

Ableitung einer vorläufigen Umweltqualitätsnorm (UQN) für 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidinon (Triacetonamin, TAA)

Zusammenfassung

2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidinon, kurz Triacetonamin, TAA, wurde seit 2008 an mehreren Messstellen von Rhein und Ruhr vielfach in Konzentrationen zwischen 0,5 µg/l und 5,7 µg/l nachgewiesen. Wegen erheblicher Unsicherheiten in der Bewertung der ökotoxischen und humantoxischen Wirkungen von TAA wurden mit einer umfangreichen Literaturrecherche die verfügbaren Daten zusammengetragen und bewertet sowie ein Vorschlag für eine vorläufige Umweltqualitätsnorm (UQN) abgeleitet.

TAA wird in der Europäischen Union in Mengen über 1000 t/a produziert; als Lichtstabilisator und Arzneimittelinhaltsstoff wird es umweltoffen eingesetzt. TAA ist aus wässriger Lösung nicht flüchtig und adsorbiert mäßig an Boden- und Sedimentoberflächen. Die biologische oder abiotische Abbaubarkeit in Kläranlagen oder in oberirdischen Gewässern ist nach den vorliegenden Testergebnissen gering. Möglichkeiten für abiotische Abbaumechanismen werden an Hand der chemischen Struktur und wenigen verfügbaren Literaturdaten aufgezeigt; im Vordergrund steht dabei eine Reaktion von TAA mit Singulett-Sauerstoff $^1\text{O}_2$ und Hydroxyl-(OH-)Radikalen. Mit den vorliegenden Daten muss TAA entsprechend den Kriterien der EU-Chemikalienbewertung nach REACH als „persistent“ oder „sehr persistent“ eingestuft werden.

Umwandlungsprodukte sind nicht bekannt. Als Radikalfänger wird TAA durch Reaktion mit $^1\text{O}_2$ in das stabile Radikal 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidon-N-oxid (TEMPO) überführt; dieses scheint allerdings in der Umwelt ähnlich persistent zu sein wie TAA.

Für die Vertreter der drei trophischen Ebenen Fische, Wirbellose und Algen sind Ergebnisse zur akuten Ökotoxizität mit jeweils ausreichender Versuchszeit vorhanden. Untersuchungen zur chronischen Ökotoxizität gibt es als NOEC im 72-h-Test mit einer Grünalgen-Art. Als sensibelste Spezies unter den wenigen getesteten erwies sich der Zebrafisch (*Danio rerio*). Mit einem Sicherheitsfaktor von 1000 ergibt sich daraus eine vorläufige $\text{UQN}_{\text{aquat}}$ von 63 µg/l. Eine etwaige Anreicherung in Sedimenten oder eine Bioakkumulation hat für TAA keine Relevanz.

Untersuchungen zur subakuten bis chronischen Toxizität von TAA gegenüber Säugetieren sind nicht publiziert. TAA ist im Ames-Test nicht mutagen. Eine tumorhemmende Wirkung konnte nicht zweifelsfrei belegt werden. Besonders hervorzuheben ist eine aus Struktur-Aktivitäts-Beziehungen postulierte starke endokrine (hormonartige) Wirkung des TAA.

Aus Daten zur Humantoxizität des chemisch verwandten 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidinols wurde eine durch Expertengremium („Peer Review“) abgesicherte „Single product allowable concentration“ von 50 µg/l für TAA und 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidinol zusammen abgeleitet. Beide Stoffe werden in der EU in Mengen von mehr als 1000 t/a produziert; Vereinfachend wird eine anteilige vorläufige $\text{UQN}_{\text{human}}$ von 25 µg/l angenommen.

Als vorläufige UQN ergibt sich aus beiden Ableitungen $\text{UQN} = 25 \mu\text{g/l}$.

Zur Verbesserung der Datenlage wird mit Blick auf die Anforderungen von REACH die Durchführung folgender Tests empfohlen:

- Prüfung der inhärenten Abbaubarkeit (OECD 302B),
- Prüfung der chronischen Toxizität gegenüber Fischen (Early Life Stage Test. OECD 210) mit besonderem Augenmerk auf endokrine Wirkungen,
- Prüfung der Reproduktionstoxizität gegenüber Wasserflöhen (OECD 211),
- mindestens drei *in-vitro*-Tests zur Klärung einer möglichen endokrinen Wirkung auf den Menschen,
- Erweiterte Ein-Generationen-Studie auf Reproduktionstoxizität an Nagetieren (OECD 443).

Wegen der Persistenz von TAA und seiner umweltoffenen Verwendung, eventuell in Mengen über 1000 t/a, ist eine Relevanz für die Trinkwassergewinnung aus oberirdischen Gewässern, insbesondere dem Rhein, nicht auszuschließen; deshalb werden ergänzend gezielte Untersuchungen zur Klärung der Möglichkeiten für eine Entfernung aus Rowasser vorgeschlagen; ein Potenzial besteht in der Behandlung mit Ozon und der UV-Bestrahlung.

Inhalt

Zusammenfassung.....	1
Inhalt.....	3
1 Allgemeine Informationen	5
1.1 Veranlassung und Aufgabenstellung.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Stoff.....	6
Physikalisch-chemische Eigenschaften:	6
Bioakkumulation	6
Verwendung	6
Konzentrationen von TAA in oberirdischen Gewässern	7
Biologischer und abiotischer Abbau:.....	7
a) Biologischer (mikrobieller) Abbau	7
b) Abiotischer Abbau	8
1.3 Bisherige Regelungen	12
1.4 Allgemeine Vorgehensweise	13
1.5 Datenrecherche	14
2 Ableitung eines Vorschlages für eine UQN _{aquat} zu TAA	15
2.1 Zusammenstellung ökotoxikologischer Daten für Spezies verschiedener trophischer Ebenen	15
Fische	15
Aquatische Invertebraten	15
Mikroorganismen.....	15
Aquatische Pflanzen.....	15
2.2 Ableitung des Sicherheitsfaktors und einer UQN _{aquat}	16
Zusammenstellung der sensitivsten Daten	16
a) Süßwasser	16
b) Meerwasser.....	16
Ableitung	16
Umweltqualitätsnormen für Stoffe, die an Sedimenten adsorbieren, oder für Stoffe mit Bioakkumulationspotenzial	18
3 Humantoxikologie von TAA und Ableitung einer UQN _{human}	18
3.1 Humantoxikologische Daten	18
Allgemeiner Wirkungscharakter	18
Wirkmechanismus.....	18
Toxizität bei oraler Aufnahme	199
Toxizität bei dermalen Aufnahme	19
Haut- und Schleimhautverträglichkeit	19
Sensibilisierende Wirkung.....	19
Mutagenität.....	19

Krebs erzeugende oder verhindernde Wirkung	20
Reproduktionstoxizität	20
Endokrine Wirkungen	20
Funktion von TAA als Radikalfänger	20
3.2 Ableitung eines Vorschlages für eine UQN _{human} für TAA	21
4 Vorschläge zu weiter führenden Prüfungen	22
a) Prüfung auf inhärente biologische Abbaubarkeit	22
b) Ökotoxikologische Tests	22
c) Humantoxikologische Tests	22
d) Prüfung der Wirksamkeit von Maßnahmen zur Trinkwasserreinigung	23
e) Bedeutung der Ergebnisse aus den vorgeschlagenen Prüfungen	23
5 Verwendete Literatur	24

1 Allgemeine Informationen

1.1 Veranlassung und Aufgabenstellung

Die EU-Wasserrahmenrichtlinie 2000/60/EG (WRRL) [EU 2008a] verpflichtet die Mitgliedsstaaten u.a. zur Überprüfung des angestrebten guten Zustandes der Oberflächengewässer. Aus den in Artikel 4 der WRRL festgelegten Umweltzielen ergibt sich die Forderung nach Umweltqualitätsnormen (UQN) für relevante Stoffe. Für prioritäre Stoffe im Bereich der Wasserpolitik der EU werden diese EU-weit festgelegt [EU 2008b, 2012], für weitere Schadstoffe von den EU-Mitgliedsstaaten. Ein nichterschöpfendes Verzeichnis der wichtigsten Schadstoffgruppen enthält Anhang VIII der WRRL, darunter zum Beispiel *„Organohalogene Verbindungen und Stoffe, die im Wasser derartige Verbindungen bilden können“* oder *„Stoffe ..., deren karzinogene oder mutagene Eigenschaften bzw. steroidogene, thyreoidale, reproduktive oder andere Funktionen des endokrinen Systems beeinträchtigenden Eigenschaften im oder durch das Wasser erwiesen sind“*.

Die EU-Mitgliedstaaten legen für die betreffenden Schadstoffe UQN fest, und zwar als Jahresdurchschnittswert oder zulässige Höchstkonzentration für Gewässer, Sedimente und/oder Biota. Das Verfahren ist im Anhang V 1.2.6 der WRRL festgelegt und wurde in Leitfäden (Technical Guidance Documents, TGD) der EU konkretisiert [EU 2003/2011]. Eine UQN ist nach Artikel 2 Nr. 35 WRRL *„diejenige Konzentration eines bestimmten Schadstoffs oder einer bestimmten Schadstoffgruppe, die in Wasser, Sedimenten oder Biota aus Gründen des Gesundheits- und Umweltschutzes nicht überschritten werden darf.“* Zu betrachten sind somit – je nach den Eigenschaften des betreffenden Stoffes – sowohl die Ökotoxizität in den aquatischen und/oder benthischen Umweltkompartimenten als auch die über die aquatische Umwelt gegebene Humantoxizität (s. auch WRRL, Artikel 16 Nr. 2).

Für 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidinon (Triacetonamin, TAA; Tempidon) wurde 2005 vom Beratergremium für Altstoffe (BUA) der Gesellschaft Deutscher Chemiker ein Stoffbericht herausgegeben [BUA 2005]. Daraus ergeben sich wesentliche Grunddaten, aber auch erhebliche Datenlücken, die eine Beurteilung dieser Substanz nur sehr eingeschränkt erlauben.

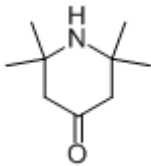
Angesichts der Datenlücken sowie in aufeinanderfolgenden Jahren auffälliger Konzentrationen im Rheinwasser [LANUV 2008/2009, 2011, 2012] war eine aktualisierte Literaturrecherche über ökotoxikologische und humantoxikologische Daten zu TAA durchzuführen mit den Zielen

- Ableitung einer vorläufigen UQN für Oberflächengewässer,
- Ausweisung von Datenlücken und
- Vorschläge zu ihrer Behebung.

