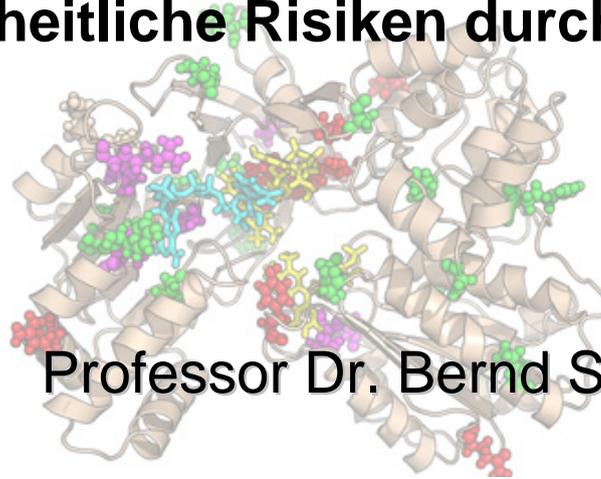


WENN SUBSTANZEN WIE HORMONE WIRKEN

Mögliche gesundheitliche Risiken durch Endokrine Disruptoren



Professor Dr. Bernd Schäfer

A. Testung auf endokrine Wirkung

- A.1 Einführung in die Thematik
- A.2 Probleme bei der Testung von EDCs
- A.3 Exposition im low dose-Bereich
- A.4 OECD-Guidelines zu Wirkungstests

B. Hormon-aktive Stoffe in Nahrungs- und Futtermitteln

- B.1 Hormonelle Wirkungen in unserer Nahrung
- B.2 Gesundheitliche Auswirkungen von Isoflavonen
- B.3 Hormonell aktive Kontaminanten in Lebensmitteln

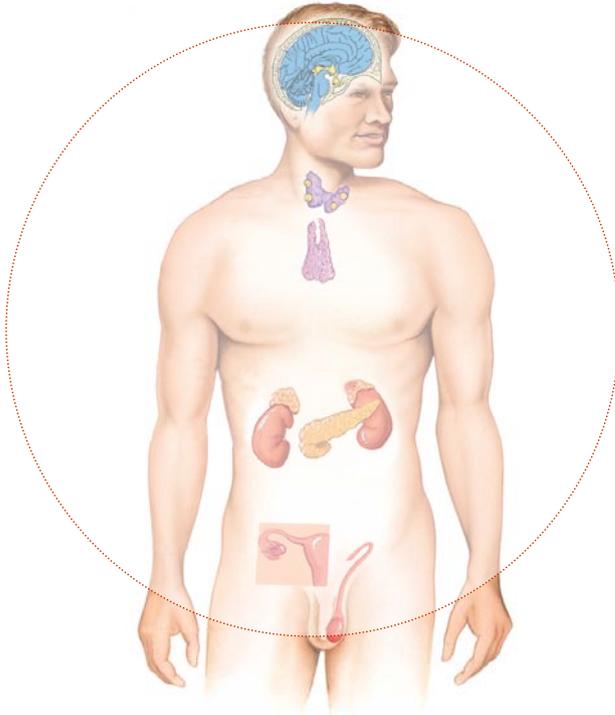
C. Endokrin-wirksame Chemikalien in verbrauchernahen Produkten

- C.1 Endokrin wirksame Substanzen in verbrauchernahen Produkten
- C.2 Belastung durch Produkte: Benzophenon-Derivate
- C.3 Belastung durch Produkte: Phthalate
- C.4 Belastung durch Produkte: Bisphenol A

D. Pflanzenschutzmittel und andere Stoffe

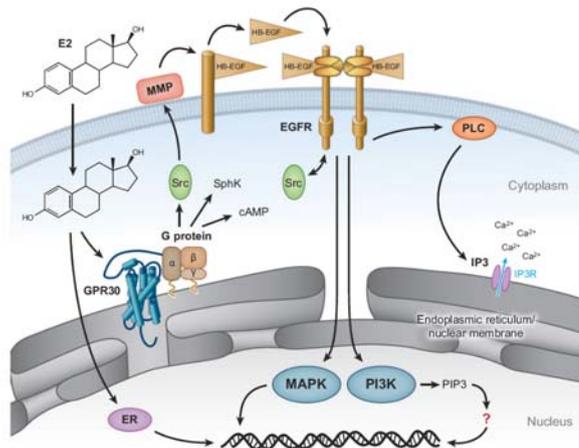
- D.1 Maßnahmen der EU-Kommission zum Schutz vor schädlichen Wirkungen durch endokrin-aktive Substanzen
- D.2 Endokrine Disruptoren unter REACH
- D.3 Bewertungskonzept für endokrin schädliche Wirkungen auf den Menschen im Rahmen der Zulassung von Pflanzenschutzmitteln

WAS SIND HORMONE?



Funktion:

- Chemische Botenstoffe (griech. *hormon* = antreibend)
- Werden i.d. Regel ins Blut ausgeschüttet (endokrin)
- Übermitteln innerhalb des Körpers spezifische Signale zur Regulation physiologischer Prozesse



Wirkung:

- Nur Zellen des Zielgewebes reagieren spezifisch auf das Signal
- Zellen des Zielgewebes sind dazu mit jeweils passenden Rezeptoren ausgestattet
- Andere Zellen „ignorieren“ das Signal

WICHTIGE ENDOKRINE ORGANE DES MENSCHEN

Haut:

- Calcidiol

Fettgewebe:

- Leptin, Östrogene

Thymus:

- Thymosin

Magen:

- Gastrin, Ghrelin, Secretin, Somatostatin, Histamin, Endothelin

Nieren

- Renin, Erythropoietin (EPO), Calcitriol, Thrombopoietin

Pankreas:

- Insulin
- Glucagon

Ovar (Frau):

- Östrogene (Östradiol)
- Gestagene (Progesteron)

Hypothalamus/Hypophyse/Epiphyse:

- Oxytocin
- Vasopressin (ADH)
- Somatotropin (GH)
- Prolactin (PRL)
- Follikel stimulierendes Hormon (FSH)
- Luteinisierendes Hormon (LH)
- Thyreotropin (TSH)
- Adrenocorticotropin (ACTH)

Schilddrüse/Nebenschilddrüse:

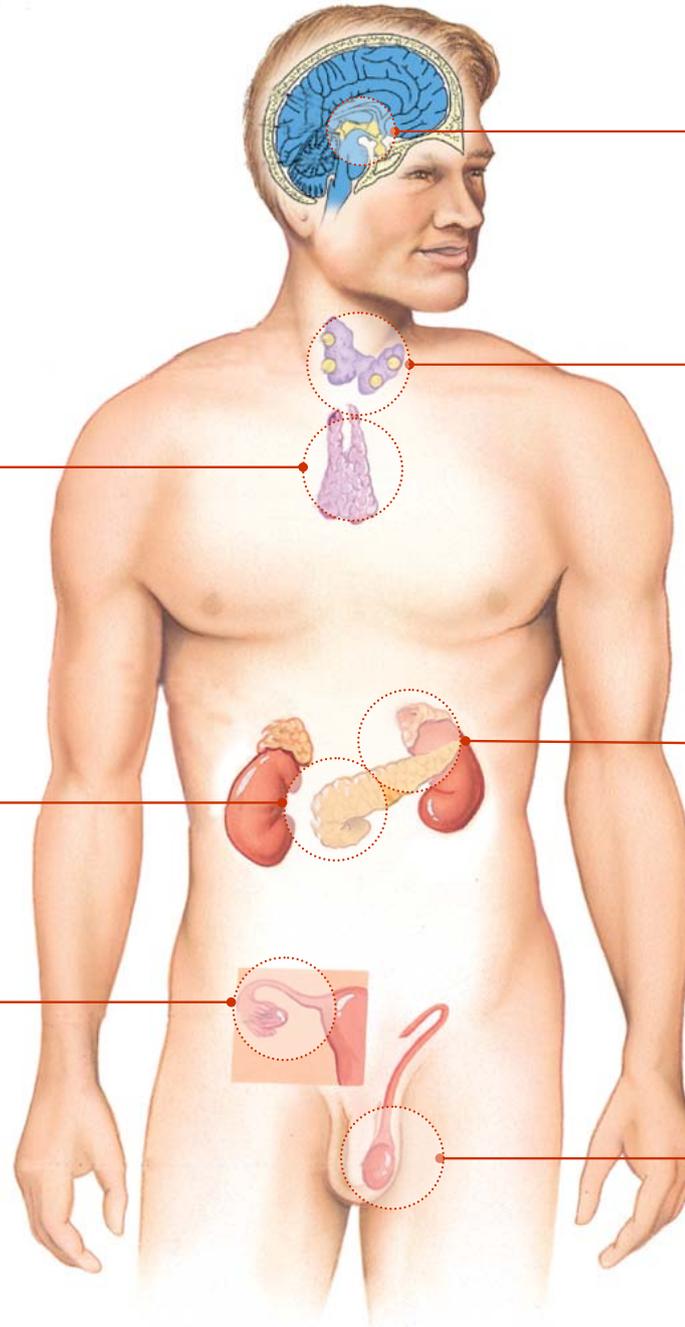
- Trijodthyronin (T3)
- Thyroxin (T4)
- Calcitonin
- Parathyrin (PTH)

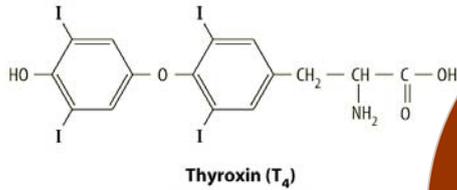
Nebennieren:

