



Anwendung von Stoffpriorisierungsverfahren für Oberflächengewässer

Datenrecherche und Einsatz modellierter Daten

LANUV-Fachbericht 72

Anwendung von Stoffpriorisierungsverfahren für Oberflächengewässer
Datenrecherche und Einsatz modellierter Daten

LANUV-Fachbericht 72

Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen

Recklinghausen 2016



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
Autor	Dr. Stefan Rhiem (LANUV)
Redaktion	Dr. Barbara Guhl (LANUV)
Titelfoto	Fotolia: jk1991
ISSN	1864-3930 (Print), 2197-7690 (Internet), LANUV-Fachberichte
Informationsdienste	Informationen und Daten aus NRW zu Natur, Umwelt und Verbraucherschutz unter • www.lanuv.nrw.de Aktuelle Luftqualitätswerte zusätzlich im • WDR-Videotext Tafeln 177 bis 179
Bereitschaftsdienst	Nachrichtenbereitschaftszentrale des LANUV (24-Std.-Dienst) Telefon 0201 714488

Nachdruck – auch auszugsweise – ist nur unter Quellenangaben und Überlassung von Belegexemplaren nach vorheriger Zustimmung des Herausgebers gestattet. Die Verwendung für Werbezwecke ist grundsätzlich untersagt.

Inhalt

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis.....	6
Anhangsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
1 Zusammenfassung	11
2 Einleitung.....	13
3 Stoffauswahl	15
3.1 Arzneimittel	15
3.1.1 Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI).....	15
3.1.1.1 Citalopram	16
3.1.1.2 Citalopram in Oberflächengewässern.....	17
3.1.2 Diclofenac.....	18
3.1.3 Lamotrigin.....	18
3.2 Biozide	19
3.2.1 Triclosan	19
3.2.2 Triclocarban	20
3.3 Pflanzenschutzmittel - Pyrethroide	20
3.3.1 Cypermethrin	21
3.3.2 Tefluthrin.....	21
3.4 Industriechemikalien - Duftstoffe	21
3.4.1 OTNE	21
4 Stoffdatenbanken	23
4.1 Grundlagen	23
4.2 Verwendete Datenbanken.....	24
4.3 Zusammenfassung und Empfehlung	27
5 Modellierung	29
5.1 Grundlagen	29
5.1.1 QSAR	29
5.1.2 read-across	30
5.1.3 Einsatz in der Ökotoxikologie	31
5.2 SMILES Evaluierung	32

5.3	Verwendete Tools.....	34
5.3.1	EPI Suite und ECOSAR.....	34
5.3.2	TEST.....	37
5.3.3	VEGA.....	39
5.3.4	ToxRead.....	42
5.3.5	ChemProp.....	43
5.4	Ergebnisse der Datenmodellierung.....	45
5.4.1	log K _{OW}	45
5.4.2	Akuter Daphnien-Toxizitätstest (EC ₅₀).....	49
5.4.3	Akuter Fisch-Toxizitätstest (LC ₅₀).....	52
5.4.4	Biokonzentrationsfaktor.....	55
5.5	Zusammenfassung und Empfehlung.....	58
6	Stoffpriorisierung.....	59
6.1	Verfahren COMMPS & WRRL.....	59
6.2	Priorisierungsergebnisse.....	61
6.3	Verwendung modellierter Daten.....	62
6.4	Zusammenfassung und Empfehlung.....	64
7	Fazit und Ausblick.....	65
8	Literatur.....	68
9	Anhang.....	76
	Exemplarische Betrachtung des Spurenstoffs Citalopram.....	76

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Arbeitsschritte bei der Priorisierung neuer potenziell relevanter Spurenstoffe aus Oberflächengewässern mit optionalem Einsatz von Datenmodellierung	14
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Entwicklung eines QSAR-Modells.....	30
Abbildung 3: Darstellung von zwei angebotenen SMILES für Triclocarban als Molekülzeichnung (Tabelle 5)	33
Abbildung 4: EPI Suite Nutzeroberfläche am Beispiel Citalopram	35
Abbildung 5: Auszug aus dem ECOSAR Report für Citalopram	36
Abbildung 6: TEST Ergebnisprotokoll am Beispiel Citalopram und dem LC ₅₀ für Fische.....	38
Abbildung 7: VEGA Ergebnisprotokoll am Beispiel Citalopram.	40
Abbildung 8: Ergebnisreport eines log BCF Modells aus VEGA am Beispiel Citalopram.	41
Abbildung 9: ToxRead Nutzeroberfläche am Beispiel Citalopram.	42
Abbildung 10: ChemProp Ergebnisprotokoll am Beispiel Citalopram und dem Endpunkt EC ₅₀ Daphnientoxizität.....	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ergebnisse der vom LANUV zwischen Juli 2015 und Juni 2016 durchgeführten Citalopram-Messungen in NRW Oberflächengewässern.....	17
Tabelle 2: Eingangsparameter für die Stoffpriorisierungsschemen nach COMMPS und WRRL	23
Tabelle 3: Übersicht der verwendeten Stoffdatenbanken.....	25
Tabelle 4: Datenbank mit Eingangsparametern für die Stoffpriorisierungsschemen	28
Tabelle 5: SMILES zu Diclofenac und Triclocarban aus verschiedenen Datenbanken	33
Tabelle 6: Zusammenstellung aller recherchierten log K _{OW} Werte (modelliert und experimentell ermittelt) aus den Stoffdatenbanken	48
Tabelle 7: Ergebnisse der modellierten EC ₅₀ Werte (mg/l) für den akuten 48 h Daphnientests	51
Tabelle 8: Ergebnisse der modellierten LC ₅₀ Werte (mg/l) für den akuten 96 Stunden Fischtests.	54
Tabelle 9: Ergebnisse der log BCF Modellierungen.....	57
Tabelle 10: Zusammenfassung des Priorisierungsverfahren nach COMMPS (KLEIN et al. , 1999).....	60
Tabelle 11: Zusammenfassung des Priorisierungsverfahrens nach WRRL (WILKINSON et al. , 2007)	60
Tabelle 12: Ergebnis der Stoffpriorisierungsverfahren nach COMMPS und WRRL für die ausgewählten Spurenstoffe	62

Anhangsverzeichnis

A 1: Ergebnisse aus den ökotoxikologischen Untersuchungen mit Citalopram Hydrobromid (CAS: 59729-32-7)	77
A 2: Eingangsdaten für die ausgewählten Spurenstoffe zur Anwendung der Stoffpriorisierungsverfahren nach COMMPS und WRRL	82

Abkürzungsverzeichnis

ACF	Atom Centered Fragments
ACToR	Aggregated Computational Toxicology Resource, Onlineportal der US EPA mit Toxizitätsdaten
AD	Anwendungsdomäne bei QSAR
BCF	Biokonzentrationsfaktor
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BPR	Biozidprodukt-Verordnung, Verordnung (EU) Nr. 528/2012
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
CAS	Chemical Abstracts Service
CMR	Karzinogene-Mutagene-Reproduktions-Toxizität
COMMPS	Combined Monitoring-based and Modelling-based Priority Setting Scheme – Priorisierungsverfahren
CPAB	2-[2-(chlorophenyl)amino]benzaldehyde; Transformationsprodukt von Diclofenac
DDD	Defined Daily Dose, Durchschnittliche Tagesdosis von Arzneimitteln
EC _x	Effekt Konzentration bei der X % Effekt auftreten, akute Effekte
E _r C _x	Konzentration bei der X % Hemmung der Algenwachstumsrate auftritt, E _r C ₁₀ : chronischer Parameter; E _r C ₅₀ : akuter Parameter
ECHA	Europäischen Chemikalienagentur
ECO	ökotoxikologische Daten (EC _x /LC _x /NOEC)
EFSA	Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit
Exc	erhöhte Toxizität
FET	Fischembryo-Toxizitätstest (OECD 236, 2013)
GHS	Global harmonisiertes System der Vereinten Nationen zur Einstufung und Kennzeichnung von Chemikalien
H-Sätze	Gefahrensätze nach GHS
HSDB	US Hazardous Substances Database, Datenbank mit Informationen zur gefährlichen Stoffen

IC _x	siehe E _r C _x
LC _x	letale Konzentration bei der X % der Organismen sterben, akuter Effekt
LGL	Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
LfU	Bayerisches Landesamt für Umwelt
log K _{OW}	logarithmierter Oktanol-Wasser Verteilungskoeffizient
log D	logarithmierter speziesabhängiger Oktanol-Wasser Verteilungskoeffizient
LOEC	Lowest Observed Effect Concentration, Niedrigste Konzentration bei der noch ein Effekt in chronischen Tests detektierbar ist
MEC	Measured Environmental Concentration, Gemessene Umweltkonzentration
MoA	Mode of Action, Toxikologischer Wirkungspfad einer Substanz im Organismus
NIH	US National Institutes of Health
NLM	US National Library of Medicine
NOEC	No Observed Effect Concentration, Konzentration bei der kein Effekt in chronischen Tests detektierbar ist
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung
OGewV	Oberflächengewässerverordnung
PAK	polyaromatischen Kohlenwasserstoffe
PBT	Persistent-Bioakkumulativ-Toxisch
PC	physikalisch-chemische Parameter
PCB	polychlorierte Biphenyle
PFC	per- und polyfluorierten Chemikalien
PNEC	Predicted No Effect Concentration, Konzentration bei der kein Effekt auf die aquatische Umwelt erwartet wird
PPDB	Pesticide Properties Database der University of Hertfordshire
QSAR	Quantitative structure–activity relationship; Quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehung
R-Sätze	durch H-Sätze abgelöst worden
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals; Verordnung (EG) Nr. 1907/2006
SCCP	Scientific Committee on Consumer Products der European Commission

SMI	siehe SMILES
SMILES	Simplified Molecular Input Line Entry Specification; maschinenlesbarer chemischer Strukturcode
SSRI	Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren; Antidepressiva-Klasse
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
T3DB	Toxin and Toxin Target Database
TCC	Triclocarban
TCS	Triclosan
TEST	Toxicity Estimation Tool der US EPA
TGD	Technical Guidance Dokument der EU zur Risikobewertung
UFZ	Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung GmbH
US EPA	US Amerikanische Umweltbehörde
USE	Anwendung (Verbrauchsmengen)
UQN	Umweltqualitätsnorm; Environmental Quality Standard (EQS)
WRRL	Wasserrahmenrichtlinie, in der vorliegenden Studie auf das Priorisierungsverfahrens nach WRRL bezogen

1 Zusammenfassung

Durch anthropogene Aktivitäten werden stetig neue chemische Verbindungen für verschiedenste Anwendungen entwickelt. Viele dieser Stoffe sind in Oberflächengewässern detektierbar (typischerweise in Größenordnungen von Nanogramm bis Mikrogramm pro Liter). Für die Erfassung und Bewertung der chemischen Belastung der Oberflächengewässer müssen vor diesem Hintergrund ständig wachsende umfangreiche Stofflisten berücksichtigt werden. Stoffpriorisierungsverfahren bieten eine Möglichkeit, aus den Listen die potenziell umweltrelevanten Einzelstoffe herauszufiltern. Im LANUV haben sich die Stoffpriorisierungsverfahren nach COMMPS und WRRL bewährt (siehe auch LANUV Fachbericht 57). Für die Validität der Priorisierung ist die Verfügbarkeit und Qualität der notwendigen Eingangsdaten von entscheidender Bedeutung.

Daher wurden in der vorliegenden Studie verschiedene Stoffdatenbanken und Modellierungstools daraufhin überprüft, ob sie belastbare Eingangsdaten für die Stoffpriorisierung zur Verfügung stellen. Die Überprüfung wurde für zehn ausgewählte Spurenstoffe aus verschiedenen Stoffgruppen durchgeführt, für die Vorinformationen bezüglich einer potenziellen Gewässerrelevanz existieren (Arzneimittelwirkstoffe: Citalopram, Fluoxetin, Sertralin, Diclofenac, Lamotrigin; Konservierungsstoffe: Triclosan, Triclocarban; Pflanzenschutzmittel: Cypermethrin, Tefluthrin; Duftstoff: OTNE). Das Antidepressivum Citalopram wurde dabei exemplarisch genauer betrachtet, da die Wirkstoffklasse der Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) potenziell gewässerrelevante Spurenstoffe beinhaltet und Citalopram aus dieser Wirkstoffklasse die höchsten Verbrauchsmengen aufweist.

Als Datenquelle für Eingangsdaten der Stoffpriorisierung wurden die Stoffdatenbanken Chemicallize, Chemspider, Drugbank, ECHA, ECOTOX, PPDB, PubChem, T3DB und TOXNET genauer betrachtet. Die Auswertungen ergaben, dass die Eingangsdaten wenn möglich aus mehreren dieser Datenbanken zu entnehmen und untereinander abzugleichen sind. Sofern vorhanden, sollten für die Stoffpriorisierungsverfahren experimentell ermittelte Daten verwendet werden.

Liegen für einen Parameter keine experimentell ermittelten Werte vor, können unter bestimmten Bedingungen alternativ modellierte Daten generiert und verwendet werden.

Mit Hilfe von Modellierungstools können für einen Stoff die Parameter Biokonzentrationsfaktor (BCF), $\log K_{OW}$ Wert (in den beiden betrachteten Stoffpriorisierungsverfahren als Ersatz für den BCF einsetzbar), sowie ökotoxikologische Kennzahlen zur akuten Toxizität (LC_{50} Fische/ EC_{50} Daphnien) vorhergesagt werden. Die Tools arbeiten vor allem auf Basis von QSAR- (Quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehung) und read-across Modellen. In der vorliegenden Studie wurden die frei verfügbaren Tools ChemProp, EPI Suite & ECOSAR, TEST, ToxRead, und VEGA geprüft. Die damit vorhergesagten Werte wurden mit experimentellen Daten verglichen und bewertet.

Die Vorhersagen zum $\log K_{OW}$ Wert lagen in den meisten Fällen im Bereich der experimentell ermittelten Daten (Abweichung um eine $\log K_{OW}$ Einheit) und waren somit für den Einsatz im Rahmen der Stoffpriorisierung geeignet. Der BCF wurde in vielen Fällen von den Tools ebenfalls belastbar vorhergesagt. Sowohl für modellierte BCFs als auch für modellierte $\log$

K_{OW} Werte traten im Einzelfall aber Abweichungen auf, die bei den Priorisierungsverfahren zu unterschiedlichen Einstufungen führten. Die ökotoxikologischen Kennzahlen aus den akuten Standardtests für Daphnien und Fische konnten für Stoffe, welche hauptsächlich über den Wirkungspfad der Basistoxizität auf aquatische Organismen wirken, häufig belastbar vorhergesagt werden. Die Modellvorhersagen schwankten in der Regel um den Faktor 10 im Bereich der experimentell ermittelten Daten. Toxizitäten, welche auf speziellen Wirkungsmechanismen beruhen und häufig deutlich höher als die Basistoxizität sind, konnten hingegen nur im Einzelfall verlässlich vorhergesagt werden. Allgemein kamen falsch negative Ergebnisse (reale Toxizität höher als von den Tools vorhergesagt) in der vorliegenden Studie häufiger vor als falsch positive Ergebnisse (Toxizität niedriger als vorhergesagt). Dieses Problem kann durch die Verwendung mehrerer Modelle minimiert werden.

Eine Eigenevaluation, mit der die Modellierungstools ihre eigenen Vorhersagen bewerten ist in den verschiedenen Softwareanwendungen in sehr unterschiedlichem Umfang implementiert. Bei der Prüfung der ausgewählten Spurenstoffe wurde an mehreren Stellen vor der Verwendung nicht belastbarer Vorhersagen gewarnt. Andererseits wurden aber auch Vorhersagen in der Größenordnung der experimentellen Daten von den Tools als nicht zu verwenden markiert. Im Allgemeinen sind für die Anwendung von Modellierungstools grundlegende Fachkenntnisse über die Funktionsweise der Tools und die dahinterstehenden Algorithmen und Gültigkeitsbereichen notwendig, um die vorhergesagten Werte bewerten zu können.

Zur Vorgehensweise bei der Ermittlung von Eingangsdaten für die anschließende Stoffpriorisierung wird empfohlen, möglichst Werte aus mehreren Quellen zu nutzen und untereinander abzugleichen. Da die Stoffpriorisierung dem Zweck dient, potenziell gewässerrelevante Spurenstoffe in Oberflächengewässern zu identifizieren, wird empfohlen, im Sinne des Vorsorgeprinzips, jeweils die Werte zu verwenden, welche eine höhere Risikostufe in den Priorisierungsverfahren anzeigen.

Die Stoffpriorisierungsverfahren nach COMMPS und WRRL spiegelten für die zehn in diese Studie verwendeten Spurenstoffe weitgehend die erwarteten Bewertungen wider: Die bereits als gewässerrelevant eingestuften Stoffe bzw. jene Stoffe, die derzeit durch die EU oder nationale Behörden einer eingehenden Prüfung unterzogen werden, erhielten eine hohe Priorität. Den übrigen Stoffen wurden demgegenüber niedrigere Prioritäten zugeordnet.

Für den exemplarisch betrachteten Spurenstoff Citalopram zeigte das Priorisierungsverfahren COMMPS eine mögliche Umweltrelevanz an. Daher wurden für diese Studie ökotoxikologischen Akuttests mit Citalopram für die drei trophischen Ebenen durchgeführt und eine PNEC von 6,4 µg/l abgeleitet. Während stichprobenartiger Messungen in nordrhein-westfälischen Fließgewässern wurden Citalopram-Konzentrationen bis ca. 100 ng/l detektiert. Der Abgleich zwischen der abgeleiteten PNEC und den detektierten Umweltkonzentrationen lässt demnach für NRW kein Umweltisiko für Oberflächengewässer erwarten. Eine detaillierte Stoffbewertung unter Berücksichtigung von weiterführenden Studien aus der Fachliteratur ergab allerdings Hinweise darauf, dass durch die Wirkstoffklasse der SSRI Verhaltensänderungen bei Fischen und Multigenerationseffekte bei Daphnien induziert werden können. Die möglichen Auswirkungen dieser Effekte sollten deshalb durch weitere Untersuchungen geprüft werden.

2 Einleitung

Durch anthropogene Aktivitäten werden stetig neue chemische Verbindungen für verschiedenste Anwendungen entwickelt. Bis Juli 2016 wurden bereits über 14.000 Industriechemikalien bei der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) registriert¹. Hinzu kommen zahlreiche weitere Stoffgruppen, wie Arzneimittelwirkstoffe, Biozide oder Pflanzenschutzmittel. Viele dieser Verbindungen sind in Oberflächengewässern detektierbar, da sie häufig nur unzureichend in Kläranlagen eliminiert werden können oder direkt in die Gewässer eingetragen werden. In Monitoringprogrammen (Gewässerüberwachung) werden beispielsweise am Rhein und seinen größeren Nebengewässern mehrere hundert Einzelsubstanzen nachgewiesen (z.B. IKS, 2014, Messdaten des LANUV: www.elwasweb.nrw.de). Die detektierten Konzentrationen hängen dabei unter anderem von Einsatzmengen, Freisetzungsraten, Löslichkeit, Umwandlungsraten und Stabilitätseigenschaften der jeweiligen Stoffe ab. Sie liegen typischerweise in einer Größenordnung von Nanogramm bis Mikrogramm pro Liter (bzw. ng/l bis µg/l), wobei die Nachweisgrenze der analytischen Geräte und Methoden den limitierenden Faktor darstellt. Mit neuen Entwicklungen wie z.B. der Non-Target Analytik wird in Zukunft die Anzahl der nachgewiesenen Spurenstoffe weiter zunehmen.

Um in den umfangreichen Stoffinventaren potenziell oberflächengewässerrelevante Stoffe zu identifizieren, ist es notwendig, Priorisierungsverfahren einzusetzen. In Nordrhein-Westfalen wurden die Grundlagen für den Einsatz von Stoffpriorisierungsverfahren durch einen Fachbericht des Landesamtes für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz gelegt (LANUV, 2014). Als für die Praxis geeignete Verfahren haben sich nach dieser Studie das Combined Monitoring-based and Modeling-based Priority Setting-Verfahren (COMMPS; KLEIN et al., 1999) und das Priorisierungsverfahren nach Wasserrahmenrichtlinie (WRRL; WILKINSON et al., 2007) bewährt. Insbesondere für noch wenig erforschte Stoffe, deren Umweltverhalten nur selten bekannt ist, sind für die Priorisierungsverfahren benötigte Eingangsdaten häufig nicht verfügbar oder liegen nur unvollständig vor (vgl. LANUV, 2014).

Zur Überprüfung der Eingangsdaten und zur Modellierung fehlender Informationen in der Anwendung von Stoffpriorisierungsverfahren für Oberflächengewässer wurde im Zeitraum von November 2014 bis Juni 2016 das Projekt „Datenvalidierung und –plausibilisierung für die Anwendung von Stoffpriorisierungsverfahren“ im LANUV durchgeführt. Ziel dieser Studie war es, Empfehlungen für ein strukturiertes Vorgehen bei der Datenrecherche der notwendigen Eingangsdaten zu erstellen. Es sollten aus der Vielzahl von Datenbanken mit unterschiedlicher Qualität sowie den verschiedenen Modellierungstools mit unterschiedlicher Komplexität diejenigen herausgearbeitet werden, die sich für einen Einsatz in der Stoffpriorisierung eignen. Zudem sollten besonders für die Modellierungstools Hilfestellungen bei der Auswahl, Anwendung und Interpretation der Ergebnisse erstellt werden. Der vorliegende Bericht fasst die Ergebnisse zusammen.

Die vorliegende Studie gliedert sich in vier Arbeitsschritte, welche sich an den verschiedenen Stufen der vom LANUV empfohlenen Vorgehensweise zur Durchführung der Stoffpriorisierung in Oberflächengewässern orientieren (vgl. Abbildung 1):

¹ <http://echa.europa.eu/de/information-on-chemicals/registered-substances>, zuletzt aufgerufen 15.07.2016

- 1.) In einem ersten Schritt wurden zehn **Spurenstoffe** ausgewählt (Kapitel 3). Hierfür wurden sowohl gut charakterisierte als auch bisher wenig untersuchte, potenziell gewässerrelevante Spurenstoffe berücksichtigt. Das Antidepressivum Citalopram wurde in der Studie als Anwendungsbeispiel detaillierter betrachtet (siehe Anhang).
- 2.) Danach wurden frei zugängliche **Stoffdatenbanken** ausgewählt, mit Hilfe derer die für die Stoffpriorisierungsverfahren notwendigen Eingangsparameter recherchiert werden können (Kapitel 4). Dabei wurden Datenbanken berücksichtigt, welche möglichst umfangreiche und belastbare Datensätze enthalten.
- 3.) Parallel dazu wurde eine Auswahl frei verfügbarer **Modellierungstools** eingesetzt, welche auf der Grundlage verschiedener Methoden Vorhersagen über Eingangsparameter für die Stoffpriorisierung treffen können und bei mangelnder Datenlage in den Stoffdatenbanken eingesetzt werden sollen. Die Qualität und Verlässlichkeit der Vorhersagen wurde im Hinblick auf einen möglichen Einsatz modellierter Daten bei der Stoffpriorisierung evaluiert (Kapitel 5).
- 4.) Abschließend wurden anhand der ausgewählten Spurenstoffe mögliche Auswirkungen der Datenquelle auf die Ergebnisse der **Stoffpriorisierungsverfahren** ermittelt, wobei unterschiedliche modellierte Daten bzw. abweichende Daten aus den Datenbanken eingesetzt und mögliche Auswirkungen auf das Priorisierungsergebnis überprüft wurden (Kapitel 6).

In Kapitel 7 wird die empfohlene Vorgehensweise bei der Recherche der Eingangsdaten von Stoffpriorisierungsverfahren zusammenfassend beschrieben.

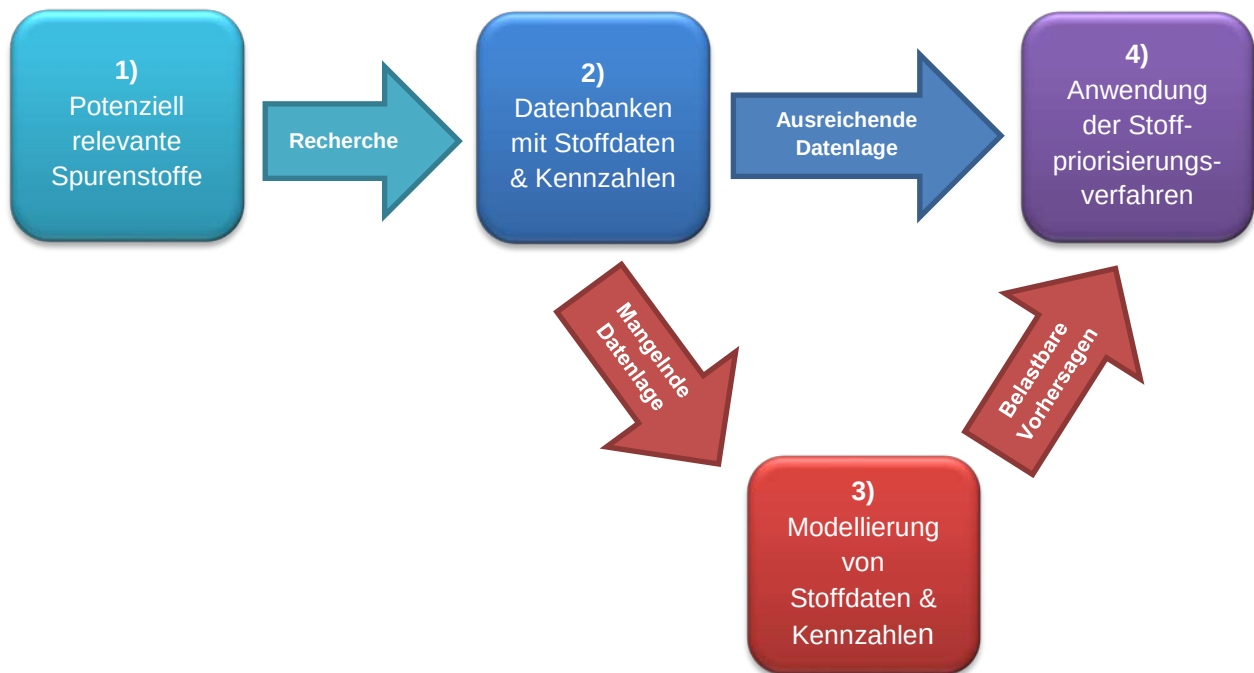


Abbildung 1: Arbeitsschritte bei der Priorisierung neuer potenziell relevanter Spurenstoffe aus Oberflächengewässern mit optionalem Einsatz von Datenmodellierung

3 Stoffauswahl

Im diesem Kapitel werden die Spurenstoffe vorgestellt, welche für die vorliegende Studie ausgewählt wurden, um die Datenqualität und -verfügbarkeit in den Stoffdatenbanken, die Vorhersagegenauigkeit der Modellierungstools und im Anschluss daran die Stoffpriorisierungsverfahren zu evaluieren. Es wurden Stoffe aus den Gruppen Arzneimittel, Pflanzenschutzmittel, Industriechemikalien und Biozide bzw. Körperpflegemittel (personal care products) berücksichtigt. Die Auswahl enthält sowohl bekannte prioritäre Schadstoffe, als auch noch nicht vollständig bewertete Spurenstoffe. Zusätzlich wurde das Antidepressivum Citalopram als wenig untersuchter potenziell gewässerrelevanter Spurenstoff ausgewählt, welcher im Rahmen dieser Studie als Anwendungsbeispiel detaillierter charakterisiert und bewertet wurde.

3.1 Arzneimittel

Zahlreiche der aktuell gemessenen Mikroschadstoffe gehören zur Gruppe der Arzneimittelwirkstoffe. Diese werden fast ausschließlich über Kläranlagen in Oberflächengewässer eingetragen. In den nachgelagerten Gewässern können sie nahezu ubiquitär in ng/l- bis zu zweistelligen µg/l-Konzentrationen detektiert werden (LANUV, 2007; UBA, 2011b, 2011a). Arzneimittel verhalten sich aufgrund ihrer Struktur im wässrigen Milieu oft persistent und sind zudem häufig bioverfügbar für Wasserorganismen (HOWARD und MUIR, 2011). Ferner induzieren sie aufgrund der Tatsache, dass sie für eine spezielle Wirkung beim Menschen entwickelt wurden, teilweise auch bei Organismen in der Umwelt entsprechende oder andere Wirkungen (CLEUVERS, 2003; CALISTO und ESTEVES, 2009).

