

Eine wichtige Aufgabe der Ökotoxikologie ist die Chemikalienbewertung. Bestehende Methoden beruhen darauf, die Toxizität von Chemikalien für einzelne Organismen experimentell zu bestimmen und die so erhaltenen Ergebnisse auf das gesamte Ökosystem zu extrapolieren. Diese Methoden erlauben keine effiziente Bewertung aller der Stoffe, die heute im Handel sind und in die Umwelt gelangen. Daher zielen neue Ansätze in der Ökotoxikologie darauf, das Gefährdungspotential von Chemikalien abzuschätzen, indem deren Wirkmechanismen und innere Wirkkonzentrationen bestimmt werden. Was sind die Vorteile, wo liegen die Grenzen dieser mechanistischen Verfahren?

Abstract & Keywords → p. 239

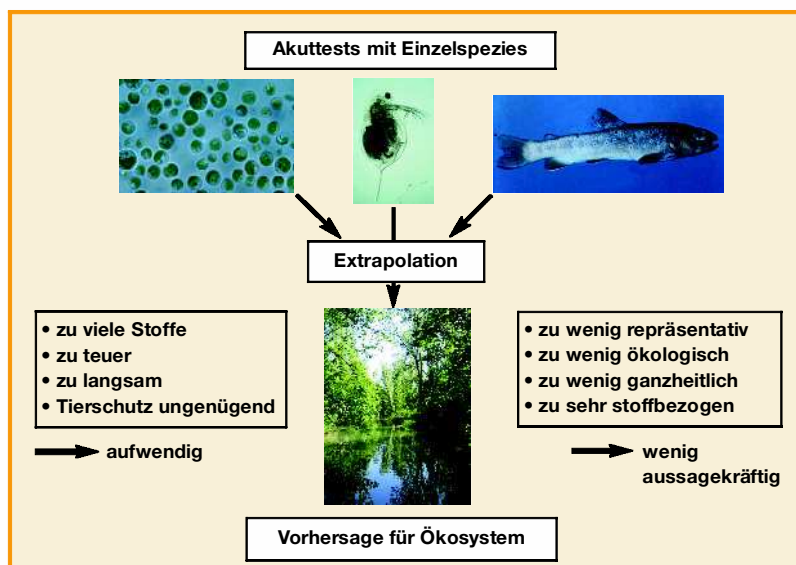
Neue Ansätze in Ökotoxikologie und Chemikalienbewertung

Beate Escher*

Die Ökotoxikologie hat sich in den letzten Jahrzehnten aus verschiedenen naturwissenschaftlichen Disziplinen entwickelt, darunter Biologie, Toxikologie, Umweltchemie, Biopharmazie und Ökologie. Forschungsziel der Ökotoxikologie ist das Verständnis der Störung von Ökosystemen durch Chemikalien und andere Stressoren auf allen Ebenen der biologischen Organisation, angefangen bei den biochemischen Interaktionen über Organismen, Populationen und Gemeinschaften bis hin zu Ökosystemen^[1]. So liefert die Ökotoxikologie Werkzeuge und Methoden für die Chemikalienbewertung^[2] wie auch für die Beurteilung von Umweltsystemen und Altlasten^[3]. Während in der *retrospektiven Bewertung* aus meist fragmentarischen Informationen ein möglichst genaues Verständnis der von Chemikalien bereits verursachten Wirkungen erzielt werden soll, liegt die Herausforderung der *prospektiven Bewertung* in der Identifizierung oder Entwicklung geeigneter Indikatoren, die zuverlässig mögliche Effekte von Chemikalien vorhersagen können. Im Folgenden konzentriere ich mich auf prospektive Ansätze, wobei Parallelen zur retrospektiven Sichtweise bestehen und viele der Schlußfolgerungen für beide Bereiche gültig sind.

Das Dilemma der Ökotoxikologie

Auf Forschungsebene kann sich die Ökotoxikologie exemplarisches Vorgehen



Figur 1. Die heutige Ökotoxikologie verwendet zur Bewertung der Toxizität von Chemikalien Daten aus Kurzzeittests mit einzelnen Spezies und extrapoliert die Ergebnisse auf das gesamte Ökosystem. Das Dilemma dieser Praxis liegt darin, daß sie einerseits zu aufwendig ist, andererseits zu wenig aussagekräftige Ergebnisse liefert. (Photos: Beate Escher)

erlauben, auf der Bewertungsseite ist dies grundsätzlich unzureichend, denn es dürfen keine schwerwiegenden Effekte übersehen werden. Damit wird eine Vollständigkeit verlangt, die aufgrund der Komplexität von Ökosystemen schwer zu erreichen ist und die besonders bei der Beschränkung auf Tests mit Einzelspezies oder *in-vitro*-Tests eine große Herausforderung darstellt. Aus praktischen Gründen werden in der Chemikalienbewertung vor allem Daten aus solchen Kurzzeittests mit Einzelspezies verwendet und wird mit verschiedenen Sicherheitsfaktoren auf "unschädliche" Konzentrationen für das gesamte Ökosystem extrapoliert^[4]. Die