- Adrenalin
- Noradrenalin
- Glucocorticoide (Cortisol)
- Mineralcorticoide (Aldosteron)

Hoden (Mann):

- Androgene (Testosteron)



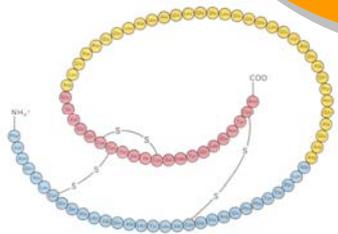


Aminosäure-Derivate

- Trijodthyronin
- Thyroxin
- Adrenalin, Noradrenalin

Peptid-Hormone

- Oxytocin
- Vasopressin
- Somatotropin
- Prolactin
- Adrenocorticotropin (ACTH)
- Calcitonin
- Parathyrin
- Insulin, Glucagon
- Melatonin



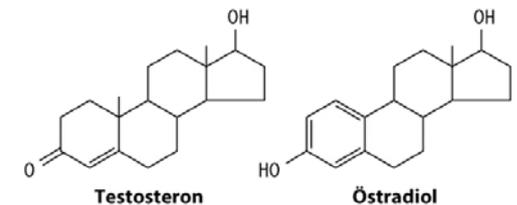
Glykoprotein-Hormone

- Folikel-stimulierendes Hormon
- Luteinisierendes Hormon
- Thyreotropin



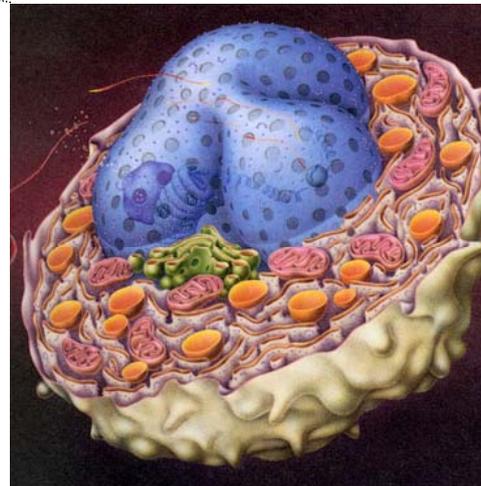
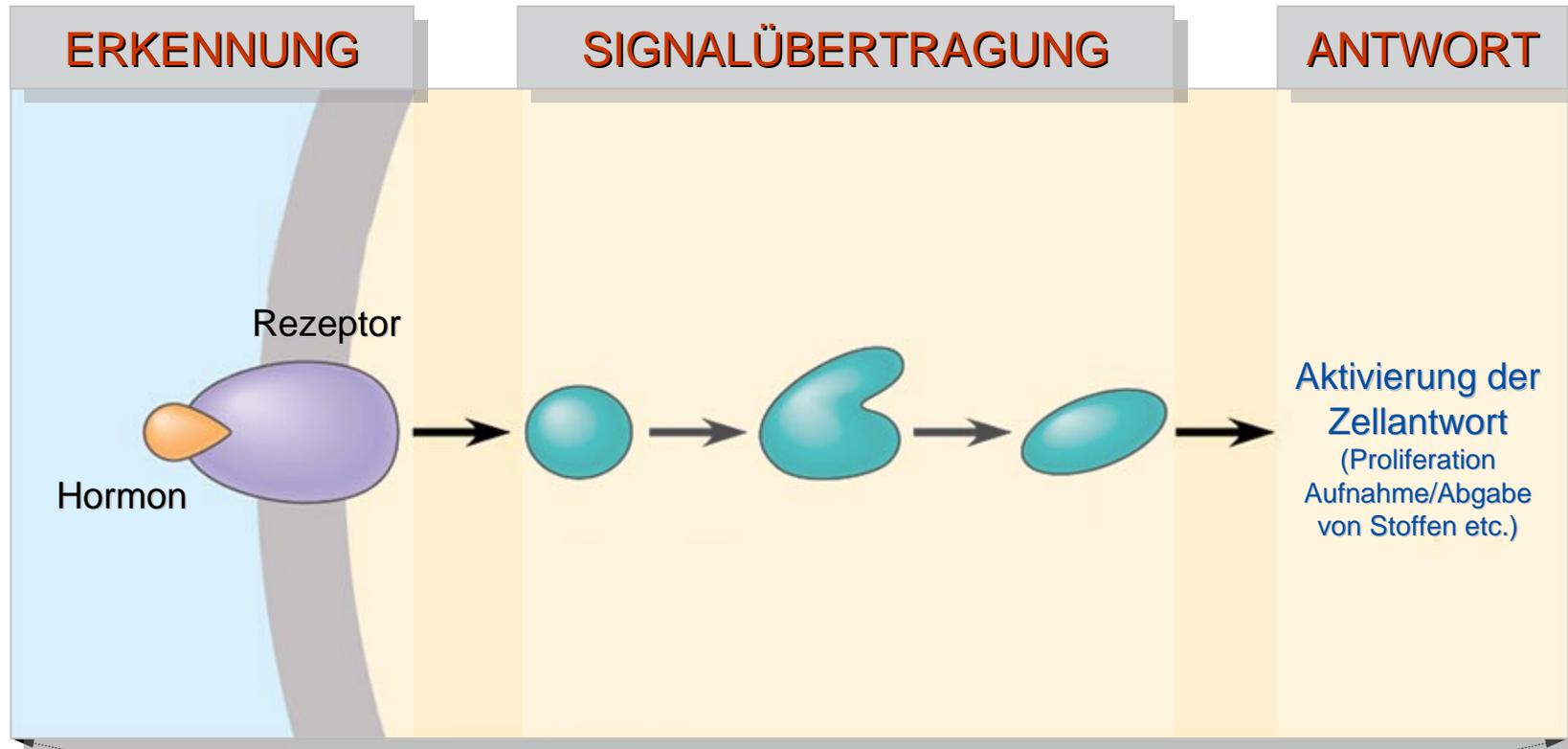
Steroid-Hormone

- Glucocorticoide
- Mineralcorticoide
- Androgene
- Östrogene
- Gestagene

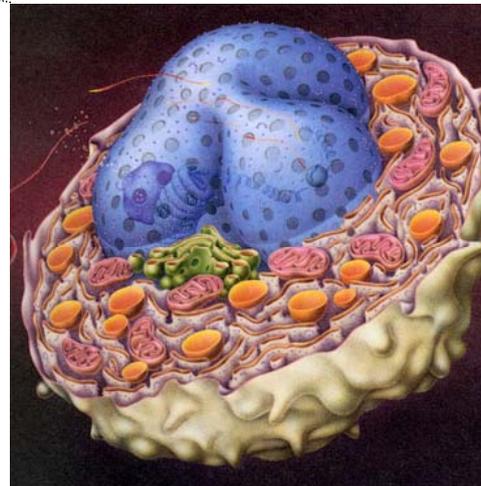
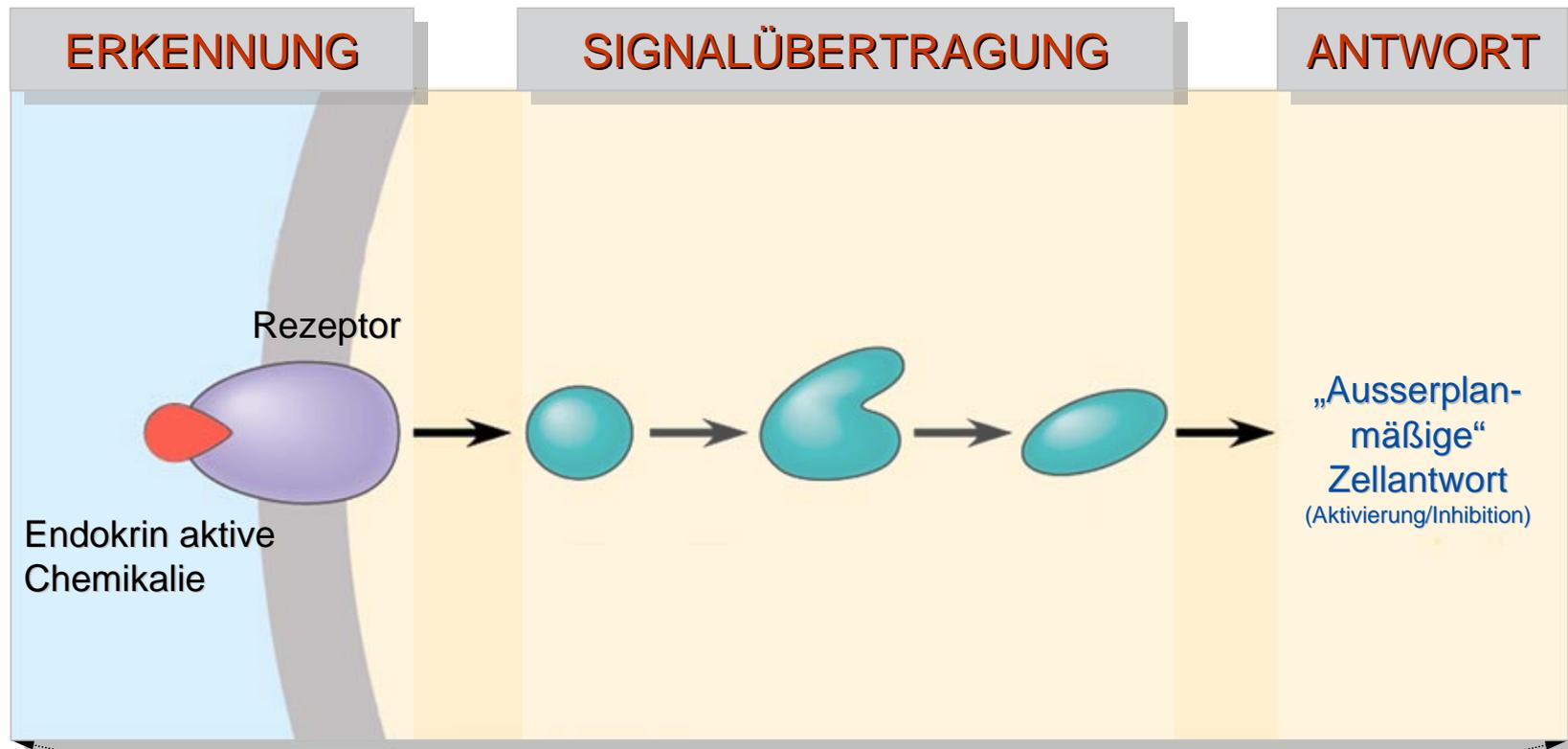


☞ Endokrine Disruptoren gehören zu sehr unterschiedlichen Substanzklassen und müssen nicht strukturell mit dem nativen Hormon verwandt sein.

