten bereits im Kläranlagenablauf nur noch lückenhaft detektiert werden. In den Fließgewässern wurde lediglich Perazin in 17 % der Probengesamtmenge festgestellt. Im Grund- und Trinkwasser wurde keiner dieser drei Wirkstoffe nachgewiesen. Das Zusammenspiel von niedrigen Wiederfindungsraten (vgl. Tabelle 7) und gleichzeitig hohen Nachweis- und Bestimmungsgrenzen (vgl. Tabelle 13) führten dazu, dass evtl. in den Realproben enthaltene Wirkstoffkonzentrationen vor dem Grundrauschen nicht mehr darstellbar waren. Des Weiteren wurden innerhalb dieser Wirkstoffgruppe die höchsten Wirkstoffverluste durch das Einengen festgestellt. Die Wirkstoffverluste der Gesamtmethode lagen für Chlorprothixen, Perazin und Zuclopenthixol zwischen 40 und 80 % (vgl. Abbildung 27). Insgesamt muss für die Diskussion dieser Wirkstoffgruppe berücksichtigt werden, dass für die Umweltkompartimente keine quantitative, sondern nur eine qualitative Auswertung durchführbar war. Durch die geringe Anzahl von Positivbefunden, konnte lediglich eine Aussage in Bezug auf ausreichend persistentes Wirkstoffverhalten, welches zur Passage der Kläranlage führte, gemacht werden. Für die quantitative Bestimmung von trizyklischen Antipsychotika aus Realproben der Umweltkompartimente war die angewandte Methode ungeeignet (vgl. Tabelle 7).

Die Wirkstoffgruppe der Butyrophenone waren mit der Gesamtmethode am stabilsten zu untersuchen. Die größte Anzahl von Positivbefunden bei gleichzeitig möglicher Quantifizierbarkeit niedrigster Konzentrationsbereiche waren für die Bewertung des Infiltrationspotenzials bis in das Trinkwasser ausreichend. Die Wiederfindungsraten lagen stets oberhalb 70 % bei gleichzeitiger Unterschreitung der relativen Standardabweichung von 20 %. Ausnahmen stellten im Trinkwasser der Wirkstoff Pipamperon mit einer RSD (day to day) von 29 und Melperon mit 25 % (day to day) im Grundwasser dar. Die Butyrophenon-Derivate zeigten sich in der Probenaufarbeitung gegenüber Wirkstoffverlusten durch das Einengen robuster als die trizyklischen Antipsychotika (vgl. Abbildung 27). Hier lagen die Wirkstoffverluste zwischen 0 und 25 % für Proben der Umweltkompartimente. Folglich konnten Haloperidol, Pipamperon und Melperon in 25 bis 57 % der Proben nachgewiesen werden. Aufgrund der geringen Verabreichungsmengen und fast vollständigen Metabolisierung lag Benperidol bereits in Kanalsystem und der Kläranlage in sehr geringen Konzentrationen vor, die für die verhältnismäßig geringe Anzahl der Positivbefunde von 7 % verantwortlich war. Aus diesem Grund musste von einer durch Verdünnung oder Metabolisierung verursachten Reduktion der Wirkstoffkonzentration unterhalb der Nachweisgrenzen ausgegangen werden (vgl. Tabelle 13). Insgesamt lagen die Nachweisgrenzen der Butyrophenon-Derivate im Bereich von 0,01 ng/L (Haloperidol in Trinkwasser) und 1,22 ng/L (Pipamperon in Abwasser) interindividuell verschieden. Sie zeigten jedoch eine Abhängigkeit von der Zunahme der Matrixbelastung in stärker verunreinigten Proben.

Die Wirkstoffe Clozapin, Olanzapin und Risperidon zeigten bezüglich der Häufigkeit von Positivbefunden und der dabei gemessenen Konzentrationsniveaus signifikante Unterschiede. Clozapin war als einziger Vertreter dieser Wirkstoffgruppe noch im Trinkwasser detektierbar. Risperidon wurde im Grundwasser letztmalig mit qualitativ bestimmbar messerergebnis detektiert, während Olanzapin nur bis in die Oberflächenwasser nachgewiesen werden konnte.

Die Häufigkeit der Positivbefunde atypischer Antipsychotika nahm vom PZN aus in Richtung der Wasserwerke stetig ab. Im Trinkwasser wurde ausschließlich Clozapin in 25 % der Proben nachgewiesen, wobei der größte Teil der Messwerte unterhalb der Quantifizierungsgrenze von 0,16 ng/L (vgl. Tabelle 13) lagen. Die Wiederfindungsraten von 70 bis 109 % und konstant niedrige Nachweis- und Bestimmungsgrenzen ermöglichten eine Bilanzierung der Wirkstoffe über sämtliche Abwasser- und Umweltkompartimente hinweg. Die Nachweisgrenzen lagen für alle Wirkstoffe < 0,741 ng/L (Olanzapin in Abwasser, Tabelle 13).

Sulfamethoxazol zeigte nach lückenloser Darstellbarkeit in Kanalsystem und Abwasserreinigung eine Abnahme der Positivbefunde. Speziell für den Beprobungsabschnitt Grundwasser reduzierte sich die Anzahl der Positivbefunde auf 18 %. In den übrigen Umweltkompartimenten lagen die Positivbefunde bei 43 % (Trinkwasser) und 89 % (für Oberflächenwasser) des Stichprobenumfangs.

Die Messergebnisse für Sulfamethoxazol waren statistisch für sämtliche Abwasser- und Umweltkompartimente mit Wiederfindungsraten von 77 % (für Abwasser) bis 94 % (für Grund- und Trinkwasser) bei gleichzeitiger Präzision („day to day“) von 11 % (für Abwasser) bis 18 % (für Kläranlagenablaufwasser) hinreichen abgesichert. Nur bei der Grundwasseranalyse verschlechterte sich die Präzision („day to day“) von 27 %. Die Nachweisgrenzen schwankten innerhalb der Umweltkompartimente zwischen 0,13 ng/L (für Kläranlagenablaufwasser) und 0,75 ng/L (für Oberflächengewässer). Da sich Sulfamethoxazol beim Einengen mit Wirkstoffverlusten von ca. 10 % (vgl. Abbildung 27, 15 mL Elutionsvolumen) sehr robust verhielt, müsste durch weitere Untersuchungen der Grund für die schlechte Ausbeute in der Probenvorbereitung gesucht werden. Insgesamt zeigte sich, dass für die Analyse aus Grundwasser weiterer Optimierungsbedarf besteht.

6.2 Wirkstoffanteile der berechneten Tagesvergabemenge für PZN, KLZ und KLA

Zur Kontrolle der Messergebnisse vor dem Hintergrund von Matrixstörungen in Abwasserproben wurden für die IV. Kampagne von der Zentralapotheke des Klinikums am Weissenhof in Weinsberg die Vergabemengen für das PZN ausgewertet. Anhand dieser Gesamtvergabemengen konnten die tatsächlich gemessenen Wirkstoffgehalte mit den Literaturdaten der Metabolisierungsraten auf Plausibilität und signifikante Abweichungen untersucht werden. Bei optimaler Durchführung der Analytik müssten tatsächlich vorhandene Wirkstoffmengen mit den theoretisch zu erwartenden Wirkstoffmengen übereinstimmen. Unter realen Bedingungen musste jedoch mit starken Abweichungen von den Literaturdaten gerechnet werden, wenn sich in den Patientengruppen des PZN's unterschiedlich stark metabolisierende Patientengruppen befänden. Die individuelle Zusammensetzung von schwach, mittel oder stark metabolisierenden Patienten entscheidet letztendlich über die tatsächliche vorhandene Wirkstofffracht, die in den Proben des PZN wiedergefunden werden kann. Die in der Tabelle 22 gezeigten Tagesfrachten beziehen sich auf extern ausgewertete Gesamtvergabemengen im PZN während der Kampagne IV. Die durch Beprobung ermittelten Wirkstoffgehalte wurden als Prozentwerte angegeben.

Die jeweils gebildeten Mittelwerte wurden anschließend mit dem theoretischen Metabolisierungsgrad verglichen, um die Plausibilität der vorliegenden Messergebnisse bezüglich störender Matrixeinflüsse zu bewerten. Die gezeigten Prozentangaben zum Wirkstoffgehalt beziehen sich ebenfalls auf die Tagesvergabemengen des PZN während der IV. Kampagne. Die analysierten Wirkstoffgehalte aus der PZN-Beprobung sind im direkten Vergleich zu den Literaturdaten der Metabolisierungsraten als Mittelwerte pro Tag und Kampagne dargestellt, um den Wahrheitsgehalt der Untersuchungsergebnisse zu bestimmen.

Bei Betrachtung des Gesamtverlaufs werden Schwankungen um den jeweiligen Mittelwert nach hydraulischen Verhältnissen und Vergabemengen deutlich (vgl. Anhang - B, Tabellen 34 bis 37 mit Anhang - C, Tabellen 38 bis 45). Für die Wirkstoffgruppe der trizyklischen Antipsychotika Perazin (3,4 %), Chlorprothixen (2,2 %) und Zuclopenthixol (1,0 %) wurden die Literaturwerte von jeweils < 1 % in zwei von drei Fällen überschritten. Zuclopenthixol zeigte eine gute Übereinstimmung als Mittelwert der Kampagne mit dem Literaturwert. Bei der Wirkstoffgruppe der Butyrophenone Haloperidol (14,3 %), Benperidol (22,7 %) und Pipamperon (5,7 %) wurden die Literaturwerte für Haloperidol (< 3%) und Benperidol (< 1%) deutlich überschritten. Pipamperon zeigte als einziger Wirkstoff dieser Gruppe eine Unterschreitung des Richtwerts (7 %) mit 5,7 %. Melperon zeigte mit durchschnittlich 8,8 % eine annähernde Übereinstimmung zum Literaturwert von 10 %. Die atypischen Antipsychotika Clozapin (6,4 %) und Olanzapin (15,7 %) zeigten relativ gute Übereinstimmungen zu den jeweiligen Richtwerten für Clozapin (5 %) und Olanzapin (15 %). Nur Risperidon, das in seiner Molekülstruktur den Butyrophenonen ähnlich ist, weist eine deutliche Steigerung der Wirkstoffgehalte in den Proben des PZN (12 %) gegenüber dem Richtwert aus der Literatur (< 3 %) auf. Eine ähnliche Abweichung, wie sie bereits für Haloperidol und Benperidol gezeigt wurde. Für Sulfamethoxazol ergab die Untersuchung der PZN-Proben einen mittleren Wirkstoffgehalt von 35,4 %, der oberhalb des Literaturwerts von 20 % lag. Die Schwankungen der Wirkstoffanteile zeigen auch bei dieser Wirkstoff eine Abhängigkeit von un stetigen hydraulischen Belastungssituationen.

Ob es sich bei den Überbefunden gegenüber den Literaturwerten um Matrixstörungen, chemisch hydrolysierte Konjugate (Einstellung der Proben zur Analyse auf pH 2) handelt, konnte in dieser Arbeit nicht hinreichend geklärt werden. Allerdings widersprechen die gemachten Beobachtungen einer chemischen Hydrolyse der Konjugate, da beispielsweise Clozapin mit dem Literaturwert am PZN eine gute Übereinstimmung zeigte, bevor es im Kläranlagenlauf bei gleicher Probenaufarbeitung zu Überbefunden kam.

Die tägliche Tagesfrischwassermenge, die für den Betrieb dieser Einrichtung von den lokalen Versorgern abgenommen wird, liegt zwischen 280 m³ und 320 m³ (Quelle: Stadt Wiesloch, Trinkwasserversorgung). Die in der Untersuchung gemessenen Abflussvolumina entstanden aufgrund von witterungsabhängigen Regenzuläufen aus der Dach- und Straßenentwässerung des PZN-Geländes, die mit mobilen Durchflussmessungen erfasst wurden.

6.2.1 Wirkstoffanteile der berechneten PZN-Tagesvergabemengen, Kampagne IV

Wirkstoffanteile der Gesamtvergabemengen im PZN	MO, 11.06.2007		DI, 12.06.2007		MI, 13.06.2007		DO, 14.06.2007		FR, 15.06.2007		SA, 16.06.2007		SO, 17.06.2007		Mittelwerte Kampagne IV		
Q ₂₄ (PZN) [m ³ /d]	641		392		328		413		683		402		271		447		
Indirekteinleiter	Tages- fracht	PZN	Tages- fracht	PZN	Theor. Metaboli- sierung												
Perazin (Brockmeier 2006)	6707	3,7 %	4102	4,7 %	3432	2,3 %	4321	1,7 %	7146	1,0 %	4206	6,5 %	2836	3,8 %	4679	3,4 %	< 1 %
Chlorprothixen (Hager, Frerichs et al. 1991)	9707	2,6 %	5936	4,5 %	4967	5,0 %	6254	1,2 %	10343	0,8 %	6088	0,9 %	4104	0,4 %	6771	2,2 %	< 1 %
Zuclopenthixol (Schneider and Richling 2006)	3389	1,0 %	2073	1,0 %	1734	0,9 %	2184	0,6 %	3611	0,1 %	2126	2,2 %	1433	0,8 %	2364	1,0 %	< 1 %
Haloperidol (Berlit 2005)	2556	15,5 %	1563	17,2 %	1308	12,9 %	1647	10,4 %	2723	8,6 %	1603	19,2 %	1081	16,3 %	1783	14,3 %	< 3 %
Benperidol (Hartung 2005)	1044	18,0 %	639	28,5 %	534	19,9 %	673	17,7 %	1113	15,5 %	655	33,1 %	442	26,0 %	729	22,7 %	< 1 %
Pipamperon (Bruchhausen and Hager 1993)	12943	5,5 %	7915	6,8 %	6623	4,4 %	8339	3,6 %	13791	2,4 %	8117	9,5 %	5472	7,5 %	9029	5,7 %	7 %
Melperon (Berthold and Böhm 2003)	12236	9,0 %	7483	10,3 %	6261	7,6 %	7884	10,2 %	13038	6,7 %	7674	11,0 %	5173	6,8 %	8536	8,8 %	10 %
Clozapin (Lammerting 2002)	94716	5,2 %	57923	8,1 %	48466	6,6 %	61026	5,3 %	100923	5,3 %	59401	7,9 %	40044	6,5 %	66071	6,4 %	5 %
Olanzapin (Kowoll 2006)	7669	10,7 %	4690	27,5 %	3924	17,9 %	4941	12,7 %	8172	7,2 %	4810	19,2 %	3242	14,8 %	5350	15,7 %	15 %
Risperidon (Mihara, Kondo et al. 2003; Schneider and Richling 2006)	812	13,8 %	497	28,6 %	416	10,6 %	523	14,3 %	865	12,1 %	509	0,5 %	343	3,7 %	567	12,0 %	< 3 %
Sulfamethoxazol (Adam 2004)	3932	9,5 %	2405	53,2 %	2012	65,1 %	2533	57,6 %	4190	19,7 %	2466	25,6 %	1662	17,4 %	2743	35,4 %	20 %

Tabelle 22: Wirkstoffanteile der berechneten PZN-Tagesvergabemengen, Kampagne IV [mg/d]

6.2.2 Wirkstoffanteile der berechneten PZN-Vergabemengen in KLZ und KLA, Kampagne IV

Gesamtfracht PZN nach Analyseergebnissen [mg/d]	MO, 11.06.2007		DI, 12.06.2007		MI, 13.06.2007		DO, 14.06.2007		FR, 15.06.2007		SA, 16.06.2007		SO, 17.06.2007		Mittelwert Kampagne IV		
	KLZ	KLA	KLZ	KLA	Theor. Metaboli- sierung												
Q ₂₄ (AHW) [m ³ /d] :	32600		19540		16630		18630		35980		27320		17650		24104		
Perazin (Brockmeier 2006)	4,8 %	0,6 %	1,9 %	n.b.	2,0 %	n.b.	2,2 %	n.b.	2,5 %	0,7 %	6,9 %	0,8 %	4,5 %	0,7 %	3,5 %	0,4 %	< 1 %
Chlorprothixen (Hager, Frerichs et al. 1991)	n.b.														n.b.		
Zuclopenthixol (Schneider and Richling 2006)	n.b.														n.b.		
Haloperidol (Berlit 2005)	11,6 %	7,9 %	3,1 %	9,8 %	6,3 %	10,9 %	4,5 %	8,7 %	0,9 %	10,1 %	9,7 %	14,8 %	19,3 %	11,0 %	7,9 %	10,5 %	< 3 %
Benperidol (Hartung 2005)	17,1 %	11,5 %	3,0 %	13,2 %	3,3 %	15,7 %	7,7 %	13,7 %	3,8 %	14,4 %	n.b.	17,6 %	14,1 %	14,2 %	7,0 %	14,3 %	< 1 %
Pipamperon (Bruchhausen and Hager 1993)	2,2 %	1,7 %	1,1 %	2,2 %	2,0 %	1,5 %	1,2 %	1,9 %	n.b.	2,0 %	2,1 %	3,0 %	3,8 %	2,1 %	1,8 %	2,1 %	7 %
Melperon (Berthold and Böhm 2003)	2,6 %	7,0 %	5,2 %	8,5 %	10,5 %	9,8 %	9,7 %	8,1 %	3,4 %	12,2 %	7,0 %	10,3 %	10,8 %	12,0 %	7,0 %	9,7 %	10 %
Clozapin (Lammerting 2002)	11,1 %	17,4 %	15,5 %	11,9 %	25,4 %	16,2 %	20,9 %	11,6 %	23,4 %	15,2 %	29,1 %	23,8 %	38,7 %	17,2 %	23,4 %	16,2 %	5 %
Olanzapin (Kowoll 2006)	n.b.	0,6 %	n.b.	0,7 %	0,9 %	0,6 %	1,4 %	0,5 %	n.b.	n.b.	2,1 %	n.b.	11,6 %	n.b.	2,3 %	0,3 %	15 %
Risperidon (Mihara, Kondo et al. 2003; Schneider and Richling 2006)	12,7 %	4,9 %	5,7 %	6,8 %	n.b.	9,4 %	n.b.	5,1 %	n.b.	5,9 %	n.b.	7,2 %	7,0 %	6,5 %	3,6 %	6,5 %	< 3 %
Sulfamethoxazol (Adam 2004)	61,3 %	147,3 %	176,5 %	199,5 %	212,5 %	143,6 %	319,3 %	309,7 %	349,8 %	264,7 %	382,1 %	589,0 %	316,1 %	526,0 %	259,7 %	311,4 %	20 %

Tabelle 23: Wirkstoffanteile der berechneten PZN-Tagesvergabemengen in KLZ und KLA, Kampagne IV

Die in Tabelle 23 gezeigten Ergebnisse für die Beprobungsstellen Kläranlagenzulauf und Kläranlagenablauf wurden mit der Vergabemenge im PZN auf Veränderungen zwischen dem theoretisch zu erwartenden und dem tatsächlich vorliegenden Wirkstoffgehalt untersucht. Gegenüber der befriedigenden Übereinstimmung in den Proben des PZN, zeigten die Messergebnisse nach der Kanalpassage im Kläranlagenzulauf bzw. nach der Abwasserreinigung im Kläranlagenablauf, z. T. signifikante Unterschiede zu den Literaturdaten.

Wie im Abschnitt 6.4.1 (Tabelle 24) dargestellt, ist die Grundbelastung mit neuroleptischen Wirkstoffen aus den umliegenden Verbandsgemeinden gegenüber den Vergabemengen im PZN gering, so dass eine Auswertung der untersuchten Wirkstoffe nach Abzug der Grundbelastung aus den Verbandssammlern möglich ist. Hierbei werden vergleichbare Wirkstoffgehalte wie für die Vergabemenge nach Metabolisierung und Ausscheidung durch den Patienten vorausgesetzt. Sulfamethoxazol ist nach dieser Methode nicht darstellbar, da es bereits im Kanalsystem zu Rücktransformationen von Metaboliten kommt, die mit zunehmender Fließstrecke die Vergleichbarkeit der Messwerte verschieben. Die Sulfamethoxazolfrachten aus dem Wieslocher Stadtgebiet mit 45 % der untersuchten Gesamtbevölkerung haben daran einen erheblichen Anteil (vgl. Tabelle 24). Aus diesen Gründen kann der Grundbelastungsanteil des kommunalen Abwasserstroms von den ursprünglich berechneten PZN-Frachten im Kläranlagenzulauf wie auch Kläranlagenablauf abgezogen werden, um die Änderung des Wirkstoffanteils aus der PZN-Fracht für Kläranlagenzulauf und Kläranlagenablauf anzugeben. Der Abzug ist legitim, da die im Wieslocher Stadtgebiet liegenden betreuten Wohngruppen ebenfalls über die Zentralapotheke am Weissenhof Weinsberg mit Medikamenten versorgt werden. Es wird davon ausgegangen, dass keine nennenswerten Antipsychotikamengen an Privatpersonen in sonstigen Apotheken des Wieslocher Stadtgebiets abgegeben werden. Die Kläranlagenzulaufvolumina lagen für den Beobachtungszeitraum zwischen 17650 m³ und 35980 m³.

Die in Tabelle 23 gezeigten Wirkstoffanteile wurden nach Abzug der Wirkstofffrachten aus dem kommunalen Abwasserstroms ebenfalls mit den Vergabemengen des PZN (inkl. der externen Wohngruppen im Wieslocher Stadtgebiet) berechnet. Die gebildeten Mittelwerte wurden anschließend mit dem jeweiligen theoretischen Metabolisierungsgrad verglichen, um damit eine weitere Reduzierung oder Steigerung der Wirkstoffgehalte innerhalb des Kanalnetzes und der Kläranlage darzustellen. Ähnlich den Ergebnissen für das PZN schwanken die Wirkstoffanteile mit der Stärke der hydraulischen Belastung innerhalb der Kläranlage. Die besten Reinigungsergebnisse für die untersuchten Wirkstoffe wurden stets bei Trockenwetterzulauf erreicht (vgl. Anhang - C, Tabellen 42 bis 45). Hydraulische Stoßbelastungen durch Niederschläge im Verbandsgebiet führten durch Verdünnungseffekte zu signifikanten Spurenstofffrachtreduzierungen, die noch Tage nach dem Regenereignis deutlich erkennbar waren. Erst danach stellten sich stabile Metabolisierungsraten ein. Die Ursache hierfür ist die schrittweise Entleerung der eingestauten Regenüberlaufbecken.

Die Vergleichsuntersuchung zur Wirkstoffverteilung vom PZN-Übergabepunkt zum Kläranlagenzulauf wurden in der Wirkstoffgruppe der trizyklischen Antipsychotika teilweise reduzierte Wirkstoffgehalte festgestellt. Perazin blieb zwischen PZN-Übergabepunkt und Kläranlagenzulauf mit 3,7 und 3,5 % innerhalb des Methodenfehlers konstant, wogegen Chlorprothixen und Zuclopenthixol bereits vollständig metabolisiert vorlagen.

Im Kläranlagenablauf wurde nur Perazin mit 0,4 % der ursprünglich berechneten Vergabemenge gemessen, so dass ein Abbau dieses Wirkstoffs für Rücktransformationen unter Berücksichtigung der niedrigen Wiederfindungsraten festgestellt werden konnte. Das gleiche galt für die Wirkstoffe Chlorprothixen und Zuclopenthixol, die im Kläranlagenablauf nicht mehr detektierbar waren. Sehr wahrscheinlich sind dafür die in Tabelle 7 gezeigten, geringen Wiederfindungsraten der Methode von 45 %, 65 % und 54 % verantwortlich, so dass der tatsächliche Analytgehalt höher anzusetzen ist. Aufgrund des hohen Metabolisierungsgrads der trizyklischen Antipsychotika muss davon ausgegangen werden, dass die tatsächlich vorhandenen Wirkstoffkonzentrationen von Chlorprothixen und Zuclopenthixol selbst nach der Bereinigung der niedrigen Wiederfindungsraten unterhalb der Nachweisgrenzen lagen (vgl. Tabelle 13).

Die Wirkstoffgruppe der Butyrophenone zeigte, dass es innerhalb der Kläranlage zu Rücktransformationen kommen musste. Haloperidol, dessen Wirkstoffgehalt während der Kanalpassage von 13,3 auf 7,9 % abnahm, zeigte im Kläranlagenablauf einen Anstieg des Wirkstoffgehalts von 10,5 % der Tagesvergabemenge im PZN. Benperidol zeigte ähnlich dem Haloperidol eine Reduzierung des Wirkstoffanteils während der Kanalpassage von 20,7 auf 7,0 %. Nach Durchlaufen der Kläranlage wurde jedoch für diesen Wirkstoff ein Anstieg auf 14,3 % beobachtet. Pipamperon, das in den PZN-Proben mit durchschnittlichen Wirkstoffgehalten von 5,3 % gemessen wurde, zeigte am Kläranlagenzulauf einen Wirkstoffanteil von 1,8 % der Tagesvergabemenge im PZN. Während der Kläranlagenpassage stieg der Anteil auf 2,1 %. Die Wirkstoffgehalte von Melperon lagen für Kläranlagenzulauf und Kläranlagenablauf mit 7,0 und 9,7 % dicht am Ausgangswert von 9,2 %. Die Messergebnisse im Kläranlagenablaufwert zeigten eine gute Übereinstimmung mit dem Literaturwert von 10 %. In der Gruppe der atypischen Antipsychotika zeigte der Wirkstoff Clozapin im Kläranlagenzulauf einen deutlich gesteigerten Wirkstoffgehalt von 23,4 % gegenüber dem Ausgangswert der PZN-Beprobung (6,2 %). Innerhalb der Kläranlage sank dieser überdurchschnittlich hohe Wirkstoffgehalt auf 16,2 % im Kläranlagenablauf ab. Der Wirkstoff Olanzapin, der mit einem Wirkstoffgehalt von 15,9 % aus dem PZN in das Kanalsystem abgegeben wurde, zeigte bereits in den Kläranlagenzulaufproben einen deutlich abgesenkten Wirkstoffgehalt von 2,3 %. Nach der Kläranlagenpassage reduzierte sich der Frachtanteil von Olanzapin auf 0,2 % der Tagesvergabemenge im PZN. Der Wirkstoffgehalt von Risperidon sanken während der Kanalpassage bereits von ursprünglich 12,9 % im PZN auf 3,6 % im Kläranlagenzulauf. Nach Durchlaufen der Kläranlage stieg jedoch der Wirkstoffgehalt in den Proben des Kläranlagenablaufs auf 6,5 %. Während die Zulaufproben dicht am Literaturwert von < 3 % lag. Als Grund für die beobachteten Zunahmen des Wirkstoffanteils während der Kanal- und Klärwerkspassage wird vermutet, dass durch biologische Stoffwechselreaktionen über die Abwasserkompartimente z. T. signifikant gesteigerte Wirkstofffrachten in die Oberflächen-gewässer infiltrieren können, als ursprünglich vom PZN in das Kanalnetz abgegeben werden. Sulfamethoxazol konnte für die Vergleichsuntersuchung nicht verwendet werden. Als Antibiotikum gegen Blasenentzündung und Atemwegserkrankungen vielfach eingesetzt, zeigte dieser Wirkstoff während der Kanal- und Kläranlagenpassage die deutlichste Zunahme der Wirkstofffracht. Im Kläranlagenzulauf lagen die gemessenen Wirkstofffrachten permanent um ein Vielfaches höher, als die Vergabemenge im PZN. Im Kläranlagenzulauf wurden

durchschnittliche Zunahmen von 259,7 % der PZN Tagesvergabemenge festgestellt. Im Kläranlagenablauf kam es aufgrund von Rücktransformationsreaktion zu einer erneuten Steigerung der Wirkstofffracht auf durchschnittlich 311,4 %.

Da es sich bei diesem Wirkstoff um ein Antibiotikum handelt, muss in diesem Fall von einer gleichen Verteilung der Patienten in und außerhalb des PZN's ausgegangen werden. Dem PZN mit ca. 2000 Einwohnergleichwerten (Patienten und Pflegepersonal, Ärzten und Verwaltung) stehen im übrigen Verbandsgebiet ca. 55000 EWG gegenüber. Diese enormen Überbefunde resultierten mit hoher Wahrscheinlichkeit aus den hohen Einwohnerzahlen in den umliegenden Verbandsgemeinden, wie auch aus dem Wieslocher Stadtgebiet. Aus diesen Gründen konnte für Sulfamethoxazol kein anteilsbereinigter Vergleich der Metabolisierungsraten bezüglich einer Rücktransformation von PZN-Frachten bis zum Kläranlagenzulauf durchgeführt werden.

6.3 Kontaminationsquellen im Beprobungsgebiet

Durch die Ergebnisse der Beprobungskampagnen wurde für das Beprobungsgebiet der Beweis geführt, dass die ausgewählten Antipsychotika hauptsächlich vom PZN in den kommunalen Abwasserstrom abgegeben werden. Die kommunale Grundbelastung ist dagegen sehr gering. Als Hauptemittenten wurden das PZN und die Kläranlagen Wiesloch bzw. Eichtersheim identifiziert, wobei es sich beim PZN um einen Indirekteinleiter handelt, der sein Abwasser in das Kanalsystem der Kläranlage Wiesloch abgibt. Des Weiteren bestand eine messbare Grundbelastung mit den ausgewählten Arzneimittelrückständen kommunalen Ursprungs wie z. B. Seniorenheime oder Privathaushalten (vgl. Anhang - A, Tabelle 33). Für das Einzugsgebiet der Kläranlage Eichtersheim konnte keine mit dem PZN in Wiesloch vergleichbare, Punktquelle gefunden werden. Jedoch fiel dieses gesondert zu betrachtende, in dieser Arbeit nicht beprobte, Einzugsgebiet über die im Waldangelbach gemessenen Konzentrationen der gesuchten Wirkstoffe auf. Der Waldangelbach wurde beprobt, da er in den Leimbach (Vorfluter der Kläranlage Wiesloch) mündet, bevor dieser mit den Direkteinleitungen der Kläranlage Wiesloch beaufschlagt wird. Die detektierbaren Wirkstoffe entstammen mit großer Wahrscheinlichkeit aus Indirekteinleitungen von Seniorenheimen und Privathaushalten (siehe Abbildung 35), die über die Kläranlage Eichtersheim in den Waldangelbach infiltrieren. Für beide Direkteinleitungssituationen wurde in den beaufschlagten Vorflutern Leimbach und Waldangelbach eine signifikante Steigerung der Konzentrationsniveaus nach der Kläranlagendirekteinleitungsstelle festgestellt, die sich in der anschließenden Fließstrecke vermutlich durch Verdünnung, Adsorption oder Photooxidation abschwächten (vgl. Anhang - D, Tabellen 46 bis 48). Diese kläranlagenspezifische Wirkstoffauswahl setzte sich über den Waldangelbach bis in den Leimbach fort.

In Kampagne IV konnte erstmalig die Passage der ausgesuchten Wirkstoffe bis in den Rhein verfolgt werden. Die bis zum Rhein vorgedrungenen Wirkstoffe waren Haloperidol, Pipamperon, Melperon, Clozapin, Olanzapin und Sulfamethoxazol. Über den Kraichbach erreichte dazu noch Benperidol, in Konzentrationen unterhalb der Quantifizierungsgrenze messbar, den Rhein. Die Wirkstoffe Clozapin und Sulfamethoxazol wurden an der Mündung des

Leimbachs in Konzentrationen von 81,50 ng/L bzw. 60,50 ng/L gemessen. An der Mündung des Kraichbach wurden diese beiden Wirkstoffe mit 57,00 ng/L und 16,64 ng/L festgestellt. Die übrigen Wirkstoffe lagen in ihren Konzentrationen weit niedriger. Selbst wenn in den Mündungssituationen alle gemessenen Wirkstoffkonzentrationen unterhalb des behördlich vorläufig geduldeten Richtwertes von 0,1 µg/L lagen, wurden flussaufwärts in sämtlichen durchgeführten Beprobungskampagnen nach der Direkteinleitungsstelle der Kläranlage Wiesloch für Clozapin eine Überschreitung dieser Richtwertkonzentration beobachtet. Sulfamethoxazol und alle übrigen Wirkstoffe blieben stets unterhalb dieser Richtwertkonzentration. Für den Waldangelbach konnte nur einmalig eine Überschreitung des Richtwertes für Melperon (150 ng/L) während der III. Kampagne festgestellt werden. Die übrigen Wirkstoffe blieben stets unterhalb des behördlich tolerierten Richtwertes der Trinkwasserverordnung. Selbst bei fehlenden Punktquellen wie dem PZN zeigte sich, dass von einer Grundbelastung mit Antipsychotika aus dem kommunalen Abwasserstrom ausgegangen werden muss, die durch kommunale Kläranlagen nicht hinreichend eliminiert werden kann. Des Weiteren waren auch Rücktransformationen aus dem Metabolitanteil zu beobachten, die im Kläranlagenablauf zu gesteigerten Wirkstoffkonzentrationen führten. Dass viele der Wirkstoffe im Fließgewässer unterhalb der Nachweisgrenze bzw. drastisch reduzierten Konzentrationen vorliegen, beruht weitestgehend auf Verdünnungseffekten des Vorfluters. Innerhalb der Fließgewässer kann anhand der vorliegenden Messergebnisse die Wirkstoffreduktion durch Adsorption oder Photooxidation als sehr gering bezeichnet werden, da sieben der elf untersuchten Wirkstoffe bis zur Mündung in den Rhein detektierbar waren (vgl. Anhang - D, Tabellen 46 bis 48).

6.4 Kommunale Grundbelastung der Verbandssammler

Während Kampagne IV wurde eine gezielte Untersuchung der Wirkstoffgehalte ausgewählter Antipsychotika und Sulfamethoxazol in den Rohabwässern der umliegenden Verbandsgemeinden durchgeführt, nachdem im Einzugsgebiet des AHW Abwasserinfiltrationen aus der Mischwasserkanalisation nachgewiesen wurden. Hierbei sollte die Grundbelastung der Arzneimittelfrachten des kommunalen Abwasserstroms dahin gehend überprüft werden, ob diese für eine Zunahme der Wirkstoffe zwischen PZN und Kläranlagenzulauf verantwortlich ist. Wenn nicht, wäre das ein Hinweis auf evtl. Rücktransformationen konjugierter Metabolitfraktion während der Kanalpassage. Zu diesem Zweck von 12. bis 13. Juli 2007 24 h-Mischproben aus den verschiedenen Verbandshauptsammlern vor der Einleitungsstelle des PZN sowie dem Kläranlagenzulauf bzw. Kläranlagenablauf entnommen. Mithilfe stationärer und mobiler Durchflussmessungsgeräte konnte eine zeitgleiche Aufzeichnung der Tagesablaufvolumen zur Berechnung der Frachtbilanz für die jeweiligen Verbandssammler aufgezeichnet werden (siehe Anhang - A, Tabelle 33).

Daneben wurden die Regenüberlaufvolumina durch RÜB's in die Vorfluter nach den Betriebstagebüchern ausgewertet. Zusammen mit der Erzeugung von 24 h-Mischproben aus den verschiedenen Verbandskanalsträngen, wurde die Grundbelastung zur Risikoabschätzung für die Kontamination der Vorfluter verwendet. Im Fall von belegbaren Regenüberläufen aus der

Mischwasserkanalisation wäre das eine Erklärung für die beobachteten Kontaminationen in den Vorflutern des Beprobungsgebietes vor den eigentlichen Direkteinleitungsstellen der beiden Kläranlagen Wiesloch und Eichtersheim.

Aufgrund der geografisch günstigen Lage, konnten sämtliche Verbandsgemeinden mit nur vier Beprobungsstellen untersucht werden (siehe Abbildungen 34). Diese Aufteilung wurde für die Auswahl der im folgenden Abschnitt beschriebenen Probenahmestellen zur 24 h-Beprobung der verschiedenen Verbandssammler angewendet.

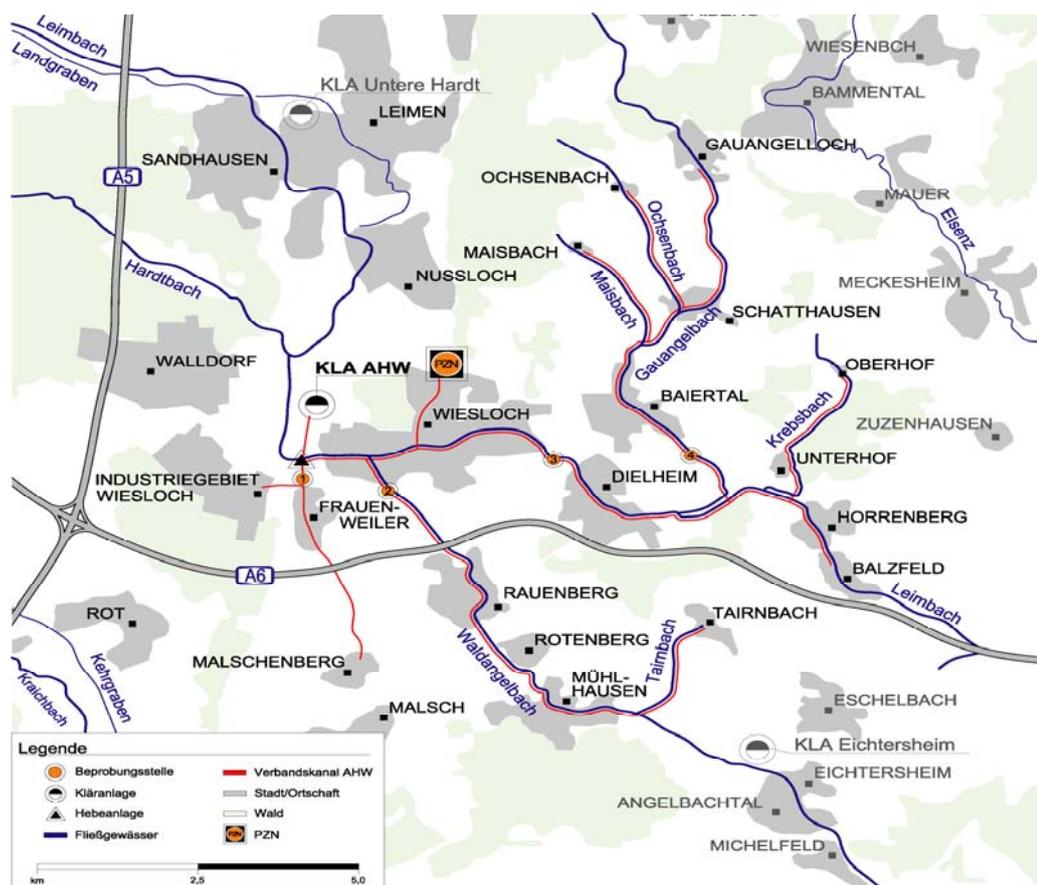


Abbildung 34: Kanalbeprobung der AHW-Verbandssammler

Die in Abbildung 34 dargestellten Beprobungsstellen wurden so gewählt, dass ein direkter Vergleich der Grundbelastung aus den umliegenden Verbandsgemeinden durch Subtraktion vom Kläranlagenzulauf möglich wurde. Das PZN als vermutlicher Hauptemittent wurde aus logistischen Gründen (begrenzte Anzahl verfügbarer mobiler Probenehmer) dem Wieslocher Stadtgebiet hinzugefügt und im Zulauf der Kläranlage aufgezeichnet (siehe Tabelle 24).

Die Ergebnisse der folgenden Tabelle 24 zeigen, dass die vorliegende Grundbelastungssituation aus den kommunalen Abwässern der umliegenden Verbandsgemeinden nicht für den signifikanten Anstieg des Wirkstoffanteils von Clozapin und Sulfamethoxazol in den Kläranlagenzulaufproben verantwortlich ist. Die in den Verbandssammlern berechneten Wirkstofffrachten sind zu gering, um die bei Clozapin und Sulfamethoxazol beobachteten Steigerung der Wirkstofffracht von abgehender PZN-Fracht zu Kläranlagenzulauffracht ausgleichen zu können:

Wirkstoff	VBS ₁	VBS ₂	VBS ₃	VBS ₄	Summe VBS ₁₋₄	VBS _{ges}	KLZ	KLA
Beprobungsdatum	12.-13.07.2007 (24 Stunden)							
Probenahmepunkte	Frauen- weiler	Rauen- berg	Dielheim	Baiertal	Prozentua- ler Anteil	Wieslocher Stadtgebiet + PZN	AHW- Verbands- gebiet	AHW- Verbands- gebiet
Q ₂₄ [m ³ /d]	482	4752	2326	1230	69 %	6030	14820	14210
Angeschlossenen Einwohner	7562	13772	9269	8580	55 %	18055	57238	57238
Perazin (±16%)	< LOQ (1,76)	n.b.	n.b.	< LOQ (1,61)	1,54 %	215	218	n.b.
Chlorprothixen (±10%)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	87,14	87	n.b.
Zuclopenthixol (±9%)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Haloperidol (±6%)	< LOQ (0,27)	3,36	6,99	1,62	5,63 %	205	218	102
Benperidol (±6%)	n.b.	n.b.	n.b.	< LOQ (0,53)	0,69 %	75,94	76	78,84
Pipamperon (±4%)	n.b.	n.b.	< LOQ (6,58)	< LOQ (2,24)	2,63 %	326	335	114
Melperon (±9%)	0,58	17,16	10,71	11,02	3,87 %	980	1020	753
Clozapin (±9%)	101	206	335	120	4,74 %	15303	16065	8003
Olanzapin (±6%)	2,89	< LOQ (4,75)	4,60	7,24	2,09 %	911	931	54
Risperidon (±12%)	0,57	4,38	4,30	3,06	6,72 %	171	183	112
Sulfamethoxazol (±11)	41,20	116	129	185	9,23 %	4633	5104	4920

Tabelle 24: Frachtberechnung für die Verbandssammler mit KLZ und KLA [mg/d]

Des Weiteren lässt die Auswertung der prozentualen Anteile von Q₂₄ und der angeschlossenen Einwohnerwerte vermuten, wie deutlich die Vergabesituation auf den Wieslocher Stadtgebiet mit der darin befindlichen Punktquelle PZN gewichtet ist. Die Messergebnisse für Benperidol, welches über die höchste neuroleptische Potenz aller untersuchten Wirkstoffe verfügt, zeigt deutlich, dass pharmazeutische Wirkstoffe mit neuroleptischer Potenz fast ausschließlich unter stationär ablaufender, psychotherapeutischer Behandlung angewendet werden. Aus diesem Grund wurde nach weiteren Krankenhäusern, Seniorenheimen und Hospizen innerhalb des AHW-Einzugsgebiets gesucht, die als sekundäre Emissionsquellen für Antipsychotika infrage kommen könnten.

Nach der durchgeführten Recherche befinden sich sieben Seniorenheime und Hospize im Beprobungsgebiet, deren Abwässer auf den Kläranlagen Wiesloch und Eichtersheim behandelt wird. Neben dem PZN wurden keine vergleichbaren Krankenhäuser festgestellt.