Grundidee dabei ist, daß die Testspezies repräsentativ für alle Spezies im Ökosystem sind, daß mit dem Schutz der sensitivsten Art das gesamte Ökosystem geschützt wird und daß akute Effekte bei hohen Konzentrationen und Kurzzeitexposition proportional zu chronischen Effekten bei niedrigen Konzentrationen und Langzeitexposition sind.

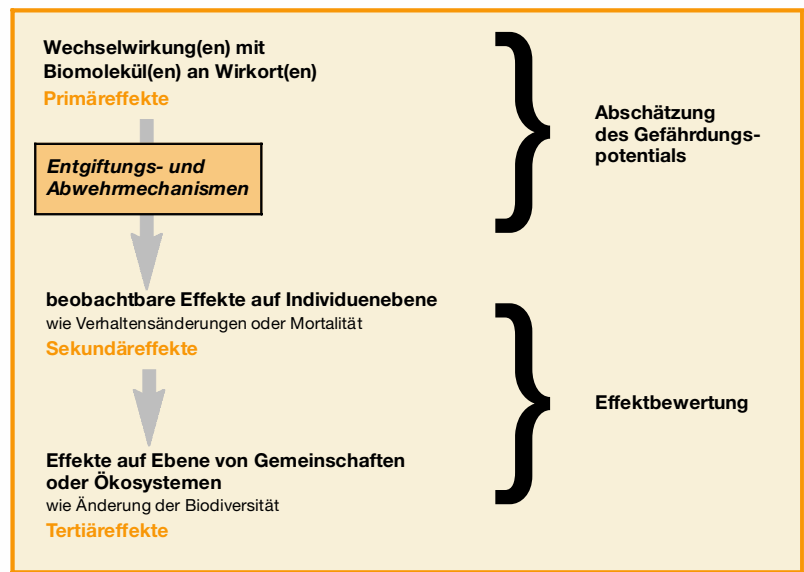
Dieser Ansatz steckt in einem Dilemma^[5,6] (Figur 1). Einerseits ist er zu aufwendig und kostenintensiv, um die vielen tausend Chemikalien, die auf dem Markt sind, zu bewerten, geschweige denn alle Kombinationen in Produkten oder Mischungen in der Umwelt. Außerdem muß

* Postadresse: Dr. B. Escher
Umwelt-Mikrobiologie und
Molekulare Ökotoxikologie
EAWAG
Überlandstrasse 133
CH-8600 Dübendorf (Schweiz)
E-Mail: beate.escher@eawag.ch

eine inakzeptabel hohe Anzahl von Versuchstieren eingesetzt werden. Trotz des skizzierten hohen Aufwands wird andererseits die Realitätsferne des Ansatzes kritisiert^[5]. Ein Ökosystem ist mehr als die Summe seiner Teile, und Störungen in einer Komponente des Ökosystems können sich in schwer voraussagbarer Weise in anderen Komponenten fortpflanzen. Auf der anderen Seite wird es die (Über-)Komplexität biologischer Systeme nie erlauben, alle Interdependenzen im Wirken von Umweltchemikalien abschließend zu bewerten. Ganzheitliche und integrative Ansätze in der Ökotoxikologie, wie zum Beispiel Biodiversitätsindizes oder ökologische Feldstudien, bleiben sehr oft auf einer deskriptiven Stufe stehen und versuchen nicht, oder nur teilweise, den ursächlichen Zusammenhang zwischen Schadstoffexposition und Effekt zu finden^[7]. Selbst wenn genügend Ressourcen verfügbar wären, um Studien auf Ökosystemebene zu vertiefen, blieben grundsätzliche Probleme: Wirkungen in Ökosystemen können subtil sein, das heißt nur geringe Abweichungen vom "gesunden" Zustand verursachen. Bereits die Definition von "gesund" ist bei Ökosystemen allerdings nicht trivial; der natürliche Zustand von Ökosystemen ist großen Schwankungen unterworfen^[8]. Aus statistischen Gründen braucht man zum sicheren Beobachten kleiner Effekte große Stichproben und Kontrollen: Sowohl falsch-positive wie auch falsch-negative Antworten können nur durch eine Vergrößerung der Stichproben vermieden werden^[9,10]. In komplexen Ökosystemen ist es zudem oft unmöglich, auch nur einen unbeeinträchtigten Organismus geschweige denn genügend Replikate zu finden. Zudem treten oft bei geringen Konzentrationen und Langzeitexposition ganz andere Arten von Effekten und Wirkmechanismen auf als unter den bei Akuttests üblichen Testbedingungen. So können zum Beispiel Krebs, Wirkungen auf das Hormonsystem (endokrine Effekte) und Störungen des Immunsystems nicht aus Kurzzeittests vorhergesagt werden. Endokrine Wirkungen durch menschliche Hormone und gewisse Industriechemikalien können zu Fortpflanzungsstörungen bei Gewässerorganismen führen. Daß solche Effekte überhaupt auftreten können, ist erst seit wenigen Jahren bekannt^[11].