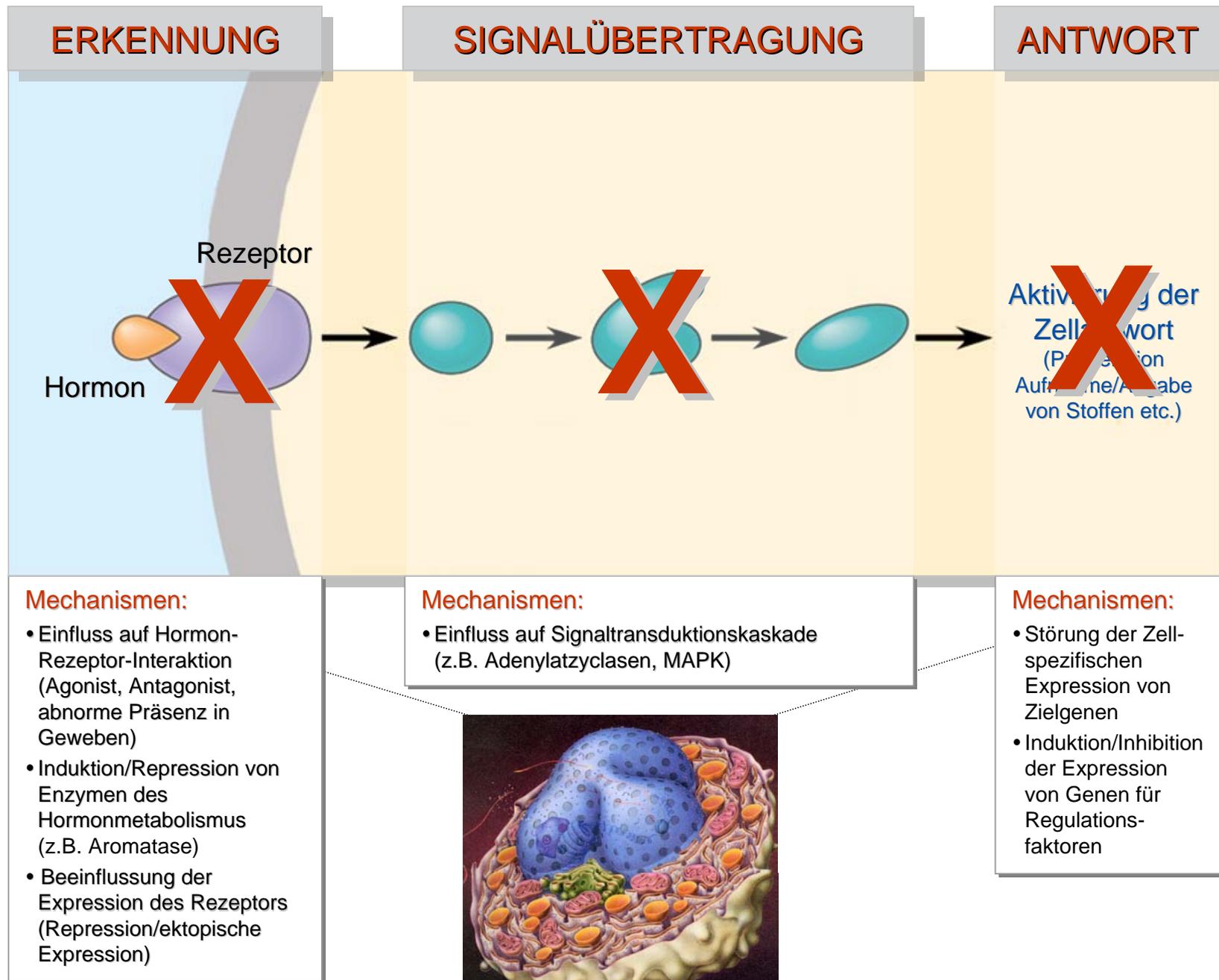
WIE WIRKEN HORMONE?



WIE WIRKEN ENDOKRINE DISRUPTOREN?



WIE WIRKEN ENDOKRINE DISRUPTOREN?



A. Testung auf endokrine Wirkung

- A.1 Einführung in die Thematik
- A.2 Probleme bei der Testung von EDCs
- A.3 Exposition im low dose-Bereich
- A.4 OECD-Guidelines zu Wirkungstests

B. Hormon-aktive Stoffe in Nahrungs- und Futtermitteln

- B.1 Hormonelle Wirkungen in unserer Nahrung
- B.2 Gesundheitliche Auswirkungen von Isoflavonen
- B.3 Hormonell aktive Kontaminanten in Lebensmitteln

C. Endokrin-wirksame Chemikalien in verbrauchernahen Produkten

- C.1 Endokrin wirksame Substanzen in verbrauchernahen Produkten
- C.2 Belastung durch Produkte: Benzophenon-Derivate
- C.3 Belastung durch Produkte: Phthalate
- C.4 Belastung durch Produkte: Bisphenol A

D. Pflanzenschutzmittel und andere Stoffe

- D.1 Maßnahmen der EU-Kommission zum Schutz vor schädlichen Wirkungen durch endokrin-aktive Substanzen
- D.2 Endokrine Disruptoren unter REACH
- D.3 Bewertungskonzept für endokrin schädliche Wirkungen auf den Menschen im Rahmen der Zulassung von Pflanzenschutzmitteln

Als “Endokriner Disruptor” wird eine von außen zugeführte/aufgenommene Substanz bezeichnet, die als Folge einer endokrinen Wirkung schädliche Effekte auf die Gesundheit eines Organismus oder seiner Nachkommen ausübt.

(Weybridge 1996*)

Kriterium:

- Von außen zugeführte Substanz
- Adverse Effekte als Folge einer Wirkung auf das endokrine System
- Wirkung auf den Organismus des Individuums oder dessen Nachkommen

Bewertung des toxikologischen Profils:

- ⇒ Expositionspfade und -höhe
- ⇒ Wirkmechanismus und Angriffsort (*in-vitro*-/Tierversuchs-Daten auf den Mensch übertragbar?)
- ⇒ Untersuchungen in Eltern- und F1-/F2-Generation (⇒ Daten aus *in-vitro*-Methoden nicht ausreichend)

PROBLEME BEI DER TESTUNG AUF ENDOKRINE WIRKUNG



Hazard-Identifizierung und -charakterisierung

Response

Wirkmechanismus/Target

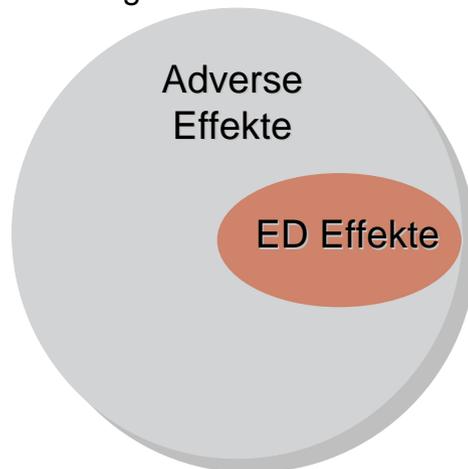
In-vivo-Daten:

- akute Toxizität
- Mutagenitäts-/Kanzergenität
- 28-/90-Tages-Studien
- Reproduktionstoxikologie

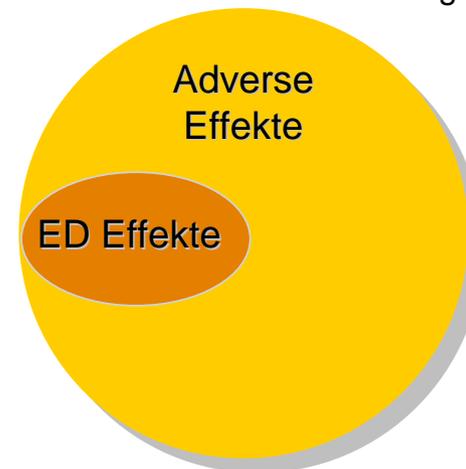


keine Information über Wirkmechanismus

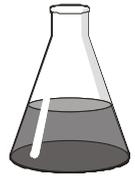
Reproduktionstoxikologie



Langzeit-Kanzergenitätsstudien



Nur durch Kenntniss des Wirkmechanismus ist eine Differenzierung von endokrin und non-endokrin-vermittelten Effekten möglich!



