



ECHO-Stoffbericht

Ritalin[®]/Ritalinsäure

Zusammenfassung

Ritalinsäure, der Metabolit des Ritalin[®] konnte im Rahmen der Bestandsaufnahme in allen untersuchten Proben nachgewiesen werden. Die Konzentrationen bewegten sich in Oberflächenwasser zwischen 4 und 18 ng/l (Emscher 55 ng/l) und im Ablauf von Kläranlagen zwischen 46 und 90 ng/l.

Was ist ECHO?

Aktuelle Ereignisse bringen immer wieder Stoffe oder Stoffgruppen in die Diskussion, zu denen bisher keine Belastungsinformationen für die aquatische Umwelt in Nordrhein-Westfalen und darüber hinaus verfügbar sind. Um dennoch kurzfristig Relevanzaussagen u.a. zum Einfluss auf die Trinkwasserversorgung machen zu können, wurde das ECHO-Programm etabliert. ECHO verfolgt das Ziel, neue Stoffe mit möglicher Gewässerrelevanz quasi „auf Zuruf“ zu bewerten.

Im Rahmen des ECHO-Programms kann für derartige Einzelstoffe/Stoffgruppen in der Regel binnen 4 Wochen eine Relevanzaussage getroffen werden. Das Programm beinhaltet jeweils eine rasche Methodenentwicklung und die Durchführung eines an die Fragestellung angepassten Messprogramms unter Verwendung von Tandemmassenspektrometrie nach flüssigkeitschromatographischer Trennung (LC/MS/MS) oder Gaschromatographie gekoppelt mit massenselektivem Detektor (GC-MS).

ECHO-Stoffberichte können unter www.lanuv.nrw.de abgerufen werden.

Veranlassung

Ritalin® ist die Produktbezeichnung des Wirkstoffs Methylphenidat. Das Medikament wird zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) verschrieben. Im Jahr 2006 wurden 1,2 t Ritalin verschrieben (1993: 34kg). Ritalin® wird im menschlichen Körper rasch zu Ritalinsäure (α -Phenyl-D-Piperidinessigsäure) metabolisiert. Zwischen 78 und 97 % der verabreichten Menge wird über den Urin ausgeschieden¹. Zu Ritalinsäure sind nur sehr wenige Daten zum Auftreten in der aquatischen Umwelt verfügbar.

Daher wurde auf Anforderung des MKULNV eine Bestandsaufnahme für NRW anhand von – für diese Fragestellung - repräsentativen Probenahmestellen durchgeführt.

Eigenschaften der Stoffgruppe

Charakterisierung

In Tabelle 1 sind der Wirkstoff Ritalin® und die Ritalinsäure als Metabolit und Analyt dargestellt.

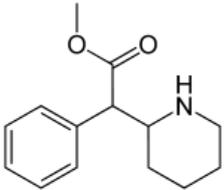
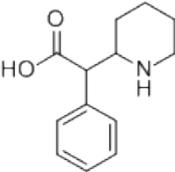
<p>Ritalin® Methylphenidat 2-Phenyl-2-(2-piperidyl)essigsäure- methylester (IUPAC) CAS-Nr. 113-45-1</p>	<p>Ritalinsäure α-Phenylpiperidin-2-essigsäure CAS 19395-41-6</p>
	

Abbildung 1: Strukturformeln und Informationen zu Ritalin® und Ritalinsäure

Verwendung

Ritalin® gehört zur Wirkstoffklasse der Sympathomimetika. Das Medikament wurde in Deutschland zunächst rezeptfrei abgegeben, aber 1971 dem Betäubungsmittelgesetz unterstellt².

¹ Letzel, Weiß, Schüßler, engl; Posterabstract SETAC 2010, Dresden; „Arzneimittelmetaboliten in der Umwelt: Eintrag, Auftreten und Verbleib von Ritalinsäure im aquatischen System

² Fünfte Verordnung über die den Betäubungsmitteln gleichgestellten Stoffe (Fünfte Betäubungsmittel-Gleichstellungsverordnung – 5. BtMGIV), vom 6. April 1971

Methylphenidat wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren eingesetzt, wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben³.

Eigenschaften

Da in der Umwelt lediglich der Metabolit Ritalinsäure auftritt, beziehen sich alle weiteren Angaben auf diesen Metaboliten. Ritalinsäure weist eine relativ gute Wasserlöslichkeit und schlechte Abbaubarkeit auf, wird daher in Kläranlagen nur zu einem kleinen Anteil (ca. 20 %) eliminiert⁴. Im Rahmen des Forschungsvorhabens MIKROFlock stellte sich Ritalinsäure in der Abwasserbehandlung als mit Aktivkohle schlecht rückhaltbar heraus⁵.

Im Rahmen des Forschungsvorhabens MIKROMEM wird die Ritalinsäure mittels Membrantechnik in der Abwasserbehandlung als eher schlecht zurückhaltbar charakterisiert⁶.