Mechanismen der Schadstoffwirkung erforschen

Einen möglichen Ausweg aus diesem Dilemma der Ökotoxikologie böte eine Fokussierung auf die *Wirkmechanismen* einer Chemikalie anstelle der Untersu-



Figur 2. Toxische Effekte sind auf verschiedenen Ebenen der biologischen Organisation zu beobachten – von Molekülen über Individuen bis hin zu Ökosystemen.

chung sichtbarer Wirkungen. Wenn die Wirkmechanismen bekannt sind, kann daraus relativ einfach das Gefährdungspotential abgeleitet werden. Da das Gefährdungspotential und die mit der Antwort verbundenen Unsicherheiten sauber quantifiziert werden und eher falsch-negative als falsch-positive Antworten vermieden werden, kann diese Methode als Handhabe für Umweltmanagement-Entscheidung dienen, die im Einklang mit dem Vorsorgeprinzip stehen. Dieses besagt, daß bereits dann Maßnahmen zum Schutz der Umwelt getroffen werden müssen, wenn eine potentielle Bedrohung erkannt, aber ihr Ausmaß noch unsicher ist^[12]. Um einfache und universell einsetzbare Indikatoren für die ökotoxikologische Effektbewertung abzuleiten, müssen jedoch die Mechanismen der Schadstoffwirkung systematisch untersucht werden. Dieses Wissen ist zur Zeit noch fragmentarisch, und es fehlen ordnende Prinzipien. Ein systematischer Ansatz ist auch gefragt, um die oben angesprochene notwendige Vollständigkeit bei der Erkennung schwerwiegender toxischer Effekte zu gewährleisten.

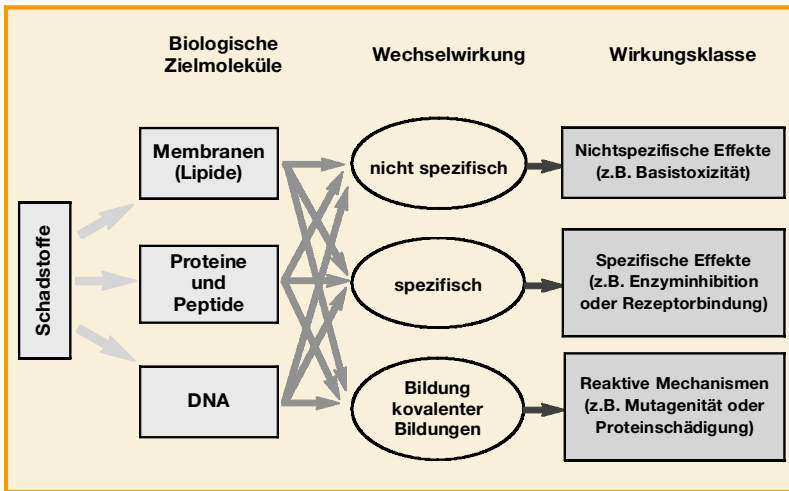
Wirkmechanismen systematisieren

Vielversprechende Ansatzpunkte für ordnende Prinzipien sind die Arten der primären Wechselwirkungen einer Umweltchemikalie mit einem Organismus auf molekularer Ebene, wenn gleichzeitig die Streßantworten einer Zelle, also ihre Entgiftungs- und Abwehrmechanismen, mitverfolgt werden (Figur 2 oben). Die Wechselwirkungen der Chemikalie mit Biomolekülen am Wirkort – also die

molekularen Wirkmechanismen – bestimmen die *primären toxischen Effekte*. Die Kenntnis und Quantifizierung des molekularen Wirkmechanismus genügt für eine erste Abschätzung des Gefährdungspotentials. Alle Organismen haben Entgiftungs- und Abwehrmechanismen entwickelt. Wenn diese versagen, sind toxische Effekte zu beobachten. Eine vollständige Effektbewertung betrachtet zusätzlich die *Sekundär- und Tertiäreffekte*, die für die gleiche Chemikalie von Organismus zu Organismus und von Ökosystem zu Ökosystem variieren können. Für allgemeine Aussagen über die potentielle Gefährdung genügt jedoch die Bestimmung der Primäreffekte. Stoffe, die aufgrund ihrer intrinsischen Stoffeigenschaften und toxischen Wirkmechanismen verdächtigt werden müssen, eine besondere toxische Wirkung zu haben, können so identifiziert werden, bevor sich die Schädigung auf höherer biologischer Ebene zeigt. Dieser Ansatz basiert auf dem Vorsorgeprinzip.