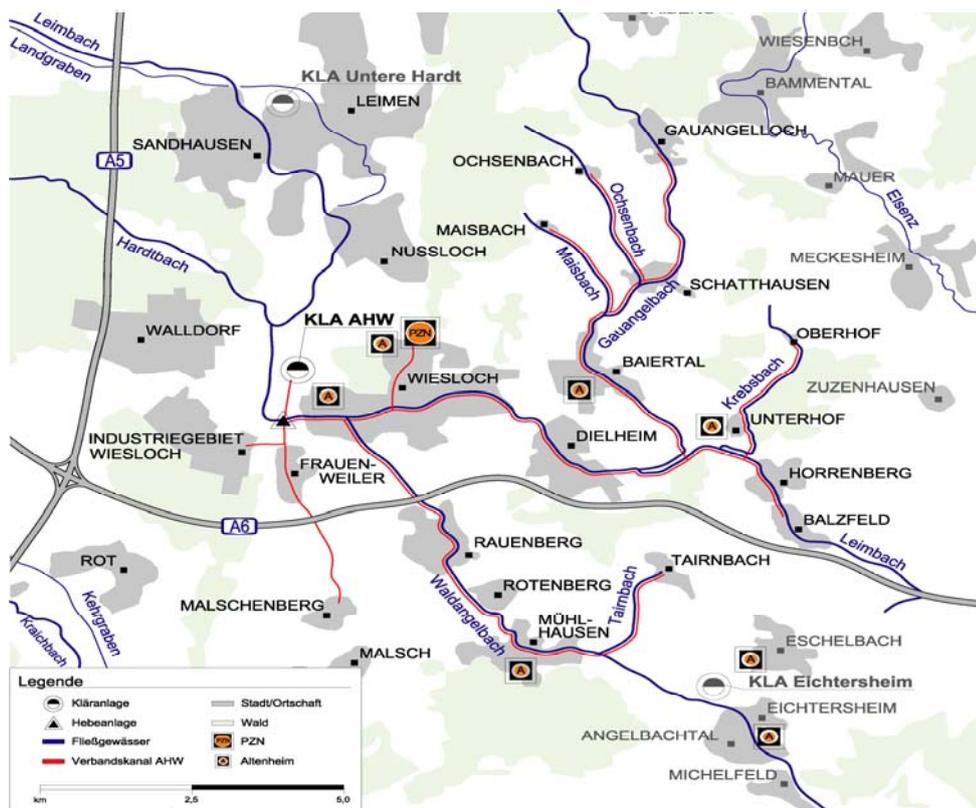


Abbildung 35: Seniorenheime und Seniorenstifte im Beprobungsgebiet

Weitere Emissionsquellen von Antipsychotika stellen die im gesamten Wieslocher Stadtgebiet gestreuten, betreuten Wohngruppen dar, worin Patienten mit psychotischen Beschwerdebildern nach stationär erfolgter therapeutischer Behandlung im PZN eine ambulante Folgetherapie zur Wiedereingliederung in die Gesellschaft anschließen dürfen. Die Folgemedikation erfolgt dabei gleichfalls außerhalb des PZN.

Aus logistischen Gründen war im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen keine gezielte Beprobung der sekundären Emissionsquellen möglich. Des Weiteren zeigten die Ergebnisse aus Tabelle 24 den geringen Anteil der sekundären Emissionsquellen gegenüber dem PZN. In weiteren Untersuchungen müsste jedoch geklärt werden, inwieweit sich die Arzneimittelfracht ausgesuchter Wirkstoffe aus dem Wieslocher Stadtgebiet aus den Abwässern des PZN, dem „Betreuten Wohnen“ und den Privathaushalten zusammensetzt. Es konnte nicht gezeigt werden, dass die beobachteten Anstiege der Wirkstofffrachten für Clozapin und Sulfamethoxazol im Zulauf der Kläranlage allein von der kommunalen Hintergrundbelastung ausging. Dies ist ein weiterer Grund zur Annahme, dass Rücktransformationsreaktionen vorhandener Konjugate für diesen Anstieg verantwortlich sind. Da in der vorliegenden Arbeit keine Metaboliten untersucht wurden, müssten zur Beweisführung die infrage kommenden Metaboliten in die vorliegenden Messmethode integriert waren.

6.5 Grundbelastungssituation der Vorfluter durch Regenüberläufe der Kanalisation

Die Grundbelastungssituation in den Fließgewässern des Beprobungsgebietes vor den jeweiligen Einleitungsstellen wurde mit den, für eine Mischwasserkanalisation typischen, Notüberlaufsituationen in Verbindung gebracht. Die Messergebnisse aus Kampagne IV zeigten das Ausmaß der Spurenstoffkontamination in den Fließgewässern des Beprobungsgebietes, die von Klärüberläufen aus den RÜB's verursacht wurden.

Spurenstoffkontaminationen waren stets detektierbar, sobald die Fließgewässer durch besiedelte Areale floss. Die Proben der Quellgebiete blieben dagegen ohne Befund. Die darin enthaltenen Wirkstoffkonzentrationen ($< 10 \text{ ng/L}$) lagen für alle Wirkstoffe stets unterhalb des behördlich geduldeten Richtwertes von $0,1 \text{ } \mu\text{g/L}$, solange das beprobte Fließgewässer frei von Kläranlagenabläufen oder bereits kontaminierten Flussableitungen blieb. Am Beispiel des Waldangelbachs und seiner Spurenstoffkontamination durch die Ablaufwässer der Kläranlage Eichersheim wurde diese Abhängigkeit des Leimbach mehrfach bestätigt. Die Leimbachproben nach der Mündung des Waldangelbach zeigten stets vergleichbare Wirkstoffmuster aber unterschiedliche Konzentrationsniveaus (siehe Anhang - D, Tabellen 46 bis 48), die sich flussabwärts bis zu Kläranlage in beiden Fließgewässern fortsetzten.

Aus logistischen Gründen und der nicht überall installierten Fernübertragungstechnik war es nicht möglich, die Überlaufmengen aller RÜB's und RÜ's innerhalb des Einzugsgebietes für die Untersuchung auszuwerten. Die in der Tabelle 25 zusammengefassten und in Abbildung 36 dargestellten RÜB's bildeten die Grundlage für eine Abschätzung des jährlich anfallenden Regenüberlaufvolumen aus den Verbandssammlern in die Vorfluter. Der Jahresfremdwasseranteil betrug dabei im Mittelwert 68 %. Das auswertbare Regenrückhaltevolumen betrug ebenfalls ca. 68 %, wobei für die installierten RÜB's im Verbandssammler der Verbandsgemeinde Frauenweiler keine Auswertung möglich war. Die Auswertung von 2/3 des gesamten installierten Regenrückhaltevolumens ergab, dass 1,03 % (87430 m^3) der behandelten Jahresabwassermenge von ca. 8,5 Millionen m^3 als Regenüberläufe aus den betrachteten RÜB's in die jeweils angeschlossenen Vorfluter abgegeben wurden. Tatsächlich muss von weit größeren Einleitungsvolumina ausgegangen werden, da neben den RÜ's auch 1/3 des vorhandenen RÜB-Volumens nicht ausgewertet werden konnte.

Das Gefahrenpotenzial, welches von den Regenüberlaufmengen aus Mischwasserkanalisationen und der gemessenen, kommunalen Grundbelastung ausgeht, ist gegenüber den durch Kläranlagen direkt in den Vorfluter eingeleiteten Arzneimittelfrachten als äußerst gering einzustufen. Die zusätzlich anfallenden Niederschlagsmengen würden für die untersuchte Wirkstoffauswahl in jedem Fall eine ausreichende Vorverdünnung darstellen, so dass diese un stetig aus den Regenüberlaufbecken in die Kanalisation abgegebenen Schmutzwassermengen nicht das Kontaminationspotenzial besitzen, um die behördlichen Schwellenkonzentrationen zu überschreiten.

6.5.1 Regenüberlaufvolumina aus den Verbandssammlern

Die im Einzugsgebiet des AHW installierten Regenüberlaufbecken (RÜB's) verhindern bei erhöhtem Schmutzwasseraufkommen bei Starkregenereignissen das Überlaufen der Kanalisation. Die folgende Abbildung 36 zeigt die 10 größten RÜB's im Verbandsgebiet des AHW mit $> 450 \text{ m}^3$ Fassungsvermögen. Daneben sind weitere 27 RÜB's mit kleineren Beckenvolumen installiert. Des Weiteren sind im gesamten Kanalsystem über 50 Regenüberläufe (RÜ's) an stark belasteten Kanalpunkten, die mit einem Notablauf in das angrenzende Fließgewässer ausgestattet sind, um Kanalüberflutungen zu verhindern.

Die Anzahl und das damit einhergehende installierte Rückhaltevolumen des jeweiligen Verbandskanalstranges musste permanent an die Besiedlungsdichte angepasst werden. Diese Abhängigkeit resultierte aus der zunehmenden Flächenversiegelungen der Stadtgebiete. Je größer also die Flächenversiegelung, desto größer sind auch die abzuleitenden Schmutzwassermengen, die sich aus Abwasser und Niederschlagswasser zusammensetzen.

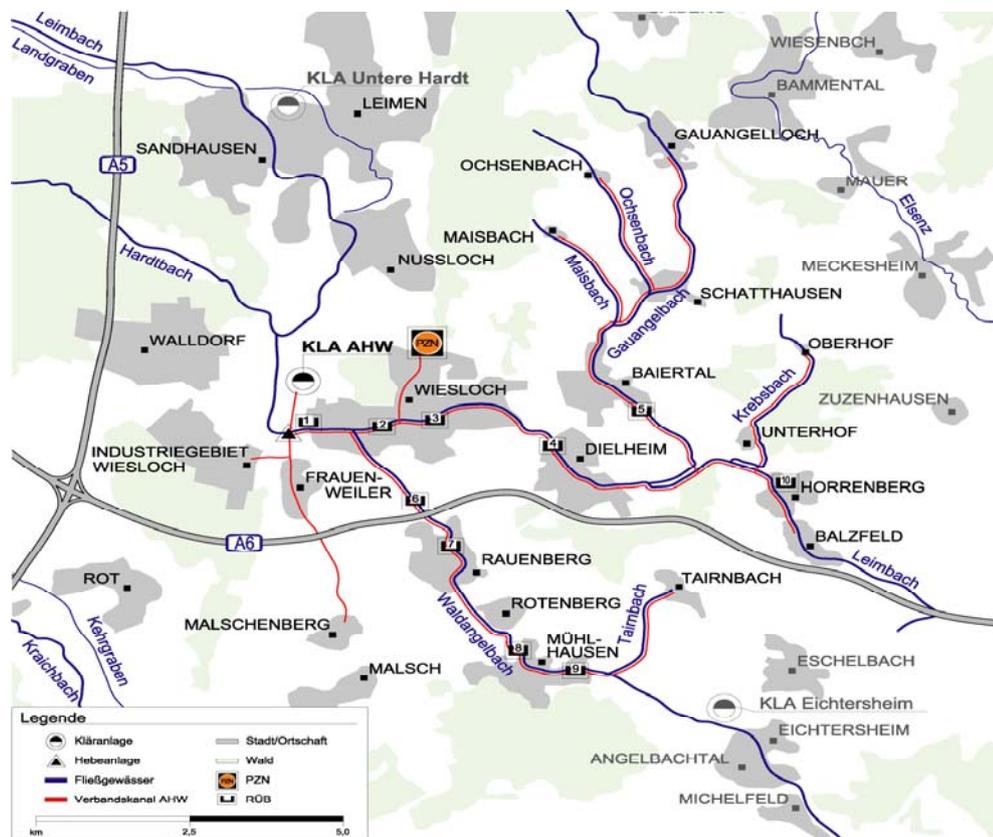


Abbildung 36: Untersuchte RÜB's im Einzugsgebiet des AHW

Die in Abbildung 36 dargestellten 10 größten RÜB's sind an das Prozessleitsystem der Kläranlage angeschlossen, da sie an Schlüsselpositionen im Kanalsystem installiert sind. Von der Fernsteuerwarte aus ist eine Überprüfung des ordnungsgemäßen Betriebs wie auch eine auftretende Fehlfunktion des Beckens möglich. Das größte RÜB ist an der Hebeanlage installiert und besitzt ein Beckeneinstauvolumen von 3632 m^3 .

Für diese lassen sich von der Kläranlage aus die aktuellen Prozessparameter Durchflussmenge, Beckeneinstauhöhe, Anzahl und Abflussmenge der Klär bzw. Beckenüberläufe statistisch erfassen. Die übrigen RÜB's waren nicht an das Betriebsleitsystem angeschlossen. Die Steuerung erfolgte in diesem Fall mittels installierter Mess- und Regeltechnik nach den Anforderungen des wetterabhängigen Schmutzwasseraufkommens. Für die Bilanzierung des gesamt verfügbaren Regenüberlaufvolumens pro Verbandssammler wurden die auswertbaren Beckenvolumina in der folgenden Tabelle 25 gegen dem jeweilig verfügbaren Beckensamtvolumen dargestellt. Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass es nur um die qualitative Beurteilung von innerhalb der Kampagnen messbaren Kontaminationsverläufen vor der jeweiligen Direkteinleitungsstelle der Kläranlage geht, nicht um die lückenlose Darstellung von Regenüberlaufvolumina aus dem gesamten Verbandsgebiet:

RÜB's	VBS _{AHW}	VBS ₁	VBS ₂	VBS ₃	VBS ₄	VBS _{ges.}
Verbandsgemeinden	Wieslocher Stadtgebiet, Hauptkanal und Kläranlage	Industriegebiet Wiesloch, Frauenweiler,	Rauenberg, Rotenberg, Mühlhausen, Tairnbach Malschenberg	Dielheim, Horrenberg, Balzfeld, Unter- und Oberhof	Baiertal, Schatthausen, Gauangelloch, Ochsenbach, Maisbach	Große Kreisstadt Wiesloch und Verbandsgemeinden
Gesamtanzahl RÜB's	8	2	11	9	7	37
Gesamtvolumen RÜB's	7317 m ³	1032 m ³	4280 m ³	1889 m ³	3735 m ³	18253 m ³
Auswertbare RÜB's	3	0	4	2	1	10
Gesamtvolumen der auswertbaren RÜB's	6632 m³	0 m³	3160 m³	877 m³	1700 m³	12369 m³
Angeschlossene Einwohnergleichwerte	17173	2062	13310	8957	8580	50082 (ohne Industrie)
Angeschlossene Einwohnergleichwerte (Industrie)	882	5500	462	312	0	57238 (mit Industrie)
Zu entwässernde Flächen	197 ha	85 ha	254 ha	143 ha	192 ha	871 ha
Summe Abwassermenge	3807421 m ³	556373 m ³	1470153 m ³	2162311 m ³	1036385 m ³	8476270 m ³
Verkaufte Trinkwassermenge	935752 m ³	194025 m ³	549109 m ³	342899 m ³	398081 m ³	2525854 m ³
Anteil des Fremdwassers	67 %	66 %	63 %	84 %	62 %	68 %
Beaufschlagter Vorfluter	Leimbach	Kraichbach	Waldangelbach	Leimbach	Gauangelbach	Gesamt mengen:
2006 (3. Quartal)	2170 m³	n.b.	1668 m³	14523 m³	5682 m³	24043 m³
2006 (4. Quartal)	2231 m³	n.b.	1585 m³	6923 m³	3758 m³	14497 m³
2007 (1. Quartal)	11139 m³	n.b.	1824 m³	2745 m³	580 m³	16288 m³
2007 (2. Quartal)	9644 m³	n.b.	3319 m³	10658 m³	5355 m³	28976 m³
2007 (3. Quartal)	455 m³	n.b.	1035 m³	1986 m³	150 m³	3626 m³
Summe der Klärüberlaufmengen	25639 m³	n.b.	9431 m³	36835 m³	15525 m³	87430 m³
Anteil des Klärüberlaufvolumens aus RÜB's						ca. 1 %

Tabelle 25: Gesamtüberlaufmengen der betrachteten RÜB's im Einzugsgebiet des AHW

Der dieser Untersuchung zugrunde liegende auswertbare Volumenanteil der Regenüberlaufbecken betrug im rechnerischen Mittel ca. 67 %. Die auswertbare Anzahl der Regenüberlaufbecken fällt für sämtliche Verbandssammler sehr niedrig aus und wird durch die enormen Beckenvolumina der an das Prozessleitsystem angeschlossenen RÜB's weitgehend kompensiert. Dies trifft besonders für das Wieslocher Stadtgebiet (VBS_{AHW}) und für den VBS₂ zu. Für die Verbandssammler VBS₃ und VBS₄ konnten jeweils nur 46 % der Beckenvolumina über das Prozessleitsystem aufgezeichnet werden. Die RÜB's des VBS₁ waren nicht an das Prozessleitsystem angeschlossen, wodurch eine Auswertung der dort befindlichen Beckenvolumina und deren Überlaufmengen nicht durchgeführt werden konnte. Die Daten aus Tabelle 25 dienen der Beweisführung für das Kontaminationspotenzial der Mischwasserkanalisation für die Fließgewässer im Beprobungsgebiet bereits vor den bekannten Einleitungssituationen durch PZN oder Kläranlage.

Die im Beobachtungszeitraum angefallenen Überlaufvolumina betragen 1,03 % des gesamten Jahresschmutzwasseraufkommens zur Kläranlage Wiesloch. Bei der Bewertung dieser Tatsache ist zu berücksichtigen, dass für den VBS₁ keine Daten zur Auswertung gebracht werden konnten. Zusammen mit der unvollständigen Auswertung für die Verbandssammler VBS₁, VBS₃ und VBS₄ muss das tatsächlich mittels Prozessleitsystem erfasste Regenüberlaufvolumen aus dem Kanalsystem weit höher eingeschätzt werden. Dieser angenommene Volumenanteil ist gegenüber der angefallenen Jahresschmutzwassermenge ebenfalls als sehr gering einzustufen. Durch diese Jahresmengen sollten die Selbstreinigungskapazitäten der Fließgewässer im Verbandsgebiet des AHW für temporär stattfindende Sondersituationen in jedem Fall genügen. Die Tagesabflüsse des Leimbach liegen zum Vergleich zwischen 95940 m³ (bei Nasswetter) und 58050 m³ (bei Trockenwetter) pro Tag (Quelle: Gewässerdirektion Karlsruhe). Von einer hinreichenden Verdünnung ist demnach auszugehen, so dass Ökosystem und darin befindliche Lebewesen nicht dauerhaft geschädigt werden sollten. Des Weiteren zeigen die verschiedenen Verbandssammler kein einheitliches Bild für die tatsächlich angefallenen Regenüberlaufvolumina nach den anzunehmenden jahreszeitlichen Trocken- und Nasswetterphasen. Stattdessen war das Ergebnis durch interindividuelle Schwankungen innerhalb der Teilbereiche gekennzeichnet, die sehr wahrscheinlich durch häufig punktuell auftretende Starkregenereignisse hervorgerufen wurden.

Das Gesamtvolumen der auswertbaren Regenüberläufe lag bei 87430 m³ ohne VBS₁, der neben dem Ortsteil Frauenweiler das Industriegebiet von Wiesloch umfasst. Die Recherche ergab, dass im Fall von Starkregenereignissen die zusätzlichen Schmutzwassermengen über ein eigens installiertes Reinwasserhebwerk in den Kraichbach abgeleitet werden und so das zur Kläranlage Wiesloch abfließende Abwasseraufkommen über diesen Verbandssammler nahezu konstant gehalten werden kann. Grund hierfür ist die geografisch ungünstige Lage zum Vorfluter Leimbach. Der Kraichbach ist dagegen nach einmaliger Anhebung der Schmutzwassermengen durch dieses Hebewerk über einen Entwässerungsgraben im freien Gefälle erreichbar. Eine vollständige Auswertung der tatsächlich angefallenen Regenüberlaufvolumina war jedoch unmöglich, da eine messtechnische Datenerfassung der RÜ's wie auch der verbliebenen RÜB's unter realen Bedingungen nicht durchführbar ist.

Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass jedes RÜB in Verbandsgebiet mit der notwendigen Mess- und Regeltechnik zur Steuerung ausgerüstet ist. Die Anbindung aller RÜB's an das Prozessleitsystem des AHW wird jedoch in den kommenden Jahren angestrebt.

Insgesamt ergab die Untersuchung, dass das Kontaminationspotenzial der Mischwasserkanalisation stark von punktuell aufgetretenen Starkregenereignissen und jahreszeitlichen Nasswetter- oder Trockenwetterperioden abhing. Besonders deutlich wurde dies durch Vergleich der Regenüberlaufvolumina vom 2. und 3. Quartal 2007, woraus der Wechsel von einem niederschlagsreichen Frühling in einen trockenen Sommer anhand der gemessenen Regenüberlaufvolumina nachvollziehbar war.

Um Regenüberläufe aus Mischwasserkanalisationen gänzlich auszuschließen, müsste flächendeckend ein Trennsystem eingeführt werden, was jedoch an der bestehenden Anschlusssituation der Indirekteinleiter ins Kanalsystem mit den zur Verfügung stehenden Mitteln nicht durchführbar ist. Prinzipiell ist es unmöglich, bestehende Abwasserentsorgungsnetze, die als Mischwasserkanalisationen installiert wurden, nachträglich in Trennsysteme umzubauen. Aufgrund der geografischen Situation und der Siedlungspolitik (speziell der Bau von Einkaufszentren mit großen Parkplatzzonen, Ausweisung riesiger Flächen in Gewerbegebiet an den Randzonen der Einzugsgebiete) führen temporär zur Überlastung bestehender Kanalsysteme, bis die Baumaßnahmen zur Vergrößerung bestehender Ableitungskapazitäten durchgeführt sind. Beide Prozesse laufen zwar parallel ab, wobei jedoch der Tiefbau verstärkt wetterabhängig ist und meist zeitaufwändiger als der Hochbau gestaltet. Dies bedingt oftmals zeitliche Verzögerungen in der Umsetzung von Kapazitätsengpässen im Kanalsystem. Grundsätzlich ist es für den Betrieb von Mischwasserkanalisationen gewünscht, dass in periodischen Abständen durch den zusätzlich anfallenden Niederschlag das Kanalsystem von geruchsintensiven Ablagerungen von Fäkalien und Rohschlamm gereinigt wird, bevor frei werdende Fäulnisprodukte wie H_2S zu Kanalkorrosion führen und die Arbeitssicherheit der Kanalarbeiter gefährden.

Insgesamt zeigt die Auswertung aus Tabelle 25, dass bei Starkregenereignissen und Nasswetterperioden mit Infiltrationen aus der Mischwasserkanalisation in die Vorfluter zu rechnen ist. Diese Regenüberlaufsituationen stellen demnach die Hauptursache für die in den Kampagnen II, III und IV festgestellten Spurenstoffkontaminationen für die als Notüberlaufreservoir genutzten Fließgewässer im Beprobungsgebiet vor den Direkteinleiterstellen der Kläranlagen Wiesloch und Eichersheim dar. Der Großteil der täglich emittierten Arzneimittelfrachten (geschätzte 95 bis 100 %) gelangt jedoch mit dem Klarwasser der Kläranlagenabläufe in den Vorfluter.

6.6 Reinigungsleistung der Kläranlage Wiesloch

Antipsychotika wurden bisher in Kläranlagen oder Umweltkompartimenten nicht untersucht, da vermutlich das eingeschränkte Anwendungsgebiet und die damit einhergehende niedrige Vergabemenge für eine Monitoringuntersuchung zur Vorfluterbelastung oder Trinkwassergängigkeit gegenüber stark persistenten Leitsubstanzen wie z. B. Carbamazepin (Andreozzi, Marotta et al. 2002; Clara, Strenn et al. 2004; Fenz, Blaschke et al. 2005; Fenz, Blaschke et al. 2005), Diclofenac oder Ibuprofen (Tixier, Singer et al. 2003; Scheytt, Mersmann et al. 2006) nicht angezeigt war. Alle genannten Publikationen beschrieben Kläranlagen als Hauptemittenten für die Arzneimittelfrachten in den jeweils untersuchten Umweltkompartimenten. Zur Bewertung der über die Kläranlage Wiesloch in den Vorfluter Leimbach abgegebenen Antipsychotika- und Sulfamethoxazolfrachten wurden die berechneten Reinigungsleistungen aus Kampagne I bis IV (siehe Anhang - C, Tabellen 42 bis 45) in der folgenden Tabelle 26 als Kampagnen- und Jahresmittelwerte zusammengefasst. Diese Wirkstoffliste zeichnet ein Bild interindividueller Schwankungsbreiten zwischen deutlicher Rückhalteleistung und gesteigerter Wirkstofffracht im Kläranlagenablauf im jahreszeitlichen Wechsel der durchgeführten Beprobungskampagnen. Die uneinheitliche Frachtabgabe über den Kläranlagenablauf wurde mit relevanten Prozessparameter wie Tageszufluss (Q_{24}) der Kläranlage, Abwassertemperatur, Schlammalter, Schlammbelastung, Raumbelastung und CSB-Zulauffrachten verglichen. Des Weiteren wurde in allen Kampagnen mindestens eine Veränderung der hydraulischen Belastung durch mäßige Niederschläge im Verbandsgebiet des AHW beobachtet, wodurch meist eine geringere Rückhalteleistung resultierte. Die Reinigungsleistung von Kohlenstoff-, Stickstoff- und Phosphorverbindungen blieben auch bei hydraulischen Belastungsveränderungen stabil. Die Rückhalteleistung der untersuchten Spurenstoffe dagegen blieb sogar bei stabilen hydraulischen Verhältnissen sehr instabil. Die täglich schwankende Frachtabgabe über den Kläranlagenablauf folgte keiner Veränderung der oben genannten Standardparameter, was die Suche nach Ursachen und die Diskussion nahezu unmöglich macht. Durch eine erneute, frachtgewichtete Mittelwertbildung der Rückhalteleistungen in Tabelle 26 konnte für jeden Wirkstoff ein Jahrestrend bezüglich der Rückhalteleistung durch die Kläranlage Wiesloch beschrieben werden.

Es wurden bei den untersuchten Wirkstoffen sowohl Zunahmen als auch Abnahmen während der Kläranlagenpassage festgestellt, die aufgrund fehlender Analyseergebnisse zu Metaboliten nicht eindeutig einer Ursache zuzuordnen waren. Zur hinreichend sicheren Bewertung der beobachteten Wirkstoffzunahme wären weitere Untersuchungen mit einer Erweiterung der Analysenmethode notwendig, da in der Literatur nur für Sulfamethoxazol über die Rücktransformation eines durch den Patienten ausgeschieden Metaboliten innerhalb des Abwasserreinigungsprozess berichtet wurde (McArdell 2006).

6.6.1 Reinigungsleistung Kläranlage Wiesloch, Kampagne II

Reinigungsleistung	MW Kampagne I				MW Kampagne II				MW Kampagne III				MW Kampagne IV				Zusammenfassung der Beprobungskampagnen			
	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL
Abwassertemperatur [°C]	19,08				11,86				11,24				17,77				14,99			
Q ₂₄ (PZN / AHW) [m ³ /d]	507 / 24685				473 / 23042				497 / 25704				447 / 24050				481 / 24370			
CSB-Zulauffracht [kg/d]	4077				5342				5525				4432				4844			
BSB ₅ -Zulauffracht [kg/d]	2039				2671				2762				2216				2422			
B _{TS} [kg BSB ₅ /(TS _{BB} ·d)]	0,051				0,067				0,069				0,056				0,060			
B _R [kg BSB ₅ /(m ³ ·d)]	0,182				0,238				0,247				0,198				0,216			
Schlammalter [d]	22,39				17,11				18,84				16,25				18,65			
Kompartimente:	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL
CSB	k.A.	4077	469	88 %	k.A.	5342	446	92 %	k.A.	5525	490	90 %	k.A.	4432	464	90 %	k.A.	4844	467	90 %
NH₄		397	1,7	> 99 %		468	2,0	99 %		521	4,0	99 %		462	2,0	99 %		458	2,4	99 %
N_{anorg.}		414	122	69 %		476	181	62 %		564	113	79 %		485	145	70 %		485	140	71 %
PO₄		122	15	88 %		90	11	88 %		87	13	85 %		131	12	91 %		108	13	88 %
Perazin	88	n.b.		167	113	20	82 %	388	958	844	12 %	148	168	35	79 %	198	413	299	28 %	
Chlorprothixen	206	n.b.		151	n.b.		575	411	n.b.		144	n.b.		269	n.b.					
Zuclopenthixol	110	n.b.		103	130	n.b.		271	n.b.		21	n.b.		126	n.b.					
Haloperidol	373	65	56	14 %	180	145	193	33 %	282	537	353	34 %	246	136	193	42 %	270	221	199	9 %
Benperidol	99	30	63	110 %	70	65	121	86 %	88	97	139	43 %	157	62	103	66 %	104	64	107	67 %
Pipamperon	479	177	213	20 %	218	193	207	7 %	377	784	387	51 %	481	170	188	11 %	389	331	249	25 %
Melperon	1643	334	627	87 %	847	667	407	39 %	726	714	1008	41 %	747	534	855	60 %	991	562	724	29 %
Clozapin	4759	12199	7354	40 %	3476	11155	8340	25 %	3297	11636	11005	5 %	4083	15124	11211	26 %	3904	12528	9477	24 %
Olanzapin	73	n.b.		609	92	<LOQ (14)	85 %	649	650	478	26 %	775	147	31	79 %	526	296	174	41 %	
Risperidon	168	17	<LOQ (18)	6 %	17	47	98	108 %	138	67	<LOQ (25)	63 %	70	56	38	32 %	98	47	45	4 %
Sulfamethoxazol	377	1458	3130	115 %	424	3466	1264	64 %	268	1733	3988	130 %	881	7611	11507	51 %	487	3567	4972	39 %

Tabelle 26: Zusammenfassung der Reinigungsleistung (RL), Kampagne I bis IV; Wirkstofffrachten [mg/d]

In der Wirkstoffgruppe der trizyklischen Antipsychotika konnte nur für Perazin eine deutliche Rückhalteleistung der Kläranlage Wiesloch festgestellt werden (28 %). Die an den Vorfluter im Jahresmittel in den Leimbach abgegebenen Tagesfrachten lagen bei 299 mg/d. Chlorprothixen und Zuclopenthixol waren aufgrund der bereits beschriebenen mangelhaften Wiederfindungsraten im Kläranlagenablauf nicht detektierbar.

Für die Butyrophenon-Derivate Haloperidol und Pipamperon konnte eine tendenzielle Rückhalteleistung von 9 bzw. 25 % gezeigt werden, wobei die Rückhalteleistung von Haloperidol innerhalb der Methodenunsicherheit lag. Die über die Kläranlage abgegebenen Tagesfrachten betragen im Jahresmittel 199 mg/d und 249 mg/d. Benperidol zeigte als einziger Wirkstoff im Kläranlagenablauf aller Kampagnen gegenüber dem Kläranlagenzulauf eine Steigerung der analysierten Wirkstoffgehalte. Die Wirkstoffzunahmen lagen zwischen 66 und 110%. In der Kampagne III bei niedrigen Abwassertemperaturen und schwankenden hydraulischen Belastungssituationen der Kläranlage wurden die geringsten Wirkstoffzunahmen beobachtet (43 %). Als Jahresmittelwert für die Wirkstoffzunahme von Benperidol wurden 67 % festgestellt. Die dabei in den Vorfluter abgegebene mittlere Tagesfracht lag bei 107 mg/d. Für Melperon ergaben die Berechnungen eine Zunahme des Wirkstoffanteils im Kläranlagenablauf von 29 %. Allerdings wurde für die Kampagne II eine Rückhalteleistung der Kläranlage Wiesloch von 39 % festgestellt. Durch den Vergleich der Einzelergebnisse von Kampagne II (siehe Anhang - C, Tabelle 43) wurde deutlich, dass die Rückhalteleistung nicht mit der Abwassertemperatur, sondern mit stabilen hydraulischen Verhältnissen bei geringem Tagezufluss zur Kläranlage zusammenhängen musste. Als Jahresmittelwert wurden von diesem Wirkstoff über die Kläranlage Wiesloch 724 mg/d in den Leimbach abgegeben.

Aus der Gruppe der atypischen Antipsychotika wurde für Clozapin in allen Kampagnen eine Rückhalteleistung der Kläranlage festgestellt, die von den Abwassertemperaturen abzuhängen schien (5 % bei 11,24 °C und 40 % bei 19,08 °C). Im Jahresmittelwert lag die Rückhalteleistung für diesen Wirkstoff bei 24 %, wobei täglich 9477 mg in den Leimbach eingetragen wurden. Die Auswertung für Olanzapin musste sich auf drei Kampagnen beschränken, da in der Kampagne I zu niedrige Probenvolumen mittels Festphasenextraktion aufgearbeitet wurden. Für die übrigen Kampagnen war eine Auswertung möglich, die eine gemittelte Jahresrückhalteleistung von 42 % ergab. Wie bei Clozapin wurden auch für Olanzapin in der Kampagne III bei niedrigster Abwassertemperatur, die gleichzeitig geringste Rückhalteleistung (26 %) ermittelt. Die in den Leimbach abgegebenen Tagesfrachten an Olanzapin ergaben durchschnittlich 174 mg/d. Der Jahresmittelwert der Rückhalteleistung für Risperidon lag bei 4 %, aber innerhalb der kompartimentspezifischen Methodenunsicherheit. Aus diesem Grund konnte bei diesem Wirkstoff keine eindeutige Aussage getroffen werden. Es muss deshalb von einer vollständigen Passage der Wirkstofffracht durch die Kläranlage ausgegangen werden. Während in Kampagne I keine sichere Rückhalteleistung gezeigt werden konnte, lag in Kampagne II eine Verdopplung der Wirkstoffmengen im Kläranlagenablauf vor. Allerdings war diese Zunahme nur durch lückenhafte Positivbefunde abgesichert (vgl. Tabelle 43), zeigte aber für die letzten beiden Tage der Kampagne II einen deutlichen Trend zur gesteigerten Wirkstoffabgabe bei gleichzeitiger Zunahme der hydraulischen Belastung. Die durchschnittliche Wirkstofffrachtabgabe durch den Kläranlagenablauf in den Leimbach betrug 45 mg/d.

Die Wirkstofffracht von Sulfamethoxazol im Kläranlagenablauf lag in den Kampagnen I, III und IV stets oberhalb des Kläranlagenzulaufs. Die Zunahmen des Wirkstoffgehalts während des Abwasserreinigungsprozess lagen zwischen 51 und 130 %. Nur in Kampagne II wurde eine Rückhalteleistung von 64 % festgestellt. Durch Vergleich der Daten aus Tabelle 43 wird deutlich, dass diese Rückhalteleistung über die gesamte Kampagne andauerte. Da für die übrigen Kampagnen keine Rückhalteleistung, sondern eine Steigerung der Kläranlagenablauffracht beobachtet wurde, konnte die Rückhalteleistung nicht über die hydraulische Belastung, das Schlammalter oder die niedrige Abwassertemperatur erklärt werden. Da der Jahresmittelwert von Sulfamethoxazol eine Steigerung des Wirkstoffgehaltes im Kläranlagenablauf beschreibt (39 %) und keine Rückhalteleistung, lässt dies auf mögliche Rücktransformationen während der Kläranlagenpassage schließen. Die mittlere Wirkstofffracht des Kläranlagenablaufs betrug für Sulfamethoxazol 4972 mg/d.

Insgesamt zeigt die Auswertung von Tabelle 26, dass das Verhalten von Spurenstoffen während der Abwasserreinigung nur tendenziell beschrieben werden konnte. Konkret Abhängigkeiten der Rückhalteleistung oder vermehrter Wirkstoffabgabe von hydraulischer Belastung, Abwassertemperatur oder Schlammalter konnten durch die Beprobungskampagnen nicht belegt werden (vgl. Anhang - C, Tabellen 42 bis 45). Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse zeigten für Perazin, Haloperidol, Pipamperon, Clozapin, Olanzapin und Risperidon eine, wenn auch z. T. nur geringe, Reduzierung der Kläranlagenzulauffracht und damit eine Rückhalteleistung. Für Benperidol, Melperon und Sulfamethoxazol wurde gegenüber der Kläranlagenzulauffracht ein Anstieg der Wirkstofffrachten nach der Kläranlagenpassage im Kläranlagenablauf festgestellt. Chlorprothixen und Zuclopenthixol konnten aufgrund fehlender Messergebnisse nicht diskutiert werden. Selbst vor dem Hintergrund einer möglichen Abreicherung durch den Abwasserreinigungsprozess der Kläranlage Wiesloch konnte für keinen der untersuchten Wirkstoffe ein vollständiger Rückhalt sichergestellt werden. In jedem Fall wurden Arzneimittelrückstände von 47 mg/d (Risperidon) bis 9477 mg/d (Clozapin) kontinuierlich durch die Kläranlage in den Vorfluter abgegeben.

6.7 Kontamination des Oberen Grundwasserleiters

Zur Untersuchung von Vorfluterinfiltrationen aus Leimbach und Hardtbach in die Trinkwassergewinnungsgebiete der Wasserwerke des ZWH und Nußloch wurden an amtlichen Messpegeln während der Kampagnen II bis IV Stichproben entnommen. Auch in diesem Umweltkompartiment konnten Spurenstoffkontaminationen der untersuchten Wirkstoffe festgestellt werden. Die gemessenen Wirkstoffkonzentrationen wie auch die Häufigkeit der Positivbefunde schwankten zwischen den Kampagnen erheblich. Innerhalb der beiden Untersuchungsareale zeigte sich, dass während der Grundwasserfließstrecke spezielle Pegel durch erhöhte Positivkontrollanzahl auffielen. Von den zwei beprobten Grundwassermesspegeln im Brunnengebiet 2 des ZWH zeigte der näher zum Hardtbach liegende stets die größte Anzahl an Positivbefunden (siehe Anhang - E, Abbildungen 53 bis 55 bzw. Tabellen 49 bis 51).

Im Brunnengebiet des Wasserwerks Nußloch konzentrierten sich diese Pegel direkt an den beiden Entnahmestellen zur Trinkwassergewinnung. In diesen Proben wurden die Wirkstoffe

Haloperidol, Pipamperon, Clozapin und Sulfamethoxazol in mindestens einem der Pegel mit Konzentrationen oberhalb der Quantifizierungsgrenze gemessen. In den untersuchten Proben zeigte Sulfamethoxazol die höchsten Konzentrationen (1,43 ng/L und 5,25 ng/L). Die übrigen Wirkstoffe wurden oberhalb der Quantifizierungsgrenze in einem Konzentrationsbereich von 0,17 ng/L und 0,86 ng/L gemessen. Benperidol, Melperon und Risperidon waren Spuren. Perazin, Chlorprothixen und Zuclopenthixol konnten in keiner der Proben detektiert werden. Aus der Gruppe der atypischen Antipsychotika war ebenfalls Olanzapin in keiner der Proben nachweisbar.

In beiden Wasserwerken erfolgte die Grundwasserentnahme aus dem Mittleren Grundwasserleiter. Obwohl durch die Beprobung der Grundwassermesspegel nur die Kontamination des Oberen Grundwasserleiters bestätigt werden könnte, konnte die Kontaminationsgefahr durch das Nachfließen von Grundwasser aus den höheren Schichten nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund dieser Annahme und der vorliegenden Positivbefunde aus der Beprobung des Oberen Grundwasserleiters konnte eine Spurenstoffinfiltration in die Trinkwasserversorgung nicht mehr ausgeschlossen werden. Des Weiteren lagen die Brunnen beider Trinkwasserversorger hinter den kontaminierten Vorflutern Leimbach und Hardtbach in der Grundwasserfließrichtung. Für zukünftig durchgeführte Monitoringuntersuchungen kann jedoch auf die Grundwasserbeprobung verzichtet werden, da eine umfassende Bewertung aller für die Grundwasserentnahmesituation relevanten Grundwasserstockwerke nicht flächendeckend durchführbar ist. Zukünftige Beprobungen sollten sich auf die Roh- und Reinwässer der Wasserwerke konzentrieren.

6.8 Kontamination des Trinkwassers

Innerhalb der Kampagne III und IV wurden die Wasserwerke des ZWH und Nußloch auf die ausgewählten Wirkstoffe untersucht (siehe Anhang - F, Abbildung 56 und 57). Nachdem bereits in den Grundwasserpegeln nahe der Brunnen beider Trinkwasserversorger z. T. quantifizierbare Wirkstoffbefunde erzeugt wurden, konnte eine Kontamination der erzeugten Trinkwässer nicht ausgeschlossen werden. Zu diesem Zweck wurden mittels Stichproben die Roh-, Rein- und Trinkwässer auf Wirkstoffrückstände von Antipsychotika und Sulfamethoxazol beprobt (siehe Anhang - F, Tabellen 52 bis 55):

In der Kampagne III wurden im Wasserwerk des ZWH Spuren von Haloperidol (0,25 ng/L), Pipamperon (0,62 ng/L), Melperon (0,21 ng/L), Clozapin (5,66 ng/L) und Sulfamethoxazol (1,54 ng/L). Die Messsignale lagen alle oberhalb der Quantifizierungsgrenze. Benperidol und Risperidon wurden mit Messsignalstärken unterhalb der Nachweisgrenze detektiert. In der Probe des Privathaushaltes in Sandhausen wurden vergleichbare Konzentrationen folgender Wirkstoffe gemessen: Haloperidol (0,21 ng/L), Pipamperon (0,39 ng/L), Melperon (0,23 ng/L), Clozapin (7,20 ng/L). Während Sulfamethoxazol in dieser Probe nicht mehr detektierbar waren, konnte für Benperidol ein Messsignal oberhalb der Nachweisgrenze beobachtet werden ($< \text{LOQ } 0,21 \text{ ng/L}$).

Damit war die Infiltration von Antipsychotika aus dem Leimbach über das Grundwasser in das Trinkwasser nachgewiesen. Für das Wasserwerk Nußloch wurden in der Probe des Privathaushaltes Haloperidol (1,09 ng/L), Pipamperon (1,74 ng/L), Melperon (0,73 ng/L), Clozapin (18,70 ng/L) und Sulfamethoxazol (< LOQ 0,73 ng/L) nachgewiesen. Daneben waren Spuren von Benperidol und Risperidon in der Probe enthalten. Während dieser Probe nach dem vorhandenen Wirkstoffmuster noch mit der Reinwasserprobe nahezu vergleichbar ist (kein Signal für Melperon), wurden in den beiden Rohwasserproben nur Pipamperon (0,11 ng/L), Clozapin (2,10 ng/L) und Sulfamethoxazol (< LOQ 0,68 ng/L) gefunden. Des Weiteren waren Spuren von Risperidon in den Proben enthalten.

In Kampagne IV wurde die Beprobung beider Wasserwerke nach gleichem Probenahmepattern, allerdings an drei aufeinander folgenden Tagen wiederholt. Ziel dieser Untersuchung war die Wiederholungsanalyse der bereits in Kampagne III gezeigten Trinkwasserkontamination. Nach Auswertung der Proben aus Kampagne IV ergab sich jedoch eine komplett veränderte Situation. Wurden in der Kampagne III noch fünf Wirkstoffe im Rohwasser des ZWH gefunden, sank die Ausbeute in der Kampagne IV auf den Nachweis von Pipamperon (< LOQ 0,05 ng/L und < LOQ 0,04 ng/L). Sulfamethoxazol lag als einziger Wirkstoff stets oberhalb der Quantifizierungsgrenze (1,77 ng/L und 1,35 ng/L). Im Reinwasser wurden Haloperidol, Pipamperon, Melperon und Sulfamethoxazol unterhalb der Quantifizierungsgrenze detektiert. Sulfamethoxazol zeigte mit dem Rohwasser vergleichbare Konzentrationsniveaus zwischen < LOQ (1,13 ng/L) und < LOQ (1,24 ng/L) knapp unterhalb der Quantifizierungsgrenze. Im Trinkwasser des Privathaushalts in Sandhausen wurden jeweils einmal Haloperidol (0,06 ng/L) und Pipamperon (0,10 ng/L) nachgewiesen. Sulfamethoxazol wurde in der Probe des dritten Tages einmalig mit quantifizierbarem Messsignal nachgewiesen (1,68 ng/L). Innerhalb der Trinkwasserproben wurden in den Proben der ersten beiden Tage jeweils Spuren von Melperon und Sulfamethoxazol gefunden. Im Wasserwerk Nußloch zeigte sich die gleiche Abschwächung der bisher gemessenen Wirkstoffkonzentrationen und die gleiche Anzahl der Positivbefunde. Im Rohwasser des Brunnen 1 wurde Pipamperon einmalig oberhalb der Quantifizierungsgrenze gemessen (0,18 ng/L). Daneben wurden innerhalb der drei Tage Spuren von Haloperidol, Pipamperon, Melperon und Sulfamethoxazol detektiert. In den Reinwasserproben war Pipamperon als einziger Wirkstoff am zweiten Tag der Beprobung mit 0,28 ng/L detektierbar. Spuren von Melperon und Sulfamethoxazol waren daneben detektierbar. In der Trinkwasserprobe des Nußlocher Privathaushalts waren abschließend nur noch Spuren der Wirkstoffe Haloperidol, Pipamperon, Melperon und Sulfamethoxazol detektierbar.