1.2 Allgemeine Angaben zum Stoff

CAS-Nummer: 826-36-8

EINECS-Nummer: 212-554-2



Physikalisch-chemische Eigenschaften:

[gemäß BUA 2005]

molare Masse:

90,08 g/mol

Wasserlöslichkeit:

bei 25 °C: 270 g/l (Hydrat)

(gut wasserlöslich)

Dampfdruck:

bei 20 °C: 13 Pa; 30 Pa

(mäßig flüchtig)

Henry-Koeffizient $H = c(\text{Luft})/c(\text{Wasser})$:

bei 20 °C: $H = 5,2 \cdot 10^{-6}$ (berechnet)

(nicht flüchtig aus Wasser, geringer als Wasser)

Adsorption:

$K_{oc} = 21-36$ L/kg (berechnet) [EPISUITE 2011]

(mäßige Adsorption an Böden und Sedimente)

Bioakkumulation

Dissoziationskonstante (pKa-Wert):

7,1 in Wasser [Sandris und Ourisson 1958], d.h. unter Umweltbedingungen zum Teil protoniert (bei pH=7,1 zu 50 %)

Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser (log Pow):

0,43 (unprotoniert) (berechnet) [EPISUITE 2011]

Darüber ergibt sich, dass eine Bioakkumulation nicht wahrscheinlich ist. Die protonierte, d.h. polarere Ionenform ist im Regelfall noch weniger fettliebend als die nicht protonierte, d.h. sie weist eine noch geringere Bioakkumulation auf. Mit Modellen der U.S. EPA wurden für aquatische Organismen niedrige Biokonzentrationsfaktoren der nicht protonierten Form von ca. 1,1-3,2 L/kg Frischmasse errechnet (zum Vergleich: genauso wie für die polaren Lösungsmittel Aceton und Ethanol) [EPISUITE 2011].

Verwendung

- Radikalfänger Licht- und Wärmestabilisator („HALS – „Hindered Amine Light Stabilizer“), Haupteinsatzgebiete Automobil- und Baubranche sowie Agrarfolien,
- Zwischenprodukt zur Herstellung von Arzneimitteln und Pestiziden,
- Wirkungsverstärker in Arzneimitteln (Metamizol)

Konzentrationen von TAA in oberirdischen Gewässern

2008 und 2009 (und auch schon in den Jahren vorher) wurden in Worms, Bad Godesberg und vielfach in Bad Honnef TAA-Konzentrationen im Rhein über der Bestimmungsgrenze von 0,5 µg/l gemessen (n=46, 24h- bzw. 8h-Mischproben), maximal 3,9 µg/l [LANUV 2008/2009; RIWA-Rhein 2009, 2010].

In Bad Honnef zeigten sich danach auch 2011 in den Zeiträumen 02.-04. Februar, 11.-15. März und 23./24. März im Wasser des Rheins wiederholt erhöhte TAA-Konzentrationen zwischen 1,7 und 5,7 µg/l (n>16, 2,5h-Mischproben) [LANUV 2011].

In der Tabelle der 2,5-Stunden-Werte wurde zwischen dem 22.10.2011 und dem 21.10.2012 (n=924) ein Maximalwert von 2,1 µg/l registriert; die Bestimmungsgrenze von 0,5 µg/l wurde vielfach überschritten.

In der Ruhr wurde Triacetonamin 2008-2009 mit einem Maximalwert von 0,29 µg/l bestimmt [Programm Reine Ruhr 2012].

Biologischer und abiotischer Abbau:

Angesichts der praktisch regelmäßig wiederkehrenden analytischen Erfassung von TAA in Rheinwasser stellt sich die Frage nach der Abbaubarkeit dieser Substanz in Kläranlagen und in oberirdischen Gewässern.

a) Biologischer (mikrobieller) Abbau

Ein Die-Away-Test wurde nach der EG-Richtlinie 84/449/EWG, Test C.3 (vergleichbar OECD 301E) mit 11,6 mg/l TAA bezogen auf den gelösten organischen Kohlenstoff (DOC) unter Bedingungen der guten Laborpraxis (GLP) durchgeführt. Mit einem Inokulum aus dem Ablauf einer überwiegend kommunalen Kläranlage ergab sich nach 28 Tagen eine DOC-Abnahme von nur 11 % [BUA 2005].

Bei eingesetzten Testkonzentrationen von 11,5 und 20,5 mg/l wurde TAA mit Belebtschlamm aus einer kommunalen Kläranlage im modifizierten Sturm-Test, OECD 301 B, nicht mineralisiert (nur 1 % der theoretischen CO₂-Produktion); der Versuch erfolgte unter GLP-Bedingungen [BUA 2005].

Beide Tests zeigen, dass TAA unter aeroben Bedingungen nicht leicht abbaubar ist. Ein Test auf inhärente (prinzipiell mögliche) biologische Abbaubarkeit liegt nicht vor.

Die biologische Abbaubarkeit unter anaeroben Bedingungen wurde nach der EG-Richtlinie 84/449/EWG, Test C.5 (modifizierter Sturm-Test) mit 20,5 mg/l TAA geprüft, ebenfalls unter GLP-Bedingungen. Mit einem Inokulum aus anaeroben Bakterien ergab sich in 3-28 Tagen keine Konzentrationsabnahme der Testsubstanz (max. 2 %) [BUA 2005].

Da TAA in allen drei Tests unter aeroben und unter anaeroben Laborbedingungen nicht bzw. schwer abbaubar war, ist eine wesentliche Konzentrationsabnahme in oberirdischen Gewässern durch mikrobielle Aktivität allenfalls in längeren Zeiträumen wahrscheinlich, denn „im freien Wasserkörper sind nur bei hochverschmutzten oder nährstoffreichen Gewässern genügend viele Mikroorganismen vorhanden, um zum Bioabbau beizutragen. Die wesentlichen Populationen finden sich meist an der Grenzfläche zum Sediment bzw. an den Gewässerrändern („Aufwuchs“)“ [Klöpffer 1994-1996].

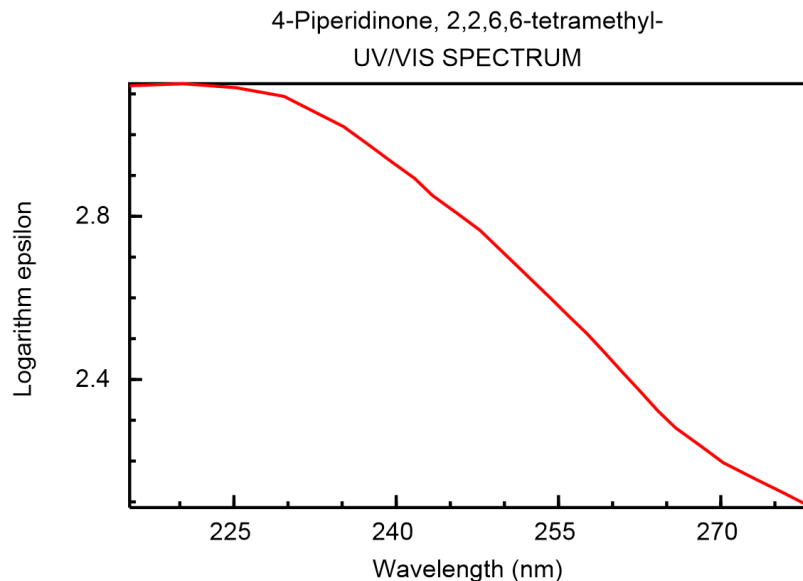
b) Abiotischer Abbau

Hydrolyse

Eine Hydrolyse von TAA ist mangels reaktiver Gruppen unter Umweltbedingungen nicht zu erwarten [BUA 2005].

Direkte photochemische Transformation

Die in [BUA 2005] postulierte direkte photochemische Transformation erscheint angesichts der dort genannten niedrigen Adsorptionskoeffizienten von $\varepsilon = 18$ in Cyclohexan bei 292 nm und 298 nm wenig wahrscheinlich. Die äußerst geringe Überlappung der TAA-Absorption mit dem Spektrum der Sonnenstrahlung (ab 295 nm) lässt sich aus dem folgenden Absorptionsspektrum erkennen [NIST 2011]:



Das Lösungsmittel ist für dieses Spektrum nicht angegeben; eine exakte Aussage ist erst möglich, wenn ein Absorptionsspektrum von TAA in Wasser vorliegt. Nemeroff et al. (1978) geben für TAA, wahrscheinlich in Methanol oder Propanol, ein Absorptionsmaximum von $\lambda_{\max} = 245$ nm an mit einem Absorptionskoeffizienten von nur $\varepsilon = 14$. Sandris und Ourisson (1958) nennen wiederum abweichend ein $\lambda_{\max} = 301$ nm mit $\varepsilon = 37$ in Ethanol und $\lambda_{\max} = 292$ nm mit $\varepsilon = 20$ in Ethanol/Perchlorsäure.

Zu berücksichtigen ist zusätzlich, dass die Eindringtiefe des Sonnenlichts in oberirdische Gewässer durch absorbierende Substanzen wie Trübstoffe oder Huminstoffe verringert wird. Klöpffer (1994-96) vermerkt dazu: „Besonders solche Substanzen, die nur mit einem Ausläufer ihrer Absorption ins Gebiet über 295 nm „hineinragen“, werden nur unmittelbar an der Wasseroberfläche abgebaut.“ Damit ist eine nennenswerte Reduzierung der Konzentrationen von TAA in oberirdischen Gewässern durch direkte photochemische Transformation wenig wahrscheinlich.

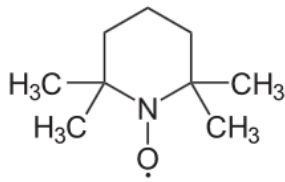
Indirekte photochemische Transformationsprozesse

Reaktive Radikale und Moleküle, die sich aus den primär absorbierenden Spezies bilden, können auch mit solchen Chemikalien reagieren, die nicht im Bereich der Sonnenstrahlung, d.h. nur unter 295 nm absorbieren (sogenannte indirekte Phototransformation).

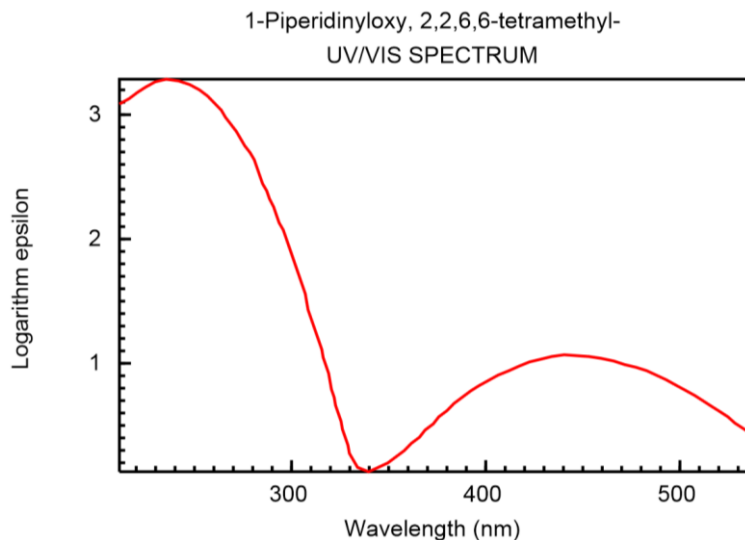
Als bekannter Radikalfänger für **Singulett-Sauerstoff** $^1\text{O}_2$ ist TAA hierfür besonders prädestiniert. Die von Klöpffer (1994-96) genannten Reaktionstypen für Gewässer¹ haben dagegen für TAA keine Bedeutung.