Literaturdaten zum Vorkommen

Zum Vorkommen der Substanzen in der aquatischen Umwelt wurden bisher nur wenige Untersuchungen durchgeführt. Bei einer Untersuchung von Main, Regnitz und fränkischer Rezat in 2009 wurden im Main weniger als ca. 5 ng/l Ritalinsäure, in den anderen beiden Gewässern 10-15 ng/l gefunden⁷.

Im Kläranlagenablauf einer 30.000 EW-Anlage fanden sich bis zu 170 ng/l Ritalinsäure; in einem Uferfiltrat 5 ng/l⁸.

Stoffbewertung

Ein spezifischer Gesundheitlicher Orientierungswert (GOW) liegt nicht vor. Im Falle von Humanarzneimittelwirkstoffen kann aufgrund einer UBA-Empfehlung⁹ als trinkwasserspezifischen Zielwert der allgemeinen Vorsorgewert VWa = 0,1 µg/l herangezogen werden.

Rechtliche Regelungen

Rechtliche Regelungen: Methylphenidat unterliegt betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften: In Deutschland ist es als verkehrs- und verschreibungsfähiges Betäubungsmittel eingestuft [Anlage III BtMG]. Ritalinsäure unterliegt keiner Beschränkung¹⁰.

³ Annexe II-IV zur Entscheidung der Europäischen Kommission vom 27. Mai 2009

⁴ Letzel, Weiß, Schüßler, Sengl; Mitt.Umweltchem.Ökotox; 16(4)(2010); S.95-99

⁵ Pinnekamp, Bornemann; Ertüchtigung kommunaler Kläranlagen, insbesondere kommunaler Flockungsfiltrationsanlagen durch den Einsatz von Aktivkohle; AZ MKULNV IV+7+042 600 001E; 2012

⁶ Pinnekamp, Wessling; Ertüchtigung kommunaler Kläranlagen durch den Einsatz der Membrantechnik; AZ MKULNV IV+7+042 600 001G; 2012

⁷ Letzel, Weiß, Schüßler, Sengl; Mitt.Umweltchem.Ökotox; 16(4)(2010); S.95-99

⁸ Letzel, Weiß, Schüßler, Sengl; Posterabstract SETAC 2010, Dresden; „Arzneimittelmetaboliten in der Umwelt: Eintrag, Auftreten und Verbleib von Ritalinsäure im aquatischen System

⁹ UBA, 2011, Empfehlung für Maßnahmen zur Senkung von Arzneistoffbelastungen im Rohwasser für die Trinkwasseraufbereitung

Messprogramm

Für die Bestandsaufnahme wurden Proben aus folgenden Bereichen gezogen:

Oberflächenwasser (14 Proben)

Untersucht wurden Proben aus der Emscher, Erft, Lippe, Niers, Rhein (3), Ruhr (2), Rur, Schwalm, Sieg, Weser und Wupper.

Kommunales Abwasser (2 Proben)

Zur Ermittlung der Belastung des kommunalen Abwassers wurden Proben aus 2 Abwasserbehandlungsanlagen (KA Köln-Stammheim und KA Düsseldorf Süd) untersucht.

Analytik

Für die Stoffgruppe wurde im LANUV NRW im Rahmen des Projektes ECHO kurzfristig eine Methode etabliert und validiert. Ein genormtes Verfahren ist nicht verfügbar.

Die Bestimmung der Ritalinsäure erfolgte durch Tandemmassenspektrometrie (MS/MS) im positiven Elektrospraymodus (ESI+) nach hochleistungsflüssigkeitschromatographischer Trennung. Dabei wurde die Messtechnik so optimiert, dass Wasserproben ohne weitere Anreicherung untersucht werden konnten. Ionensuppressionseffekte wurden durch Anwendung von Standardadditionsverfahren kompensiert. Üblicherweise lagen die Wiederfindungsraten des Analyten im Bereich von 80 -110 %. Für die Bestätigung des Analyten wurden zwei selektive Massenübergänge ausgewertet, womit eine hohe Spezifität sichergestellt ist.

Ergebnisse

Die analytische Bestimmung von Ritalinsäure ist möglich. Mit dem im LANUV entwickelten Verfahren kann eine Bestimmungsgrenze für Oberflächenwasser bei 1 ng/l erreicht werden.

Ritalinsäure wurde in allen untersuchten Proben gefunden. Die Einzelwerte finden sich in der Tabelle. Die Konzentrationen bewegten sich in Oberflächenwasser zwischen 4 und 18 ng/l (Emscher 55 ng/l) und im Ablauf von Kläranlagen zwischen 46 und 90 ng/l.