3.1.1 Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)

Da Antidepressiva in zunehmender Menge verschrieben werden, wurde für die vorliegende Studie die Gruppe der so genannten Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, SSRI) für eine nähere Betrachtung ausgewählt. Zur Klasse der SSRI gehören unter anderem die fünf Einzelwirkstoffe: Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin. Laut eines Verschreibungsmengenreports aus 2014 wurde Citalopram mit 330 Millionen Tagesdosen (DDD) in Deutschland mit Abstand am häufigsten verbraucht (Sertralin 95 Mio. DDD, Fluoxetin 56 Mio. DDD, Paroxetin 46 Mio. DDD, Fluvoxamin 13 Mio. DDD; vgl. SCHWABE und PAFFRATH, 2014). SSRI sind eine neuere Wirkstoffklasse und werden vor allem als Antidepressiva eingesetzt. Indikationen für den Einsatz von SSRI sind Depressionen, posttraumatische Belastungsstörungen, Angstzustände, Zwangsstörungen sowie zum Teil auch Panikattacken. Aufgrund ihrer teilweise etwas günstigeren Nebenwirkungsprofile haben die verschriebenen Mengen an SSRI in den vergangenen Jahren die der vorher dominierenden tricyclischen Antidepressiva überholt. Das Wirkprinzip der SSRI basiert auf der Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin aus dem

synaptischen Spalt ins Axoplasma (Deutscher Apotheker Verlag, 2014). Dies führt im Körper zu einer sofort einsetzenden Erhöhung der Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt und zu einer verzögert einsetzenden erhöhten Dichte der prä- und postsynaptischen Rezeptoren. SSRI wirken stimmungsaufhellend und angstlösend, wobei es nach Beginn der Medikation als Nebeneffekt zuerst zu einer Antriebssteigerung kommen kann. Der antidepressive Effekt stellt sich erst nach vier bis sechs Wochen ein (Deutscher Apotheker Verlag, 2014; SCHWABE UND PAFFRATH, 2014). In der Regel ist die Einnahme von Antidepressiva aus therapeutischer Sicht auf eine Dauer von mehreren Monaten bis Jahren ausgelegt (MCMANUS et al., 2004). Die Wirkstoffe gelangen nach der Ausscheidung durch den Patienten über Kläranlagen, in denen sie meist nur unzureichend eliminiert werden (~40 %), in die Oberflächengewässer (CALISTO UND ESTEVES, 2009; METCALFE et al., 2010; SILVA et al., 2014). Dort sind sie teilweise im zweistelligen ng/l-Konzentrationsbereich nachweisbar (SCHLÜSENER et al., 2014). Die Wirkstoffe werden als Hydrochlorid- (bzw. Citalopram als Hydrobromid-) Salz verabreicht und weisen in dieser Form niedrige log K_{OW} Werte zwischen 1,2 und 1,7 auf (DRUGBANK, siehe Tabelle 3). In NRW wird der Wirkstoff Fluoxetin im Rahmen der Gewässerüberwachung stichprobenartig erfasst, die Konzentrationen lagen bislang jedoch unterhalb der unteren Anwendungsgrenze (durch Fachleute festgelegte untere Grenze eines Analysenverfahrens, welche die sichere Überprüfung von Zielwerten (UQN, Grenzwerte, u.a.) ermöglicht; $\geq$ Bestimmungsgrenze) des Verfahrens. Die bekannten Metaboliten von SSRI sind teilweise ebenfalls pharmakologisch wirksam und aufgrund der Tatsache, dass SSRI in der Umwelt allgemein relativ langsam abgebaut werden, bleibt das Wirkpotential für die Ausgangsstoffe und die Metaboliten lange erhalten (SILVA et al., 2015).

In der vorliegenden Studie wurden repräsentativ die drei in Deutschland am häufigsten verschriebenen Einzelwirkstoffe Citalopram, Sertralin und Fluoxetin betrachtet. Zu den Wirkstoffen Fluoxetin und Sertralin liegen bereits zahlreiche Daten und Studien zur ökotoxikologischen Wirkung vor. Erste Vergleichstests haben für diese beiden Stoffe das größte toxische Potential innerhalb der Gruppe der SSRI ermittelt (SILVA et al., 2015), mit akut toxischen Effekten auf Wasserorganismen im $\mu\text{g/l}$ -Bereich. Eine Anreicherung der Wirkstoffe in aquatischen Organismen wurde bisher nicht beobachtet (SILVA et al., 2015). Ein Screening in nordrhein-westfälischen Oberflächengewässern zeigte jedoch, dass vor allem Citalopram nachgewiesen werden konnte, was auch die oben erwähnten verschriebenen Mengen widerspiegelt. Daher wurde im Rahmen dieser Studie Citalopram als Anwendungsbeispiel verwendet und einer detaillierteren Evaluation und Bewertung unterzogen (siehe Anhang).

3.1.1.1 Citalopram

Bei Citalopram handelt es sich um ein Racemat aus einem R- und S-Stereoisomer, wobei vor allem das S-Isomer pharmakologisch wirksam ist. Als Racemat ist Citalopram seit 1996 auf dem deutschen Markt zugelassen. Seit 2003 findet sich zusätzlich Medikamente mit dem reinen S-Isomer (Escitalopram) auf dem Markt (Deutscher Apotheker Verlag, 2014), von dem 2014 44,2 Mio. DDD verschrieben wurden. Citalopram wird als Hydrobromidsalz verabreicht (CAS: 59729-32-7). Die Halbwertszeit im Menschen beträgt etwa 33 Stunden, wobei ca. 12 - 23 % des Wirkstoffs unmetabolisiert über den Urin ausgeschieden werden (TOXNET, siehe Tabelle 3). Der Hauptmetabolit Desmethylcitalopram (mit Konzentrationen von bis zu 50 %

des aufgenommenen Citaloprams) ist selbst pharmakologisch aktiv, jedoch mit schwächerer Wirkpotenz (Deutscher Apotheker Verlag, 2014).

Da für Citalopram zu Beginn dieser Studie nur lückenhaft ökotoxikologische Daten vorlagen, wurden im Auftrag des LANUV ein Algenwachstumshemmtest (OECD 201, 2006), ein akuter Daphnientest (OECD 202, 2004), ein Daphnien-Reproduktionstest (OECD 211, 2012) und ein Fischembryotest (OECD 236, 2013) für diese Substanz durchgeführt (siehe Anhang). Diese Ergebnisse wurden, zusammen mit den durch Datenbank- und Literaturrecherchen ermittelten Daten, für eine umfassende exemplarische Stoffbewertung verwendet.

3.1.1.2 Citalopram in Oberflächengewässern

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden vom LANUV zwischen 2015 und 2016 stichprobenartig Untersuchungen auf Citalopram bei verschiedenen nordrhein-westfälischen Oberflächenwasser-Messstellen durchgeführt (Tabelle 1). Die Messergebnisse wurden mit dem am LANUV derzeit in der Entwicklungsphase befindlichen Non-Target System ermittelt. Die untere Anwendungsgrenze für Citalopram liegt bei diesem Verfahren bei 0,025 µg/l. Zusätzlich konnten in den Gewässerproben qualitative Aussagen über das Vorkommen von Desmethylocitalopram gemacht werden. Im Ergebnis konnte Citalopram in den meisten untersuchten Proben detektiert werden (Tabelle 1). In nordrhein-westfälischen Oberflächengewässern ist Citalopram folglich nahezu ubiquitär nachweisbar, jedoch häufig nur unterhalb der unteren Anwendungsgrenze des analytischen Verfahrens (<0,025 µg/l). Stark abwasserbelastete Gewässer enthalten deutlich höhere Citalopram-Konzentrationen verglichen mit Gewässern mit einem geringeren Abwasseranteil an der Gesamtwassermenge. Desmethylocitalopram war in zahlreichen Proben detektierbar, jedoch nicht immer parallel zur Ausgangssubstanz.

Tabelle 1: Ergebnisse der vom LANUV zwischen Juli 2015 und Juni 2016 durchgeführten Citalopram-Messungen in NRW Oberflächengewässern; die Daten stellen die minimal und maximal gemessenen Konzentrationen über mehrere Stichproben dar; untere Anwendungsgrenze 0,025 µg/l; beide Kläranlagen gehören zur Stufe 5: >100.00 Einwohner

Messstelle	Citalopram (µg/l)
Rhein bei Bad-Honnef	<0,025
Ablauf Kläranlage (Rhein)	0,090 - 0,168
Rhein bei Bimmen	<0,025
Ruhr bei Mühlheim	<0,025 – 0,037
Ruhr bei Fröndenberg	<0,025
Ablauf Kläranlage (Nebengewässer der Lippe)	0,036 - 0,187
Lippe	<0,025 – 0,038
Niers	0,047 – 0,118

3.1.2 Diclofenac

Diclofenac gehört zu der Gruppe der nicht-steroidalen Entzündungshemmer mit fiebersenkenden und schmerzlindernden Eigenschaften, welche im Körper vor allem das Enzym Cyclooxygenase hemmen. Es ist als Wirkstoff auch in zahlreichen nicht verschreibungspflichtigen Präparaten vorhanden. Mit einem geschätzten Jahresverbrauch von >90 Tonnen (2010) zählt es zu den am häufigsten verwendeten Arzneimittelwirkstoffen in Deutschland (UBA, 2014b). Aufgrund seiner großen Verbrauchsmengen und seiner relativ hohen Persistenz (GRÖNING et al., 2007), ist Diclofenac ubiquitär in Oberflächengewässern nachweisbar. In NRW wird Diclofenac im Rahmen der Gewässerüberwachung regelmäßig gemessen und findet sich in Konzentrationen von ng/l bis in den niedrigen µg/l-Bereich. Diclofenac ist sowohl hinsichtlich seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften, als auch bezüglich seiner Wirkungen auf Gewässerorganismen gut charakterisiert. Der Stoff zeigt keine Tendenz zur Bioakkumulation (MEMMERT et al., 2013). In der aquatischen Lebensgemeinschaft sind Fische die empfindlichste Organismengruppe gegenüber Diclofenac. Bei ihnen wurden bereits bei einer Diclofenac-Exposition im einstelligen µg/l-Bereich Organschädigungen (z.B. an der Leber) beobachtet (SCHWAIGER et al., 2004; TRIEBSKORN et al., 2004). Die Wirkkonzentrationen von Diclofenac auf Algen und Daphnien liegt hingegen im mg/l-Bereich (CLEUVERS, 2003). In der Umwelt kann Diclofenac jedoch durch Photoabbau zu einem Transformationsprodukt (2-[2-(chlorophenyl)amino]benzaldehyde; CPAB) umgewandelt werden, welches aufgrund einer höheren Hydrophobizität eine zehnfach erhöhte Toxizität (einstelliger mg/l-Bereich) auf Algen zeigt (SCHULZE et al., 2010). Diclofenac wurde in eine Beobachtungsliste der EU aufgenommen (EU, 2013).

3.1.3 Lamotrigin

Lamotrigin ist ein Antikonvulsivum, welches im Körper in erster Linie die spannungsabhängigen Natriumkanäle der Nervenzellen blockiert. Es wird hauptsächlich zur Behandlung der Epilepsie eingesetzt. Aufgrund steigender Verschreibungsmengen und hoher Persistenz kann es in Oberflächengewässern detektiert werden (LfU, 2014). Die im Rahmen der Oberflächengewässerüberwachung erfassten Konzentrationen liegen in NRW im zwei- bis dreistelligen ng/l-Bereich. Etwa 10 % einer eingenommenen Dosis Lamotrigin werden unmetabolisiert über den Urin ausgeschieden (TOXNET). Eine ökotoxikologische Studie des Bayerischen Landesamtes für Umwelt (2014) ermittelte eine geringe Toxizität gegenüber Wasserorganismen, da die Effektkonzentrationen deutlich über den nachgewiesenen Umweltkonzentrationen lagen. Zudem ist aufgrund des niedrigen log K_{OW} eine Anreicherung von Lamotrigin in Organismen unwahrscheinlich (TOXNET). Die Relevanz des Arzneiwirkstoffs für Oberflächengewässer wurde daher als gering angegeben (LfU, 2014).

3.2 Biozide

„Die Verordnung über Biozidprodukte (BPR, Verordnung (EU) Nr. 528/2012) regelt das Inverkehrbringen und die Verwendung von Biozidprodukten, die aufgrund der Aktivität der in ihnen enthaltenen Wirkstoffe zum Schutz von Mensch, Tier, Material oder Erzeugnissen vor Schadorganismen, wie Schädlingen oder Bakterien, eingesetzt werden“². Es gibt 22 definierte Anwendungsbereiche (= Produktarten) für Biozide, für die eine Wirksubstanz auf europäischer Ebene jeweils separat zugelassen werden muss. In der vorliegenden Studie wurden die Wirkstoffe Triclosan und Triclocarban betrachtet, welche beide schon länger eingesetzt werden und aufgrund ihrer Eigenschaften und zahlreicher Funde in Oberflächengewässern als umweltrelevant angesehen werden (HALDEN, 2014).

3.2.1 Triclosan

Triclosan (TCS) ist ein phenolisches Antiseptikum mit einem breiten Wirkungsspektrum. Neben der Anwendung als Wirkstoff in Arzneimitteln ist Triclosan als Konservierungsstoff in Kosmetikartikeln enthalten und wird auch als antimikrobiell wirkende Substanz in Textilien eingesetzt. In Europa war Triclosan in den vergangenen Jahren im Rahmen der Biozidprodukt-Verordnung (BPR, Verordnung (EU) Nr. 528/2012) für mehrere Produktarten zugelassen. Nachdem in den letzten Jahren mehrere Anwendungsbereiche verboten wurden, ist Anfang 2016 als letztes die Genehmigung für die Produktart „Menschliche Hygiene“ (z.B. in Seifen) zurückgenommen worden (Durchführungsbeschluss (EU) 2016/110). Die Anwendung als Konservierungsmittel in Kosmetikprodukten besteht aber weiterhin (Kosmetikverordnung 358/2014/EU zur Änderung der Anhänge II und V der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009). Aufgrund seiner bekannten und vermuteten nachteiligen Umwelteigenschaften (Tendenz zur Bioakkumulation, aquatische Toxizität, Verdacht auf Wirkung als endokriner Disruptor) wird Triclosan aktuell von der ECHA untersucht und bewertet³. Triclosan ist als flussgebietsspezifischer Schadstoff mit einem Jahresdurchschnitts-Umweltqualitätsstandard von 0,02 µg/l in die Verordnung zum Schutz von Oberflächengewässern aufgenommen worden (Oberflächengewässerverordnung, OGewV 2016).

Im Rahmen der Gewässerüberwachung wird Triclosan in zahlreichen abwassergeprägten nordrhein-westfälischen Oberflächengewässern detektiert. Die Maximalkonzentrationen liegen in stark von Abwasserströmen beeinflussten Gewässern im zweistelligen ng/l-Bereich. Triclosan ist unter aeroben Bedingungen in Wasser, Boden oder Sediment abbaubar und „eher nicht persistent“ (UBA, 2015). In der Wasserphase kann TCS unter anderem über Phototransformationsprozesse zu dioxin-ähnlichen Stoffen umgewandelt werden (BUTH et al., 2010). Triclosan wirkt in der aquatischen Umwelt vor allem toxisch auf Algen, indem es ein Enzym ihrer Lipidbiosynthese hemmt. Die Wirkkonzentrationen liegen hierbei im hohen ng/l-Bereich (WILSON et al., 2003; vonderOhe et al., 2012). Daphnien und Fische zeigen sich we-

² <http://echa.europa.eu/de/regulations/biocidal-products-regulation>, zuletzt aufgerufen am 15.06.2016

³ <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/dislist/details/0b0236e1807e4774>, zuletzt aufgerufen am 16.06.2016

niger sensitiv für Triclosan mit Toxizitätskennzahlen im 100 µg/l-Bereich (VONDEROHE et al., 2012).

3.2.2 Triclocarban

Triclocarban (TCC) ist eine polychlorierte aromatische Verbindung. Triclocarban wird in Deutschland, anders als beispielsweise in den USA, kaum in Kosmetika verwendet (8. Sitzung des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR)-Kommission für kosmetische Mittel, Protokoll der Sitzung vom 23. November 2011). Es ist jedoch in begrenzten Mengen (bis 1,5 %) als Konservierungsmittel in Kosmetikprodukten zugelassen (EU, 2009). Die Anwendung von TCC in Biozidprodukten ist in der EU seit 2008 verboten (EU, 2008b).

TCC ist, ähnlich dem TCS, wegen seiner ungünstigen Umwelteigenschaften bereits seit längerem umstritten (TAMURA et al., 2013; HALDEN, 2014). Der Wirkungsmechanismus von Triclocarban beruht vor allem auf seiner Membranaktivität. Es adsorbiert an Biomembranen und stört damit ihre Funktionsweise, was die besonders ausgeprägte Wirkung von TCC auf Mikroorganismen erklärt (SCCP, 2005). Seine Schadwirkung auf Algen ist geringer ausgeprägt als für TCS, TCC ist jedoch deutlich toxischer für Fische und Daphnien (TAMURA et al., 2013). Die Wirkkonzentrationen liegen für diese Organismen im einstelligen µg/l-Bereich. Triclocarban wird als persistent in der Umwelt eingestuft, da es nicht leicht biologisch abbaubar ist (ECHA siehe Tabelle 3). Triclocarban wird in NRW zurzeit nicht regelmäßig gemessen, in anderen Untersuchungen wurden lediglich geringe Umweltkonzentrationen detektiert (WICK et al., 2010).

3.3 Pflanzenschutzmittel - Pyrethroide

Bei den Einsatzmengen der in Deutschland verwendeten Insektizid-Wirkstoffklassen stehen Pyrethroide, nach Neonicotinoiden und Carbamaten, an dritter Stelle (BVL, 2015). Pyrethroide sind synthetische Analoga eines insektengiftigen Inhaltsstoffes der Chrysantheme, welche als Kontaktgift und Repellent eingesetzt werden (LGL, 2005; PALMQUIST et al., 2012). Sie besitzen eine hohe Toxizität gegenüber Insekten, Fischen und Krebstieren, da sie die spannungsabhängigen Natriumkanäle in den Nervenmembranen blockieren und so bereits in geringen Konzentrationen zum raschen Tod der Organismen führen (BRADBURY UND COATS, 1989; HAYA, 1989; VIJVERBERG UND VANDEN BERCKEN, 2008). Die Toxizität gegenüber Algen und Säugetieren ist deutlich geringer ausgeprägt (LGL, 2005; PALMQUIST et al., 2012). In Schweizer Oberflächengewässern konnten mittels Passivsammlern Pyrethroid-Konzentrationen im Pikogramm pro Liter (pg/l)-Bereich detektiert werden (MOSCHET et al., 2014). Der Eintragspfad dieser Wirkstoffklasse in Gewässer ist diffus und die Konzentrationen schwanken in Abhängigkeit von der Anwendung, teilweise mit sehr kurzen deutlichen Belastungsstößen während der Vegetationsperiode. Pyrethroide sind in der Umwelt eher stabil, mit Halbwertszeiten von mehreren Tagen bis Wochen (TOXNET). Für die vorliegende

Studie werden exemplarisch für die Gruppe der Pyrethroide die Wirkstoffe Cypermethrin und Tefluthrin betrachtet.

3.3.1 Cypermethrin

Cypermethrin ist die äquimolare Mischung aus acht Einzelisomeren, welche teilweise auch in anderen Mischungsverhältnissen vermarktet wird. Es ist in Deutschland mit mehreren dieser Mischungen in der Pflanzenschutzmittelverbrauchsklasse 2,5 – 10 t pro Jahr eingetragen (BVL, 2015). Cypermethrin ist in der EU auch als Biozidwirkstoff für die Produktart „Holzschutzmittel“ zugelassen. Es ist eine stark lipophile Verbindung ($\log K_{OW}$ 5,3; PPDB siehe Tabelle 3) und zeigt eine Tendenz zur Bioakkumulation (Environment Agency, 2007). Die Wirkkonzentrationen von Cypermethrin auf Daphnien und Fische liegen im niedrigen ng/l-Bereich, es ist daher als hochtoxisch einzustufen. Cypermethrin ist in Anhang X der Wasserrahmenrichtlinie als prioritärer Stoff gelistet (EU, 2013). Als Umweltqualitätsnorm (UQN) wurde ein Jahresdurchschnittswert von 0,08 ng/l für Oberflächengewässer festgelegt. Cypermethrin wird in NRW stichprobenartig erfasst, die Konzentrationen lagen, sofern es detektiert wurde, jedoch bisher unterhalb der unteren Anwendungsgrenze, was vor allem durch den saisonalen Einsatz und die eingesetzten Mengen erklärbar ist.

3.3.2 Tefluthrin

Tefluthrin ist ein Racemat aus zwei Isomeren, welches in der Pflanzenschutzmittelverbrauchsklasse 2,5 - 10 t pro Jahr in Deutschland eingetragen ist (BVL, 2015). Es wird vor allem zur Saatgutbehandlung eingesetzt (BVL Datenbank „Zugelassene Pflanzenschutzmittel“ 2016), da es sich aufgrund seines starken Dampfdrucks lokal im Boden ausbreiten und wirken kann. Die toxischen Wirkkonzentrationen von Tefluthrin auf Wasserorganismen liegen im niedrigen ng/l-Bereich, teilweise auch darunter im dreistelligen pg/l-Bereich. Es ist damit für Wasserorganismen toxischer als Cypermethrin. In NRW wird Tefluthrin in der Gewässerüberwachung stichprobenartig erfasst, jedoch bislang nicht detektiert.

3.4 Industriechemikalien - Duftstoffe

3.4.1 OTNE

Die Einsatzgebiete von Duftstoffen liegen vor allem im Bereich der Kosmetikprodukte, Hygieneartikel, Reinigungs- und Waschmittel (KLASCHKA et al., 2013). Sie werden aufgrund ihrer weit verbreiteten Anwendung über das kommunale Abwassersystem in die aquatische Umwelt eingetragen. Aufgrund der wachsenden Zahl an Produkten mit Duftstoffen werden meh-

rere Einzelstoffe innerhalb der EU in Mengen von über 1000 t pro Jahr verwendet (UBA, 2014a).

In der vorliegenden Studie wird der Duftstoff OTNE betrachtet. OTNE ist ein Gemisch aus drei Einzelisomeren (CAS: 54464-57-2, 68155-66-8 und 268-979-9; ECHA). Es ist Bestandteil zahlreicher Duftgemische, welche beispielsweise sandel- oder zedernholzartige Aromen erzeugen (SGP, 2013). Eingesetzt wird OTNE vor allem in Parfums, Seifen, Shampoos und Luft-Verbesserern (NIH, 2011). OTNE ist mit einem $\log K_{ow}$ von 5,7 stark hydrophob und wenig wasserlöslich (ECHA). Aufgrund seines hohen Adsorptionspotentials wird OTNE zu mehr als 80 % in Kläranlagen eliminiert, wobei die Elimination teilweise über Sorption an den Klärschlamm erfolgt (BSCHORER, 2011). OTNE ist in Oberflächengewässern nicht leicht biologisch abbaubar⁴ und wurde im 10 - 100 ng/l-Bereich in Oberflächengewässern vor allem hinter Kläranlagen nachgewiesen (BESTER et al., 2008; BSCHORER, 2011). In NRW wird OTNE zurzeit nicht in der regelmäßigen Oberflächengewässerüberwachung gemessen. Die Toxizität von OTNE auf Wasserorganismen liegt für akute Effekte im mg/l-Bereich und bei chronischen Untersuchungsendpunkten im zweistelligen µg/l-Bereich (ECHA). Die Substanz weist ein eher niedriges Bioakkumulationspotential auf ($\log BCF < 2,6$) (LAUE et al., 2014). OTNE ist von Herstellern im global harmonisierten System zur Einstufung und Kennzeichnung von Chemikalien (GHS) als sehr toxisch für Wasserorganismen mit langzeitschädigenden Effekten eingestuft (H410). Der Stoff wird aufgrund seiner umweltrelevanten Eigenschaften von der ECHA untersucht und bewertet⁴.

⁴ <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/dislist/details/0b0236e1807eeb39>, zuletzt aufgerufen 16.06.2016

4 Stoffdatenbanken

4.1 Grundlagen

Zur Priorisierung eines potenziellen Risikostoffs sind grundlegende Daten über den einzustufenden Stoff notwendig. Die im LANUV-Fachbericht 57 (2014) empfohlenen Priorisierungsverfahren nach COMMPS und WRRL (Vorstellung der beiden Verfahren in Kapitel 6), benötigen für eine Durchführung vier bzw. sechs verschiedene Eingangsparameter (Tabelle 2).

Tabelle 2: Eingangsparameter für die Stoffpriorisierungsschemen nach COMMPS und WRRL; BCF: Biokonzentrationsfaktor, GHS: H-Sätze, EC₅₀/LC₅₀: akute ökotoxikologische Wirkparameter, log K_{OW}: Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizient, NOEC: Konzentration bei der kein Effekt in chronischen Tests detektierbar ist, PNEC: Konzentration bei der kein Effekt auf die aquatische Umwelt erwartet wird, t_{1/2}: Halbwertszeit

	COMMPS	WRRL
ökotoxikologische Kennzahlen	PNEC	EC ₅₀ /LC ₅₀ oder NOEC
Persistenz-Bioakkumulation-Toxizität (PBT)	BCF, GHS	BCF, t _{1/2} , GHS
chemische Parameter	log K _{OW}	log K _{OW}
Sonstiges	Umweltkonzentration	Verbrauchsmenge oder Umweltkonzentration, Nutzungsprofil

Das COMMPS-Verfahren benötigt als Eingangsparameter Informationen über die Umweltkonzentration des zu priorisierenden Stoffes (eine Abschätzung ist ggf. durch Monitoringdaten möglich), vorhandene H-Sätze (Angaben zur Toxizität, Mutagenität etc. aus dem GHS), die Konzentration des Stoffs, bei der kein Effekt auf die aquatische Umwelt erwartet wird (PNEC; abgeleitet gemäß des Technical Guidance Documents No. 27, EU, 2011) und den Biokonzentrationsfaktor (BCF) als Maß für Bioakkumulation bzw. ersatzweise den log K_{OW} Wert.

Das WRRL-Verfahren setzt zur Bestimmung der Umweltexposition ebenfalls Umweltkonzentrationen voraus, kann aber alternativ auch mit Informationen zu den Verbrauchsdaten und dem Nutzungsprofil eines Stoffs (in WRRL beschriebene Kategorien z.B. umweltoffen) durchgeführt werden. Die Umweltkonzentrationen werden in Kategorien abgefragt, wobei die Werte für die Kategorien von 0 (nicht detektiert) bis 4 (detektiert auf nationaler Ebene in Bio-ta oder Überschreitungen der Umweltqualitätsnorm (UQN) bzw. der PNEC auf nationaler Ebene) reichen. Das Verfahren nach WRRL benötigt darüber hinaus Informationen zu den Persistenz-Bioakkumulation-Toxizität Kriterien (PBT) des Stoffs, welche anhand der Halbwertszeit (t_{1/2}) der Substanz (P-Kriterium), des BCF bzw. log K_{OW} (B-Kriterium) und über H-Sätze aus dem GHS (T-Kriterium) ermittelt werden. Als ökotoxikologische Kenngröße fließt entweder die niedrigste Konzentration des Stoffs, bei der kein Effekt in chronischen Tests

detektierbar ist (NOEC), oder die niedrigste akute Wirkkonzentration (EC_{50} / LC_{50} , Konzentration, bei der 50 % Effekt beobachtet wird) in das Verfahren mit ein.

Da es sich bei zu priorisierenden Stoffen oft um wenig untersuchte Verbindungen handelt, sind vor allem die ökotoxikologischen Kennzahlen selten verfügbar, können aber hilfsweise mit verschiedenen Tools modelliert werden (Kapitel 5). Für die Modellierung sind so genannte SMILES notwendig, die in den Datenbanken abgerufen werden können. Es handelt sich dabei um eine Möglichkeit, ein chemisches Molekül als maschinenlesbare Zeichenkette darzustellen. Eine genaue Betrachtung von SMILES erfolgt in Kapitel 5.2. Log K_{OW} Werte -als Ersatz für fehlende BCF Werte- können experimentell ermittelt oder modelliert werden und werden von Datenbanken zur Verfügung gestellt. In Kapitel 5.4.1 wird eine Recherche-strategie zur Ermittlung von belastbaren log K_{OW} Werten vorgestellt.

Die verbleibenden Eingangsparameter für die Stoffpriorisierungsverfahren (Nutzungsprofil, Verbrauchsmengen, H-Sätze und auch teilweise exemplarische Umweltkonzentrationen, vgl. Tabelle 2) können zum größten Teil ebenfalls aus den im Folgenden vorgestellten Stoffdatenbanken zusammengetragen werden.