Testsubstanz

Hazard-Identifizierung und -charakterisierung

Response

Wirkmechanismus/Target



Adverse Effekte

In-vivo-Daten:

- akute Toxizität
- Mutagenitäts-/Kanzerogenität
- 28-/90-Tages-Studien
- Reproduktionstoxikologie

In vitro/in-vivo-Studien (einfache Endpunkte)

(OECD level 2-4-Assays, US EDSP Tier 1-Testbatterie)

In vivo-Assays

- Uterotrophic rat
- Hershberger (rat)
- Pubertal female (rat)
- Pubertal male (rat)
- Amphibian metamorphosis (frog)

In vitro-Assays:

- Estrogen receptor binding – rat uterus
- Androgen receptor binding – rat prostate
- Steroidogenesis – Human cell line (H295R)
- Aromatase – Human recombinant

In vitro/in-vivo-Studien (Multi-Endpoints)

- Microarrays
- gezielte *in-vivo*-Untersuchungen

A. **Testung auf endokrine Wirkung**

- A.1 Einführung in die Thematik
- A.2 Probleme bei der Testung von EDCs
- A.3 Exposition im low dose-Bereich
- A.4 OECD-Guidelines zu Wirkungstests

B. **Hormon-aktive Stoffe in Nahrungs- und Futtermitteln**

- B.1 Hormonelle Wirkungen in unserer Nahrung
- B.2 Gesundheitliche Auswirkungen von Isoflavonen
- B.3 Hormonell aktive Kontaminanten in Lebensmitteln

C. **Endokrin-wirksame Chemikalien in verbrauchernahen Produkten**

- C.1 Endokrin wirksame Substanzen in verbrauchernahen Produkten
- C.2 Belastung durch Produkte: Benzophenon-Derivate
- C.3 Belastung durch Produkte: Phthalate
- C.4 Belastung durch Produkte: Bisphenol A

D. **Pflanzenschutzmittel und andere Stoffe**

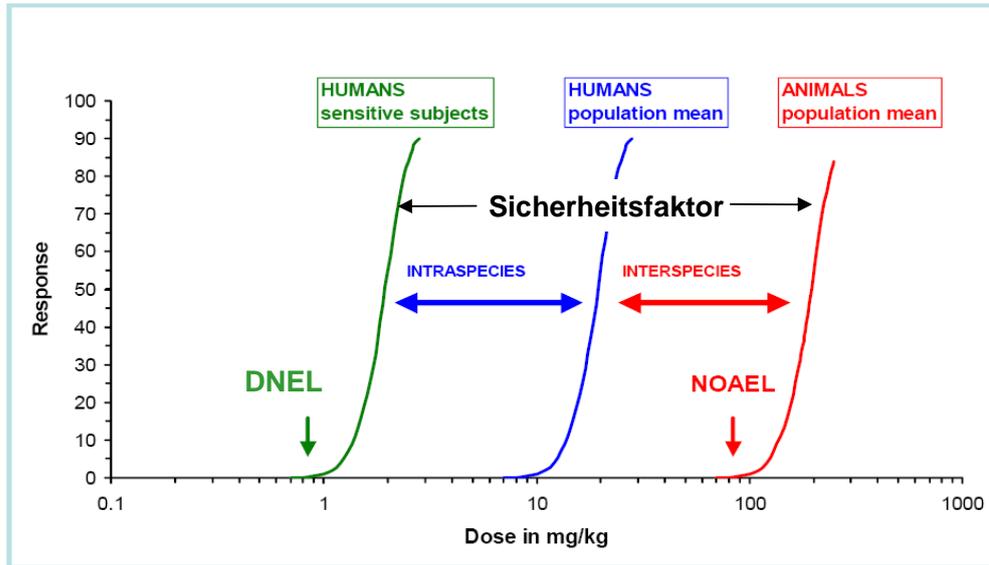
- D.1 Maßnahmen der EU-Kommission zum Schutz vor schädlichen Wirkungen durch endokrin-aktive Substanzen
- D.2 Endokrine Disruptoren unter REACH
- D.3 Bewertungskonzept für endokrin schädliche Wirkungen auf den Menschen im Rahmen der Zulassung von Pflanzenschutzmitteln

Hypothese:

Nicht alle EDCs zeigen einen monotonen Verlauf der Dosis-Wirkungskurve

- Das endokrine System ist komplex
 - ⇒ Multiple Rezeptorsysteme (Kern- und Membranrezeptoren)
 - ⇒ Zellantwort ist Multifaktoriell beeinflusst (Cofaktor-/Rezeptor-Crosstalk)
 - ⇒ Bindungsaffinität des EDs muss nicht mit der transkriptionalen Aktiervierung korrelieren
- Hormone können dosisabhängig verschiedene Wirkorte und Wirkmechanismen aufweisen
 - ⇒ Aktivierung mit sehr niedrigen Dosen
 - ⇒ Sättigungsbereich mit negativen Feedback-Regulationsmechanismen
 - ⇒ Unspezifische Effekte im Hochdosisbereich
- Hormon-Rezeptorsysteme sind hochkonserviert
 - ⇒ Interspezies-Unterschiede bezüglich Response, Wirkort oder Wirkmechanismus

LOW-DOSE-EFFEKTE



$$\text{DNEL} = \text{NOEL} / \text{Sicherheitsfaktor}$$

A. Testung auf endokrine Wirkung

- A.1 Einführung in die Thematik
- A.2 Probleme bei der Testung von EDCs
- A.3 Exposition im low dose-Bereich
- A.4 OECD-Guidelines zu Wirkungstests

B. Hormon-aktive Stoffe in Nahrungs- und Futtermitteln

- B.1 Hormonelle Wirkungen in unserer Nahrung
- B.2 Gesundheitliche Auswirkungen von Isoflavonen
- B.3 Hormonell aktive Kontaminanten in Lebensmitteln

C. Endokrin-wirksame Chemikalien in verbrauchernahen Produkten

- C.1 Endokrin wirksame Substanzen in verbrauchernahen Produkten
- C.2 Belastung durch Produkte: Benzophenon-Derivate
- C.3 Belastung durch Produkte: Phthalate
- C.4 Belastung durch Produkte: Bisphenol A

D. Pflanzenschutzmittel und andere Stoffe

- D.1 Maßnahmen der EU-Kommission zum Schutz vor schädlichen Wirkungen durch endokrin-aktive Substanzen
- D.2 Endokrine Disruptoren unter REACH
- D.3 Bewertungskonzept für endokrin schädliche Wirkungen auf den Menschen im Rahmen der Zulassung von Pflanzenschutzmitteln

OECD Test Guideline

Status

A. *In-vivo* mammalian testing

- Uterotrophic Bioassay (TG 440) 10/2007
- Hershberger Assay 09/2009
- Updated 28-day repeat dose toxicity test (TG 407) 10/2008

B. Animal ecotoxicity testing

- 21-day Fish Screening Assay (E/A) expected end 2009
- 21-day Amphibian Metamorphosis Assay (T) draft TG 04/2009
- 60-day Fish Sexual Development Test (E/A) experimental work started 2009
- Revised Daphnia Magna Reproduction Test (TG211) 10/2008

C. Non-Animal testing

- STTA (E) provisionally adopted
- STTA (E/antiE) "LUMI-CELL" expected end 2009
- STTA (A/antiA) draft 08/2009
- Human Recombinant Estrogen Receptor Alpha binding Assay end 2009
- H295R Cell-based Steroidogenesis Assay draft 08/2009

* STTA = Stably Transfected Transcriptional Activation Assay

A. Testung auf endokrine Wirkung

- A.1 Einführung in die Thematik
- A.2 Probleme bei der Testung von EDCs
- A.3 Exposition im low dose-Bereich
- A.4 OECD-Guidelines zu Wirkungstests

B. Hormon-aktive Stoffe in Nahrungs- und Futtermitteln

- B.1 Hormonelle Wirkungen in unserer Nahrung
- B.2 Gesundheitliche Auswirkungen von Isoflavonen
- B.3 Hormonell aktive Kontaminanten in Lebensmitteln

C. Endokrin-wirksame Chemikalien in verbrauchernahen Produkten

- C.1 Endokrin wirksame Substanzen in verbrauchernahen Produkten
- C.2 Belastung durch Produkte: Benzophenon-Derivate
- C.3 Belastung durch Produkte: Phthalate
- C.4 Belastung durch Produkte: Bisphenol A

D. Pflanzenschutzmittel und andere Stoffe

- D.1 Maßnahmen der EU-Kommission zum Schutz vor schädlichen Wirkungen durch endokrin-aktive Substanzen
- D.2 Endokrine Disruptoren unter REACH
- D.3 Bewertungskonzept für endokrin schädliche Wirkungen auf den Menschen im Rahmen der Zulassung von Pflanzenschutzmitteln

1. Phytoöstrogene

typisches Strukturmerkmal: 2 über Spacer verbundene phenolische Gruppen

- Isoflavonoide

v.a. in Leguminosen (Soja)
Beispiele: Genistein, Daidzein

- Flavone, Flavanone, Chalcone

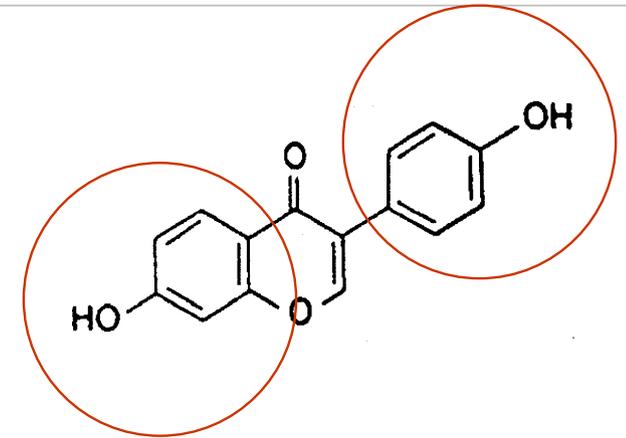
Beispiele: Apigenin, Chrysen, Luteolin, Phloretin