Tabelle 1: Messwerte der Ritalinsäure in unterschiedlichen Wässern

Messstelle	Probenahme	Konzentration [ng/l]
Sieg bei Menden	07.02.2012	8
Erft bei Eppinghoven	07.02.2012	8
Wupper bei Opladen	07.02.2012	18

¹⁰ SIGMA Life Science Katalog 2008-2009

Ruhr bei Fröndenberg	08.02.2012	5
Rhein, Wasserkontrollstation Nord/Kleve-Bimmen	09.02.2012	4
Emscher Mündung	09.02.2012	55
Lippe bei Wesel	09.02.2012	11
Rhein, Düsseldorf-Flehe	05.03.2012	6
Rhein, Wasserkontrollstation Süd/Bad Honnef	06.03.2012	5
Ruhr bei Mülheim-Kahlenberg	07.03.2012	11
Weser, Pegel Porta	13.03.2012	4
Rur, Vlodrop	20.03.2012	14
Schwalm uh. Freibad	20.03.2012	9
Niers bei Kessel	21.03.2012	18
Ablauf Köln-Stammheim	27.02.2012	90
Ablauf Kläranlage Düsseldorf-Süd	02.03.2012	46

Die Konzentrationen im Abwasser liegen um etwa den Faktor 10 höher als im Oberflächenwasser. In stärker abwassergeprägten Gewässern finden sich tendenziell höhere Befunde. Aus den bisher vorliegenden Ergebnissen lässt sich ableiten, dass Ritalinsäure in den Gewässern in NRW ubiquitär vorliegt. Sehr wahrscheinlich ist diese Belastung im Wesentlichen auf Abwassereinleitungen zurückzuführen.

Einschätzung

Die an ausgesuchten Messstellen durchgeführte Bestandsaufnahme „Ritalinsäure“ deutet auf eine ubiquitäre Belastung der Gewässer in NRW hin. Die Ergebnisse der Bestandsaufnahme lassen auch den Schluss zu, dass die gefundene Belastung im Wesentlichen (kommunal-)abwasserbürtig ist. Differenziertere Muster und zeitliche Zusammenhänge der Belastung lassen sich nicht ableiten.

Da Ritalinsäure schwer mit Aktivkohle entfernbar ist, ergibt sich potentiell eine Trinkwasserrelevanz. Insofern hat der GOW bzw. VWa eine praktische Bedeutung. Auf Grund der vorliegenden Messergebnisse kann aber angenommen werden, dass die Belastungen in den für die Trinkwassergewinnung genutzten Gewässern $<0,1 \mu\text{g/L}$ liegen.

Humanrelevanz

Messungen und Literaturdaten lassen aktuell erwarten, dass maximal wenige ng/l über Uferfiltrat ins Trinkwasser gelangen können. Eine Wirkung am Menschen hieraus ist äußerst unwahrscheinlich: Im Gegensatz zum lipophilen Ritalin, welches die Blut-Hirn-Schranke gut passieren und im Zentralnervensystem seine pharmakologische Wirkung entfalten kann, wird

die hydrophile Ritalinsäure nicht vom Blutplasma in das Zentralnervensystem aufgenommen. Der hydrophile Ritalin-Metabolit wird bei der Nierenpassage wieder ausgeschieden. Darüber hinaus wird die pharmakologische Wirksamkeit von Ritalin v. a. der Originalsubstanz und nicht den Ritalinmetaboliten zugeschrieben^{11, 12, 13}.

Weiteres Vorgehen

Angesichts der vermuteten Korrelation der Ritalin-Konzentrationen im Gewässer zum Abwasseranteil wird eine Aufnahme des Parameters in regelmäßige Monitoringprogramme derzeit vom LANUV nicht vorgesehen.

Sofern sich die Verordnung von Ritalin® in den nächsten Jahren weiter drastisch erhöht oder ökotoxikologische Daten vorliegen, die eine Relevanz von Ritalinsäure als Mikroschadstoff nahelegt, sollte das Messprogramm wiederholt und ggf. eine Modellierung durchgeführt werden.

Impressum

Herausgeber

Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz
Nordrhein-Westfalen (LANUV)
Leibnizstraße 10, 45659 Recklinghausen
Telefon 02361 305-0
Telefax 02361 305-3215
E-Mail: poststelle@lanuv.nrw.de

Ansprechpartner für ECHO:

Dr. Klaus Furtmann, klaus.furtmann@lanuv.nrw.de, Tel. 0211-1590-2321

¹¹ Sheppard, H., Tsein, W., Rodegker, W. & Plummer, A. (1960) Distribution and elimination of methylphenidate-14C; *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2, 353–362

¹² Ding, Y.-S., Gatley, S.J., Thanos, P.K., Shea, C., Garza, V., Xu, Y., Carter, P., King, P., Warner, D., Taintor, N.B., Park, D.J., Pyatt, B., Fowler, J.S. & Volkow, N.D. (2004) Brain Kinetics of Methylphenidate (Ritalin) Enantiomers After Oral Administration; *Synapse* 53, 168-175

¹³ Balcioglu, A., Ren, J.-Q., McCarthy, D., Spencer, T.J., Biederman, J. & Bhide, P.G. (2009) Plasma and brain concentrations of oral therapeutic doses of methylphenidate and their impact on brain monoamine content in mice; *Neuropharmacology* 57(7-8), 687–693.
doi:10.1016/j.neuropharm.2009.07.025