4.2 Verwendete Datenbanken

Es wurden durch die Suche in verschiedenen Stoffdatenbanklisten oder online Suchdiensten verschiedene Kandidaten ermittelt, die möglichst folgende Kriterien erfüllen:

- Datenbanken mit Angaben zu vielen unterschiedlichen Stoffen bzw. Stoffklassen, die vergleichbar erhoben wurden und strukturiert sind.
oder
Datenbanken, welche möglichst umfangreiche Datensätze zu einer Stoffklasse beinhalten, wie z.B. umfassende Daten zu Pflanzenschutzmitteln oder Arzneimittelwirkstoffen.
- Datenbanken mit validierten Datenbeständen, deren Quelle und Validierung transparent dargestellt sind.
- Datenbanken mit aktuellen und regelmäßig fortgeschriebenen Datenbeständen.

Dabei wurde insbesondere die Eignung für die Recherche der für die Stoffpriorisierung notwendigen Eingangsdaten betrachtet. In Tabelle 3 werden die nach den genannten Kriterien ausgewählten und für die vorliegende Studie verwendeten Datenbanken kurz vorgestellt.

Tabelle 3: Übersicht der verwendeten Stoffdatenbanken; ECO: ökotoxikologische Kennzahlen ($EC_x/LC_x/NOEC$), GHS: H-Sätze, PBT: Persistenz ($t_{1/2}$)/ Bioakkumulation (BCF)/Toxizität (insbesondere CMR: Karzinogene-Mutagene-Reproduktions-Toxizität), PC: physikalisch-chemische Parameter (log K_{ow}), SMI: SMILES, USE: Nutzungsprofil und Verbrauchsmengen

	Chemicalize	Chemspider	Drugbank und T3DB	ECHA
Webadresse	www.chemicalize.org	www.chemspider.com	www.drugbank.ca & www.T3DB.ca	www.echa.europa.eu
Parameter	PC, SMI	PC, teilweise PBT, SMI	PC, teilweise PBT, SMI	ECO, GHS, PC, PBT, USE
Modellierte Daten	X	X	X	X
Experimentelle Daten	-	X	X	X
Beschreibung	Datenbank des Softwareherstellers ChemAxon, die auf der Basis eines SMILES, einer CAS-Nummer oder des Stoffnamens das betreffende Molekül darstellt und zahlreiche chemische Parameter dafür berechnet.	Chemikaliendatenbank der Royal Society of Chemistry (GB), welche neben Stoffeigenschaften auch weiterführende Informationen zu den Stoffen und Verlinkungen zu anderen Datenbanken enthält.	Die Datenbanken Drugbank und Toxin and Toxin Target Database (T3DB) werden vom Canadian Institutes of Health Research betrieben. Drugbank enthält Daten von Arzneimittelwirkstoffen und T3DB von Schadstoffen.	Die Datenbank bezieht ihre Daten aus dem Registrierungsprozess von Industriechemikalien, der Teil der Umsetzung der EU Chemikalienverordnung zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH) ist.
Positiv	Zusätzlich zu log K_{ow} Werten werden noch log D Werte dargestellt (vgl. Kapitel 5.4.1).	Es werden Ergebnisse aus verschiedenen Modellen angegeben. Über Chemspider können in von EPI Suite (Kapitel 5.3.1) modellierte Werte zur Persistenz und Bioakkumulation von Stoffen abgerufen werden. Zudem gibt es eine Verlinkung zu Chemicalize.	Drugbank enthält pharmakologische Informationen, welche hilfreich sein können, um beispielsweise Produkte mit einem Wirkstoff zu recherchieren.	Die ECHA-Datenbank ist eine umfangreiche Quelle für Stoffdaten zu Industriechemikalien. Es gibt nachvollziehbaren Quellenangaben und Angaben zu den verwendeten Testprotokollen.
Negativ	Berechnungen der Modelle können vom Nutzer nicht überprüft werden.	Es gibt keine Angaben zur Qualität der Modelle und die experimentellen Daten stammen häufig aus nicht überprüfbaren Quellen.	Bei den experimentellen Daten sind die Quellenangaben teilweise lückenhaft.	Es treten Fehler oder Unstimmigkeiten auf, die nur mit solidem Fachwissen erkannt werden können. Bei den modellierten Werten ist die Validität der Vorhersage nur bedingt nachvollziehbar.

	PPDB	PubChem	TOXNET Datenbanken	ECOTOX
Webadresse	sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/index.htm	pubchem.ncbi.nlm.nih.gov	toxnet.nlm.nih.gov	cfpub.epa.gov/ecotox
Enthaltene Parameter	ECO, GHS, PBT, PC, SMI	ECO, GHS, PBT, PC, SMI, USE	ECO, PBT, PC, SMI, USE	ECO
Modellierte Daten	-	X	X	-
Experimentelle Daten	X	X	X	X
Beschreibung	Pesticide Properties Data-Base (PPDB) ist eine Stoffdatenbank, welche von der University of Hertfordshire (GB) betrieben wird. Sie beinhaltet umfangreiche Informationen zu Pestizidwirkstoffen.	PubChem ist eine Chemikalien-datenbank des National Center for Biotechnology Information der U.S. National Library of Medicine, welche umfangreiche Informationen zu einer Vielzahl verschiedener Stoffe bietet.	Über das TOXNET Portal werden mehrere Einzeldatenbanken zur Verfügung gestellt. Betrieben wird es von der US National Library of Medicine (NLM). Für die vorliegende Studie sind vor allem die Unterdatabanken HSDB (gefährliche Stoffe) und ChemID relevant.	Die ECOTOX Datenbank der Umweltbehörde der Vereinigten Staaten von Amerika (US EPA) ist die älteste und umfangreichste Datensammlung zu ökotoxikologischen Kennzahlen, wobei sowohl für aquatische als auch terrestrische Organismen Daten zur Verfügung gestellt werden.
Positiv	Es gibt Informationen zum Zulassungsstatus der Wirkstoffe in verschiedenen Ländern. Die Daten sind aus den Zulassungsdokumenten, mit Quellenangaben versehen und werden mit einem eigenen Qualitätsranking bewertet.	PubChem ist übersichtlich und klar strukturiert aufgebaut. Die Datenbank enthält Angaben zu allen für die Stoffpriorisierung benötigten Parametern. Die Daten beruhen auf Literaturwerten oder sind aus anderen Datenbanken verlinkt.	Die Daten sind mit umfassenden Quellenangaben versehen. Es gibt zudem eine integrierte Suche in Fachveröffentlichungen.	Die Daten sind aus eigenen Erhebungen der US EPA und der Fachliteratur zusammengetragen. Die Versuchsbedingungen und -protokolle sind in der Regel beschrieben.
Negativ	Die zugrundeliegenden Zulassungsdokumente sind auf der Seite nicht einsehbar, können aber über die Internetseite Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) angefordert werden.	PubChem verlinkt zum Teil auf Datenbanken, die ihrerseits nicht belastbare Daten oder mangelnde Quellenangaben beinhalten.	-	Details zu den US EPA-eigenen Erhebungen sind teilweise nicht im Detail nachvollziehbar. Bei älteren Veröffentlichungen fehlt zudem teilweise eine ausreichende chemische Begleitanalytik der Biotests.

Übergeordnete Onlineportale wie das Aggregated Computational Toxicology Resource - ACToR (actor.epa.gov) der US EPA und das eChemportal (www.echemportal.org) der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) können bei der Datenrecherche zu einem Stoff als erster Einstieg genutzt werden. Sie enthalten selbst keine Stoffdaten, haben aber viele Verlinkungen zu anderen Datenbanken und bieten somit für einen zu recherchierenden Stoff eine Übersicht über Fundorte von Daten in verschiedenen Datenbanken. Dabei werden auch Links zu unbekannten Datenbanken geliefert, welche zusätzliche Informationen beinhalten können. Diese Recherchen ersetzen allerdings nicht eine ausführliche Datenrecherche in den oben beschriebenen Datenbanken, auch wenn auf diese teilweise verlinkt wird.

4.3 Zusammenfassung und Empfehlung

Wie zu Beginn dieses Kapitels beschrieben, werden für die Stoffpriorisierung verschiedene Eingangsparameter benötigt, die in Stoffdatenbanken recherchiert werden können. Allgemein gilt, dass möglichst validierte Daten zu einem Parameter gesammelt werden sollen. Bei Vorhandensein mehrerer verschiedener Daten (aus verschiedenen Quellen) zu einem Parameter sind die Werte miteinander abzugleichen und ggf. der ‚worst case‘ Wert zu verwenden. Die Stoffpriorisierung sollte mit verschiedenen Kombinationen recherchierter Werte durchgeführt werden, um den möglichen Einfluss auf das Priorisierungsergebnis zu prüfen. Generell ist zur Sicherung der Qualität der Eingangsdaten Expertenwissen notwendig. In Tabelle 4 sind die im vorangegangenen Kapitel ausgewerteten Datenbanken und die jeweils darin enthaltenden Parameter aufgeführt, wobei für einen Stoff nicht immer alle Daten in einer Datenbank vorliegen. Die Parameter ECO, GHS, B, T, PC und USE können -solange sie vorhanden sind- aus den Datenbanken direkt abgerufen werden. Für die Recherche zur Persistenz (P) eines Stoffes wurde in den entsprechenden Datenbanken nach Werten zur Halbwertszeit im Wasser oder Sediment gesucht. War hier kein passendes Ergebnis aufzufinden, wurde mit Hilfe des Kennwerts zur biologischen Abbaubarkeit ‚readily biodegradable‘ seine Einstufung vorgenommen. Daten zur biologischen Abbaubarkeit sind vor allem in den Datenbanken ECHA, TOXNET und PPDB zu finden. Lagen auch in diesen Datenbanken keine verwendbaren Daten zur Persistenz des Stoffes vor, wurde die Abbaubarkeit des Stoffs mittels des in EPI Suite verankerten BIOWIN Moduls modelliert (Kapitel 5.3.1) und verwendet.

Liegen zu einzelnen oder mehreren Parametern in keiner Datenbanken verwendbaren Daten vor, bietet sich eine erweiterte Recherche unter Einbezug der Fachliteratur an, um die Lücken zu füllen. Daten, Werte und Einschätzungen aus *peer-review* Veröffentlichungen können ebenfalls eine gute Datengrundlage für die Stoffpriorisierung darstellen. Für diese Recherchen ist Expertenwissen unerlässlich, um eine belastbare Einschätzung der Werte treffen und diese für die Stoffpriorisierung selektieren zu können.

Tabelle 4: Datenbank mit Eingangsparametern für die Stoffpriorisierungsschemen; vgl. Tabelle 3 und Kapitel 6.1

	ECO	GHS	P	B	T	PC	USE
Chemicalize						X	
Chemspider			X	X		X	
Drugbank/T3DB					X	X	
ECHA	X	X	X	X	X	X	X
PPDB	X	X	X	X	X	X	
PubChem	X	X	X	X	X	X	X
TOXNET	X		X	X	X	X	X
ECOTOX	X						

5 Modellierung

5.1 Grundlagen

Die Modellierung von Stoffparametern findet zunehmend Anwendung in der Praxis. In den letzten Jahren wurden die Methodenentwicklungen in diesem Bereich insbesondere durch die REACH-Verordnung forciert. Bei der Erstellung der Zulassungsdossiers unter REACH sollen experimentelle Ansätze möglichst durch alternative Methoden, z.B. computergestützte Verfahren (*in silico*), ergänzt bzw. ersetzt werden, damit die Zahl von Tierversuchen auf ein Minimum reduziert werden kann (ECHA, 2008, 2015, 2016c). Im folgenden Kapitel werden zunächst die beiden in der REACH-Verordnung genannten Modellierungsansätze QSAR und read-across und entsprechende Softwaretools vorgestellt. Anschließend wird der Einsatz von modellierten Daten innerhalb der Stoffpriorisierungsverfahren überprüft.

5.1.1 QSAR

Die Abkürzung QSAR steht für Quantitative Struktur-Wirkungsbeziehung (**Q**uantitative **S**tructure-**A**ctivity **R**elationship) und beschreibt ein mathematisches Modell, mit dem sich aus der chemischen Struktur einer Verbindung eine bestimmte Wirkung quantitativ ableiten lässt. Der Einsatz von Algorithmen zur Beschreibung chemischer Zusammenhänge fand bereits Anfang der 1960er Jahren Einzug in die Wissenschaft (HANSCH, 1969). Eine gute allgemeine Einführung in die gesamte QSAR Thematik, auch in Bezug auf die Ökotoxikologie, ist bei BENFENATI (2012) zu finden.

Ziel bei der Erstellung und Nutzung eines QSAR-Modells ist es, den Zusammenhang zwischen Struktur und Wirkung eines chemischen Moleküls als mathematischen Algorithmus darzustellen und diesen für Vorhersagen verwendbar zu machen. Hierfür ist es notwendig, chemische Moleküle mathematisch beschreibbar zu machen. Dabei kann grundsätzlich jede Eigenschaft eines Moleküls, wie z.B. das Molekulargewicht oder der $\log K_{OW}$, für die ein eindeutiger Wert ermittelt werden kann, als sogenannter **molekularer Deskriptor** verwendet werden. Auch die Molekülstruktur selbst kann als molekularer Deskriptor fungieren. Anhand definierter Regeln kann ein Molekül beispielsweise in seine Einzelteile zerlegt oder gezielt auf vorher festgelegte Atome und Teilstrukturen (beispielsweise Anzahl bestimmter Atome oder terminaler Gruppen) hin analysiert werden, die dann als eindeutige molekulare Deskriptoren eingesetzt werden können.

Zur Entwicklung eines QSAR-Modells werden zwei oder mehrere molekulare Deskriptoren miteinander ins Verhältnis gebracht. Zwischen diesen molekularen Deskriptoren muss ein kausal nachgewiesener Zusammenhang identifiziert worden sein, damit keine Scheinkorrelation hergestellt wird. Beispielsweise besteht zwischen den beiden Parametern "Anzahl bestimmter terminaler Atome" in einem Molekül und dem Parameter „ $\log K_{OW}$ Wert“ ein wissenschaftlich belegter Zusammenhang. Zur Ableitung eines QSAR-Modells wird dann ein Trainingsdatensatz für eine ausreichende Anzahl von Stoffen benötigt. Der Datensatz setzt sich aus experimentell ermittelten Wertepaaren der beiden molekularen Deskriptoren („ $\log K_{OW}$

Wert“ und „Anzahl terminaler Atome“) zusammen. Mit Hilfe des Trainingsdatensatz kann anschließend eine Regressionsgerade erstellt werden (Abbildung 2 links und mittig). Die abgeleitete Formel kann anschließend dazu genutzt werden, bei einem Stoff mit einer bekannten Anzahl terminaler Atome (#R) eine Vorhersage über dessen $\log K_{OW}$ Wert zu treffen. Vor einem routinemäßigen Einsatz werden QSAR-Modelle hinsichtlich der Vorhersagekraft und Genauigkeit des Algorithmus einer Validierung unterzogen, auf die an dieser Stelle nicht näher eingegangen wird (zum Kriterienkatalog der OECD vgl. OECD, 2007).

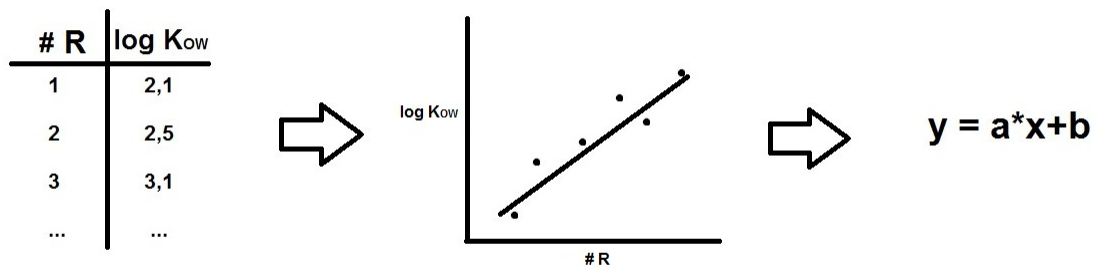


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Entwicklung eines QSAR-Modells; Abhängigkeit des $\log K_{OW}$ eines Moleküls von der Anzahl bestimmter terminaler Atome (#R)

Jedes validierte QSAR-Modell gilt nur innerhalb einer definierten Anwendungsdomäne (Applicability Domain, AD), welche sich aus dem Trainingsdatensatz ergibt. Die Rahmenbedingungen der AD beinhalten häufig Einschränkungen, wie maximales Molekulargewicht, Abwesenheit bestimmter Atome im Molekül oder einen definierten $\log K_{OW}$ Bereich. So kann ein für polyaromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) entwickeltes QSAR-Modell nicht zur Vorhersage von polychlorierten Biphenylen (PCB) genutzt werden, da diese Chloratome enthalten. Eine Software, in die QSARs implementiert sind, enthält in der Softwarebeschreibung meistens Informationen über die ADs der verwendeten QSAR-Modelle. Zudem sind in den entsprechenden Ergebnisreports der Softwaretools oft Hinweise darauf enthalten, ob die AD eingehalten wird. Ein guter Überblick über die Grundlagen und mögliche Fehler bei der Entwicklung von QSAR-Modellen ist in der Veröffentlichung von CHERKASOV et al. (2014) zu finden.

5.1.2 read-across

Neben QSAR gibt es auch das so genannte read-across Verfahren. Grundsätzlich gilt: Mit einem QSAR-Modell werden Vorhersagen zu einem Stoffparameter auf Basis bekannter Deskriptoren getroffen, mit einem read-across Modell werden Stoffparameter aus den Deskriptoren möglichst ähnlicher Stoffe abgeleitet. Beim read-across Verfahren ist eine möglichst hohe strukturelle Ähnlichkeit der für die Ableitung herangezogenen Stoffe im Vergleich zum Ausgangsstoff entscheidend. Es spielen damit vor allem die molekularen Deskriptoren eine Rolle, die die Struktur eines Moleküls bestimmen und mathematisch vergleichbar ma-

chen. Meist werden für ein read-across die ähnlichsten drei bis fünf Stoffe in einem Trainingsdatensatz mit dem gesuchten Stoff in ein Verhältnis gebracht, aus dem der gesuchte Parameter abgeleitet wird. Der Vorteil von read-across Verfahren liegt darin, dass nur sehr ähnliche Stoffe für eine Vorhersage genutzt werden. Ein Nachteil ist jedoch, dass keine Ableitungen für Stoffe durchgeführt werden können, für die es keine ausreichende Anzahl ähnlicher Stoffe im Trainingsdatensatz gibt. Im Vergleich dazu treffen QSAR-Modelle generell eine Voraussage, solange sich der Stoff innerhalb der Anwendungsdomäne befindet. Die Datenqualität des Trainingsdatensatzes ist bei read-across von wesentlich größerer Bedeutung als bei QSAR-Modellen, bei denen einzelne Ausreißer weniger ins Gewicht fallen. Einen guten Überblick über das read-across Verfahren und auch verschiedene Definitionen dazu ist bei PATLEWICZ (2014) zu finden.

5.1.3 Einsatz in der Ökotoxikologie

In der aquatischen Ökotoxikologie werden seit mehr als 30 Jahren Modelle entwickelt und für die Ableitung von ökotoxikologischen Kennzahlen (standardisierten Endpunkten aus Biotests), unter anderem für den LC_{50} aus dem akuten Fisch-Toxizitätstest (OECD 203, 1992), den EC_{50} aus dem akuten Daphnien-Toxizitätstest (OECD 202, 2004) oder den Biokonzentrationsfaktor bei Fischen (OECD 305, 2012), eingesetzt (z.B. VEITH et al., 1983). Da diese Biotests nach standardisierten Guidelines durchgeführt werden, ist es zulässig, die Kennzahlen als molekulare Deskriptoren miteinander in Bezug zu bringen und QSAR- bzw. read-across Modelle daraus zu entwickeln. Umfangreiche ökotoxikologische und physikalisch-chemische Testprogramme der US EPA für eine große Zahl von Einzelstoffen bildeten in den 1980er und 1990er Jahren eine umfangreiche Datengrundlage für diese Entwicklungen. Aus diesen Datensätzen wurden die Modelle für ökotoxikologische Kennzahlen in den Softwaretools EPI Suite, ECOSAR und TEST (siehe Kapitel 5.3.1 & 5.3.2) erstellt. Nach zahlreichen Weiterentwicklungen gibt es aktuell für einige Stoffklassen bereits mehrere QSAR und read-across Modelle, welche die ökotoxikologischen Standardparameter relativ verlässlich vorhersagen können. Die meisten Modell-Algorithmen für ökotoxikologische Endpunkte modellieren zuerst einen $\log K_{OW}$ Wert für den gesuchten Stoff und benutzen diesen dann für die Vorhersage weiterer Stoffeigenschaften. An dieser Stelle ist zu beachten, dass die modellierten $\log K_{OW}$ Werte, wie in Kapitel 5.4.1 beschrieben, modellabhängig variieren können und so in Einzelfällen zu Folgefehlern bei den Vorhersagen der ökotoxikologischen Kennzahlen führen können. Allgemein wird für die Vorhersage von ökotoxikologischen Endpunkten in der Literatur eine Abweichung gegenüber gemessenen Werten um den Faktor 10 (eine log-Einheit) vor dem Hintergrund akzeptiert, dass auch experimentell ermittelte Werte schwanken (z.B. Ergebnisse aus Ringversuchen) und dass die modellierten Daten vor allem zur einer überschlägigen Abschätzung von Toxizitätsbereichen dienen sollen (ROODE et al., 2006; SANDERSON UND THOMSEN, 2009). Der Faktor 10 wird daher auch in der vorliegenden Studie als Bewertungskriterium für die Vorhersagequalität der getesteten Modelle verwendet.

Viele QSAR und read-across Algorithmen modellieren die sogenannte Basistoxizität für organische Stoffe (baseline toxicity). Diese Grundtoxizität wird von zahlreichen organischen Stoffen in aquatischen Organismen induziert. Der akute toxische Effekt erklärt sich durch

eine Wechselwirkung der Stoffe mit den Zellmembranen der Wasserorganismen, bei Wasserflößen auch durch Beeinflussen von Kalziumkanälen, und daraus resultierenden Funktionsstörungen (VANWEZEL UND OPPERHUIZEN, 1995; ANTCHAK et al., 2015). Darüber hinaus sind spezielle Wirkungspfade (Mode of Action, MoA) bestimmter Stoffe zu berücksichtigen, welche in der Regel mit einer höheren akuten Toxizität gegenüber der Basistoxizität einhergehen. Sind diese speziellen Wirkungspfade bestimmten Strukturen in einem organischen Molekül zugeordnet und diese Informationen in die Trainingsdatensätze von QSAR oder read-across Modellen implementiert, können teilweise auch diesbezüglich belastbare Vorhersagen abgeleitet werden. Bei neu zu charakterisierenden Stoffen können noch unbekannte spezielle Wirkungspfade jedoch nicht erkannt werden. Bei chronischen Endpunkten spielen oft wesentlich komplexere toxische MoAs (z.B. hormonelle Wirkungen) eine Rolle verglichen mit denen der akuten Toxizität eines Stoffes. Daher sind mögliche Effekte mit zunehmender Komplexität der Zielorganismen (z.B. Fische) wesentlich schwerer vorhersagbar. Viele chronische Endpunkte leiten sich zudem aus nicht standardisierten Versuchen ab, was eine strukturierte QSAR-Modellierung nahezu ausschließt. NOEC Werte, die für eine PNEC Ableitung mit niedrigem Sicherheitsfaktor benötigt werden, können daher nur sehr begrenzt modelliert werden (Kapitel 5.3.1).

Von den zehn in dieser Studie betrachteten Stoffen besitzen die zwei Pyrethroide Cypermethrin und Tefluthrin aufgrund ihrer Struktur spezielle Wirkungsmechanismen bei Daphnien und Fischen (BRADBURY UND COATS, 1989; HAYA, 1989; MOKRY UND HOAGLAND, 1990; VIJVERBERG UND VANDEN BERCKEN, 2008). Sie blockieren die spannungsabhängigen Natriumkanäle in den Nervenmembranen und führen so bereits in geringen Konzentrationen rasch zum Tod. Die anderen in dieser Studie betrachteten Stoffe wirken nach aktuellem Wissensstand über die oben beschriebene akute Basistoxizität auf Wasserorganismen.

5.2 SMILES Evaluierung

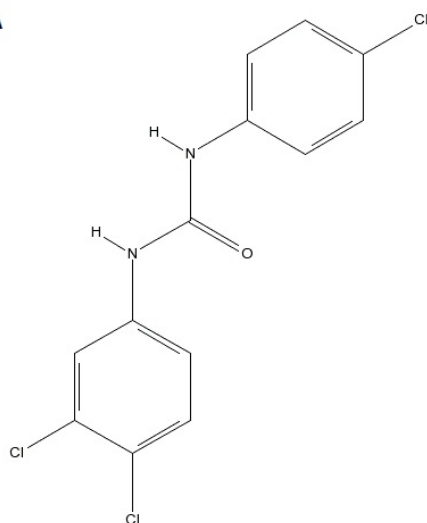
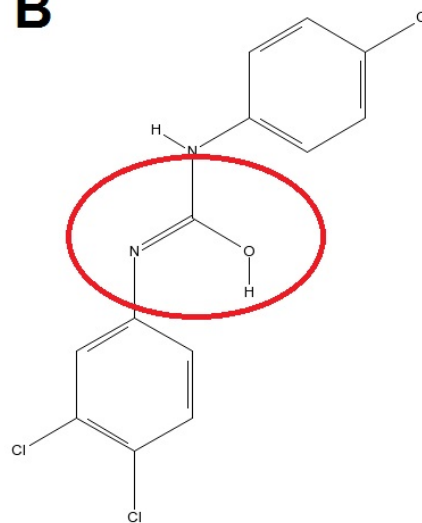
Der gängigste Eingangsparameter für Modellierungstools ist der Simplified Molecular Input Line Entry Specification (SMILES). Es handelt sich dabei um eine Form, ein chemisches Molekül als maschinenlesbare Zeichenkette darzustellen. Die Ursprünge des Prinzips entstanden Ende der 1980er Jahren (ANDERSON et al., 1987). Inzwischen existieren verschiedene weiter entwickelte Methoden. Eine detaillierte Darstellung des Prinzips der Überführung einer Molekülstruktur in einen SMILES findet sich in ECHA (2016b).

Stoffdatenbanken im Internet bieten häufig einen SMILES für den gesuchten Stoff an, den man in die Eingabemaske der Modellierungstools übernehmen kann (vgl. Kapitel 4.2). Daneben gibt es auch frei verfügbare Tools und online Applikationen⁵ zur Erstellung eines SMILES, z.B. auf der Basis von Molekülzeichnungen. Da die Ableitung des SMILES-Strings an verschiedenen Stellen des Moleküls ansetzen kann und damit unterschiedliche Strings möglich sind (Tabelle 5), ist es empfehlenswert, zur Evaluierung der SMILES eines der zahlreichen im Internet angebotenen -oder in EPI Suite implementierten- Chemie-Zeichentools zu nutzen, welche bei Eingabe eines SMILES eine Strukturformelzeichnung ausgeben.