- Coumestane

v.a. in Leguminosen (Erbsen, grüne Bohnen)
Beispiel: Coumestrol

- Lignane

Beispiele: Enterodiol, Enterolacton

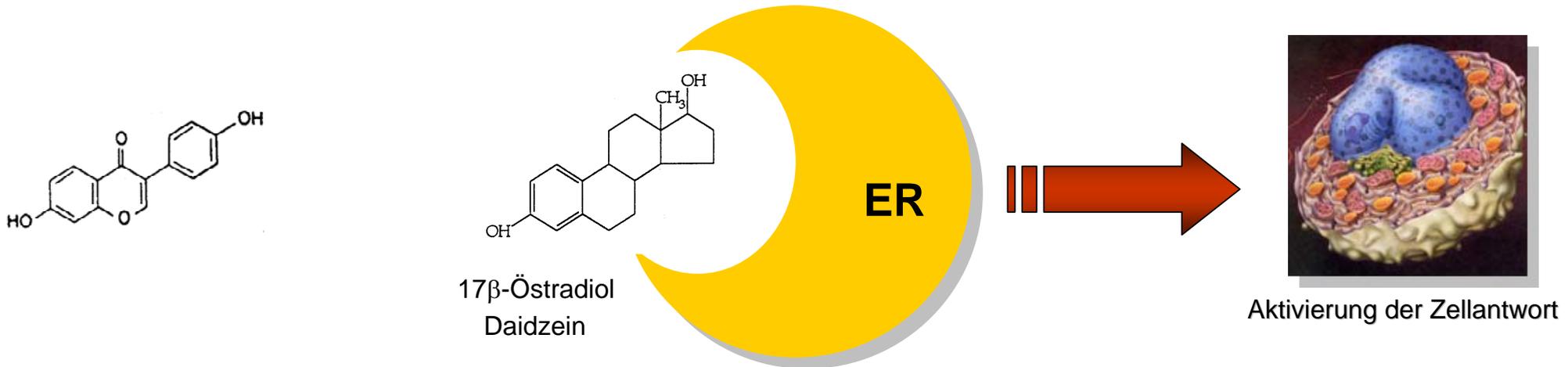


2. Mycoöstrogene

typisches Strukturmerkmal: nicht-steroidale Makrolid-Struktur
durch phytopathogene Pilze (v.a. aus der Gattung Fusarium) gebildet

Beispiel: Zearalenon

Isoflavone binden an Östrogenrezeptor (ER) und imitieren die Wirkung des Östradiols:



Exposition gegenüber Isoflavonen in Phasen der Entwicklung des Organismus beeinflusst Responsivität gegenüber Östrogenen:

- senkt die Empfindlichkeit der Brustdrüse
- erhöht die Empfindlichkeit des Uterus

Weitere Effekte:

- lebenslange Exposition erhöht die Knochendichte im adulten Tier
- beeinflusst den Eintritt in die Pubertät und die Dauer des Zyklus
- orale Aufnahme von Genistein als Reinsubstanz in juvenilen Tieren stimuliert das Uterusepithel und die Proliferation in der Brustdrüse am Tag 50 der Entwicklung

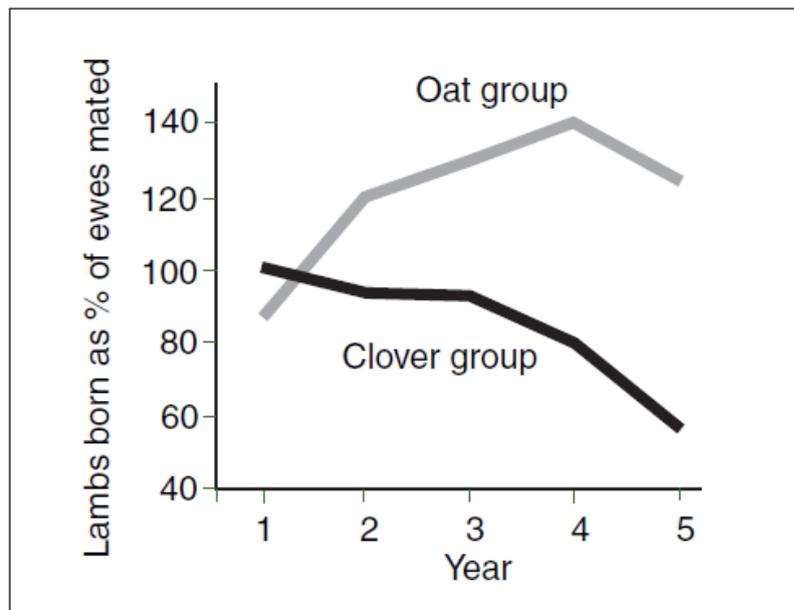
ÖSTROGEN WIRKSAME BESTANDTEILE IN FUTTERMITTELN



Schafweiden auf Rotklee



Isoflavone (v.a Formonenetin)



„Clover Disease“

- Fertilitätsstörungen (reversibel/irreversibel)
- Frühaborte
- Vergrößerung von Euter und Uterus



Fusariumbefall von Gräsern



Mycotoxine: Zearalenon



Klinisches Bild des Hyperöstrogenismus

Hyperöstrogenismus:

bei Ferkeln:

- Ödematisierung
- Größenzunahme
- Epithelhyperplasie im Genitaltrakt

bei Sauen:

- gelegentlich Dauerbrunst

ENDOKRIN WIRKSAME KONTAMINANTEN IN LEBENSMITTELN

Stoff (Metabolite)	Herkunft/Vorkommen	Aufnahme über die Nahrung	Literatur
Apigenin	Flavonoid	? mg/Tag	[47]
Bisphenol A	Kontamination	<10 µg/Tag	[32]
Cadmium	Kontamination	0,49 µg/kg KG/Tag (BRD)	[36]
		12 µg/Tag (UK)	[48]
Chrysen	Flavonoid	? mg/Tag	[47]
Coumestrol	Alfalfasprossen u. a. Pflanzen	? µg/Tag	[20]
DDT (o,p'-DDT/ p,p'-DDE)	POP/Kontamination	0,01 µg/Tag (westliche Industrienationen)	[2, 17]
DEHP (MEHP)	Kontamination	13,8 µg/kg KG/Tag ^a	[43]
Genistein und Daidzein	Isoflavone/Soja Säuglingsnahrung auf Sojabasis	1–100 mg/Tag (Erwachsene) 4–12 mg/kg KG/Tag (Kleinkinder)	[8, 20]
Glycyrrhetinsäure	Süßholzwurzel	100 mg/Tag (in 50 g Lakritze)	[39]
Methoxychlor (HPTE)	Kontamination	<2 µg/Tag	[49]
Nonylphenol	Kontamination	7,5 µg/Tag (Erwachsene) 0,2–1,4 µg/Tag (Kleinkinder)	[31, 50]
Östradiol/Östron	Milch, Eier, Fleisch	0,1 µg/Tag	[14, 51]
PBDEs	POP/Kontamination	0,027 µg/Tag	[52]
PCBs (Hydroxy- PCBs)	POP/Kontamination	0,002 µg/Tag	[2]
TBT (DBT, MBT)	Biozid, Kontamination	1,8–18 µg/Tag	[37]
Zearalenon (Zearalenol)	Mykotoxin/Getreide	3–20 µg/Tag	[47]

Quelle: Degen. Gesundheitsblatt (2004)

A. Testung auf endokrine Wirkung

- A.1 Einführung in die Thematik
- A.2 Probleme bei der Testung von EDCs
- A.3 Exposition im low dose-Bereich
- A.4 OECD-Guidelines zu Wirkungstests

B. Hormon-aktive Stoffe in Nahrungs- und Futtermitteln

- B.1 Hormonelle Wirkungen in unserer Nahrung
- B.2 Gesundheitliche Auswirkungen von Isoflavonen
- B.3 Hormonell aktive Kontaminanten in Lebensmitteln

C. Endokrin-wirksame Chemikalien in verbrauchernahen Produkten

- C.1 Endokrin wirksame Substanzen in verbrauchernahen Produkten
- C.2 Belastung durch Produkte: Benzophenon-Derivate
- C.3 Belastung durch Produkte: Phthalate
- C.4 Belastung durch Produkte: Bisphenol A

D. Pflanzenschutzmittel und andere Stoffe

- D.1 Maßnahmen der EU-Kommission zum Schutz vor schädlichen Wirkungen durch endokrin-aktive Substanzen
- D.2 Endokrine Disruptoren unter REACH
- D.3 Bewertungskonzept für endokrin schädliche Wirkungen auf den Menschen im Rahmen der Zulassung von Pflanzenschutzmitteln

1. In Kunststoffen:

Typische endokrin aktive Inhaltsstoffe:

- Monomere BPA, Styrol
- Weichmacher Phthalatester
- UV-Absorber Benzophenon-Derivate



2. In Spielwaren:

Typische endokrin aktive Inhaltsstoffe:

- Schwermetalle Antimon, Bor Cadmium, Blei
- Weichmacher Diethylhexylphthalat DEHP
Diisononylphthalat DINP
Diisodecylphthalat DIDP
Di-n-octylphthalat DNOP