¹ - En-Reaktion mit ungesättigten Verbindungen,
Ableitung einer vorläufigen UQN für 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidon (Triacetamin)
18.01.2013 Seite 8 von 27

Bei der Reaktion mit $^1\text{O}_2$ wird TAA in das stabile Radikal 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidon-N-oxid (TEMPO) überführt:



Dieses Molekül besitzt im Gegensatz zu TAA ein schwaches Absorptionsmaximum im sichtbaren Bereich [NIST 2011]:



Die Reaktion von TAA mit $^1\text{O}_2$ kann also ein für TAA relevanter Umwandlungsmechanismus sein. Die Konzentration des Reaktionspartners $^1\text{O}_2$ nimmt linear mit der Konzentration organischer Stoffe zu (gemessen als gelöster Kohlenstoff, DOC) [Klopffer 1994-96]. Die Umwandlung von TAA durch $^1\text{O}_2$ ist also umso effektiver, je stärker das Sonnenlicht und je mehr organisches Material im Gewässer gelöst ist.

Das Umwandlungsprodukt ist wie TAA aus wässriger Lösung nicht flüchtig und persistent: Mit Modellen der U.S. EPA wird für TEMPO ähnlich wie für TAA ein Abbaugrad in Kläranlagen von 2,1 % und eine „Persistence Time“ unter Umweltbedingungen (Berücksichtigung aller Angaben zu „Senken“) von ca. 75 Tagen errechnet [EPISUITE 2011].

Für die **Reaktion von TAA mit Hydroxyl-(OH-)Radikalen** in der Atmosphäre wird von EPISUITE (2011) eine sehr kurze Halbwertszeit von nur ca. 2 Stunden errechnet. Daraus ist zu schließen, dass dieser Transformationsmechanismus auch in Wasser (an der Oberfläche, bei intensivem Sonnenschein) wirksam sein kann. Experimentelle Untersuchungen sind dazu nicht bekannt.

Zur **Reaktion mit Ozon** gibt es weder für die Gasphase noch für wässrige Lösungen eine Untersuchung oder Abschätzung.

-
- Oxidation von Sulfiden,
 - Bildung von Endperoxiden mit polycyclischen aromatischen oder ungesättigten heterocyclischen Verbindungen wie Furanderivaten,
 - Elektronenübertragung wie z.B. auf Phenol-Anionen.

Auch mit Modellen der U.S. EPA wird für TAA unter Umweltbedingungen eine „**Persistence Time**“ von **ca. 43 Tagen** errechnet (Berücksichtigung aller Angaben zu „Senken“), in einer ausführlicheren Berechnung („Level III Fugacity Model Full-Output“) ergaben sich **114 Tage**. Dabei war der einzige Umwandlungsmechanismus ein atmosphärischer Photoabbau nach Verflüchtigung eines Bruchteils der Menge (0,107 bzw. 0,0423 %) aus Wasser Die Elimination in Kläranlagen ist mit ca. 1,9 % angegeben, davon 0,09 % Bioabbau [EPISUITE 2011].

Die bisherigen Ergebnisse experimenteller Untersuchungen, der Berechnungen sowie die oben zusätzlich durchgeführten Überlegungen zu den Möglichkeiten einer Transformation in der Umwelt zeigen nur eine **geringe Wahrscheinlichkeit, dass solche Prozesse (Senken) in Fließgewässern wie dem Rhein eine relevante Verringerung der TAA-Konzentrationen bewirken könnten**. Nach den Kriterien der EU (REACH) [EU 2006; Anhang VIII] muss TAA somit vorläufig als „persistent“ oder „sehr persistent“ eingestuft werden (Kriterien: Abbau-Halbwertszeit in Süßwasser oder Flussmündungswasser mehr als 40 Tage bzw. 60 Tage).

Möglichkeiten zur Entfernung von TAA bei der Trinkwasseraufbereitung

Wenn eine biologische oder abiotische Umwandlung des TAA im Gewässer wenig wahrscheinlich ist, müssen zusätzlich die Möglichkeiten einer Entfernung dieser Substanz bei der Trinkwasseraufbereitung betrachtet werden. Zu TAA liegen allerdings „...keine näheren Erkenntnisse zur Trinkwassergängigkeit vor“ [Programm Reine Ruhr 2012].

Im Folgenden werden die einzelnen, in den Wasserwerken meist nicht alle vorhandenen Verfahrensstufen hinsichtlich ihres Potenzials für die Entfernung von TAA betrachtet; die Beschreibung der Stufen ist unter anderem dem Wasserverband Hessisches Ried (2008) entlehnt.

Mechanische Reinigung im Rowasserpumpwerk: Mit Hilfe von Rechen und Sieben werden alle festen Partikel über einen Millimeter Größe entfernt – keine Entfernung des gut wasserlöslichen TAA

Vorozonung: Das Ozon tötet Algen ab, reduziert die Keimzahl und oxidiert die unter den vorherrschenden Bedingungen oxidierbaren Wasserinhaltsstoffe – zur Wirkung des Ozon auf TAA gibt es keine Informationen.

Primärflockung: In der mehrstufigen Flockungsanlage (Primärflockung) werden in aufeinander folgenden Becken Flockungsmittel Eisen-III-Chlorid (FeCl_3), Rücklaufschlamm aus den Absetzbecken und Flockungshilfsmittel (Polyacrylamide) zugegeben. Nach und nach bilden sich immer größere Flocken, die Schmutzpartikel wie Tonteilchen, Schwermetalle und Mikroorganismen einschließen. – TAA wurde trotz seiner guten Löslichkeit auch in Sielhaut nachgewiesen [Sauer et al. 1997]; daraus lässt sich schließen, dass ein Teil des gelösten TAA in der Fällung/Flockung mit ausgefällt werden kann.

Sedimentation: In den Absetzbecken setzen sich die Flocken ab (Sedimentation). Das Klarwasser wird oben über Rinnen gefasst. Der im Prozess anfallende Schlamm wird in Kammerfilterpressen entwässert und einer Verwertung zugeführt. – Zu einem eher geringen Teil wird TAA am Schlamm adsorbiert, der überwiegende Teil des TAA befindet sich wahrscheinlich im Klarwasser.

Hauptozonung: In dieser Stufe erfolgt die Entkeimung und die Oxidation gelöster Inhaltsstoffe. Viren und Parasiten werden inaktiviert, Geruchs- und Geschmacksstoffe entfernt. – Das Molekül TAA ist zwar durch die vier der Aminfunktion benachbarten Methylgruppen gegenüber einem chemischen Angriff in diesem Bereich deaktiviert, aber der Rest des aliphatischen Rings, benachbart der Keton-Funktion in 4-Stellung, kann durch oxidativen Angriff gespalten werden. Durch die eingesetzten hohen Ozonkonzentrationen ist eine erhebliche Verringerung der TAA-Konzentrationen in dieser Behandlungsstufe wahrscheinlich!

Sekundärflockung: Durch die Sekundärflockung werden die in der Hauptozonung gebildeten Trübstoffe in Flocken eingebunden. – Als etwaige Umwandlungsprodukte von TAA sind eher kleinere Moleküle vorstellbar, die sich – sofern sie nicht bei der Ozonung bereits mineralisiert worden sind – nicht in den Trübstoffen, sondern in der Wasserphase finden müssten.

Mehrschichtfilter: In den Mehrschichtfiltern werden die Flocken abgeschieden, das Hydroanthrazit entfernt den Restgehalt an Ozon. – Eine Verringerung der Konzentrationen von TAA oder seiner Oxidationsprodukte durch Ausflockung ist eher wenig wahrscheinlich.

Aktivkohlefilter: Letzte Spuren organischer Verunreinigungen werden in den Aktivkohlefiltern zurückgehalten. Mikrobiologische Abbauprozesse unterstützen die Filterwirkung. – Mangels nennenswerter Sorptionsfähigkeit und mangels mikrobieller Abbaubarkeit ist diese Stufe wahrscheinlich zur TAA-Entfernung wenig wirksam.

UV-Bestrahlung: Eine ebenfalls gebräuchliche Methode ist die Trinkwasseraufbereitung mit UV-Strahlung. Dabei wird die Keimzahl im Wasser in Abhängigkeit von der Dosis reduziert. Im Allgemeinen werden zur UV-Desinfektion Quecksilberdampflampen eingesetzt, die Strahlung der Wellenlänge 254 nm emittieren. – Das Absorptionsspektrum von TAA zeigt, dass UV-Licht der genannten Wellenlänge absorbiert wird. Damit besteht die Möglichkeit photochemischer Reaktionen. Bei Bestrahlung von TAA in Methanol oder Propanol mit einer Niederdruck-Quecksilberdampflampe (u.a. UV-Emission bei 254 nm) wurden als Folge einer Wasserstoffatom-Übertragung aus dem Lösungsmittel auf ein Ketyl-Radikal (entstanden aus dem elektronisch angeregten Zustand der Ketongruppe im TAA) als Umwandlungsprodukte der korrespondierende Alkohol 4-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidin und das Dimere 2,2,2',2',6,6,6',6'-Tetramethyl-[4,4'-bipiperidin]-4,4'-diol identifiziert [Nemeroff et al. 1978]. Eine Mineralisierung von TAA wird von den Autoren nicht erwähnt. Die genannten Produkte könnten auch in Wasser entstehen.

Wasserstoffperoxid und UV-Bestrahlung: Dem aufzubereitenden Trinkwasser kann Wasserstoffperoxid (H_2O_2) zugegeben werden. Dieses wird durch UV-Bestrahlung in OH-Radikale gespalten, welche die meisten organischen Verbindungen oxidieren. – Für die Reaktion von TAA mit Hydroxyl-(OH-)Radikalen in der Atmosphäre wird von EPISUITE (2011) eine sehr kurze Halbwertszeit von nur ca. 2 Stunden errechnet. Dieser Transformationsmechanismus wird voraussichtlich auch in Wasser wirksam sein. Experimentelle Untersuchungen zur Reaktionsgeschwindigkeit und zu etwaigen Umwandlungsprodukten sind nicht bekannt.

Ionenaustauscher: Durch Ionenaustauscher werden unerwünschte Kationen wie Calcium (zur sog. „Wasserenthärtung“) (ggf. auch Anionen) aus dem Trinkwasser entfernt. – Hinsichtlich TAA könnten vor der Entfernung dieser unerwünschten Verbindung zunächst die im Trinkwasser enthaltenen Kationen wie Ca^{2+} , Mg^{2+} ausgetauscht werden, was zu einer meist unerwünschten Veränderung des Ionenhaushaltes führen würde. Selbst wenn diese Fragestellung gelöst würde, müsste zur Entfernung von TAA (pK_a -Wert 7,1) zunächst ein saurer pH-Wert von z.B. unter 6,0² eingestellt werden. Ionenaustauscher sind somit für einen allgemeinen Einsatz zur TAA-Entfernung aus Trinkwasser nicht geeignet.