Wie können nun die primären Effekte abgebildet werden? Ein erster Schritt ist, festzustellen, mit welchen Klassen von Biomolekülen ein Schadstoff interagieren kann. Die Hauptkomponenten einer Zelle sind Lipide (Fette), Proteine (Eiweiße) und die Erbsubstanz (DNA). Ein Schadstoff kann mit verschiedenen Zielmolekülen über verschiedene Arten von Wechselwirkungen interagieren und damit auch multiple Wirkmechanismen zeigen (Figur 3).

Bei *nichtspezifischen Wechselwirkungen*, beschreibbar als Verteilung eines Schadstoffs in die jeweils passende Umgebung, ergeben sich nichtspezifische



Figur 3. Einteilung toxischer Wirkklassen nach der Wechselwirkung zwischen Schadstoff und biologischem Zielmolekül (verändert nach [14]). Schadstoffe können mit verschiedenen Biomolekülen verschiedene Wechselwirkungen eingehen. Daraus resultieren unterschiedliche Effekte, die reversibel oder irreversibel sein können.

und potentiell reversible Effekte. Wichtigstes Beispiel ist die Basistoxizität, die die minimale Toxizität jedes Stoffes darstellt und die bei mehr als der Hälfte aller Industriechemikalien auch der einzige Wirkmechanismus ist: Je hydrophober (wasserabweisender) ein Umweltschadstoff ist, desto stärker reichert er sich in den hydrophoben biologischen Membranen an und führt dort zur Störung von Struktur und Funktionalität, was zu narkeoseähnlichen Symptomen bis hin zum Tod führen kann [13].

Die gleichen molekularen Wechselwirkungen können aber auch räumlich gerichtet sein und *spezifische Effekte* verursachen, die reversibel wie auch irreversibel sein können. Einerseits gehen spezifische Wirkungen von Stoffen aus, die generell die Tendenz haben, mit biologischen Liganden Komplexe zu bilden. Solche Stoffe haben dann meist nicht nur einen, sondern gleich mehrere spezifische Wirkmechanismen. Ein Beispiel sind die zinnorganischen Verbindungen, die sowohl sehr hydrophob sind als auch stark mit Sauerstoffliganden in biologischen Molekülen komplexieren. Zinnorganische Stoffe sind deshalb für eine ganze Reihe von Effekten verantwortlich, angefangen bei Störungen des Energiemetabolismus über spezifische Enzyminhibition bis hin zu endokrinen und immunotoxischen Effekten.

Andererseits werden spezifische Effekte von Stoffen ausgelöst, die nach dem Schlüssel-Schloß-Prinzip mit Biomolekülen wechselwirken können. Damit können Substanzen aktive Stellen an Enzymen inhibieren (hemmen), wie bei

der Hemmung der Acetylcholinesterase durch Organophosphat-Insektizide. Auch können Rezeptoren besetzt und damit inhibiert oder induziert werden. Ein Beispiel für Inhibition ist die Blockierung des Elektronenflusses im Photosystem von Pflanzen und Algen durch Triazin-Herbizide. Ein Beispiel für Induktion ist die Auslösung endokriner Wirkungen durch Schadstoffe wie Bisphenol A oder Nonylphenol, die wie das natürliche Hormon Östradiol an den Östrogenrezeptor binden können. Diese Art von Effekten ist oft sehr spezifisch: kleine Änderungen in der Molekülstruktur des Schadstoffs können einen großen Einfluß auf die Aktivität haben.

Besonders kritisch sind aber chemische Reaktionen zwischen Schadstoff und Biomolekül, die irreversible Effekte auslösen (*reaktive Mechanismen*). So können Reaktionen mit DNA zur Instabilität der DNA und zu Lesefehlern bei der Replikation und Transkription führen, die in der Folge Mutationen und schließlich Krebs auslösen können. Die Zelle ist gegen solche Angriffe gewappnet: Peptide wie Glutathion fangen die reaktiven Schadstoffe ab und wandeln sie in unschädliche Stoffe um, die dann aus der Zelle geschleust werden (siehe Exkurs). Darüber hinaus gibt es eine Vielfalt von Reparaturmechanismen. Bei hohen Konzentrationen und/oder längerer Belastung können solche Verteidigungssysteme aber überfordert sein, und es tritt ein toxischer Effekt auf.