Die beobachteten Unterschiede bezüglich Positivbefunden und gemessenen Konzentrationsbereichen innerhalb der jeweiligen Kampagne stützen zunächst die Vermutung auf Wirkstoffverschleppung während der Probenaufarbeitung. Dazu muss auf die besondere Vorsicht und sorgfältigen Umgang mit den Proben hingewiesen werden. Die Probenahmegefäße wurden in jedem Fall aus frisch gelieferter Ware entnommen und vor der jeweiligen Probenahme doppelt autoklaviert. Innerhalb der Festphasenextraktion wurden nur Proben des gleichen Beprobungsabschnitts zusammen aufgearbeitet. Hätte also eine Kontamination mit Standardsubstanzen stattgefunden, wäre diese auf alle Proben gleichmäßig verteilt.

Es wird vermutet, dass die Schwankungen der detektierten Wirkstoffkonzentrationen durch die bereits beschriebenen Wirkstoffverluste während des Einengens der Festphasenextrakte zurückführbar sind. Des Weiteren wären Verdünnungseffekte durch die permanent veränderte Zuschaltung und Abschaltung der verfügbaren Brunnen (Wasserversorgung Nußloch) oder ganzer Brunnengebiete (ZWH), zur Abdeckung des jeweiligen Tagesbedarfs denkbar.

Für die gemessenen Konzentrationsunterschiede zwischen Kampagne III (Winterhalbjahr) und Kampagne IV (Sommerhalbjahr) könnten die Temperaturunterschiede von Abwasser und Oberflächenwasser verantwortlich sein. Denn insgesamt zeigten die Kampagnen des Sommerhalbjahres (Kampagne I und IV) gegenüber den Kampagnen des Winterhalbjahres deutlich reduzierte Wirkstoffmengen in allen Abwasser- und Umweltkompartimenten des Beprobungsgebiets. Diese Wirkstoffreduzierung beruhte sehr wahrscheinlich auf den gesteigerten Stoffwechselaktivitäten der Patienten, der Abwasserorganismen im Kanal, des Belebenschlammes in der Kläranlage und der Photooxidation im Vorfluter, so dass die Infiltrationsmengen der Fließgewässer in den Grundwasserkörper ebenfalls mit geringeren Wirkstoffgehalten belastet waren. Aufgrund der lückenhaften Positivbefunde und der nicht vorhandenen Überprüfbarkeit der Messwerte durch weitere Beprobungskampagnen, wurden in den folgenden Bilanzierungen der Kampagnen keine Trinkwasserfrachten aus den Wasserwerken berechnet. Würde man jedoch von der im Wasserwerk Nußloch gemessenen Höchstkonzentration in Kampagne III (18,70 ng/L, Clozapin) ausgehen, müsste ein Verbraucher an diesem Tag ca. 1600 m³ Trinkwasser zu sich genommen haben, um eine bei schwachen Beschwerdebildern übliche Erhaltungsdosis von 30 mg/d oder ca. 16000 m³/d für das Erreichen einer mittleren Erhaltungsdosis im PZN von 300 mg/d auf seine Person zu vereinen. Bei einer angenommenen Lebenserwartung von 80 Jahren entspräche das einem Trinkwasserkonsum von ca. 55 Liter bzw. 550 Liter mit einer vergleichbaren Konzentration.

6.9 Frachtbilanzen und Verhalten der Wirkstoffgruppen

Zur Frachtbilanzierung wurden nach Beprobungsbereich geordnete Kampagnenmittelwerte verwendet, da für die Kampagnen jeweils nur ein geringer Probenumfang vorlag (maximal $n = 7$). Hätte eine größere Probenanzahl pro Kampagne vorgelegen, wären Medianwerte verwendet worden, um damit einer Verfälschung der Dateninterpretation durch Ausreißer vorzubeugen. Obwohl nicht verwendet, wurden zur Bewertung der Messergebnisse die jeweiligen Medianwerte sowie Minimal- und Maximalwerte zusätzlich angegeben.

Die Frachtberechnungen für PZN und Kläranlage wurden durch Multiplikation der analysierten Wirkstoffkonzentrationen mit dem jeweiligen durch kontinuierliche Messung aufgenommenen Zufluss- bzw. Abflussvolumen gebildet (siehe Anhang - B, Tabellen 34 bis 37). Da es sich stets um 24 h-Mischproben handelte, wurden die der Berechnung des Q_{24} zugrunde gelegten Rohdaten aus der Datenbank des Prozessleitsystems, nach der Startzeit der Probenahme angepasst ausgewertet. Die dafür notwendigen Einzelwerte (15 minütiges Messintervall) wurden aus der Datenbank des Prozessleitsystems entnommen. Für die untersuchten Wirkstoffe wurden Abwasserkompartimente Indirekteinleiter, Kläranlagenzulauf und Kläranlagenablauf bilanziert, um damit jahreszeitlichen Schwankungen der jeweils beobachtenden

Frachtaufkommen der untersuchten Wirkstoffe darzustellen. Die Berechnung der Tagesfrachten in den Fließgewässern erfolgte durch die Multiplikation der Messergebnisse aus den Stichproben mit dem Tagesabflusswert der Gewässerdirektion Karlsruhe für Leimbach und Kraichbach. Der Tagesabflusswert für den Gauangelbach wurde aufgrund fehlender Messeinrichtungen über die Flächenumrechnung eines Bachbettquerschnitts von 1 Meter Länge mit der am Beprobungstag ermittelten Fließgeschwindigkeit vor dessen Mündung in den Leimbach selbständig hochgerechnet. Zur Feststellung der Abflusswerte des Hardtbachs diente der Regelungswert des installierten Trennbauwerkes bei Trockenwetterzufluss. Dieser ist bei Trockenwetter so geregelt, dass maximal 1 m³ pro Sekunde in den Leimbach abfließt und der Rest in den Hardtbach. Durch die Tagesabflusswerte der amtlichen Messstelle im Leimbach und der Kläranlage Wiesloch konnten die Tagesabflüsse des Hardtbachs durch Subtraktion gebildet werden. Diese geschätzten Tagesvolumina wurden anschließend mit den Messergebnissen des ausgewählten Probenahmepunkts zu Tagesfrachten umgerechnet.

Die in den folgenden Tabellen 28 bis 30 bilanzierten Tagesfrachten für Fließgewässer stammen entweder aus der zuletzt im Fließgewässer entnommenen Probe aus Kampagnen II und III (siehe Anhang - D, Abbildungen 50 und 51 bzw. Tabellen 46 und 47) oder aus den Probenahmepunkten der Mündungsbereiche des jeweiligen Fließgewässers aus Kampagne IV (siehe Anhang - D, Abbildung 52 bzw. Tabelle 48). Aus diesem Grund kann nur die in Kampagne IV berechnete Eintragsfracht von Hardt- bzw. Leimbach in den Rhein zur Diskussion von Vorkommen und Verbleib der ausgewählten Wirkstoffe verwendet werden (siehe Abschnitte 6.9.5 bis 6.9.8). Die zur Aufstellung der folgenden Frachtbilanzen verwendeten statistisch ausgewerteten Messergebnisse sind im Anhang - B bis Anhang - D nach Kampagnen geordnet dargestellt. Die Beprobungskampagnen wurden im jahreszeitlichen Wechsel wie folgt durchgeführt: Kampagne I (Montag, 07.08.06 bis Freitag, 11.08.06), II (Montag 15.01.07 bis Freitag 19.01.2007), III (Montag 26.03.07 bis Freitag 30.03.2007) und IV (Montag 11.06.2007 bis Sonntag 17.06.07). Damit wurden innerhalb von 12 Monaten alle jahreszeitlichen Wechsel erfasst, die sowohl Abwasser- als auch Umweltkompartimente beeinflussen. Als Randparameter zur Diskussion wurden insbesondere Abwassertemperatur und Niederschlagsmengen diskutiert, die maßgeblich für Änderungen der Stoffwechselaktivität der Belebtschlamm-Biozönose und Verdünnungseffekte bzw. Änderung der Verweilzeit verantwortlich sind (vgl. Anhang - C, Tabellen 38 bis 45).

6.9.1 Frachtbilanz Kampagne I

Tagesfrachten	PZN			KLZ			KLA		
MW Q ₂₄	507 m ³			24802 m ³			24878 m ³		
Beprobungsstellen	Hirschstraße + Südallee			Kläranlagenzulauf			Kläranlagenablauf		
Wirkstoff	MW ± SD	Median	min./ max.	MW ± SD	Median	min./ max.	MW ± SD	Median	min./ max.
Perazin	88 ± 55	101	31 164	98 ± 61	98	55 141	n.b.		
Chlorprothixen	206 ± 52	211	123 265	n.b.			n.b.		
Zuclopenthixol	110 ± 67	90	51 214	n.b.			n.b.		
Haloperidol	373 ± 189	418	172 569	65 ± 26	78	29 86	56 ± 22	66	24 82
Benperidol	99 ± 71	129	15 166	30 ± 11	27	18 41	63 ± 31	74	25 103
Pipamperon	479 ± 259	522	188 843	177 ± 44	187	104 219	212 ± 116	164	76 347
Melperon	1643 ± 491	1804	1128 2252	334 ± 234	221	128 719	626 ± 249	566	344 899
Clozapin	4759 ± 1427	5179	2665 6019	12199 ± 2810	12098	9048 15260	7354 ± 3096	8613	3944 11115
Olanzapin	73 ± 36	62	41 125	n.b.			n.b.		
Risperidon	168 ± 61	157	108 250	17 ± 7	15	9 26	< LOQ (18) ± 7	20	11 26
Sulfamethoxazol	377 ± 451	223	49 1134	1459 ± 1334	819	293 2968	3130 ± 1066	3823	1883 4002

Tabelle 27: Frachtbilanz für PZN und Kläranlage, Kampagne I [mg/d]

6.9.2 Frachtbilanz Kampagne II

Tagesfrachten	PZN			KLZ			KLA			Leimbach	Hardtbach	Waldangelbach
MW Q ₂₄	473 m ³			23042 m ³			23236 m ³			67950 m ³	15570 m ³	39600 m ³
Beprobungsstellen	Hirschstraße + Südallee			Kläranlagenzulauf			Kläranlagenablauf			L6 (Abbildung 50)	H2 (Abbildung 50)	W4 (Abbildung 50)
Wirkstoff	MW ± SD	Median	min./ max.	MW ± SD	Median	min./ max.	MW ± SD	Median	min./ max.	Stichprobe	Stichprobe	Stichprobe
Perazin	167 ± 122	123	67 377	113 ± 49	124	57 167	20 ± 15	16	8 42	n.b.	n.b.	n.b.
Chlorprothixen	151 ± 59	125	84 228	n.b.			n.b.			n.b.	n.b.	n.b.
Zuclopenthixol	103 ± 83	86	24 237	130 ± 64	130	87 174	n.b.			n.b.	n.b.	n.b.
Haloperidol	180 ± 117	137	95 387	145 ± 36	148	94 189	193 ± 90	233	51 267	42	12	4
Benperidol	70 ± 41	46	40 135	65 ± 28	135	41 110	121 ± 28	61	83 144	43	< LOQ (7)	n.b.
Pipamperon	218 ± 95	159	153 371	193 ± 57	172	153 292	207 ± 66	211	126 300	113	18	n.b.
Melperon	847 ± 514	685	409 1735	667 ± 176	625	528 960	407 ± 186	477	169 587	499	61	166
Clozapin	3476 ± 1290	3899	1973 5083	11155 ± 2077	11937	8314 13601	8340 ± 3722	7622	3786 13472	17531	3293	556
Olanzapin	609 ± 510	502	201 1478	92 ± 46	87	29 130	< LOQ (14) ± 7	12	8 24	n.b.	n.b.	n.b.
Risperidon	17 ± 30,00	3,23	0,85 62	47 ± 20	84	34 61	98 ± 55	47	34 174	< LOQ (30)	< LOQ (6)	n.b.
Sulfamethoxazol	424 ± 319	311	162 921	3466 ± 3034	2294	1198 8573	1264 ± 748	1580	232 2011	8596	700	6475

Tabelle 28: Frachtbilanz für PZN, Kläranlage und Vorfluter, Kampagne II [mg/d]

6.9.3 Frachtbilanz Kampagne III

Tagesfrachten	PZN			KLZ			KLA			Leimbach	Hardtbach	Waldangelbach
MW Q ₂₄	497 m ³ /d			25704 m ³ /d			24904 m ³ /d			95940 m ³ /d	15570 m ³ /d	43200 m ³ /d
Beprobungsstellen	Hirschstraße + Südallee			Kläranlagenzulauf			Kläranlagenablauf			L8 (Abbildung 51)	H2 (Abbildung 51)	W4 (Abbildung 51)
Wirkstoff	MW ± SD	Median	min./ max.	MW ± SD	Median	min./ max.	MW ± SD	Median	min./ max.	Stichprobe	Stichprobe	Stichprobe
Perazin	388 ± 120	424	206 514	958 ± 110	898	863 1128	844 ± 101	814	728 1002	688	257	n.b.
Chlorprothixen	575 ± 296	507	295 941	400 ± 86	497	268 489	n.b.			n.b.	n.b.	n.b.
Zuclopenthixol	271 ± 74	267	190 380	115 ± 82	94	46 206	n.b.			n.b.	n.b.	n.b.
Haloperidol	282 ± 48	293	206 336	537 ± 224	440	362 924	353 ± 121	376	162 493	135	30	n.b.
Benperidol	88 ± 31	78	60 135	97 ± 14	96	77 114	139 ± 12	139	123 155	< LOQ (25)	< LOQ (22)	n.b.
Pipamperon	377 ± 100	388	270 484	784 ± 126	729	593 967	387 ± 71	389	312 492	148	55	n.b.
Melperon	726 ± 201	785	383 889	714 ± 294	558	473 1130	1008 ± 247	988	697 1385	861	285	864
Clozapin	3297 ± 892	2955	2584 4674	11636 ± 3987	13765	5122 14681	11005 ± 3908	8592	7579 16198	7076	1971	752
Olanzapin	649 ± 240	658	317 908	650 ± 211	648	442 985	478 ± 32	485	433 516	338	152	n.b.
Risperidon	138 ± 44	147	88 196	67 ± 98	24	16 242	< LOQ (25) ± 3	25	21 30	n.b.	n.b.	< LOQ (17)
Sulfamethoxazol	268 ± 160	291	42 483	1733 ± 740	1891	582 2581	3988 ± 1338	4144	2487 5334	715	351	514

Tabelle 29: Frachtbilanz für PZN, Kläranlage und Vorfluter, Kampagne III [mg/d]

6.9.4 Frachtbilanz Kampagne IV

Tagesfrachten	PZN			KLZ			KLA			Leimbach	Hardtbach	Waldangelbach	Gauangelbach	Kraichbach	Rhein
MW Q ₂₄	447 m ³ /d			24104 m ³ /d			24104 m ³ /d			58050 m ³ /d	5670 m ³ /d	26190 m ³ /d	2910 m ³ /d	72110 m ³ /d	123552000 m ³ /d
Beprobungsstellen	Hirschstraße + Südallee			Kläranlagenzulauf			Kläranlagenablauf			L10 (Abb. 52)	H3 (Abb. 52)	W4 (Abb. 52)	G1 (Abb. 52)	K2 (Abb. 52)	R1 (Abb. 52)
Wirkstoff	MW ± SD	Median	min./max.	MW ± SD	Median	min./max.	MW ± SD	Median	min./max.	Stichprobe	Stichprobe	Stichprobe	Stichprobe	Stichprobe	Stichprobe
Perazin	148 ± 87	107	68 272	168 ± 105	132	69 329	< LOQ (35) ± 12	37	20 47	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Chlorprothixen	144 ± 108	85	15 267	n.b.			n.b.			n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Zuclopenthixol	21 ± 15	15	4 47	n.b.			n.b.			n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Haloperidol	246 ± 85	235	169 396	136 ± 104	88	27 316	193 ± 61	163	126 292	15	2,1	n.b.	n.b.	10	n.b.
Benperidol	157 ± 43	172	106 217	62 ± 61	47	18 180	104 ± 32	93	63 161	n.b.	< LOQ (1,6)	n.b.	n.b.	< LOQ (27)	n.b.
Pipamperon	481 ± 198	413	292 773	170 ± 78	159	90 297	188 ± 68	179	96 286	29	3	n.b.	< LOQ (0,3)	10	14
Melperon	747 ± 254	806	351 1102	534 ± 141	564	336 711	855 ± 367	665	639 1655	251	33	199	n.b.	313	67
Clozapin	4083 ± 1042	4663	2616 5303	15124 ± 5201	13354	9442 24841	11211 ± 4649	8248	7201 17343	4731	581	330	0,5	4110	446
Olanzapin	775 ± 270	701	478 1289	147 ± 156	86	37 377	31 ± 11	27	22 46	7	0,4	n.b.	n.b.	6	n.b.
Risperidon	70 ± 53	75	3 142	56 ± 48	30	26 111	38 ± 10	39	24 55	n.b.	< LOQ (0,9)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Sulfamethoxazol	881 ± 474	826	288 1458	7611 ± 4603	5789	2660 16148	11507 ± 4627	11178	5195 18468	3512	173	488	n.b.	1273	1680

Tabelle 30: Frachtbilanz für PZN, Kläranlage und Vorfluter, Kampagne IV [mg/d; Rhein kg/d]

Nach Darstellung der Frachtbilanzen aus Kampagne I bis IV folgt die Diskussion zum Vorkommen und Verbleib anhand beobachteter Zunahmen bzw. Abnahmen der Wirkstoffgehalte zwischen den abwasserseitigen Kompartimenten und den der Kläranlage Wiesloch nachfolgenden Umweltkompartimenten. Die Darstellung der „unvollständigen“ Kampagnen I bis III liefert wichtige Informationen über jahreszeitliche Schwankungen der messbaren Konzentrationsniveaus im Beprobungsgebiet. Die Diskussion zum Wirkstoffverhalten basiert jedoch ausschließlich auf den Beobachtungen der Kampagne IV, da nur für diese Kampagne eine tägliche Verabreichungsmenge im PZN vorlag und gleichzeitig Proben aus den Mündungsgebieten von Hardt- bzw. Leimbach und den Verbandssammlern zur Verfügung standen.

Aus allen Frachtbilanzen geht hervor, dass im Kläranlagenzulauf z. T. deutliche Zunahmen der Wirkstoffgehalte gegenüber den Indirekteinleiterbeprobungen am PZN vorliegen. Überdies zeigt sich besonders für die Wirkstoffe der Butyrophenongruppe, wie auch Clozapin oder Sulfamethoxazol, ein weiterer Anstieg der Wirkstofffrachten nach der Kläranlagenpassage. Diese signifikanten Frachtanstiege wurden anhand verfügbarer Fachliteratur auf rücktransformierbare Metaboliten untersucht und anhand der darin beschriebenen, prozentualen Ausscheidungsraten von Patienten zu den tatsächlich vorhandenen Frachtdifferenzen diskutiert (siehe Abschnitte 6.9.5 bis 6.9.8). Die Durchführung dieser Literaturstudie war notwendig, da die angewandte Messmethode keine Metaboliten beinhaltete.

Die abschließende Bewertung des toxikologischen Gefährdungspotenzials der vorhandenen Arzneimittelrückstände, die über den Kläranlagenablauf in den Vorfluter Leimbach abgegeben wurden, beschränkte sich auf Wirkstoffe, da innerhalb dieser Arbeit keine pharmakologisch aktiven Metaboliten untersucht wurden. Mit den in Tabelle 4 zusammengestellten Literaturdaten und den in Abschnitt 3.2.3 gezeigten Metabolisierungspfaden wurde die Grundlage für weiterführende Untersuchungen geschaffen, um für zukünftige Untersuchungen weitere Metaboliten in die bestehende Methode einfügen zu können und um die postulierten Rücktransformationsreaktionen, sowie eine umfassende Bewertung des ökotoxikologischen Risikopotenzials (pharmakologisch aktive Metaboliten) durch reale Messergebnisse abzusichern.

6.9.5 Trizyklische Antipsychotika

6.9.5.1 Überblick zum Stofftransport im Untersuchungszeitraum

Die in Abbildung 37 zusammengestellten Messergebnisse zeigen die Wirkstoffgehalte als mittlere Tagesfracht der jeweiligen Kampagnen. Diese sind in die drei abwasserseitige Kompartimente unterteilt: Indirekteinleiter PZN, Kläranlagenzulauf und Kläranlagenablauf. Folgende Abwassertemperaturmittelwerte wurden innerhalb der verschiedenen Kampagnen festgestellt: Kampagne I (19,08 °C), Kampagne II (11,86 °C), Kampagne III (11,24 °C) und Kampagne IV (17,77 °C).

Die im jahreszeitlichen Verlauf der Untersuchungskampagnen I bis IV (Herbst, Winter, Frühling und Sommer) gezeigten Wirkstofffrachten ergaben für die Indirekteinleiterbeprobung (Kampagnen I und II) mit der Abnahme der Abwassertemperatur einen Anstieg der Wirkstoffgehalte, der bezüglich der Standardabweichungen als stabil bezeichnet werden kann. In Kampagne IV wurden für Perazin, Chlorprothixen und Zuclopenthixol generell absinkende Frachtniveaus für das PZN mit zunehmender Abwassertemperatur festgestellt.

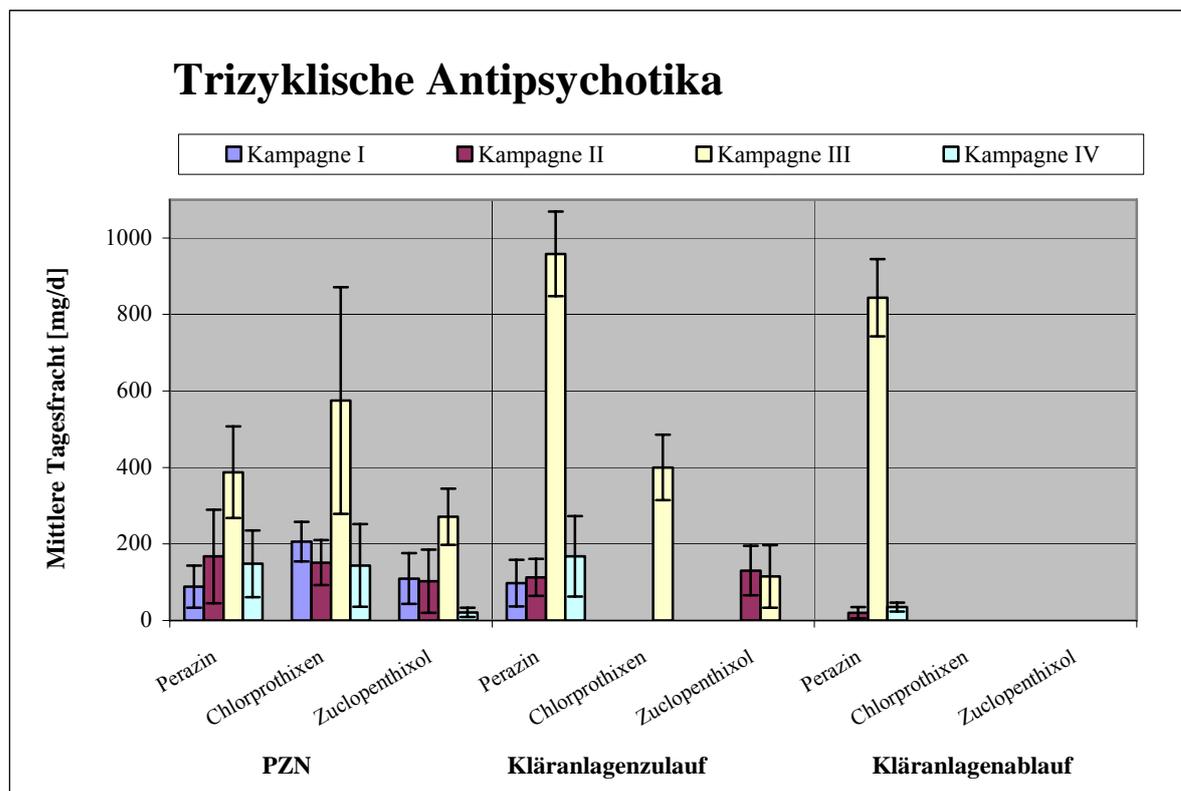


Abbildung 37: Jahreszeitliche Schwankungen der abwasserseitigen Wirkstofffracht (trizyklische Antipsychotika)

Im Kläranlagenzulauf konnte nur Perazin in allen vier Kampagnen beobachtet werden. Auch hier ergab sich die signifikante Steigerung der Wirkstofffracht in Kampagne III, wie sie bereits für das PZN beobachtet wurde. Insgesamt zeigten sich für Perazin und Zuclopenthixol, gegenüber der Wirkstoffabgabe des PZN, keine veränderten Frachtniveaus im Kläranlagenzulauf. Nur in Kampagne III wurde für Chlorprothixen ein quantifizierbares Messergebnis erzielt, welches gegenüber den PZN-Proben deutlich geringer ausfiel. In den Kampagne I, II und IV konnte Chlorprothixen nicht nachgewiesen werden. Zuclopenthixol zeigte im Kläranlagenzulauf nur in Kampagne II und III vergleichbare Wirkstofffrachten. Der für Kampagne III charakteristische Anstieg der Wirkstofffracht wurde nicht festgestellt.

Im Kläranlagenablauf war Perazin als einziger Wirkstoff in den Kampagnen II bis IV detektierbar. Das Frachtniveau lag dabei stets unterhalb derer des Kläranlagenzulaufs. Es wurde eine weitere Metabolisierung während der Kläranlagenpassage vermutet. Auch in diesem Beprobungsabschnitt wurde ein signifikanter Anstieg der Wirkstofffracht für Kampagne III beobachtet.

Chlorprothixen und Zuclopenthixol waren bereits in diesem Abschnitt nicht mehr detektierbar, was vermutlich nicht auf weiterer Metabolisierung beruhte, sondern vielmehr durch die bereits beschriebenen schwachen Wiederfindungsraten und thermische Zerstörung der Wirkstoffe innerhalb der Probenaufarbeitung verursacht wurde. Insgesamt zeigte diese Wirkstoffgruppe bei Abnahme der Abwassertemperatur ansteigende Wirkstofffrachten in allen abwasserseitigen Verfahrensabschnitten, die sich erst in Kampagne IV mit dem Wiederanstieg der Abwassertemperatur umkehrte. Dies könnte mit der unterschiedlichen Stoffwechselaktivität der Abwasserorganismen in Kanal und Kläranlage zusammenhängen. Die Beobachtungen der Abwässer des Indirekteinleiters widersprechen jedoch dieser Annahme. Hier ist die Fließstrecke von der Abgabe bis zur Beprobungsstelle mit dem Kläranlagenzulauf unverhältnismäßig verkürzt. Es müsste demnach im PZN in den Wintermonaten bis zum Frühjahr eine drastische Anhebung der Vergabemengen stattgefunden haben, mit denen Überbefunde in Kampagne III erklärt werden könnten. Des Weiteren blieben die Einstellungen der Extraktionsgeschwindigkeit wie auch der gewählten Temperatur zur Einengung des Probenextraktes bei allen Kampagnen gleich.

Für die qualitative Betrachtung den Verbleib der Wirkstoffe muss Kampagne III außer Acht gelassen werden. Die Ergebnisse der übrigen Kampagnen zeigen für alle Wirkstoffe eine stetige Verringerung der Wirkstofffracht von der Quelle bis zum Vorfluter. Ob und vor allem in welcher Menge Arzneimittelrückstände der trizyklischen Antipsychotika mit dem Klarwasser in den Vorfluter abgegeben werden konnte durch diese Untersuchung nicht geklärt werden. Vor dem Hintergrund der ungenügenden Wiederfindungsraten und thermischen Zerstörung bei der Probenaufarbeitung (vgl. Abbildung 27 bzw. Tabellen 7 und 8) ist die Methode für diese Wirkstoffgruppe ungeeignet und benötigt eine weitere Optimierung.

6.9.5.2 Metabolisierung oder Rücktransformation

Zur Bewertung des Wirkstoffverhaltens in den abwasserseitigen Verfahrensabschnitten und der daraus resultierenden Belastung der Fließgewässer durch Kläranlagendirektenleitungen wurde auf Basis der IV. Kampagne eine Bilanzierung der Wirkstoffabnahme durchgeführt. Dazu sollten die Vergabemengen im PZN mit den berechneten Wirkstofffrachten an den Übergabepunkten des Indirekteinleiters verglichen werden, um so mit den Wirkstofffrachten aus der Untersuchung der Verbandssammler (siehe Abschnitt 6.4, Tabelle 24) eine geschätzte kommunale Tagesvergabemenge für das übrige Verbandsgebiet hochzurechnen. Diese beiden Frachten wurden anschließend zur Gesamtfracht vereint, nach der die in nachfolgenden Abwasserkompartimenten beobachteten Zunahmen bzw. Abnahmen der Wirkstofffracht in Metabolisierung oder Rücktransformation zugeordnet wurden. Die folgende Abbildung 38 zeigt die Frachtbilanzierung anhand der Gesamtfracht aus PZN und Privathaushalten für Abwasser- und Umweltkompartimente:

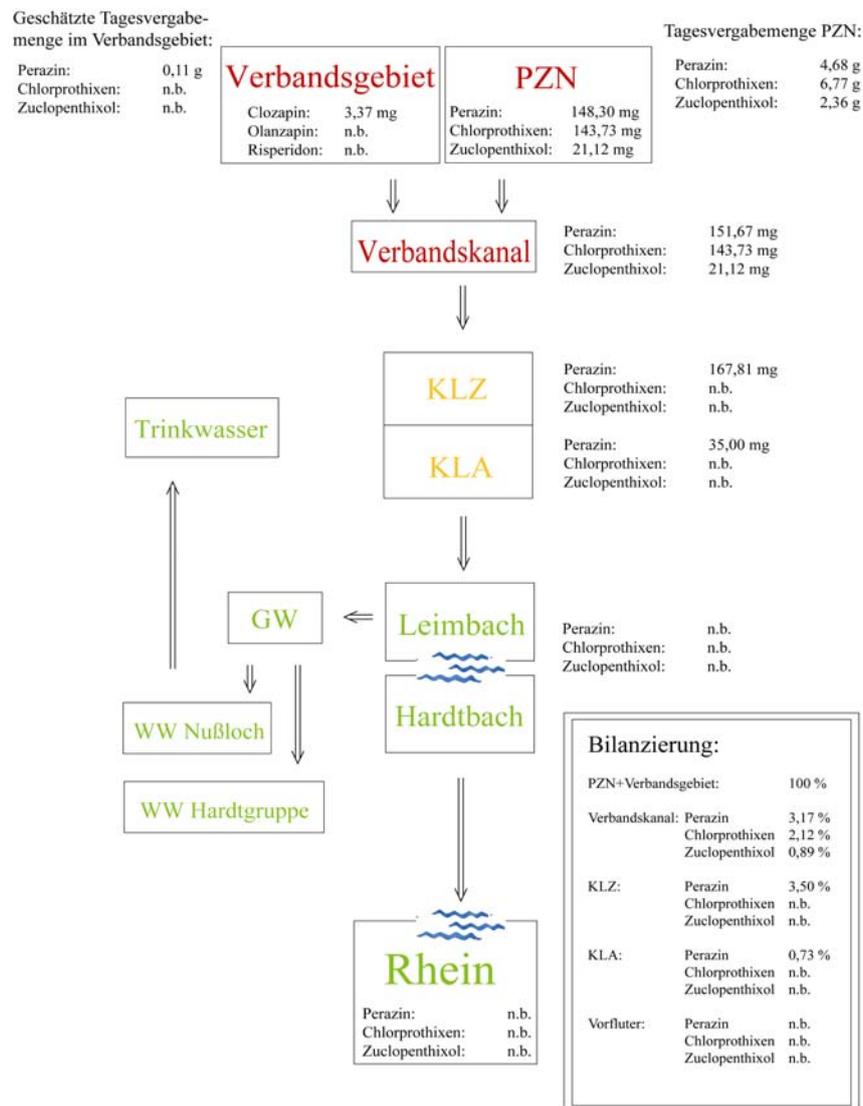


Abbildung 38: Wirkstoffbilanz trizyklischer Antipsychotika, Kampagne IV

Zur Diskussion des in Abbildung 38 gezeigten Wirkstoffverhaltens der trizyklischen Antipsychotika wurden bereits in Abschnitt 3.4.2.1 (vgl. Tabelle 4) aus der Literatur die Daten zu Metabolisierungsgrad, Vorkommen aktiver Metaboliten, Vorkommen rücktransformierbare Metaboliten und Abbau durch Kläranlagen zusammengefasst. Für Perazin, Chlorprothixen und Zuclopenthixol wurde der beobachtete Metabolisierungsgrad bei der Ausscheidung durch den Patienten mit > 99 % angegeben, was einem zu erwartenden Wirkstoffgehalt von < 1 % entspricht. Des Weiteren wurden keine der entstehenden Metaboliten als pharmakologisch aktiv beschrieben und die Möglichkeit von rücktransformierbaren Metaboliten oder Konjugaten wurde ausgeschlossen. Die Bilanzierung der Wirkstoffgehalte aus Kampagne IV zeigte nur für Zuclopenthixol den zu erwartenden Wert von < 1 %. Perazin und Zuclopenthixol lagen wider Erwarten mit Wirkstoffanteilen von 3,2 und 2,1 % in den Proben des Indirekteinleiters an der Übergabestelle vor.

Diese Abweichungen könnten erklärt werden, wenn Daten zur Bewertung der Patientengruppe bezüglich stark, durchschnittlich oder schwach metabolisierenden Patienten zur Verfügung gestanden hätten. Speziell bei überwiegend schwach metabolisierenden Patienten (meist ältere Menschen mit allgemein verlangsamter Stoffwechselaktivität) wäre eine Wirkstoffausscheidung weit oberhalb des durchschnittlichen Metabolisierungsgrads möglich. Für die Abschätzung der kommunal zufließenden Vergabemengen wurde nur für Perazin eine verwertbare Menge von 0,11 g/d hochgerechnet, die der Wirkstofffracht des PZN zugeschlagen wurde.

Während der Kanalpassage zum Kläranlagenzulauf wurde für die Wirkstofffracht von Perazin ein leichter Anstieg beobachtet, der sich aber innerhalb der Standardabweichungen bewegt (vgl. Abbildung 37). Aus diesem Grund wird für diesen Wirkstoff keine weitere Metabolisierung im Verbandssammler angenommen. Chlorprothixen und Zuclopenthixol waren bereits im Kläranlagenzulauf nicht mehr nachweisbar, was direkt mit Verdünnungseffekten durch das kommunale Abwasseraufkommen zusammenhängt und so die Wirkstoffkonzentration unterhalb der Nachweisgrenze der Methode absenkte (vgl. Tabelle 13). Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit kann die für Perazin im Kläranlagenablauf beobachtete Abnahme auf 0,7 % für Chlorprothixen und Zuclopenthixol ebenfalls angenommen werden.

Die Abbauleistung der Kläranlage war zwar für Perazin nicht vollständig, aber mit 79 % durchaus akzeptabel. Als Folge davon konnten in allen abhängigen, nachfolgenden Umweltkompartimenten (Oberflächen-, Grund- und Trinkwasser) keine Wirkstofffrachten festgestellt werden. Auch die Beprobung des Rheins vor dem Mündungsgebiet der Vorfluter blieb ohne Positivbefund für die Wirkstoffgruppe. Das ökotoxikologische Potenzial der aus den Wirkstoffgehalten entstehenden Metaboliten wird mittels der ausgewerteten Literatur als niedrig eingeschätzt (vgl. Tabelle 4). Eine detaillierte Untersuchung des ökotoxikologischen Potenzials, welches von im Vorfluter verbliebener Wirkstofffracht ausgehen könnte, wird in Abschnitt 6.10 durchgeführt. Rücktransformationsreaktionen der durch die Patienten ausgeschieden Metaboliten wurden nicht festgestellt.

Unter Berücksichtigung aller gemachten Beobachtungen ist die vorliegende Methode zur hinreichend sicheren quantitativen Bestimmung von trizyklischen Antipsychotika bis in den unteren ng- Bereich nicht geeignet. Qualitativ wäre ein Einsatz zur Bestimmung von Punktquellen denkbar. Es bedarf weiterer Optimierung, um diese Wirkstoffe mit der vorliegenden Methode in zukünftigen Untersuchungen, speziell ab dem Kläranlagenzulauf, einzusetzen. Unter Berücksichtigung der beobachteten Wirkstoffverluste ist anzunehmen (siehe Abbildung 27 und Tabelle 8), dass die tatsächlich vorhandenen Wirkstoffkonzentrationsniveaus der trizyklischen Antipsychotika um bis zu 80 % über den dargestellten Messergebnissen liegen. Zusammen mit der Annahme aus der Literatur, dass die Wirkstoffe zu < 1% den Patientenorganismus verlassen wäre das nur unter der Annahme von Rücktransformationsreaktionen vorhandener Konjugate nachvollziehbar. Aus diesem Grund muss davon ausgegangen werden, dass die in dieser Arbeit dargestellten Messergebnisse weit näher am wahren Wert liegen könnten, als es die Untersuchungen zu den Wirkstoffverlusten der angewandten Probenaufbereitungsverfahren zulassen.

6.9.6 Butyrophenone

6.9.6.1 Überblick zum Stofftransport im Untersuchungszeitraum

Die in Abbildung 39 dargestellten mittleren Wirkstofffrachten von Haloperidol, Benperidol, Pipamperon und Melperon für die Kampagnen I bis IV wurden in drei abwasserseitige Kompartimente unterteilt: Indirekteinleiter PZN, Kläranlagenzulauf und Kläranlagenablauf. Die Abwassertemperaturen unterschieden sich wie folgt: Kampagne I (19,08 °C), Kampagne II (11,86 °C), Kampagne III (11,24 °C) und Kampagne IV (17,77 °C). Gegenüber den trizyklischen Antipsychotika zeigten die untersuchten Butyrophenon-Derivate im direkten Vergleich zwischen den Beprobungskampagnen eine verbesserte Datenkonsistenz. Eine signifikante Steigerung der Wirkstofffrachten zeigten sich im PZN nur einmalig für Melperon während der Kampagne I bzw. für Haloperidol und Pipamperon in der Kampagne III im Kläranlagenzulauf. Außerdem bewegten sich die kompartimentspezifischen Wirkstofffrachten auf vergleichbaren Frachtniveaus für die jeweiligen Wirkstoffe und vorliegenden Standardabweichungen.

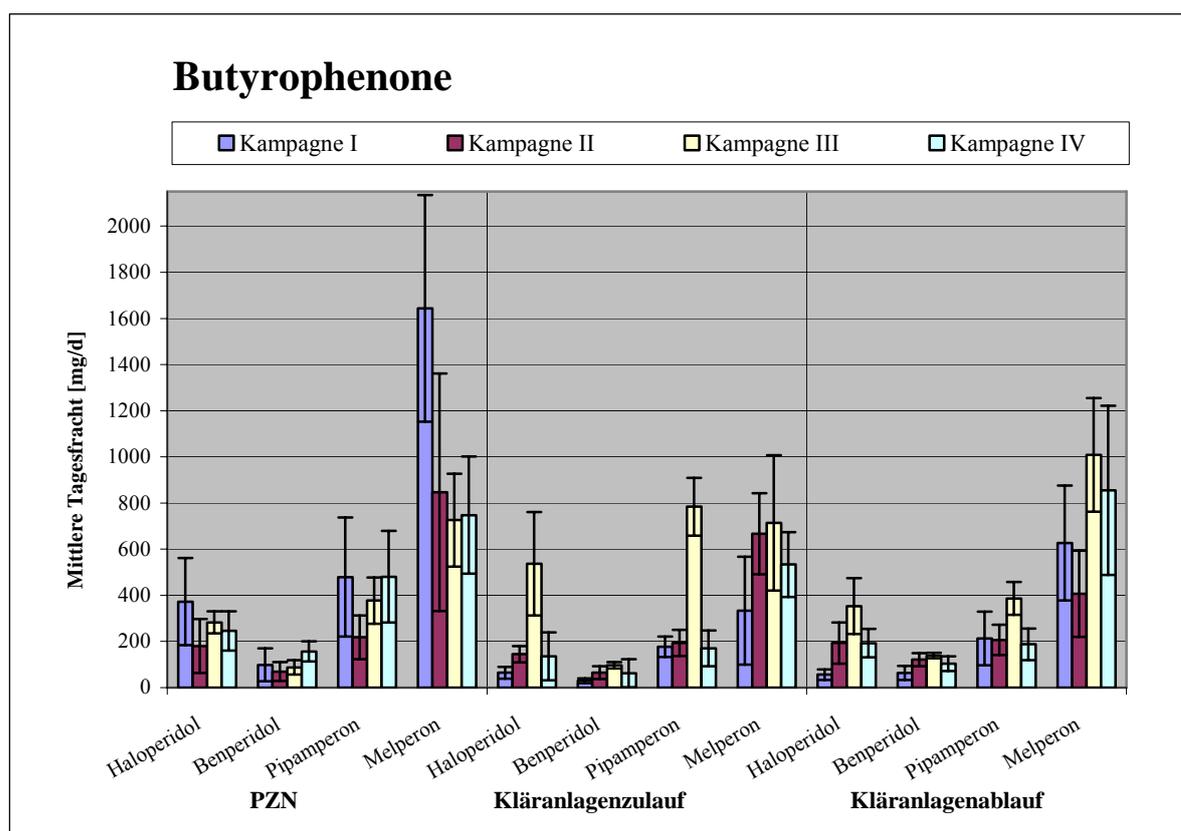


Abbildung 39: Jahreszeitliche Schwankungen der abwasserseitigen Wirkstofffracht (Butyrophenone)

Die im jahreszeitlichen Verlauf der Beprobungskampagnen I bis IV (Herbst, Winter, Frühling und Sommer) interindividuell stark schwankenden Wirkstofffrachten beschrieben keinen Trend zur sicheren Reduzierung innerhalb der Kanal- oder Kläranlagenpassage.

Insgesamt zeigten die Wirkstoffmuster in den verschiedenen abwasserseitigen Verfahrensschnitten eine Abhängigkeit von der durch das PZN oder kommunal abgegebenen Wirkstofffracht bis in den Kläranlagenzulauf, der jedoch verstärkt von hydraulischen Stoßbelastungen und damit verbundenen Schwankungen der Aufenthaltszeit im Abwasserreinigungssystem abzuhängen schien (vgl. Anhang - C, Tabellen 42 bis 45). Des Weiteren wurde eine Tendenz zu steigenden Frachtabgaben in den Vorfluter nach Passage der Kläranlage beobachtet. Eine Temperaturabhängigkeit wurde für diese Wirkstoffgruppe in Bezug auf die gezeigten Metabolisierungsraten nicht festgestellt.

6.9.6.2 Metabolisierung oder Rücktransformation

Die während Kampagne IV in den Verbandssammler eingeleiteten Arzneimittelvergabemengen zeigten auch für diese Wirkstoffgruppe, dass eine Medikation hauptsächlich im PZN erfolgt. Die Beprobung der Indirekteinleitungen des PZN und des kommunalen Abwasserstroms ergaben im Kanalsystem Wirkstofffrachten, die sich für Haloperidol und Benperidol deutlich von Literaturwerten aus Tabelle 4 unterschieden. Pipamperon und Melperon lagen unterhalb der zu erwartenden Wirkstofffracht. Nach den Literaturdaten sind für die Butyrophenone folgende theoretische Wirkstoffgehalte in Patientenausscheidungen zu erwarten: Haloperidol (< 3 %), Benperidol (< 1 %), Pipamperon (7 %) und Melperon (10 %). Tatsächlich wurden in Kampagne IV Wirkstoffgehalte von 14,8 % (Haloperidol), 21,5 % (Benperidol), 5,3 % (Pipamperon) und 8,8 % (Melperon) gemessen. Dies könnte ein Hinweis auf viele schwach metabolisierende Patienten im Verbandsgebiet. Die Wirkstoffgehalte des Kläranlagenzulaufs ergaben eine befriedigende Annäherung der Ergebnisse an die Literaturwerte (vgl. Tabelle 23), wobei für Pipamperon und Melperon durch Metabolisierung eine Abnahme während der Kanalpassage beobachtet wurde. Innerhalb der Kläranlage stiegen jedoch die Wirkstofffrachten aller Butyrophenon-Derivate bis in den Kläranlagenablauf signifikant an, was evtl. auf Rücktransformationsreaktionen durch die Belebtschlammbiozönose beruhen könnte. Der Anstieg war bei Melperon so hoch, dass sie das Frachtniveau im Verbandskanal übertraf. Haloperidol, Benperidol und Pipamperon erreichten eine Steigerung von ca. 75 % der Wirkstofffracht im Verbandskanal.