² Bei pH=6,1 liegen 90 % der Verbindung als Kationen vor, bei pH=5,1 99 %.
Ableitung einer vorläufigen UQN für 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidon (Triacetamin)
18.01.2013

Umkehrosmose: Über semipermeable Membranen werden unter Druck alle ionisierten oder hinreichend großmolekularen Stoffe aus dem Wasser gefiltert, auch sämtliche Mineralien und Spurenelemente. Der pH-Wert wird durch den Basenentzug in der Regel auf Werte um ca. 5,5 abgesenkt, weil das gelöste Kohlendioxid im Filtrat verbleibt und einseitig als Säure wirkt. – TAA würde zwar bei dem sich einstellenden pH-Wert als Kation vorliegen und mit der Umkehrosmose aus dem Trinkwasser entfernt, aber auch mit diesem Verfahren ist eine meist unerwünschte Veränderung des Ionenhaushaltes verbunden. Umkehrosmose ist somit für einen allgemeinen Einsatz zur TAA-Entfernung aus Trinkwasser nur wenig geeignet.

Fazit: TAA kann aus dem Rowasser wahrscheinlich durch die Behandlung mit Ozon oder Bestrahlung mit UV-Licht (ggf. mit Zusatz von H₂O₂) wirksam entfernt werden. Experimentelle Daten zur Reaktion von TAA mit Ozon bzw. UV-Licht oder H₂O₂ gibt es jedoch nicht; auch sind etwaige Umwandlungsprodukte nicht bekannt.

1.3 Bisherige Regelungen

TAA ist in die Wassergefährdungsklasse 1 (schwach wassergefährdend) eingestuft [UBA 2012].

Ein MAK-Wert ist für TAA nicht aufgestellt [DFG 2012].

EU (1999): TAA ist aufgeführt im Anhang I der Verordnung, der Liste der Altstoffe, die in Mengen von mehr als 1000 Tonnen jährlich in der Gemeinschaft hergestellt oder in sie eingeführt werden [IUCLID 2000]. TAA wird unter der ID 0867 als HPV („High Production Volume“) Chemical geführt, d.h. in Mengen von mehr als 1000 t/a produziert [ESIS 2012].

TAA ist in keiner Prioritätenliste im Rahmen der Verordnung (EWG) Nr. 793/93 des Rates vom 23. März 1993 zur Bewertung und Kontrolle der Umweltrisiken chemischer Altstoffe enthalten [ESIS 2012].

TAA ist in der EU gemäß Verordnung Nr. 1451/2007 der Kommission vom 4.12.2007 nicht als biozider Wirkstoff aufgeführt [EU 2007].

Einstufungen in Anhang VI zur EU-Verordnung 1272/2008 sind nicht vorhanden [EU 2008].

Gemäß Sicherheitsdatenblatt der EMD Millipore (2010) sind die folgenden aktuellen Gefahrenhinweise für TAA nach [EU 2008] angezeigt:

- Akute Toxizität Kategorie 4, oral, H302 (Gesundheitsschädlich beim Verschlucken)
- Ätzwirkung auf die Haut, Kategorie 1B, H314 (Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden)
- Sensibilisierung durch Hautkontakt, Kategorie 1, H317 (Kann allergische Hautreaktionen verursachen)
- Chronische aquatische Toxizität, Kategorie 3, H412 (Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung)

Mit den ökotoxikologischen Basisdaten (akute Toxizität für Fisch, Wasserfloh und Alge, siehe Abschnitt 2.1) und einem Sicherheitsfaktor 1000 wurde vom BUA (2005) eine aquatische Predicted No-Effect Concentration (PNEC_{aquat})³ von 63 µg/l abgeleitet.

³ PNEC ist die vorausgesagte auswirkungslose Konzentration eines Stoffes in der Umwelt, unterhalb dieser schädliche Auswirkungen auf den betreffenden Umweltbereich nicht zu erwarten sind. Zur Berechnung der PNEC wird aus den ökotoxikologischen Daten der NOEC_{min} abgeleitet. Dieser Wert wird je nach den vorliegenden Daten (nur akute Ökotoxizitätsdaten, chronische Ökotoxizitätsdaten, usw.) dividiert durch einen Sicherheitsfaktor. D.h. der PNEC beträgt ein Tausendstel bis ein Zehntel des NOEC_{min}.

Von der U.S-amerikanischen National Science Foundation wurden im Dezember 2011 zahlreiche humantoxikologisch abgeleitete Trinkwasser-Richtwerte („Normative drinking water criteria“) als Entwurf (Draft⁴) veröffentlicht, darunter auch Werte für 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidon (TAA) und für 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidol (CAS-Nr. 2403-88-5) [NSF 2011]. Für diese beiden Stoffe gemeinsam wurde eine „**Total allowable concentration**“ und eine „**Single product allowable concentration**“ von jeweils 50 µg/l benannt; auch der „Short Term Exposure Level“ ist mit 50 µg/l angegeben. Diese Richtwerte haben ein sogenanntes „External peer review“-Verfahren durchlaufen, d.h. ein für wissenschaftliche Publikationen übliches Gutachterverfahren mit externen Experten. Die toxikologische Grundlage für die Ableitung ist in der Publikation nicht genannt. Sie basiert vermutlich auf den Daten der OECD zu 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidol [OECD 2002].

1.4 Allgemeine Vorgehensweise

Zur Ableitung der UQN werden ökotoxikologische und humantoxikologische Daten zusammengetragen und beurteilt.

Entsprechend Anhang V Nr. 1.2.6 der WRRL sollen zur ökotoxikologischen Ableitung, sofern möglich, *„für die unten genannten Taxa, die für den betreffenden Wasserkörpertyp von Belang sind, wie auch für alle anderen aquatischen Taxa, für die Daten verfügbar sind, sowohl akute als auch chronische Daten beschafft werden. Der Grundbestand an Taxa umfasst*

- *Algen und/oder Makrophyten,*
- *Daphnien oder Organismen, die für salzhaltiges Wasser repräsentativ sind,*
- *Fische.“*

Die Mitgliedstaaten legen zur Ableitung der UQN (als maximale jahresbezogene Durchschnittskonzentration) geeignete Sicherheitsfaktoren fest. Diese sollen in jedem Einzelfall mit der Art und Qualität der verfügbaren Daten und dem Technischen Leitfaden (Technical Guidance Documents, TGD) [EU 2003/2011] sowie den im Anhang V 1.2.6 beschriebenen Sicherheitsfaktoren kohärent sein. *„Falls Daten zur Persistenz und Bioakkumulation vorliegen, sollten diese bei der Ableitung des endgültigen Wertes für die UQN herangezogen werden. Die derart abgeleitete Norm sollte mit allen aus Felduntersuchungen vorliegenden Ergebnissen verglichen werden. Falls Anomalien festgestellt werden, sollte die Ableitung überprüft werden, damit ein präziserer Sicherheitsfaktor berechnet werden kann. Die abgeleitete Norm sollte einer Evaluierung durch Gutachter und einer öffentlichen Anhörung unterworfen werden, damit unter anderem ein präziserer Sicherheitsfaktor berechnet werden kann.“* [EU 2008a]

Für die Beurteilung der Humantoxizität wird zunächst das Gefährdungspotenzial für den Menschen als Folge einer Anreicherung des betreffenden Schadstoffes in der aquatischen Nahrungskette bewertet (siehe TGD, Nr. 2.4.3.2). Danach wird der Stoff hinsichtlich einer möglichen Gefahr für die menschliche Gesundheit bei Nutzung des Gewässers als Trinkwasser bewertet; gegebenenfalls sind hierzu auch organoleptische Kriterien (Geruch, Geschmack, Farbe) zu beachten (TGD, Nr. 3.9).

Als Ergebnis der Bewertung eines Stoffes zu jedem Umweltkompartiment und Schutzgut ist diejenige Konzentration als UQN zu benennen, die für das empfindlichste Schutzgut abgeleitet wurde, d.h. der niedrigste erhaltene Wert.

⁴ „Not for publication. This draft text is for circulation for approval by the Joint Committee on Drinking Water Additives – System Components and has not been published or otherwise officially promulgated. All rights reserved. This document may be reproduced for informational purposes only.“
Ableitung einer vorläufigen UQN für 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidon (Triacetonamin)
18.01.2013

1.5 Datenrecherche

Daten aus gedruckten Quellen lagen mit Ausnahme des BUA-Stoffberichtes (2005) nicht vor. Es wurden die folgenden elektronischen Quellen auf Einzelinformationen zur aquatischen Toxizität von TAA durchsucht:

- ECOTOX (Ecotoxicology), U.S. EPA (http://cfpub.epa.gov/ecotox/quick_query.htm)
- ETOX (Informationssystem Ökotoxikologie und Umweltqualitätsziele), Umweltbundesamt (<http://webetox.uba.de/webETOX/index.do>)
- EFSA (European Food Safety Authority) (<http://www.efsa.europa.eu/>)
- DIMDI Datenbank des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (<http://www.dimdi.de/static/de/db/index.htm>) mit 13 Unterdatenbanken, darunter MEDLINE und EMBASE
- PubMed mit Literatur aus MEDLINE der United States National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)
- HSDB (Hazardous Substances Data Bank) der National Library of Medicine als Unterdatenbank des Toxicology Data Network (TOXNET) (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>)
- SCORECARD Chemical Profile (http://www.scorecard.org/chemical_profiles/)
- STN Easy der STN International, betrieben von Fachinformationszentrum Karlsruhe und Chemical Abstracts Service, Columbus, OH (<http://www.stninternational.de>) mit zahlreichen Unterdatenbanken wie insbesondere
 - ❖ CAplus (Toxicology focus) Datenbank
 - ❖ Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Datenbank
 - ❖ TOXCENTER Datenbank
- ESIS (European Chemical Substances Information System), European Commission - Joint Research Centre (<http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/>)
- World Health Organization (WHO)
- IARC (International Agency for Research on Cancer), WHO (<http://www.iarc.fr/>)
- IRIS (Integrated Risk Information System), U.S. EPA (<http://www.epa.gov/IRIS/index.html>)
- Toxicological Profile Information Sheet, United States - Agency for Toxic Substances and Disease Registry (U.S. ATSDR) (<http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>)
- NTP (National Toxicology Program), (U.S. Department of Health and Human Services) (<http://ntp-server.niehs.nih.gov/>)
- REACH/ECHA (European Chemicals Agency) (http://echa.europa.eu/chem_data/reg_int_tables/reg_int_subm_doss_en.asp)

Angaben aus dem BUA-Stoffbericht (2005) bzw. dem dort beigefügten IUCLID-Stoffdatensatz (2000) wurden übernommen, ggf. ergänzt.