⁵ z.B. SMILES Creator - <https://cactus.nci.nih.gov/translate>, zuletzt aufgerufen 11.07.2016

Tabelle 5: SMILES zu Diclofenac und Triclocarban aus verschiedenen Datenbanken; mittels EPI Suite optisch auf Korrektheit überprüft (+ = korrekt, - = fehlerhaft)

Datenbank	Diclofenac SMILES	Überprüft (EPI Suite)
Chemicalize	<chem>OC(=O)CC1=CC=CC=C1NC1=C(Cl)C=CC=C1Cl</chem>	+
ChemID	<chem>c1ccc(c(c1)CC(=O)O)Nc2c(cccc2Cl)Cl</chem>	+
Chemspider	<chem>OC(=O)CC1=CC=CC=C1NC1=C(Cl)C=CC=C1Cl</chem>	+
Drugbank	<chem>C1=CC=C(C(=C1)CC(=O)O)NC2=C(C=CC=C2Cl)Cl</chem>	+
PubChem	<chem>OC(=O)CC1=CC=CC=C1NC1=C(Cl)C=CC=C1Cl</chem>	+
t3db	<chem>c1ccc(c(c1)CC(=O)O)Nc2c(cccc2Cl)Cl</chem>	+
	Triclocarban SMILES	
Chemicalize	<chem>ClC1=CC=C(NC(=O)NC2=CC(Cl)=C(Cl)C=C2)C=C1</chem>	+
ChemID	<chem>c1cc(ccc1NC(=O)Nc2ccc(c(c2)Cl)Cl)Cl</chem>	+
Chemspider	<chem>c1cc(ccc1N/C(=N/c2ccc(c(c2)Cl)Cl)/O)Cl</chem>	-
Drugbank	nicht verfügbar	
PubChem	<chem>C1=CC(=CC=C1NC(=O)NC2=CC(=C(C=C2)Cl)Cl)Cl</chem>	+
t3db	nicht verfügbar	

A**B****Abbildung 3:** Darstellung von zwei angebotenen SMILES für Triclocarban als Molekülzeichnung (Tabelle 5); A: korrekter SMILES aus Chemicalize; B: fehlerhafter SMILES aus der Chemspider Datenbank, bei dem die Position eines Wasserstoffatoms verschoben ist

Da die Eingabe der SMILES in die Modellierungstools ein essentieller Schritt für den weiteren Ablauf ist, können selbst kleine Fehler im Code das Ergebnis massiv beeinflussen. Daher wurde für die für diese Studie ausgewählten Spurenstoffen überprüft, ob die Stoffdatenbanken aus Kapitel 4.2, korrekte SMILES angeben. Im Einzelnen waren dies Chemicalize, Chemspider, Drugbank, T3DB, PubChem und TOXNET (ChemID). Als Eingabeparameter

wurde die CAS-Nummer der jeweiligen Stoffe verwendet. Die SMILES wurden anschließend mit Hilfe des in EPI Suite integrierten chemischen Zeichentools als Strukturformel kontrolliert.

Die SMILES aus den Datenbanken waren überwiegend korrekt, auch unterschiedliche Zeichenabfolgen führten zum selben Molekül (vgl. Tabelle 5 „Diclofenac“). Bei der Datenbank Chemspider wurden für die Stoffe Triclocarban und Lamotrigin und bei T3DB für das Arzneimittel Lamotrigin fehlerhafte SMILES gefunden (vgl. Abbildung 3), die bei Eingabe in ein Modellierungstool zu abweichenden Bewertungsergebnissen führen. Daher werden für die Recherche von SMILES die Datenbanken PubChem, Chemicalize und ChemID empfohlen.

5.3 Verwendete Tools

Nach online Recherchen und Durchsicht der Fachliteratur wurden verschiedene Modellierungstools ausgewählt, welche zum einen kostenfrei verfügbar sind und zum anderen die gewünschten Stoffeigenschaften ($\log K_{OW}$, Biokonzentrationsfaktor und die ökotoxikologischen Kennzahlen EC_{50} und LC_{50}) modellieren können. Bei den ökotoxikologischen Endpunkten wurde vor allem Wert auf die drei tropischen Ebenen Alge, Daphnie und Fisch gelegt, da diese zur Risikobewertung, bzw. PNEC Ableitung (EU, 2011) verwendet werden. Aufgrund der Tatsache, dass EPI Suite als einziges getestetes Tool ein Modell für Algen enthält (ChemProp enthält ein Spezialmodell), wurden im weiteren Verlauf dieser Studie nur exemplarisch Fisch- und Daphnien-Endpunkte mit experimentellen Werten der ausgewählten Spurenstoffe verglichen (Kapitel 5.4). Insgesamt wurden die jeweils zum Studienzeitpunkt aktuellsten Softwareversionen von fünf Modellierungstools einer Prüfung unterzogen. Innerhalb der Tools gibt es teilweise mehrere Einzelmodelle, welche dieselbe Stoffeigenschaft vorhersagen, worauf in dieser Studie nicht im Detail eingegangen wird. Eine genauere Funktionsweise der Einzelmodelle ist in den entsprechenden Anleitungen nachzulesen. Im Folgenden werden die einzelnen Tools kurz vorgestellt.

5.3.1 EPI Suite und ECOSAR

Das Modellierungstool EPI Suite⁶ wurde von der US EPA entwickelt (vgl. Kapitel 5.1.3). Es ist eines der am längsten etablierten Modellierungstools und enthält zahlreiche Untermodule, welche verschiedene Endpunkte und Kennzahlen modellieren können. Die Untermodule können im Einzelfall auch noch mehrere Einzelmodelle enthalten. Zur Prüfung des Modellierungstools wurde die Version 4.11 (2012) von EPI Suite verwendet. Die für die vorliegende Studie relevanten Module sind KOWWIN, BCFBAF und ECOSAR. ECOSAR ist als erweiterte eigenständige Software verfügbar und wurde in dieser Form verwendet (Version 1.11, 2012), da die in EPI Suite integrierte Version keine experimentellen Ergebnisse in den Reports ausgibt.

⁶ US EPA. [2012]. Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v 4.11. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Die Ergebnisse aus dem Modul KOWWIN, welches der Vorhersage von $\log K_{OW}$ Werten dient, werden in Kapitel 5.4.1 behandelt. Über das Modul BCFBAF kann der Biokonzentrationsfaktor (BCF) eines Einzelstoffs ermittelt werden (Abbildung 4 unten). Dieser wird auf Grundlage eines mit KOWWIN modellierten $\log K_{OW}$ Werts abgeleitet. Es gibt im BCFBAF Modul keine Evaluation der Vorhersagequalität. Die Eingabe des gesuchten Stoffs erfolgt über den SMILES, eine CAS-Nummer oder den Chemikaliennamen (vgl. Abbildung 4 für EPI Suite, dies Nutzeroberfläche von ECOSAR ist ähnlich aufgebaut). Die eingegebenen Moleküle können über ein Visualisierungsmodul optisch überprüft werden und die Modellierungsergebnisse als doc oder txt-Datei gespeichert werden.

EPI Suite - Welcome Screen

File Edit Functions Batch Mode Show Structure Output Fugacity STP Help

PhysProp Previous Get User Save User Search CAS Calculate Clear Input Fields

Draw

Input CAS #: 059729-33-8

Input Smiles: c12c(ccc(C)(C)(c3ccc(F)cc3)OCc1cc(C#N)cc2

Input Chem Name: Name Lookup

Henry LC: atm-m³/mole Water Solubility: mg/L

Melting Point: Celsius Vapor Pressure: mm Hg

Boiling Point: Celsius Log Kow:

River Lake

Water Depth: 1 1 meters

Wind Velocity: 5 0.5 meters/sec

Current Velocity: 1 0.05 meters/sec

Molecular Weight: 324.40

Mol. For: C20 H21 F1 N2 O1

Click here for file save/print options

Results Window

Chemical Structure:

All Results KOWWIN MPBPVP Water Solubility ECOSAR HENRYWIN KOAWIN BIOWIN BioHCwin AEROWIN ADPWIN KOCWIN HYDROWIN BCFBAF Volatilization STF

Log BCF from regression-based method: 2.136 (BCF = 136.8 L/kg wet-wt)

Log Biotransformation Half-Life (HL): -0.1604 (HL = 0.6913 days)

Log BCF Arnot-Gobas method (upper trophic): 2.288 (BCF = 194.3)

Log BAF Arnot-Gobas method (upper trophic): 2.289 (BAF = 194.3)

Log Kow used: 3.74 (estimated)

Abbildung 4: EPI Suite Nutzeroberfläche am Beispiel Citalopram; oben: Eingabezeilen, in das der SMILES oder ähnliches eingegeben werden kann; unten: Ergebnisse der einzelnen Untermodelle (links aufgeführt) am Beispiel des BCFBAF Moduls

ECOSAR enthält Modelle zur Vorhersage ökotoxikologischer Kennzahlen aus Standardtests mit Algen, Daphnien und Fischen. Für Algen wird ein Wert über 96 h modelliert. Der in OECD 201 (2006) standardisierte Algentest wird über 72 Stunden durchgeführt. Ein ECHA Dokument bestätigt jedoch neben 72 h Werten auch die Verwendung von 96 h Werten für die Bewertung von Stoffen, da sich die Algen für diesen gesamten Zeitraum in der exponentiellen Wachstumsphase befinden (ECHA, 2016a). Da ECOSAR, wie weiter oben beschrieben, das einzige Tool mit einem Algenmodell ist, wurde das Modell diesbezüglich keiner weiteren Prüfung unterzogen.

```

SMILES : c12C(CCCN(C)C)(c3ccc(F)cc3)OCc1cc(C(=N))cc2
CHEM   :
CAS Num: 059729-33-8
ChemID1:
MOL FOR: C20 H21 F1 N2 O1
MOL WT : 324.40
Log Kow: 3.742      (EPISuite Kowwin v1.68 Estimate)
Log Kow:             (User Entered)
Log Kow:             (PhysProp DB exp value - for comparison only)
Melt Pt:             (User Entered for Wat Sol estimate)
Melt Pt:             (deg C, PhysProp DB exp value for Wat Sol estimate)
Wat Sol: 31.09      (mg/L, EPISuite WSKowwin v1.43 Estimate)
Wat Sol:             (User Entered)
Wat Sol:             (PhysProp DB exp value)

```

Values used to Generate ECOSAR Profile

```

Log Kow: 3.742      (EPISuite Kowwin v1.68 Estimate)
Wat Sol: 31.09      (mg/L, EPISuite WSKowwin v1.43 Estimate)

```

Available Measured Data from ECOSAR Training Set

No Data Available

ECOSAR v1.1 Class-specific Estimations

Aliphatic Amines

ECOSAR Class	Organism	Duration	End Pt	Predicted mg/L (ppm)
Aliphatic Amines	: Fish	96-hr	LC50	4.467
Aliphatic Amines	: Daphnid	48-hr	LC50	0.652
Aliphatic Amines	: Green Algae	96-hr	EC50	0.360
Aliphatic Amines	: Fish		ChU	0.140
Aliphatic Amines	: Daphnid		ChU	0.065
Aliphatic Amines	: Green Algae		ChU	0.138
=====				
Neutral Organic SAR (Baseline Toxicity)	: Fish	96-hr	LC50	7.263
	: Daphnid	48-hr	LC50	4.844
	: Green Algae	96-hr	EC50	7.016
	: Fish		ChU	0.858
	: Daphnid		ChU	0.739
	: Green Algae		ChU	2.629

Abbildung 5: Auszug aus dem ECOSAR Report für Citalopram; oben: Stoffinformationen und log K_{OW} Vorhersagen, Wat Sol = Wasserlöslichkeit; unten: Ergebnisse für die einzelnen Modelle und Endpunkte; für Citalopram wurde die Stoffklasse „Aliphatic Amines“ identifiziert, darunter folgen die Angaben für die Klasse der „Basistoxizität“

In ECOSAR werden sowohl akute als auch chronische Wirkparameter modelliert, wobei sich letztere für den Einsatz in der Stoffpriorisierung nicht eignen, da sie oft mit einem Faktor aus den jeweiligen akuten Werten abgeleitet werden. In dieser Studie werden auch diese Werte nicht weiter betrachtet, da keines der anderen Tools chronische Werte vorhersagen konnte. Für manche Stoffgruppen gibt ECOSAR zusätzliche Toxizitätskennzahlen zu anderen Organismen (z.B. Salzwasserorganismen) aus, falls ein entsprechendes Modell implementiert worden ist. Bei ECOSAR handelt es sich um ein rein QSAR-basiertes Tool. Es beinhaltet spezifische Einzelmodelle für über 120 verschiedene Stoffklassen, welche allerdings teilweise nur auf einem kleinen Trainingsdatensatz basieren. Die Datenlage des verwendeten QSAR-Modells ist vor der Verwendung immer vom Nutzer zu überprüfen. Weiterhin werden abgefragte Stoffe häufig mehreren Einzelmodellen (Stoffklassen) gleichzeitig zugeordnet, so dass eine endgültige Eingruppierung über eine Experteneinschätzung notwendig ist (Abbildung 5).

Bei EPI Suite und ECOSAR sind die umfangreichen Gesamtdatensätze und die große Anzahl stoffklassenspezifischer QSAR-Modelle positiv hervorzuheben (vgl. Abbildung 5). Literaturwerte zu Daten aus dem Trainingsdatensatz werden, wenn vorhanden, in der Report-Datei mit angezeigt. Über die zulässigen ADs der Modelle geben die Anleitungen zu den einzelnen Untermodulen Auskunft. So wird bei ECOSAR beispielsweise eine Höchstgrenze für den log K_{OW} Wert angegeben, unterhalb derer die Vorhersagen gültig ist. Ein negativer Aspekt an EPI Suite und ECOSAR ist, dass es in den Programmen keine ausführliche Eigenevaluation der ausgegebenen Werte gibt. Der Nutzer kann lediglich die Eingruppierung in die Stoffklasse und den der Klasse zugrundeliegenden Datensatz überprüfen. Eine weiterführende Analyse der ECOSAR Software ist bei *Austin et al.* (2015) nachzulesen.

5.3.2 TEST

Das Toxicity Estimation Tool (TEST, Version 4.1, 2012) wurde wie EPI Suite ebenfalls von der US EPA entwickelt⁷. Das Tool legt im Gegensatz zu EPI Suite einen größeren Fokus auf komplexere Modellierungsalgorithmen und beinhaltet sowohl mehrere sich methodisch unterscheidende QSAR Ansätze als auch eine Vielzahl an molekularen Deskriptoren. Für die vorliegende Studie wurden die Modelle für die Fisch- und Daphnientoxizität sowie für den Biokonzentrationsfaktor herangezogen. Darüber hinaus bietet TEST Einzelmodelle zu anderen Toxizitätsendpunkten (z.B. Mutagenität) und verschiedenen physikalisch-chemischen Parametern an.

Die Stoffeingabe erfolgt bei TEST über einen SMILES oder eine Strukturinformationsdatei (z.B. eine mol-Datei, welche Informationen über den Aufbau eines chemischen Moleküls enthält). Die Eingabe der SMILES kann über eine Visualisierung des Moleküls geprüft werden. Zusätzlich kann der Nutzer auch mit dem eingebetteten chemischen Zeichentool ein Molekül konstruieren und anschließend für die Modellierung verwenden. Es besteht die Möglichkeit, für den jeweils gewünschten ökotoxikologischen Endpunkt verschiedene Modellierungsmethoden auszuwählen. Für die vorliegende Studie wurde die „Consensus“-Methode ausgewählt, in der eine Art Mittelwert aus mehreren Voraussagen errechnet wird. Die Auswahl und Verwendung anderer Modellmethoden ist nur für fortgeschrittene Nutzer empfohlen, da detaillierte Kenntnisse der Funktionsweisen notwendig sind. Die Ergebnisse werden im HTML Format ausgegeben (Abbildung 6). Zusätzlich zu den Ergebnissen der Modellierung werden experimentelle Daten aus dem Trainingsdatensatz für den gesuchten Stoff angezeigt. Es werden sowohl Validitätskriterien als auch die ähnlichsten Moleküle im Datensatz mit ihren dazugehörigen Werten angezeigt. Die Ähnlichkeiten werden anhand verschiedener molekularer Deskriptoren berechnet und mit einem Ähnlichkeitskoeffizienten zwischen 0 und 1 angegeben, wobei 1 für hundertprozentige Übereinstimmung steht. Zur umfassenden Interpretation dieser zusätzlichen Angaben sind allerdings vertiefte Kenntnisse notwendig.

⁷ US EPA. [2012]. Toxicity Estimation Software Tool (TEST) for Microsoft® Windows, v 4.1. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Predicted Fathead minnow LC₅₀ (96 hr) for C20H21N2OF_1469083452647 from Consensus method

Prediction results

Endpoint	Experimental value	Predicted value
Fathead minnow LC ₅₀ (96 hr) -Log10(mol/L)	N/A	5,43
Fathead minnow LC ₅₀ (96 hr) mg/L	N/A	1,20

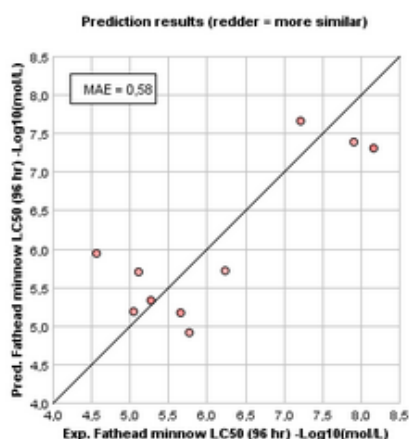
1

Individual Predictions		Test chemical 
Method	Predicted value -Log10(mol/L)	
Hierarchical clustering	4,32	
Single model	4,32	
Group contribution	5,11	
FDA	N/A	
Nearest neighbor	7,97	

2

[Descriptor values for test chemical](#)**Predictions for the test chemical and for the most similar chemicals in the external test set**

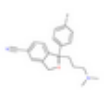
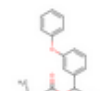
If *similar* test set chemicals were predicted well relative to the entire test set, one has greater confidence in the predicted value.



Test set chemicals	MAE*
Entire set	0,55
Similarity coefficient ≥ 0.5	0,58

*Mean absolute error in -Log10(mol/L)

3

CAS	Structure	Similarity Coefficient	Experimental value -Log10(mol/L)	Predicted value -Log10(mol/L)
C20H21N2OF_1469083452647 (test chemical)			N/A	5,43
39515-41-8		0,73	8,17	7,32

4

Abbildung 6: TEST Ergebnisprotokoll am Beispiel Citalopram und dem LC₅₀ für Fische; 1: Ergebnis aus dem Consensus Modell; 2: Tabelle mit den Einzelergebnissen der verschiedenen Modelle; 3: Ergebnisevaluation bestehend aus Diagramm zum Vergleich mit den ähnlichsten Stoffen aus dem Trainingsdatensatz (Ähnlichkeitskoeffizienten); 4: Tabelle bestehend aus Darstellungen und Werten der ähnlichsten Stoffe aus dem Trainingsdatensatz.

5.3.3 VEGA

Die VEGA Plattform (Version 1.1.1, 2015) fasst in übersichtlicher Form verschiedene QSAR- und read-across Modelle in einer einfach zu bedienenden Form zusammen⁸. Das Programm wurde im Rahmen eines EU Projektes vom Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri Milano in Italien entwickelt. Zur Benutzung des Tools werden SMILES oder Strukturinformationsdateien in das Interface eingefügt. Es gibt zur Überprüfung der SMILES nur eine Moleküldarstellung mit einer geringen Auflösung, was insbesondere bei längeren Codes und verzweigten Molekülen dazu führen kann, dass fehlerhafte SMILES vom Nutzer unbemerkt bleiben.

Mit VEGA kann der Nutzer verschiedene Endpunkten und Parameter aus den Bereichen Toxizität, Ökotoxizität, Umweltverhalten und physikalisch-chemische Eigenschaften vorher-sagen. VEGA hat hierfür verschiedene Algorithmen aus anderen Tools (z.B. EPI Suite und TEST) integriert, welche innerhalb VEGA weiterentwickelt wurden. Zusätzlich gibt es auch noch selbstentwickelte Modelle. Zu den einzelnen Modellen können umfassende Informationen abrufen werden und die können die einzelnen Trainingsdatensätze eingesehen werden. Hieraus ergibt sich für den Nutzer von VEGA ein hohes Maß an Transparenz. Für die vorliegende Studie sind die Module zur Daphnien- und Fischtoxizität sowie zu BCF und log K_{OW} relevant. Für diese Endpunkte bzw. Parameter gibt es in VEGA jeweils mehrere Einzelmodelle auf der Basis von QSAR und read-across.

Für den Ergebnisreport können zwei Formate ausgewählt werden (CSV und PDF). In dem Report werden die Ergebnisse der ausgewählten Modelle ausführlich erläutert und mit experimentellen Werten aus den Trainingsdatensätzen ergänzt. Bei ökotoxikologischen Endpunkten wird mit einem Ampelsystem die Relevanz der Voraussage von „schwach toxisch“ (= grün) bis „hoch toxisch“ (= rot) gekennzeichnet (Abbildung 7). Zudem gibt es für jeden Endpunkt/Parameter ein Validierungssystem, welches die Voraussagequalität der jeweiligen Modellvorhersage in drei Kategorien von „nicht verlässlich“ (= 1 Stern) bis „solide“ (= 3 Sterne) bewertet. Zu dieser Einstufung gibt es im Report eine detaillierte Erläuterung, anhand derer fortgeschrittene Nutzer die Vorhersage selbst überprüfen können. Bei den BCF Modellen bietet VEGA eine besonders umfassende Auswertung. Dem Nutzer wird angezeigt, ob die Voraussagen in der Nähe der REACH Kriterien liegen ($\geq \log K_{OW} 3,3$ für bioakkumulativ; bzw. $\geq \log K_{OW} 3,7$ für hoch bioakkumulativ; ECHA, 2014). Zudem werden die Einordnung des vorausgesagten Wertes im Trainingsdatensatz des Modells (Punktwolke) und der vorhergesagte Wert in Relation zu experimentell bestimmten Werten der ähnlichsten Stoffe graphisch dargestellt (Abbildung 8). Mit diesen Angaben kann der Nutzer die Vorhersagen des Modells selbst evaluieren.

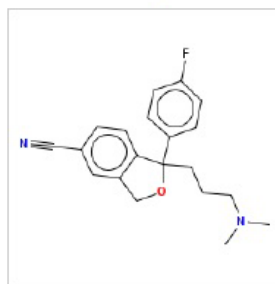
Zusammenfassend eignet sich VEGA besonders für unerfahrenere Nutzer, da die Einstufungen meist konservativ angelegt sind. Für erfahrenere Nutzer bietet der Ergebnisreport die Möglichkeit, die Ergebnisse der Modelle selbst zu evaluieren. In VEGA werden für zahlreiche Endpunkte mehrere Modelle mit unterschiedlichen Trainingsdatensätzen und Algorithmen angeboten, die zur gegenseitigen Validierung genutzt werden können.

⁸ <http://vega-qsar.eu>, zuletzt aufgerufen am 20.06.2016

1. Prediction Summary



Prediction for compound Molecule 0



Prediction: Reliability:

Prediction is 2.92 mg/L, but the result may be not reliable. A check of the information given in the following section should be done, paying particular attention to the following issues:

- only moderately similar compounds with known experimental value in the training set have been found
- similar molecules found in the training set have experimental values that disagree with the predicted value

Compound: Molecule 0

Compound SMILES: N#Cc1ccc3c(c1)COC3(c2ccc(F)cc2)CCCN(C)C

Experimental value [-log(mol/l)]: -

Predicted toxicity [-log(mol/l)]: 5.04

Predicted toxicity [mg/l]: 2.92

Molecular Weight: 323.46

Experimental value [mg/l]: -

Reliability: the predicted compound is outside the Applicability Domain of the model

Remarks:

none

3.2 Applicability Domain:
Measured Applicability Domain Scores

Global AD Index

AD index = 0.7

Explanation: the predicted compound is outside the Applicability Domain of the model.



Similar molecules with known experimental value

Similarity index = 0.777

Explanation: only moderately similar compounds with known experimental value in the training set have been found.



Accuracy of prediction for similar molecules

Accuracy index = 0.479

Explanation: accuracy of prediction for similar molecules found in the training set is good.



Concordance for similar molecules

Concordance index = 1.645

Explanation: similar molecules found in the training set have experimental values that disagree with the predicted value.



Maximum error of prediction among similar molecules

Max. error index = 0.507

Explanation: the maximum error in prediction of similar molecules found in the training set has a low value, considering the experimental variability.



Model's descriptors range check

Descriptors range check = True

Explanation: descriptors for this compound have values inside the descriptor range of the compounds of the training set.



Atom Centered Fragments similarity check

ACF index = 1

Explanation: all atom centered fragment of the compound have been found in the compounds of the training set.

Symbols explanation:



The feature has a good assessment, model is reliable regarding this aspect.



The feature has a non optimal assessment, this aspect should be reviewed by an expert.



The feature has a bad assessment, model is not reliable regarding this aspect.

Abbildung 7: VEGA Ergebnisprotokoll am Beispiel Citalopram; links: Auszug aus dem Ergebnisreport auf der die Vorhersage anhand der Ampel- und des Sternesysteme zusammen mit einem Text zur Erläuterung der Ergebnisvalidierung abgebildet ist, rechts: zugehörige Angaben zur Einhaltung bzw. Nicht-Einhaltung von AD-Parametern der Vorhersage.

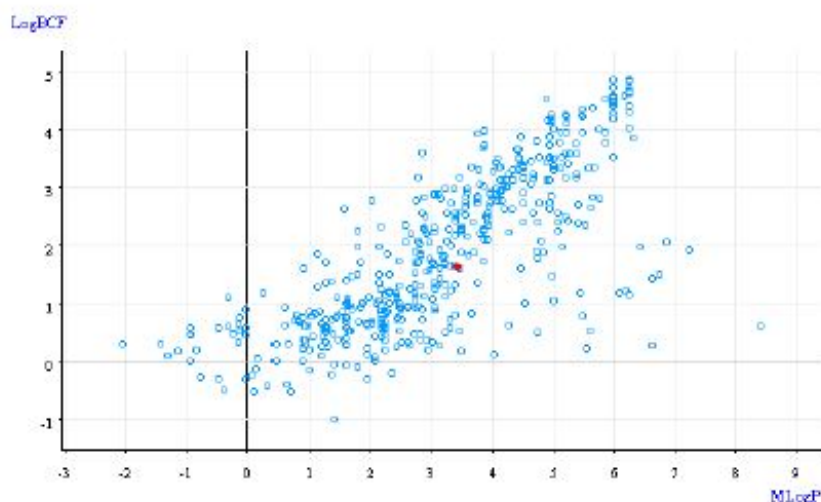
4.2 Reasoning: Analysis of Molecular Descriptors



Descriptor name: MLogP

Description: LogP is directly correlated to the logBCF value.

Following, a scatterplot of MLogP against response values; experimental values are reported for the training set, predicted value for the studied compound. Light blue dots represent values of compounds from training set, red dot is the value of the studied compound.



Following, a scatterplot of MLogP against response values only for 3 most similar compounds in the training set. Red dot is the value of the studied compound, black outlined circles represents experimental values of compounds from training set, black dots represents predicted value of the same compound; the size of the circle is proportional to the similarity to the studied compound.

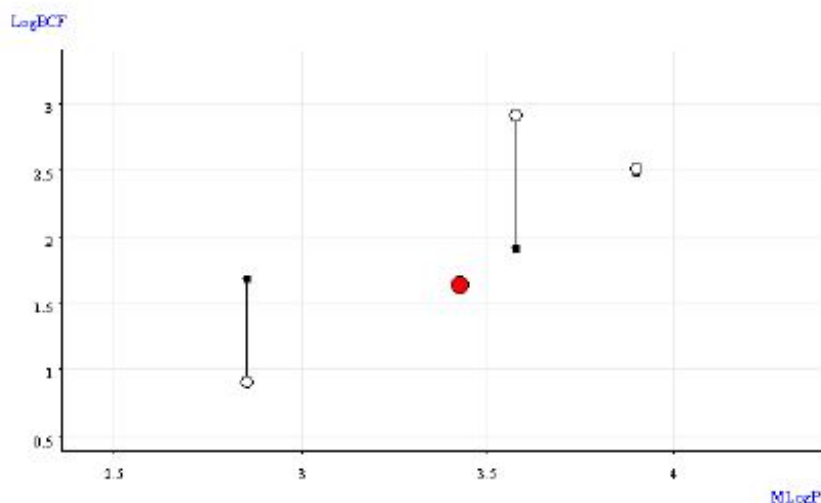


Abbildung 8: Ergebnisreport eines log BCF Modells aus VEGA am Beispiel Citalopram; oben: Einordnung des vorausgesagten Werts (rot) im Trainingsdatensatz des Modells (Punktwolke); unten: Einordnung des vorhergesagten Werts (rot) zu den experimentell bestimmten Werten der drei ähnlichsten Stoffen (weiß ausgefüllte Kreise) und den für diese Stoffe vorhergesagten log BCF Werte (schwarze Punkte).

5.3.4 ToxRead

ToxRead (Version 0.9 BETA; GINI et al., 2014) ist ein read-across basiertes Tool, welches, wie auch VEGA, vom Mario Negri Institut entwickelt wurde. Es bietet je ein Modell für die beiden Endpunkte Mutagenität und BCF. Die Eingabe von zu modellierenden Stoffen erfolgt mittels SMILES. Der Nutzer kann wählen, wie viele Vergleichsmoleküle (bis zu sechs) aus dem Trainingsdatensatz in die Modellierung einbezogen werden sollen. Daraus wird von der Software eine read-across Vorhersage erstellt und als Diagramm ausgegeben (Abbildung 9), das durch den Nutzer interpretiert werden muss. Als Interpretationshilfe werden umfangreiche Informationen zur möglichen Einordnung des gesuchten Stoffs und der BCF Ableitung bereitgestellt, ein definierter BCF Wert wird jedoch nicht ausgegeben. Aus diesem Grund eignet sich das Tool ausschließlich zur Validierung der Ergebnisse anderer Modelle, die durch die zahlreichen Detailinformationen in ToxRead aber sinnvoll ergänzt werden können.