Mit den Literaturdaten aus Tabelle 4 wurden für Haloperidol zwei Metaboliten, die für eine Rücktransformation infrage kommen könnten, gefunden: Das reduzierte Haloperidol und das Haloperidol-Glucuronid (vgl. Abbildung 20). Kudo und Ishizaki (1999) stellten für das glucuronidierte Haloperidol einen Abbau durch bakterielle β -Glucuronidase aus der Darmflora von Patienten fest und beschrieben, dass das Haloperidol-Glucuronid mit 18 % einer verabreichten Dosis über den Urin ausgeschieden wird. Dieses Konjugat stellt demnach die stärkste Metabolitfraktion dar, die durch Patienten ausgeschieden werden kann. Gleichzeitig kann das beschriebene Glucuronid-Konjugat durch den enterohepatischen Kreislauf erneut in den Blutkreislauf des Patienten eingeschleust werden, nachdem es zuvor von Bakterien der Darmflora durch β -Glucuronidase zum Wirkstoff rücktransformiert wurde.

Unter der Annahme, dass das Haloperidol-Glucuronid mit Patientenausscheidungen in den Abwasserstrom gelangt, wäre dort eine Rücktransformation möglich, die zu einem Anstieg der Wirkstoffkonzentration führen würde, wie sie in der vorliegenden Arbeit beobachtet werden konnte. Obwohl für die Wirkstoffe Benperidol und Melperon keine Literaturdaten über rücktransformierbare Metaboliten gefunden wurden, musste aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit der Butyrophenon-Derivate angenommen werden, dass ebenfalls rücktransformierbare Metaboliten vorlagen. Durch weitere Untersuchungen müsste abgeklärt werden, ob diese Metaboliten durch Abwasserorganismen bei ausreichender Inkubationszeit zum Wirkstoff rücktransformierbar sind bzw. ob deren Ausscheidungsmengen durch den Patientenorganismus, wie im Fall des Haloperidols beschrieben, für den beobachteten Anstieg innerhalb der Kläranlagenpassage ausreichen. Pipamperon bildet in dieser Wirkstoffgruppe die einzige Ausnahme. Dieser Wirkstoff wird bereits in der Kanalpassage bis zum Kläranlagenzulauf weiter reduziert. Die Kläranlagenpassage brachte eine geringe Wirkstoffzunahme, die allerdings in den Grenzen des Methodenfehlers liegt. Im Vorfluter selbst wird Pipamperon durch Verdünnungseffekte bis auf 0,33 % der Ausgangsfracht reduziert.

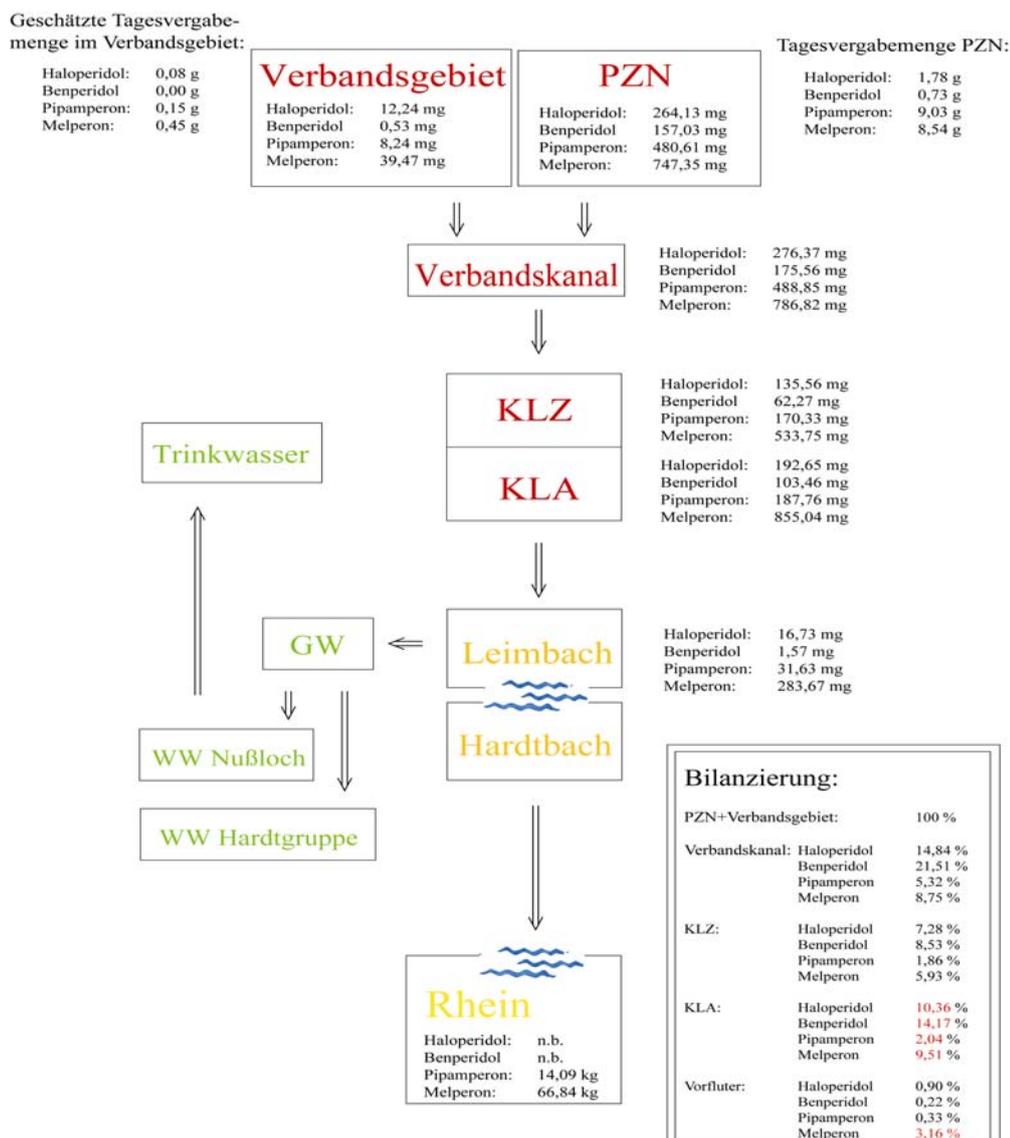


Abbildung 40: Wirkstoffbilanz der Butyrophenon-Derivate, Kampagne IV

Zur Diskussion des in Abbildung 40 gezeigten Wirkstoffverhaltens der Butyrophenon-Derivate wurden bereits in Abschnitt 3.4.2.1 aus den Literaturdaten zu Metabolisierungsgrad, Vorkommen pharmakologisch aktiver bzw. rücktransformierbarer Metaboliten und dem Rückhaltevermögen durch Kläranlagen zusammengefasst. Dabei konnte nur für Haloperidol ein pharmakologisch aktiver Metabolit gefunden werden. Es handelte sich hierbei um das reduzierte Haloperidol. Überdies wurden die bekannten Metaboliten von Benperidol, Pipamperon und Melperon als pharmakologisch unbedeutend bzw. schwach pharmakologisch aktiv eingestuft (vgl. Tabelle 4).

Die im Mündungsgebiet des Vorfluter beobachteten Wirkstofffrachten von Haloperidol und Benperidol lagen aufgrund photooxidativer Abbaureaktionen bis auf Melperon bei < 1 % (Haloperidol 0,9 %, Benperidol 0,22 % und Pipamperon 0,33 %). Melperon zeigte eine Wirkstofffracht von 3,16 % der Gesamtvergabemenge. Obwohl Pipamperon und Melperon fast in gleicher Menge in den Abwasserstrom abgegeben wurden, zeigte Pipamperon das eindeutig bessere Abbauergebnis bezogen auf die Gesamtvergabemenge. Die für Grund- und Trinkwasser ermittelten Wirkstoffkonzentrationen waren gering und die Positivbefunde lückenhaft, sodass sich aus diesen kein ökotoxikologisches Risikopotenzial für die Trinkwasserversorgung ableiten ließ (vgl. Abschnitte 6.8 und 6.10.1). Die Abbauleistung der Kläranlage war jedoch für alle Wirkstoffe dieser Gruppe unbefriedigend. Es wurden für Haloperidol und Benperidol im Kläranlagenzulauf höhere Wirkstofffrachten als im Zulauf der Kläranlage festgestellt, die annähernd mit der Wirkstofffracht im Kanalisationssystem vergleichbar waren. Die Beprobung des Rheins vor dem Mündungsgebiet der Vorfluter aus dem Verbandsgebiet lieferte für Pipamperon und Melperon einen Positivbefund. Die Wirkstoffe Haloperidol und Benperidol waren wie in den Vorfluterproben nicht nachweisbar.

Das ökotoxikologische Risikopotenzial der aus den Wirkstoffvergabemengen entstandenen Metaboliten ist als niedrig einzustufen (vgl. Tabelle 4). Eine detaillierte Untersuchung der in den Vorfluter eingeleiteten Wirkstofffrachten wird in Abschnitt 6.10 durchgeführt. Rücktransformationsreaktionen der durch die Patienten ausgeschieden Konjugate, wurden für alle Wirkstoffe speziell nach der Kläranlagenpassage festgestellt, müssen aber durch weitere Untersuchungen hinreichend abgesichert werden. Die Ergebnisse aus Kampagne IV zeigten, dass die verwendete Gesamtmethode zur Durchführung umfassender Monitoringuntersuchungen verwendet werden kann. Quantitative Analysen der Butyrophenon-Derivate wurden mit Wiederfindungsraten > 70 bis ins Trinkwasser etabliert (vgl. Tabelle 7).

6.9.7 Atypische Antipsychotika

6.9.7.1 Überblick zum Stofftransport im Untersuchungszeitraum

Die in den folgenden Abbildungen 41 und 42 dargestellten mittleren Wirkstofffrachten von Clozapin, Olanzapin und Risperidon für die Kampagnen I bis IV wurden in drei abwasserseitige Kompartimente unterteilt: Indirekteinleiter PZN, Kläranlagenzulauf und Kläranlagenablauf.

Die folgenden Abwassertemperaturen lagen den Untersuchungen zu Grunde: Kampagne I (19,08 °C), Kampagne II (11,86 °C), Kampagne III (11,24 °C) und Kampagne IV (17,77 °C). Der Verlauf der Wirkstofffracht zeigte für Clozapin vom Indirekteinleiter zum Kläranlagenzulauf eine signifikanten Anstieg während der Kanalpassage. Bisher wurde die Zunahme der Wirkstoffgehalte nur für die Butyrophenongruppe innerhalb der Kläranlage beobachtet. Eine Verstärkung der Wirkstoffzunahme bei wärmeren Abwassertemperaturen konnte für die Kampagnen I und IV nur bedingt gezeigt werden, da bei vergleichbaren Abwassertemperaturen unterschiedliche Zulaufsituationen durch Niederschläge im Verbandsgebiet vorlagen. Die daraus resultierenden Unterschiede bezüglich der Standardabweichungen zwischen den abwasserseitigen Verfahrensabschnitten verdeutlichen durch die enormen Schwankungsbreiten eine Abhängigkeit der Reinigungsleistung von einer konstanten hydraulischen Belastungssituation, so dass die Wirkstofffracht durch die Kläranlage Wiesloch bis zum Kläranlagenablauf gegenüber der Gesamtvergabemenge kaum reduziert werden konnte (vgl. Anhang - C, Tabellen 42 bis 45).

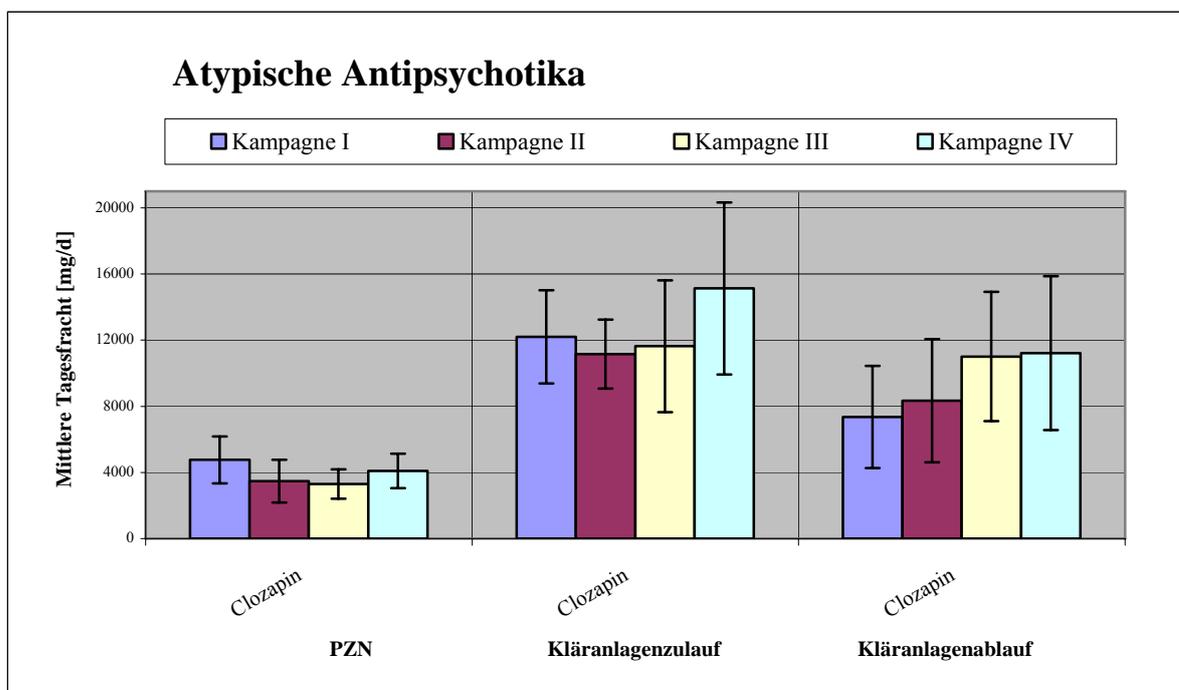


Abbildung 41: Jahreszeitliche Schwankungen der abwasserseitigen Wirkstofffracht (Clozapin)

Die Wirkstoffgehalte im Kläranlagenablauf zeigten insgesamt einen Trend zur Verringerung der Wirkstofffracht gegenüber dem Kläranlagezulauf. Diese lagen jedoch in jedem Fall weit oberhalb des Wirkstoffanteils der Indirekteinleiterbeprobung, die aus den PZN-Vergabemengen resultierten (vgl. Tabellen 22 und 23). Die in der folgenden Abbildung 42 für Olanzapin zusammengestellten Frachten innerhalb der Kläranlage in Kampagne I zeigen die lückenhafte Darstellbarkeit durch die angewandte Gesamtmethode, welche aus der zu niedrig gewählten Probenmenge von 250 mL resultierte. Trotz guter Wiederfindungsraten zwischen 101 und 102 % sowie Nachweisgrenzen von 0,34 ng/L und 0,42 ng/L, war eine sichere Detektierbarkeit unmöglich.

Des Weiteren zeigte sich der bereits für die trizyklischen Antipsychotika beobachtete signifikante Anstieg der Wirkstofffrachten in Kampagne III innerhalb der Kläranlage. Es musste also auch für Olanzapin festgestellt werden, dass die vorliegende Methode für die hinreichend genaue Analyse von Olanzapin ungeeignet ist und weiterer Optimierung bedarf. Sehr große Standardabweichungen und lückenhafte Positivbefunde runden den allgemein unbefriedigenden Gesamteindruck ab. Insgesamt konnte jedoch unter Ausschluss der Ergebnisse von Kampagne I und III eine Tendenz zur Abreicherung von Olanzapin vom Indirekteinleiter über die Kläranlage in den Vorfluter nachgewiesen werden (vgl. Anhang - B und Anhang - C, Tabellen 34 bis 41).

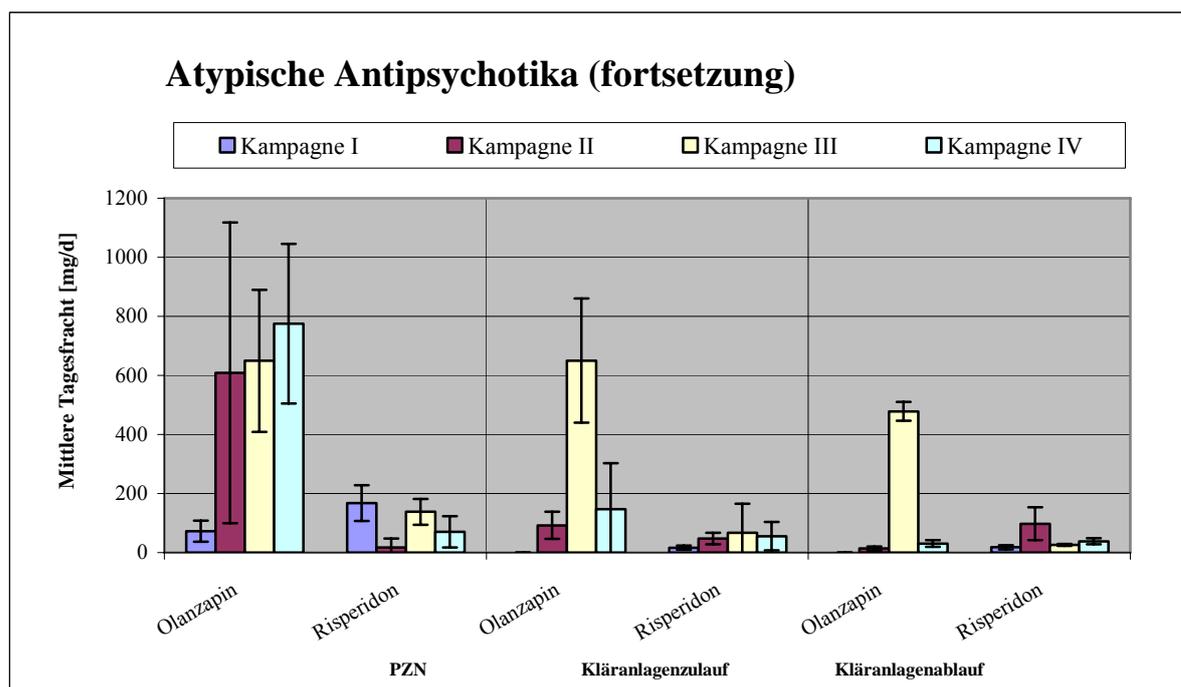


Abbildung 42: Jahreszeitliche Schwankungen der abwasserseitigen Wirkstofffracht (Olanzapin und Risperidon)

Risperidon zeigte wie erwartet für die Indirekteinleitungen des PZN die größte Wirkstofffracht. In den nachfolgenden Verfahrensabschnitten der Kläranlage war außer in Kampagne II eine weitere Abreicherung zu beobachten, wobei die Positivbefunde durch hydraulische Abwasserschwankungen speziell im Kläranlagenzulauf stark lückenhaft ausfiel (vgl. Anhang - B, Tabellen 34 bis 37). Des Weiteren zeigten sich z. T. signifikante Schwankungen der Wirkstofffracht im Kläranlagenablauf bei hydraulischen Stoßbelastungen (vgl. dazu Anhang - C, Tabellen 38 bis 41).

6.9.7.2 Metabolisierung oder Rücktransformation

Zur Bewertung des Wirkstoffverhaltens der atypischen Antipsychotika wurde das gleiche Verfahren wie in Abschnitt 6.9.5 zur Bilanzierung angewendet. Die Hochrechnung der in Kampagne IV verabreichten Arzneimittelmengen zeigte, dass eine Medikation auch für diese

Wirkstoffgruppe hauptsächlich im PZN erfolgte. Allerdings wurde für Clozapin die insgesamt höchste kommunale Vergabemenge gemessen, die ca. 18 % der PZN-Vergabemengen entsprach (vgl. Tabelle 24 mit der folgenden Abbildung 43). Die Beprobung des Indirekteinleiters PZN und des kommunalen Abwasserstroms ergaben im Kanalsystem Wirkstofffrachten, die bei Clozapin (6,2 %) und Olanzapin (14,9 %) mit den Literaturwerten aus Tabelle 22 (Clozapin 5 und Olanzapin 15 %) vergleichbar waren. Nur Risperidon lag mit 12,4 % oberhalb des Literaturwertes von < 3 %, was auf eine schwache Metabolisierbarkeit innerhalb der Patientengruppen hindeutete (schwach metabolisierende Patienten). Während der Kanalpassage wurde für Olanzapin und Risperidon ein individuell verschiedener, weiterer Abbau der ursprünglichen Wirkstofffrachten beobachtet, während die Wirkstoffgehalte von Clozapin signifikant (von 6,2 auf 19,3 %) um 13,1 % zunahm, was unter Zuhilfenahme der Stoffdaten aus Tabelle 4 auf Rücktransmutationsreaktionen hindeutet.

Pirmohamed, Williams und Kollegen (1995) beschrieben eine mögliche Rücktransformation des 4'-N-Oxid-Clozapins durch die Anwesenheit von NADPH. Schaber, Wiatr und Kollegen (2001) beschrieben eine durch bakterielle Enzyme induzierte Rücktransformation des 4'-N-Glucuronid-Konjugats (vgl. Abbildung 16), die jedoch auch durch chemische Hydrolyse bei pH-Werten ($\text{pH} < 2$) während der Probenaufarbeitung auftreten könnte. Das in der vorliegenden Untersuchung eine auf chemischer Hydrolyse basierende Steigerung der Wirkstofffracht durch die Probenaufarbeitung stattfand kann ausgeschlossen werden, da es in diesem Fall in den PZN-Proben ebenfalls eine vergleichbare Steigerung der Wirkstoffgehalte gegeben haben müsste. Des Weiteren wurden allen Proben zur Konservierung Ascorbinsäure zugegeben, um die durch Pirmohamed, Williams und Kollegen (1995) beobachtete sofortige Rücktransformation des 4'-N-Oxid-Clozapins zum Wirkstoff zu verhindern.

Über die prozentualen Ausscheidungsraten dieser Metabolitfraktionen in Urin gaben die oben stehenden Forschungsarbeiten keine detaillierten Auskünfte, so dass ein quantitativer Vergleich der Wirkstoffzunahmen mit den für Rücktransmutationsreaktionen verfügbaren Metabolitfrachtanteilen nicht in vollem Umfang durchführbar werden konnte. Für die Hauptmetaboliten 4'-N-Oxid-Clozapin und Norclozapin wurde eine Ausscheidungsrate von ca. 95 % beschrieben, die zu 60 % über Urin und 40 % im Faeces ablief (Lammerting 2002), weshalb die Glucuronid-Konjugate des Clozapins auch aufgrund der beobachteten Säureinstabilität keine Hauptmetaboliten darstellen können (Breyer-Pfaff and Wachsmuth 2001). Es bilden sich stattdessen durch enzymatische Hydrolysereaktionen der jeweils konjugierten Hauptmetaboliten wieder 4'-N-Oxid-Clozapin und Norclozapin.

Pirmohamed, Williams und Kollegen (1995) beschrieben ein quantitatives Metabolitverteilungsmuster für Lebermicrosomen *in vitro*. Nach der intensiven Metabolisierung der Dosis ergab sich folgendes Verteilungsmuster: Norclozapin (19 bis 27,2 %) bzw. 4'-N-Oxid-Clozapin (1,5 bis 20,5 %) und drei weitere polare Metaboliten bis zu 20,5 %, wovon nur einer (7-Hydroxy-Clozapin) identifiziert werden konnte. Durch Mittelwertbildung des gezeigten prozentualen Mengenanteils von 4'-N-Oxid-Clozapin (11,8 %), ergab sich eine gute Vergleichbarkeit mit der in der Arbeit beobachteten Wirkstoffzunahme während der Kanalpassage von 13,1 %.

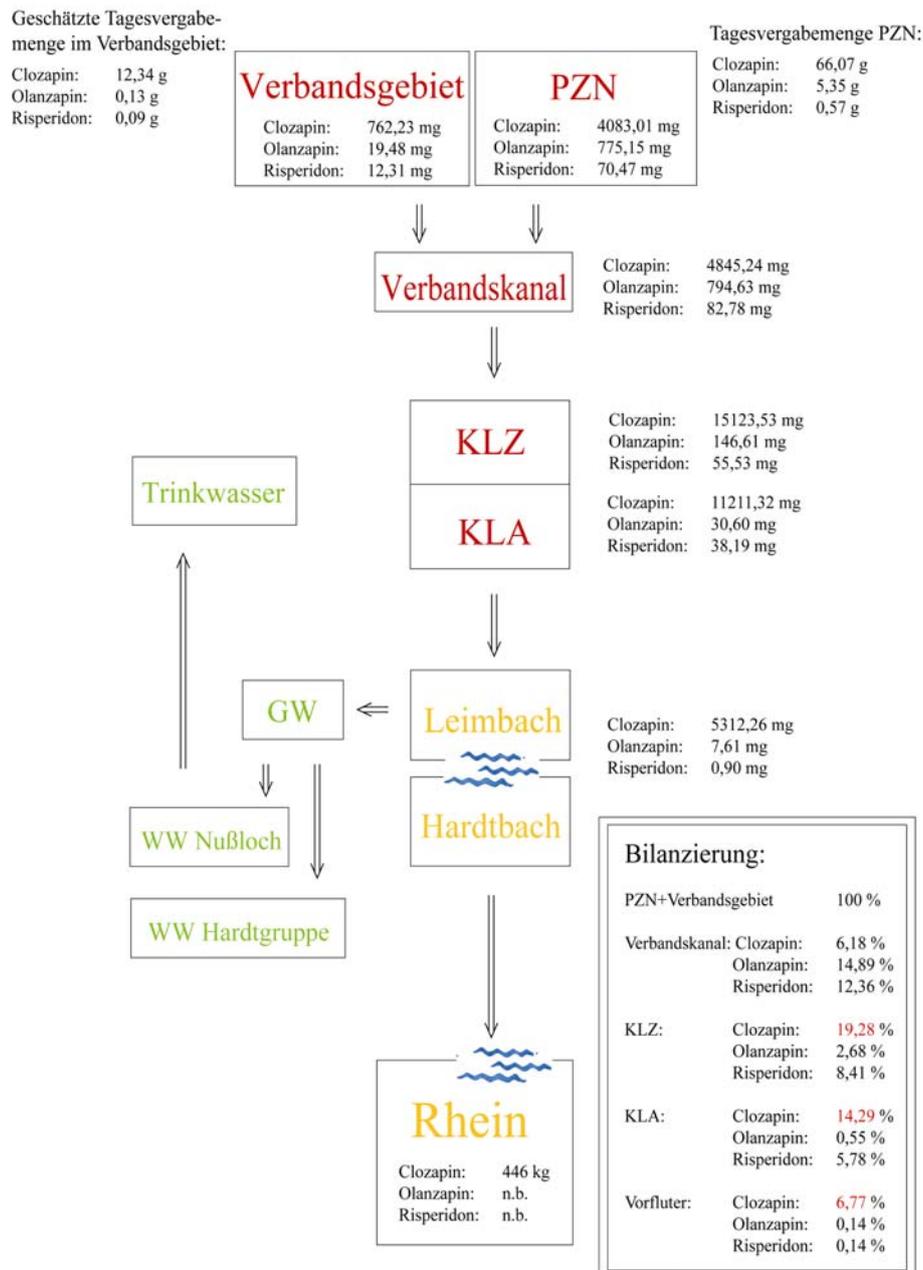


Abbildung 43: Wirkstoffbilanz der atypischen Antipsychotika, Kampagne IV

Im Kläranlagenablauf lagen die mittleren Wirkstofffrachten für Clozapin mit 14,29 % nur ca. 5 % niedriger, was bei den enormen Standardabweichung der Einzelergebnisse auf eine Abhängigkeit von hydraulischen Schwankungen innerhalb der Kläranlage zurückgeführt werden muss (vgl. Anhang - C, Tabellen 38 bis 41). Mit der in der Kanalpassage beobachteten Steigerung von 13,1 % ergab sich also abwasserseitig eine Zunahme der Wirkstofffracht von ca. 8 %, die über den Kläranlagenablauf in den Vorfluter infiltrierte.

Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zu Clozapin, waren für Olanzapin ähnliche Metabolisierungspfade darstellbar (vgl. Abbildung 17). Die Metaboliten des Olanzapins sind ebenfalls analog zu Clozapin konjugiert (vgl. Abbildungen 18 und 19). Als rücktransformierbarer Metabolit wurde nur 4'-N-Oxid-Olanzapin festgestellt (Kassahun, Mattiuz et al. 1997).

Bei Olanzapin kommen sowohl im Urin als auch im Faeces hauptsächlich Konjugate vor, die nicht durch β -Glucuronidasen rücktransformierbar sind (Olanzapin-10-N-Glucuronid mit ca. 21 % (vgl. Abschnitt 3.2.3)). Dieses Verhalten wurde ebenfalls für Clozapin-5-N-Glucuronide beobachtet (vgl. Abbildungen 18 und 19). Das dagegen rücktransformierbare Konjugat 4'-N-Olanzapin-Glucuronid kommt im Urin nur in sehr geringen Mengen vor (2,1 %), was direkt mit der Instabilität gegenüber NADPH (Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat) und β -Glucuronidasen zusammenhängt (bei pH 7 jeweils 100 %). Dieser fundamentale Unterschied im Metabolitmuster verhindert mögliche Zunahmen der Wirkstofffracht im Kläranlagenzulauf bzw. Kläranlagenablauf, was durch die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigt wurde.

Für Risperidon wurden keine Literaturdaten zu entstehenden Metaboliten gefunden, die sich zur Rücktransformation eignen können. Die Biotransformation im Patienten ergibt fast ausschließlich 9-Hydroxy-Risperidon wie auch 7-Hydroxy-Risperidon, die in weiteren Metabolisierungsschritten einem strukturellen Abbau unterliegen (vgl. Abbildung 21). Eine direkte Konjugation wurde in der Literaturrecherche nicht gefunden. Nur etwa 4 % der Vergabemenge sind in den Ausscheidungen der Patienten zu erwarten. Die Konjugierung der Hauptmetaboliten als Glucuronid oder Sulfat wurde nur mit 1 bis 5 % angegeben, die jedoch keine Resistenz gegenüber β -Glucuronidasen besitzen (Meuldermans, Hendrickx et al. 1994). Selbst wenn auch durch geringere Metabolisierungsraten der Patienten weit höhere Wirkstofffrachten in den Abwässern des PZN und des Verbandskanals vorgelegen haben, zeigte Risperidon das gewünschte Verhalten für die abwasserseitigen Verfahrensabschnitte: Eine stetige Abnahme der Wirkstoffkonzentration von 12,4 auf 5,8 % im Kläranlagenablauf.

Im Mündungsgebiet der beprobten Fließgewässer ergab sich durch Verdünnungseffekte oder photooxidativen Abbau eine weitere Reduzierung der Wirkstofffrachten. Olanzapin und Risperidon wurden dabei auf jeweils 0,14% der abgesetzten Vergabemenge reduziert. Die Abnahme der Wirkstofffracht von Clozapin (ca. 50%) bis in die Mündungsgebiete der Vorfluter könnte durch die im Verbandsgebiet außerhalb des PZN's, festgestellten signifikant gesteigerten Vergabemengen erklärt werden, da sich auf der Fließstrecke des Leimbach noch zwei weitere Kläranlagen befinden, die diese Fließgewässer als Vorfluter mit gereinigten Abwasserströmen beaufschlagen (siehe Anhang - D, Abbildung 52).

Mögliche Indirekteinleitungen aus Seniorenheimen oder Kliniken wären in dem Fall analog zum PZN als Emissionsquellen zu definieren bzw. die Kläranlagenabläufe gesondert zu untersuchen. Sollten tatsächlich weitere Emissionsquellen für den Leimbach vorhanden sein, könnte das eine Erklärung für die beobachtete, geringe Abnahme der Frachtabgabe in den Rhein darstellen. Die Literaturdaten zeigen jedoch, dass Clozapin nur bei ca. 2 % der zur Folgetherapie entlassenen Patienten angewendet wird (Lammerting 2002), weshalb das Kontaminationspotenzial weiterer Kläranlagendirekteinleitungen im Beprobungsgebiet flussabwärts der Kläranlage als gering einzustufen ist.

Zur Diskussion des in Abbildung 43 gezeigten Wirkstoffverhaltens der atypischen Antipsychotika wurden bereits in Abschnitt 3.4.2 die Literaturdaten zu Metabolisierungsgrad, Vorkommen aktiver Metaboliten, Vorkommen rücktransformierbarer Metaboliten und dem Abbau durch Kläranlagen zusammengefasst (vgl. Tabelle 4). Innerhalb der Wirkstoffgruppe wurde für Clozapin und Risperidon pharmakologisch aktive Metaboliten gefunden.

Es handelte sich um Norclozapin und 9-Hydroxy-Risperidon. Beide Metaboliten wurden jeweils in prozentualen Anteilen von 19 bis 27,2 % (Pirmohamed, Williams et al. 1995) bzw. 8 bis 32 % (Mannens, Huang et al. 1993) im Urin festgestellt. Des Weiteren wurden die Metaboliten von Olanzapin als pharmakologisch unbedeutend eingestuft. Aufgrund der hohen Frachtanteile der gezeigten pharmakologisch aktiven Metaboliten müsste noch durch weitere Untersuchungen gezeigt werden, welche Metabolitfraktionen genau für die beobachtete Reduzierung der Wirkstofffracht im Kläranlagenablauf verantwortlich sind.

Die Beprobung des Rheins bei Speyer lieferte nur für Clozapin einen Positivbefund, wogegen Olanzapin und Risperidon nicht detektierbar waren. Die Abbauleistung der Kläranlage war nur für Clozapin unbefriedigend, was auf der Zunahme der Wirkstofffracht während der Kanalpassage beruhte. Diese Zunahme der Wirkstofffracht konnte während der Kläranlagenpassage nicht reduziert werden, so dass mit dem Klarwasser der Kläranlage in den Vorfluter abgegeben wurden, als durch das PZN in den Abwasserstrom. Olanzapin und Risperidon zeigten einen weitergehenden Abbau innerhalb der Kläranlagen- und Vorfluterpassage.

Die im Grund- und Trinkwasser gefundenen Wirkstoffkonzentrationen waren gering und lückenhaft, so dass aus diesen Positivbefunden kein ökotoxikologisches Risikopotenzial für die Trinkwasserversorgung abgeleitet werden konnte (siehe Anhang - E und Anhang - F, Tabellen 49 bis 55). Das ökotoxikologische Risikopotenzial der Metaboliten, konnte aufgrund der verfügbaren Literaturdaten (vgl. Tabelle 4) als niedrig eingestuft werden. Eine detaillierte Untersuchung des ökotoxikologischen Potenzials, der in den Vorfluter eingeleiteten Wirkstofffrachten, wird im Abschnitt 6.10 durchgeführt.

Die Beobachtungen aus Kampagne IV zeigen, dass die angewandte Messmethode für eine umfassende Monitoringuntersuchung nur für Clozapin Olanzapin und Risperidon angewendet werden kann. Für diese beiden Wirkstoffe sind quantitative Analysen mit Wiederfindungsgeräten von > 70 % bis ins Trinkwasser hinein durchführbar. Nur Olanzapin zeigt in der Analyse von Grundwasser eine niedrigere Wiederfindungsrate von 63 %.

6.9.8 Sulfamethoxazol

6.9.8.1 Überblick zum Stofftransport im Untersuchungszeitraum

Die in der folgenden Abbildung 44 dargestellten mittleren Wirkstofffrachten von für die Kampagnen I bis IV wurden in drei abwasserseitige Kompartimente unterteilt: Indirekteinleiter PZN, Kläranlagenzulauf und Kläranlagenablauf. Die Abwassertemperaturen der jeweiligen Kampagnen unterschieden sich wie folgt: Kampagne I (19,08 °C), Kampagne II (11,86 °C), Kampagne III (11,24 °C) und Kampagne IV (17,77 °C).

Der Verlauf der Wirkstofffrachtniveaus zeigte für Sulfamethoxazol vom Indirekteinleiter zum Kläranlagenzulauf eine signifikanten Anstieg sowohl während der Kanalpassage als auch innerhalb der Kläranlage Wiesloch. Eine Wirkstoffzunahme bei wärmeren Abwassertemperaturen konnte für diesen Wirkstoff nur bedingt gezeigt werden, da für die Kampagnen I bis III keine Beprobung der Verbandssammler durchgeführt wurde.

Erst mit der Kampagne IV konnte diese Emissionen in die Untersuchung der Frachtbilanzierung berücksichtigt werden, um damit eine Vergabemenge für die kommunale Vergabemenge außerhalb des PZN abzuschätzen.

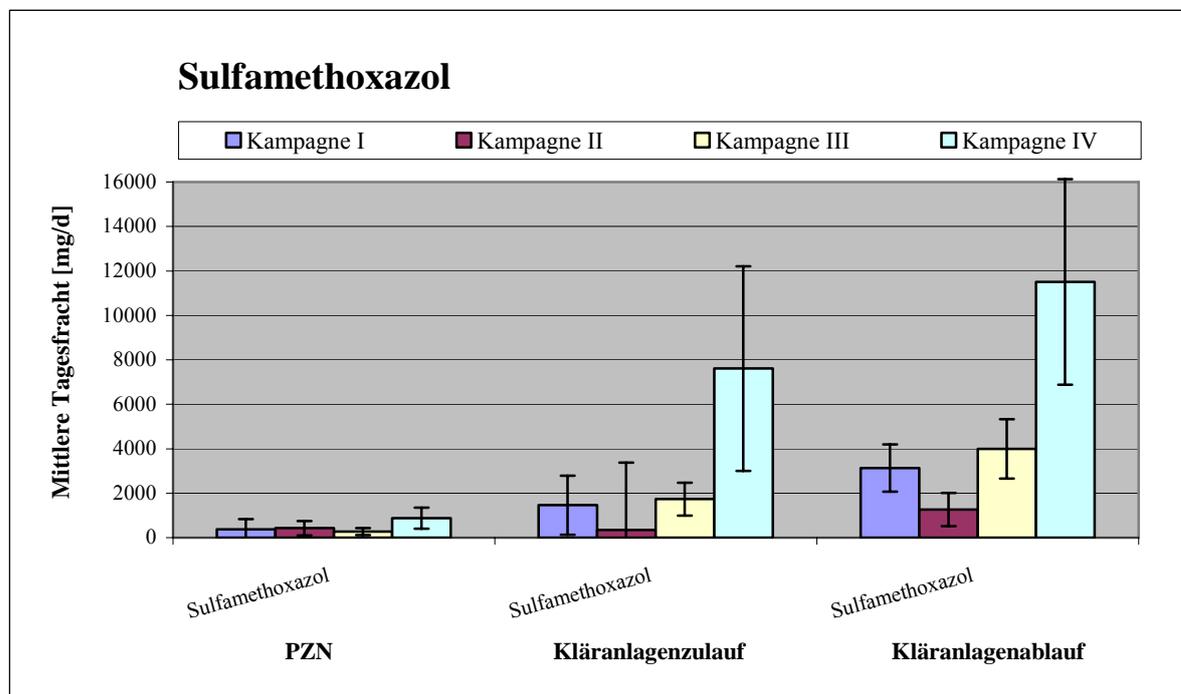


Abbildung 44: Jahreszeitliche Schwankungen der abwasserseitigen Wirkstofffracht (Sulfamethoxazol)

Der Verlauf der Wirkstofffrachtniveaus zeigte für Sulfamethoxazol vom Indirekteinleiter zum Kläranlagenzulauf einen signifikanten Anstieg sowohl während der Kanalpassage als auch innerhalb der Kläranlage Wiesloch. Eine Wirkstoffzunahme bei wärmeren Abwassertemperaturen konnte für diesen Wirkstoff nur bedingt gezeigt werden, da für die Kampagnen I bis III keine Beprobung der Verbandssammler durchgeführt wurde. Erst mit der Kampagne IV konnte diese Emissionen in die Untersuchung der Frachtbilanzierung berücksichtigt werden, um damit eine Vergabemenge für die kommunale Vergabemenge außerhalb des PZN abzuschätzen. Sulfamethoxazol zeigte innerhalb der Kläranlage bezüglich der Standardabweichungen die enormen Schwankungsbreiten, mit denen der Wirkstoff Sulfamethoxazol durch die konventionellen Abwasserreinigungsverfahren bis in den Kläranlagenablauf noch gesteigert werden kann. Nur für Kampagne II wurde ein stetiger Abbau der Wirkstofffracht durch die Kläranlage beobachtet (vgl. Anhang - C, Tabellen 42 bis 45). Diese Schwankungsbreiten für die beobachtete Reinigungsleistungen hingen sehr stark von den hydraulischen Belastungssituationen ab, die während der Beprobungskampagnen vorherrschten. Starke Schwankungen bedingten in jedem Fall drastisch veränderte Biotransformationsleistungen. Die Vermutung, dass die gesteigerten Wirkstofffrachten in den abwasserseitigen Verfahrenabschnitten durch Rücktransformationen verursacht werden könnten wurde durch die Literaturrecherche bestätigt (vgl. Tabelle 4). Der Hauptmetabolit N₄-acetyl-Sulfamethoxazol war aufgrund der Recherche für Rücktransformationsreaktionen innerhalb abwasserseitiger Verfahrensabschnitte geeignet (Göbel, Thomsen et al. 2005; Göbel, McArdeU et al. 2007).

Nach den Ergebnissen von Feldmann (2005), wurden die ausgeschiedenen Metabolitfraktionen sowie der Wirkstoff in prozentualen Anteilen an der verabreichten Wirkstoffmenge dargestellt: Während die verabreichte Dosis Sulfamethoxazol zu 15 bis 20 % als Wirkstoff ausgeschieden wurde, zeigte N₄-acetyl-Sulfamethoxazol einen Anteil von 46 bis 61 %.

Dieses Ergebnis wurde durch weitere Untersuchungen in vergleichbaren Konzentrationen von ca. 40 bis 52 % bestätigt (van der Ven, Mantel et al. 1994). Daneben wurden drei verschiedene, konjugierte Metaboliten beobachtet (N₁-Sulfamethoxazol-Glucuronid, N₂-Sulfamethoxazol-Glucuronid und N₄-Sulfamethoxazol-Glucuronid) detektiert deren prozentualer Gehalt bei 15 %, 2,8 % und 1,9 % lag. Es konnte allerdings nicht geklärt werden, ob diese Konjugate eine Resistenz gegenüber bakterieller β -Glucuronidase besitzen. Falls ja, wäre damit die in Kampagne IV beobachtete Zunahme der Wirkstofffracht auf die hochgerechneten Verabreichungsmengen im gesamten Verbandsgebiet während der Kläranlagenpassage erklärbar.

6.9.8.2 Metabolisierung oder Rücktransformation

Zur Bilanzierung von Sulfamethoxazol muss berücksichtigt werden, dass die im Kläranlagenzulauf messbare Gesamtfracht zum Großteil aus dem Verbandsgebiet resultiert. Zur Bewertung des Wirkstoffverhaltens des Sulfamethoxazols wurde das gleiche Verfahren für die in den abwasserseitigen Verfahrensabschnitten und der daraus resultierenden Belastung der Fließgewässer durch Kläranlagendirekteinleitungen zur Bilanzierung angewendet. Die Abschätzung der Vergabemengen für das Verbandsgebiet war hierbei besonders wichtig. Die Annahme, dass Sulfamethoxazol nicht bevorzugt im PZN verabreicht wurde, sondern auf das ganze Verbandsgebiet nach Einwohnerzahlen verteilt vorlag, wurde durch die Beprobung der Verbandssammler bestätigt (siehe Tabelle 24).