Die grobe Einteilung nach Wirkklassen, die in Figur 3 dargestellt ist, kann verfeinert werden, indem man die biologischen Zielmoleküle nach Wirkorten

weiter differenziert. Solche Wirkorte sind beispielsweise biologische Membransysteme, die man nach ihrer Funktion unterteilen kann (etwa Mitochondrienmembranen, Photosynthesemembranen oder Synapsen). Diese weitere Systematisierung ist in einem Übersichtsartikel [14] ausführlich dargestellt.

Nun gilt es Testsysteme zu entwickeln, die die molekularen Wechselwirkungen und primären Effekte zuverlässig wiedergeben [15]. Solche Methoden quantifizieren und unterscheiden idealerweise verschiedene Wirkmechanismen und beziehen die Effekte auf die Wirkortkonzentrationen (siehe nächster Absatz) [16, 17]. Methoden, die die Aktivität der zellulären Verteidigungssysteme anzeigen, eignen sich besonders gut als Frühwarnsysteme für toxische Effekte, wie das Beispiel im Exkurs zeigt [18, 19].

Innere Wirkkonzentrationen

Schädliche Wirkmechanismen und darauf bezogene Streßantworten sind Indikatoren für das *Gefährdungspotential*, aber ihre Kenntnis erlaubt noch keine abschließende Bewertung der *Effekte*. »Allein die Dosis macht das Gift aus«, zeigte bereits Paracelsus. Entscheidend ist dabei nicht die Menge an Schadstoff in der Umwelt, zum Beispiel in dem den Fisch umgebenden Wasser, wie üblicherweise in der Ökotoxikologie die Effektkonzentration definiert wird, sondern die Menge, die tatsächlich den Wirkort erreicht. Diese *interne Effektkonzentration* oder *Wirkortkonzentration* wird durch die Umweltbedingungen und biologische Faktoren beeinflusst. Nicht die gesamte Menge an Schadstoff ist bioverfügbar. Zum Beispiel kann ein Schadstoff, der an partikuläres oder gelöstes organisches Material gebunden ist, vom Fisch nicht über Haut und Kiemen aufgenommen werden. Einmal vom Organismus aufgenommen, werden Schadstoffe in verschiedene Kompartimente und Zellen verteilt, teilweise ab- oder umgebaut und wieder ausgeschieden. Nur ein Teil eines Schadstoffs gelangt an den tatsächlichen Wirkort.

Eines der wichtigsten Paradigmen der Ökotoxikologie ist, daß bei gleicher Konzentration am Wirkort gleiche Effekte auftreten [20]. So liegen Sensitivitätsunterschieden zwischen verschiedenen Vertretern gleicher Arten und verschiedenen Arten meist unterschiedliche interne Effektkonzentrationen zugrunde. Diese Unterschiede können durch eine unterschiedliche Anzahl an Wirkorten und Rezeptoren oder durch unterschiedlich aktive Entgiftungssysteme begründet sein [14].

Ökotoxikologie und Umweltchemie

Der Schritt von der *expositionsbasierenden* – Effektkonzentration bezogenen – Effektkonzentration zur *internen* Effektkonzentration ist gleichzeitig eine Verknüpfung der Ökotoxikologie mit der Umweltchemie. Die Umweltchemie untersucht klassischerweise das Verhalten von Schadstoffen in verschiedenen Umweltkompartimenten^[21]. Von da aus ist es konzeptuell ein kleiner Schritt, das Umweltkompartiment "Biota" in kleinere Unterkompartimente, wie einzelne biologische Spezies oder sogar Wirkorte, zu differenzieren – methodisch ist dieser Schritt aber riesengroß. Die Entwicklung von Methoden zur Bestimmung bioverfügbarer Konzentrationen^[22, 23] und interner Verteilungsprozesse^[24] steht erst am Anfang. Unterstützung kann hier aus dem Pharmabereich kommen, wo physiologisch basierte pharmakokinetische Modelle bereits breite Anwendung erfahren^[25].

Der hier aufgezeigte mechanistisch und chemisch orientierte Ansatz der Ökotoxikologie erleichtert einen systematischen Zugang zu Bewertungsproblemen und erlaubt Entscheidungen im Einklang mit dem Vorsorgeprinzip^[26]. Die Fokussierung auf die primären Effekte vermeidet falsch-negative Resultate, aber nimmt falsch-positive Resultate bis zur Erhöhung des Kenntnisstands in Kauf. Natürlich ist auch dieser Ansatz begrenzt in bezug auf die komplexen Wechselwirkungen innerhalb von Ökosystemen und vor allem wenn zu chemischen Schadstoffen weitere Stressoren wie Änderungen des Lebensraums dazukommen.