2 Ableitung eines Vorschlags für eine UQN_{aquat} zu TAA

2.1 Zusammenstellung ökotoxikologischer Daten für Spezies verschiedener trophischer Ebenen

Fische

Zebrabärbling (*Danio rerio*):

NOEC (96 h, stat.) = 18 mg/l (gemessen) [IUCLID 2000];

LC₀ (96 h, stat.) = 32 mg/l (gemessen) [IUCLID 2000];

LC₅₀ (96 h, stat.) = 63 mg/l (gemessen) [BUA 2005, IUCLID 2000];

LC₁₀₀ (96 h, stat.) = 100 mg/l (gemessen) [IUCLID 2000]

Goldorfe (*Leuciscus idus*): LC₅₀ (48 h, stat.) = 40 mg/l [BUA 2005]

Aquatische Invertebraten

Großer Wasserfloh (*Daphnia magna*):

NOEC (48 h, stat.) < 5,8 mg/l (gemessen) [IUCLID 2000];

LC₀ (48 h, stat.) < 5,8 mg/l (gemessen) [IUCLID 2000];

LC₅₀ (48 h, stat.) > 100 mg/l (gemessen) [IUCLID 2000];

EC₅₀ (48 h, stat.; Hemmung der Schwimmfähigkeit) = 281 mg/l [BUA 2005];

LC₁₀₀ (48 h, stat.) > 100 mg/l (gemessen) [IUCLID 2000]

Mikroorganismen

Bakterien (*Pseudomonas putida*): EC₁₀ (16 h, stat.; Hemmung der Zellvermehrung) = 320 mg/l [degussa 2004]

Belebtschlamm:

EC₂₀ (3 h, stat.) > 100 mg/l (gemessen) [BUA 2005, IUCLID 2000];

EC₅₀ (3 h, stat.) > 100 mg/l (gemessen) [IUCLID 2000];

EC₈₀ (3 h, stat.) > 100 mg/l (gemessen) [IUCLID 2000]

Aquatische Pflanzen

Grünalge (*Desmodesmus subspicatus*):

NOEC (48 h, stat.; Wachstumsrate) = 100 mg/l (gemessen) [IUCLID 2000];

NOEC (72 h, stat.; Biomasse) = 200 mg/l (nominal) [degussa 2004];

EC₅₀ (48 h, stat.; Wachstumsrate) > 100 mg/l (gemessen) [IUCLID 2000];

EC₅₀ (48 h, stat.; Biomasse) = 566 mg/l (nominal) [degussa 2004];

EC₅₀ (72 h, stat.; Biomasse) = 440 mg/l [BUA 2005];

EC₅₀ (72 h, stat.; Wachstumsrate) = 566 mg/l [BUA 2005]

2.2 Ableitung des Sicherheitsfaktors und einer UQN_{aquat}

Zusammenstellung der sensitivsten Daten

a) Süßwasser

Organismus	Akute Toxizität	
	EC	NOEC
Zebrabärbling (<i>Danio rerio</i>):	LC ₅₀ (96 h) = 63 mg/l	NOEC (96 h) = 18 mg/l
Großer Wasserfloh (<i>Daphnia magna</i>)	EC ₅₀ (48 h; Hemmung der Schwimmfähigkeit) = 281 mg/l	NOEC (48 h) < 5,8 mg/l
Grünalge (<i>Desmodesmus subspicatus</i>):	EC ₅₀ (72 h; Biomasse) = 440 mg/l	NOEC (72 h; Biomasse) = 200 mg/l

Organismus	Chronische Toxizität
Grünalge (<i>Desmodesmus subspicatus</i>):	NOEC (72 h; Biomasse) = 200 mg/l

Anmerkungen:

Die Angabe für die Goldorfe (*Leuciscus idus*): LC₅₀ (48 h, stat.) = 40 mg/l [BUA 2005] liegt unterhalb der hier zitierten LC₅₀ (96 h) für den Zebrabärbling (*Danio rerio*, 63 mg/l), jedoch wird die für einen LC₅₀/EC₅₀-Test auf akute Fischtoxizität vorgeschriebene Testdauer von 4 Tagen hier nicht erfüllt und findet daher bei der Ableitung keine Berücksichtigung.

Die niedriger als 200 mg/l liegenden NOEC für Zebrabärbling (NOEC (96 h) = 18 mg/l) und Wasserfloh (*Daphnia magna*) (NOEC (48 h) < 5,8 mg/l) kommen hier bei der Ableitung nicht zum Tragen, weil die 96 h-NOEC für Fische und die 48 h-NOEC für *Daphnia magna* als Akut-Tests einzuordnen sind; um als chronische Tests akzeptiert werden zu können, hätten die jeweiligen Testdauern bei ≥ 28 d bzw. 21 d liegen müssen.

Die NOEC (48 h, stat.; Wachstumsrate) = 100 mg/l (gemessen) [IUCLID 2000] für die Grünalge (*Desmodesmus subspicatus*) konnte wegen der für einen Langzeittest um einen Tag zu kurzen Testdauer ebenfalls keine Berücksichtigung bei der Ableitung finden

b) Meerwasser

Hierzu sind keine Daten vorhanden.

Ableitung

Die Aktualisierung der relevanten Literatur zur Ökotoxikologie seit 2004-2005, der Erstellung des BUA-Stoffberichtes zu TAA, ergab hinsichtlich der empfindlichsten Spezies keine Veränderung:

Für die Vertreter der drei trophischen Ebenen Fische, Wirbellose und Algen sind Ergebnisse zur akuten Toxizität mit jeweils ausreichender Versuchszeit vorhanden. Untersuchungen zur chronischen Toxizität gibt es als NOEC⁵ im 72-h-Test mit der Grünalge.

⁵ Vereinfachend ist hier nur die No-observed-effect concentration (NOEC) genannt. Nach TGD [EU 2011] ist ein EC₁₀-Wert gleichwertig, d.h. eine Konzentration, die bei 10 % der Organismen in der vorgeschriebenen Versuchsdauer die angegebene Wirkung hervorruft.

Ist der Basisdatensatz wie bei TAA vollständig, gelten gemäß TGD folgende Zusatzregeln zur Festlegung eines Sicherheitsfaktors [EU 2011]:

Der Basisdatensatz (akute Daten für Fisch, Daphnie, Alge) ist vollständig, chronische Daten sind für eine trophische Ebene des Basisdatensatzes vorhanden:

Relevant sind hier die Angaben zur Verwendung von SF 1000, bezogen auf akute Daten (Standardfall) oder 100, bezogen auf chronische Daten (erweiterter Fall).

Ein SF 100 bezieht sich auf den niedrigsten chronischen NOEC⁵-Wert. Voraussetzung für einen SF 100 sind:

- a) Die niedrigste chronische NOEC⁵ liegt entweder für Fisch oder Daphnie vor und
- b) auch die niedrigste akute LC₅₀⁶ stammt von der gleichen trophischen Ebene wie die niedrigste chronische NOEC⁵,

also gilt für die sensitivsten Werte eine der nachfolgend aufgeführten zulässigen Kombinationen:

SF 100: NOEC_{chron. min} Fisch + LC_{50akut min} Fisch oder
NOEC_{chron. min} Daphnie + LC_{50akut min} Daphnie,

oder

- c) der niedrigste chronische NOEC⁵-Wert und der niedrigste akute EC₅₀⁶-Wert liegen an einer Algenart vor und diese Daten werden von Daten an einer zweiten Algenart gestützt bzw. bestätigt:

SF 100: NOEC_{chron. min} Algenart 1 + EC_{50akut min} Algenart 1 +
(NOEC_{niedrig} Algenart 2 + EC_{50_niedrig} Algenart 2)

Bei TAA sind weder a) + b) noch c) zutreffend; deshalb wird gemäß TGD das Ergebnis von „SF 1000 auf den niedrigsten akuten LC₅₀⁶-Wert für Fisch, Daphnie oder Alge“ verglichen mit dem Ergebnis „SF 100 auf den niedrigsten chronischen NOEC⁵-Wert für Fisch, Daphnie oder Alge“. Der niedrigere Wert, entweder LC_{50akut}/1000 oder NOEC_{chronisch}⁵/100, wird als PNEC ausgewählt.

Es gilt für die sensitivsten Werte eine der nachfolgend aufgeführten zulässigen Kombinationen:

SF 1000: NOEC_{chron.min} Fisch + LC_{50akut min} Daphnie oder Alge oder
NOEC_{chron.min} Daphnie + LC_{50akut min} Fisch oder Alge oder
NOEC_{chron.min} Alge + LC_{50akut min} Daphnie oder Fisch oder
NOEC_{chron.min} Alge + LC_{50akut min} Alge

Für TAA gilt:

NOEC_{chron.min} Alge + LC_{50akut min} Fisch mit
NOEC_{min} Alge (chronisch)/100 = 2000 µg/l,
LC_{50 min} Fisch (akut)/1000 = 63 µg/l.

⁶ Vereinfachend ist hier nur der LC₅₀-Wert genannt, d.h. diejenige Konzentration, die bei 50 % der Organismen in der vorgeschriebenen Versuchsdauer tödlich wirkt. Ein entsprechender EC₅₀-Wert ist dem gemäß TGD gleichwertig [EU 2011].

Entsprechend TGD [EU 2011] ist somit ein Sicherheitsfaktor von 1000 auf den $LC_{50 \text{ min}}$ Fisch (akut) anzusetzen.

Für die aquatische Toxizität von TAA erhält man auf diese Weise eine $PNEC_{\text{aquat}}$ von 63 µg/l, gleichlautend mit dem BUA-Bericht (2005).

Bis zur Ableitung einer UQN auf einer besseren Datenbasis, insbesondere mit zusätzlichen NOEC für chronische Exposition von Fischen und Wasserflöhen, gilt somit eine

vorläufige ökotoxikologisch begründete UQN_{aquat} von 63 µg/l.

Vorschläge für die ergänzenden ökotoxikologische Untersuchungen werden weiter unten unterbreitet.

Umweltqualitätsnormen für Stoffe, die an Sedimenten adsorbieren, oder für Stoffe mit Bioakkumulationspotenzial

Eine Anreicherung von TAA in Sedimenten oder in aquatischen Organismen (Bioakkumulation) ist nicht wahrscheinlich, weil TAA in der aquatischen Umwelt nach Maßgabe der Dissoziationskonstante ($pK_a = 7,90$) weitgehend protoniert, d.h. als Ion vorliegt. Solche Stoffe weisen im Regelfall nur eine geringe Adsorptions- und Bioakkumulationsfähigkeit auf. Die Ableitung einer entsprechenden UQN ist somit nicht erforderlich.