Die während Kampagne IV in den Verbandssammler eingeleiteten Arzneimittelvergabemengen zeigten für diesen Wirkstoff, dass die Hauptmenge nicht im PZN appliziert wurde. Die im PZN verabreichte mittlere Tagesmenge lag bei 2,74 g. Dagegen wurde eine Tagesdosis von 7,36 g aus dem kommunalen Abwasserstrom berechnet. Innerhalb der Kanalisation lagen die beobachteten Wirkstofffrachten bei 32 % der Gesamtvergabemenge. Während der Kanalpassage mussten jedoch auch bei diesem Wirkstoff Rücktransformationen stattgefunden haben, da die im Kläranlagenzulauf berechnete mittlere Zulauffracht bereits auf ca. 75 % angestiegen war. Nach Vergleich der Messergebnisse mit Literaturdaten, könnte hierfür die Stoffumwandlung von N₄-acetyl-Sulfamethoxazol in Sulfamethoxazol verantwortlich sein. Der weitere Anstieg der Wirkstofffracht innerhalb der Kläranlage auf über 100 % der hochgerechneten Gesamtvergabemenge wird möglicherweise durch die Spaltung der verbliebenen Sulfamethoxazol-Glucuronide hervorgerufen, wobei die in Abbildung 44 gezeigten Standardabweichungen für die Beurteilung miteinbezogen werden müssen. Für den Wirkstoff Sulfamethoxazol findet nach den vorliegenden Messergebnissen innerhalb der Kanal- und Kläranlagenpassage eine vollständige Rücktransformation aller Metabolitfraktionen statt, die hauptsächlich von Schwankungen der hydraulischen Belastungssituation der Kläranlage beeinflusst wird (vgl. Anhang - C, Tabellen 42 bis 45).

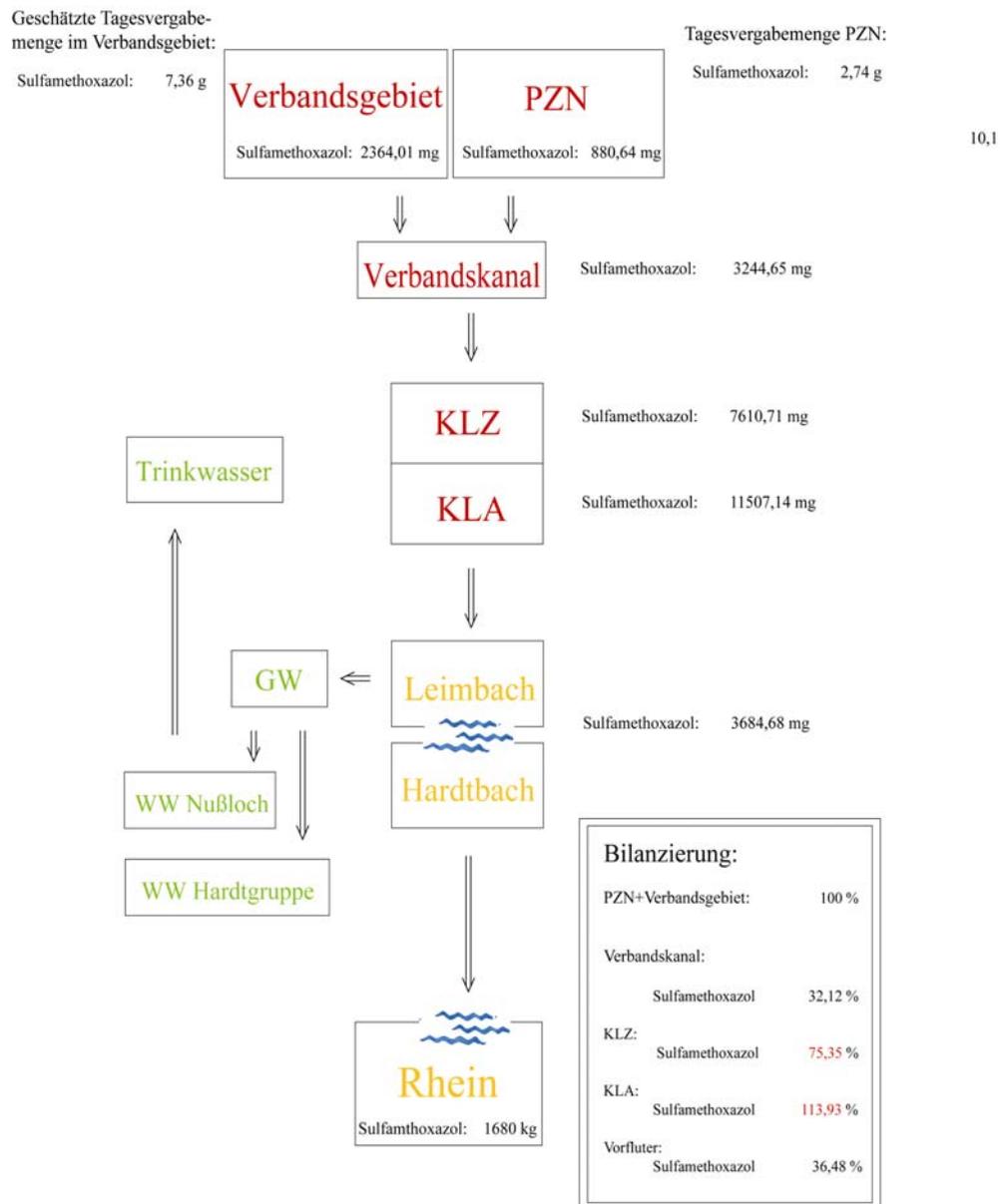


Abbildung 45: Bilanzierung des Wirkstoffverhaltens, Kampagne IV

Im Mündungsgebiet der untersuchten Fließgewässer lag noch eine Wirkstofffracht von 36,48 % vor. Die Reduzierung konnte vermutlich auf den Abbau durch Photooxidation zurückgeführt werden. Ob die Reduzierung der Wirkstofffracht in der Vorfluterpassage auf photooxidativen Prozessen beruht, muss durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

Zur Diskussion des in Abbildung 45 gezeigten Wirkstoffverhaltens von Sulfamethoxazol ist entscheidend, dass aus diesem Wirkstoff keine pharmakologisch aktiven Metaboliten entstehen. Die Abbauleistung der Kläranlage muss insgesamt als unzureichend bezeichnet werden, da in der vorliegenden Untersuchung eine vollständige Rücktransformation der Metaboliten in Wirkstoff erfolgte, die über den Kläranlagenablauf in den Vorfluter abgegeben wird. Erst während der Vorfluterpassage konnte eine Abnahme der Wirkstofffracht beobachtet werden. Ob es sich bei den Abbaureaktionen um Photooxidation handelt, müsste durch weitere Unter-

suchungen geklärt werden. Die Beprobung des Rheins lieferte für Sulfamethoxazol einen Positivbefund. Dabei lagen die gemessenen Wirkstoffkonzentrationen sogar oberhalb der Ablaufkonzentrationen von Leimbach und Kraichbach (vgl. Anhang - D, Tabellen 46 bis 48). Die deutlich erkennbare Rücktransformation der im Abwasserstrom enthaltenen Metaboliten muss für Sulfamethoxazol als kritisch eingestuft werden, da durch die Rücktransformierbarkeit hohe Wirkstofffrachten über die Kläranlage in die nachfolgenden Umweltkompartimente infiltrieren können. Die im Grund- und Trinkwasser gefundenen Wirkstoffkonzentrationen waren niedrig und lückenhaft, so dass sich aus diesen Positivbefunden kein ökotoxikologisches Risikopotenzial für die Trinkwasserversorgung abgeleitet werden konnte. Die Messergebnisse aus Kampagne IV zeigen, dass die angewandte Messmethode für eine umfassende Monitoringuntersuchung zur Bilanzierung von Sulfamethoxazol vorbehaltlos angewendet werden kann. Die quantitative Auswertung der Messergebnisse ist mit Wiederfindungsraten von 77 bis 96 % hinreichend sicher, weshalb für diesen Wirkstoff keine weitere Methodenoptimierung erfolgen muss.

6.10 Ökotoxikologisches Risikopotenzial

Anhand des Leitfadens der europäischen Arzneimittelagentur EMEA (European Medicines Agency 2006) wurde das im CPMP/SWP/4447/00 draft beschriebene, zweistufige Bewertungskonzept ökotoxikologischer Wirkungen von Chemikalen angewandt. Neben der theoretisch (siehe Formel 2) durch die Vergabemengen im Einzugsgebiet der Kläranlage Wiesloch im Leimbach zu erwartenden PEC_{WC} wurden auch die im Vorfluter Leimbach, ca. 1 km nach der Direkteinleitungsstelle der Kläranlage Wiesloch tatsächlich gemessenen Wirkstoffkonzentrationen aus den Beprobungskampagnen II, III und IV mit der durch den Leitfaden vorgegebenen Schwellenkonzentration von $0,01 \mu\text{g/L}$ für Fließgewässern verglichen. Dieser Schwellenwert besteht unter der Annahme, dass mindestens 1 % der Bevölkerung eines Beprobungsgebiets den Wirkstoff einnehmen und vollständig als Reinsubstanz ausscheiden. Liegen nach dieser Berechnungsmethode die erwarteten Höchstkonzentrationen unterhalb des Richtwertes von 10 ng/L , ist keine gesonderte ökotoxikologische Untersuchung mehr notwendig. Liegt die Konzentration jedoch oberhalb dieser Richtwertkonzentration, muss durch Monitoringuntersuchungen das real vorhandene Konzentrationsniveau im Umweltkompartiment festgestellt werden. Daneben sind Bewertungen des Wirkstoffverhaltens bezüglich Persistenz, Mobilität in der Umwelt, wie auch der Eliminationsleistung der emittierenden Kläranlage festzustellen. Zeigen die Ergebnisse dieser zusätzlichen Bewertung ebenfalls eine Überschreitung des Richtwertes von 10 ng/L ist die Durchführung von gezielten Ökotoxizitätstests unausweichlich, um die PNEC zu bestimmen. Nach der Bestimmung von möglichst umfassenden Studien zur Ökotoxizitätstests kann abschließend nach Sicherheitsfaktorisation das ökotoxikologische Risikopotenzial festgestellt und mit der Einleitung von geeigneten Gegenmaßnahmen begonnen werden. Da für die Bewertung der vorliegenden Untersuchungsergebnisse nur eine NOEC für Olanzapin vorlag (Sicherheitsfaktorisation von 100), mussten die übrigen Wirkstoffe durch 1000 dividiert werden, um die gewünschten PNEC zu erzeugen.

Die benötigten Toxizitätsschwellenwerte (vgl. Tabelle 4) wurden unter Zuhilfenahme des Programms ECOSAR erzeugt. Die abschließende Verhältnisbildung von MEC bzw. PEC zu PNEC diente der Abschätzung des ökotoxischen Potenzials der durch die Kläranlage Wiesloch in den Leimbach emittierten Arzneimittelrückstände. Würden die Verhältnisse von MEC bzw. PEC zu PNEC > 1 sein, müsste mit einem Umweltrisiko gerechnet werden.

Aufgrund der durchgeführten Risikoanalyse wurde ein Überblick zum ökotoxischen Potenzial der emittierten Konzentrationsniveaus für ausgesuchte Zielorganismen der Vorfluter im Beprobungsgebiet gegeben. Keiner der untersuchten Wirkstoffe zeigte ein MEC bzw. PEC zu PNEC Verhältnis von > 1 . Die mit dem Programm Ecosar berechneten Toxizitätsdaten verschiedener Trophiestufen lagen bei jedem Wirkstoff im $\mu\text{g/L}$ - Bereich. Die für Olanzapin weit niedriger liegende NOEC von $35,9 \mu\text{g/L}$ (Bercu, Parke et al. 2008) könnte ein Hinweis darauf sein, dass sämtliche hier benutzte Ökotoxizitätsdaten für die Einordnung der für den Menschen ökotoxikologisch bedenklichen Schwellenkonzentration im Trinkwasser bei lebenslanger Aufnahme weit niedriger anzusetzen sind, als es das Berechnungsprogramm für Wasserorganismen wie Fische, Daphnien oder Grünalgen liefert. Auch hierfür stehen detaillierte ökotoxikologische Untersuchungen noch aus, um das von pharmazeutischen Arzneimittelrückständen aus Kläranlagenabläufen ausgehende Risiko korrekt zu bewerten.

Im Beobachtungszeitraum lagen nur Melperon, Clozapin und Sulfamethoxazol über dem behördlichen empfohlenen Richtwert von $0,01 \mu\text{g/L}$ während der Vorfluterpassage. Die Maximalwerte wurden stets nach den Direkteinleitungsstellen der Kläranlagen gemessen. Die Betrachtung von PEC und MEC zeigt deutlich, wie stark der Stoffwechsel im Patienten selbst und das Wirkstoffverhalten während der Passage von Kanal und Kläranlage auf die ökotoxikologische Bewertung Einfluss nehmen. Während ein Großteil der verabreichten Wirkstoffmengen als Metaboliten der Kläranlage zufließen, entscheidet die eingesetzte Verfahrenstechnik und Persistenz der Wirkstoffe über die jeweilige Infiltrationsmenge in den Vorfluter. Daneben wirkt sich das Volumen des aufnehmenden Vorfluters entscheidend auf den Grad des Verdünnungseffekts und damit auf die messbaren Konzentrationsniveaus aus. In der folgenden Tabelle 31 wurden die Daten der vorliegenden Arbeit bezüglich des ökotoxikologischen Risikopotenzials für den Vorfluter Leimbach ausgewertet (vgl. Tabellen 4, 19, 22 und 23):

6.10.1 Risikobewertung für den Vorfluter Leimbach

Wirkstoff	PEC _{wc, Leimbach}	MEC _{Leimbach}	Ökotoxikologisches Risiko	Toxizitätsschwellenwert		Faktorisierung	PNEC [µg/L]	MEC / PNEC PEC / PNEC	
				Nach Ecosar oder Literaturrecherche mit zugehörigen Trophiestufen [µg/L]				Ergebnis	Ist das Konzentrationsniveau ökotoxikologisch bedenklich?
Bemerkungen	Berechnet mit Jahresgesamtvergabemenge PZN [ng/L]	Maximalwerte aus Kampagnen II, III oder IV (Beprobungspunkte L5 oder L6 aus Tabellen 46 bis 48)	Schwellenkonzentration (0,01 µg/L)			Je nach vorliegender Datenlage zur Ökotoxizität: 1000 oder 100			
Perazin	31	6,9	nein	383	Daphnien LC50 (48h)	1000	0,383	0,02 0,08	nein
Chlorprothixen	37	n.n.	nein	94	Daphnien LC50 (48h)	1000	0,094	n.b. 0,40	n.b. gering
Zuclopenthixol	10	n.n.	nein	764	Daphnien LC50 (48h)	1000	0,764	n.b. 0,01	n.b. nein
Haloperidol	7	2,9	nein	396	Daphnien LC50 (48h)	1000	0,396	0,01 0,02	nein
Benperidol	4	1,6	nein	946	Daphnien LC50 (48h)	1000	0,946	0,004 0,002	nein
Pipamperon	43	4,1	nein	2595	Grünalge EC50 (ChV)	1000	2,595	0,002 0,02	nein
Melperon	32	14,8	ja	548	Grünalge EC50 (ChV)	1000	0,548	0,03 0,06	nein
Clozapin	264	148	ja	1468	Grünalge EC50 (ChV)	1000	1,468	0,10 0,18	nein
Olanzapin	28	3,4	nein	35,9	Mensch (NOEC) (Bercu, Parke et al. 2008)	100	0,359	0,01 0,08	nein
Risperidon	3	< LOQ (0,4)	nein	1119	Grünalge EC50 (ChV)	1000	1,119	0,0003 0,003	nein
Sulfamethoxazol	33	135	ja	1250	Grünalge EC50 (ChV)	1000	1,250	0,11 0,03	nein

Tabelle 31: Bewertung des ökotoxikologischen Risikopotenzials im Vorfluter Leimbach

6.11 Abbau durch Ozonisierung

6.11.1 Abbauprobungen in dotiertem Abwasser und Trinkwasser

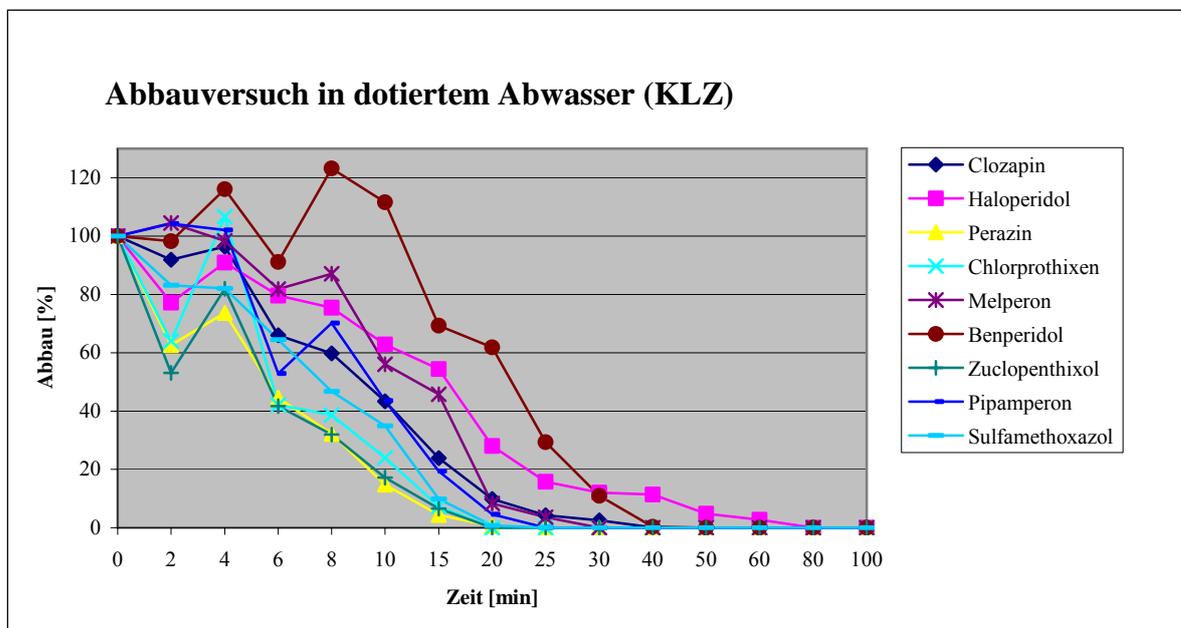


Abbildung 46: Abbauprobung in dotiertem Abwasser und Ozonzugabe über 100 Minuten (50 g Ozon/h, $c_0 = 100 \mu\text{g/L}$, $V = 230$ Liter Abwasser (KLZ), Temperatur = 15 °C)

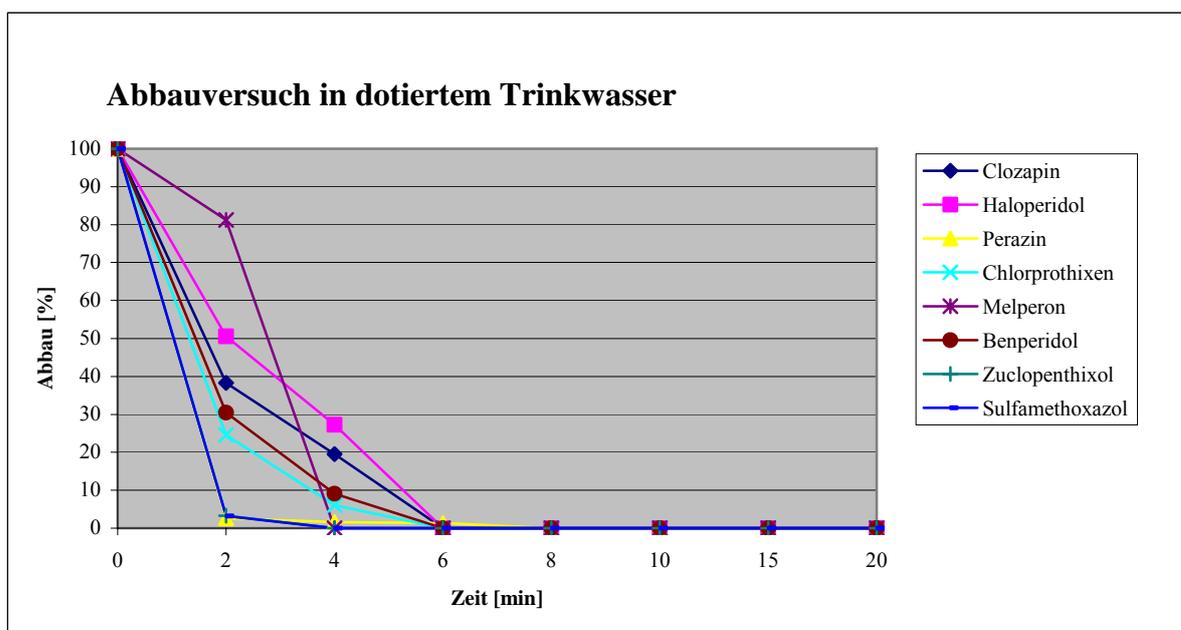


Abbildung 47: Abbauprobung in dotiertem Trinkwasser und Ozonzugabe über 20 Minuten (50 g Ozon/h, $c_0 = 100 \mu\text{g/L}$, $V = 200$ Liter Trinkwasser, Temperatur = 15 °C)

Im Abwasser vorhandene Partikel, Trübstoffe und organischen Verbindungen führten zu Nebenreaktionen der Hydroxyl-Radikale mit der Abwassermatrix, die im Trinkwasser nicht beobachtet werden konnte. Aus diesem Grund wurden die untersuchten Wirkstoffe in Trinkwasser innerhalb von 8 Minuten abgebaut, während die Reinigungszeit in Abwasser bis auf 80 Minuten anstieg. Haloperidol und Benperidol zeigten dabei die niedrigsten Abbaugeschwindigkeiten.

Die Messung der Proben erfolgte mittels LC-MS/MS wie in Abschnitt 4.6 beschrieben. Anhand der Abbaudiagramme (Abbildungen 46 und 47) wurde die Konzentrationsabnahme der eingesetzten Wirkstoffe dargestellt. Die Halbwertszeiten wurden unter Annahme einer Kinetik erster Ordnung bezogen auf ein Liter Wasser berechnet.

6.11.2 Vergleich der Ergebnisse

Um eine Aussage über die Abbauleistung der Ozonisierung für dotiertes Leitungs- und Abwasser treffen zu können, wurde ein Vergleich der Halbwertszeiten durchgeführt. In den folgenden Diagrammen ist die Abbauleistung für die zugegebenen Pharmaka bei Leitungswasser und Abwasserversuchen gegenübergestellt. Je geringer der Wert, desto schneller vollzieht sich der Abbau der entsprechenden Wirkstoffe.

Die überwiegende Zahl der untersuchten Wirkstoffe zeigt eine signifikante Abnahme der Halbwertszeit für dotiertes Trinkwasser. Melperon bildet als einziger Wirkstoff die Ausnahme mit einer verlängerten Halbwertszeit für den Abbauersuch in Trinkwasser. Da der vollständige Abbau von Melperon bereits nach 4 Minuten nachgewiesen werden konnte (siehe Abbildung 47), ergibt sich aus der zu Beginn sehr schwach ausgeprägten Abbaurrate kein diskutabler Nachteil.

Wirkstoff	Ozon		Ozon	
	Halbwertszeiten in Abwasser [min/L]	Zeitpunkt des vollständigen Abbaus [min]	Halbwertszeiten in Trinkwasser [min/L]	Zeitpunkt des vollständigen Abbaus [min]
Bemerkungen				
Perazin	0,013	25	0,004	8
Chlorprothixen	0,019	20	0,005	6
Zuclopenthixol	0,017	20	0,002	6
Haloperidol	0,050	80	0,011	6
Benperidol	0,028	50	0,006	6
Pipamperon	0,022	25	n.b.	n.b.
Melperon	0,026	30	0,033	6
Clozapin	0,020	50	0,008	6
Olanzapin	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Risperidon	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Sulfamethoxazol	0,014	25	0,002	6

Tabelle 32: Halbwertszeiten für Abwasser und Trinkwasser [min/L]

Vor dem Hintergrund, dass sogar innerhalb der Wirkstoffgruppen unterschiedliche Abbaugeschwindigkeiten vorliegen, wäre eine Untersuchung der übrigen Wirkstoffe wünschenswert gewesen. Es ist mit hoher Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass ein oxidativer Abbau innerhalb der vorliegenden Zeitfenster stattfinden würde. Begründet wird diese Annahme mit der Ähnlichkeit struktureller und physikochemischer Eigenschaften innerhalb der jeweiligen Wirkstoffgruppe. Die gemessenen Abbaugeschwindigkeitsunterschiede zwischen Abwasser und Trinkwasser zeigten für die untersuchten Wirkstoffe signifikante Abbaugeschwindigkeitszunahmen in der Trinkwasserprobe. Die zu beobachtende interindividuelle Abbaugeschwindigkeitszunahme für den vollständigen Abbau im direkten Vergleich von Abwasser zu Trinkwasser kann direkt auf die fehlende Abwassermatrix zurückgeführt werden. Für die Wirkstoffe Olanzapin und Risperidon konnten keine Abbaukurven aufgenommen werden, da für eine Untersuchung im halbtechnischen Maßstab keine ausreichend große Menge an Standardsubstanz vorlag und die verbliebenen Geldmittel eine weitere Anschaffung erlaubten. Gleiches galt für Pipamperon, dessen verbliebene Wirkstoffmenge nur für die Durchführung eines Abbauversuchs in Abwasser ausreichte.

Die Ergebnisse zeigen sehr deutlich, dass die untersuchten Wirkstoffe ohne Ausnahme mittels des gewählten Ozonisierungsverfahrens sowohl in Abwasser als auch in Trinkwasser abbaubar sind. Aus diesem Grund können durch den Einsatz von Ozon die potenziell ökotoxischen und genotoxischen Eigenschaften belasteter Abwässer deutlich reduziert werden. Ob allerdings der oxidative Abbau eine elementare Zerstörung darstellt oder (möglicherweise pharmakologisch aktive) Metaboliten in den untersuchten Proben vorliegen, muss durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

Der Einsatz dieses Verfahrens wäre bei angemessener Dimensionierung und Verfahrenstechnischer Lösung ebenfalls in Kläranlagenabläufen installierbar. Zusammen mit der Reinigung hochbelasteter Indirekteinleitungen wäre der gewünschte Effekt einer weitgehenden Sicherheit vor Spurenstoffkontaminationen gewährleistet. Die Installation von AOP-Verfahren zur Verminderung von Arzneimittelfrachten sollte abwasserseitig bereits beim Indirekteinleiter (Krankenhaus und Seniorenheim) stattfinden, um die unerwünschten Wirkstoffen bei geringeren Volumenströmen eliminieren (geringere Kosten) zu können. Gleichfalls sollte die Möglichkeit zur Installation von AOP-Prozessstufen in Kläranlagen in Betracht gezogen werden um eine zweite „Schutzbarriere“, die in der öffentlichen Hand unabhängig und durch tägliche Routinebeprobung besser zu überwachen ist, einzuführen. Dieses Konzept kann effektiv den Eintrag großer Arzneimittelmengen in die Fließgewässer verhindern.

Eine Leitsubstanz für persistentes Verhalten in aquatischen Systemen ist Carbamazepin. Durch Ozonisierung ist aber eine sichere Elimination dieses Wirkstoffes gewährleistet (Andreozzi, Marotta et al. 2002; Ternes, Stuber et al. 2003; McDowell, Huber et al. 2005; Carballa, Manterola et al. 2007), der den untersuchten Wirkstoffe Clozapin und Olanzapin strukturell sehr ähnlich ist, aber ein wesentlich persistenteres Wirkstoffverhalten zeigt.

6.12 Zusammenfassung und Ausblick

In der Vergangenheit wurde bei der Entwicklung pharmazeutischer Wirkstoffe auf die biologische Abbaubarkeit selten Rücksicht genommen, da eine Umweltprüfung die Zulassung eines pharmazeutischen Wirkstoffes nicht verhindern konnte. Als Folge davon passieren Arzneimittelrückstände wie auch deren Metaboliten nahezu unverändert kommunale Kläranlagen. Dies hängt mit den individuell verschiedenen Stoffeigenschaften zusammen, die es zur Erreichung des Wirkungszielortes benötigt, um dort die gewünschten Wirkspiegelkonzentration der therapeutischen Dosis einzustellen. Wie lange ein Wirkstoff im aquatischen Gewässerkreislauf aktiv ist, hängt dagegen maßgeblich von seiner Polarität, Hydrophobizität, Löslichkeit und Dichte ab. Diesen physikochemischen Eigenschaften stehen Sorption, Komplexierung, Metabolisierung und der kolloidale Transport entgegen. In Gebieten hoher Besiedlungsdichte und dementsprechend hohem Trinkwasserbedarf verkürzen sich die Fließstrecken und Aufenthaltszeiten im Grundwasserleiter, sodass die Selbstreinigungskräfte der Umweltkompartimente zur weitgehenden Entfernung von persistenten Substanzen nicht mehr ausreichen. Um zukünftig die ökotoxikologischen Risiken zu verringern, muss mit dem Zulassungsantrag jedes neu entwickelten pharmazeutischen Wirkstoffes eine Umweltverträglichkeitsprüfung mitgeliefert werden, um das Ökotoxizitätspotenzial des Wirkstoffes gegenüber Indikatororganismen darstellen zu können. Damit gilt eine Wirkstoffprüfung erst dann als bestanden, wenn Persistenz, Sorptionsverhalten, Bioakkumulation und Metabolisierbarkeit des Wirkstoffes ein duldbar niedriges, toxisches Potenzial für die Umwelt und den Menschen bei lebenslanger Kontakt ergeben.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein definiertes Beprobungsgebiet im südlichen Rhein-Neckar-Kreis auf Vorkommen und Verbleib von Arzneimittelrückständen ausgesuchter Antipsychotika und Sulfamethoxazol untersucht, um das Kontaminationspotenzial von Kläranlagendirekteinleitungen für die als Vorfluter fungierenden Fließgewässer und die Trinkwasserförderung darzustellen. Im Zeitraum von September 2006 bis Juni 2007 wurden vier Beprobungskampagnen durchgeführt, deren jeweiliger Beprobungsumfang von der Punktquelle aus stetig erweitert bzw. durch wiederholte Probenahme bereits vorhandener Positivbefunde überprüft wurde. In Kampagne IV konnte erstmalig eine Frachtbilanzierung der gesuchten pharmazeutischen Wirkstoffe für die bekannte Punktquelle PZN und das übrige Einzugsgebiet des Abwasser- und Hochwasserschutzverband Wiesloch, der Kläranlage Wiesloch sowie der Vorfluter Leimbach und Hardtbach aufgestellt werden. Neben der Frachtbilanzierung wurden zusätzlich von den Fließgewässern tangierte Wasserschutzgebiete mit den darin befindlichen Wasserwerken des Zweckverband Wasserversorgung Hardtgruppe und der Wasserversorgung Nußloch beprobt, um damit das Kontaminationspotenzial zum einen für die als Vorfluter fungierenden Fließgewässer zum anderen für die Trinkwassergewinnung vor dem Hintergrund der behördlichen Richtwerte lückenlos darzustellen. Des Weiteren wurde das Kontaminationspotenzial aus Regenüberläufen der Mischwasserkanalisation im Verbandsgebiet des Abwasser- und Hochwasserschutzverbands Wiesloch untersucht, um damit evtl. Positivbefunde in den Fließgewässern vor der Direkteinleitungsstelle der Kläranlage Wiesloch erklären zu können.

Für die Durchführung der Analytik wurde eine Multimethode entwickelt, die eine Identifikation und quantitative Bestimmung der gesuchten Wirkstoffe nach Anreicherung durch Festphasenextraktion aus wässrigen Medien mittels HPLC-(ESI)-MS/MS-Gerätekopplung gewährleistete. Die Festphasenextraktionsvolumen lagen zwischen 250 mL und 1000 mL (Abwasser), 2000 mL (Oberflächenwasser) und 3000 mL (Grund- und Trinkwasser).

Die im Psychiatrischen Zentrum Nordbaden (PZN) verabreichten Wirkstoffmengen beliefen sich im Untersuchungszeitraum auf 2,3 kg/a (Perazin), 2,8 kg/a (Chlorprothixen), 0,7 kg/a (Zuclopenthixol), 0,5 kg/a (Haloperidol), 0,3 kg/a (Benperidol), 3,2 kg/a (Pipamperon), 2,4 kg/a (Melperon), 19,8 kg/a (Clozapin), 2,1 kg/a (Olanzapin), 0,2 kg/a (Risperidon) und 2,5 kg/a (Sulfamethoxazol). Daneben wurden die aus Privathaushalten stammenden Arzneimittelfrachten durch gezielte Beprobung innerhalb der Verbandskanäle untersucht, um die kommunale Grundbelastung gegenüber der Punktquelle PZN festzustellen.

Die von der Kläranlage in den Leimbach abgegebenen, hochgerechnete Jahresfrachten lagen bei 82 g/a (Perazin), 73 g/a (Haloperidol), 39 g/a (Benperidol), 91 g/a (Pipamperon), 264 g/a (Melperon), 3459 g/a (Clozapin), 48 g/a (Olanzapin), 16 g/a (Risperidon) und 1815 g/a (Sulfamethoxazol). In den Fließgewässern war aufgrund der in Kampagne IV erstmals beprobten Mündungsgebiete von Leimbach und Hardtbach keine vergleichbare Hochrechnung der in den Rhein abgegebenen Jahresmengen durchführbar. Die auf Stichproben und mittleren Tagesabflüssen basierenden Tagesfrachten beider Fließgewässer lagen bei 16,7 mg/d (Haloperidol), 1,6 mg/d (Benperidol), 31,6 mg/d (Pipamperon), 283,7 mg/d (Melperon), 5312 mg/d (Clozapin), 7,6 mg/d (Olanzapin) und 3684 mg/d (Sulfamethoxazol). Im Trinkwasser wurden die Wirkstoffe Haloperidol, Benperidol, Pipamperon, Melperon, Clozapin und Sulfamethoxazol mit Konzentrationen zwischen 0,2 ng/L und 18,7 ng/L nachgewiesen. Anhand der Untersuchungsergebnisse konnte gezeigt werden, dass die ausgewählten Antipsychotika ebenso wie der Tracer Sulfamethoxazol durch deren Persistenz über Kläranlagenabläufe in die Fließgewässer gelangten und von dort aus in den Grundwasserleiter infiltrierten. In den Trinkwässern der Wasserwerke wurden infolge dessen ähnliche Wirkstoffmuster und vergleichbare Konzentrationsniveaus festgestellt.

Aktuell liegen für Oberflächengewässer und Trinkwasser zwei unterschiedliche Schwellenkonzentrationen für anthropogene Substanzen (auch pharmakologisch aktive) vor. Der behördlichen Richtwert von 0,1 µg/L für Trinkwasser bei lebenslanger Aufnahme durch den Menschen, liegt höher als die aus dem Leitfaden der EMEA stammende Schwellenkonzentration zur ökotoxikologischen Unbedenklichkeit eines anthropogenen Wirkstoffs ohne vollständige Risikobewertung in Fließgewässern von 0,01 µg/L. Vor dem Hintergrund der laufenden Maßnahmen zur Umsetzung der Europäischen EG-WRRL sind in naher Zukunft verbindlich einzuhaltende Grenzwerte gleicher Größenordnung für Arzneimittel zu erwarten. In der vorliegenden Arbeit waren alle untersuchten Kompartimente mit den ausgewählten Wirkstoffen kontaminiert. Im Trinkwasser wurden jedoch weit niedrigere Konzentrationsniveaus gemessen, als es die behördlich tolerierte Richtwertkonzentration der Trinkwasserverordnung erlaubt. Im Vorfluter wurde die Schwellenkonzentration der EMEA von Clozapin und Sulfamethoxazol z. T. überschritten. Diese Überschreitungen der Schwellenkonzentration wird auf große Verabreichungsmengen im Einzugsgebiet, dem ungenügenden Rückhaltevermögen der Kläranlage, der Rücktransformierbarkeit von Metaboliten während der Kanal-

oder Kläranlagenpassage und den geringen Verdünnungseffekt durch den Vorfluter zurückgeführt. Des Weiteren lagen die in den Fließgewässern und dem Trinkwasser nachgewiesenen Konzentrationen weit unterhalb der pharmakologischen Wirkschwellen, weshalb ein toxikologisches Risiko für den Menschen unwahrscheinlich ist. Der Literaturwert für die NOEC von Olanzapin (32,9 µg/L) unterstützt diese Vermutung (Bercu, Parke et al. 2008).

Wie im Großteil bisher veröffentlichter Arbeiten zum Thema Vorkommen und Verbleib von Arzneimittelrückständen, wurden in dieser Arbeit nur pharmazeutische Wirkstoffe ohne deren Metaboliten untersucht. Für weitere Untersuchungen sollten jedoch Metaboliten in die bestehende Methode eingearbeitet werden, um die vermuteten Rücktransformationen bestätigen und das ökotoxikologische Risikopotenzial vollständig bewerten zu können.

Die durchgeführten Expositionsanalyse bildet die Grundlage für eine schnelle Planung und kostengünstige Durchführung weiterer Monitoringuntersuchungen im definierten Beprobungsgebiet, die zur Bewertung von Persistenz und Mobilität weiterer Arzneimittelrückstände im Kläranlagenablauf zukünftig notwendig werden könnten. Des Weiteren wurde durch die Beprobung von Oberflächen, Grund- und Trinkwasser eine Grundlage zur Beurteilung des Kontaminationspotenzials der emittierten Arzneimittelrückstände für die Trinkwasserversorgung geschaffen. Für die Optimierung der Reinigungsleistung, zur Entfernung der untersuchten Arzneimittel, besteht vor der aktuell gültigen Gesetzeslage kein Handlungsbedarf. Alle gesetzlichen Anforderungen werden mit der bestehenden Verfahrenstechnik eingehalten.

7 Literatur

- Abdolvahab-Emminger, H. (2004). Exaplan : das Kompendium der klinischen Medizin. München {[u.a.], Urban & Fischer.
- Adam, D. (2004). Die Infektiologie: mit 444 Tabellen. Berlin {[u.a.], Springer.
- AHW (2007). Haushaltsplan 2007: 1-71.
- Al-Rifai, J. H., C. L. Gabelish, et al. (2007). "Occurrence of pharmaceutically active and non-steroidal estrogenic compounds in three different wastewater recycling schemes in Australia." Chemosphere **69**(5): 803-15.
- Alexy, R. (2003). Antibiotika in der aquatischen Umwelt: Eintrag, Elimination und Wirkung auf Bakterien. Fakultät für Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften. Freiburg, Dissertation an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg.
- Andreozzi, R., R. Marotta, et al. (2002). "Carbamazepine in water: persistence in the environment, ozonation treatment and preliminary assessment on algal toxicity." Water Res **36**(11): 2869-77.
- Andreozzi, R., M. Raffaele, et al. (2003). "Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment." Chemosphere **50**(10): 1319-30.
- Arbeitsgruppe Hydrogeologische Kartierung und Grundwasserbewirtschaftung, M. f. U. (1998). Fortschreibung 1983 - 1998. Stuttgart {[u.a.], Ministerium für Umwelt Baden-Württemberg {[u.a.]}
- Arzneimittelverzeichnis (1998). Rote Liste 1998 : Arzneimittelverzeichnis des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie. Aulendorf, Ed. Cantor.
- Barata, C., D. J. Baird, et al. (2007). "Life-history responses of *Daphnia magna* Straus to binary mixtures of toxic substances: pharmacological versus ecotoxicological modes of action." Aquat Toxicol **84**(4): 439-49.
- Barceló (2007). "Monitoring surface water pollutants." Anal Bioanal Chem **387**: 1423.
- Benkert, O. and H. Hippus (2007). Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie : mit 60 Tabellen. Heidelberg, Springer-Medizin-Verlag.
- Bercu, J. P., N. J. Parke, et al. (2008). "Human health risk assessments for three neuropharmaceutical compounds in surface waters." Regul Toxicol Pharmacol **50**(3): 420-7.
- Berlit, P. (2005). Therapielexikon Neurologie : mit 110 Tabellen. Berlin {[u.a.], Springer.
- Berthold, H. and M. Böhm (2003). Klinikleitfaden Arzneimitteltherapie. München {[u.a.], Urban & Fischer.
- Berthold, S. (2007). Methodenoptimierung zum Nachweis von Psychopharmaka in Kläranlagenzu- und -ablauf mittels LC-MS/MS sowie Anwendung von Advanced Oxidation Processes (AOP). Bachelorarbeit im Fachbereich Chemie an der Universität Duisburg-Essen.
- Betts (2002). "Keeping Drugs out of drinking water." Environ Sci Technol **36**(19): 377A-378A.
- BLAC (1998). Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderer Arzneimittel auf die Umwelt und Trinkwasserversorgung. F. H. H.-B. f. U. u. G.-U. i. A. d. B. L. f. C. (BLAC). Hamburg, Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit.
- BLAC (1999). Arzneimittel in der Umwelt - Konzept für ein Untersuchungsprogramm. F. H. H.-B. f. U. u. G.-U. i. A. d. B. L. f. C. (BLAC). Hamburg, Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit.
- BLAC (2003). Arzneimittel in der Umwelt - Auswertung der Untersuchungsergebnisse. F. H. H.-B. f. U. u. G.-U. i. A. d. B. L. f. C. (BLAC). Hamburg, Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit.
- Bley, J. (2006). "EU- Wasserrahmenrichtlinie - Konzepte und Untersuchungsprogramme zur Umsetzung der WRRL." from <http://www.wrrl.baden-wuerttemberg.de/>.
- Botitsi, E., C. Frosyni, et al. (2007). "Determination of pharmaceuticals from different therapeutic classes in wastewaters by liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry." Anal Bioanal Chem **387**(4): 1317-1327.