Ökotoxikologie – wie weiter?

In der ökotoxikologischen Forschung gibt es zwei Welten: eine, die die molekularen Grundlagen propagiert, und eine, die nur Forschung in komplexen Gemeinschaften und Ökosystemen als valide erachtet. Leider bekämpfen sich diese Opponenten und übertrumpfen sich gegenseitig dabei, die Limitierungen der jeweils anderen Ansätze anzuprangern. Sinnvoller wäre es jedoch, die Komplementarität der Ansätze hervorzuheben und Forschung so zu planen, daß jede Seite und damit letztlich die Umwelt profitiert. In vielen Fällen könnten geringe Modifizierungen von Studien, die spezielle Fallbeispiele betrachten, zusätzlich verallgemeinerbare Informationen liefern. Dies bedarf aber eines konzeptuellen Verständnisses der Art der Information, die für andere Teildisziplinen nutzbar ist. Interessante Ansätze in diese Richtung sind etwa

die dynamischen Energiebudgets von Kooijman^[27] oder die integrierten Ansätze von Munkittrick und McCarty^[7].

Die Ökotoxikologie steht derzeit an einem Punkt, wo sich die Umweltchemie vor mehreren Jahrzehnten befand. Damals vollzog diese erfolgreich den Schritt vom Inventar der Umweltschädigungen und von analytischen Monitoringstudien zu einer prozeßorientierten Ansatzweise (siehe zum Beispiel^[21]).

Von der Fähigkeit, den Schritt von der deskriptiven zur problem- und handlungsorientierten Wissenschaft zu machen, wird es abhängen, ob die Ökotoxikologie zu einem reifen und anerkannten Wissenschaftszweig wird oder ein kleines Nischenfach bleibt. Viele Anzeichen sprechen für einen Erfolg, aber es gilt noch viele Barrieren in den Köpfen der Beteiligten zu überwinden.

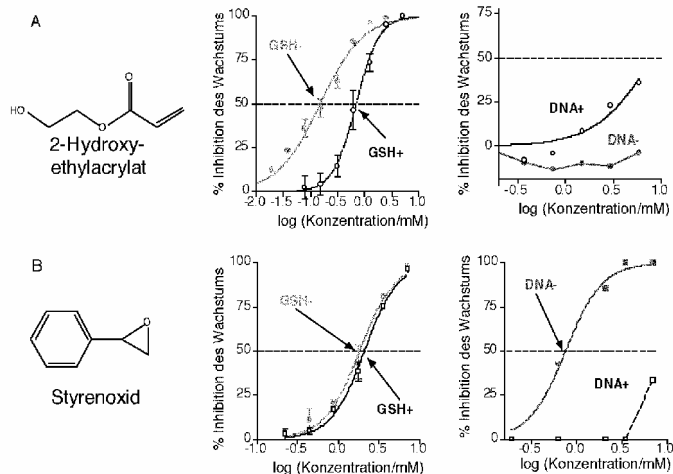
Exkurs

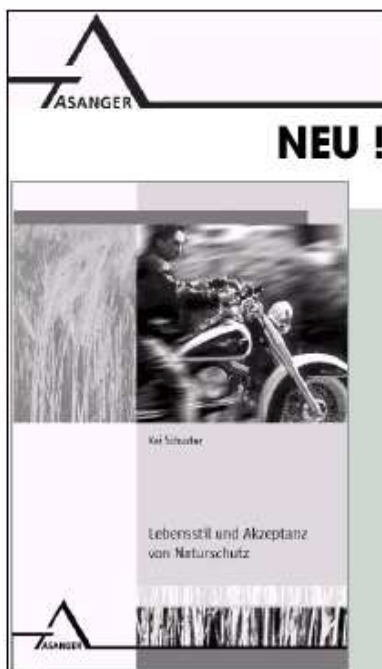
Die Bewertung der Toxizität reaktiver Chemikalien – ein Beispiel

Die akute und chronische Toxizität reaktiver Chemikalien beruht auf ihrer Reaktion mit Biomolekülen wie Fetten, Eiweißen oder der Erbsubstanz (DNA). Elektrophile Reaktivchemikalien reagieren bevorzugt mit nukleophilen Gruppen. Solche nukleophilen Gruppen in Biomolekülen sind zum Beispiel die sehr reaktive Sulfhydrylgruppe in der Aminosäure Cystein oder Stickstoff- und Sauerstoffgruppen in DNA-Basen. Das Tripeptid Glutathion (GSH) ist eines der wichtigsten zellulären Peptide, weil es Cystein und damit die Sulfhydrylgruppe enthält. In nahezu allen Organismen kommt GSH vor und verhindert durch seine Reaktivität, daß andere Biomoleküle angegriffen werden. Sobald die Konzentration an GSH jedoch unter einen kritischen Level sinkt, werden andere Biomoleküle nicht nur angreifbar, der Organismus oder die Zelle wird außerdem auch empfindlicher gegenüber weiteren Prozessen, die durch GSH reguliert werden, wie zum Beispiel oxidativem Streß. Die Reaktion von Reaktivchemikalien mit DNA kann zu Mutationen und möglicherweise zu Krebs führen.