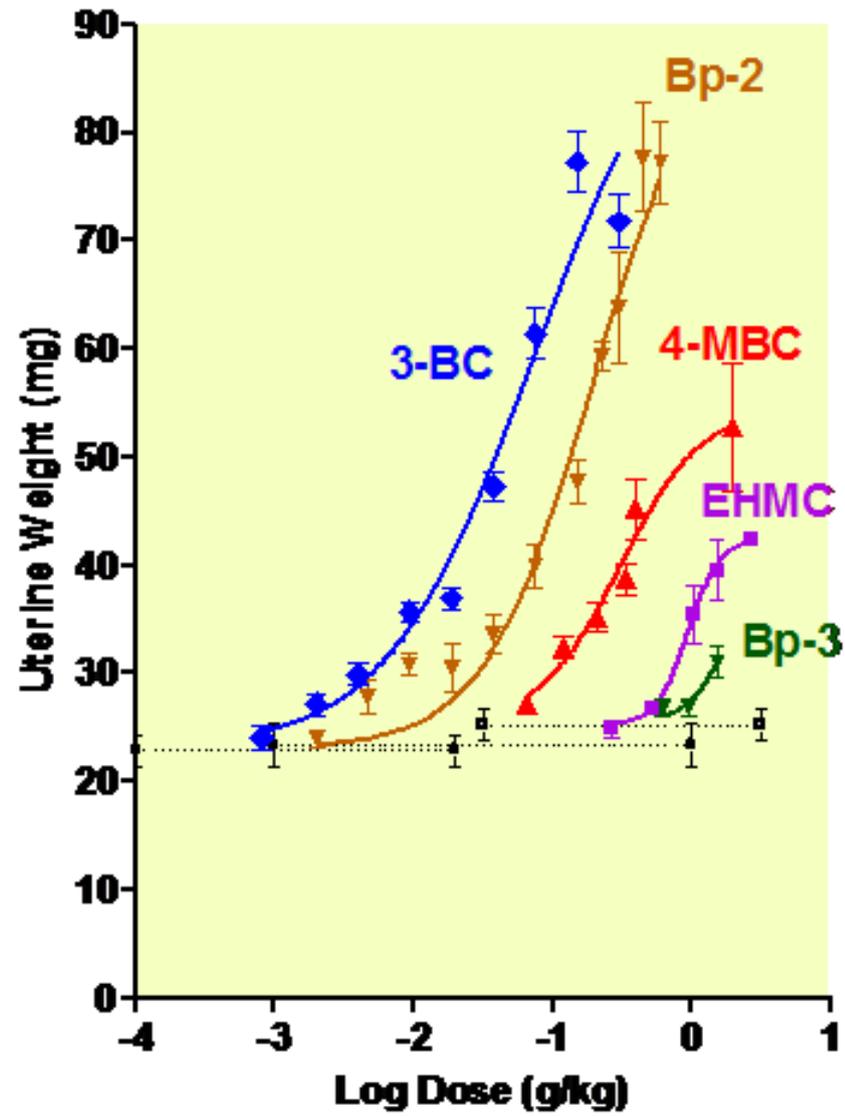
3. In kosmetischen Mitteln:

Typische endokrin aktive Inhaltsstoffe:

- UV-Absorber Benzophenon-Derivate
- UV-Filter 3-Benzyliden-Campher (3-BC)
 4-Methylbenzyliden-Campher (4-MBC)

4. In anderen Materialien:

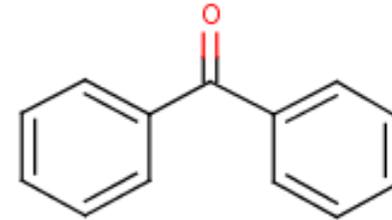
- Druckfarben: Benzophenon-Derivate
- Papier/Karton: Biozide
- Gummi: Vulkanisationsbeschleuniger
 Antioxidantien
- Metalle: Antimon
 Bor
 Cadmium
 Blei



- Uterotrophie-Test in Ratten: positiv

Exposition über:

- kosmetische Mittel (Benzophenon-Derivate als UV-Absorber)
- Benzophenon-Derivate in Druckfarben



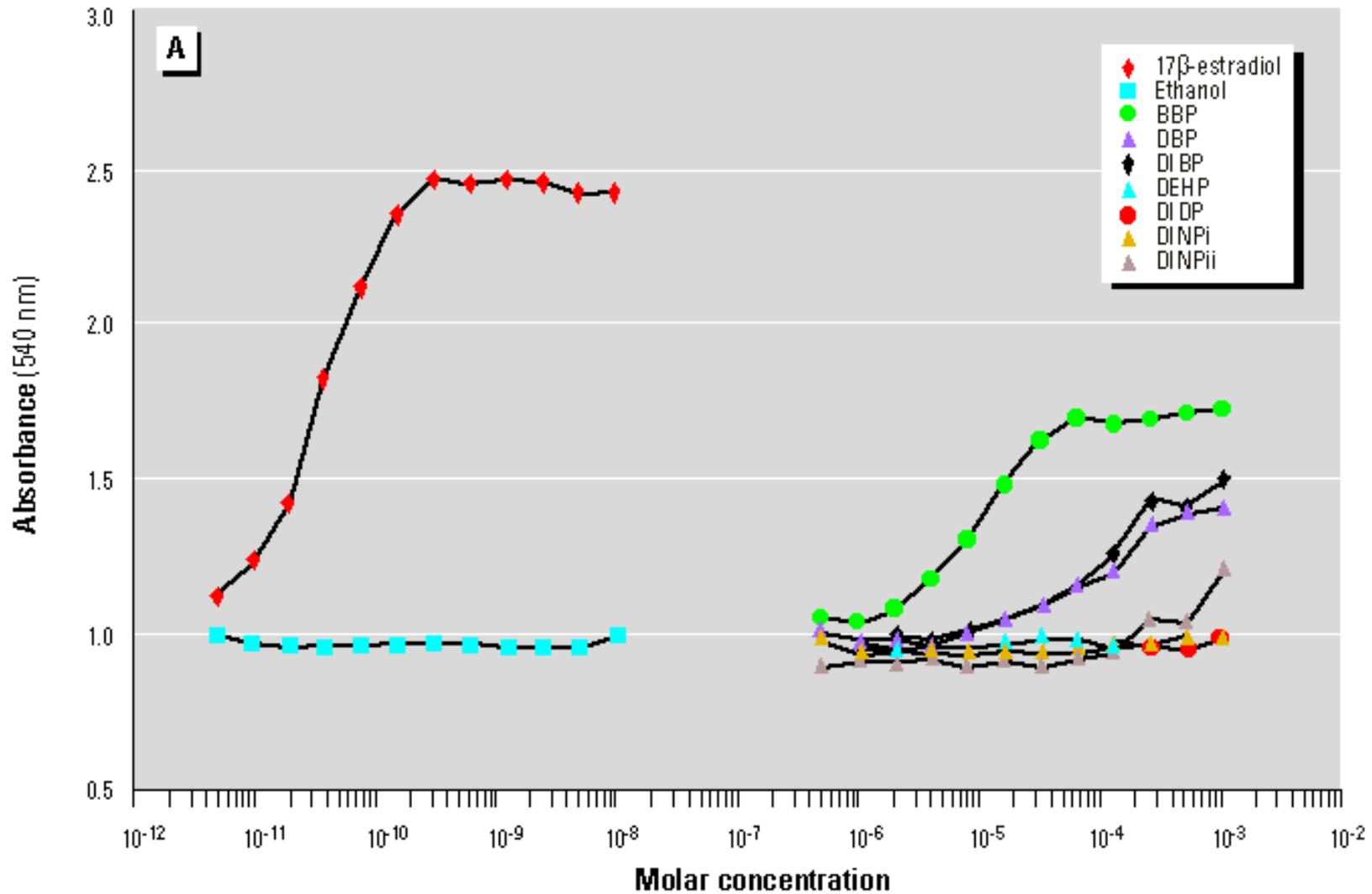
in vitro-Befunde

- Keine Bindung an hER α
- Keine Induktion von ERE-abhängiger Transkription
- Keine Aktivität im E-SCREEN
- Hemmung von androgener Aktivität
- Einfluss auf die hormonelle Homöostase über Pregnan X Rezeptor

in vivo-Befunde

- Uterotrophie-Test in Ratten: positiv
- 2-Generationenstudie in Ratten (bis 130-179 mg/kg Kw und Tag):
keine Effekte auf das endokrine System
keine reproduktionstoxischen Effekte (Östrus, Reproduktion, Wurf und Lactation, Spermienparameter, Serumhormonspiegel, Nekroskopie)

Quelle: The EFSA Journal (2009) 1104, 1-30



Quelle: Harris et al. (1997)

	Kinder	Erwachsene
Lebensmittel	3 – 6 µg/kg und Tag	3,8 (17) µg/kg und Tag
Hausstaub	2,5 – 5 µg/kg und Tag	--
Hausstaub (inhalativ)	0,12 µg/kg und Tag	0,08 µg/kg und Tag
Mouthing	Bis max. 22 µg/kg und Tag (unsichere Daten- und Modellbasis)	--

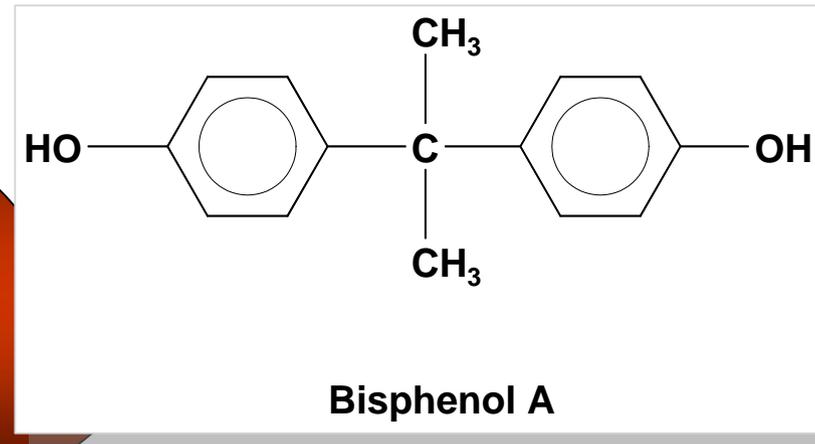
* DEHP-Exposition (Biomonitoring); TDI = 50 µg/kg Körpergewicht/Tag)

Regelungen in Spielwaren (RL 2005/84/EG):

- DEHP, DBP und BBP:
Verbot in Konzentrationen von $>0,1\%$

Regelungen in Kunststoffen mit Lebensmittelkontakt (RL 2007/19/EG):

- Ausschluss von Fettkontakt
- nur in Gegenständen zum wiederholten Gebrauch
- nicht erlaubt als Weichmacher in Verpackungsmaterialien
- nur bis zu 50% Ausschöpfung des TDI für DEHP und DBP
- in Lebensmittelbedarfsgegenständen:
DEHP : SML = 1,5 mg/kg
DBP : SML = 0,3 mg/kg



- östrogen/hormonartig-wirkende Substanz !
- auch in sehr niedrigen Dosen wirksam !?