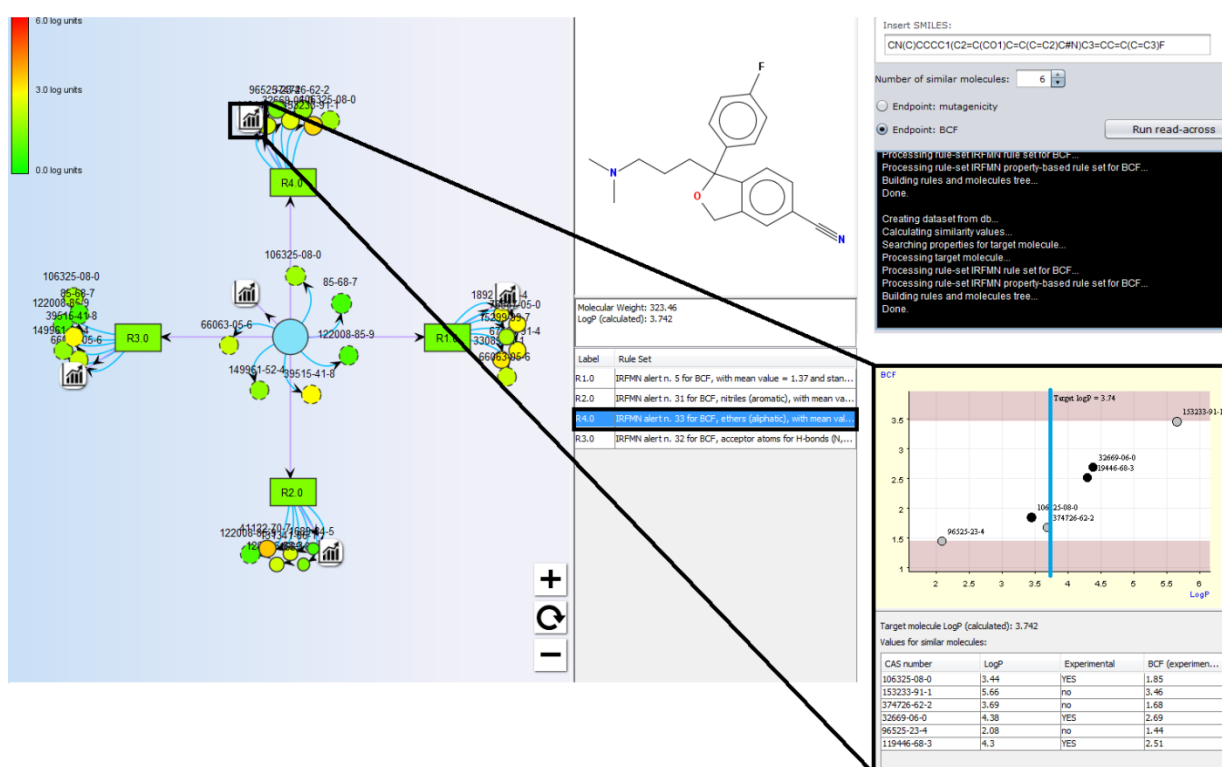


Abbildung 9: ToxRead Nutzeroberfläche am Beispiel Citalopram; Oben rechts: Eingabefenster, in das der SMILES eingegeben und in dem die Anzahl der Vergleichsstoffe bzw. der Endpunkt ausgewählt wird; Links: Ergebnisdiagramm mit dem gesuchten Stoff im Zentrum und den 6 ähnlichsten Stoffen (Kreise) aus dem Trainingsdatensatz rundherum angeordnet, die vier Gruppierungen, die kreuzweise angeordnet sind, zeigen verschiedene vorgeschlagene Einstufungen, aus denen der Nutzer wählen kann (in diesem Fall die obere); Unten rechts: Fenster für den BCF, die sechs ähnlichsten Stoffe sind mit ihrem BCF gegen den log K_{OW} aufgetragen und der Zielbereich des gesuchten Stoffs ist als blaue Linie markiert. Es werden keine Einzelwerte für den BCF ausgegeben, der Vergleich mit den ähnlichsten Molekülen ermöglicht aber eine Zuordnung zu einem BCF-Bereich.

5.3.5 ChemProp

ChemProp⁹ wurde am Helmholtz Zentrum für Umweltforschung (UFZ) in Leipzig entwickelt. Dadurch, dass eine Version nach einem bestimmten Zeitraum zwingend aktualisiert werden muss, ist die Verwendung der jeweils neuesten Software-Version gewährleistet. ChemProp umfasst verschiedene QSAR, read-across und Klassifikationsmodelle sowie weitere Modellierungsansätze. Klassifikationsmodelle werden auch Profiler genannt und durchsuchen im Wesentlichen die Molekülstruktur eines Stoffs nach bestimmten Strukturen (sogenannten structural alerts). Diese structural alerts stehen mit einem speziellen Wirkungspfad in Verbindung und geben dadurch Hinweise auf eine deutlich erhöhte toxische Wirkung gegenüber der Basistoxizität. Weiterhin können mit den in ChemProp integrierten QSAR- und read-across Modellen zahlreiche Endpunkte zum Umweltverhalten des gesuchten Stoffs vorhergesagt und seine toxikologischen Wirkung auf verschiedene Organismen modelliert werden.

Für die Eingabe in ChemProp können unterschiedliche Stoffkennzeichnungen oder Strukturinformationsdateien genutzt werden (SMILES, CAS-Nr., Stoffname, .mol-Dateien etc.). ChemProp ist mit der OSIRIS Datenbank, einer vom UFZ regelmäßig gepflegten Stoffdatenbank, verknüpft und kann die dort hinterlegten Stoffparameter abrufen und zur Stoffidentifikation nutzen. Die in ChemProp implementierte umfangreiche Modellauswahl besteht zum Teil aus am UFZ entwickelten Modellen, teilweise wurden aber auch Algorithmen aus anderen Tools implementiert. Zu den vom UFZ entwickelten Modellen sind manchmal keine detaillierten Informationen verfügbar, da diese noch nicht abschließend validiert und veröffentlicht worden sind. Da es sich dabei um Modelle handelt, die analog zu schon veröffentlichten Modellen ökotoxikologische Kennzahlen für weitere Organismen beschreiben (Schüürmann et al., 2011; UFZ, 2015), wird empfohlen die noch nicht abschließend veröffentlichte Modelle als zusätzlichen Erkenntnisgewinn zu nutzen. Für die aktuelle Studie wurden die Modelle BCF für Fische, log K_{OW} Wert und Toxizitätskennzahlen für Daphnien und Fische verwendet. Die Ergebnisse aus der log K_{OW} Modellierungen werden in Kapitel 5.4.1 behandelt.

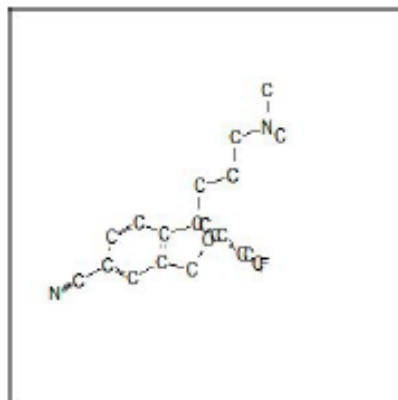
ChemProp erzeugt einen gemeinsamen Ergebnisreport mit den Ergebnissen aller Modelle (Abbildung 10). Dieser kann in verschiedenen Formaten gespeichert werden (u.a. PDF). Er liefert über die Ergebnisse der Modellierung hinaus Informationen zu den verwendeten Modellen wie beispielsweise Informationen zu den Algorithmen sowie Anwendungs- und Gültigkeitsbereichen. Der Umfang der Eigenevaluation der Vorhersagen variiert zwischen den verschiedenen Modellen stark. Bei vielen Modellen wird lediglich ein Hinweis ausgegeben, ob die Ergebnisse außerhalb, innerhalb oder im Randbereich der AD des Modells liegen. Bei vielen Modellen wird auch bei Nichterfüllen bestimmter Parameter bzw. außerhalb der AD ein Wert vorhergesagt. ChemProp besitzt als Verlässlichkeitsparameter für mehrere Modelle die vom UFZ entwickelte AD-Einstufung über Atom Centered Fragments (ACF) (KÜHNE et al., 2009). ACF ist ein molekularer Deskriptor, in dem der gesuchte Stoff zuerst nach definierten Regeln in Fragmente zerlegt wird. Die sich daraus ergebenden Fragmentverteilungen werden mit denen der Stoffe im Trainingsdatensatz abgeglichen. Kommen in dem zu modellierenden Molekül Fragmente vor, welche nicht im Trainingsdatensatz vorhanden sind, wird dieser als „out of range“ angezeigt (vgl. Abbildung 10). Dies stellt jedoch nicht zwangsläufig

⁹ UFZ Department of Ecological Chemistry 2015. ChemProp 6.3, <http://www.ufz.de/index.php?en=6738>

die Vorhersage in Frage. Als fortgeschrittener Nutzer kann man für die ACF AD eigene Einstellungen vornehmen.

Calculation Result

Name: CITALOPRAM
 RN: 59729-33-8
 Formula: $C_{20}H_{21}F N_2 O$



#	Result	Unit / range	Property description
1.1	6.63	mg/L	EC ₅₀ [<i>Daphnia magna</i>] from <i>K_{OW}</i> by von der Ohe et al.
1.2	3	3: Tox ≤ <i>S_w</i> (ok), 2: ≤0.5, 1: >0.5, 0: >1	Log EC ₅₀ – log <i>S_w</i> test
1.3	3	3 -1.75 ... 4.90 (ok), -2 <-1.75, 2 >4.90, -1 <-3.00, 1 >6.00	Log <i>K_{OW}</i> range code
1.4	2	3 46 ... 249 (ok), -2 <46, 2 >249, -1 <20, 1 >350	Molar weight range code
1.5	0	3=in, 2=border ins, 1=border out, 0=out	Von der Ohe et al. (narcosis) Chemical domain
2.1	2.81	mg/L	EC ₅₀ [<i>Daphnia magna</i>] from <i>K_{OW}</i> by Verhaar et al.
2.2	3	3: Tox ≤ <i>S_w</i> (ok), 2: ≤0.5, 1: >0.5, 0: >1	Log EC ₅₀ – log <i>S_w</i> test
3.1	n.a.	mg/L	LC ₅₀ [<i>Daphnia magna</i>] from read-across (Kühne et al., <i>K_{OW}</i> base)
3.2	n.a.	1=yes, 0=no	Excess toxicity [<i>Daphnia magna</i>] from read-across (Kühne et al., <i>K_{OW}</i> base)
3.3	n.a.	1=yes, 0=no	Screening level excess toxicity [<i>Daphnia magna</i>] from read-across (Kühne et al., <i>K_{OW}</i> base)
3.4	n.a.	3: Tox ≤ <i>S_w</i> (ok), 2: ≤0.5, 1: >0.5, 0: >1	Log LC ₅₀ – log <i>S_w</i> test
3.5	3	3 27 ... 1203 (ok), -2 <27, 2 >1203, -1 n.a., 1 >1250	Molar weight range code

Abbildung 10: ChemProp Ergebnisprotokoll am Beispiel Citalopram und dem Endpunkt EC₅₀ Daphnientoxizität; oben: Informationen und Strukturformel des modellierten Stoffs, unten: Ergebnisse der einzelnen Modelle und die Programm eigene Evaluation der Ergebnisse, z.B. Modell 1.1 „von der Ohe et al.“ gibt einen Wert von 6,63 mg/l an; das AD Kriterium 1.5 „Chemical Domain“ ist jedoch nicht erfüllt.

ChemProp richtet sich vor allem an Nutzer mit vertieftem Hintergrundwissen, welche die zahlreichen Einstellungs- und Editierfunktionen nutzen können. Die mitgelieferte Anleitung bietet hierfür Hilfestellungen bei der Einarbeitung. Deutliche Stärken von ChemProp sind unter anderem das oben erwähnte umfangreiche Angebot an verschiedenen Modellen und die zahlreichen Einstellungsmöglichkeiten. So gibt es die Möglichkeit, individuelle Profile für die Modellierung (Voreinstellungen und Programmabfolgen) abzuspeichern und bei der nächsten Anwendung wieder aufzurufen.

5.4 Ergebnisse der Datenmodellierung

5.4.1 log K_{OW}

Der Oktanol-Wasser Verteilungskoeffizient (K_{OW}) ist ein Maß für die Hydrophilität bzw. Hydrophobizität eines Stoffes und ermöglicht eine erste Einschätzung zum Verhalten des Stoffes in der aquatischen Umwelt. So werden lipophile Stoffe (hoher K_{OW}) tendenzielle stärker in Biota, vor allem im Fettgewebe, angereichert als hydrophile Stoffe. Auf der Basis des K_{OW} wird daher häufig näherungsweise der Biokonzentrationsfaktor eines Stoffes abgeschätzt. Der K_{OW} Verteilungskoeffizient wird in der Regel als logarithmierter Wert angegeben um große Werte zu vermeiden (log K_{OW} , alternativ auch: log P). Der Verteilungskoeffizient kann experimentell ermittelt¹⁰ oder modelliert werden. Die Modellierung wird aufgrund der relativ aufwändigen experimentellen Bestimmung inzwischen häufig eingesetzt und liefert aufgrund langjährig etablierter Verfahren in der Regel zuverlässige Ergebnisse. Die Modelle zur Ableitung von log K_{OW} Werten basieren häufig nicht auf QSAR und read-across Anwendungen, sondern auf anderen Modellierungsansätzen, auf die in dieser Studie jedoch nicht näher eingegangen wird.

Die angegebenen log K_{OW} Werte wurde bei folgenden Stoffdatenbanken geprüft (Kapitel 4.2): Chemicalize, Chemspider (Modellergebnisse von „ACD/Labs“), Drugbank/T3DB, PubChem, ChemID, PPDB und ECHA. Die Eingabe erfolgte über die CAS-Nummer des Stoffes. Die geprüften Datenbanken bieten häufig modellierte log K_{OW} Werte an, wobei die genauen Berechnungen und Algorithmen nicht nachvollzogen werden können. Die Quellen der teilweise angegebenen experimentellen log K_{OW} Werte konnten in Chemspider und ChemID nicht überprüft werden, so dass die Werte nicht validiert werden konnten. Auch bei PubChem und Drugbank waren die experimentellen Werte aufgrund mangelnder Quellenangaben nicht immer nachvollziehbar. Zusätzlich zu den Werten aus den online Datenbanken wurden die log K_{OW} Werte mittels der Modellierungstools EPI Suite („KOWWIN“), ChemProp (11 verschiedene integrierte Modelle) und VEGA („MEYLAN“, „MLogP“ & „ALogP“) ermittelt. Die Ergebnisse aus den Abfragen und Modellierungen wurden mit experimentell ermittelten Werten aus einer Datenbankabfrage (Vergleichswerte) verglichen, wobei nach Möglichkeit gut dokumentierte Vergleichswerte herangezogen wurden (Tabelle 6). Zusätzlich wurden noch experimentell ermittelte Werte aus dem EPI Suite Protokoll mit aufgenommen, sofern diese vorlagen. Die experimentell ermittelten log K_{OW} Werte schwankten für einen Stoff im Bereich

¹⁰ vgl.: OECD Guidelines for the Testing of Chemicals: Test No. 107 (1995), No. 117 (2004) und No. 123 (2006)

von ca. einer halben $\log K_{OW}$ Einheit. Es traten aber auch für einzelne Stoffe Abweichungen von mehr als einer $\log K_{OW}$ Einheit auf, deren Ursache nicht geklärt werden konnte. Für den Vergleich zwischen modellierten und experimentell ermittelten $\log K_{OW}$ Werten wurde als relevanter Unterschied eine Abweichung um mehr als eine $\log K_{OW}$ Einheit zum nächstgelegenen experimentellen Wert gewählt. Aufgrund der erheblichen Schwankungen bei den experimentell ermittelten Werten konnten nur deutliche Ausreißer bei relativ eindeutiger Datenlage der Vergleichswerte identifiziert werden. Ein besonderes Augenmerk wurde auf Abweichungen nach unten (Unterschätzen des $\log K_{OW}$) gelegt, da dies bei der Priorisierung des Stoffes zu einer Unterschätzung des vom Stoff möglicherweise ausgehenden Risikos führen kann (vgl. Priorisierung der ausgewählten Spurenstoffe in Kapitel 6.3).

Die Modelle der Datenbanken liefern für die ausgewählten Spurenstoffe überwiegend $\log K_{OW}$ Werte im Bereich der Vergleichswerte (Tabelle 6), es gab jedoch auch Abweichungen. Bei Citalopram und Lamotrigin wurden durch Chemspider („ACD/Labs“) deutlich niedrigere Werte ermittelt als durch die anderen Datenbanken. Für den Duftstoff OTNE wurde nur von Chemicalize, Chemspider und PubChem ein $\log K_{OW}$ Wert ausgegeben, wobei die von PubChem und Chemicalize modellierten Werte um mehr als eine Einheit von den nur wenig streuenden Vergleichswerten abwichen. Chemicalize hingegen berechnete einen $\log K_{OW}$, welcher im Bereich der Vergleichswerte von OTNE lag. Die von EPI Suite modellierten $\log K_{OW}$ Werte lagen bei allen Stoffen im Bereich der Vergleichswerte ($\pm$ eine $\log K_{OW}$ Einheit). Das Tool liefert aufgrund des zugrundeliegenden umfangreichen Datensatzes der US EPA und der langjährigen Weiterentwicklung für $\log K_{OW}$ Modelle häufig belastbare Vorhersagen. Das Tool VEGA besitzt zusätzlich zu einer Berechnung des $\log K_{OW}$ durch drei verschiedene Modelle (Details siehe Dokumentation innerhalb der VEGA Software) und dem Vergleich mit Literaturwerten eine integrierte Eigenevaluation der Vorhersageergebnisse, welche die Erfüllung bestimmter Validitätskriterien überprüft (Kapitel 5.3.3). Für die hier getesteten Substanzen berechnete VEGA nur in wenigen Fällen Vorhersagen, die es selbst als verlässlich einstuft (Tabelle 6, Farbcodes). Die Vorhersagen, die als weniger verlässlich eingestuft wurden, unterschieden sich teilweise von den Vergleichswerten, jedoch nie mehr als eine $\log K_{OW}$ Einheit. Durch den Vergleich der durch die drei Modelle berechneten $\log K_{OW}$ Werte kann man die Streubreite der drei Modelle einfach abschätzen, wobei es ein Indiz ist, dass die $\log K_{OW}$ Werte belastbar sind, wenn alle drei Vorhersagen in der gleichen Größenordnung liegen. VEGA liefert valide $\log K_{OW}$ Werte für die Stoffpriorisierung, wenn die Vorhersagen durch das Tools selbst als verlässlich eingestuft sind. Auch Vorhersagen, bei denen nicht alle Validitätskriterien in VEGA erfüllt sind, können im Einzelfall zu belastbaren $\log K_{OW}$ Vorhersagen führen, zu dieser Bewertung ist aber eine Experteneinschätzung notwendig. Das ChemProp Tool bietet in der getesteten Version 6.3 elf verschiedene Modelle zur $\log K_{OW}$ Bestimmung. Zwei der Modelle bestehen aus Rankingansätzen, welche jeweils vier bzw. acht aus anderen Tools adaptierte Modelle nach gewissen Regeln sortieren und einen Wert ausgeben. Ein drittes Modell setzt ein read-across Verfahren ein, welches -nach nicht näher angegebenen Regeln- eine Vorhersage als unzulässig kennzeichnen kann und dann kein Ergebnis angibt. Für vier der ausgewählten Spurenstoffe wurde keine Vorhersage der $\log K_{OW}$ Werte ausgegeben, die $\log K_{OW}$ Werte der übrigen sechs Substanzen lagen im Bereich der Vergleichswerte.

Zusammenfassend wird empfohlen, dass für die Recherche des $\log K_{OW}$ möglichst mehrere Quellen herangezogen werden sollten, wobei validierten experimentell ermittelten Werten

der Vorzug vor modellierten Daten zu geben ist. Errechnen Tools, wie VEGA oder das ChemProp Modell „read-across“ log K_{OW} Werte, welche von den eigenen Filtern als verlässlich eingestuft werden, so können diese als belastbar verwendet werden. Bei heterogener Datenlage zu einem Stoff empfiehlt es sich, den höchsten ermittelten log K_{OW} Wert in der Stoffpriorisierung einzusetzen, um darauf basierend eine ‚worst case‘ Abschätzung durchzuführen. Die Stoffpriorisierungsschemen COMMPS und WRRL berücksichtigen den log K_{OW} jeweils nach Zuordnung zu log K_{OW} Bereichen (log K_{OW} kleiner 3; 3 bis 4, 4 bis 5 und größer >5 bei COMMPS und größer 4; 4,5 und 5 als Kriterien bei WRRL), so dass kleinere Differenzen bei log K_{OW} Werten an Bereichsgrenzen für die Priorisierung relevante Auswirkungen haben. Liegen die Werte in den Grenzbereichen zu den nächsten Einstufungsklassen der Priorisierungsschemen, sollten die möglichen Auswirkungen eines Bereichswechsels für das Priorisierungsergebnis geprüft werden.

Für die Stoffpriorisierung und Modellierung ist zu beachten, dass einige Stoffe einen ausgeprägten log D Verlauf aufweisen können. Dies ist ein Maß dafür, dass diese Stoffe je nach pH Wert aufgrund ihrer Ionisierbarkeit als unterschiedliche Spezies vorliegen können welche jeweils eine unterschiedliche Hydrophobizität aufweisen. Der log D ist ein pH-abhängiger log K_{OW} Wert. Der log K_{OW} Wert entspricht dabei dem höchsten log D Wert. Bei Biotests können Änderungen in relevanten pH-Bereichen jedoch eine deutliche Rolle spielen, da die Modelle im Allgemeinen auf dem log K_{OW} Wert eines Moleküls basieren und der Stoff unter den Bedingungen im Testsystem eine abweichende Hydrophobizität aufweisen kann. Die Datenbank Chemicalize (Kapitel 4.2) zeigt einen errechneten, pH-abhängigen log D Verlauf für eine Substanz an und kann so nützliche Informationen zur Ionisierbarkeit eines Stoffs liefern.

Tabelle 6: Zusammenstellung aller recherchierten log K_{OW} Werte (modelliert und experimentell ermittelt) aus den Stoffdatenbanken; rote Zahlen: keine verlässliche Quellenangabe; „-“: keine Angaben; farbig hinterlegte Kästchen beziehen sich auf die eigene Evaluation der Modellierungstools: Vorhersage als valide (grün) eingestuft, mit Einschränkungen verwendbar (gelb) oder nicht valide (rot) eingestuft

Modellierte Werte**log K_{OW}**

Datenbanken	Citalopram	Fluoxetin	Sertralin	Triclosan	Triclocarban	Diclofenac	Lamotrigin	Cypermethrin	Tefluthrin	OTNE
Chemicalize	3,76	4,17	5,15	4,98	4,93	4,26	1,93	5,44	5,51	4,20
Chemspider	2,51	4,09	4,81	5,17	5,66	4,06	0,72	6,27	5,78	5,28
Drugbank und T3DB	3,58	4,17	5,06	5,53	-	4,98	1,87	5,81	5,46	-
PubChem	3,20	4,00	4,80	5,00	5,30	4,40	1,40	6,00	5,40	3,60
ChemID	3,74	-	-	-	4,90	4,90	-	-	-	-
Tools										
EPI Suite („KOWWIN“)	3,74	4,65	5,29	4,66	4,9	4,02	0,99	6,38	7,19	5,18
VEGA („MEYLAN“)	3,74	4,65	5,80	5,50	4,90	4,02	1,85	5,35	6,16	5,18
VEGA („MLogP“)	3,42	4,15	5,15	3,84	4,39	3,99	2,38	3,91	5,87	3,86
VEGA („ALogP“)	3,72	4,03	5,00	5,12	4,52	4,35	2,43	5,41	5,67	4,00
ChemProp #1*	3,98	3,94	5,06	4,85	4,74	4,09	2,24	5,09	5,66	3,76
ChemProp #2*	4,95	3,52	5,25	4,91	5,14	4,41	1,61	5,42	5,96	3,65
ChemProp #3*	-	4,50	-	4,76	4,72	4,86	-	6,33	6,00	-
ChemProp #4	-	4,32	4,89	4,70	4,88	3,81	2,77	4,31	5,02	3,64
ChemProp #5	4,04	4,28	5,39	4,85	4,62	3,97	-	5,52	6,06	3,75
ChemProp #6	4,95	3,52	5,25	4,91	5,14	4,41	1,61	5,42	5,96	3,65
ChemProp #7	3,81	4,92	4,93	4,96	4,35	3,90	2,48	5,07	5,47	3,29
ChemProp #8	-	3,88	-	5,41	4,39	4,24	-	-	5,14	3,54
ChemProp #9	3,26	3,63	4,70	4,95	4,32	4,16	2,35	5,12	5,59	4,00
ChemProp #10	4,92	4,94	5,29	4,80	5,35	4,59	1,93	6,27	7,05	4,40
ChemProp #11	4,07	4,78	5,57	5,27	3,91	4,61	0,98	5,78	7,13	4,29

Vorhersagequalität-Eigenevaluation der Modelle:

*=unpublished UFZ

schlecht

Randbereich/Eingeschränkt belastbar

belastbar

Experimentelle Werte**log K_{OW}**

	Citalopram	Fluoxetin	Sertralin	Triclosan	Triclocarban	Diclofenac	Lamotrigin	Cypermethrin	Tefluthrin	OTNE
ECHA	-	-	-	4,9/ 4,8/ 4,76	4,3/ 5,8/ 1,42	1,9 / 4,51	-	-	-	5,65
Chemspider	-	-	-	-	5,75	4,06	-0,19	-	-	-
Drugbank und T3DB	3,50	4,05	5,10	-	-	4,51	2,50	-	-	-
PubChem	-	4,05	-	4,76	-	4,51	2,50	6,60	6,40	-
ChemID	-	4,05	5,29	4,76	-	-	-	6,60	6,50	-
PPDB	-	-	-	-	-	-	-	5,30	6,40	-
EPI Suite	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Protokoll	-	4,05/ 3,82	-	4,76	-	-	2,57	6,6; 6,05; 6,06	6,50	-

5.4.2 Akuter Daphnien-Toxizitätstest (EC₅₀)

Die Modelle zur Vorhersage der akuten Daphnien-Toxizität eines Stoffs (EC₅₀ nach 48 h, OECD 202, 2004) wurden für den großen Wasserfloh (*Daphnia magna*) entwickelt. Die Anwendung der Modelle auf andere Daphnienarten (z.B. *Ceriodaphnia dubia*) ist ebenfalls zulässig, da die Sensitivitäten meistens gut korrelieren (ECHA, 2016a), im Einzelfall können verschiedene Arten aber unterschiedlich sensitiv reagieren. In Tabelle 7 sind die vorhergesagten Daphnien-Toxizitäten der Modelle dargestellt. Zum Abgleich sind experimentell ermittelte Werte für die jeweiligen Stoffe mit aufgelistet. Diese wurden aus den in Kapitel 4.3 beschriebenen Datenbanken und aus Fachveröffentlichungen zusammengestellt (siehe Quellenangaben Tabelle 7). Es wurden bevorzugt Werte von *Daphnia magna* verwendet (in Fettschrift), welche bei Bedarf um Daten von anderen Daphnienarten ergänzt wurden. Für Citalopram wurden die im Auftrag des LANUV erhobenen experimentellen Werte aufgeführt (siehe Anhang). Die Einzeldaten, welche eine Abweichung um mehr als den Faktor 10 vom nächstgelegenen experimentellen Wert aufweisen, sind in roter Schrift markiert. Zusätzlich wurde die Eigenevaluation der Modelle farblich kodiert dargestellt (rot für „unzuverlässig“, gelb für „eingeschränkt zuverlässig“ und grün für „zuverlässige Vorhersage“). Die Ergebnisevaluationen der einzelnen Modelle fallen jedoch in ihrem Umfang und in ihrer Transparenz sehr unterschiedlich aus. Daher dürfen die Validierungsergebnisse bei einem Modell für verschiedene Stoffe verglichen werden, jedoch nur sehr eingeschränkt zwischen Modellen. An dieser Stelle sei nochmals darauf hingewiesen, dass die meisten QSAR-Modelle (EPI Suite – „Baseline“, TEST, VEGA – „EPA“, „von der Ohe“ und „Verhaar“ aus ChemProp) die Basistoxizität eines Stoffes abschätzen (siehe Kapitel 5.1). Diese Modelle bilden nach der Erfahrung aus der vorliegenden Studie die akute Daphnientoxizität bei den Stoffen relativ genau ab, deren Toxizität auf der Basistoxizität beruht.