3 Humantoxikologie von TAA und Ableitung einer UQN_{human}

3.1 Humantoxikologische Daten

Allgemeiner Wirkungscharakter

Akute Vergiftungssymptome sind gesträubtes Fell, Schreckhaftigkeit, verminderte Bewegungsaktivität, leichtes Zittern, Taumeln Ataxie (Störungen der Bewegungskoordination), Herzrhythmusstörungen, Blutdruckabfall, Atemnot und Hypothermie [BUA 2005].

Wirkmechanismus

Es wird vermutet, dass die durch TAA hervorgerufene Vasodilatation (Erweiterung der Blutgefäße) durch eine Hemmung der Gefäßnerven entsteht und es somit durch einen Abfall des peripheren Widerstandes zu einer Blutdruckabsenkung kommt [BUA 2005].

Toxizität bei oraler Aufnahme

Die orale Toxizität von TAA für Ratten ist in [BUA 2005] nach Auswertung verschiedener Studien mit $LD_{50} = 1000-2000$ mg/kg KG angegeben. Für die Maus wird eine LD_{50} von 300 mg/kg KG berichtet, für Kaninchen $LD_{50} = 3200$ mg/kg KG [Clearsynth 2012].

An Hunden hatte eine orale Gabe von 4 mg/kg KG keinen Einfluss auf die Ausscheidungsfunktionen der Nieren [BUA 2005].

Die sedierende Wirkung von TAA (Dämpfung von Funktionen des zentralen Nervensystems) wurde an Mäusen untersucht: In einer oralen Dosierung von 100 mg/kg KG hob TAA die erregende Wirkung von Kokain (10 mg/kg KG subkutan) auf [Chodera et al. 1964, BUA 2005]. An Katzen und Hunden wurde eine blutdrucksenkende Wirkung festgestellt [Chodera et al. 1964, BUA 2005]. TAA hemmt das Enzym Monoaminoxidase und dadurch den Abbau biogener Amine [Chodera et al. 1964]; auf Grund dieser Eigenschaft werden Monoaminoxidase-Hemmer als Antidepressiva verwendet. In der osteuropäischen Literatur wird TAA auch unter dem häufigen Synonym Tempidon als Tranquilizer bezeichnet [Nikolova et al. 1975]. Es wird als Wirkungsverstärker im Schmerzmittel Tempalgin zusammen mit dem Wirkstoff Na-Noramidopyrin-methansulfonat (Metamizol) vertrieben [Deutsche Pharmacy 2012]⁷.

Toxizität bei dermalen Aufnahme

Bei dermalen Applikation von 2000 mg/kg KG wurden reversible Erytheme und bei einem Tier gesträubtes Fell beobachtet. Die LD_{50} ist mit > 2000 mg/kg KG angegeben [BUA 2005].

Haut- und Schleimhautverträglichkeit

TAA wirkt bei Kaninchen ätzend auf der Haut und an den Augen [BUA 2005].

Sensibilisierende Wirkung

Bei Meerschweinchen wirkt TAA stark sensibilisierend [BUA 2005].

Mutagenität

In Mutagenitätstests mit verschiedenen Stämmen von *Salmonella typhimurium* und mit *Escherichia coli* ist TAA mit und ohne eine/r metabolische/n Aktivierung nicht mutagen [BUA 2005, IUCLID 2000].

Bei der höchsten noch gut löslichen Konzentration von 5000 µg/Platte war TAA zytotoxisch [BUA 2005].

Als Radikalfänger für 1O_2 kann sich TAA hemmend auf DNA- und Zellschädigungen durch Singulett-Sauerstoff auswirken (siehe unten).

⁷ "Active Ingredients:

Noramidopyrine methansulfonate sodium, Tempidon

Therapeutic actions: A combined analgesic drug, making use of the potentiating action of the tranquilizer tempidon on analgin-induced analgesia. Analgin has analgesic, antipyretic and antiphlogistic action. Tempidon has a "mild" tranquilizing action, eliminates strain, fear and anxiety. Its action on the vegetative nervous system is by blocking the transmission of the impulses in the vegetative ganglia. Tempalgin is distinguished for a very good tolerance and has twice stronger and longer therapeutic action compared to analgin."

Krebs erzeugende oder verhindernde Wirkung

Stoichkov et al. (1978) belegten an Modellsystemen mit Mäusen, dass TAA in niedrigen und mittleren Dosen die Anti-Leukämie-Wirkung des Zytostatikums Cyclophosphamid verstärkt.

Castillo et al. (1979) stellten fest, dass aus Pflanzen isoliertes TAA bei 2 Tumorarten in Ratten eine negative Hemmwirkung verursacht, bei 3 Tumorarten eine positive Hemmung.

Navajas et al. (1990) postulieren für TAA, auch als Vincubine bezeichnet, eine chemotherapeutische Anti-Krebs-Wirkung („Vincubine, an anticancer chemotherapeutic agent“).

In insgesamt 19 In-vitro- und In-vivo-(Leukämie-intraperitoneal-)Testsystemen zeigte der Radikalfänger TAA (s. unten) keine Anti-Tumor-Eigenschaften [NCI 2004-2012].

Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

Endokrine Wirkungen

In einem Screening auf die Bindungsaktivität von Chemikalien an Östrogenrezeptoren mit Hilfe eines Expertensystems auf der Basis von Struktur-Eigenschafts-Beziehungen wurde TAA als potenziell sehr wirksam eingestuft [Klopman und Chakravarti 2003], höher als das bekanntermaßen östrogen wirksame 4-tert.-Octylphenol [ECHA 2011]. Es wird allerdings auch betont, dass eine endokrine Wirksamkeit *in vivo* nicht allein von der Bindungsfähigkeit an Östrogenrezeptoren abhängt, diese aber wertvolle Hinweise bei der Prioritätensetzung unter den HPV-Chemikalien geben kann, um kostenintensive *in-vivo*-Prüfungen gezielt einsetzen zu können. Entsprechende *in-vitro*-Prüfungen werden im Kapitel 4 vorgeschlagen.

Funktion von TAA als Radikalfänger

TAA wirkt *in vitro* und *in vivo* als Singulett-Sauerstoff-Fänger; dabei wird es zu 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidon-N-oxid oxidiert, das mittels Elektronen-Spin-Resonanz (ESR) gemessen werden kann. Unter anderem hemmt TAA die durch Kombination von zweiwertigem Kupfer und phenolischen Verbindungen wie Hydrochinon oder Hydroxyestradiol hervorgerufenen DNA-Einzel- und Doppelstrangbrüche an Plasmid-DNA [Li und Trush 1993, 1994; Li et al. 1994; BUA 2005], ebenso die durch Pb^{2+} hervorgerufenen DNA-Strangbrüche [Yang et al. 1999].

Die Radikalfänger-Funktion von TAA mit Singulett-Sauerstoff 1O_2 wurde *in vivo* im Blut von Mäusen zum ESR-Nachweis von durch Chrom(VI) gebildetem 1O_2 genutzt; dieses wird für die Toxizität und Kanzerogenität von Chromat mit verantwortlich gemacht [Hojo et al. 2000]. Auch die genotoxische und zytotoxische Wirkung des Zusammenwirkens von Dieselabgas-Partikeln und UV-A-Strahlung auf Säuger-Zellen konnte mittels TAA und ESR auf gebildetes 1O_2 zurückgeführt werden [Bao et al. 2009].

An isolierten ischämischen⁸ Ratten-Herzen wurde die Unterbrechung der Blutzufuhr und die anschließende Wiederdurchblutung unter Einfluss von Radikalfängern untersucht; die Applikation von TAA bewirkte eine signifikant verbesserte funktionale Erholung [Lee et al. 2000].

Altersbedingte Sehschwäche wird unter anderem auf Netzhautschäden durch UV-induzierte oxidative DNA-Schädigung der Pigment-Epithelzellen zurück geführt. Diese Oxidation kann durch TAA (als Hydrochlorid) um mehr als 80 % gehemmt werden, ähnlich wie auch Natriumazid oder Butylhydroxytoluol (BHT) [Verna et al. 2000].

3.2 Ableitung eines Vorschlages für eine UQN_{human} für TAA

Für die Ableitung von humantoxikologisch begründeten Richt- oder Grenzwerten werden meistens Ergebnisse aus Labortier-Versuchen herangezogen mit längerer Expositionsdauer, nach Möglichkeit solche über mehrere Monate. Solche Daten konnten in den hier durchgeführten Literaturrecherchen nicht gefunden werden.

Die im Abschnitt 1.3 erwähnte **Peer-Review-bestätigte Ableitung eines Trinkwasser-Richtwertes für TAA und 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidinol (zusammen 50 µg/l)** der National Science Foundation [NCF 2011] basiert vermutlich – mangels Daten zu TAA – auf toxikologischen Daten zu 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidinol [OECD 2002]. Bis zur Ableitung einer auf besserer Datengrundlage basierenden UQN (Vorschläge dazu siehe Kapitel 4) soll deshalb dieser Richtwert für die Ableitung einer vorläufigen UQN_{Human} herangezogen werden. Da sowohl TAA als auch 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidinol in der EU als „High Volume Chemicals“ mit einer Produktionsmenge von mehr als 1000 t/a registriert sind [ESIS 2012], wird hier vereinfachend angenommen, dass beide Stoffe in der aquatischen Umwelt vorkommen können und ihnen ein Anteil am Richtwert von jeweils der Hälfte zukommt. Dies resultiert in einer

vorläufigen humantoxikologisch begründeten UQN_{human} von 25 µg/l.

Bei einem Vergleich von UQN_{aquat} und UQN_{human} ist die UQN_{human} die niedrigere:

vorläufige UQN (Triacetonamin) = 25 µg/l

Hinsichtlich der nach Struktur-Eigenschafts-Beziehungen postulierten starken endokrinen Wirkung von TAA, die bisher nicht experimentell geprüft wurde, verbleibt eine erhebliche Unsicherheit, die baldmöglichst durch entsprechende aussagekräftige Tests beseitigt werden sollte (siehe Kapitel 4). Dies bezieht sich nicht nur auf die Nutzung von oberirdischen Gewässern zur Trinkwassergewinnung, sondern auch auf die möglichen chronischen Wirkungen auf aquatische Lebewesen⁹.

8 Ischämie: Minderdurchblutung oder ein vollständiger Durchblutungsausfall eines Gewebes oder eines ganzen Organs

9 TAA wurde mit der Struktur-Eigenschafts-Berechnung eine doppelt so hohe Estrogen-Rezeptor-Bindungs-Wirkung wie 4-tert.-Octylphenol zugeschrieben. Für 4-tert.-Octylphenol ist wegen endokriner Wirkungen auf Fische – bei Konzentrationen bereits unter 1 µg/l (siehe u.a. [Rippen 2012]) – eine UQN (Jahresmittelwert) von 0,1 µg/l festgelegt [OGewV 2011], d.h. 250-fach niedriger als die hier abgeleitete vorläufige UQN.