A. Testung auf endokrine Wirkung

- A.1 Einführung in die Thematik
- A.2 Probleme bei der Testung von EDCs
- A.3 Exposition im low dose-Bereich
- A.4 OECD-Guidelines zu Wirkungstests

B. Hormon-aktive Stoffe in Nahrungs- und Futtermitteln

- B.1 Hormonelle Wirkungen in unserer Nahrung
- B.2 Gesundheitliche Auswirkungen von Isoflavonen
- B.3 Hormonell aktive Kontaminanten in Lebensmitteln

C. Endokrin-wirksame Chemikalien in verbrauchernahen Produkten

- C.1 Endokrin wirksame Substanzen in verbrauchernahen Produkten
- C.2 Belastung durch Produkte: Benzophenon-Derivate
- C.3 Belastung durch Produkte: Phthalate
- C.4 Belastung durch Produkte: Bisphenol A

D. Pflanzenschutzmittel und andere Stoffe

- D.1 Maßnahmen der EU-Kommission zum Schutz vor schädlichen Wirkungen durch endokrin-aktive Substanzen
- D.2 Endokrine Disruptoren unter REACH
- D.3 Bewertungskonzept für endokrin schädliche Wirkungen auf den Menschen im Rahmen der Zulassung von Pflanzenschutzmitteln

1. 'Community strategy for endocrine disrupters'

- Seit 1996 wird in der EU an einer Strategie zur Implementierung von Rechtsgrundlagen, Förderung der Forschung und des Informationsaustausches zu Wirkungen von "endocrine disrupting chemicals" gearbeitet
- 1999 wurde von der EU-Kommission die 'Community strategy for endocrine disrupters' verabschiedet, in der künftige Maßnahmen zum Schutz der Gesundheit des Menschen und der Umwelt zusammengefasst werden.

• 2000-2001:

Umweltrat empfiehlt Etablierung des „Vorsorge-Prinzips“, Entwicklung von effektiven Risikomanagement-Strategien und Bestrebungen zur Harmonisierung der Chemikalien-Politik der EU.

Empfehlung, eine Stoffliste mit prioritär zu behandelnden Stoffen mit endokriner Aktivität zu erstellen

Der Umweltrat fordert die EU-Kommission auf, in regelmäßigen Abständen über den Fortschritt bei der Umsetzung der Strategie zu berichten:

- 1. Kommissions-Bericht [COM(2001)262]
- 2. Kommissions-Bericht [SEC(2004)1372]
- 3. Kommissions-Bericht [SEC(2007)1635]
- 4. Kommissions-Bericht (in Vorbereitung)

2. Beteiligung an der Entwicklung von Test-Verfahren:

- Projekte unter Beteiligung des ECVAM (European Centre for the Validation of Alternative Methods)
- Mitarbeit an der Entwicklung von OECD-Guidelines

3. Implementierung in gesetzliche Regelungen

- Regelungen zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung von Chemikalien (REACH) zur Harmonisierung des bisherigen Chemikalienrechts innerhalb der EU-Mitgliedsstaaten (seit 1. Juni 2007 in Kraft)
- Verordnung über das **Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln** (1107/2009 vom 21.10.2009)
- Regelung für Biozide (Entwurf)

- Ausarbeitung von konkreten wissenschaftliche Kriterien zur Bestimmung der endokrinschädlichen Eigenschaften (bis 2013)

Inhalt:

- EU-Chemikalienverordnung zur Harmonisierung des bisherigen Chemikalienrechts innerhalb der EU-Mitgliedsstaaten (seit 1. Juni 2007 in Kraft)
- Regelungen zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung von Chemikalien
(* Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals)

Prinzip:

- „Ohne Daten kein Markt“ (§5) d.h. es dürfen innerhalb des Geltungsbereiches nur noch chemische Stoffe in Verkehr gebracht werden, die vorher registriert worden sind
- Registrierungspflicht (für Stoffe oder Stoffe in Zubereitungen bzw. Erzeugnissen gemäß §6, 7):
 - Gesamtmenge \geq 1 Tonne pro Jahr
 - der Stoff wird unter vorhersehbaren Verwendungsbedingungen freigesetzt

Verantwortlichkeit:

- für die Beurteilung der Risiken und der Gefährlichkeit von Stoffen und Erzeugnissen
⇒ natürliche oder juristische Personen, die diese Stoffe herstellen oder einführen
- Verpflichtung zur Meldung, wenn ein Stoff in Erzeugnissen die Kriterien zur Aufnahme in das Verzeichnis der zulassungspflichtigen Stoffe (Anhang XIV) nach § 57 erfüllt*

* Sofern der Stoff in diesen Erzeugnissen in einer Menge von > 1t/Jahr und Produzent/Importeur enthalten oder der Stoff in diesen Erzeugnissen in einer Konzentration > 0,1% (w/w) enthalten ist.

Kriterien für eine Aufnahme in das Verzeichnis der zulassungspflichtigen Stoffe (Anhang XIV gem. §57):

- **CMR-Stoffe**

Stoffe, die die Kriterien für die Einstufung als *krebserzeugend, erbgutverändernd oder fortpflanzungsgefährdend* der Kategorien 1 oder 2 gemäß der Richtlinie 67/548/EWG (Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe) erfüllen

- **PBT-Stoffe**

Stoffe, die nach den Kriterien des Anhangs XIII der REACH-VO *persistent, bioakkumulierbar und toxisch* sind

- **vPvB-Stoffe**

Stoffe, die nach den Kriterien des Anhangs XIII der REACH-VO *sehr persistent und sehr bioakkumulierbar* sind

- **Sonstige Stoffe**

mit **endokrinen Eigenschaften** oder mit persistenten, bioakkumulierbaren und toxischen Eigenschaften oder sehr persistenten und sehr bioakkumulierbaren Eigenschaften, die die Kriterien nicht erfüllen, die nach wissenschaftlichen Erkenntnissen aber wahrscheinlich schwerwiegende Wirkungen auf die menschliche Gesundheit oder auf die Umwelt haben, die ebenso besorgniserregend sind, wie diejenigen anderer Stoffe
Ermittlung gemäß dem Verfahren des §59

Eine Zulassung wird in der Regel nicht erteilt (gem. §60 Abs. 2) für:

- (a) Stoffe, für die kein Schwellenwert nach Anhang I festgelegt werden kann:
- ⇒ CMR-Stoffe
 - ⇒ Sonstige **Stoffe mit endokrinen Eigenschaften** oder mit persistenten, bioakkumulierbaren und toxischen Eigenschaften oder sehr persistenten und sehr bioakkumulierbaren Eigenschaften, die nach wissenschaftlichen Erkenntnissen aber wahrscheinlich schwerwiegende Wirkungen auf die menschliche Gesundheit oder auf die Umwelt haben, die ebenso besorgniserregend sind, wie diejenigen anderer Stoffe (Ermittlung gemäß dem Verfahren des §59)
- (b) PBT-Stoffe oder vPvB-Stoffe

Zulassung für solche Stoffe kann jedoch erteilt werden, wenn nachgewiesen wird,

- dass der sozioökonomische Nutzen die Risiken überwiegt, die sich aus der Verwendung des Stoffes für die menschliche Gesundheit oder die Umwelt ergeben,
- und wenn es keine geeigneten Alternativstoffe oder -technologien gibt.
- Regelung gilt zunächst bis 2013

Verordnung über das *Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln* (1107/2009 vom 21.10.2009)

Inhalt:

Inkrafttreten: 14.06.2011

Regelt das Inverkehrbringen von

- **Wirkstoffen**

Stoffe, einschließlich Mikroorganismen, mit allgemeiner oder spezifischer Wirkung gegen Schadorganismen an Pflanzen, Pflanzenteilen oder Pflanzenerzeugnissen

- **Safenern**

Stoffe oder Zubereitungen, die einem Pflanzenschutzmittel beigefügt werden, um die phytotoxische Wirkung des Pflanzenschutzmittels auf bestimmte Pflanzen zu unterdrücken oder zu verringern

- **Synergisten**

Stoffe oder Zubereitungen, die keine oder nur eine schwache Wirkung gemäß Absatz 1 aufweisen, aber die Wirkung des Wirkstoffs/der Wirkstoffe in einem Pflanzenschutzmittel verstärken