- Bramucci, M., H. Kane, et al. (2003). "Bacterial diversity in an industrial wastewater bioreactor." Appl Microbiol Biotechnol **62**(5-6): 594-600.
- Breyer-Pfaff, U. and H. Wachsmuth (2001). "Tertiary N-glucuronides of clozapine and its metabolite desmethylclozapine in patient urine." Drug Metab Dispos **29**(10): 1343-1348.
- Breyer, U. (1971). "Metabolism of the phenothiazine drug perazine by liver and lung microsomes from various species." Biochem Pharmacol **20**(12): 3341-51.
- Brockmeier, S. (2006). Zur Bedeutung von Cytochom-P450-2D6-Polymorphismen für die Arzneitherapie mit Perazin und Haloperidol. Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin. Dissertation an der Freien Universität Berlin.
- Bruchhausen, F. v. and H. Hager (1993). Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis [Medienkombination]. Berlin {[u.a.]}, Springer.
- Budzikiewicz, H. and M. Schäfer (2005). Massenspektrometrie : eine Einführung. Weinheim, Wiley-VCH.
- Caccia, S. (2000). "Biotransformation of post-clozapine antipsychotics: pharmacological implications." Clin Pharmacokinet **38**(5): 393-414.
- Carballa, M., G. Manterola, et al. (2007). "Influence of ozone pre-treatment on sludge anaerobic digestion: removal of pharmaceutical and personal care products." Chemosphere **67**(7): 1444-52.
- Carballa, M., F. Omil, et al. (2004). "Behavior of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plant." Water Res **38**(12): 2918-2926.
- Carballa, M., F. Omil, et al. (2005). "Behaviour of pharmaceuticals and personal care products in a sewage treatment plant of northwest Spain." Water Sci Technol **52**(8): 29-35.
- Castberg, I. and O. Spigset (2005). "Serum concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone after administration of the long-acting injectable form of risperidone: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service." Ther Drug Monit **27**(1): 103-106.
- Castiglioni, S., R. Bagnati, et al. (2006). "Removal of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Italy." Environ Sci Technol **40**(1): 357-363.
- Chiu, C. C., M. L. Lu, et al. (2004). "Heavy smoking, reduced olanzapine levels, and treatment effects: a case report." Ther Drug Monit **26**(5): 579-581.
- Christian, T. (2004). Antibiotika in Oberflächengewässern Nordrhein-Westfalens - Herkunft, Eintrag, Verbleib und Relevanz - Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät. Dissertation an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.
- Christian, T., R. J. Schneider, et al. (2003). "Untersuchung zum Eintrag von Antibiotika in Oberflächengewässern und im landwirtschaftlichen Umfeld." Arbeitstagung 2003 des Regionalverband NRW der Lebensmittelchemischen Gesellschaft, Fachgruppe in der GDCh.
- Clara, M., B. Strenn, et al. (2004). "Carbamazepine as a possible anthropogenic marker in the aquatic environment: investigations on the behaviour of Carbamazepine in wastewater treatment and during groundwater infiltration." Water Res **38**(4): 947-954.
- Daughton, C. G. (2001). Pharmaceuticals and personal care products in the environment : scientific and regulatory issues. Washington, DC, American Chem. Soc.
- Dauderer, M. (2000). "Klinische Toxikologie Giftinformation, Giftnachweis, Vergiftungstherapie."
- Dohmann, M. (2005). Kongress-Beitrag: Investitions- und Betriebskosten von Verfahren zur Elimination gefährlicher Stoffe im Abwasser. Fachtagung der Emscher Genossenschaft: Gefährliche Stoffe und neue Parameter – Einfluss auf die Wasserwirtschaft der Zukunft. Emscher Genossenschaft, Oberhausen (16.03.05): 1-8.
- Eberhardt, G. (1991). Wasser, Quell des Lebens. Dokumentation über die Wasserversorgung der Gemeinde Nußloch. Nußloch, Trinkwasserversorgung Gemeinde Nußloch: 1-42.
- EG-WRRL (2000). RICHTLINIE 2000/60/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 23. Oktober 2000 zur Schaffung eines Ordnungsrahmens für Maßnahmen der Gemeinschaft im Bereich der Wasserpolitik - Wasserrahmenrichtlinie (WRRL), DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DER RAT DER EUROPÄISCHEN UNION.

- Esiobu, N., L. Armenta, et al. (2002). "Antibiotic resistance in soil and water environments." Int J Environ Health Res **12**(2): 133-144.
- Estler, C.-J. and B. Ahlemeyer (2000). Pharmakologie und Toxikologie : Lehrbuch für Studierende der Medizin, Pharmazie und Naturwissenschaften ; mit 305 Tabellen. Stuttgart {[u.a.], Schattauer.
- European Medicines Agency, E. (2006). "GUIDELINE ON THE ENVIRONMENTAL RISK ASSESSMENT OF MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE." EMA.
- Feldmann, D. F. (2005). Modellberechnungen zum Verhalten und Verbleib von Arzneimittelrückständen im Krankenhausabwasser und Beurteilungsmöglichkeiten ihres ökotoxikologischen Gefährdungspotentials. Fakultät III – Prozesswissenschaften. Dissertation an der Technischen Universität Berlin.
- Fent, K., A. A. Weston, et al. (2006). "Ecotoxicology of human pharmaceuticals." Aquat Toxicol **76**: 122 - 159.
- Fenz, R., A. P. Blaschke, et al. (2005). "Monitoring of carbamazepine concentrations in wastewater and groundwater to quantify sewer leakage." Water Sci Technol **52**(5): 205-213.
- Fenz, R., A. P. Blaschke, et al. (2005). "Quantification of sewer exfiltration using the anti-epileptic drug carbamazepine as marker species for wastewater." Water Sci Technol **52**(9): 209-217.
- Ferrari, B., R. Mons, et al. (2004). "Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment?" Environ Toxicol Chem **23**(5): 1344-1354.
- Forth, W. (2001). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie : für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie, Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker. München {[u.a.], Urban und Fischer.
- Frimmel, F. H., Berliner Kolloquium, et al. (2006). Heil-Lasten : Arzneimittelrückstände in Gewässern. Berlin {[u.a.], Springer.
- Frölich, J. C. (2006). Praktische Arzneitherapie : mit 93 Tabellen. Berlin {[u.a.], Springer.
- Gervasini, G., S. Vizcaino, et al. (2003). "Applicability of an Assay for Routine Monitoring of Highly Variable Concentrations of Olanzapine Based on HPLC with Mass Spectrometric Detection." Clinical Chemistry **49**(12): 2088-2091.
- Glue, P. and C. Banfield (1996). "Psychiatry, Psychopharmacology and P-450s." Human Psychopharmacology **11**: 97-114.
- Göbel, A., C. S. McArdell, et al. (2007). "Fate of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in different wastewater treatment technologies." Sci Total Environ **372**(2-3): 361-371.
- Göbel, A., A. Thomsen, et al. (2005). "Occurrence and sorption behavior of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in activated sludge treatment." Environ Sci Technol **39**(11): 3981-3989.
- Gomez, M. J., M. J. Martinez Bueno, et al. (2007). "Pilot survey monitoring pharmaceuticals and related compounds in a sewage treatment plant located on the Mediterranean coast." Chemosphere **66**(6): 993-1002.
- Guardabassi, L., A. Petersen, et al. (1998). "Antibiotic resistance in Acinetobacter spp. isolated from sewers receiving waste effluent from a hospital and a pharmaceutical plant." Appl Environ Microbiol **64**(9): 3499-3502.
- Guttek, U. and K. M. Rentsch (2003). "Therapeutic drug monitoring of 13 antidepressant and five neuroleptic drugs in serum with liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry." Clin Chem Lab Med **41**(12): 1571-1579.
- Hager, H., G. Frerichs, et al. (1991). Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis für Apotheker, Ärzte, Drogisten und Medizinbeamte. Berlin, Springer.
- Hansen, B. B. and S. H. Hansen (1994). "Determination of zuclopenthixol and its main N-dealkylated metabolite in biological fluids using high-performance liquid chromatography with post-column photochemical derivatization and fluorescence detection." J Chromatogr B Biomed Appl **658**(2): 319-25.
- Hartung, B. (2005). Cochrane Metaanalysen über die Antipsychotika Benperidol, Perazin und Perphenazin bei der Behandlung schizophrener Psychosen. Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Technischen Universität München Klinikum rechts der Isar. Dissertation an der Technischen Universität München.
- Heberer, T. (1998). "Occurrence and Distribution of Organic Contaminants in the Aquatic System in Berlin. Part I: Drug Residues and other Polar Contaminants in Berlin Surface and Groundwater." Acta hydrochim. hydrobiol. **26**(5): 272 – 278.
- Heberer, T. (2002). "Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data." Toxicol Lett **131**(1-2): 5-17.

- Heberer, T. (2002). "Production of Drinking Water from Highly Contaminated Surface Waters: Removal of Organic, Inorganic, and Microbial Contaminants Applying Mobile Membrane Filtration Units." Acta hydrochim. hydrobiol. **30**(1): 24–33.
- Heberer, T. and D. Feldmann (2005). "Contribution of effluents from hospitals and private households to the total loads of diclofenac and carbamazepine in municipal sewage effluents--modeling versus measurements." J Hazard Mater **122**(3): 211-8.
- Heberer, T., K. Reddersen, et al. (2002). "From municipal sewage to drinking water: fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment in urban areas." Water Sci Technol **46**(3): 81-88.
- Hecker, M., C. R. Tyler, et al. (2002). "Plasma biomarkers in fish provide evidence for endocrine modulation in the Elbe River, Germany." Environ Sci Technol **36**(11): 2311-2321.
- Hennion, M. C. (1999). "Solid-phase extraction: method development, sorbents, and coupling with liquid chromatography." J Chromatogr A **856**(1-2): 3-54.
- Higashi, Y., M. Kitahara, et al. (2006). "Simultaneous analysis of haloperidol, its three metabolites and two other butyrophenone-type neuroleptics by high performance liquid chromatography with dual ultraviolet detection." Biomed Chromatogr **20**(2): 166-172.
- Hilton, M. J. and K. V. Thomas (2003). "Determination of selected human pharmaceutical compounds in effluent and surface water samples by high-performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry." J Chromatogr A **1015**(1-2): 129-141.
- Huber, M. M., A. Gobel, et al. (2005). "Oxidation of pharmaceuticals during ozonation of municipal wastewater effluents: a pilot study." Environ Sci Technol **39**(11): 4290-4299.
- Hunnius, C. and H. P. T. Ammon (2004). Hunnius pharmazeutisches Wörterbuch. Berlin {[u.a.], de Gruyter.
- ISA&IWW (2008). Senkung des Anteils organischer Spurenstoffe in der Ruhr durch zusätzliche Behandlungsstufen auf kommunalen Kläranlagen - Gütebetrachtungen und Kostenbetrachtungen. J. e. M. Pinnekamp, W. Mülheim an der Ruhr.
- Joss, A., E. Keller, et al. (2005). "Removal of pharmaceuticals and fragrances in biological wastewater treatment." Water Res **39**(14): 3139-3152.
- Joss, A., S. Zabczynski, et al. (2006). "Biological degradation of pharmaceuticals in municipal wastewater treatment: proposing a classification scheme." Water Res **40**(8): 1686-1696.
- Kalgutkar, A. S., T. J. Taylor, et al. (2003). "Assessment of the contributions of CYP3A4 and CYP3A5 in the metabolism of the antipsychotic agent haloperidol to its potentially neurotoxic pyridinium metabolite and effect of antidepressants on the bioactivation pathway." Drug Metab Dispos **31**(3): 243-249.
- Kanda, R., P. Griffin, et al. (2003). "Pharmaceutical and personal care products in sewage treatment works." J Environ Monit **5**(5): 823-830.
- Kassahun, K., E. Mattiuz, et al. (1998). "Olanzapine 10-N-glucuronide. A tertiary N-glucuronide unique to humans." Drug Metab Dispos **26**(9): 848-855.
- Kassahun, K., E. Mattiuz, et al. (1997). "Disposition and biotransformation of the antipsychotic agent olanzapine in humans." Drug Metab Dispos **25**(1): 81-93.
- Katsumata, H., S. Kaneco, et al. (2006). "Degradation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins in aqueous solution by Fe(II)/H₂O₂/UV system." Chemosphere **63**(4): 592-599.
- Kim, S. D., J. Cho, et al. (2007). "Occurrence and removal of pharmaceuticals and endocrine disruptors in South Korean surface, drinking, and waste waters." Water Res **41**(5): 1013-1021.
- Klein, J. and L. Alder (2003). "Applicability of gradient liquid chromatography with tandem mass spectrometry to the simultaneous screening for about 100 pesticides in crops." JAOAC Int **86**(5): 1015-1037.
- Kloepfer, A., R. Gnirss, et al. (2004). "Occurrence of benzothiazoles in municipal wastewater and their fate in biological treatment." Water Sci Technol **50**(5): 203-208.
- Kosjek, T., E. Heath, et al. (2007). "Removal of pharmaceutical residues in a pilot wastewater treatment plant." Anal Bioanal Chem **387**(4): 1379-1387.
- Kowoll, K. (2006). Körpergewicht und Serumtransaminasen im Verlauf von Behandlungen mit Olanzapin. Medizinische Fakultät der Eberhard Karls Universität zu Tübingen. Dissertation an der Eberhard Karls Universität Tübingen.

- Kratzsch, C., O. Tenberken, et al. (2004). "Screening, library-assisted identification and validated quantification of 23 benzodiazepines, flumazenil, zaleplone, zolpidem and zopiclone in plasma by liquid chromatography/mass spectrometry with atmospheric pressure chemical ionization." J Mass Spectrom **39**(8): 856-872.
- Kreuzinger, N., M. Clara, et al. (2004). "Investigation on the behaviour of selected pharmaceuticals in the groundwater after infiltration of treated wastewater." Water Sci Technol **50**(2): 221-228.
- Kromidas, S. (1999). Validierung in der Analytik. Weinheim {[u.a.], Wiley-VCH.
- Kubat, R. (1998). "Geochemische Untersuchungen an Sielhäuten, Schlämmen, Schwebstoffen und Abwasser im Einzugsgebiet der Kläranlage des Abwasserverbandes Leimbach-Angelbach, Wiesloch." Heidelberger Beiträge zur Umwelt-Geochemie Band 11.
- Kudo, S. and T. Ishizaki (1999). "Pharmacokinetics of haloperidol: an update." Clin Pharmacokinet **37**(6): 435-56.
- Kümmerer, K. (2004). "Resistance in the environment." J Antimicrob Chemother **54**(2): 311-320.
- Kümmerer, K. (2006). Kongress-Beitrag: Bedeutung von Kliniken als Quellen des Eintrags in die Umwelt. Arzneimittel - Spurenschadstoffe im Wasserkreislauf und Boden. U. Baden-Württemberg. Stuttgart, Umweltministerium Baden-Württemberg: 20-30.
- Lammerting, D. (2002). Clozapin in der Gerontopsychiatrie - Retrospektive Studie zu 68 antipsychotisch behandelten älteren Patienten. Medizinische Fakultät der Ruhr-Universität Bochum. Dissertation an der Ruhr-Universität Bochum.
- Larsen, T. A., J. Lienert, et al. (2004). "How to avoid pharmaceuticals in the aquatic environment." J Biotechnol **113**(1-3): 295-304.
- Lertratanangkoon, K. and M. G. Horning (1982). "Metabolism of carbamazepine." Drug Metab Dispos **10**(1): 1-10.
- Lindqvist, N., T. Tuhkanen, et al. (2005). "Occurrence of acidic pharmaceuticals in raw and treated sewages and in receiving waters." Water Res **39**(11): 2219-2228.
- Liska, I. (2000). "Fifty years of solid-phase extraction in water analysis--historical development and overview." J Chromatogr A **885**(1-2): 3-16.
- Lüllmann, H. and K. Mohr (1999). Pharmakologie und Toxikologie : Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen. Stuttgart {[u.a.], Thieme.
- Luo, H., G. McKay, et al. (1994). "Identification of clozapine N(+)-glucuronide in the urine of patients treated with clozapine using electrospray mass spectrometry." Biol Mass Spectrom **23**(3): 147-148.
- Mallet, C. R., J. R. Mazzeo, et al. (2001). "Evaluation of several solid phase extraction liquid chromatography/tandem mass spectrometry on-line configurations for high-throughput analysis of acidic and basic drugs in rat plasma." Rapid Commun Mass Spectrom **15**(13): 1075-1083.
- Mannens, G., M. L. Huang, et al. (1993). "Absorption, metabolism, and excretion of risperidone in humans." Drug Metab Dispos **21**(6): 1134-1141.
- Maurer, H. H. and F. T. Peters (2005). "Toward high-throughput drug screening using mass spectrometry." Ther Drug Monit **27**(6): 686-688.
- McArdell, C. (2006). Kongress-Beitrag: Eintragungspfade und festgestellte Stoffe in Wasser und Boden. Arzneimittel - Spurenschadstoffe im Wasserkreislauf und Boden. U. Baden-Württemberg. Stuttgart, Umweltministerium Baden-Württemberg: S. 9-19.
- McDowell, D. C., M. M. Huber, et al. (2005). "Ozonation of carbamazepine in drinking water: identification and kinetic study of major oxidation products." Environ Sci Technol **39**(20): 8014-8022.
- Mercolini, L., M. Grillo, et al. (2007). "Simultaneous analysis of classical neuroleptics, atypical antipsychotics and their metabolites in human plasma." Anal Bioanal Chem **388**(1): 235-243.
- Meuldermans, W., J. Hendrickx, et al. (1994). "The metabolism and excretion of risperidone after oral administration in rats and dogs." Drug Metab Dispos **22**(1): 129-138.
- Mihara, K., T. Kondo, et al. (2003). "Effects of various CYP2D6 genotypes on the steady-state plasma concentrations of risperidone and its active metabolite, 9-hydroxyrisperidone, in Japanese patients with schizophrenia." Ther Drug Monit **25**(3): 287-293.

- Mutschler, E. (2001). Mutschler Arzneimittelwirkungen : Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie ; mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie ; 272 Tabellen. Stuttgart, Wiss. Verl.-Ges.
- Paxeus, N. (2004). "Removal of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), gemfibrozil, carbamazepine, beta-blockers, trimethoprim and triclosan in conventional wastewater treatment plants in five EU countries and their discharge to the aquatic environment." Water Sci Technol **50**(5): 253-260.
- Phenomenex. (2008). "Polymeric Sorbents for Sample Preparation." Strata X Brochure Retrieved 18.02.2008, 2008, from <http://www.phenomenex.com/WorkArea/showcontent.aspx?id=11079>.
- Pichon, V. (2000). "Solid-phase extraction for multiresidue analysis of organic contaminants in water." J Chromatogr A **885**(1-2): 195-215.
- Pirmohamed, M., D. Williams, et al. (1995). "Metabolism and Bioactivation of Clozapine by Human Liver in Vitro." J. Pharmacol. Exp. Ther. **272**(3): 984-990.
- PZN (2007). Geschäftsbericht 2006-2007: 1-19.
- Ratiopharm (2006). Fachinformation Cotrim-ratiopharm®, Ratiopharm GmbH: 1-9.
- Rechenberg, B. (2006). Kongress-Beitrag: Umweltsicherheit von Pharmaka im Rahmen der Sicherheitsprüfung beim Menschen und der Umwelt. Arzneimittel - Spurenschadstoffe im Wasserkreislauf und Boden. U. Baden-Württemberg. Stuttgart, Umweltministerium Baden-Württemberg: 54-63.
- Reddersen, K. (2004). Das Verhalten von Arzneimittelrückständen im Wasserkreislauf Berlins. Fakultät III - Prozesswissenschaften der Technischen Universität Berlin. Dissertation an der Technischen Universität Berlin.
- Roberts, P. H. and K. V. Thomas (2006). "The occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters of the lower Tyne catchment." Sci Total Environ **356**(1-3): 143-153.
- Roth, H. J. and H. Fenner (1994). Arzneistoffe : Struktur - Bioreaktivität - wirkungsbezogene Eigenschaften. Stuttgart {[u.a.], Thieme.
- Sacher, F., F. T. Lange, et al. (2001). "Pharmaceuticals in groundwaters analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Wurttemberg, Germany." J Chromatogr A **938**(1-2): 199-210.
- Sakai, M. (2006). "Acute toxic tests of rainwater samples using Daphnia magna." Ecotoxicol Environ Saf **64**(2): 215-220.
- Sayder, B., S. Kabasci, et al. (2008). "Behandlung hochbelasteter Klinikabwasser-Teilströme: Entwicklung eines oxidativen Verfahrens vom Labormaßstab zur Demonstrationsanlage." Wasser Abwasser **149**(7 - 8): 576-583.
- Schaber, G., G. Wiatr, et al. (2001). "Isolation and identification of clozapine metabolites in patient urine." Drug Metab Dispos **29**(6): 923-931.
- Schaller, H. (2004). Troubleshooting in der Chromatographie, Lösungsansätze zu Fehlerfindungsstrategien. NOVIA Analytiker-Tage. Mannheim: 1-13.
- Scheytt, T. (2005). Eintrag abwasserbürtiger Arzneimittelwirkstoffe in das Grundwasser. 1. Kölner Wasser- und Abwassertage. Köln. **1**: S. 120-135.
- Scheytt, T. J., P. Mersmann, et al. (2006). "Mobility of pharmaceuticals carbamazepine, diclofenac, ibuprofen, and propyphenazone in miscible-displacement experiments." J Contam Hydrol **83**(1-2): 53-69.
- Schley, J., E. Riedel, et al. (1981). "[Metabolism and excretion of the neuroleptic drug perazine in healthy volunteers]." Int Pharmacopsychiatry **16**(4): 201-211.
- Schmidt, R. (2006). LC-MS/MS-Analyse von Eicosanoiden. Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main. Dissertation an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main.
- Schneider, D. (1998). Arzneimittelkompendium für die praxisorientierte Pharmakotherapie : mit pharmakologisch-tabellarischen Übersichten. Berlin {[u.a.], Springer.
- Schneider, D. and F. Richling. (2006). "Checkliste Arzneimittel A-Z 585 Wirkstoffprofile." 4. überarb. und erw. Aufl..
- Schwabe, U. and D. Paffrath (2006). Arzneiverordnungs-Report 2005 Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin {[u.a.], Springer.

- Skogh, E., M. Reis, et al. (2002). "Therapeutic drug monitoring data on olanzapine and its N-demethyl metabolite in the naturalistic clinical setting." Ther Drug Monit **24**(4): 518-526.
- Soliman, M. A., J. A. Pedersen, et al. (2007). "Human pharmaceuticals, antioxidants, and plasticizers in wastewater treatment plant and water reclamation plant effluents." Water Environ Res **79**(2): 156-167.
- SRU (2007). Arzneimittel in der Umwelt. H.-J. e. a. Koch. Berlin, Sachverständigenrat für Umweltfragen. Beitrag Nr. 12.
- Stackelberg, P. E., E. T. Furlong, et al. (2004). "Persistence of pharmaceutical compounds and other organic wastewater contaminants in a conventional drinking-water-treatment plant." Sci Total Environ **329**(1-3): 99-113.
- Stolker, A. A., W. Niesing, et al. (2004). "Liquid chromatography with triple-quadrupole or quadrupole-time of flight mass spectrometry for screening and confirmation of residues of pharmaceuticals in water." Anal Bioanal Chem **378**(4): 955-963.
- Strenn, B., M. Clara, et al. (2004). "Carbamazepine, diclofenac, ibuprofen and bezafibrate--investigations on the behaviour of selected pharmaceuticals during wastewater treatment." Water Sci Technol **50**(5): 269-276.
- Sumpter, J. P. and S. Jobling (1995). "Vitellogenesis as a biomarker for estrogenic contamination of the aquatic environment." Environ Health Perspect **103 Suppl 7**: 173-178.
- Ternes, T. (2007). "The occurrence of micropollutants in the aquatic environment: a new challenge for water management." Water Sci Technol **55**(12): 327-332.
- Ternes, T., M. Bonerz, et al. (2001). "Determination of neutral pharmaceuticals in wastewater and rivers by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry." J Chromatogr A **938**(1-2): 175-185.
- Ternes, T., Joss, A., Siegrist, H. (2005). Arzneimittel im Wasserkreislauf - Neueste Erkenntnisse. 1. Kölner Wasser- und Abwassertage. Köln. **1**: S. 1-35.
- Ternes, T. A. (2000). "Abbau und Verhalten von Pharmaka in aquatischen Systemen." Schriftenreihe Wasserforschung - Chemische Stressfaktoren in aquatischen Systemen(6): 23-33.
- Ternes, T. A., M. Bonerz, et al. (2005). "Determination of pharmaceuticals, iodinated contrast media and musk fragrances in sludge by LC/tandem MS and GC/MS." J Chromatogr A **1067**(1-2): 213-223.
- Ternes, T. A., A. Joss, et al. (2004). "Scrutinizing pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment." Environ Sci Technol **38**(20): 392A-399A.
- Ternes, T. A., J. Stuber, et al. (2003). "Ozonation: a tool for removal of pharmaceuticals, contrast media and musk fragrances from wastewater?" Water Res **37**(8): 1976-1982.
- Tixier, C., H. P. Singer, et al. (2003). "Occurrence and fate of carbamazepine, clofibric acid, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen, and naproxen in surface waters." Environ Sci Technol **37**(6): 1061-1068.
- TrinkwV. (2001). Trinkwasserverordnung. Bundesgesetzblatt Jahrgang 2001, Teil I Nr. 24, ausgegeben zu Bonn am 28. Mai 2001, "Verordnung zur Novellierung der Trinkwasserverordnung vom 21. Mai 2001."
- Tuerk, J., Plöger, J., Kiffmeyer, T.K., Becker, B., Kabaski, S., Schmidt, G.K., Kuss, H.-M. (2005). Oxidative Behandlung von Krankenhausabwasser- Teilströmen zur Eliminierung von Pharmazeutika. 1. Kölner Wasser- und Abwassertage: 328-336.
- Türk, J., J. Plöger, et al. (2004). "Bestimmung des Abbaus von persistenten Pharmazeutika mittels HPLC-MS/MS." CLB Chemie in Labor und Biotechnik **55**(3): 97 - 99.
- UBA (2003). Bewertung der Anwesenheit teil- oder nicht bewertbarer Stoffe im Trinkwasser aus gesundheitlicher Sicht. Empfehlung des Umweltbundesamtes nach Anhörung der Trinkwasserkommission beim Umweltbundesamt. Dessau, Umweltbundesamt **46**: 249-251.
- UBA (2004). Die Wasserrahmenrichtlinie – Neues Fundament für den Gewässerschutz in Europa, Langfassung. R. Öffentlichkeitsarbeit. Dessau, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU).
- UBA (2005). Arzneimittel in der Umwelt -Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie das Umweltbundesamt. F. I. 1.2. Dessau, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) Referat Öffentlichkeitsarbeit.
- UBA (2007). Emissionsminderung für prioritäre und prioritäre gefährliche Stoffe der Wasserrahmenrichtlinie. F. I. 2.2. Dessau, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) Referat Öffentlichkeitsarbeit.

- UBA. (2008). "Chemikalienpolitik und Schadstoffe, REACH, Bewertungskonzepte " [Arzneimittel und Bewertungskonzepte](http://www.umweltbundesamt.de/chemikalien/arzneimittel/bewertungskonzepte.htm), from <http://www.umweltbundesamt.de/chemikalien/arzneimittel/bewertungskonzepte.htm>.
- van der Ven, A. J., M. A. Mantel, et al. (1994). "Formation and elimination of sulphamethoxazole hydroxylamine after oral administration of sulphamethoxazole." *Br J Clin Pharmacol* **38**(2): 147-150.
- van Leeuwen, S. M., B. Blankert, et al. (2005). "Prediction of clozapine metabolism by on-line electrochemistry/liquid chromatography/mass spectrometry." *Anal Bioanal Chem* **382**(3): 742-750.
- Vieno, N., T. Tuhkanen, et al. (2006). "Removal of pharmaceuticals in drinking water treatment: effect of chemical coagulation." *Environ Technol* **27**(2): 183-192.
- Vieno, N. M., T. Tuhkanen, et al. (2006). "Analysis of neutral and basic pharmaceuticals in sewage treatment plants and in recipient rivers using solid phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry detection." *J Chromatogr A* **1134**(1-2): 101-111.
- Vogna, D., R. Marotta, et al. (2004). "Kinetic and chemical assessment of the UV/H₂O₂ treatment of antiepileptic drug carbamazepine." *Chemosphere* **54**(4): 497-505.
- Weinmann, W., C. Muller, et al. (2002). "LC-MS-MS analysis of the neuroleptics clozapine, flupentixol, haloperidol, penfluridol, thioridazine, and zuclopenthixol in hair obtained from psychiatric patients." *J Anal Toxicol* **26**(5): 303-307.
- Wiegel, S., A. Aulinger, et al. (2004). "Pharmaceuticals in the river Elbe and its tributaries." *Chemosphere* **57**(2): 107-26.
- Witte, W. (1998). "Übertragung antibiotikaresistenter Bakterien und ihrer Resistenzgene von fleischliefernden Tieren zum Menschen." *RKI Info* **II**: 13-17.
- Wu, W. Z., W. Li, et al. (2001). "Long-term toxic impact of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the reproduction, sexual differentiation, and development of different life stages of *Gobiocypris rarus* and *Daphnia magna*." *Ecotoxicol Environ Saf* **48**(3): 293-300.
- Zhang, Z. L. and J. L. Zhou (2007). "Simultaneous determination of various pharmaceutical compounds in water by solid-phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry." *J Chromatogr A* **1154**(1-2): 205-213.
- Zuehlke, S., U. Duennbier, et al. (2004). "Determination of polar drug residues in sewage and surface water applying liquid chromatography-tandem mass spectrometry." *Anal Chem* **76**(22): 6548-6554.
- ZWH (2007). Informationsbroschüre, Zweckverband Wasserversorgung Hardtgruppe: S. 1-12.
- Zwiener, C. and F. H. Frimmel (2000). "Oxidative treatment of pharmaceuticals in water." *Water Res* **34**(6): 1881-1885.
- Zwiener, C. and F. H. Frimmel (2004). "LC-MS analysis in the aquatic environment and in water treatment--a critical review. Part I: Instrumentation and general aspects of analysis and detection." *Anal Bioanal Chem* **378**(4): 851-861.

8 Anhang

Das in der Arbeit gezeigte Kartenmaterial bzw. die gezeigten Kartenausschnitte der Regionalkarten wurden aus dem Programm Top 25 Viewer[®] der Geogrid[®] Software-Familie entnommen, und für die jeweilige Situation grafisch aufbereitet.

Die Regionalkarten des Beprobungsgebiets wurden mit dem Programm AutoCAD[®] Architecture 2008 von Autodesk[®] selbständig angefertigt.

8.1 Anhang – A: Kommunale Grundbelastung der Verbandssammler

Die Werte aus der folgenden Tabelle 33 zeigen, dass bereits vor der Indirekteinleitungsstelle des PZN eine Beaufschlagung mit den ausgesuchten Wirkstoffen stattfindet. Die Konzentrationsunterschiede zwischen den Verbandssammlern und dem Kläranlagenzulauf deuten auf eine verstärkte Abgabe im PZN hin. Während die ausgesuchten Antipsychotika also maßgeblich aus dem PZN Nur der Tracer für Abwasserinfiltration Sulfamethoxazol und Clozapin zeigten erhöhte Konzentrationsniveaus gegenüber der übrigen Analstauswahl gerade in den Verbandssammlern der umliegenden Verbandsgemeinden, was auf eine gleich verteilte Vergabesituation innerhalb des Beprobungsgebiets schließen lässt.

Wirkstoff	VBS 1	VBS 2	VBS 3	VBS 4	KLZ	KLA
Probenvolumen zur SPE	1000 mL				500 mL	
Angeschlossenen EWG	7862	13772	9269	8580	57238	57238
Beprobte Verbandsgemeinden	Frauenweiler	Rauenberg	Dielheim	Baiertal	Wieslocher Stadtgebiet	AHW-Verbandsgebiet
Perazin (± 16 %)	< LOQ (3,7)	n.n.	n.n.	< LOQ (1,3)	14,7	n.n.
Chlorprothixen (± 10 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	5,9	n.n.
Zuclopenthixol (± 9 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Haloperidol (± 6 %)	< LOQ (0,6)	0,7	2,4	1,3	14,7	6,9
Benperidol (± 6 %)	n.n.	n.n.	n.n.	< LOQ (0,4)	5,2	5,3
Pipamperon (± 4 %)	< LOQ (0,4)	< LOQ (1,16)	< LOQ (2,5)	< LOQ (1,8)	22,6	7,7
Melperon (± 9 %)	1,2	3,6	6,1	9,0	68,8	50,8
Clozapin (± 9 %)	210	43,3	128	97,7	1084	540
Olanzapin (± 6 %)	6,0	< LOQ (1,0)	3,3	5,9	62,8	3,6
Risperidon (± 12 %)	1,2	9,2	2,1	2,5	12,4	7,6
Sulfamethoxazol (± 11 %)	85,4	24,5	88,1	150	344	332

Tabelle 33: Auswertung der Messergebnisse für die Verbandssammler mit KLZ und KLA [ng/L]

8.2 Anhang – B: Indirekteinleiter PZN

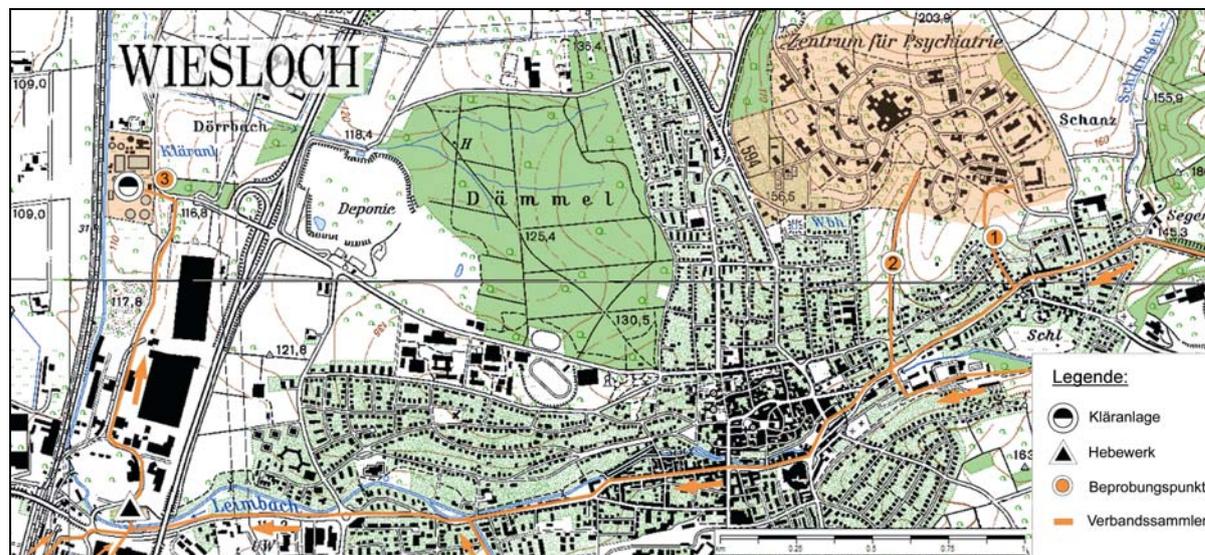


Abbildung 48: Stadtplan Wiesloch mit Beprobungspunkten PZN und Kläranlage Wiesloch

8.2.1 Auswertung der Messergebnisse für das PZN, Kampagne I

Kampagne I	KLZ (3)			PZN Südallee (2)			PZN Hirschstraße (1)		
Probenvolumen zur SPE	250 mL			250 mL			250 mL		
Wirkstoff (RSD)	MW ± SD	Probenmenge	min. / max.	MW ± SD	Probenmenge	min. / max.	MW ± SD	Probenmenge	min. / max.
Perazin (± 16 %)	5,6 ± 2,6	n = 2	3,8 7,5	210 ± 135	n = 5	67,2 366	105 ± 99,9	n = 5	15,5 272
Chlorprothixen (± 10 %)	n.b.			486 ± 136	n = 5	348 692	341 ± 222	n = 5	52,4 622
Zuclopenthixol (± 9 %)	n.b.			269 ± 191	n = 5	76,2 478	131 ± 92,1	n = 5	41,8 254
Haloperidol (± 6 %)	2,8 ± 1,2	n = 5	1,0 4,1	842 ± 415	n = 5	382 1216	549 ± 448	n = 5	199 1332
Benperidol (± 6 %)	1,4 ± 0,9	n = 5	0,6 2,9	237 ± 190	n = 5	31,4 420	106 ± 118	n = 5	13,9 302
Pipamperon (± 4 %)	8,3 ± 4,7	n = 5	3,6 15,3	1107 ± 606	n = 5	314 1746	717 ± 558	n = 5	196 1626
Melperon (± 9 %)	15,6 ± 13,4	n = 5	4,4 38,0	3896 ± 1479	n = 5	2420 6160	2337 ± 1365	n = 5	788 3960
Clozapin (± 9 %)	575 ± 328	n = 5	285 1030	10872 ± 3848	n = 5	6820 17220	7580 ± 4165	n = 5	4340 13740
Olanzapin (± 6 %)	n.b.			165 ± 74,3	n = 5	111 276	130 ± 120	n = 5	26,8 324
Risperidon (± 12 %)	0,7 ± 0,3	n = 5	0,3 1,1	488 ± 300	n = 5	272 1014	144 ± 97,1	n = 5	21,6 232
Sulfamethoxazol (± 11 %)	81,6 ± 91,7	n = 5	10,1 207	910 ± 1252	n = 5	124 3100	538 ± 796	n = 5	5,9 1918

Tabelle 34: Auswertung der Messergebnisse für das PZN, Kampagne I [ng/L]

8.2.2 Auswertung der Messergebnisse für das PZN, Kampagne II

Kampagne II	KLZ (3)			PZN Südallee (2)			PZN Hirschstraße (1)		
Probenvolumen zur SPE	500 mL			500 mL			500 mL		
Wirkstoff (RSD)	MW ± SD	Probenmenge	min. / max.	MW ± SD	Probenmenge	min. / max.	MW ± SD	Probenmenge	min. / max.
Perazin (± 16 %)	5,5 ± 2,6	n = 5	1,7 8,8	455 ± 224	n = 5	131 743	107 ± 95,0	n = 5	9,1 239
Chlorprothixen (± 10 %)	n.b.			333 ± 191	n = 5	131 640	297 ± 193	n = 5	122 609
Zuclopenthixol (± 9 %)	7,1 ± 1,4	n = 2	6,1 8,1	280 ± 184	n = 5	47,0 484	74,7 ± 66,9	n = 5	23,7 171
Haloperidol (± 6 %)	7,3 ± 3,3	n = 5	2,8 11,5	485 ± 204	n = 5	192 759	127 ± 70,2	n = 5	58,2 227
Benperidol (± 6 %)	3,4 ± 2,6	n = 5	1,3 7,7	198 ± 87,1	n = 5	84,6 297	31,4 ± 16,7	n = 5	10,0 48,9
Pipamperon (± 4 %)	10,0 ± 6,3	n = 5	4,9 20,7	588 ± 204	n = 5	309 850	183 ± 70,5	n = 5	103 256
Melperon (± 9 %)	31,4 ± 9,7	n = 5	20,6 44,2	1831 ± 863	n = 5	984 3200	1461 ± 926	n = 5	317 2790
Clozapin (± 9 %)	525 ± 132	n = 5	364 694	6505 ± 1561	n = 5	3864 8040	8642 ± 3468	n = 5	4060 13400
Olanzapin (± 6 %)	5,1 ± 3,4	n = 4	1,4 9,2	1007 ± 523	n = 5	556 1670	1617 ± 1398	n = 5	41,4 3290
Risperidon (± 12 %)	1,9 ± 1,3	n = 2	1,0 2,9	2,3 ± 1,8	n = 4	1,1 5,0	71,7 ± 138	n = 5	2,3 317
Sulfamethoxazol (± 11 %)	140 ± 79,9	n = 5	55,8 266	735 ± 317	n = 5	226 1070	965 ± 667	n = 5	13,7 1900

Tabelle 35: Auswertung der Messergebnisse für das PZN, Kampagne II [ng/L]

8.2.3 Auswertung der Messergebnisse für das PZN, Kampagne III

Kampagne III	KLZ (3)			PZN Südallee (2)			PZN Hirschstraße (1)		
Probenvolumen zur SPE	500 mL			500 mL			500 mL		
Wirkstoff (RSD)	MW ± SD	Probenmenge	min. / max.	MW ± SD	Probenmenge	min. / max.	MW ± SD	Probenmenge	min. / max.
Perazin (± 16 %)	37,5 ± 5,9	n = 5	34,2 48,1	740 ± 330	n = 5	420 1262	1057 ± 605	n = 5	392 1928
Chlorprothixen (± 10 %)	15,6 ± 3,7	n = 5	10,5 19,4	1281 ± 639	n = 5	694 2300	871 ± 219	n = 5	650 1140
Zuclopenthixol (± 9 %)	4,8 ± 3,6	n = 3	1,8 8,8	754 ± 169	n = 5	572 928	167 ± 42,6	n = 4	119 214
Haloperidol (± 6 %)	21,3 ± 10,3	n = 5	14,2 39,4	835 ± 258	n = 5	568 1228	163 ± 73,5	n = 5	85,2 270
Benperidol (± 6 %)	3,8 ± 0,7	n = 5	3,0 4,9	252 ± 52,8	n = 5	206 328	33,2 ± 12,1	n = 5	20,8 48,4
Pipamperon (± 4 %)	30,8 ± 7,2	n = 5	23,5 38,8	1084 ± 319	n = 5	886 1648	215 ± 76,7	n = 5	93,6 300
Melperon (± 9 %)	28,3 ± 12,8	n = 5	16,3 44,8	1626 ± 386	n = 5	1170 2000	1179 ± 202	n = 5	868 1392
Clozapin (± 9 %)	454 ± 160	n = 5	203 601	5668 ± 1825	n = 5	4220 8560	8376 ± 3727	n = 5	5980 14900
Olanzapin (± 6 %)	25,6 ± 9,8	n = 5	17,3 42,0	670 ± 146	n = 5	474 862	2486 ± 777	n = 5	1730 3780
Risperidon (± 12 %)	2,8 ± 4,2	n = 5	0,6 10,3	274 ± 95,2	n = 5	180 400	287 ± 143	n = 5	96,0 436
Sulfamethoxazol (± 11 %)	68,2 ± 31,7	n = 5	22,8 110	459 ± 491	n = 5	47,4 1312	710 ± 550	n = 5	206 1432

Tabelle 36: Auswertung der Messergebnisse für das PZN, Kampagne III [ng/L]

8.2.4 Auswertung der Messergebnisse für das PZN, Kampagne IV

Kampagne IV	KLZ (3)			PZN Südallee (2)			PZN Hirschstraße (1)		
Probenvolumen zur SPE	500 mL			500 mL			500 mL		
Wirkstoff (RSD)	MW ± SD	Probenmenge	min. / max.	MW ± SD	Probenmenge	min. / max.	MW ± SD	Probenmenge	min. / max.
Perazin (± 16 %)	6,6 ± 2,8	n = 6	4,0 10,8	235 ± 113	n = 7	95,2 424	872 ± 686	n = 7	49,6 1984
Chlorprothixen (± 10 %)	n.b.			462 ± 442	n = 6	14,0 1128	182 ± 180	n = 7	16,0 458
Zuclopenthixol (± 9 %)	n.b.			76,8 ± 46,2	n = 6	165 31,2	18,4 ± 8,5	n = 7	6,8 31,4
Haloperidol (± 6 %)	5,9 ± 3,4	n = 7	0,7 12,6	753 ± 202	n = 7	442 1016	220 ± 140	n = 7	114 503
Benperidol (± 6 %)	2,5 ± 1,8	n = 6	1,0 5,5	503 ± 135	n = 7	354 723	97 ± 44,9	n = 7	43,0 174
Pipamperon (± 4 %)	7,7 ± 2,7	n = 6	4,6 12,1	1596 ± 719	n = 7	626 2736	272 ± 160	n = 7	134 601
Melperon (± 9 %)	25,2 ± 14,3	n = 7	10,3 41,1	1822 ± 411	n = 7	1488 2600	1389 ± 683	n = 7	800 2472
Clozapin (± 9 %)	655 ± 184,7	n = 7	336 920	9989 ± 1705	n = 7	8480 12800	7785 ± 2050	n = 7	5280 10880
Olanzapin (± 6 %)	7,8 ± 9,1	n = 4	2,2 21,4	1721 ± 490	n = 7	1056 2424	1947 ± 989	n = 7	422 3768
Risperidon (± 12 %)	2,1 ± 1,5	n = 3	1,5 3,4	137 ± 105	n = 7	8,8 329	178 ± 97,9	n = 7	29,3 287
Sulfamethoxazol (± 11 %)	320 ± 162	n = 7	81,6 478	1871 ± 1504	n = 7	670 5048	2385 ± 2286	n = 7	406 6656

Tabelle 37: Auswertung der Messergebnisse für das PZN, Kampagne IV [ng/L]