Für Fluoxetin, Sertralin, OTNE und Triclosan liegen alle modellierten Werte in einem validen Bereich, selbst jene Werte, welche von den Tools selbst als nur bedingt oder nicht valide eingestuft werden. Für den Arzneistoff Diclofenac kommt es bei drei Modellen zu einer deutlichen Überschätzung der Toxizität, d. h. die berechneten Effektkonzentrationen liegen niedriger als die experimentell ermittelten, obwohl der Stoff (soweit bekannt) über die Basistoxizität wirkt. Eine mögliche Erklärung für diese Fehleinschätzung liegt darin, dass Diclofenac, ähnlich wie Citalopram, ein ionisierbarer Stoff ist, welcher je nach pH-Wert des umgebenden wässrigen Mediums eine unterschiedliche Hydrophobizität besitzt (log D, Kapitel 5.4.1; SUNDARAM et al., 2015). Eine Gefährdungsabschätzung sollte daher grundsätzlich bei umweltrelevanten pH-Werten vorgenommen werden. Bei TCC unterschätzen zahlreiche Modelle die Toxizität, wobei die jeweilige Eigenevaluation diese Vorhersagen als nicht zuverlässig bzw. eingeschränkt zuverlässig, einstuft. Lediglich das in ChemProp eingebettete „Kühne read-across“ Modell und das Modell für die Stoffklasse „Substituted Ureas“ in ECOSAR können die Wirkkonzentrationen von TCC auf Daphnien realistisch vorhersagen. TCC wird laut EU (SCCP, 2005) eine Basistoxizität durch Membraninteraktion zugeschrieben, so dass die Modelle die Toxizität belastbar abschätzen sollten. Ein Grund für die beobachteten Abweichungen kann nicht genannt werden. Cypermethrin und Tefluthrin besitzen einen spezifischen Wirkungspfad, der zu einer hohen Daphnientoxizität führt (vgl. Kapitel 5.1.3). Die akute Daphnientoxizität für Cypermethrin wird von mehr Modellen belastbar vorhergesagt als für Tefluthrin, vermutlich weil Cypermethrin im Gegensatz zu Tefluthrin in zahlreichen Trainings-

datensätzen der Modelle enthalten ist. Das ECOSAR Modell „Pyrethroide“ und das VEGA „DEMETRA“ Modell liefern für beide Stoffe Vorhersagen in der Größenordnung der experimentellen Daten. Das „read-across“ Modell in ChemProp erkennt für beide Moleküle eine erhöhte Toxizität (spezieller MoA) und gibt daher keinen Wert aus. Auch der in ChemProp implementierte „von der Ohe(ext.)“- Profiler (VONDEROHE et al., 2005) erkennt für Cypermethrin eine erhöhte Toxizität auf Daphnien.

Für die Vorhersage der akuten Daphnientoxizität wird aufgrund der oben beschriebenen Ergebnisse die Verwendung des VEGA „DEMETRA“ Modells, der Modelle für spezielle Stoffklassen von ECOSAR und des in ChemProp verankerte „Kühne read-across“ Modells empfohlen. Diese liefern in dieser Studie überwiegend belastbaren Vorhersagen und besitzen zudem größtenteils eine transparente Eigenevaluation. Das VEGA „DEMETRA“ Modell bewertet seine Vorhersagen zwar fast immer als unzuverlässig, die Ergebnisse stimmen jedoch gut mit experimentellen Daten überein. Zusätzlich kann der „von der Ohe(ext.)“- Profiler in ChemProp benutzt werden, um Hinweise auf möglicherweise spezielle Wirkungspfade des untersuchten Stoffs zu erhalten.

Tabelle 7: Ergebnisse der modellierten EC₅₀ Werte (mg/l) für den akuten 48 h Daphnientests. Die Werte sind experimentell ermittelten Werten aus der Literatur gegenübergestellt. Die experimentellen Daten entstammen den in Kapitel 4.2 angeführten Datenbanken und der Fachliteratur. In roter Schrift sind die Vorhersagewerte wiedergegeben, welche mehr als um einen Faktor 10 von den experimentellen Werten abweichen (jeweils der nächstliegende Wert). Die Farbcodierungen geben die Eigenevaluation der Modellierungstools wieder, welche eine Vorhersage als verlässlich (grün), mit Einschränkungen (gelb) oder nicht zuverlässig (rot) einstufen können, detailliertere Informationen hierzu im Text (Kapitel 5.3). Exc = es wurden Strukturen erkannt, welche auf eine erhöhte Toxizität hinweisen, * = Stoff mit spezieller akuter Toxizität, fett = experimentelle Daten für den großen Wasserfloh (*Daphnia magna*), die übrigen Werte wurden für andere Daphnienarten erhoben.

Tool	EPI SUITE - ECOSAR				TEST		VEGA		ChemProp						Experimentelle Werte				
	„Baseline toxicity“		„spezielle Klassen“		„Consensus“		„EPA“		„DEMETRA“		„von der Ohe (narcosis)“		„Verhaar“ (baseline)			„Kühne (read-across)“		„von der Ohe (ext.)“	
Modell																			
Citalopram	4,844		0,652		0,19		0,0084		1,61		6,63		2,81	-		0			5,66 ^A
Fluoxetin	0,771		0,175		0,061		0,26		0,72		6,86		2,93	2,08		0			0,82 ^B ; 0,23 ^B ; 0,51 ^C
Sertralin	0,216		0,071		0,0175		0,14		0,48		0,74		0,25	1,77		0			0,92 ^B ; 1,3 ^B ; 0,12 ^C
Triclosan	0,701		0,469		0,16		0,83		1,03		1,05		0,38	0,31		0			0,19 ^G ; 0,26 ^G ; 0,13 ^D ; 0,18 ^D
Triclocarban	0,477		0,054		0,27		0,11		0,35		1,42		0,52	0,01		0			0,008 ^C ; 0,003 ^H ; 0,013 ^C
Diclofenac	25,754		-		0,31		0,99		17,25		4,86		2,02	31,34		0			80,1 ^C ; 94,1 ^C ; 22,34 ^I
Lamotrigin	879,620		1,872		0,41		42,9		11,55		116,11		95,48	-		0			>7,7 ^F ; 56,00 ^F
Cypermethrin *	0,034		0,00084		0,00104		0,0012		0,0007		0,95		0,32	Exc		1			0,0003 ^E ; 0,00048 ^C
Tefluthrin *	0,007		0,00031		0,0107		0,0990		0,0001		0,31		0,09	Exc		0			0,00006 ^E ; 0,0000009 ^K
OTNE	0,203		-		1,96		1,49		5,50		7,39		3,27	-		0			1,38 ^D

^A: siehe Anhang; ^B: SILVA et al., 2015; ^C: ECOTOX; ^D: ECHA; ^E: PPDB; ^F: LfU, 2014; ^G: UBA, 2015; ^H: BRAUSCH UND RAND, 2011; ^I: Diclofenac EQS Dossier 2011; ^K: VEGA

5.4.3 Akuter Fisch-Toxizitätstest (LC₅₀)

Viele QSAR-Modelle für die akute Fischtoxizität (LC₅₀ nach 96 h, OECD 203, 1992) beruhen auf umfangreichen Untersuchungsreihen der US EPA aus den 1990er Jahren mit Dickkopflritzen (*Pimephales promelas*). Im Gegensatz zu Toxizitätstests mit Daphnien ist die Übertragbarkeit von Toxizitätstests an einer Fischart auf andere Fischarten nur sehr eingeschränkt zulässig (ECHA, 2016a). Während nur wenige Daphnienarten als Standard-Labororganismen genutzt werden, ist das Spektrum der im Labor verwendeten Fischarten wesentlich größer, so dass die Gefahr eines Vergleichs zwischen unterschiedlich sensitiven Arten besteht. Als Literaturwerte wurden bevorzugt Daten zur Dickkopflritze berücksichtigt, da diese Daten hauptsächlich zur Modellentwicklung verwendet wurden. Da für diese Fischart allerdings bei mehreren der ausgewählten Spurenstoffe keine Werte vorliegen, werden auch Daten zu anderen Fischarten berücksichtigt.

Für Citalopram werden die Ergebnisse im Anhang ausführlicher diskutiert, da anstelle eines Fisch-Toxizitätstests als Surrogat ein Fischembryo-Toxizitätstest durchgeführt wurde. Für Fluoxetin, Sertralin, OTNE und Triclosan liegen, wie bei der Modellierung zur Daphnientoxizität im vorangegangenen Kapitel, die modellierten Werte im Bereich der experimentell ermittelten Daten (Tabelle 8), obwohl einige der Vorhersagen von den einzelnen Modellen selbst als nicht zuverlässig eingestuft werden. Die experimentell ermittelten Werte für Fluoxetin weisen eine deutliche Streuung auf. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die in den vorangegangenen Kapiteln bereits erwähnte pH-Wert abhängige Toxizität der SSRI. Diclofenac zeigt bei der überwiegenden Zahl der Modelle die schon bei den Ergebnissen der Daphnientests beschriebene Überschätzung der Toxizität, die u.a. auf die erwähnte pH-Abhängigkeit der Toxizität zurückgeführt werden kann. Ein Modell (VEGA „KNN read-across“) stuft die niedrige prognostizierte Toxizität fälschlicherweise als valide ein (Tabelle 8). Lediglich das ECOSAR Modul Basistoxizität und zwei ChemProp Modelle sagen die Fischtoxizität von Diclofenac in der Größenordnung der experimentellen Werte voraus. Anzumerken ist allerdings, dass für Diclofenac keine experimentellen Daten zu Dickkopflritzen vorliegen, was zu der Differenz zwischen experimentellen und modellierten Werten beitragen kann. Die Pyrethroide Cypermethrin und Tefluthrin sind, wie die experimentellen Daten zeigen, aufgrund ihres speziellen Wirkungspfad es bereits in sehr geringen Konzentrationen akut toxisch für Fische. Die Werte für Cypermethrin werden, analog zu den Beobachtungen für die Daphnientoxizität, besser vorhergesagt als für Tefluthrin, da experimentelle Daten zu Cypermethrin oft in den Trainingsdatensätzen der Modelle enthalten sind. ECOSAR berechnet mit seinem speziellen QSAR Modells „Pyrethroide“ als einziges Modellierungstool die Toxizitätsbereiche beider Stoffe im Bereich der experimentellen Daten. Die im ChemProp Tool integrierten Profiler erkennen für Cypermethrin und teilweise auch bei Tefluthrin Strukturen, die auf eine erhöhte Fischtoxizität hinweisen. Die für die Fischtoxizität von Lamotrigin berechneten Werte streuen erheblich. Die Datenlage aus experimentellen Untersuchungen ist schlecht, es gibt in der Literatur jedoch einen Hinweis auf eine niedrige akute Toxizität für Fische, wobei bei den betreffenden Untersuchungen keine konkreten Wirkschwellen abgeleitet wurden (LfU, 2014). Die von den Modellen selbst als verlässlich eingestuften Vorhersagen vom „K_{ow} van Leeuwen Modell“ in ChemProp und von ECOSAR liegen im gleichen Konzentrationsbereich. Einige Modelle sagen für Lamotrigin eine höhere Toxizität voraus, die Werte sind jedoch als

nicht verlässlich gekennzeichnet und die Vergleichsstoffe in den jeweiligen Trainingsdatensätzen weisen nur eine geringe Ähnlichkeit mit Lamotrigin auf.

Aufgrund der Ergebnisse aus dem Testdatensatz wird empfohlen, die speziellen ECOSAR Modelle, das Modell „K_{OW} van Leeuwen“ aus ChemProp, das „EPA Modell“ aus VEGA und „Fragments Martin & Young“ aus ChemProp zu verwenden. Zusätzlich sollten die in ChemProp integrierten Profiler genutzt werden, da diese Hinweise auf eine erhöhte Toxizität aufgrund spezieller Wirkmechanismen liefern können. Das TEST „Consensus“- und das „read-across from ACF“ Modell aus ChemProp sind ebenfalls geeignet. Sie besitzen eine umfangreiche Evaluation der Ergebnisse und können damit zusätzliche Hinweise liefern, wenn die Vorhersagen der oben genannten Modelle nicht eindeutig ausfallen.

Tabelle 8: Ergebnisse der modellierten LC₅₀ Werte (mg/l) für den akuten 96 Stunden Fischtests. Die Werte sind experimentell ermittelten Werten aus der Literatur gegenübergestellt. Die experimentellen Daten entstammen den in Kapitel 4.2 angeführten Datenbanken und der Literatur, in roter Schrift sind die Vorhersagewerte wiedergegeben, welche mehr als Faktor 10 von den experimentellen Werten abweichen (jeweils der nächstliegende Wert). Die Farbcodierungen geben die Eigenevaluation der Modellierungstools wieder, welche eine Vorhersage als verlässlich (grün), mit Einschränkungen (gelb) oder nicht zuverlässig (rot) einstufen können, detailliertere Informationen hierzu im Text (Kapitel 5.3). * = Stoff mit spezieller akuter Toxizität, fett gedruckt: experimentelle Daten zur Dickkopflritze (*Pimephales promelas*) die nicht fettgedruckten Werte wurden für andere Fischarten ermittelt.

Tool	EPI SUITE - ECOSAR				TEST		VEGA				ChemProp				Experimentelle Werte				
	„Baseline toxicity“		„Spezielle Klassen“		„Consensus“		„EPA“		„KNN read-across“		„Kow van Leeuwen“		„(polar) by Veith & Broderius“			„read-across from ACF“		„Fragments Martin & Young“	
Modell																			
Citalopram	7,26		4,47		1,20		2,92		0,19		5,25		4,32		-		0,84		251,0 (FET) ^A
Fluoxetin	1,06		1,08		0,41		2,84		4,12		5,43		4,39		-		0,02		0,2 ^B ; 1,3 ^B ; 5,5 ^B
Sertralin	0,28		0,41		0,14		0,59		0,82		0,60		0,81		-		0,07		0,14 ^B ; 0,38 ^B ; 0,19 ^B
Triclosan	0,97		0,48		0,21		0,53		0,67		0,84		1,04		0,21		0,21		0,26 ^D ; 0,36 ^C ; 0,54 ^D
Triclocarban	0,64		0,36		0,30		5,68		1,94		1,14		1,34		-		0,13		0,09 ^C ; 0,07 ^C ; 0,12 ^D
Diclofenac	37,66		-		0,43		0,99		0,68		3,86		3,34		-		0,02		23,3 ^G ; 82,0 ^F
Lamotrigin	1700,60		184,67		4,08		15,48		0,80		124,11		45,91		-		3179,11		>85,0 ^E
Cypermethrin *	0,04		0,0013		0,0019		0,0005		0,0034		0,76		1,05		0,01		0,000095		0,0028 ^C ; 0,0037 ^C
Tefluthrin *	0,01		0,0005		0,0107		0,0032		0,0160		0,25		0,45		-		-		0,00006 ^C
OTNE	0,27		-		4,61		2,00		3,95		5,84		4,34		-		0,34		1,3 ^D

^A: Die Daten aus dem Fischembryo-Toxizitätstest (FET) sind für Citalopram ggf. nur bedingt mit den Daten aus dem akuten Fischtest vergleichbar (vgl. Anhang); ^B: SILVA et al., 2015; ^C: ECOTOX; ^D: ECHA; ^E: LfU, 2014 - 48 h Test; ^F: Diclofenac EQS Dossier 2011; ^G: Daten präsentiert auf der SETAC Europe 2015

5.4.4 Biokonzentrationsfaktor

Der Biokonzentrationsfaktor in Fischen (OECD 305, 2012) gibt Auskunft darüber, wie stark sich ein Stoff voraussichtlich in der aquatischen Umwelt in Organismen anreichert. Die Ermittlung eines definierten BCFs für einen Stoff ist wesentlich aufwendiger als die Bestimmung akuter Toxizitätsdaten und unterliegt aufgrund weniger Replikate zusätzlich größeren Schwankungen. Die experimentellen Daten für die ausgewählten Spurenstoffe spiegeln diesen Sachverhalt insofern wider, als dass für die einzelnen Stoffe häufig mehrere BCFs mit einer deutlichen Schwankungsbreite recherchiert wurden (Tabelle 9). Die experimentell ermittelten Daten führen nur für Tefluthrin zu einer Einstufung als bioakkumulierend (log BCF 3,48). Bei Triclosan liefern die experimentellen Daten kein eindeutiges Ergebnis. Die für den BCF gemessenen Werte streuen zwischen 1,6 und 3,62. In der Literatur gibt es Hinweise (z.B. Funde in humaner Muttermilch und aquatischen Organismen), dass Triclosan als bioakkumulierend bewertet werden sollte (VONDEROHE et al., 2012). Zudem wird die BCF Einstufung von Triclosan derzeit von der ECHA evaluiert¹¹. Um aus diesen Werten einen geeigneten Wert für die Bewertung auszuwählen bedarf es einer Experteneinschätzung. In der Risikobewertung wird das Bioakkumulationspotential eines Stoffs in Klassen bewertet. Unter REACH wird ein Stoff ab einem log BCF von 3,3 als bioakkumulierend und ab einem log BCF größer 3,7 als stark bioakkumulierend eingestuft (ECHA, 2014). Bei den Stoffpriorisierungsverfahren COMMPS und WRRL werden jeweils andere Klassengrenzen zur Einstufung des Bioakkumulationspotentials verwendet (COMMPS Umrechnung log BCF in Faktor: BCF $<2 = 0$ Punkte; $2 - 3 = 1$; $3 - 4 = 2$; $>4 = 3$; WRRL: log BCF $>2,7 =$ Stufe B; $>3,3 =$ Stufe HB; $>3,7 =$ Stufe VB). Für die nachfolgende Auswertung wurden exemplarisch zwei Kategorien aus dem Verfahren WRRL (log BCF $>3,3$ und $>3,7$) zur Bewertung der Modellvorhersagen verwendet, um mögliche Fehleinstufungen zu ermitteln. Diese Kategorien sind auch die für die Einstufung nach REACH relevanten Kriterien. Anhand dieser Stufen ist die Mehrzahl der QSAR- und read-across Modelle für die BCF-Ableitung entwickelt und kalibriert. Die Schlussfolgerungen und Empfehlungen der nachfolgenden Auswertung gelten analog sowohl für vier Klassen aus dem COMMPS Verfahren sowie die niedrigste Klasse aus dem Priorisierungsverfahren WRRL.

Für Fluoxetin, Diclofenac und OTNE liefern alle verwendeten Modelle die korrekte Einstufung als nicht bioakkumulierend (log BCF $< 3,3$), auch wenn die Vorhersagen oft als nicht verlässlich gekennzeichnet werden. Für Tefluthrin und Cypermethrin liegen, mit Ausnahme der Vorhersage aus dem ChemProp „EUSES“ Modell, alle Einstufungen im Bereich der experimentell ermittelten Werte. Das ChemProp „EUSES“ Modell bewertet die ausgewählten Spurenstoffe sehr konservativ und liefert für vier Stoffe (Sertralin, Triclocarban, Cypermethrin und Tefluthrin) eine Überschätzung der BCF Einstufungen. Das Bioakkumulationspotenzial von Sertralin wird auch von zwei Modellen in VEGA, das Bioakkumulationspotenzial von Triclocarban vom ToxRead Tool überschätzt. Tefluthrin wird von den Modellen „EUSES“ und „UFZ read-across“ in ChemProp und dem „read-across“ Modell in VEGA korrekt als bioakkumulierend eingestuft. Die beiden read-across Werte wurden von den programmeigenen Evaluationsmechanismen als zuverlässig bzw. bedingt zuverlässig gekennzeichnet. Diese Ergebnisse sind darauf zurückzuführen, dass Tefluthrin im Trainingsdatensatz enthalten ist. Die übr-

¹¹ <http://echa.europa.eu/de/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/dislist/details/0b0236e1807e4774>; zuletzt aufgerufen am 13.04.2016

gen Einzelmodelle sagen log BCF Werte unter 3,3 voraus, sind aber, wenn es eine Evaluation der Ergebnisse gibt, als unzuverlässig gekennzeichnet. Für Triclosan liefern die Modelle ein nicht eindeutiges Bild zum Bioakkumulationsfaktor, welches sich jedoch auch bei den experimentell ermittelten Daten widerspiegelt (siehe vorangegangener Abschnitt). Der Stoff wird von zwei Tools als bioakkumulierend eingestuft („EUSES“ und „read-across“ in ChemProp), die übrigen Vorhersagen liegen alle unter log BCF 3,3. Insgesamt werden die Vorhersagen bei drei Modellen als verlässlich eingestuft, die jeweiligen schwanken von 2,87 („Meylan“ in ChemProp) bis 4,12 („read-across“ in ChemProp). Für Triclosan empfiehlt sich für die Stoffpriorisierung eine konservative Einstufung als bioakkumulierender Stoff.

Für die Einstufung des Bioakkumulationspotentials ist im Sinne des Vorsorgeprinzips ein konservativer Wert in der Stoffpriorisierung zu verwenden. In der vorliegenden Studie haben sich die „read-across“ Modelle aus VEGA und ChemProp zur Vorhersage des BCF bewährt. Falls BCF Werte im Bereich der Klassengrenzen berechnet werden, empfiehlt es sich, die Datenlage und die Einstufungen der Modelle detailliert zu prüfen und ggf. auch als von den Modellen nicht verlässlich eingestufte konservative Vorhersagen zu berücksichtigen. Das ToxRead Tool kann für eine Expertenabschätzung zusätzliche Informationen liefern. Spezielle Akkumulationsmechanismen von Stoffgruppen, z.B. per- und polyfluorierten Chemikalien (PFC) welche vor allem an Proteine binden, können von den Tools nicht erkannt werden. Daher sind für diese Stoffe teilweise von der Guideline abweichende Akkumulationstests notwendig, um die BCFs zu ermitteln.

Tabelle 9: Ergebnisse der log BCF Modellierungen. Die Werte sind experimentell ermittelten Werten aus der Literatur gegenübergestellt. Die Farbcodierungen geben die Eigenevaluation der Modellierungstools wieder, welche eine Vorhersage als verlässlich (grün), unter Einschränkungen verlässlich (gelb) oder unzuverlässig (rot) einstufen können, detailliertere Informationen hierzu sind in Kapitel 5.3 zu finden. Die experimentellen Daten entstammen den in Kapitel 4.3 angeführten Datenbanken, rot markiert sind die Vorhersagewerte, welche den betreffenden Stoff in eine falsche Kategorie einstufen.

Tools	EPI SUITE	TEST		Tox- Read	VEGA						ChemProp				Experimentelle Werte	
	„BCFBAF“	„Consensus“		„BCF“	„CAESAR“		„Meylan“		„read-across“		„Meylan“		„UFZ read- across“			„EUSES“
Modell																
Citalopram	2,136	2,37		n.B.	1,63		2,14		1,63		2,29		-		2,68	-
Fluoxetin	2,187	2,39		n.B.	2,35		2,34		1,83		2,26		-		2,65	2,68 ^A ; 2,9 ^A
Sertralin	3,155	2,84		n.B.	3,29		3,50		2,68		3,00		-		3,60	2,27 ^A ; 2,62 ^A
Triclosan	2,808	3,13		n.B.	2,71		2,81		1,67		2,87		4,12		3,43	1,67 ^B ; 1,72 ^C ; 3,62 ^A
Triclocarban	2,901	1,81		B - vB	2,74		2,90		1,59		2,80		-		3,33	1,97 ^A ; 1,99 ^A
Diclofenac	0,500	1,63		n.B.	2,70		0,50		2,44		0,50		-		2,78	2,81 ^A ; 2,99 ^A
Lamotrigin	1,363	1,15		n.B.	0,61		0,88		2,61		1,15		-		1,20	-
Cypermethrin	2,987	2,62		n.B.	1,66		2,39		2,55		1,77		2,44		3,63	2,60 ^A ; 3,08 ^C
Tefluthrin	2,697	2,75		B.	2,50		2,70		3,48		2,14		3,48		4,11	3,15 ^C ; 3,48 ^B
OTNE	3,087	2,50		n.B.	2,27		3,09		1,18		2,15		-		2,49	2,77 ^D

^A: ECOTOX; ^B: ToxRead; ^C: VEGA; ^C: PPDB; ^D: LAUE et al., 2014

5.5 Zusammenfassung und Empfehlung

Der Einsatz von *in silico*-Methoden in der Stoff- und Risikobewertung wird in Zukunft voraussichtlich deutlich zunehmen (GISSI et al., 2013; ECHA, 2015). In der vorliegenden Studie wurde eine Auswahl frei verfügbarer Tools anhand von ausgewählten Spurenstoffen daraufhin evaluiert, ob die modellierten Werte zur Füllung von Datenlücken verwendet werden können. Unbekannte log K_{OW} Werte von Stoffen können mit verschiedenen Modellen zuverlässig vorhergesagt werden, wobei zahlreiche Modelle auch in Stoffdatenbanken implementiert vorliegen. Modellerte log K_{OW} Werte werden auch zur Vorhersage von Ökotoxizitätskennzahlen verwendet und meist automatisch von den Tools berechnet und eingesetzt. Hier muss beachtet werden, dass dies für ionisierbare Stoffe, welche einen log D Verlauf in für Oberflächengewässer relevanten pH Bereichen zeigen, zu falschen Vorhersagen der Toxizitätskennzahlen führen kann, da die Hydrophobizität des Stoffs pH-abhängig schwankt. Für die akuten Ökotoxizitätskennzahlen liefern die Modelle in vielen Fällen bereits Werte, welche sich im Bereich von Faktor 10 um experimentell ermittelte Daten bewegen. Für viele Anwendungsbereiche ist diese Genauigkeit für eine erste Einschätzung des Umweltverhaltens und der akuten aquatischen Toxizität eines noch nicht im Labor untersuchten Moleküls ausreichend. Vorhersagen für Stoffe, welche einen speziellen Wirkungspfad besitzen und damit eine deutlich höhere Toxizität als die Basistoxizität aufweisen, können dagegen von vielen Modellen nur unzureichend erstellt werden. Für bekannte Wirkungspfade sind in einigen Modellen Profiler integriert, welche charakteristische Strukturen für eine spezifische akute Toxizität erkennen sollen. Die Einstufung des Bioakkumulationspotentials eines Stoffs kann mit verschiedenen Tools ebenfalls belastbar vorhergesagt werden. Hierfür ist nur zu beachten, dass unbekannte Stoffe Akkumulationsmechanismen besitzen können, welche mit den klassischen Tests nicht erfasst werden können und somit auch mit Modellierungstools nicht vorhersagbar sind. Dies betrifft jedoch nicht viele Stoffe.

Es wurden bei den Ökotoxizitätskennzahlen in der vorliegenden Studie tendenziell häufiger falsch negative (experimentelle Toxizität >> modellierte Toxizität) als falsch positive (experimentelle Toxizität << modellierte Toxizität) Vorhersagen beobachtet. Daher empfiehlt es sich, beim Einsatz von Modellierungstools immer mehrere Modelle parallel zu verwenden. Die Modelle bieten unterschiedliche Eigenevaluationen und unterschiedlich umfangreiche Zusatzinformationen. Weitgehend übereinstimmende Vorhersagen verschiedener Tools sichern die Modellierungsergebnisse selbst dann ab, wenn einige Modelle ihre Vorhersagen als unzuverlässig einstufen. Ansonsten sollten Werte ausgewählt werden, die eine mögliche Umweltbelastung konservativ (niedrigste Toxizitätskennzahl/ größter BCF/ höchster log K_{OW} etc.) bewerten.

6 Stoffpriorisierung

Die Priorisierung der zehn ausgewählten Spurenstoffe wurde mit den im LANUV-Fachbericht 57 (2014) empfohlenen Stoffpriorisierungsverfahren nach COMMPS und WRRL durchgeführt. Die beiden Priorisierungsverfahren stellen Umweltexposition und Gefährdungspotential eines Stoffes gegenüber. LANUV-Fachbericht 57 (2014) empfiehlt den parallelen Einsatz von COMMPS und WRRL, da die Einstufungen der beiden Priorisierungsverfahren für einen Stoff nicht immer gleich ausfallen. In der vorliegenden Studie wurden daher die Priorisierungsergebnisse der beiden Verfahren anhand der ausgewählten Spurenstoffe miteinander verglichen. Zusätzlich wurde überprüft, inwieweit bei unvollständiger Datenlage der Einsatz von modellierten anstelle von experimentell ermittelten Eingangsdaten die Einstufungen der Priorisierungsverfahren beeinflussen kann. Die verwendeten Eingangsdaten für die beiden Verfahren sind im Anhang (A 2) aufgelistet.