- **Beistoffen**

Stoffe oder Zubereitungen, die in einem Pflanzenschutzmittel oder Zusatzstoff verwendet werden oder dazu bestimmt sind, die aber weder Wirkstoffe noch Safener noch Synergisten sind

- **Zusatzstoffen**

Stoffe oder Zubereitungen, die aus Beistoffen oder Zubereitungen mit einem oder mehreren Beistoffen bestehen, in der dem Verwender gelieferten Form und in Verkehr gebracht mit der Bestimmung, vom Verwender mit einem Pflanzenschutzmittel vermischt zu werden, um dessen Wirkung oder andere pestizide Eigenschaften zu verstärken

Verordnung über das *Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln* (1107/2009 vom 21.10.2009)

Prinzip:

- **Zulassungspflicht**

Zulassung durch Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) unter Mitwirkung der Biologischen Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA), dem Umweltbundesamt (UBA) und dem Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

- **Genehmigung für Wirkstoffe (gem. §4)**

Antrag auf Genehmigung eines Wirkstoffs durch Hersteller an „berichterstattenden Mitgliedstaat“ zusammen mit einem vollständigen Dossier

Wirkstoff wird genehmigt, wenn er nach dem wissenschaftlichen und technischen Kenntnisstand unter der Voraussetzung realistischer Verwendungsbedingungen folgende Anforderungen erfüllt:

- hinreichende Wirksamkeit
- keine schädlichen Auswirkungen auf die Gesundheit von Menschen oder Tieren oder auf das Grundwasser
- keine unannehmbaren Auswirkungen auf die Umwelt
- keine unannehmbaren Auswirkungen auf Pflanzen oder Pflanzenerzeugnisse
- keine unnötigen Leiden oder Schmerzen bei zu bekämpfenden Wirbeltieren

Verordnung über das *Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln* (1107/2009 vom 21.10.2009)

Prinzip:

- Prüfung (gem. Anhang II):

formalisiertes Verfahren der Antragsunterlagen für die Genehmigung von Wirkstoffen, Safenern und Synergisten gemäß Anhang II

☞ Cut-off-Kriterien bezüglich:

1. Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit (gem. Anhang II, 3.6.5):

Ein Wirkstoff, Safener oder Synergist wird nur dann zugelassen, wenn..., festgestellt wird, dass er *keine endokrinschädlichen Eigenschaften* besitzt, die *schädliche Auswirkungen auf den Menschen* haben können, es sei denn, *die Exposition* von Menschen gegenüber diesem Wirkstoff, Safener oder Synergisten in einem Pflanzenschutzmittel ist unter realistisch anzunehmenden Verwendungsbedingungen *vernachlässigbar*.

(⇒ Verwendung in geschlossenen Systemen oder unter anderen Bedingungen, bei denen der Kontakt mit Menschen ausgeschlossen ist und Rückstände des betreffenden Wirkstoffs, Safeners oder Synergisten in Nahrungs- und Futtermitteln den gemäß §18 Abs.1b der Verordnung (EG) Nr. 396/2005 festgelegten Standardwert nicht übersteigen).

2. Ökotoxikologischer Wirkungen (gem. Anhang II, 3.8.2):

Ein Wirkstoff, Safener oder Synergist wird nur dann genehmigt, wenn auf der Grundlage der Auswertung von Versuchen nach gemeinschaftlich oder international akzeptierten Testrichtlinien festgestellt wird, dass er *keine negativen endokrinen Eigenschaften* besitzt, die *schädliche Auswirkungen auf nicht zu bekämpfenden Organismen* haben können, es sei denn, die *Exposition* von nicht zu bekämpfenden Organismen gegenüber diesem Wirkstoff in einem Pflanzenschutzmittel ist unter realistisch anzunehmenden Verwendungsbedingungen *vernachlässigbar*.

Verordnung über das *Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln* (1107/2009 vom 21.10.2009)

Aktuell: Hazard-basierte Kriterien!

Risiko (Risk)

das toxikologische Risiko, das von einem Stoff ausgeht, wird als Toxizität (Dosis-Wirkungsabschätzung) in Bezug zur Wahrscheinlichkeit einer Exposition definiert

Gefahr (Hazard)

qualitative Beschreibung der toxischen Wirkungen, die von einem Stoff ausgehen unabhängig von der Exposition. Am Gefahrenpotential orientierte Betrachtungen werden regelmäßig genutzt, um einen Stoff zu Klassifizieren oder zu Kennzeichnen (z.B. GHS)

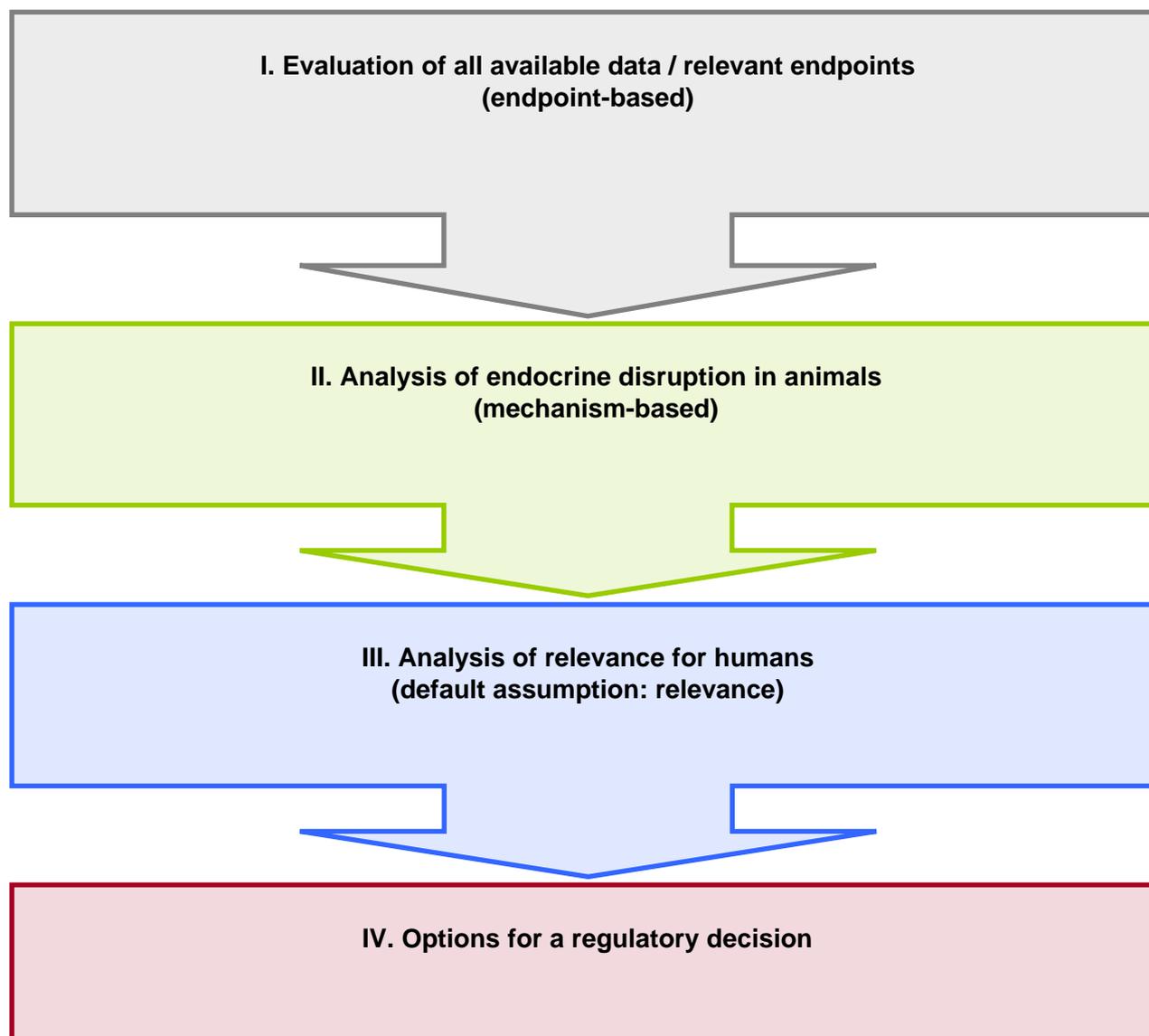
Festlegung endgültiger Kriterien:

Die Kommission legt dem Ständigen Ausschuss für die Lebensmittelkette und Tiergesundheit bis zum 14.12.2013 einen Entwurf der Maßnahmen in Bezug auf konkrete wissenschaftliche Kriterien zur Bestimmung der endokrinschädlichen Eigenschaften vor.

Bis zur Annahme dieser Kriterien gelten Stoffe, die

- gemäß EG-VO 1272/2008* als karzinogen (Kategorie 2) und reproduktionstoxisch (Kategorie 2) eingestuft oder einzustufen sind, als Stoffe mit endokrinschädlichen Eigenschaften.
- Zudem können Stoffe, die gemäß EG-VO 1272/2008 als reproduktionstoxisch (Kategorie 2) eingestuft oder einzustufen sind und toxische Wirkung auf endokrine Organe aufweisen, als Stoffe mit endokrinschädlichen Eigenschaften betrachtet werden.

* VO über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen (GHS)



DANKE FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT

Professor Dr. B. Schäfer

Bundesinstitut für Risikobewertung

Thielallee 88-92 • D-14195 Berlin

Tel. 0 30 - 84 12 - 0 • Fax 0 30 - 84 12 - 47 41

bfr@bfr.bund.de • www.bfr.bund.de