Wir schlagen einen neuen Ansatz vor, um Reaktivchemikalien gezielt zu identifizieren und Informationen über ihren toxischen Wirkmechanismus zu erhalten^[18, 19]: Genmodifizierte *Escherichia coli*-Stämme werden als Biosensoren für reaktive Schädigungen eingesetzt. Dabei werden die Wachstumsunterschiede zwischen je zwei Paaren von *E. coli*-Stämmen bestimmt, die sich entweder in ihrer Fähigkeit, GSH zu synthetisieren, oder in derjenigen, DNA-Schäden zu reparieren, unterscheiden. Die Paare werden mit GSH+ und GSH- beziehungsweise DNA+ und DNA- bezeichnet. Bei Stoffen wie Hydroxyethylacrylat, die durch GSH entgiftet werden, zeigen sich starke Unterschiede in der Konzentrations-Effekt-Kurve zwischen GSH+ und GSH- (Figur A). Solche Stoffe sind nicht nur gegenüber der Sulfhydrylgruppe in GSH reaktiv, sondern reagieren ganz allgemein mit Sulfhydrylgruppen in Proteinen, wirken also auch toxisch, obwohl sie teilweise entgiftet werden können. Bei Substanzen, die vorwiegend DNA-Schäden verursachen, wie Styrenoxid, zeigen sich dagegen starke Unterschiede in der Konzentrations-Effekt-Kurve zwischen DNA+ und DNA-, aber keine Unterschiede zwischen GSH+ und GSH- (Figur B). Es gibt natürlich auch Stoffe, die zwischen diesen beiden Extremen liegen und sowohl von GSH entgiftet werden als auch mit DNA reagieren.

Mit diesem Set von Biosensoren ist es einfach und schnell möglich, das Gefährdungspotential durch reaktive Wirkmechanismen abzuschätzen und Informationen über die relevanten Wirkmechanismen zu gewinnen.





Kai Schuster
Lebensstil und Akzeptanz von Naturschutz.
 Wege zu einer lebensstilbezogenen
 Naturschutzkommunikation
 2003, 203 S., 18 Euro (412-8)



Gundula Hübner, Georg Felser
Für Solarenergie.
 Ergebnisse der Konsumenten- und
 Umweltpsychologie strategisch anwenden.
 2001, 140 S., 19 Euro (341-5)
 „Sehr zu empfehlen“ (Ökologie und Lernen)

Asanger Verlag
 Heidelberg • Kröning
 Dr. Gerd Wenninger, Böldorf 3, 84178 Kröning,
 e-mail: verlag@asanger.de
 www.asanger.de