6.1 Verfahren COMMPS & WRRL

COMMPS und WRRL basieren auf unterschiedlichen Ansätzen, innerhalb derer die Priorisierung basierend auf verschiedenen Eingangsdaten durchgeführt wird. Für das Priorisierungsverfahren nach COMMPS wird aus sechs Eingangsparametern über einen Expositions- und einen Effektwert ein Prioritätsindex errechnet (Tabelle 10). Je höher der errechnete Prioritätsindex, desto höher wird die Umweltrelevanz des Stoffes eingeschätzt. Mit COMMPS lassen sich daher besonders gut umfangreiche Stofflisten sortieren, da im Gegensatz zu WRRL differenzierbare Prioritätsindizes und nicht nur Risikowerteklassen gebildet werden. Aufgrund der fehlenden eindeutigen Prioritätskategorien benötigen die Ergebnisse aus COMMPS jedoch eine abschließende Expertenbeurteilung, um die Priorisierung zu bewerten. Ein direkter Vergleich von COMMPS Prioritätsindizes aus verschiedenen Untersuchungen ist nur sehr eingeschränkt möglich, da die Einschätzungen des jeweiligen Bearbeiters während der Datenrecherche und Ergebnisbewertung einen entscheidenden Einfluss auf das Ergebnis haben können. Daher kann auch kein Abgleich mit den Prioritätsindizes für die Prioritären Stoffe erfolgen, für deren Ableitung das COMMPS Verfahrens ursprünglich aufgestellt wurde (Fraunhofer-Institut, 1999).

Beim Priorisierungsverfahren WRRL werden für die Umweltexposition und das Gefährdungspotenzial des Stoffes jeweils Wertepunkte von 0 bis 4 vergeben. Diese ergeben sich aus insgesamt vier Eingangsparametern, die mithilfe verschiedener Tabellen in die Wertepunkte überführt werden (Tabelle 11). Anschließend werden die Werte für beide Ansätze über eine Matrix kombiniert und hinsichtlich ihres Risikos für die aquatische Umwelt mit einer 5-stufigen Skala bewertet. Die Werte 1 und 2 bedeuten hierbei, dass der Stoff umweltrelevant ist, die Kategorien 3 – 5 stehen für Stoffe mit geringerer Umweltrelevanz.

Eine detailliertere Beschreibung der beiden Stoffpriorisierungsverfahren ist in LANUV-Fachbericht 57 (2014) zu finden. Die Daten für die bei beiden Priorisierungsverfahren notwendigen Eingangsparameter können aus den in Kapitel 4.3 beschriebenen Datenbanken entnommen oder bei unvollständiger Datenlage modelliert werden (Kapitel 5).

Tabelle 10: Zusammenfassung des Priorisierungsverfahren nach COMMPS (KLEIN et al., 1999); R-Sätze = H-Sätze; Quelle: LANUV (2014)

Priorisierungsverfahren COMMPS		
Entwickler	Denzer & Klein (1999)	
Zielsetzung	Zur Festlegung prioritärer und prioritär gefährlicher Stoffe	
Anwendungsbereich	Aquatische Umwelt; kann auch bei org. Substanzen und metallischen Verbindungen im Sediment angewendet werden.	
Kurzbeschreibung	Bestimmung eines Prioritätsindex aus der Multiplikation eines Expositionswerts und eines Effektwerts. Je höher der errechnete Prioritätsindex, desto relevanter ist die Substanz.	
Eingangsdaten	4	BCF oder log K _{OW} , PNEC, R-Sätze, Umweltkonzentrationen C

Tabelle 11: Zusammenfassung des Priorisierungsverfahrens nach WRRL (WILKINSON et al., 2007); R-Sätze = H-Sätze; CMR: Informationen über Karzinogene-Mutagene-Reproduktions-Toxizität; Quelle: LANUV (2014)

Priorisierungsverfahren WRRL		
Entwickler	Wilkinson et al. (2007)	
Zielsetzung	Verfahren zur Identifizierung von Stoffen nach Anhang VIII der WRRL, die in signifikanten Mengen in Gewässer eingetragen werden	
Anwendungsbereich	Aquatische Umwelt	
Kurzbeschreibung	Die Priorisierung erfolgt über die Ermittlung eines Risikowerts. Dieser Risikowert liegt in einem Wertebereich von 1 (höchstes Risiko) bis 5 (geringstes Risiko) und basiert auf einer Kombination aus einem Expositionswert, der aus den Produktions-/Verbrauchsmengen oder aus Monitoringdaten ermittelt wird, und einem Gefährdungswert, der mit Hilfe der PBT-Kriterien gebildet wird.	
Eingangsdaten	6	BCF oder log K _{OW} , t _{1/2} , EC ₅₀ , NOEC, R-Sätze/CMR-Effekte, Verbrauchsmengen

Für die Routineanwendung von COMMPS und WRRL im LANUV ist es notwendig, an einigen Stellen bestimmte Anpassungen für die Eingangsparameter zu treffen. Beim Verfahren nach COMMPS wird die maximale gemessene Umweltkonzentration eines Stoffs anstelle des im Verfahren ursprünglich vorgesehenen 90. Perzentils aller Messwerte eingesetzt, weil für neue Stoffe oft nur die Ergebnisse von Einzelmessungen in Oberflächengewässern vorliegen. Beim Verfahren WRRL werden bei fehlenden Monitoringdaten und fehlenden Produktionszahlen hilfsweise andere Daten zum Verbrauch verwendet. Für Arzneimittel ist es beispielsweise möglich als Näherung für die Produktionsmenge die in Arzneimittelreports dokumentierten verschriebenen Mengen eines Wirkstoffs einzusetzen (SCHWABE UND PAFFRATH, 2014).

6.2 Priorisierungsergebnisse

Im Folgenden werden die Priorisierungsergebnisse für die zehn ausgewählte Spurenstoffe beschrieben. Die in dieser Studie verwendeten Eingangsdaten für die Stoffpriorisierung sind in A 2 aufgelistet. Es wurden in den meisten Fällen Werte aus den Datenbanken (Kapitel 4.3) und der Fachliteratur verwendet (siehe Kennzeichnungen). Einzelne Parameter wurden jedoch auch modelliert (z.B. Halbwertszeit).

Die Ergebnisse der beiden Priorisierungsverfahren sind in Tabelle 12 dargestellt. In beiden Verfahren wurde Diclofenac die höchste Priorität zugeordnet. Bei der Priorisierung nach COMMPS stehen Triclosan und Citalopram an zweiter und dritter Stelle der Reihung der ausgewählten Spurenstoffe. Beim Verfahren WRRL werden die Stoffe OTNE, Triclosan und Cypermethrin in die zweithöchste Priorisierungsstufe 2 eingeordnet. Für die übrigen Stoffe aus dem Testdatensatz gibt es zwischen den beiden Priorisierungsverfahren unterschiedliche Einstufungen. Triclocarban besitzt nach COMMPS eine geringere Umweltrelevanz als nach dem WRRL Verfahren. Die Sortierung der drei SSRI hinsichtlich ihrer Umweltrelevanz ist in beiden Verfahren unterschiedlich. Citalopram wurde beim COMMPS Verfahren als SSRI mit der höchsten Umweltrelevanz identifiziert, während nach WRRL Sertralin der einzige Wirkstoff mit einer potenziellen Umweltrelevanz ist. Der Unterschied in der SSRI Einstufung ist vor allem durch die Berücksichtigung von H-Sätzen bei COMMPS zu erklären. Da für die SSRI zum Zeitpunkt dieser Studie noch keine einheitliche Einstufung von der ECHA abgestimmt worden ist, wurde ein konservativer Ansatz verwendet. Hierbei wurde, wenn eine Einstufung für einen bestimmten H-Satz von mehr als einem Berichterstatter angegeben worden ist, dieser für die Priorisierung verwendet (z.B. wurde Citalopram auf ECHA GHS Webseite¹² mehrfach der H-Satz 361 = „potenziell fortpflanzungsschädigend“ zugeordnet). Das Arzneimittel Lamotrigin wird von beiden Verfahren als nicht prioritär eingestuft. Für die beiden Pflanzenschutzmittelwirkstoffe Cypermethrin und Tefluthrin ist eine Priorisierung mit COMMPS nicht durchführbar, da die Wirkkonzentrationen außerhalb der vom Verfahren vorgegebenen Konzentrationsbereiche liegen. Außerdem war für Tefluthrin zum Zeitpunkt der vorliegenden Studie keine konkrete Umweltkonzentration recherchierbar, es lagen lediglich Hinweise auf Gehalte im pg/l-Bereich in Oberflächengewässern vor (MOSCHET et al., 2014).

Die Priorisierungsergebnisse aus dem COMMPS Verfahren sollen gemäß den Verfahrensvorgaben durch eine Expertenbewertung evaluiert werden (KLEIN et al., 1999). In der vorliegenden Studie wird OTNE aufgrund der großen Produktionsmengen und der negativen Umwelteigenschaften vom LANUV eine höhere potentielle Umweltrelevanz zugeordnet als Fluoxetin und Citalopram, obwohl die beiden einen höheren Prioritätsindex aufweisen. Diese Einschätzung wird dadurch gestützt, dass OTNE aktuell von der EU genauer untersucht und bewertet wird¹³. Zudem beruhen die hohen Prioritätsindizes von Citalopram und Fluoxetin wie oben beschrieben zum Teil auf nicht abschließend bewerteten GHS Einstufungen.

¹² <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/35834>; zuletzt aufgerufen am 29.06.2016

¹³ <http://echa.europa.eu/documents/10162/b460ac94-c0ca-4de8-b59c-3ad52a7b3314>; zuletzt aufgerufen am 18.03.2016

Das Verfahren WRRL erweist sich für die ausgewählten Spurenstoffe als robusteres der beiden Priorisierungsverfahren, da es die Stoffe in fünf Prioritätsstufen einteilt. Jedoch ist keine Differenzierung innerhalb einer Klasse möglich. Ist die Datenlage zu einem Eingangsparameter nicht eindeutig, kann der Einfluss der variierenden Werte auf die Einstufung geprüft werden. In der vorliegenden Studie führt die Änderung einzelner Eingangsdaten in WRRL (z.B. stark bioakkumulierend statt bioakkumulierend) in der Regel zu keiner anderen Einstufung. In einigen Fällen kann aber bereits ein veränderter Parameter zu einer um bis zu zwei Prioritätsstufen abweichenden Bewertung führen. Beispielsweise kann die Einstufung als potenzieller endokriner Disruptor eine Hochstufung um bis zu zwei WRRL Klassen bedingen. Diese Einstufung kann jedoch nur durch eine Expertenbeurteilung mit Hilfe von *in vivo* oder *in vitro* Testergebnissen abgeleitet werden (WILKINSON et al., 2007), wobei entsprechende Informationen für viele Spurenstoffe fehlen.

Tabelle 12: Ergebnis der Stoffpriorisierungsverfahren nach COMMPS und WRRL für die ausgewählten Spurenstoffe; beim COMMPS Verfahren liegen die Wirkkonzentrationen von Tefluthrin und Cypermethrin außerhalb des Anwendungsbereichs des Verfahrens

COMMPS Prioritätsindex	Spurenstoffe	WRRL Stufe	Spurenstoffe
45,51	Diclofenac	1	Diclofenac
32,77	Triclosan	2	OTNE
29,56	Citalopram	2	Triclosan
29,15	Fluoxetin	2	Cypermethrin
27,73	OTNE	3	Triclocarban
27,01	Sertralin	3	Tefluthrin
13,57	Lamotrigin	3	Sertralin
12,55	Triclocarban	5	Citalopram
-	Cypermethrin	5	Fluoxetin
-	Tefluthrin	5	Lamotrigin

6.3 Verwendung modellierter Daten

Für die Parameter $\log K_{OW}$, BCF und die ökotoxikologischen Kennzahlen wurde der mögliche Einsatz von modellierten Daten in den Stoffpriorisierungsverfahren überprüft. Im nachfolgenden Text werden die Ergebnisse zusammengefasst dargestellt und Empfehlungen ausgesprochen.

Das COMMPS Verfahren benötigt als Eingangsparameter eine PNEC, welche aus LC_{50}/EC_{50} oder NOEC Werten aus ökotoxikologischen Biotests mit entsprechenden Sicherheitsfaktoren abgeleitet werden kann (EU, 2011). Eine Ableitung einer vollständig auf modellierten Daten basierenden PNEC ist nur mit einem hohen Sicherheitsfaktor und modellierten akuten Wer-

ten möglich und auch nur, wenn die modellierten Werte verlässlich bzw. belastbar sind (vgl. Kapitel 5.5). Gibt es keine experimentellen ökotoxikologischen Daten zu einem Stoff und sind sie auch nicht verlässlich modellierbar, empfiehlt es sich die vom COMMPS Verfahren vorgeschlagene Standard-PNEC von 10 ng/l zu verwenden, welche für zahlreiche Stoffe protektiv ist.

Beim Verfahren nach WRRL kann der Einsatz von modellierten ökotoxikologischen Kennzahlen sinnvoll sein. Die Toxizität eines Stoffes wird in dem Verfahren über Daten aus akuten oder chronischen Tests (LC_{50}/EC_{50} oder NOEC) in Klassen eingestuft. Dafür kann der niedrigste modellierte Wert, der als valide bewertet wird, verwendet werden, wobei Werte im Bereich einer Klassengrenze besonders geprüft werden sollten. Der Einsatz modellierter ökotoxikologischer Daten in den beiden Stoffpriorisierungsverfahren sollte generell von einer Experteneinschätzung der Daten begleitet werden. Etwas sicherer ist die Modellierung einzelner ökotoxikologischer Daten, wenn es zu einem Stoff bereits Ergebnisse aus einigen Biotests gibt und die modellierten Daten ergänzend eingesetzt werden.

Der Einsatz von modellierten BCF und $\log K_{OW}$ Werten innerhalb der beiden Stoffpriorisierungsverfahren ist in der Regel relativ verlässlich möglich. Liegt zu keinem der beiden Parameter ein experimentell bestimmter Wert vor, können beide Parameter modelliert werden (Kapitel 5.4.1 & 5.4.4) und der konservativere in die Priorisierungsverfahren eingesetzt werden. Bei der Priorisierung der ausgewählten Spurenstoffe hat die Verwendung von modellierten $\log K_{OW}$ Werten oder BCF Werten nur in Einzelfällen zu einer abweichenden Einstufung gegenüber der Verwendung der experimentellen Werte in den Stoffpriorisierungsverfahren geführt. Allgemein führt die Verwendung des $\log K_{OW}$, im Vergleich zur Verwendung experimentell ermittelten BCFs, für die Stoffe aus dieser Untersuchung zu einer konservativeren Einstufung in COMMPS und WRRL. Liegen jedoch experimentell ermittelte BCFs vor, ist ihre Verwendung von $\log K_{OW}$ Werten vorzuziehen, da sie die Verhältnisse in der Umwelt realistischer abbilden. Beim Einsatz von Daten für das Bioakkumulationspotential in den Priorisierungsverfahren sind die unterschiedlichen Klassengrenzen von $\log K_{OW}$ bzw. BCF bei COMMPS und WRRL zu beachten. Liegt ein BCF oder $\log K_{OW}$ Wert im Bereich einer Klassengrenze, ist dies bei der Ergebnisinterpretation zu berücksichtigen.

Die als verlässlich gekennzeichneten modellierten ökotoxikologischen Daten für die ausgewählten Spurenstoffe führen in der Regel nicht zu einer anderen Einstufung in den Stoffpriorisierungsverfahren als experimentell ermittelte Daten. Für das COMMPS Verfahren ist die vom Verfahren vorgegebene PNEC von 10 ng/l konservativer als eine PNEC Ableitung auf Grundlage von modellierten akuten Daphnien- und Fisch-Endpunkten. $\log K_{OW}$ Werte können meist belastbar vorhergesagt und für die Stoffpriorisierung verwendet werden. Für die ausgewählten Spurenstoffe führte dies im Vergleich zur Verwendung modellierter BCF Werte in der Regel zu einer konservativeren Einstufung. Zudem sollte allgemein darauf geachtet werden, ob die modellierten Werte im Bereich einer Klassengrenze der Priorisierungsschemen liegen. Dann ist bei der Ergebnisinterpretation ggf. die konservativere Einstufung zu treffen.

6.4 Zusammenfassung und Empfehlung

Die Ergebnisse der Stoffpriorisierungsverfahren entsprechen im Wesentlichen den vom LANUV getroffenen Voreinstufungen der ausgewählten Spurenstoffe (Kapitel 3). Diclofenac erhält bei beiden Verfahren die höchste Prioritätsstufe. Das Arzneimittel ist seit 2013 in einer Beobachtungsliste der EU aufgeführt, da von dem Stoff ein Risiko für die aquatische Umwelt ausgeht, aber noch Überwachungsdaten gesammelt werden sollen (EU, 2013) Richtlinie 2013/39/EU). Die drei Spurenstoffe Triclosan, Cypermethrin und OTNE erhalten im Priorisierungsverfahren WRRL ebenso eine hohe Priorität. Das Pflanzenschutzmittelwirkstoff Cypermethrin ist vor allem wegen seiner extrem hohen Akuttoxizität als Prioritärer Stoff in Annex X der Wasserrahmenrichtlinie gelistet (EU, 2013). Triclosan wird von der europäischen Chemikalienbehörde ECHA detailliert bewertet und in der Wissenschaft als potenzieller Prioritärer Stoff diskutiert (VONDEROHE et al., 2012). Zudem wurde Triclosan als flussgebietspezifischer Schadstoff in die OGewV 2016 aufgenommen. Der in großen Mengen eingesetzte Duftstoff OTNE wird von der ECHA aufgrund seiner kritischen Umwelteigenschaften aktuell ebenfalls untersucht (vgl. Kap. 3.4.1). Somit sind die im Verfahren WRRL priorisierten Stoffe auch diejenigen, welche bereits im Fokus der zuständigen Behörden sind. Die SSRI Fluoxetin und Citalopram, die beim COMMPS Verfahren in der Reihung der für diese Studie ausgewählten Spurenstoffe als vergleichsweise umweltrelevant eingestuft wurden, werden derzeit nicht auf EU-Ebene diskutiert. Eine Stoffbewertung für Citalopram und die Klasse der SSRI findet sich im Anhang.

Stoffpriorisierungsverfahren sollen keine detaillierte Stoffbewertung ersetzen, sondern ausschließlich aus umfangreichen Stofflisten die Stoffe herausfiltern, die aufgrund ihres potenziellen Umweltrisikos einer Stoffbewertung unterzogen werden sollten.

Die als verlässlich gekennzeichneten modellierten ökotoxikologischen Endpunkte für die ausgewählten Spurenstoffe führen in der Regel im Vergleich mit experimentellen Daten nicht zu einer anderen Einstufung in den Stoffpriorisierungsverfahren. Für das COMMPS Verfahren ist die vom Verfahren vorgegebene PNEC von 10 ng/l meistens konservativer als eine PNEC Ableitung auf Grundlage von modellierten akuten Daphnien- und Fischtoxizitätsendpunkten. Log K_{ow} Werte können in der Regel belastbar vorhergesagt und für die Stoffpriorisierung verwendet werden. Für die ausgewählten Spurenstoffe führte dies im Vergleich zur Verwendung modellierter BCF Werte stets zu einer konservativeren Einstufung. Liegen die modellierten Werte im Bereich einer Klassengrenze der Priorisierungsschemen, ist bei der Ergebnisinterpretation ggf. die konservativere Einstufung zu treffen.

7 Fazit und Ausblick

Die Stoffpriorisierungsverfahren nach COMMPS und WRRL (vgl. LANUV, 2014) haben sich als geeignetes Werkzeug zur Gruppierung bzw. Priorisierung von potenziell gewässerrelevanten Stoffen erwiesen. Die Ergebnisse aus der durchgeführten Stoffpriorisierung spiegeln weitgehend die vorher erwarteten Bewertungen wider: Die bereits als gewässerrelevant eingestuften Stoffe, bzw. jene Stoffe, die derzeit durch die EU oder nationale Behörden einer eingehenden Prüfung unterzogen werden, erhielten eine hohe Priorität. Den übrigen Stoffen wurden eher niedrigere Prioritäten zugeordnet. In Einzelfällen kam es bei den Priorisierungsverfahren zu unterschiedlichen Einstufungen, so wird beispielsweise OTNE vom Verfahren WRRL eine potenzielle Gewässerrelevanz zugeordnet (Stufe 2), COMMPS reiht OTNE jedoch nur an fünfter Stelle der ausgewählten Spurenstoffe ein. Zusätzlich wurde für das bisher nicht bewertete Antidepressivum Citalopram eine Stoffbewertung erstellt, da das Stoffpriorisierungsverfahren COMMPS eine mögliche Relevanz anzeigt. Die Stoffbewertung erfolgte auf Grundlage von stichprobenartigen Messungen des Antidepressivums in nordrhein-westfälischen Oberflächengewässern, eigens durchgeführter ökotoxikologischer Standardtests sowie Informationen aus der wissenschaftlichen Fachliteratur. Die vom LANUV abgeleitete PNEC von 6,4 µg/l für Citalopram leitet sich aus den aus den klassischen Ökotoxizitäts-Biotests der drei trophischen Ebenen und einem Sicherheitsfaktor von 50 ab. Der Vergleich dieser PNEC mit den maximal detektierten Konzentrationen in NRW (100 ng/l-Bereich) zeigte für Citalopram kein Risiko für die aquatische Umwelt. Die für die Stoffbewertung zusammengetragenen Daten aus der Fachliteratur weisen jedoch, aufgrund von weiterführenden Untersuchungen zu Verhaltensänderungen von Fischen oder Mehrgenerationentests mit Daphnien, auf eine mögliche Gewässerrelevanz von Citalopram hin. Die Auswirkungen der gefundenen Beeinträchtigungen und Effekte sind jedoch auf Individuen- und Populationsebene langfristig noch nicht evaluiert worden und können somit für eine Bewertung nur als Hinweise herangezogen werden. Aufgrund dieser Einschätzungen werden neue Studien und Untersuchungsergebnisse zu Citalopram (und auch weiteren den Serotoninspiegel beeinflussenden Arzneiwirkstoffen) in Zukunft am LANUV verfolgt und ggf. eine aktualisierte Stoffbewertung erstellt. Somit zeigten sich die COMMPS und WRRL in Kombination angewendet als sinnvolle Verfahren, um den noch nicht bewerteten potenziell gewässerrelevanten Schadstoff Citalopram zu priorisieren.

Generell ist die Recherche der notwendigen Eingangsdaten für die Anwendung der Stoffpriorisierungsverfahren ein entscheidender Schritt im Ablauf der gesamten Verfahrens, da die Verwendung fehlerhafter Daten dazu führen kann, dass umweltrelevante Stoffe nicht erfasst werden bzw. dass die Untersuchung von Stoffen mit geringer Umweltrelevanz unnötigerweise Ressourcen bindet. Die Absicherung und Überprüfung der Datenqualität ist zwar relativ zeitintensiv, für die korrekte und verlässliche Anwendung der Priorisierungsverfahren jedoch unverzichtbar. In der vorliegenden Studie wurden acht frei zugängliche Stoffdatenbanken hinsichtlich ihres Datenumfangs und der Qualität der angebotenen Daten überprüft. Als Vorgehensweise für die Recherche von Eingangsdaten zur Anwendung der Stoffpriorisierungsverfahren ist es empfehlenswert, Daten aus mehreren dieser Quellen zusammenzutragen und untereinander abzugleichen. Für die Priorisierungsverfahren sind dann die Daten zu verwenden, welche plausibel und im Hinblick auf die Risikobewertung protektiv sind. Sofern

vorhanden sind bevorzugt experimentell ermittelte Eingangsdaten für die Stoffpriorisierung zu verwenden.

Liegen jedoch für die Verfahren COMMPS und WRRL nicht für alle notwendigen Eingangsparameter experimentell ermittelte Daten vor, können für den $\log K_{OW}$ Wert, den BCF sowie die ökotoxikologischen Kennzahlen unter bestimmten Bedingungen auch modellierte Daten verwendet werden. Für den Parameter $\log K_{OW}$ werden beispielsweise in verschiedenen Stoffdatenbanken *in silico* generierte Daten angeboten. Alternativ kann der $\log K_{OW}$ Wert eines Stoffs auch mit frei erhältlichen Softwaretools modelliert werden. Weiterhin wurden Modellierungstools für die Vorhersage der Parameter BCF und ökotoxikologische Kennzahlen überprüft. Insgesamt wurde für die vorliegende Studie eine Auswahl von fünf unterschiedlichen Modellierungstools anhand der ausgewählten Spurenstoffe auf die Validität und Belastbarkeit ihrer Vorhersagen hin bewertet. Zudem wurden die Anwenderfreundlichkeit der Tools und die Transparenz der Vorhersagen bzw. der Eigenevaluationen überprüft. Als Eingangsparameter für die oben genannten Softwaretools werden häufig SMILES verwendet, welche die Molekülstruktur für die Programme lesbar beschreiben. Diese SMILES sind in mehreren der vorgestellten Stoffdatenbanken abrufbar, enthielten jedoch in einigen Fällen Fehler, welche zu falschen Modellierungsergebnissen führten. Für die Recherche eines SMILES zu einem Stoff bietet sich daher die Abfrage in mehreren Datenbanken an, wobei anschließend ein Abgleich der angebotenen Codes unter Zuhilfenahme der Moleküldarstellung in den Modellierungstools vorgenommen werden sollte. Die Vorhersagen des $\log K_{OW}$ Werts lagen in den meisten Fällen sowohl bei den Datenbanken als auch bei den Modellierungstools im Bereich der experimentell ermittelten Daten und waren somit für den Einsatz im Rahmen der Stoffpriorisierung, als Ersatzparameter für den BCF, geeignet. Der BCF wurde in vielen Fällen von den Modellierungstools ebenfalls belastbar vorhergesagt. Da sowohl für modellierte BCF als auch für $\log K_{OW}$ Werte Abweichungen auftraten, die bei den Priorisierungsverfahren zu unterschiedlichen Einstufung führten, empfiehlt es sich einen konservativen Ansatz zu verwenden. Für die ausgewählten Spurenstoffe ergab die Verwendung von $\log K_{OW}$ Werten (unabhängig davon, ob modelliert oder experimentell ermittelt) als Ersatzparameter für den BCF in der Regel die konservativere Einstufung. Die Verwendung des $\log K_{OW}$ ist dem Einsatz modellierter BCF Werte daher vorzuziehen. Führen die modellierten BCF Werte bei Verwendung in den Stoffpriorisierungsverfahren jedoch zu einer höheren Priorisierungsstufe als die $\log K_{OW}$ Werte, sollte protektiv der höchste als valide bewertete modellierte BCF Wert verwendet werden.

Die ökotoxikologischen Kennzahlen für die akuten Standardtests von Daphnien und Fischen konnten häufig relativ belastbar vorhergesagt werden. Für Stoffe, welche hauptsächlich über den Wirkungspfad der Basistoxizität auf aquatische Organismen wirken, liegen die Modellvorhersagen in einem Bereich mit Faktor 10 um die experimentell ermittelten Daten verteilt. Die modellierten Kennzahlen führten, wenn sie in den Stoffpriorisierungsverfahren verwendet wurden, in der Regel zur gleichen Prioritätseinstufung wie die experimentell ermittelten Daten. Eine spezielle Wirkung eines Stoffs, welche deutlich toxischer wirkt als die Basistoxizität, konnte nur im Einzelfall verlässlich vorhergesagt werden. Allgemein kamen falsch negative Ergebnisse (reale Toxizität höher als von den Tools vorhergesagt) in der vorliegenden Studie wesentlich häufiger vor als falsch positive Ergebnisse (Toxizität deutlich niedriger als vorhergesagt). Die Eigenevaluation der Vorhersagen der verwendeten Tools fiel sehr unterschiedlich aus und warnte den Anwender im besten Fall vor der Verwendung nicht belastba-

rer Vorhersagen, markierte aber andererseits auch häufig Vorhersagen, welche Ergebnisse im Bereich der experimentellen Werte lieferten, als unzuverlässig. Im Allgemeinen ist für die Anwendung von Modellierungstools daher ein grundlegendes Fachwissen über die Funktionsweise der Tools und über die dahinterstehenden molekularen Deskriptoren und Anwendungsdomänen notwendig, um die Verwendung von nicht validen Daten zu vermeiden bzw. aus mehreren modellierten Daten eine fachlich begründete Auswahl zu treffen. Zudem sind beim Einsatz modellierter Werte die Grenzbereichen der Einstufungsklassen der Priorisierungsverfahren COMMPS und WRRL zu beachten und ggf. die konservativere Einstufung zu treffen. Für die Ableitung einer als Eingangsparemeter für das COMMPS Verfahren notwendigen PNEC mit einem niedrigeren Sicherheitsfaktor sind Endpunkte aus chronischen Bio-tests notwendig, für die es noch keine belastbaren Modelle gibt. In ECOSAR finden sich zwar einzelne Modelle für chronische Endpunkte, häufig werden die Endpunkte jedoch lediglich mit einem Faktor aus den akuten Ergebnissen abgeleitet. In der vorliegenden Studie wurden diese Modelle daher nicht weiter analysiert.