Ableitung einer vorläufigen UQN für 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidon (Triacetonamin)

18.01.2013

Seite 21 von 27

4 Vorschläge zu weiter führenden Prüfungen

a) Prüfung auf inhärente biologische Abbaubarkeit

Bisher liegen nur Laboruntersuchungen zur leichten Abbaubarkeit vor. Ergänzend sollte die inhärente Abbaubarkeit mit dem Zahn-Wellens-Test (OECD 302B) geprüft werden.

b) Ökotoxikologische Tests

Zur Ermittlung der chronischen Toxizität von TAA auf aquatische Organismen wird empfohlen, mit den bereits in den Prüfungen auf akute Toxizität eingesetzten Organismen (Zebraquarienfisch *Danio rerio* und Großer Wasserfloh *Daphnia magna*) die folgenden Prüfungen durchzuführen:

- Fish, Early-life Stage Toxicity Test (OECD 210)
- *Daphnia magna* Reproduction Test (OECD 211)

Etwaige endokrine Wirkungen auf Fische (Hemmung der Sperma-Bildung, Vitellogenin-Bildung in den Männchen) sollten besonders beobachtet werden. Mit den Ergebnissen aus diesen beiden chronischen Tests kann der anzusetzende Sicherheitsfaktor möglicherweise auf 10 statt derzeit 1000 reduziert werden (siehe TGD [EU 2011]).

c) Humantoxikologische Tests

Ein Überblick über die verfügbaren Tests zur Prüfung verschiedener endokriner Wirkungen chemischer Substanzen findet sich bei Lichtenberger (2010). Ein Teil dieser Prüfungen ist schon als OECD-Prüfrichtlinie validiert.

Bei einer (sinnvollen) stufenweisen Vorgehensweise werden dort in Level 2 neben Struktur-Eigenschafts-Beziehungen (wie bei Klopman und Chakravarti 2003, für TAA mit „positivem“ Resultat) die folgenden *in-vitro*-Prüfungen genannt:

- **Bestimmung der relativen Estrogen-Rezeptor-Bindungs-Affinität (RBA-Wert) –dies war die aus der Struktur postulierte Wirkung**
- Androgen-Rezeptor-Bindungs-Affinität
- Schilddrüsen-Hormon-Rezeptor-Bindungs-Affinität
- Estrogen-Rezeptor- α -Transkriptional-Aktivierungs-Assay (OECD 455)
- Schilddrüsen-Funktionstests
- *in-vitro*-Steroidogenesis-Assay (OECD 456)
- Vitellogenin-Ssynthese in Primärkulturen von Fischleberzellen
- Bindung an den Aryl-Kohlenwasserstoff-Rezeptor

Neu (2.10.2012) ist zudem der

- **OECD-Test 457: BG1Luc-Estrogen-Rezeptor-Transaktivierungs-Test-Methode zur Identifizierung von Estrogen-Rezeptor-Agonisten und Antagonisten.**

Von der BASF (2012) sind zahlreiche aktuell einsetzbare *in-vitro*-Tests beschrieben, darunter außer den oben erwähnten OECD-Tests

- **Test auf (Anti-)östrogen- und (anti-)androgen-ähnliche Wirkung an Hefezellen (YES-, YAS-Test),**
- **Bindung an den Östrogenrezeptor isoliert aus Rattengewebe,**
- Bindung an den Androgenrezeptor isoliert aus Rattengewebe,
- Veränderung der Aromatase-Aktivität,
- Embryotoxizität am Hühnerei,
- Zellzyklusanalyse.

Es wird empfohlen, TAA mit drei geeigneten *in-vitro*-Tests auf estrogenen Wirksamkeit (speziell Estrogen-Rezeptor-Bindungs-Aktivität) zu prüfen, zum Beispiel mit den hervorgehobenen Tests. . Sollte sich die Wirksamkeit bestätigen, wird empfohlen, weitere Tests, wie *in-vivo*-Tests der höheren Stufen nach Lichtenberger (2010), durchzuführen.

Zusätzlich sollte die Erweiterte Ein-Generationsstudie zur Reproduktionstoxizität an Nagetieren (Extended One Generation Reproductive Toxicity Study, EOGRTS, OECD 443) eingesetzt werden; sie ist unter anderem in [BASF 2012] ausführlich beschrieben. Damit können Aussagen zu einer eventuellen Störung der Entwicklung und Fortpflanzungsfähigkeit durch TAA gewonnen werden.

d) Prüfung der Wirksamkeit von Maßnahmen zur Trinkwasserreinigung

Aus den vorliegenden Ergebnissen

- Produktionsmenge über 1000 t/a,
- umweltoffene Verwendung als Lichtstabilisator und Arzneimittelinhaltsstoff,
- Vorkommen im Rheinwasser an verschiedenen Stellen über einige Jahre,
- kein nachgewiesenes Potenzial für einen biologischen oder abiotischen Abbau in Kläranlagen
- kein nachgewiesenes Potenzial für einen biologischen oder abiotischen Abbau in oberirdischen Gewässern,
- kein nachgewiesenes Potenzial für die Wirksamkeit verschiedener Stufen der Trinkwasseraufbereitung,

erhebliche Informationslücken hinsichtlich der Humantoxikologie, insbesondere bezüglich endokriner und reproduktionstoxischer Wirkungen ergibt sich eine erhebliche Unsicherheit bezüglich der zukünftigen Relevanz von TAA für die menschliche Gesundheit über die Trinkwassergewinnung aus oberirdischen Gewässern wie dem Rhein. Deshalb wird ergänzend vorgeschlagen, die Möglichkeiten einer Entfernung von TAA aus dem Rohwasser experimentell zu prüfen, einschließlich der Klärung des Entstehens eventueller Umwandlungsprodukte. Ein besonderes Potenzial ist in der Behandlung mit Ozon und der UV-Bestrahlung zu sehen.

e) Bedeutung der Ergebnisse aus den vorgeschlagenen Prüfungen

TAA erfüllt nach den vorliegenden lückenhaften Daten mehrere Eigenschaften, die eine weitere Stoffbeurteilung gemäß REACH geraten erscheinen lassen [EU 2006]:

- Produktionsmengen größer 1000 t/a,
- Persistenz,
- Hinweis auf endokrine Wirkung.

Stoffe, die wegen Beeinträchtigung der Sexualfunktion und Fruchtbarkeit sowie der Entwicklung die Kriterien für die Einstufung in die Gefahrenklasse Reproduktionstoxizität der Kategorie 1A oder 1B erfüllen, können gemäß Artikel 57 c) in den Anhang 58 (Verzeichnis der zulassungspflichtigen Stoffe) aufgenommen werden [EU 2006].

Vor einer Entscheidung über die Aufnahme von Stoffen in Anhang XIV empfiehlt die Agentur unter Berücksichtigung der Stellungnahme des Ausschusses der Mitgliedstaaten prioritär aufzunehmende Stoffe und macht für jeden Stoff die in Absatz 1 aufgeführten Angaben. Prioritär behandelt [EU 2006] werden in der Regel Stoffe mit

- a) PBT- oder vPvB-Eigenschaften – TAA ist persistent, nicht bioakkumulierend, die Toxizität ist ungeklärt
- b) weit verbreiteter Verwendung – dies ist für TAA nicht ausreichend geklärt – oder
- c) großen Mengen – TAA wird in Mengen über 1000 t/a in der EU produziert.

5 Verwendete Literatur

Bao, L.; Xu, A.; Tong, L.; Chen, S.; Zhu, L.; Zhao, Y.; Zhao, G.; Jiang, E.; Wang, L.; Wu, L.: Activated toxicity of diesel particulate extract by ultraviolet a radiation in mammalian cells: Role of singlet oxygen. *Environ. Health Perspect.* 117 (3): 436-441 (2009)

BASF 2012: BASF, The Chemical Company: Alternativmethoden in der Praxis - Reproduktionstoxizität und endokrine Wirkung.

<http://www.basf.com/group/corporate/alternatives/de/microsites/alternatives/methods-in-use/index>

BUA 2005: Beratergremium für Altstoffe (BUA) der Gesellschaft Deutscher Chemiker: 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidon. BUA-Stoffbericht 255. S. Hirzel: Stuttgart 2005

Castillo, B.; Nieto, A.E.; Cuellar, A.C.; Kulemou, K.; Lombiras, Z.F.: Antitumor spectrum of the alkaloid vincubine (triacetonamine). Part 2. *Rev. Cubana Farm.* 13: 157-161 (1979)

Chodera, A.; Frenzel, I.; Szpunar, K.: Die pharmakologischen Eigenschaften des Triacetonamins. *Pharm. Zentralhalle Dtschl.* 103 (1): 17-23 (1964)

Clearsynth – Inspiring Chemistry. Material Data Sheet Triacetonamine.

www.clearsynth.com/docs/MSD-CS-N-01114.pdf. Stand 10/2012

degussa: Safety Data Sheet (91/155/EWG) Triacetonamine (TAA). Revision Date 27.12.2004

Deutsche Forschungsgemeinschaft, Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 48. MAK- und BAT-Werte-Liste 2012. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Weinheim: Wiley-VCH 2012

Deutsche Pharmacy: Tempalgin tablets #20.

http://www.deutschepharmacy.de/product_page.asp?id=1063. Stand 10/2012

IUCLID 2000: European Commission, European Chemicals Bureau: IUCLID Dataset 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidinon. CAS No. 826-36-8. 19.02.2000

EMD Millipore (2010): Sicherheitsdatenblatt gemäß Verordnung (EG) Nr. 1907/2006. Überarbeitet am 21.11.2010. <https://www.emdmillipore.com>

EPISUITE 2011: EPA's Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Cooperation (SRC): Exposure Assessment Tools and Models - Estimation Programs Interface (EPI) Suite. Version 4.10, Januar 2011. <http://www.epa.gov/opptintr/exposure/pubs/episuitedi.htm>

ESIS 2012: European Chemical Substances Information System, European Commission - Joint Research Centre (<http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/>)

EU (2006): Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2006 zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH), zur Schaffung einer Europäischen Chemikalienagentur, zur Änderung der Richtlinie 1999/45/EG und zur Aufhebung der Verordnung (EWG) Nr. 793/93 des Rates, der Verordnung (EG) Nr. 1488/94 der Kommission, der Richtlinie 76/769/EWG des Rates sowie der Richtlinien 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/EG und 2000/21/EG der Kommission, Amtsblatt L 396 vom 30.12.2006, S. 1; zuletzt geändert mit der Verordnung (EU) Nr. 366/2011 der Kommission vom 14. April 2011, Amtsblatt L 101 vom 15.04.2011, Seite 12

EU (2007): Verordnung (EG) Nr. 1451/2007 der Kommission vom 4. Dezember 2007 über die zweite Phase des Zehn-Jahres-Arbeitsprogramms gemäß Artikel 16 Absatz 2 der Richtlinie 98/8/EG des Europäischen Parlaments und des Rates über das Inverkehrbringen von Biozid-Produkten. Amtsblatt der Europäischen Union vom 11.12.2007, L 325/3 – L 325/65