Literaturverzeichnis

- [1] M.C. Newman, M.A. Unger: *Fundamentals of Ecotoxicology*, Second Edition, Lewis Publishers, Boca Raton (2003).
- [2] C.J. van Leeuwen, J.L.M. Hermens: *Risk Assessment of Chemicals – an Introduction*, Kluwer, Dordrecht (1996).
- [3] G.W. Suter: *Ecological Risk Assessment*, Lewis Publishers, Boca Raton (1993).
- [4] European Commission: *Technical Guidance Document 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, and Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council Concerning the Placing of Biocidal Products on the Market*, Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg (2003).
- [5] P. Calow, V.E. Forbes: "Does ecotoxicology inform ecological risk assessment?", *Environmental Science and Technology* 37 (2003) 147A–151A.
- [6] M. Power, L.S. McCarty: "Fallacies in ecological risk assessment", *Environmental Science and Technology* 31 (1997) 370A–375A.
- [7] K.R. Munkittrick, L.S. McCarty: "An integrated approach to aquatic ecosystem health: top-down, bottom-up or middle out?", *Journal of Aquatic Ecosystem Health* 4 (1995) 77–90.
- [8] D.J. Schaeffer, E.E. Herricks, H.W. Kerster: "Ecosystem Health – 1. Measuring Ecosystem Health", *Environmental Management* 12/4 (1988) 446–455.
- [9] L. Buhl Mortensen: "Type-II statistical errors in environmental science and the precautionary principle", *Marine Pollution Bulletin* 32/7 (1996) 528–531.
- [10] R.M. Peterman, M. Mgonigle: "Precautionary Principle – 2. Statistical Power Analysis and the Precautionary Principle", *Marine Pollution Bulletin* 24/5 (1992) 231–234.
- [11] T. Colburn, D. Dumanoski, J.P. Myers: *Our Stolen Future*, Dutton, New York (1996).
- [12] P. Sandin: "Dimensions of the precautionary principle", *Human and Ecological Risk Assessment* 5/5 (1999) 889–907.
- [13] A.P. van Wezel, A. Opperhuizen: "Narcosis due to environmental pollutants in aquatic organisms: residue-based toxicity, mechanisms, and membrane burdens", *Critical Reviews in Toxicology* 25 (1995) 255–279.
- [14] B.I. Escher, J.L.M. Hermens: "Modes of action in ecotoxicology: their role in body burdens, species sensitivity, QSARs, and mixture effects", *Environmental Science and Technology* 36 (2002) 4201–4217.
- [15] M. Balls: "Mechanistic approaches and development of alternative toxicity test methods", *Environmental Health Perspectives* 106 (1998) 453–457.
- [16] B.I. Escher, M. Snozzi, K. Häberli, R.P. Schwarzenbach: "A new method for simultaneous quantification of the uncoupling and inhibitory activity of organic pollutants in energy transducing membranes", *Environmental Toxicology and Chemistry* 16 (1997) 405–414.
- [17] R.W. Hunziker, B.I. Escher, R.P. Schwarzenbach: "Acute toxicity of organotin compounds: different specific effects on the energy metabolism and role of pH", *Environmental Toxicology and Chemistry* 21 (2002) 1191–1197.
- [18] R.I.L. Eggen, H. Segner: "The potential of mechanism-based bioanalytical tools in ecotoxicological exposure and effect assessment", *submitted* (2003).
- [19] A. Harder: *Assessment of the risk potential of reactive chemicals with multiple modes of toxic action*, Dissertation in the Department of Environmental Sciences, ETH Zürich, Zürich (2002).
- [20] D.T.H.M. Sijm, J.L.M. Hermens: "Internal effect concentrations: link between bioaccumulation and ecotoxicity for organic chemicals", in B. Beek (Ed.): *The Handbook of Environmental Chemistry*, Springer, Berlin (2000), p. 167–199.
- [21] R.P. Schwarzenbach, P.M. Gschwend, D.M. Imboden: *Environmental Organic Chemistry, Second Edition*, Wiley, New York (2003).
- [22] H.A. Leslie, A.J.P. Oosthoek, F.J.M. Busser, M.H.S. Kraak, J.L.M. Hermens: "Biomimetic solid-phase microextraction to predict body residues and toxicity of chemicals that act by narcosis", *Environmental Toxicology and Chemistry* 21 (2002) 229–234.
- [23] P. Mayer, J. Tolls, J.L.M. Hermens, D. Mackay: "Equilibrium sampling devices", *Environmental Science and Technology* 37 (2003) 3A–9A.
- [24] M. Gülden, H. Seibert: "Influence of protein binding and lipophilicity on the distribution of chemical compounds in *in-vitro* systems", *Toxicology in Vitro* 11/3 (1997) 479–483.
- [25] R.S.H. Yang, R.S. Thomas, D.L. Gustafson, J. Campain, S.A. Benjamin, H.J.M. Verhaar, M.M. Mumtaz: "Approaches to developing alternative and predictive toxicology based on PBPK/PD and QSAR modeling", *Environmental Health Perspectives* 6 (1998) 1385–1393.
- [26] P.M. Chapman: "Does the precautionary principle have a role in ecological risk assessment?" *Human And Ecological Risk Assessment* 5/5 (1999) 885–888.
- [27] S.A.L.M. Kooijman: *Dynamic Energy and Mass Budgets in Biological Systems*, Cambridge University Press, Cambridge, MA (2000).

(Eingegangen am 20. Juni 2003,
 überarbeitete Fassung angenommen
 am 14. Juli 2003; AJ)



Beate Escher: Geboren 1965 in Poppenweiler, Baden-Württemberg. Studium der Chemie in Konstanz und New Brunswick, NJ, USA. 1995 Promotion in Umweltchemie an der ETH Zürich. 2002 Habilitation in Umweltchemie und Ökotoxikologie an der an der ETH Zürich. Seit 2002 Gruppenleiterin der Gruppe "Wirkmechanismus-orientierte Chemikalienbewertung" in der Abteilung "Umweltmikrobiologie und molekulare Ökotoxikologie" an der EAWAG (Eidgenössische Anstalt für Wasserversorgung, Abwasserreinigung und Gewässerschutz), Dübendorf, Schweiz. Arbeitsgebiete: Aufnahme und Verteilung von Schadstoffen in Organismen und Modellsystemen, toxische Wirkmechanismen, Methoden der Chemikalienbewertung.