8.3 Anhang – C: Kläranlage Wiesloch

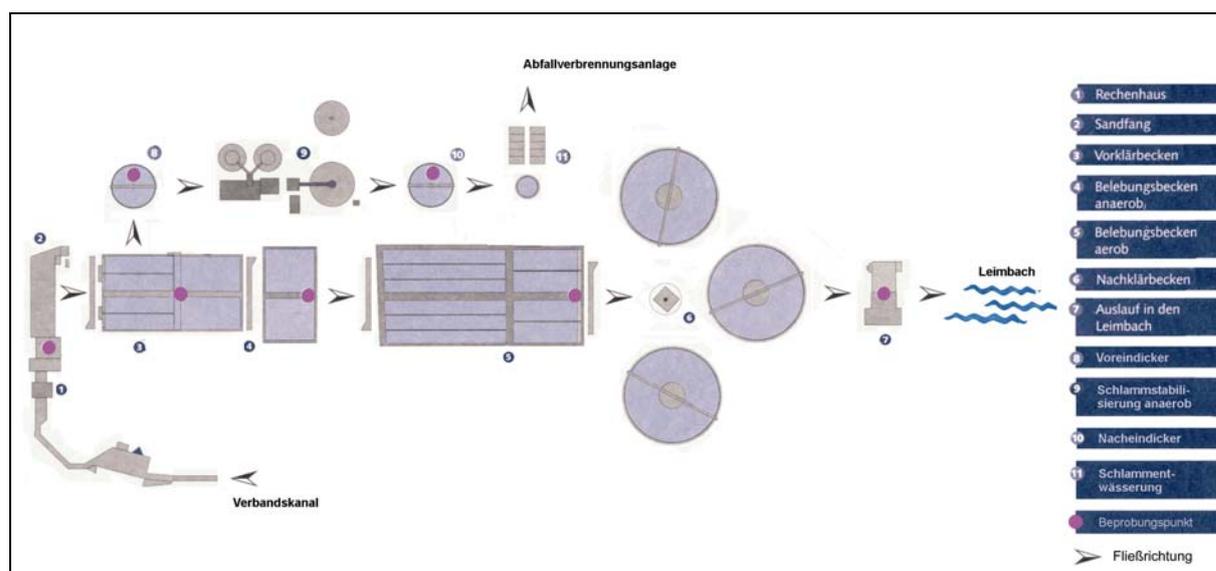


Abbildung 49: Fließschema Kläranlage Wiesloch mit den installierten Messstellen

8.3.1 Auswertung der Messergebnisse für die Kläranlage Wiesloch, Kampagne I

Kampagne I	KLZ			KLZB			KLEN			KLA			KLVE			KLNE		
Probenvolumen zur SPE	250 mL			250 mL			250 mL			250 mL			250 mL			250 mL		
Wirkstoff (RSD)	MW ± SD	Probenmenge	min. / max.	MW ± SD	Probenmenge	min. / max.	MW ± SD	Probenmenge	min. / max.	MW ± SD	Probenmenge	min. / max.	MW ± SD	Probenmenge	min. / max.	MW ± SD	Probenmenge	min. / max.
Perazin (± 15 %)	5,6 ± 2,6	n = 2	3,8 7,5	< LOQ (2,7 ± 1,4)	n = 4	1,1 4,2	4,1 ± 5,6	n = 3	0,8 10,6	n.b.			< LOQ (2,4 ± 1,0)	n = 4	3,8 1,7	7,2 ± 4,0	n = 3	11,0 1,3
Chlorprothixen (± 6 %)	n.b.			n.b.			n.b.			n.b.			n.b.			n.b.		
Zuclopenthixol (± 15 %)	n.b.			n.b.			n.b.			n.b.			n.b.			n.b.		
Haloperidol (± 5 %)	2,8 ± 1,2	n = 5	1,0 4,1	1,3 ± 0,4	n = 5	0,9 1,8	5,2 ± 4,6	n = 5	1,3 12,9	2,3 ± 0,6	n = 5	1,3 3,0	3,2 ± 1,2	n = 5	5,1 1,9	3,7 ± 1,5	n = 5	6,3 2,6
Benperidol (± 6 %)	1,4 ± 0,9	n = 5	0,6 2,9	< LOQ (0,6 ± 0,2)	n = 5	0,5 0,8	1,8 ± 0,5	n = 4	1,3 2,4	2,5 ± 0,8	n = 5	1,8 3,8	1,1 ± 0,5	n = 4	1,5 0,4	1,9 ± 1,0	n = 4	3,3 1,0
Pipamperon (± 7 %)	8,3 ± 4,7	n = 5	3,57 15,3	5,6 ± 2,5	n = 5	1,7 8,1	16,8 ± 9,0	n = 5	2,7 27,2	8,3 ± 3,0	n = 5	5,3 12,7	8,5 ± 5,6	n = 5	17,8 3,0	13,2 ± 2,2	n = 5	15,4 9,7
Melperon (± 8 %)	15,6 ± 13,4	n = 5	4,4 38,0	6,0 ± 3,8	n = 5	1,6 10,9	19,0 ± 10,4	n = 5	10, 34,8	25,5 ± 6,7	n = 5	18,2 32,9	17,7 ± 15,3	n = 5	40,9 3,1	20,9 ± 5,2	n = 5	28,5 14,9
Clozapin (± 9 %)	575 ± 328	n = 5	285 1030	365 ± 184	n = 5	79,6 548	517 ± 288	n = 5	247 928	293 ± 68,6	n = 5	230 407	480 ± 243	n = 5	810 236	625 ± 211	n = 5	938 366
Olanzapin (± 4 %)	n.b.			n.b.			n.b.			n.b.			n.b.			n.b.		
Risperidon (± 11 %)	< LOQ (0,7 ± 0,3)	n = 5	0,3 1,1	< LOQ (0,5 ± 0,2)	n = 5	0,3 0,7	< LOQ (0,5 ± 0,2)	n = 5	0,2 0,7	< LOQ (0,7 ± 0,2)	n = 5	0,6 1,0	< LOQ (0,5 ± 0,2)	n = 5	0,8 0,2	< LOQ (0,6 ± 0,6)	n = 3	1,3 0,2
Sulfamethoxazol (± 15 %)	81,6 ± 91,7	n = 5	10,1 207	25,0 ± 33,6	n = 5	2,6 83,0	93,1 ± 55,8	n = 5	35,4 184	127 ± 19,3	n = 5	99,6 143	102 ± 67,0	n = 5	183 24,4	3,9 ± 3,4	n = 2	6,3 1,4

Tabelle 38: Auswertung der Messergebnisse innerhalb der Kläranlage Wiesloch, Kampagne I [ng/L]

8.3.2 Auswertung der Messergebnisse für die Kläranlage Wiesloch, Kampagne II

Kampagne II	KLZ			KLZB			KLED			KLEN			KLA			KLVE			KLNE		
Probenvolumen zur SPE	500 mL			1000 mL			1000 mL			1000 mL			1000 mL			500 mL			500 mL		
Wirkstoff (RSD)	MW ± SD	Proben- menge	min. / max.	MW ± SD	Proben- menge	min. / max.	MW ± SD	Proben- menge	min. / max.	MW ± SD	Proben- menge	min. / max.	MW ± SD	Proben- menge	min. / max.	MW ± SD	Proben- menge	min. / max.	MW ± SD	Proben- menge	min. / max.
Perazin (± 15 %)	5,5 ± 2,6	n = 5	1,7 8,8	< LOQ (2,5 ± 1,2)	n = 5	1,3 4,5	17,4 ± 26,7	n = 5	1,5 48,2	< LOQ (1,5 ± 0,3)	n = 3	1,6 1,9	< LOQ (0,8 ± 0,4)	n = 4	0,4 1,3	< LOQ (2,4 ± 2,3)	n = 5	1,2 6,5	9,9 ± 10,8	n = 5	2,6 28,9
Chlorprothixen (± 6 %)	n.b.			< LOQ (3,5 ± 0,4)	n = 2	3,3 3,8	n.b.			n.b.			n.b.			13,4 ± 13,9	n = 3	2,2 33,1	92,3 ± 25,2	n = 5	64,2 128
Zuclopenthixol (± 15 %)	< LOQ (7,1 ± 1,4)	n = 2	6,1 8,1	n.b.			n.b.			< LOQ (5,1 ± 0,4)	n = 3	4,9 5,6	n.b.			n.b.			n.b.		
Haloperidol (± 5 %)	7,3 ± 3,3	n = 5	2,8 11,5	5,1 ± 1,7	n = 5	3,4 7,1	9,9 ± 15,9	n = 5	1,8 38,2	5,6 ± 2,6	n = 5	2,0 8,6	8,4 ± 3,4	n = 5	3,6 11,8	1,5 ± 0,4	n = 5	1,1 2,1	3,0 ± 1,0	n = 5	1,8 4,1
Benperidol (± 6 %)	3,4 ± 2,6	n = 5	1,3 7,7	2,8 ± 1,1	n = 5	1,9 4,2	4,8 ± 6,5	n = 5	1,4 16,4	4,3 ± 2,6	n = 5	2,3 7,9	5,8 ± 2,5	n = 5	4,1 10,2	1,0 ± 0,4	n = 5	0,7 1,7	5,7 ± 5,0	n = 5	2,8 14,6
Pipamperon (± 7 %)	10,0 ± 6,3	n = 5	4,9 20,7	12,4 ± 5,0	n = 5	7,3 18,0	18,5 ± 31,5	n = 5	3,3 74,8	6,1 ± 2,2	n = 5	3,3 8,5	9,4 ± 1,8	n = 5	6,9 11,8	2,6 ± 0,7	n = 5	1,7 3,4	7,1 ± 1,2	n = 5	5,8 8,4
Melperon (± 8 %)	31,4 ± 9,7	n = 5	20,6 44,2	9,9 ± 4,4	n = 5	3,8 15,7	32,9 ± 41,6	n = 5	5,1 105	19,0 ± 3,8	n = 5	14,3 23,0	17,3 ± 3,7	n = 5	11,9 22,2	8,0 ± 4,8	n = 5	3,6 15,6	17,5 ± 17,8	n = 5	8,8 49,4
Clozapin (± 9 %)	525 ± 132	n = 5	364 694	443 ± 80,8	n = 5	370 570	488 ± 244	n = 5	306 908	588 ± 81,0	n = 5	506 690	362 ± 76,3	n = 5	267 455	172 ± 29,3	n = 5	133 208	541 ± 243	n = 5	310 953
Olanzapin (± 4 %)	5,1 ± 3,4	n = 4	1,4 9,2	3,4 ± 3,9	n = 3	1,1 7,9	5,8 ± 8,4	n = 4	0,9 18,3	n.b.			< LOQ (0,6 ± 0,1)	n = 4	0,4 0,7	n.b.			2,7 ± 2,6	n = 2	0,9 4,6
Risperidon (± 11 %)	1,9 ± 1,3	n = 2	1,0 2,9	2,5 ± 1,9	n = 5	1,3 5,7	2,4 ± 1,0	n = 5	1,1 3,9	8,0 ± 3,5	n = 5	2,1 11,0	4,1 ± 1,1	n = 5	2,4 5,2	< LOQ (1,1 ± 0,8)	n = 3	0,4 2,0	3,4 ± 3,6	n = 5	0,9 9,7
Sulfamethoxazol (± 15 %)	140 ± 79,9	n = 5	55,8 266	55,8 ± 144	n = 5	45,4 78,0	59,7 ± 40,3	n = 5	21,4 123	59,6 ± 18,7	n = 5	32,6 81,8	59,4 ± 41,0	n = 5	10,8 124	1,4 ± 0,6	n = 2	0,6 1,4	17,5 ± 29,1	n = 4	1,2 61,0

Tabelle 39: Auswertung der Messergebnisse innerhalb der Kläranlage Wiesloch, Kampagne II [ng/L]

8.3.3 Auswertung der Messergebnisse für die Kläranlage Wiesloch, Kampagne III

Kampagne III	KLZ			KLZB			KLED			KLEN			KLA			KLVE			KLNE		
Probenvolumen zur SPE	500 mL			1000 mL			1000 mL			1000 mL			1000 mL			500 mL			500 mL		
Wirkstoff (RSD)	MW ± SD	Proben- menge	min. / max.	MW ± SD	Proben- menge	min. / max.	MW ± SD	Proben- menge	min. / max.	MW ± SD	Proben- menge	min. / max.	MW ± SD	Proben- menge	min. / max.	MW ± SD	Proben- menge	min. / max.	MW ± SD	Proben- menge	min. / max.
Perazin (± 15 %)	37,5 ± 5,9	n = 5	34,2 48,1	37,0 ± 6,0	n = 5	28,3 43,9	32,8 ± 5,9	n = 5	27,9 42,8	32,9 ± 6,5	n = 5	28,2 40,0	33,1 ± 5,6	n = 5	28,8 42,7	38,2 ± 7,5	n = 5	32,5 51,0	82,2 ± 14,0	n = 4	67,8 98,8
Chlorprothixen (± 6 %)	15,6 ± 3,7	n = 5	10,5 19,4	15,8 ± 4,0	n = 5	11,5 21,1	5,6 ± 1,9	n = 4	4,4 8,4	6,6 ± 1,4	n = 5	4,5 7,8	n.b.			12,6 ± 5,5	n = 5	7,1 20,0	1852 ± 785	n = 5	682 2780
Zuclopenthixol (± 15 %)	< LOQ (4,8 ± 3,6)	n = 3	1,82 8,78	< LOQ (8,6 ± 2,2)	n = 4	6,7 10,9	n.b.			n.b.			n.b.			n.b.			n.b.		
Haloperidol (± 5 %)	21,3 ± 10,3	n = 5	14,2 39,4	18,7 ± 8,8	n = 5	8,0 29,4	9,4 ± 3,1	n = 5	4,8 11,6	14,1 ± 4,4	n = 5	6,8 17,8	14,0 ± 5,1	n = 5	5,6 19,5	13,4 ± 5,7	n = 5	6,4 19,8	15,2 ± 9,6	N = 5	8,4 31,6
Benperidol (± 6 %)	3,8 ± 0,8	n = 5	3,0 4,6	3,8 ± 0,3	n = 5	3,4 4,2	5,2 ± 2,1	n = 5	2,3 7,4	5,0 ± 0,4	n = 5	4,4 5,4	5,5 ± 0,8	n = 5	4,2 6,2	13,8 ± 22,1	n = 5	2,2 53,3	8,4 ± 4,7	N = 5	5,1 16,2
Pipamperon (± 7 %)	30,8 ± 7,2	n = 5	23,5 38,8	20,8 ± 10,5	n = 5	7,4 29,8	16,2 ± 7,0	n = 5	6,1 24,3	15,0 ± 2,1	n = 5	11,8 17,3	15,1 ± 3,1	n = 5	11,4 19,5	19,3 ± 4,5	n = 5	12,7 22,8	23,3 ± 12,5	N = 5	12,4 44,8
Melperon (± 8 %)	28,3 ± 12,8	n = 5	16,3 44,8	47,4 ± 30,6	n = 5	30,5 102	32,0 ± 9,3	n = 5	21,5 46,7	31,3 ± 7,1	n = 5	19,4 38,2	39,7 ± 10,9	n = 5	24,0 54,8	31,0 ± 10,8	n = 5	17,8 45,5	27,2 ± 2,7	N = 5	23,6 30,8
Clozapin (± 9 %)	454 ± 160	n = 5	203 601	616 ± 437	n = 5	326 1390	499 ± 293	n = 5	172 962	512 ± 135	n = 5	364 703	432 ± 160	n = 5	261 642	345 ± 41,6	n = 5	279 393	561 ± 93,3	N = 5	464 696
Olanzapin (± 4 %)	25,6 ± 9,8	n = 5	17,3 42,0	36,2 ± 11,3	n = 5	23,1 54,0	23,0 ± 7,1	n = 5	14,1 31,4	20,9 ± 3,0	n = 5	4,5 17,30	18,8 ± 2,6	n = 5	14,9 22,0	28,2 ± 8,5	n = 5	17,9 39,0	53,4 ± 11,4	N = 5	45,2 72,8
Risperidon (± 11 %)	2,8 ± 4,2	n = 5	0,6 10,3	1,5 ± 0,7	n = 5	1,2 2,7	< LOQ (1,0 ± 0,2)	n = 5	0,7 1,2	< LOQ (1,0 ± 0,2)	n = 5	0,8 1,2	< LOQ (1,0 ± 0,2)	n = 5	0,7 1,2	< LOQ (0,8 ± 0,3)	n = 5	0,5 1,1	1,2 ± 0,8	N = 5	0,7 2,5
Sulfamethoxazol (± 15 %)	68,2 ± 31,7	n = 5	22,8 110	66,5 ± 53,9	n = 5	14,8 139	160 ± 49,7	n = 5	96,0 219	101 ± 50,0	n = 5	34,3 172	154 ± 45,1	n = 5	106 209	97,1 ± 36,5	n = 5	70,2 161	n.b.		

Tabelle 40: Auswertung der Messergebnisse innerhalb der Kläranlage Wiesloch, Kampagne III [ng/L]

8.3.4 Auswertung der Messergebnisse für die Kläranlage Wiesloch, Kampagne IV

Kampagne IV	KLZ			KLZB			KLED			KLEN			KLA			KLVE			KLNE		
Probenvolumen zur SPE	500 mL			1000 mL			1000 mL			1000 mL			1000 mL			500 mL			500 mL		
Wirkstoff (RSD)	MW ± SD	Proben- menge	min. / max.	MW ± SD	Proben- menge	min. / max.	MW ± SD	Proben- menge	min. / max.	MW ± SD	Proben- menge	min. / max.	MW ± SD	Proben- menge	min. / max.	MW ± SD	Proben- menge	min. / max.	MW ± SD	Proben- menge	min. / max.
Perazin (± 15 %)	6,6 ± 2,8	n = 6	4,0 10,8	7,8 ± 3,7	n = 6	3,1 11,8	<LOQ (2,3 ± 1,9)	n = 6	1,1 5,9	<LOQ (4,0 ± 3,0)	n = 4	1,0 8,0	<LOQ (1,2 ± 0,1)	n = 4	1,1 1,3	<LOQ (3,8 ± 3,8)	n = 5	1,0 10,3	5,5 ± 4,2	n = 6	0,8 12,7
Chlorprothixen (± 6 %)	n.b.			n.b.			n.b.			n.b.			n.b.			n.b.			<LOQ (3,1 ± 1,6)	n = 6	1,3 5,4
Zuclopenthixol (± 15 %)	n.b.			n.b.			n.b.			n.b.			n.b.			n.b.			n.b.		
Haloperidol (± 5 %)	5,9 ± 3,4	n = 7	0,7 12,6	12,0 ± 3,2	n = 7	8,0 16,3	11,0 ± 5,4	n = 7	6,3 21,5	11,7 ± 6,3	n = 7	6,5 23,8	8,1 ± 1,0	n = 7	6,6 9,2	6,7 ± 2,7	n = 7	4,1 12,3	7,8 ± 3,1	n = 7	3,0 12,4
Benperidol (± 6 %)	2,5 ± 1,8	n = 6	1,0 5,5	2,0 ± 0,9	n = 7	1,2 3,7	3,8 ± 1,2	n = 7	2,5 6,0	4,0 ± 0,9	n = 7	2,9 5,3	4,4 ± 0,6	n = 7	3,6 5,1	4,3 ± 1,2	n = 7	2,6 6,1	3,5 ± 1,3	n = 7	2,1 6,2
Pipamperon (± 7 %)	7,7 ± 2,7	n = 6	4,6 12,1	13,5 ± 3,4	n = 7	8,2 18,6	10,4 ± 3,5	n = 7	6,6 15,8	9,7 ± 3,8	n = 7	5,6 15,3	7,8 ± 1,4	n = 7	5,8 9,2	7,7 ± 2,0	n = 7	5,5 11,4	10,8 ± 3,7	n = 7	4,6 15,8
Melperon (± 8 %)	25,2 ± 14,3	n = 7	10,3 41,1	32,9 ± 14,7	n = 7	18,3 64,4	35,7 ± 10,6	n = 7	26,4 52,8	36,3 ± 5,0	n = 7	31,7 43,2	35,5 ± 6,0	n = 7	27,6 46,0	25,1 ± 6,1	n = 7	19,2 33,8	47,0 ± 14,6	n = 7	24,0 66,0
Clozapin (± 9 %)	655 ± 185	n = 7	336 920	572 ± 148	n = 7	350 740	714 ± 204	n = 7	371 976	725 ± 122	n = 7	516 856	457 ± 68,1	n = 7	371 544	725 ± 156	n = 7	533 1008	784 ± 280	n = 7	392 1084
Olanzapin (± 4 %)	7,8 ± 9,1	n = 4	2,2 21,4	11,2 ± 4,9	n = 5	4,9 17,3	n.b.			n.b.			<LOQ (1,3 ± 0,1)	n = 4	1,3 1,6	3,5 ± 3,7	n = 4	1,6 9,0	31,9 ± 3,8	n = 5	27,7 36,8
Risperidon (± 11 %)	2,1 ± 1,5	n = 3	1,5 3,4	2,5 ± 0,8	n = 7	1,5 3,8	2,1 ± 1,1	n = 7	0,8 3,7	1,5 ± 0,6	n = 7	0,5 2,0	1,7 ± 0,4	n = 7	1,3 2,5	n.b.			5,7 ± 1,6	n = 7	3,7 7,9
Sulfamethoxazol (± 15 %)	320 ± 162	n = 7	81,6 478	226 ± 159	n = 7	19,2 400	453 ± 186	n = 7	214 748	215 ± 171	n = 7	68,4 452	485 ± 153	n = 7	312 676	74,3 ± 19,4	n = 7	47,1 100	445 ± 308	n = 7	18,5 816

Tabelle 41: Auswertung der Messergebnisse innerhalb der Kläranlage Wiesloch, Kampagne IV [ng/L]

8.3.5 Reinigungsleistung der Kläranlage Wiesloch, Kampagne I

Kampagne I	MO, 07.08.2006				DI, 08.08.2006				MI, 09.08.2006				DO, 10.08.2006				FR, 11.08.2006				Mittelwert Kampagne I			
Abwassertemperatur [°C]	19,1				20,1				19,2				18,9				18,1				19,1			
Q ₂₄ (PZN / AHW) [m³/d]	337 / 14340				585 / 29000				370 / 18190				506 / 27310				737 / 34450				507 / 24685			
CSB-Zulauffracht [kg/d]	3757				3132				5635				3796				4065				4077			
BSB ₅ -Zulauffracht [kg/d]	1879				1566				2818				1898				2033				2039			
B _{TS} [kg BSB ₅ /(TS _{BB} ·d)]	0,047				0,039				0,071				0,048				0,051				0,051			
B _R [kg BSB ₅ /(m³·d)]	0,17				0,14				0,25				0,17				0,18				0,18			
Schlammalter [d]	29,6				17,5				21,8				20,6				22,5				22,4			
Kompartimente	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL
CSB	k.A.	3757	201	95 %	k.A.	3132	638	80 %	k.A.	5635	321	94 %	k.A.	3796	601	84 %	k.A.	4065	586	86 %	k.A.	4077	469	88 %
NH₄		366	0,6	99 %		307	3,2	99 %		516	0,6	99 %		401	3,0	99 %		394	1,4	99 %		397	1,7	99 %
N_{anorg.}		370	87	76 %		331	185	44 %		520	91	83 %		420	161	62 %		428	88	80 %		414	122	69 %
PO₄		88	6	93 %		133	25	81 %		159	17	89 %		126	13	89 %		105	14	87 %		122	15	88 %
Perazin	164	55	n.b.	31	n.b.	101	141	n.b.	38	n.b.	109	n.b.	88	n.b.										
Chlorprothixen	221	n.b.	265	n.b.	211	n.b.	123	n.b.	211	n.b.	206	n.b.												
Zuclopenthixol	214	n.b.	59	n.b.	134	n.b.	51	n.b.	90	n.b.	110	n.b.												
Haloperidol	569	45	44	2 %	178	29	66	128 %	418	78	24	69 %	172	85	66	22 %	526	86	82	5 %	373	65	56	14 %
Benperidol	153	41	25	39 %	15	18	75	317 %	129	27	40	48 %	31	22	103	368 %	166	41	74	80 %	99	30	63	110 %
Pipamperon	522	219	76	65 %	277	104	164	58 %	567	200	158	21 %	188	351	347	1 %	843	175	321	183 %	479	177	213	20 %
Melperon	1804	221	452	105 %	1128	128	566	342 %	1149	719	344	47 %	1884	382	899	135 %	2251	218	872	300 %	1643	334	627	87 %
Clozapin	2665	14770	3944	73 %	5179	9048	8613	5 %	5942	15260	4349	72 %	3991	12098	11115	8 %	6019	9818	8750	11 %	4759	12199	7354	40 %
Olanzapin	125	n.b.	55	n.b.	41	n.b.	81	n.b.	62	n.b.	73	n.b.												
Risperidon	208	15	< LOQ (11)	27 %	108	< LOQ (9)	24	167 %	250	< LOQ (11)	< LOQ (11)	0 %	117	26	26	0 %	157	22	< LOQ (20)	9 %	168	17	18	6 %
Sulfamethoxazol	49	2968	2051	31 %	49	293	4002	1200 %	428	2837	1883	34 %	1134	819	3823	367 %	223	376	3893	935 %	377	1458	3130	115 %

Tabelle 42: Reinigungsleistung (RL) der Kläranlage Wiesloch, Kampagne I [mg/d]

8.3.6 Reinigungsleistung der Kläranlage Wiesloch, Kampagne II

Kampagne II	MO, 15.01.2007				DI, 16.01.2007				MI, 17.01.2007				DO, 18.01.2007				FR, 19.01.2007				Mittelwert Kampagne II			
Abwassertemperatur [°C]	12,4				12,0				11,9				11,0				12,0				11,9			
Q ₂₄ (PZN / AHW) [m³/d]	330 / 14140				338 / 14180				419 / 21470				639 / 32230				637 / 33190				473 / 23042			
CSB-Zulaufnachfrucht [kg/d]	6434				4495				5539				4963				5277				5342			
BSB ₅ -Zulaufnachfrucht [kg/d]	3217				2248				2770				2482				2639				2671			
B _{TS} [kg BSB ₅ /(TS _{BB} ·d)]	0,081				0,056				0,069				0,062				0,066				0,067			
B _R [kg BSB ₅ /(m³·d)]	0,29				0,20				0,25				0,22				0,24				0,24			
Schlammalter [d]	20,2				19,3				15,6				16,8				13,7				17,1			
Kompartimente	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL
CSB	k.A.	6434	311	95 %	k.A.	4495	269	94 %	k.A.	5539	472	91 %	k.A.	4963	612	88 %	k.A.	5277	564	89 %	k.A.	5342	446	92 %
NH₄		509	0,6	99 %		491	0,6	99 %		451	6,0	98 %		500	1,0	99 %		392	2,0	99 %		468	2,0	99 %
N_{anorg.}		517	185	64 %		499	154	69 %		467	179	62 %		503	249	50 %		395	137	65 %		476	181	62 %
PO₄		90	7	93 %		73	6	91 %		84	7	91 %		107	14	87 %		98	20	80 %		90	11	88 %
Perazin	67	124	n.b.	110	68	13	81 %	123	147	8	95 %	159	167	42	75 %	378	57	19	67 %	167	113	20	82 %	
Chlorprothixen	84	n.b.			123	n.b.			125	n.b.			197	n.b.			228	n.b.			151	n.b.		
Zuclopenthixol	24	n.b.			86	87	n.b.		50	174	n.b.		116	n.b.			237	n.b.			103	130	n.b.	
Haloperidol	95	163	161	1 %	137	130	51	61 %	148	148	253	71 %	134	189	233	23 %	187	94	267	184 %	180	145	193	33 %
Benperidol	40	110	144	31 %	46	41	83	102 %	42	69	101	46 %	85	61	143	134 %	135	43	135	214 %	70	65	121	86 %
Pipamperon	157	153	167	9 %	152	292	126	57 %	159	172	211	23 %	251	186	300	61 %	371	163	230	41 %	218	193	207	7 %
Melperon	632	625	252	60 %	409	539	169	69 %	685	528	477	10 %	773	960	551	43 %	1735	638	587	7 %	847	667	407	39 %
Clozapin	1973	8314	6434	23 %	2349	9841	3786	62 %	3899	11937	7621	36 %	4077	13601	13472	1 %	5083	12081	10388	14 %	3476	11155	8340	25 %
Olanzapin	579	130	< LOQ (9)	93 %	201	87	< LOQ (8)	91 %	502	29	n.n.	n.b.	284	n.n.	< LOQ (24)	n.b.	1478	122	< LOQ (14)	88 %	609	92	< LOQ (14)	85 %
Risperidon	n.n.	n.n.	66	n.b.	62	n.n.	34	n.b.	5	61	84	38 %	1	n.n.	132	n.b.	1	34	174	412 %	17	47	98	108 %
Sulfamethoxazol	162	2294	1753	24 %	177	1445	742	49 %	311	1198	232	81 %	551	8573	2011	77 %	921	3823	1580	59 %	424	3466	1264	64 %

Tabelle 43: Reinigungsleistung (RL) der Kläranlage Wiesloch, Kampagne II [mg/d]

8.3.7 Reinigungsleistung der Kläranlage Wiesloch, Kampagne III

Kampagne III	MO, 26.03.2007				DI, 27.03.2007				MI, 28.03.2007				DO, 29.03.2007				FR, 30.03.2007				Mittelwert Kampagne III			
Abwassertemperatur [°C]	10,4				11,2				11,3				11,7				11,6				11,2			
Q ₂₄ (PZN / AHW) [m³/d]	593 / 29040				514 / 25270				517 / 25520				508 / 25230				353 / 23460				497 / 25704			
CSB-Zulauffracht [kg/d]	6302				7859				5257				3963				4270				5525			
BSB ₅ -Zulauffracht [kg/d]	3151				3294				2629				1968				2135				2762			
B _{TS} [kg BSB ₅ /(TS _{BB} ·d)]	0,079				0,099				0,066				0,049				0,054				0,069			
B _R [kg BSB ₅ /(m³·d)]	0,28				0,35				0,23				0,18				0,19				0,25			
Schlammalter [d]	17,3				29,5				18,4				16,9				12,2				18,9			
Kompartimente	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL
CSB	k.A.	6302	407	94 %	k.A.	7859	455	94 %	k.A.	5257	612	88 %	k.A.	3936	555	86 %	k.A.	4270	422	90 %	k.A.	5525	490	90 %
NH ₄	k.A.	520	0,9	99 %	k.A.	513	9,3	98 %	k.A.	538	2,0	99 %	k.A.	590	2,8	99 %	k.A.	441	5,2	99 %	k.A.	521	4,0	99 %
N _{anorg.}	k.A.	591	133	77 %	k.A.	570	98	83 %	k.A.	585	114	80 %	k.A.	631	91	86 %	k.A.	445	129	71 %	k.A.	564	113	79 %
PO ₄	k.A.	88	15	83 %	k.A.	95	17	82 %	k.A.	87	13	86 %	k.A.	83	12	86 %	k.A.	82	11	86 %	k.A.	87	13	85 %
Perazin	424	1011	865	14 %	458	892	728	18 %	514	898	814	9 %	206	863	810	6 %	337	1128	1002	11 %	388	958	844	12 %
Chlorprothixen	507	447	n.b.		308	369	n.b.		295	268	n.b.		826	489	n.b.		941	427	n.b.		575	411	n.b.	
Zuclopenthixol	380	n.b.			190	94	n.b.		221	46	n.b.		267	n.b.			298	206	n.b.		271	n.b.		
Haloperidol	335	529	162	69 %	206	440	493	12 %	302	362	396	9 %	275	431	376	13 %	293	924	340	63 %	282	537	353	34 %
Benperidol	104	96	123	28 %	62	92	139	51 %	78	105	138	31 %	60	77	155	101 %	135	114	140	23 %	88	97	139	43 %
Pipamperon	465	729	331	55 %	281	720	389	46 %	388	967	408	58 %	270	593	492	17 %	484	910	312	66 %	377	784	387	51 %
Melperon	889	473	697	47 %	724	558	1385	148 %	383	493	988	100 %	785	1130	1027	9 %	848	915	945	3 %	726	714	1008	41 %
Clozapin	2584	13765	7579	45 %	2955	14682	8592	42 %	3688	10514	14189	35 %	4674	5122	16198	216 %	2585	14099	8469	40 %	3297	11636	11005	5 %
Olanzapin	433	648	521	20 %	485	505	658	30 %	495	441	317	28 %	462	671	842	25 %	516	985	908	8 %	649	650	478	26 %
Risperidon	88	24	< LOQ (21)	13 %	147	32	< LOQ (30)	6 %	102	24	< LOQ (28)	16 %	158	16	< LOQ (24)	50 %	196	242	< LOQ (25)	90 %	138	67	< LO Q (25)	63 %
Sulfamethoxazol	291	1891	5227	176 %	312	2042	4144	103 %	42	582	5334	816 %	483	1569	2750	75 %	215	2581	2487	4 %	268	1733	3988	130 %

Tabelle 44: Reinigungsleistung (RL) der Kläranlage Wiesloch, Kampagne III [mg/d]

8.3.8 Reinigungsleistung der Kläranlage Wiesloch, Kampagne IV

Kampagne IV	MO, 11.06.2007				DI, 12.06.2007				MI, 13.06.2007				DO, 14.06.2007				FR, 15.06.2007				SA, 16.06.2007				SO, 17.06.2007				Mittelwert Kampagne IV							
Abwassertemperatur [°C]	17,9				18,0				17,0				17,3				18,7				18,0				17,5				17,8							
Q ₂₄ (PZN / AHW) [m³/d]	641 / 32600				392 / 19540				328 / 16630				413 / 18630				683 / 35980				402 / 27320				271 / 17650				447 / 24050							
CSB-Zulauffracht [kg/d]	5607				5882				4241				3521				3526				5245				3001				4432							
BSB ₅ -Zulauffracht [kg/d]	2804				2941				2120				1761				1763				2623				1500				2216							
B _{TS} [kg BSB ₅ /(TS _{BB} ·d)]	0,070				0,074				0,053				0,044				0,044				0,066				0,038				0,056							
B _R [kg BSB ₅ /(m³·d)]	0,25				0,26				0,19				0,16				0,16				0,23				0,13				0,20							
Schlammalter [d]	13,6				12,9				35,4				13,8				13,4				12,9				11,8				16,3							
Kompartimente	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL	PZN	KLZ	KLA	RL
CSB	k.A.	5607	717	87 %	k.A.	5882	371	94 %	k.A.	4241	382	91 %	k.A.	3521	410	88 %	k.A.	3526	684	81 %	k.A.	5245	382	93 %	k.A.	3001	300	90 %	k.A.	4432	464	90 %				
NH₄		587	2	99 %		581	1	99 %		396	5	99 %		388	1	99 %		410	2	99 %		516	2	99 %		357	1	99 %		462	2	99 %				
N_{anorg.}		605	228	62 %		598	136	77 %		477	86	82 %		397	105	73 %		432	180	58 %		521	161	69 %		361	122	66 %		485	145	70 %				
PO₄		197	16	92 %		80	9	89 %		78	6	92 %		105	6	94 %		213	17	92 %		151	16	89 %		95	13	86 %		131	12	91 %				
Perazin	247	329	<LOQ (41)	88 %	192	78	n.b.		80	69	n.b.		72	94	n.b.		68	178	<LOQ (46)	74 %	272	295	<LOQ (32)	89 %	107	132	<LOQ (20)	85 %	148	168	<LOQ (35)	79 %				
Chlorprothixen	255	n.b.			267	n.b.			249	n.b.			77	n.b.			85	n.b.			58	n.b.			15	n.b.			144	n.b.						
Zuclopenthixol	35	n.b.			21	n.b.			15	n.b.			14	n.b.			4	n.b.			47	n.b.			11	n.b.			21	n.b.						
Haloperidol	396	316	214	32 %	269	52	163	213 %	169	88	151	72 %	171	80	151	89 %	235	27	292	908 %	307	165	251	52 %	176	222	126	43 %	246	136	193	42 %				
Benperidol	188	180	121	33 %	182	19	85	347 %	106	18	84	367 %	119	52	93	79 %	172	42	161	283 %	217	n.b.	116	n.b.	115	63	63	0 %	157	62	103	66 %				
Pipamperon	710	297	214	28 %	542	90	179	99 %	292	137	96	30 %	300	103	166	61 %	335	n.b.	286	n.b.	773	182	252	38 %	412	213	120	44 %	481	170	188	11 %				
Melperon	1102	336	898	167 %	773	402	655	63 %	475	684	639	7 %	806	711	665	6 %	876	461	1655	259 %	848	564	824	46 %	351	579	649	12 %	747	534	855	60 %				
Clozapin	4887	10954	17343	58 %	4690	9442	7253	23 %	3196	12918	8248	36 %	3225	13354	7452	44 %	5303	24841	16119	35 %	4663	18119	14862	18 %	2616	16238	7201	56 %	4083	15124	11211	26 %				
Olanzapin	821	n.b.	46	n.b.	1289	n.b.	31	n.b.	701	37	22	41 %	360	71	23	68 %	585	n.b.			922	102	n.b.		478	377	n.b.		775	147	31	79 %				
Risperidon	112	111	43	61 %	142	30	36	20 %	44	n.b.	42	n.b.	75	n.b.	29	n.b.	105	n.b.	55	n.b.	3	n.b.	39	n.b.	13	26	24	8 %	70	56	38	32 %				
Sulfamethoxazol	372	2660	10315	288 %	1279	4674	7691	65 %	1309	4710	5195	10 %	1458	8913	11178	25 %	826	16148	16407	2 %	632	10382	18468	78 %	288	5789	11296	95 %	881	7611	11507	51 %				

Tabelle 45: Reinigungsleistung (RL) der Kläranlage Wiesloch, Kampagne IV [mg/d]

8.4 Anhang – D: Vorfluter und Fließgewässer

8.4.1 Vorfluterbeprobung Kampagne II

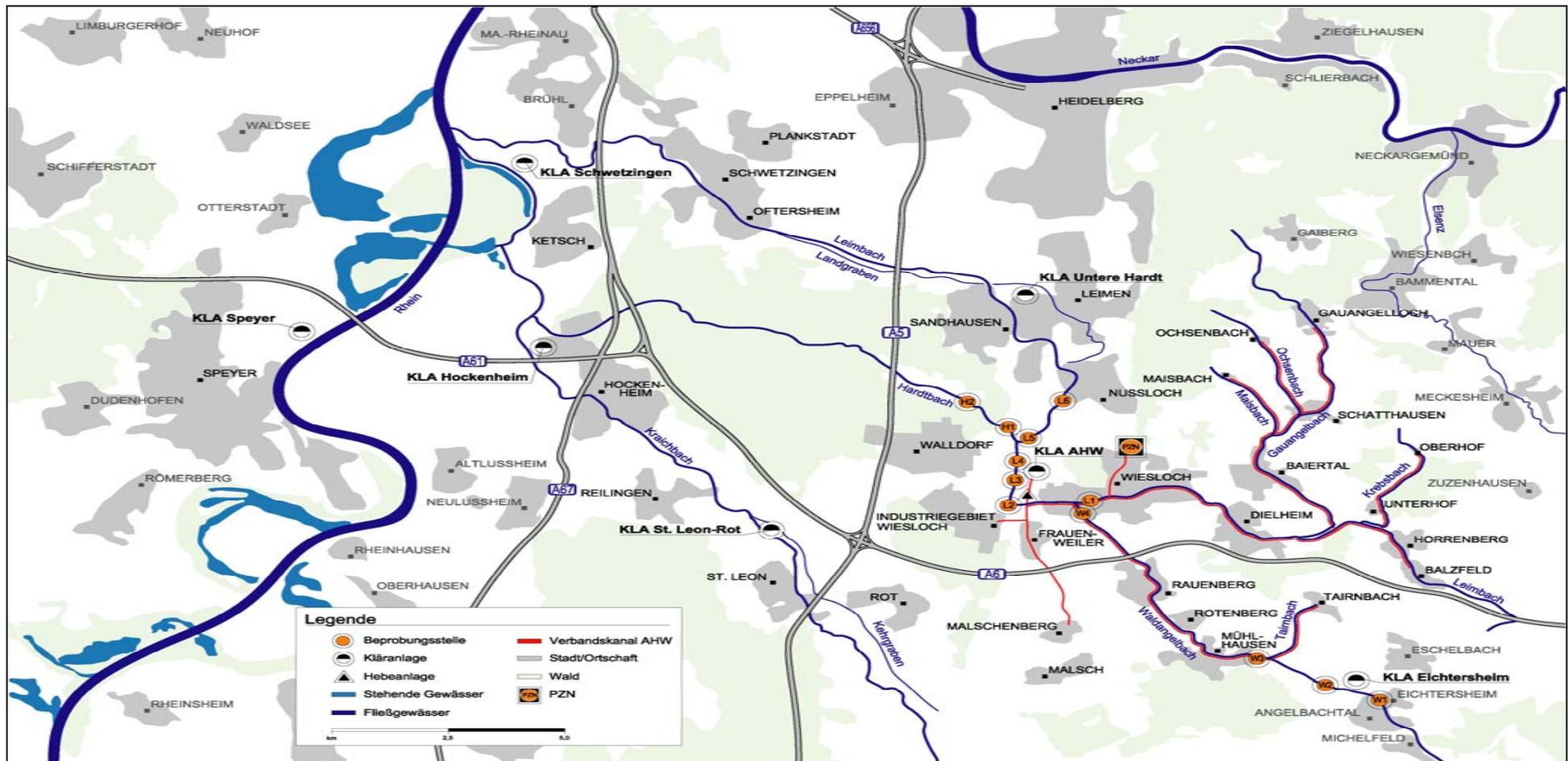


Abbildung 50: Regionalkarte mit dem Einzugsgebiet des AHW und den Beprobungspunkten beaufschlagter Oberflächengewässer, Kampagne II

8.4.1.1 Konzentrationsverläufe untersuchter Fließgewässer, Kampagne II (16.01.2007)

Wirkstoff (RSD)	Leimbach						Hardtbach		Waldangelbach			
Probenvolumen zur SPE	2000 mL											
Beprobungsstelle	L1	L2	L3	L4 (KLA)	L5	L6	H1	H2	W1	W2 (KLA)	W3	W4
Perazin (± 6 %)	n.n.	n.n.	n.n.	< LOQ (1,82)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Chlorprothixen (± 8 %)	n.n.	n.n.	n.n.									
Zuclopenthixol (± 19 %)	n.n.	n.n.	n.n.									
Haloperidol (± 6 %)	< LOQ (0,03)	< LOQ (0,06)	< LOQ (0,08)	4,46	0,76	0,62	0,92	0,76	n.n.	0,32	0,24	0,10
Benperidol (± 6 %)	n.n.	n.n.	n.n.	2,04	< LOQ (0,42)	0,64	0,81	< LOQ (0,43)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Pipamperon (± 10 %)	n.n.	< LOQ (0,11)	< LOQ (0,13)	8,65	2,02	1,66	3,20	1,15	< LOQ (0,14)	0,79	0,47	0,27
Melperon (± 11 %)	< LOQ (0,13)	1,90	2,63	30,65	2,66	7,35	5,55	3,90	< LOQ (0,20)	17,80	17,65	4,20
Clozapin (± 5 %)	n.n.	8,20	4,82	660,00	171,50	258,00	279,00	211,50	1,13	99,00	34,05	14,05
Olanzapin (± 9 %)	n.n.	n.n.	n.n.									
Risperidon (± 10 %)	n.n.	n.n.	n.n.	1,48	< LOQ (0,31)	< LOQ (0,44)	< LOQ (0,33)	< LOQ (0,38)	n.n.	< LOQ (0,24)	n.n.	n.n.
Sulfamethoxazol (± 9 %)	16,85	17,30	2,89	67,00	19,50	12,65	4,13	4,49	22,60	70,00	39,10	16,50

Tabelle 46: Konzentrationsverläufe untersuchter Fließgewässer, Kampagne II [ng/L]