EU 2008a: European Commission (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. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften (ABl.), 22.12.2000, L327/1-L327/72; geändert durch Entscheidung Nr. 2455/2001/EG des Europäischen

Parlaments und des Rates vom 20.11.2001, ABl. L331/1 vom 15.12.2001, und durch die Richtlinie 2008/32/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11.3.2008, ABl. L81/60 vom 20.03.2008

EU 2008b: Richtlinie 2008/105/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über Umweltqualitätsnormen im Bereich der Wasserpolitik und zur Änderung und anschließenden Aufhebung der Richtlinien des Rates 82/176/EWG, 83/513/EWG, 84/156/EWG, 84/491/EWG und 86/280/EWG sowie zur Änderung der Richtlinie 2000/60/EG. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaft L 348/84-97; 24.12.2008. Anhang I: Umweltqualitätsnormen für prioritäre Stoffe und bestimmte andere Schadstoffe. Teil A: Umweltqualitätsnormen (UQN)

EU 2012: Europäische Kommission: Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council Amending Directives 2000/60/EC and 2008/105/EC as Regards Priority Substances in the Field of Water Policy. COM(2011) 876 final. Brüssel, 31.1.2012

EU 2003/2011: a) European Communities (2003): Technical guidance document on risk assessment in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances, Commission Regulation (EC) No 1488/94 on risk assessment for existing substances, Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market. European Commission, Joint Research Centre, Ispra, Italy.

b) European Communities (2011): Technical Guidance for Deriving Environmental Quality Standards. Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC). Technical Report – 2011 – 055, Guidance Document No. 27 (2011) 1-203

ECHA 2011: European Chemicals Agency (ECHA): Member State Committee Support Document For Identification of 4-(1,1,3,3-Tetramethylbutyl)phenol, 4-tert-Octylphenol as a Substance of Very High Concern Because Its Endocrine Disrupting Properties Cause Probable Serious Effects to the Environment which Gives Rise to an Equivalent Level of Concern. Adopted on 9 December 2011. Helsinki 2011

Hojo, Y.; Okado, A.; Kawazoe, S.; Mizutani, T.: In vivo singlet-oxygen generation in blood of chromium(VI)-treated mice: an electron spin resonance spin-trapping study. Biol. Trace Elem. Res. 76: 85-93 (2000)

IUCLID 2000: International Uniform Chemical Information Database (IUCLID): List of the 2617 EU High Production Volume Chemicals. Stand 09/2000. Office for Official Publications of the European Communities, L-2985 Luxembourg. Catalog No. LB-NA-19-559-EN-Z; ISBN 92-828-8647-7

Klöpper, W.: a) Abbau- und Transformationsprozesse (Senken). In: Rippen, G.: Handbuch Umweltchemikalien. Kapitel II-1.3.2. 26. und 29. Ergänzungslieferung, 10/1994 und 07/1995

b) Verhalten und Abbau von Umwelt-Chemikalien. Physikalisch-chemische Grundlagen. Teil II. Abbau- und Transformationsprozesse (Senken). ecomed: Landsberg 1996

Klopman, G.; Chakravarti, S.K.: Screening of High Production Volume Chemicals for Estrogen Receptor Binding Activity (II) by the MultiCASE Expert System. Chemosphere 51: 461-468 (2003)

LANUV 2008/2009: Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen Warn- und Alarmdienst Rhein (WAP) - Intensivierte Gewässerüberwachung (INGO) NRW:

a) Information 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-4-on im Rhein (CAS-Nr.: 826-36-8) vom 21.12.2008

b) Folgebericht 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-4-on im Rhein (CAS-Nr.: 826-36-8) vom 25.12.2008

c) Folgebericht 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-4-on im Rhein (CAS-Nr.: 826-36-8) vom 25.12.2008

d) Sofortbericht vom 07.02.2009

LANUV 2011: Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen Warn- und Alarmdienst Rhein (WAP) - Intensivierte Gewässerüberwachung (INGO) NRW: Triacetamin (2,2,6,6-Tetramethylpiperidinon, CAS-Nr.: 826-36-8) im Rhein bei Bad Honnef.

a) Sofortbericht vom 04.02.2011

b) Folge-/Abschlussbericht vom 16.03.2011

c) Sofortbericht vom 25.03.2011

LANUV 2012: Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen: 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-4-on in Bad Honnef (vorläufige Werte).

http://luadb.lids.nrw.de/IUA/gues/tabellen4.php?stoff_nr=2668&jahr=2009&monat=02&messstellen_nr=000103&datum_pn=&yAchse=Standard&hoehe=&breite=&letzteprobe=&tname=2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-4-on

Lee, J.W.; Bobst, E.V.; Wang, Y.G.; Ashraf, M.M.; Bobst, A.M.: Increased endogenous ascorbyl free radical formation with singlet oxygen scavengers in reperfusion injury: an EPR and functional recovery study in rat hearts. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)* **46** (8): 1383-1395 (2000)

Li, Y.; Trush, M.A.: DNA damage resulting from the oxidation of hydroquinone by copper: role for a Cu(II)/Cu(I) redox cycle and reactive oxygen generation. *Carcinogenesis* **14** (7): 1303-1311 (1993)

Li, Y.; Trush, M.A.: Reactive oxygen-dependent DNA damage resulting from the oxidation of phenolic compounds by a copper-redox cycle mechanism. *Cancer Res.* **54** (7 Suppl.):1895s-1898s (1994)

Li, Y.; Trush, M.A.; Yager, J.D.: DNA damage caused by reactive oxygen species originating from a copper-dependent oxidation of the 2-hydroxy catechol of estradiol. *Carcinogenesis* **15** (7): 1421-1427 (1994)

Lichtensteiger, W.: OECD Guidelines zu Wirkungstests für Endokrine Disruptoren. Vortrag auf dem 8. BfR-Forum Verbraucherschutz "Wenn Substanzen wie Hormone wirken - mögliche gesundheitliche Risiken durch endokrine Disruptoren" (in Kooperation mit: AFSSA). Berlin, 19.04.-20.04.2010. http://www.bfr.bund.de/de/veranstaltung/8_bfr_forum_verbraucherschutz_wenn_substanzen_wie_hormone_wirken_moegliche_gesundheitliche_risiken_durch_endokrine_disruptoren_in_kooperation_mit_afssa_-32625.html

Navajas, C.C.; Montero, L.A.; La Serna, B.: Theoretical models for the conformations and the protonation of triacetaminone. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **4** (4): 403-409 (1990)

Nemeroff, N.; Joullie, M.M.; Preti, G.: Photochemistry of some heterocyclic analogs of 3,3,5,5-tetramethylcyclohexanone. *J. Org. Chem.* **43** (2): 331-334 (1978)

NCI (2004-2012): NCI ... Anticancer Drug Screen. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/assay/>

Nikolova, M.; Daleva, L.; Nikolov, R.: Study of development of tolerance to and barbiturate-like physical dependence on the tranquilizer tempidon. *Aggressologie* **16** (Spec No C): 43-47 (1975)

NIST 2011: National Institute of Standards and Technology: 4-Piperidinone, 2,2,6,6-tetramethyl- bzw. 1-Piperidinyloxy, 2,2,6,6-tetramethyl-. Gaithersburg, MD, USA: 2011; <http://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C826368&Mask=400> bzw. <http://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C2564832&Mask=400>

NSF 2011: National Science Foundation (NSF): NSF/ANSI Standard for Drinking Water System Components – Health Effects. Revision to NSF/ANSI 61 – 2011. Issue 98 Revision 1 (December 2011). Tracking number 61i98r1. – Draft – Annex D (normative) - Normative drinking water criteria. Table D2 – NSF International peer-reviewed drinking water criteria. 45 Seiten. Arlington, Virginia. 2011

OECD 2002: 2,2',6,6'-Tetramethylpiperidin-4-ol. CAS N°: 2403-88-5. SIDS Initial Assessment Report for SIAM 14 (Paris, 26-28th March 2002)

OGewV 2011: Verordnung zum Schutz der Oberflächengewässer (Oberflächengewässerverordnung – OGewV) vom 20. Juli 2011, BGBl. 1, S. 1429-1446

Programm Reine Ruhr 2012: Expertenkommission Programm „Reine Ruhr“ und Ministerium für Klimaschutz, Umwelt, Landwirtschaft, Natur- und Verbraucherschutz: Vom Programm „Reine Ruhr“ zur Strategie einer nachhaltigen Verbesserung der Gewässer- und Trinkwasserqualität in Nordrhein-Westfalen. Düsseldorf 2012

Rippen, G.: a) Handbuch Umweltchemikalien. Stoffdaten - Prüfverfahren - Vorschriften. 3. Auflage Landsberg: ecomed, Loseblattsammlung, 1990. Stand 102. Erg.-Lfg. 11/2012
b) Umweltchemikalien. CD-ROM. Landsberg: ecomed. Erstausgabe 12/98. Stand 27. Aktualisierung 11/2012

RIWA-Rhein, Verband der Flusswasserwerke (Hrsg.): Jahresbericht 2008: Der Rhein. NL-Nieuwegein: 2009

RIWA-Rhein, Verband der Flusswasserwerke (Hrsg.): Jahresbericht 2009: Der Rhein. NL-Nieuwegein: 2010

Sandris, C.; Ourisson, G.: Étude spectrale de cétones cycliques III. Série pyrrolidinique. Bull. Soc. Chim. France (1958) 345-350

Sauer, J.; Antusch, E.; Ripp, C.: Monitoring lipophiler organischer Schadstoffe im Kanalnetz mittels Sielhautuntersuchungen. Vom Wasser 88: 49-69 (1997)

Stoichkov, I.; Milushev, A.; Todorov, D.: Experiment to potentiate the effect of cyclophosphamide combined with tempidon and caffeine in leukemia L1210 and Lewis hepatic carcinoma. Eksp. Med. Morfol. 17 (1): 9-14 (1978)

UBA 2012: Umweltbundesamt Berlin: Rigoletto. Katalog wassergefährdender Stoffe. <http://webrigoletto.uba.de/rigoletto/public/search.do>. Stand Oktober 2012

Verna, L.K.; Holman, S.A.; Lee, V.C.; Hoh, J.: UVA-induced oxidative damage in retinal pigment epithelial cells after H₂O₂ or sparfloxacin exposure. Cell Biol. Toxicol. 16 (5): 303-312 (2000)

Wasserverband Hessisches Ried (Hrsg.): Landwirtschaftliche Beregnung. Grundwasseranreicherung. 8 Seiten. Biebesheim 2008. <http://www.wasserverband-hessisches-ried.de/html/26.htm>; <http://www.wasserverband-hessisches-ried.de/html/wasseraufbereitung.htm>

Yang, J.L.; Wang, L.C.; Chang, C.Y.: Singlet oxygen is the major species participating in the induction of DNA strand breakage and 8-hydroxydeoxyguanosine adduct by lead acetate. Environ Mol. Mutagen 33 (3): 194-201 (1999)