8.4.2 Vorfluterbeprobung Kampagne III

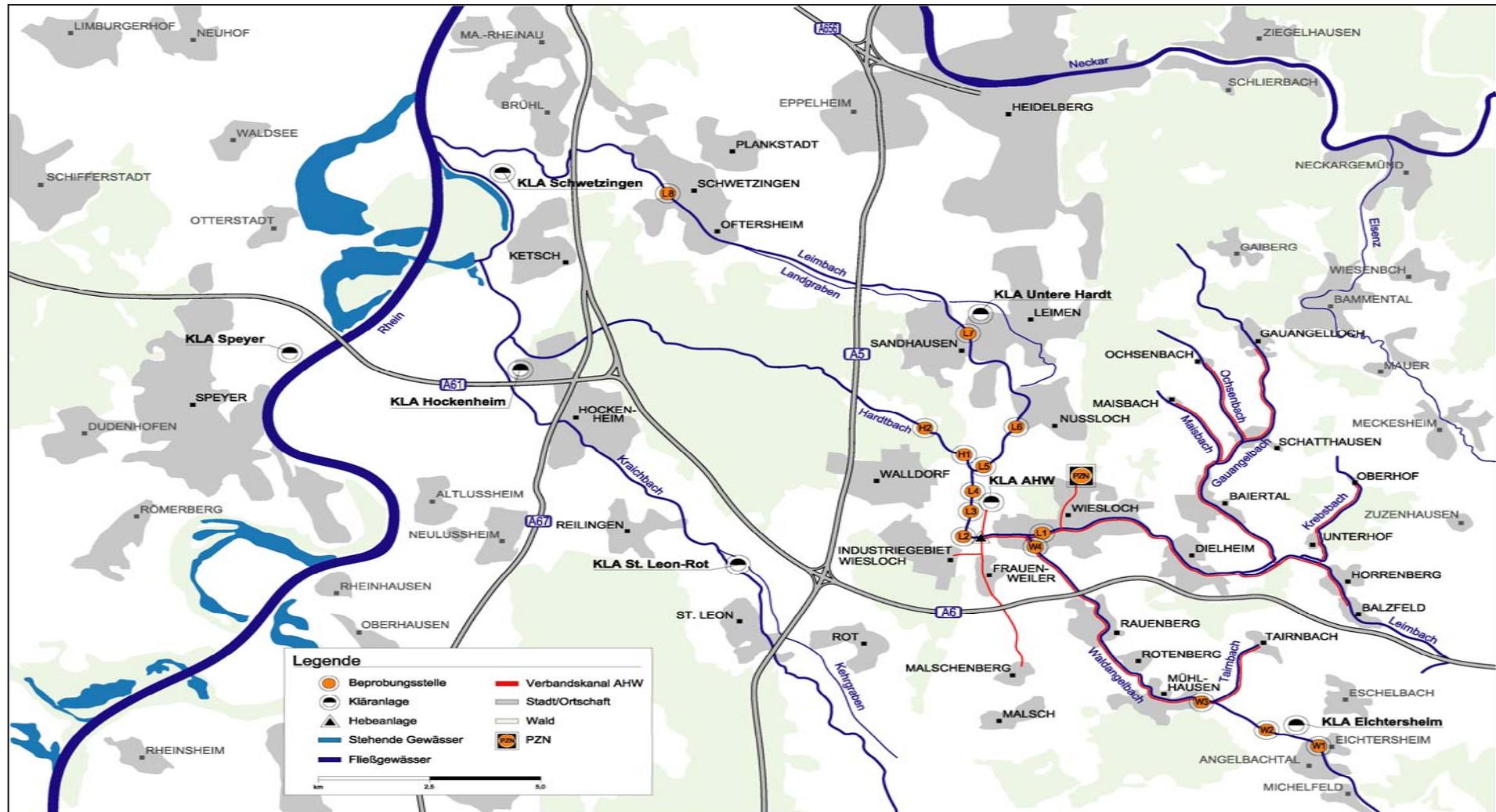


Abbildung 51: Regionalkarte mit dem Einzugsgebiet des AHW und den Beprobungspunkten beaufschlagter Oberflächengewässer, Kampagne III

8.4.2.1 Konzentrationsverläufe untersuchter Fließgewässer, Kampagne III (27.03.2007)

Wirkstoff (RSD)	Leimbach								Hardtbach		Waldangelbach			
	2000 mL													
Probenvolumen zur SPE														
Beprobungsstelle	L1	L2	L3	L4 (KLA)	L5	L6	L7	L8	H1	H2	W1	W2 (KLA)	W3	W4
Perazin (± 6 %)	n.n.	n.n.	n.n.	7,70	6,84	7,14	7,40	7,18	6,68	5,89.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Chlorprothixen (± 8 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Zuclopenthixol (± 19 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Haloperidol (± 6 %)	< LOQ (0,03)	< LOQ (0,03)	< LOQ (0,04)	3,55	1,17	0,54	1,63	1,40	1,94	0,68	n.n.	0,32	n.n.	n.n.
Benperidol (± 6 %)	n.n.	n.n.	n.n.	2,58	0,92	< LOQ (0,47)	0,57	< LOQ (0,26)	1,78	< LOQ (0,50)	n.n.	< LOQ (0,24)	n.n.	n.n.
Pipamperon (± 10 %)	n.n.	n.n.	n.n.	7,40	2,65	1,60	2,13	1,54	3,30	1,25	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Melperon (± 11 %)	1,61	1,20	0,79	12,75	6,73	8,40	8,25	8,98	5,53	6,55	3,81	150,0	39,60	20,00
Clozapin (± 5 %)	1,81	5,33	3,55	147,0	61,50	39,50	59,75	73,75	48,50	45,25	2,26	50,90	29,60	17,40
Olanzapin (± 9 %)	n.n.	n.n.	n.n.	5,48	3,38	3,50	3,78	3,53	4,03	3,50	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Risperidon (± 10 %)	n.n.	n.n.	n.n.	< LOQ (0,27)	< LOD (0,14)	< LOD (0,15)	< LOD (0,11)	n.n.	n.n.	n.n.	< LOQ (0,47)	0,85	0,77	< LOQ (0,39)
Sulfamethoxazol (± 9 %)	< LOQ (0,91)	2,53	< LOQ (0,71)	98,0	13,43	9,90	10,30	7,45	17,20	8,05	< LOQ (1,88)	11,20	11,60	11,90

Tabelle 47: Konzentrationsverläufe untersuchter Fließgewässer, Kampagne III [ng/L]

8.4.3 Vorfluterbeprobung Kampagne IV

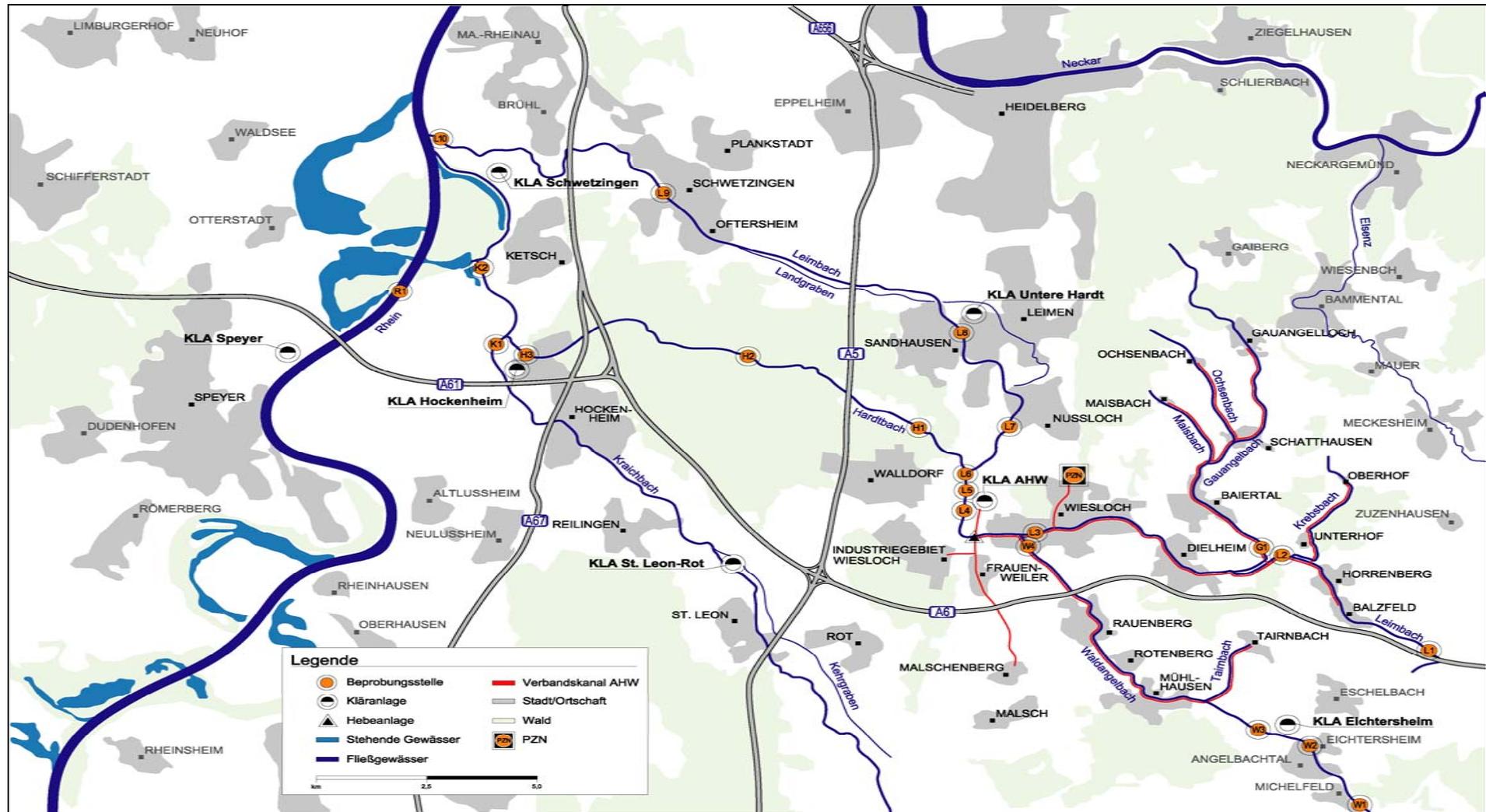


Abbildung 52: Regionalkarte mit dem Einzugsgebiet des AHW und den Beprobungspunkten beaufschlagter Oberflächengewässer, Kampagne IV

8.4.3.1 Konzentrationsverläufe untersuchter Fließgewässer, Kampagne IV (12.07.2007)

Wirkstoff (RSD)	Kraichbach	Leimbach											Hardtbach			Waldangelbach				Gauangelbach	Rhein
Probenvolumen zur SPE	2000 mL																				
Beprobungsstelle	K1	K2	L1	L2	L3	L4	L5 (KLA)	L6	L7	L8	L9	L10	H1	H2	H3	W1	W2	W3 (KLA)	W4	G1	R1
Perazin (± 6 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Chlorprothixen (± 8 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Zuclopenthixol (± 19 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Haloperidol (± 6 %)	n.n.	0,14	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	4,78	2,94	1,99	1,27	0,19	0,25	1,06	0,38	0,37	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Benperidol (± 6 %)	n.n.	< LOQ (0,38)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	2,42	1,59	0,81	1,32	< LOQ (0,16)	n.n.	0,68	0,64	< LOQ (0,28)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Pipamperon (± 10 %)	< LOQ (0,19)	< LOQ (0,13)	n.n.	< LOQ (0,04)	< LOQ (0,06)	< LOQ (0,05)	4,89	4,09	2,37	2,12	0,36	0,49	1,38	0,79	0,53	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	< LOQ (0,11)	< LOQ (0,11)
Melperon (± 11 %)	3,45	4,34	n.n.	n.n.	n.n.	2,73	19,40	14,80	9,90	12,60	8,65	4,32	7,35	3,28	5,80	n.n.	1,40	21,25	7,60	n.n.	0,54
Clozapin (± 5 %)	42,20	57,00	n.n.	0,08	0,86	8,75	187,50	148,00	109,50	107,50	102,00	81,50	88,50	114,50	102,50	n.n.	1,17	29,30	12,60	0,17	3,61
Olanzapin (± 9 %)	0,19	0,08	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	0,70	0,46	0,26	0,18	0,42	0,12	0,11	0,10	0,07	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Risperidon (± 10 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	0,71	< LOQ (0,36)	< LOQ (0,37)	< LOQ (0,19)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	< LOQ (0,19)	n.n.	n.n.	< LOQ (0,21)	n.n.	n.n.	n.n.
Sulfamethoxazol (± 9 %)	34,75	17,65	n.n.	n.n.	n.n.	23,45	181,00	134,50	85,50	76,00	93,00	60,50	19,05	21,70	30,45	n.n.	2,64	26,75	18,65	n.n.	13,60

Tabelle 48: Konzentrationsverläufe untersuchter Fließgewässer, Kampagne IV [ng/L]

8.5 Anhang – E: Grundwasser

8.5.1 Grundwasserbeprobung Kampagne II

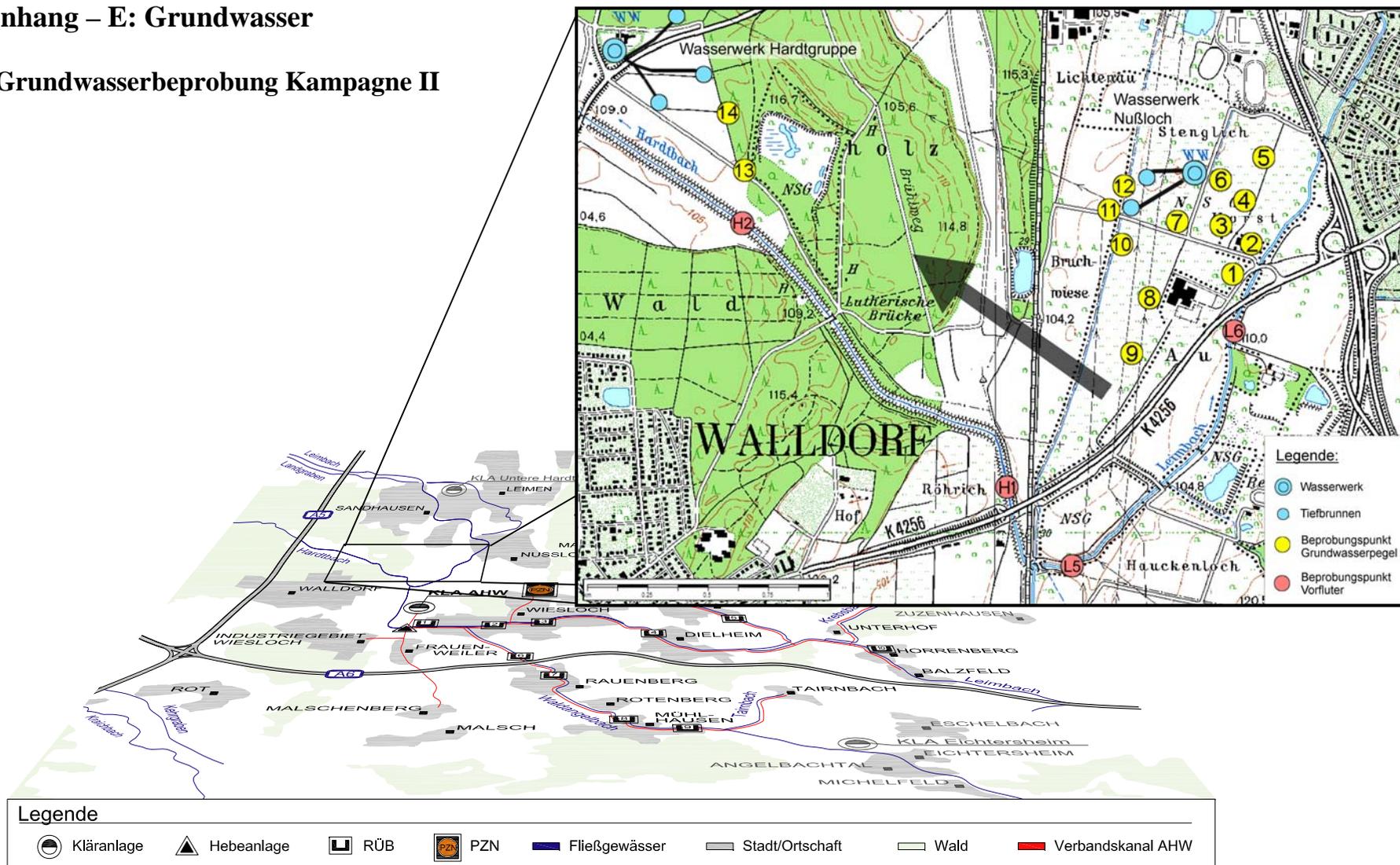


Abbildung 53: Regionalkarte mit Ausschnitt des Grundwasserbeprobungsgebiets, Kampagne II

8.5.1.1 Messergebnisse untersuchter Grundwasserpegel, Kampagne II (16.01.2007)

Wirkstoff (RSD)	Pegel der Wasserwerke Nußloch (1-12) und ZWH (13-14), 1. und 2. GW-Stockwerk													
Probenvolumen zur SPE	3000 mL													
Pegelnummer	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Gemessene Pegeltiefe [m]	9,29	8,21	12,74	14,63	15,03	14,79	9,95	14,22	13,74	34,01	8,71	30,48	16,81	16,84
Perazin (n.b.)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Chlorprothixen (± 16 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Zuclopenthixol (n.b.)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Haloperidol (± 11 %)	n.n.	n.n.	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOQ (0,07)	< LOD	0,24	< LOQ (0,13)	< LOQ (0,18)	< LOQ (0,06)	< LOQ (0,06)
Benperidol (± 7 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	< LOD	< LOD	n.n.	n.n.
Pipamperon (± 13 %)	n.n.	n.n.	< LOD	< LOD	n.n.	n.n.	< LOD	< LOQ (0,13)	< LOD	0,39	< LOQ (0,16)	< LOQ (0,28)	< LOD	< LOD
Melperon (± 10 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Clozapin (± 15 %)	n.n.	< LOD	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	0,33	n.n.
Olanzapin (± 14 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Risperidon (± 22 %)	< LOD	< LOD	< LOQ (0,25)	< LOD	n.n.	< LOD	< LOD	n.n.	n.n.	< LOQ (0,18)	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
Sulfamethoxazol (± 12 %)	0,69	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	5,25	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.

Tabelle 49: Messergebnisse untersuchter Grundwassermesspegel, Kampagne II [ng/L]

8.5.2 Grundwasserbeprobung Kampagne III

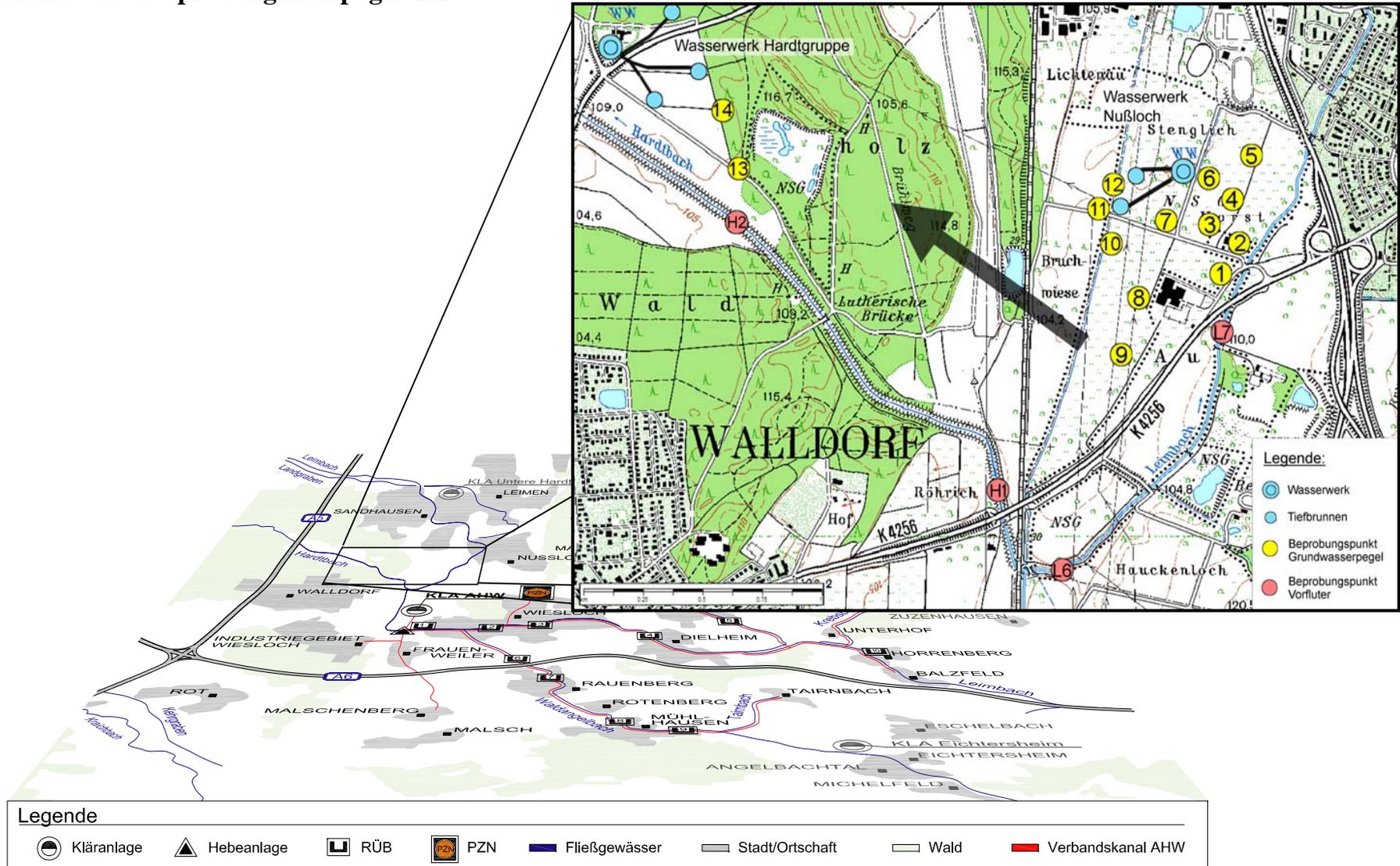


Abbildung 54: Regionalkarte mit Ausschnitt des Grundwasserbeprobungsgebiets, Kampagne III

8.5.2.1 Messergebnisse untersuchter Grundwasserpegel, Kampagne III (27.03.2007)

Wirkstoff (RSD)	Pegel der Wasserwerke Nußloch (1 bis 12) und ZWH (13 und 14)													
Probenvolumen zur SPE	3000 mL													
Pegelnummer	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Gemessene Pegeltiefe [m]	9,29	8,21	12,74	14,63	15,03	14,79	9,95	14,22	13,74	34,01	8,71	30,48	16,81	16,84
Perazin (n.b.)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Chlorprothixen (± 16 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Zuclopenthixol (n.b.)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Haloperidol (± 11 %)	n.n.	n.n.	< LOQ (0,13)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	0,29	n.n.	n.n.	< LOQ (0,11)
Benperidol (± 7 %)	< LOD	n.n.	< LOD	n.n.	< LOD	n.n.	n.n.	n.n.	< LOQ (0,26)	n.n.	< LOD	< LOD	< LOQ (0,28)	< LOD
Pipamperon (± 13 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	< LOD	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	< LOD	0,32	< LOQ (0,03)	0,49	0,30
Melperon (± 10 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	< LOQ (0,31)	n.n.	< LOQ (0,17)	n.n.	n.n.	n.n.
Clozapin (± 15 %)	< LOQ (0,16)	n.n.	0,47	0,29	0,32	< LOQ (0,13)	n.n.	< LOQ (0,17)	0,43	< LOQ (0,24)	0,87	< LOD	0,48	0,95
Olanzapin (± 14 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Risperidon (± 22 %)	< LOD	n.n.	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOQ (0,89)	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOQ (0,76)	< LOD
Sulfamethoxazol (± 12 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	1,69	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	1,43	n.n.	n.n.	2,41	n.n.

Tabelle 50: Messergebnisse untersuchter Grundwassermesspegel, Kampagne III [ng/L]

8.5.3 Grundwasserbeprobung Kampagne IV

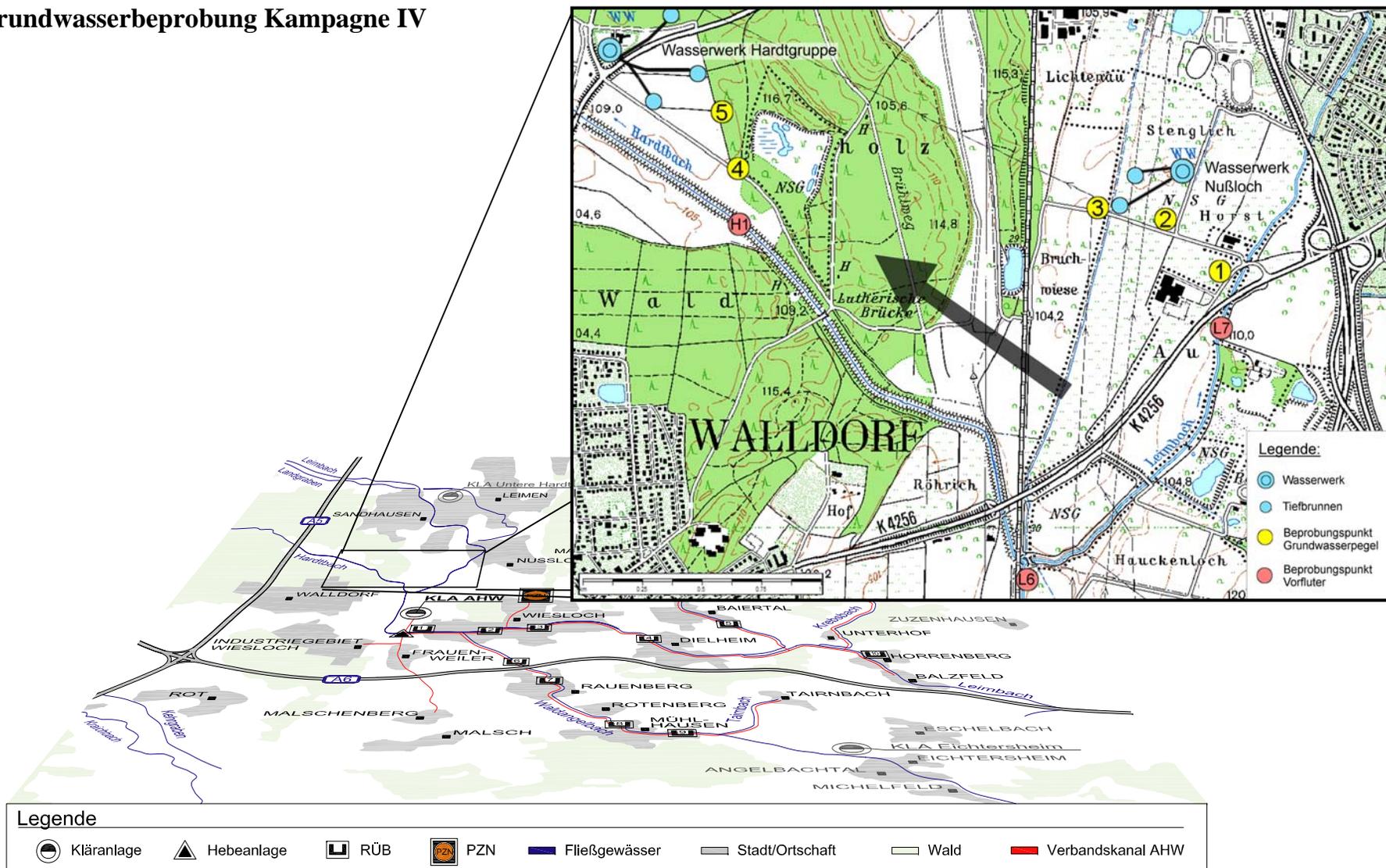


Abbildung 55: Regionalkarte mit Ausschnitt des Grundwasserbeprobungsgebiets, Kampagne IV

8.5.3.1 Messergebnisse untersuchter Grundwasserpegel, Kampagne IV (12.07.2007)

Wirkstoff (RSD)	Pegel der Wasserwerke Nußloch (1 bis 3) und ZWH (4 und 5)				
	1 (1)	2 (7)	3 (11)	4 (13)	5 (14)
Probenvolumen zur SPE	3000 mL				
Gemessene Pegeltiefe [m]	9,29	9,95	34,01	16,81	16,84
Perazin (n.b.)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Chlorprothixen (± 16 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Zuclopenthixol (n.b.)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Haloperidol (± 11 %)	< LOD	< LOD	< LOD	< LOQ (0,13)	n.n.
Benperidol (± 7 %)	n.n.	n.n.	n.n.	< LOD	< LOD
Pipamperon (± 13 %)	< LOQ (0,04)	< LOQ (0,05)	0,15	0,20	< LOQ (0,07)
Melperon (± 10 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Clozapin (± 15 %)	< LOQ (0,26)	n.n.	< LOQ (0,05)	n.n.	n.n.
Olanzapin (± 14 %)	n.n.	< LOD	< LOD	n.n.	n.n.
Risperidon (± 22 %)	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
Sulfamethoxazol (± 12 %)	n.n.	n.n.	n.n.	1,99	n.n.

Tabelle 51: Messergebnisse untersuchter Grundwassermesspegel, Kampagne IV [ng/L]

In der Kampagne IV wurde hauptsächlich die hohe Pegeldichte im Bereich des Nußlocher Wasserwerks reduziert, während die beiden Messpegel im Brunnengebiet 2 des ZWH beibehalten wurden. Die Beprobungsstellen an den Messpegeln Nr. 1 bis 3 auf Nußlocher Gemarkung wurden so ausgewählt, dass eine Darstellung der drei Entfernungsbereiche in direkter Grundwasserfließrichtung (in Abbildungen 53 bis 55 mit einem „Pfeil“ dargestellt) zu den Trinkwasserentnahmefrühen aufgezeichnet werden konnte. Auf die Pegeltiefen wurde bei der Auswahl der in Kampagne IV ausgewählten Grundwassermesspegel keine Rücksicht genommen. Die Pegel Nr. 4 und 5 auf Sandhäuser Gemarkung im Brunnengebiet 2 blieben erhalten. In Tabelle 51 sind aus Gründen der Vergleichsmöglichkeit die Pegelnummern aus Kampagne II und III zusätzlich in Klammern dargestellt. Die Grundwasserbeprobungsstellen wurden reduziert, da sich innerhalb der Kampagnen keine signifikanten Ergebnisunterschiede zeigten. Mit der freien Laborkapazität konnte stattdessen eine vollständige Beprobung der Oberflächengewässer durchgeführt werden, um die Fragen zu klären, ob eine Passage der untersuchten Wirkstoffe bis in den Rhein möglich ist.

8.6 Anhang – F: Trinkwasser

8.6.1 Trinkwasserbeprobung Kampagne III

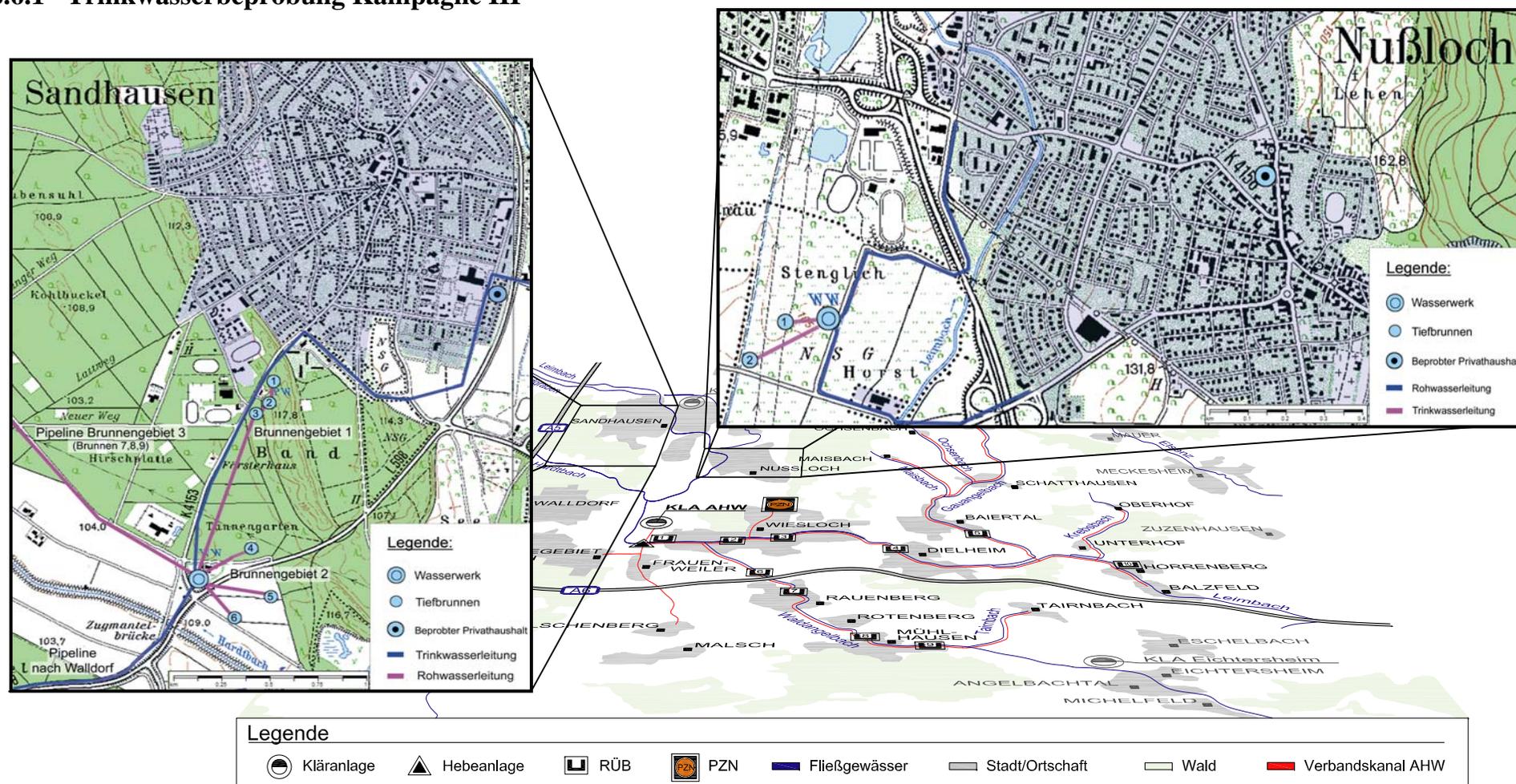


Abbildung 56: Regionalkarte mit Kartenausschnitten der Trinkwasserversorgung Sandhausen und Nußloch, Kampagne III

8.6.1.1 Messergebnisse für das Wasserwerk ZWH (16-17.03.2007)

Kampagne III WW ZWH	Rohwasser		Reinwasser	Trinkwasser
Probenvolumen zur SPE	3000 mL			
Wirkstoff (RSD)	Hauptleitung WW		Hauptleitung WW	Privathaushalt
Perazin (n.b.)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Chlorprothixen (± 22 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Zuclopenthixol (n.b.)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Haloperidol (± 8 %)	0,25	n.n.	n.n.	0,21
Benperidol (± 11 %)	< LOD	< LOD	< LOD	< LOQ (0,21)
Pipamperon (± 23 %)	0,62	0,14	0,14	0,39
Melperon (± 11 %)	0,21	n.n.	n.n.	0,23
Clozapin (± 12 %)	5,66	1,22	1,22	7,20
Olanzapin (± 15 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Risperidon (± 18 %)	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
Sulfamethoxazol (± 12 %)	1,54	n.n.	n.n.	n.n.

Tabelle 52: Messergebnisse untersuchter Roh-, Rein- und Trinkwässer Sandhausen, Kampagne III [ng/L]

8.6.1.2 Messergebnisse für das Wasserwerk Nußloch (16-17.03.2007)

Kampagne III WW Nußloch	Rohwasser		Reinwasser	Trinkwasser
Probenvolumen zur SPE	3000 mL			
Wirkstoff (RSD)	Brunnen 1	Brunnen 2	Hauptleitung WW	Privathaushalt
Perazin (n.b.)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Chlorprothixen (± 22 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Zuclopenthixol (n.b.)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Haloperidol (± 8 %)	n.n.	n.n.	0,18	1,09
Benperidol (± 11 %)	n.n.	n.n.	0,74	< LOD
Pipamperon (± 23 %)	0,11	n.n.	0,20	1,74
Melperon (± 11 %)	n.n.	n.n.	n.n.	0,73
Clozapin (± 12 %)	2,10	n.n.	5,12	18,70
Olanzapin (± 15 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Risperidon (± 18 %)	< LOD	n.n.	< LOD	< LOD
Sulfamethoxazol (± 12 %)	< LOQ (0,68)	< LOD	< LOQ (0,59)	< LOQ (0,73)

Tabelle 53: Messergebnisse untersuchter Roh-, Rein- und Trinkwässer Nußloch, Kampagne III [ng/L]

8.6.2 Trinkwasserbeprobung Kampagne IV

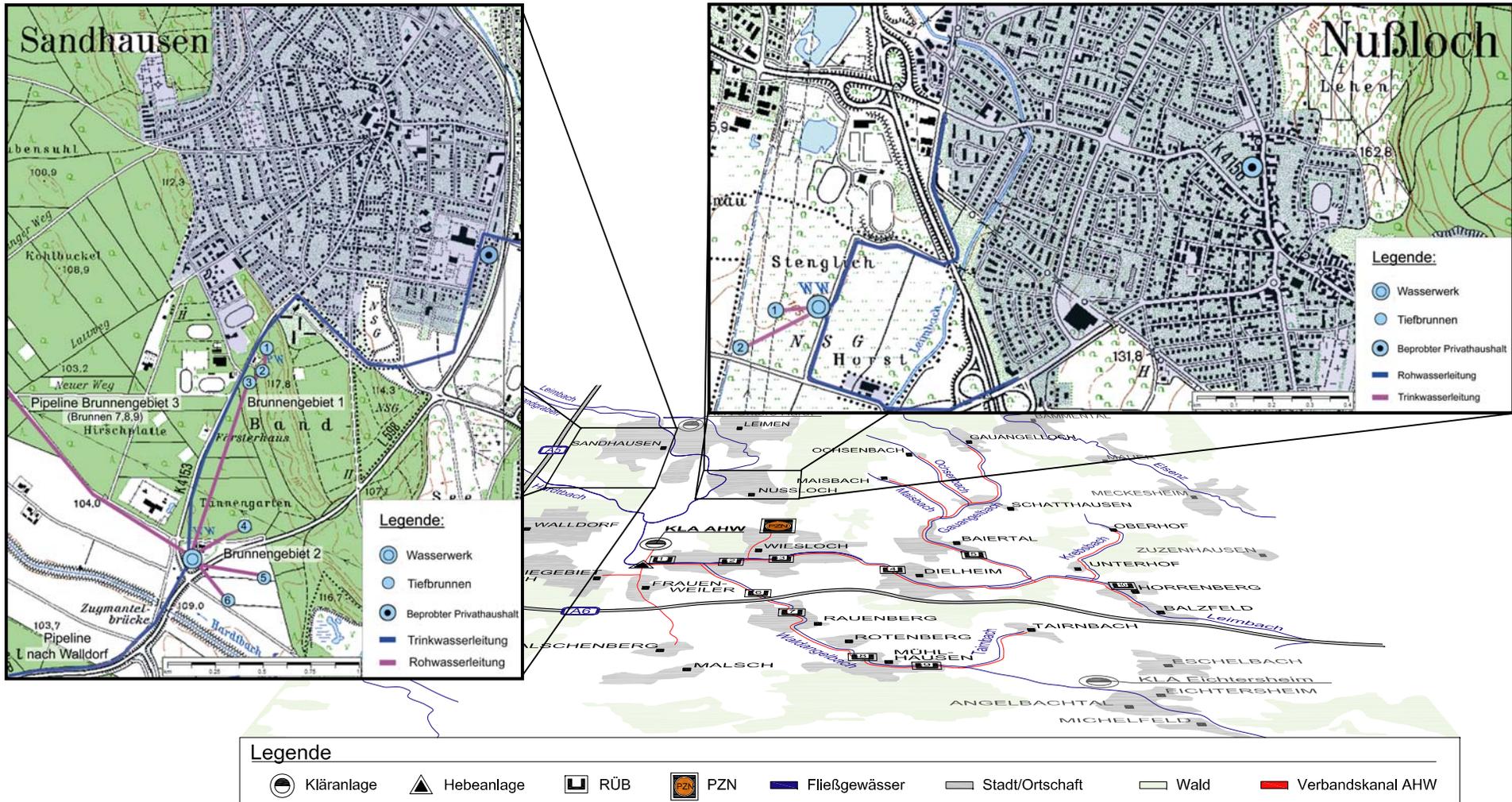


Abbildung 57: Regionalkarte mit Kartenausschnitten der Trinkwasserversorgung Sandhausen und Nußloch, Kampagne IV

8.6.2.1 Messergebnisse für das Wasserwerk ZWH (04.-06.06.2007)

Kampagne IV WW ZWH	Rohwasser			Reinwasser			Trinkwasser		
Probenvolumen zur SPE	3000 mL								
Beprobungstag	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 1	Tag 2	Tag 3
Wirkstoff (RSD)	Hauptleitung WW			Hauptleitung WW			Privathaushalt		
Perazin (n.b.)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Chlorprothixen (± 22 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Zuclopenthixol (n.b.)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Haloperidol (± 8 %)	n.n.	n.n.	n.n.	< LOQ (0,02)	< LOQ (0,03)	n.n.	n.n.	0,06	n.n.
Benperidol (± 11 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	< LOD	< LOD	n.n.
Pipamperon (± 23 %)	< LOQ (0,05)	< LOQ (0,03)	n.n.	< LOQ (0,05)	< LOQ (0,05)	n.n.	n.n.	0,10	n.n.
Melperon (± 11 %)	n.n.	n.n.	n.n.	< LOQ (0,12)	< LOQ (0,08)	n.n.	< LOD	< LOD	n.n.
Clozapin (± 12 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Olanzapin (± 15 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Risperidon (± 18 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Sulfamethoxazol (± 12 %)	n.n.	1,77	1,35	< LOQ (1,24)	< LOQ (1,13)	< LOQ (1,24)	< LOD	< LOD	1,68

Tabelle 54: Messergebnisse untersuchter Roh-, Rein- und Trinkwässer Sandhausen, Kampagne IV [ng/L]

8.6.2.2 Messergebnisse für das Wasserwerk Nußloch (04.-06.06.2007)

Kampagne IV WW Nußloch	Rohwasser						Reinwasser			Trinkwasser		
Probenvolumen zur SPE	3000 mL											
Beprobungstag	Tag 1		Tag 2		Tag 3		Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 1	Tag 2	Tag 3
Wirkstoff (RSD)	Br. 1	Br. 2	Br. 1	Br. 2	Br. 1	Br. 2	Hauptleitung WW			Privathaushalt		
Perazin (n.b.)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Chlorprothixen (± 22 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Zuclopenthixol (n.b.)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Haloperidol (± 8 %)	< LOQ (0,03)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	< LOD
Benperidol (± 11 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Pipamperon (± 23 %)	0,18	< LOQ (0,03)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	< LOD	0,28	n.n.	< LOQ (0,03)	< LOQ (0,03)	n.n.
Melperon (± 11 %)	< LOQ (0,09)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	< LOD	n.n.	n.n.	n.n.	< LOQ (0,08)	n.n.
Clozapin (± 12 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	< LOQ (0,04)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Olanzapin (± 15 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Risperidon (± 18 %)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
Sulfamethoxazol (± 12 %)	< LOD	< LOQ (0,51)	n.n.	< LOD	< LOD	< LOQ (0,46)	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD

Tabelle 55: Messergebnisse untersuchter Roh-, Rein- und Trinkwässer Nußloch, Kampagne IV [ng/L]

8.7 Anhang – G: Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorgelegte Dissertation selbst verfasst und mich keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen und Hilfen bedient habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass ich an keiner anderen Stelle ein Prüfungsverfahren beantragt bzw. die Dissertation in dieser oder anderer Form bereits anderweitig als Prüfungsarbeit verwendet oder einer anderen Fakultät als Dissertation vorgelegt habe.

Ort, Datum

Unterschrift