Die Stoffpriorisierungsverfahren können eine umfangreiche Stoffbewertung nicht ersetzen, wie die Stoffbewertung für den potenziell gewässerrelevanten Spurenstoff Citalopram in dieser Studie zeigt. Ihren Zweck als Verfahren zur Sortierung und Gewichtung umfangreicher Stofflisten erfüllen sie jedoch sehr solide und können unter Einsatz von modellierten Daten unter gewissen Rahmenbedingungen auch zur Einstufung für noch relativ unbekannte Stoffe eingesetzt werden.

Die Stoffpriorisierungsverfahren sind nur für Einzelstoffe anwendbar und können keine Bewertung von Stoffgemischen in Gewässern leisten. Da Stoffgemische und ihre Auswirkungen auf die Umwelt vermehrt in den Fokus der Behörden rücken, müssen in Zukunft besser geeignete Konzepte und Verfahren geschaffen werden. Am LANUV startet 2016 ein Projekt zum Thema Mischungstoxizität und Bewertungen von Stoffgemischen in Oberflächengewässern. Inhaltlich sollen Bewertungsverfahren für Umweltmischungen von Spurenstoffen in Flusseinzugsgebieten entwickelt werden. Ziel ist es, anhand der Konzentrationsverhältnisse von realen Mischungen mittels systematischer Unterteilungen und Bewertungen (Priorisierung) die Mischungskomponenten herauszufiltern, welche die größte Umweltrelevanz aufweisen.

8 Literatur

- Anderson, E., Veith, G.D., Weininger, D. (1987): SMILES, a line notation and computerized interpreter for chemical structures. US EPA.
- Antczak, P., White, T.A., Giri, A., Michelangeli, F., Viant, M.R., Cronin, Mark T D, Vulpe, C., Falciani, F. (2015): Systems Biology Approach Reveals a Calcium-Dependent Mechanism for Basal Toxicity in *Daphnia magna*. *Environ. Sci. Technol.* 49, 11132–11140.
- Austin, T., Denoyelle, M., Chaudry, A., Stradling, S., Eadsforth, C. (2015): European chemicals agency dossier submissions as an experimental data source: Refinement of a fish toxicity model for predicting acute LC50 values. *Environmental toxicology and chemistry / SETAC* 34, 369–378.
- Belanger, S.E., Rawlings, J.M., Carr, G.J. (2013): Use of fish embryo toxicity tests for the prediction of acute fish toxicity to chemicals. *Environmental toxicology and chemistry / SETAC* 32, 1768–1783.
- Benfenati, E. (2012): Theory, guidance and applications on QSAR and REACH: <http://home.deib.polimi.it/gini/papers/orchestra.pdf>, Italy.
- Bester, K., Hüffmeyer, N., Schaub, E., Klasmeier, J. (2008): Surface water concentrations of the fragrance compound OTNE in Germany--a comparison between data from measurements and models. *Chemosphere* 73, 1366–1372.
- Bisesi, J.H., Sweet, L.E., van den Hurk, Peter, Klaine, S.J. (2015): Effects of an antidepressant mixture on the brain serotonin and predation behavior of hybrid striped bass. *Environmental toxicology and chemistry / SETAC* 35, 938–945.
- Bradbury, S.P., Coats, J.R. (1989): Toxicokinetics and toxicodynamics of pyrethroid insecticides in fish. *Environmental toxicology and chemistry / SETAC* 8, 373–380.
- Brausch, J.M., Rand, G.M. (2011): A review of personal care products in the aquatic environment: environmental concentrations and toxicity. *Chemosphere* 82, 1518–1532.
- Bschorer, A.C. (2011): Konzentration und Verhalten ausgewählter Duftstoffe in bayerischen Gewässern: Universität Koblenz-Landau. Diplomarbeit.
- Buth, J.M., Steen, P.O., Sueper, C., Blumentritt, D., Vikesland, P.J., Arnold, W.A., McNeill, K. (2010): Dioxin photoproducts of triclosan and its chlorinated derivatives in sediment cores. *Environmental science & technology* 44, 4545–4551.
- BVL (2015): Absatz an Pflanzenschutzmitteln in der Bundesrepublik Deutschland: Ergebnisse der Meldungen gemäß § 64 Pflanzenschutzgesetz für das Jahr 2014.
- Caldwell, D.J., Mastrocco, F., Margiotta-Casaluci, L., Brooks, B.W. (2014): An integrated approach for prioritizing pharmaceuticals found in the environment for risk assessment, monitoring and advanced research. *Chemosphere* 115, 4–12.
- Calisto, V., Esteves, V.I. (2009): Psychiatric pharmaceuticals in the environment. *Chemosphere* 77, 1257–1274.
- Campos, B., Piña, B., Barata C, C. (2012): Mechanisms of action of selective serotonin reuptake inhibitors in *Daphnia magna*. *Environ. Sci. Technol.* 46, 2943–2950.

- Cherkasov, A., Muratov, E.N., Fourches, D., Varnek, A., Baskin, I.I., Cronin, M., Dearden, J., Gramatica, P., Martin, Y.C., Todeschini, R., Consonni, V., Kuz'min, V.E., Cramer, R., Benigni, R., Yang, C., Rathman, J., Terfloth, L., Gasteiger, J., Richard, A., Tropsha, A. (2014): QSAR Modeling: Where Have You Been? Where Are You Going To? J. Med. Chem. 57, 4977–5010.
- Christensen, A.M., Faaborg-Andersen, S., Ingerslev, F., Baun, A. (2007): Mixture and single-substance toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors toward algae and crustaceans. Environmental toxicology and chemistry / SETAC 26, 85.
- Cleuvers, M. (2003): Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. Toxicology Letters 142, 185–194.
- Deutscher Apotheker Verlag (2014): Europäisches Arzneibuch, 8th ed. Dt. Apotheker-Verl. [u.a.], Stuttgart 8.2014, Bd. 3, V S., S. 3523 - 5317.
- ECHA (2008): Guidance on information requirements and chemical safety assessment: Chapter R.6: QSARs and grouping of chemicals.
- ECHA (2014): Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment: Chapter R.11: PBT/vPvB assessment. Version 2.0.
- ECHA (2015): Read-Across Assessment Framework (RAAF).
- ECHA (2016a): Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment: Chapter R.7b: Endpoint specific guidance. Version 3.0.
- ECHA (2016b): Leitlinien zur Identifizierung und Bezeichnung von Stoffen gemäß REACH und CLP: Version 1.4.
- ECHA (2016c): Practical Guide 5: How to use and report (Q)SARs. Version 3.0.
- Environment Agency (2007): Preconsultation report: Proposed EQS for Water Framework Directive Annex VIII substances: cypermethrin: Science Report: SC040038/SR - SNIFFER Report: WFD52(vii).
- EU (2008a): VERORDNUNG (EG) Nr. 1272/2008 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006.
- EU (2008b): ENTSCHEIDUNG DER KOMMISSION vom 14. Oktober 2008 über die Nichtaufnahme bestimmter Wirkstoffe in Anhang I, IA oder IB der Richtlinie 98/8/EG des Europäischen Parlaments und des Rates über das Inverkehrbringen von Biozid-Produkten: 2008/809/EG. Amtsblatt der Europäischen Union.
- EU (2009): VERORDNUNG (EG) Nr.1223/2009 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 30.November 2009 über kosmetische Mittel: (EG) Nr. 1223/2009. Amtsblatt der Europäischen Union.
- EU (2011): Common implementation strategy for the water framework directive (2000/60/EC): Technical guidance for deriving environmental quality standards. Guidance Document No. 27. Publications Office.
- EU (2013): Richtlinie 2013/39/EU: zur Änderung der Richtlinien 2000/60/EG und 2008/105/EG in Bezug auf prioritäre Stoffe im Bereich der Wasserpolitik.

- FDA (2005): Environmental Safety of Select Antimicrobial Active Ingredients: Triclosan (TCS) and triclocarban (TCC).
- Ferrari, B., Mons, R., Vollat, B., Frayssé, B., Paxéus, N., Lo Giudice, R., Pollio, A., Garric, J. (2004): Environmental Risk Assessment of Six Human Pharmaceuticals: Are the Current Environmental Risk Assessment Procedures Sufficient for the Protection of the Aquatic Environment? *Environmental toxicology and chemistry / SETAC* 23, 1344.
- Ferrari, B., Paxéus, N., Lo Giudice, R., Pollio, A., Garric, J. (2003): Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibric acid, and diclofenac. *Ecotoxicology and environmental safety* 55, 359–370.
- Fong, P.P., Ford, A.T. (2014): The biological effects of antidepressants on the molluscs and crustaceans: a review. *Aquatic Toxicology* 151, 4–13.
- Ford, A.T., Fong, P.P. (2016): The effects of antidepressants appear to be rapid and at environmentally relevant concentrations. *Environmental toxicology and chemistry / SETAC* 35, 794–798.
- Fraunhofer-Institut (1999): Revised proposal for a list of priority substances in the context of the water framework directive (COMPS procedure): Declaration ref.: 98/788/3040/DEB/E1.
- Gini, G., Franchi, A.M., Manganaro, A., Golbarmaki, A., Benfenati, E. (2014): ToxRead: a tool to assist in read across and its use to assess mutagenicity of chemicals. *SAR and QSAR in environmental research* 25, 999–1011.
- Gissi, A., Nicolotti, O., Carotti, A., Gadaleta, D., Lombardo, A., Benfenati, E. (2013): Integration of QSAR models for bioconcentration suitable for REACH. *The Science of the total environment* 456-457, 325–332.
- Gould, G.G., Brooks, B.W., Frazer, A. (2007): [(3)H] citalopram binding to serotonin transporter sites in minnow brains. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 101, 203–210.
- Gröning, J., Held, C., Garten, C., Claussnitzer, U., Kaschabek, S.R., Schlömann, M. (2007): Transformation of diclofenac by the indigenous microflora of river sediments and identification of a major intermediate. *Chemosphere* 69, 509–516.
- Halden, R.U. (2014): On the need and speed of regulating triclosan and triclocarban in the United States. *Environ. Sci. Technol.* 48, 3603–3611.
- Hansch, C. (1969): Quantitative approach to biochemical structure-activity relationships. *Acc. Chem. Res.* 2, 232–239.
- Haya, K. (1989): Toxicity of pyrethroid insecticides to fish. *Environmental toxicology and chemistry / SETAC* 8, 381–391.
- Henry, T.B., Black, M.C. (2007): Mixture and single-substance toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors in *Ceriodaphnia dubia*. *Environmental toxicology and chemistry / SETAC* 26, 1751.
- Henry, T.B., Kwon, J.-W., Armbrust, K.L., Black, M.C. (2004): Acute and chronic toxicity of five selective serotonin reuptake inhibitors in *Ceriodaphnia dubia*. *Environmental toxicology and chemistry / SETAC* 23, 2229.
- Holmberg, A., Fogel, J., Albertsson, E., Fick, J., Brown, J.N., Paxéus, N., Förlin, L., Johnsson, J.I., Larsson, D G Joakim (2011): Does waterborne citalopram affect the ag-

- gressive and sexual behaviour of rainbow trout and guppy? Journal of hazardous materials 187, 596–599.
- Howard, P.H., Muir, D.C.G. (2011): Identifying new persistent and bioaccumulative organics among chemicals in commerce II: pharmaceuticals. Environ. Sci. Technol. 45, 6938–6946.
- IKSR (2014): Rheinstoffliste 2014: Bericht Nr. 215.
- Kellner, M., Porseryd, T., Hallgren, S., Porsch-Hällström, I., Hansen, S.H., Olsén, K. (2016): Waterborne citalopram has anxiolytic effects and increases locomotor activity in the three-spine stickleback (*Gasterosteus aculeatus*). Aquatic Toxicology 173, 19–28.
- Kellner, M., Porseryd, T., Porsch-Hällström, I., Hansen, S.H., Olsén, K.H. (2015): Environmentally relevant concentrations of citalopram partially inhibit feeding in the three-spine stickleback (*Gasterosteus aculeatus*). Aquatic Toxicology 158, 165–170.
- Klaschka, U., vonderOhe, P.C., Bschorer, A., Krezmer, S., Sengl, M., Letzel, M. (2013): Occurrences and potential risks of 16 fragrances in five German sewage treatment plants and their receiving waters. Environmental Science and Pollution Research 20, 2456–2471.
- Klein, W., Denzer, S., Herrchen, M., Lepper, P., Müller, M., Sehr, R., Storm, A., Volmer, J. (1999): Revised proposal for a list of priority substances in the context of the water framework directive (COMMPS procedure). Fraunhofer-Institute Molecular Biology and Applied Ecology.
- Kreke, N., Dietrich, D.R. (2008): Physiological endpoints for potential SSRI interactions in fish. Critical reviews in toxicology 38, 215–247.
- Kühne, R., Ebert, R.-U., Schüürmann, G. (2009): Chemical domain of QSAR models from atom-centered fragments. Journal of chemical information and modeling 49, 2660–2669.
- Kwon, J.-W., Armbrust, K.L. (2005): Degradation of citalopram by simulated sunlight. Environmental toxicology and chemistry / SETAC 24, 1618.
- Kwon, J.-W., Armbrust, K.L. (2006): Laboratory persistence and fate of fluoxetine in aquatic environments. Environmental toxicology and chemistry / SETAC 25, 2561.
- LANUV (2007): Eintrag von Arzneimitteln und deren Verhalten und Verbleib in der Umwelt – Literaturstudie: LANUV-Fachbericht 2, Recklinghausen.
- LANUV (2014): Priorisierung und Risikobewertung von Spurenstoffen mit potenzieller Relevanz für nordrhein-westfälische Gewässer: LANUV-Fachbericht 57, Recklinghausen.
- Laue, H., Gfeller, H., Jenner, K.J., Nichols, J.W., Kern, S., Natsch, A. (2014): Predicting the bioconcentration of fragrance ingredients by rainbow trout using measured rates of in vitro intrinsic clearance. Environ. Sci. Technol. 48, 9486–9495.
- Lepage, O., Larson, E.T., Mayer, I., Winberg, S. (2005): Serotonin, but not melatonin, plays a role in shaping dominant-subordinate relationships and aggression in rainbow trout. Hormones and behavior 48, 233–242.
- LfU (2014): Biologische Wirktests - polare Spurenstoffe: Abschlussbericht, Augsburg.
- LGL (2005): Umweltmedizinische Hintergrundinformationen zu Pyrethroiden, Augsburg, 84 S.

- Mcmanus, P., Mant, A., Mitchell, P., Dudley, J. (2004): Length of therapy with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in Australia. *Aust NZ J Psychiatry* 38, 450–454.
- Memmert, U., Peither, A., Burri, R., Weber, K., Schmidt, T., Sumpter, J.P., Hartmann, A. (2013): Diclofenac: New data on chronic toxicity and bioconcentration in fish. *Environmental toxicology and chemistry / SETAC* 32, 442–452.
- Metcalfe, C.D., Chu, S., Judt, C., Li, H., Oakes, K.D., Servos, M.R., Andrews, D.M. (2010): Antidepressants and their metabolites in municipal wastewater, and downstream exposure in an urban watershed. *Environmental toxicology and chemistry / SETAC* 29, 79–89.
- Miller, T.R., Heidler, J., Chillrud, S.N., DeLaquil, A., Ritchie, J.C., Mihalic, J.N., Bopp, R., Halden, R.U. (2008): Fate of Triclosan and Evidence for Reductive Dechlorination of Triclocarban in Estuarine Sediments. *Environ. Sci. Technol.* 42, 4570–4576.
- Minguez, L., Ballandonne, C., Rakotomalala, C., Dubreule, C., Kientz-Bouchart, V., Halm-Lemeille, M.-P. (2015): Transgenerational effects of two antidepressants (sertraline and venlafaxine) on *Daphnia magna* life history traits. *Environ. Sci. Technol.* 49, 1148–1155.
- Minguez, L., Farcy, E., Ballandonne, C., Lepailleur, A., Serpentine, A., Lebel, J.-M., Bureau, R., Halm-Lemeille, M.-P. (2014a): Acute toxicity of 8 antidepressants: what are their modes of action? *Chemosphere* 108, 314–319.
- Minguez, L., Pedelucq, J., Farcy, E., Ballandonne, C., Budzinski, H., Halm-Lemeille, M.-P. (2014b): Toxicities of 48 pharmaceuticals and their freshwater and marine environmental assessment in northwestern France. *Environmental Science and Pollution Research* 23, 4992–5001.
- Mokry, L.E., Hoagland, K.D. (1990): Acute toxicities of five synthetic pyrethroid insecticides to *Daphnia magna* and *Ceriodaphnia dubia*. *Environmental toxicology and chemistry / SETAC* 9, 1045–1051.
- Moschet, C., Vermeirssen, Etienne L M, Seiz, R., Pfefferli, H., Hollender, J. (2014): Picogram per liter detections of pyrethroids and organophosphates in surface waters using passive sampling. *Water research* 66, 411–422.
- NIH (2011): 1-(1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydro-2,3,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)ethanone [Ethanone, 1-(1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydro-2,3,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)- (9CI); 7-Acetyl-1,1,6,7-tetramethyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydronaphthalene; Amberone; Iso-E Super]: Review of Toxicological Literature.
- Oakes, K.D., Coors, A., Escher, B.I., Fenner, K., Garric, J., Gust, M., Knacker, T., Küster, A., Kussatz, C., Metcalfe, C.D., Monteiro, S., Moon, T.W., Mennigen, J.A., Parrott, J., Péry, Alexandre R R, Ramil, M., Roennefahrt, I., Tarazona, J.V., Sánchez-Argüello, P., Ternes, T.A., Trudeau, V.L., Boucard, T., Van Der Kraak, Glen J, Servos, M.R. (2010): Environmental risk assessment for the serotonin re-uptake inhibitor fluoxetine: Case study using the European risk assessment framework. *Integrated environmental assessment and management* 6 Suppl, 524–539.
- OECD (2007): Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-Activity Relationships [(Q)SAR] Models. Series of testing and assessment No. 62.
- OECD 201 (2006): Test No. 201: Alga, Growth Inhibition Test. OECD Publishing.

- OECD 202 (2004): Test No. 202: Daphnia sp. Acute Immobilisation Test. OECD Publishing.
- OECD 203 (1992): Test No. 203: Fish, Acute Toxicity Test. OECD Publishing.
- OECD 211 (2012): Test No. 211: Daphnia magna Reproduction Test. OECD Publishing.
- OECD 236 (2013): Test No. 236: Fish Embryo Acute Toxicity (FET) Test. OECD Publishing.
- OECD 305 (2012): Test No. 305: Bioaccumulation in Fish: Aqueous and Dietary Exposure. OECD Publishing.
- Olsén, K.H., Ask, K., Olsén, H., Porsch-Hällström, I., Hallgren, S. (2014): Effects of the SSRI citalopram on behaviours connected to stress and reproduction in Endler guppy, *Poecilia wingei*. *Aquatic Toxicology* 148, 113–121.
- Orvos, D.R., Versteeg, D.J., Inauen, J., Capdevielle, M., Rothenstein, A., Cunningham, V. (2002): Aquatic toxicity of triclosan. *Environmental toxicology and chemistry / SETAC* 21, 1338–1349.
- Palmquist, K., Fairbrother, A., Salatas, J. (2012): Pyrethroid insecticides: use, environmental fate, and ecotoxicology. INTECH Open Access Publisher.
- Patlewicz, G. (2014): Read-across approaches - misconceptions, promises and challenges ahead. *ALTEX* 31, 387–396.
- Rivetti, C., Campos, B., Barata, C. (2016): Low environmental levels of neuro-active pharmaceuticals alter phototactic behaviour and reproduction in *Daphnia magna*. *Aquatic Toxicology* 170, 289–296.
- Roode, D. de, Hoekzema, C., Vries-Buitenweg, S. de, van de Waart, Beppy, van der Hoeven, Jan (2006): QSARs in ecotoxicological risk assessment. *Regulatory toxicology and pharmacology* : RTP 45, 24–35.
- Sanderson, H., Thomsen, M. (2009): Comparative analysis of pharmaceuticals versus industrial chemicals acute aquatic toxicity classification according to the United Nations classification system for chemicals. Assessment of the (Q)SAR predictability of pharmaceuticals acute aquatic toxicity and their predominant acute toxic mode-of-action. *Toxicology Letters* 187, 84–93.
- SCCP (2005): Opinion on Triclocarban For other uses than as a preservative: COLIPAN°P29. SCCP/0851/04.
- Schlüsener, M.P., Hardenbicker, P., Nilson, E., Schulz, M., Viergutz, C., Ternes, T.A. (2014): Occurrence of venlafaxine, other antidepressants and selected metabolites in the Rhine catchment in the face of climate change. *Environmental Pollution* 196C, 247–256.
- Schulze, T., Weiss, S., Schymanski, E., vonderOhe, P.C., Schmitt-Jansen, M., Altenburger, R., Streck, G., Brack, W. (2010): Identification of a phytotoxic photo-transformation product of diclofenac using effect-directed analysis. *Environmental Pollution* 158, 1461–1466.
- Schüürmann, G., Ebert, R.-U., Kühne, R. (2011): Quantitative Read-Across for Predicting the Acute Fish Toxicity of Organic Compounds. *Environ. Sci. Technol.* 45, 4616–4622.
- Schwabe, U., Paffrath, D. (2014): Arzneiverordnungs-Report 2014: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Springer.

- Schwaiger, J., Ferling, H., Mallow, U., Wintermayr, H., Negele, R.D. (2004): Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout. *Aquatic Toxicology* 68, 141–150.
- SGP (2013): Biomonitoring California Scientific Guidance Panel Meeting: Tetramethyl Acetyloctahydronaphthalenes.
- Silva, L.J.G., Pereira, André M P T, Meisel, L.M., Lino, C.M., Pena, A. (2014): A one-year follow-up analysis of antidepressants in Portuguese wastewaters: occurrence and fate, seasonal influence, and risk assessment. *The Science of the total environment* 490, 279–287.
- Silva, L.J.G., Pereira, André M P T, Meisel, L.M., Lino, C.M., Pena, A. (2015): Reviewing the serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) footprint in the aquatic biota: Uptake, bioaccumulation and ecotoxicology. *Environmental Pollution* 197C, 127–143.
- Styrishave, B., Halling-Sørensen, B., Ingerslev, F. (2011): Environmental risk assessment of three selective serotonin reuptake inhibitors in the aquatic environment: a case study including a cocktail scenario. *Environmental toxicology and chemistry / SETAC* 30, 254–261.
- Sundaram, R., Smith, B.W., Clark, T.M. (2015): pH-dependent toxicity of serotonin selective reuptake inhibitors in taxonomically diverse freshwater invertebrate species. *Mar. Freshwater Res.* 66, 518.
- Tamura, I., Kagota, K.-I., Yasuda, Y., Yoneda, S., Morita, J., Nakada, N., Kameda, Y., Kimura, K., Tatarazako, N., Yamamoto, H. (2013): Ecotoxicity and screening level ecotoxicological risk assessment of five antimicrobial agents: triclosan, triclocarban, resorcinol, phenoxyethanol and p-thymol. *Journal of applied toxicology : JAT* 33, 1222–1229.
- Triebskorn, R., Casper, H., Heyd, A., Eikemper, R., Köhler, H.-R., Schwaiger, J. (2004): Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part II: cytological effects in liver, kidney, gills and intestine of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquatic Toxicology* 68, 151–166.
- UBA (2011a): Identifizierung und Bewertung ausgewählter Arzneimittel und ihrer Metaboliten (Ab- und Umbauprodukte) im Wasserkreislauf. Texte 46/2011, Dessau-Roßlau.
- UBA (2011b): Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln. Texte 66/2011, Dessau-Roßlau.
- UBA (2014a): Duftstoffe nicht wahllos einsetzen: Pressemitteilung Nr. 64/2004.
- UBA (2014b): Maßnahmen zur Verminderung des Eintrages von Mikroschadstoffen in die Gewässer. Texte 85/2014, Dessau-Roßlau.
- UBA (2015): Revision der Umweltqualitätsnormen der Bundes-Oberflächengewässerverordnung nach Ende der Übergangsfrist für Richtlinie 2006/11/EG und Fortschreibung der europäischen Umweltqualitätsziele für prioritäre Stoffe. Texte 47/2015, Dessau-Roßlau.
- UFZ (2015). Persönliche Mitteilung, Essen.
- vanWezel, A.P., Opperhuizen, A. (1995): Narcosis due to environmental pollutants in aquatic organisms: residue-based toxicity, mechanisms, and membrane burdens. *Critical reviews in toxicology* 25, 255–279.

- Veith, G.D., Call, D.J., Brooke, L.T. (1983): Structure–Toxicity Relationships for the Fathead Minnow, *Pimephales promelas*: Narcotic Industrial Chemicals. *Can. J. Fish. Aquat. Sci.* 40, 743–748.
- Vijverberg, H.P., vanden Bercken, J. (2008): Neurotoxicological Effects and the Mode of Action of Pyrethroid Insecticides. *Critical reviews in toxicology* 21, 105–126.
- vonderOhe, P.C., Kühne, R., Ebert, R.-U., Altenburger, R., Liess, M., Schüürmann, G. (2005): Structural alerts--a new classification model to discriminate excess toxicity from narcotic effect levels of organic compounds in the acute daphnid assay. *Chemical research in toxicology* 18, 536–555.
- vonderOhe, P.C., Schmitt-Jansen, M., Slobodnik, J., Brack, W. (2012): Triclosan—the forgotten priority substance? *Environmental Science and Pollution Research* 19, 585–591.
- Wick, A., Fink, G., Ternes, T.A. (2010): Comparison of electrospray ionization and atmospheric pressure chemical ionization for multi-residue analysis of biocides, UV-filters and benzothiazoles in aqueous matrices and activated sludge by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of chromatography. A* 1217, 2088–2103.
- Wilkinson, H., Sturdy, L., Whitehouse, P. (2007): Prioritising chemicals for standard derivation under Annex VIII of the Water Framework Directive. *Science report—SC040038/SR*, 145.
- Wilson, B.A., Smith, V.H., deNoyelles, F., Larive, C.K. (2003): Effects of Three Pharmaceutical and Personal Care Products on Natural Freshwater Algal Assemblages. *Environ. Sci. Technol.* 37, 1713–1719.
- Yang, L.-H., Ying, G.-G., Su, H.-C., Stauber, J.L., Adams, M.S., Binet, M.T. (2008): Growth-inhibiting effects of 12 antibacterial agents and their mixtures on the freshwater microalga *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Environmental toxicology and chemistry / SETAC* 27, 1201–1208.

9 Anhang

Exemplarische Betrachtung des Spurenstoffs Citalopram

Im Folgenden wird der vom LANUV ausgewählte potenziell gewässerrelevante Spurenstoff Citalopram genauer betrachtet. Zunächst werden die Ergebnisse von beauftragten Laborversuchen zur Ermittlung der ökotoxikologischen Kennzahlen für das Antidepressivum vorgestellt. Anschließend erfolgen eine Analyse der Ergebnisse aus den Stoffpriorisierungsverfahren und eine detaillierte Einzelstoffbewertung für Citalopram.

Laborergebnisse Citalopram

Für das bisher ökotoxikologisch nur unzureichend untersuchte Citalopram wurde vom LANUV die Firma „Hydrotox Labor für Ökotoxikologie und Gewässerschutz GmbH“ mit der experimentellen Bestimmung ökotoxikologischer Kennzahlen beauftragt. Es wurden Tests mit Algen, Daphnien und Fischembryonen durchgeführt, um die für eine PNEC Ableitung -mit niedrigem Sicherheitsfaktor- (EU, 2011) notwendigen drei trophischen Ebenen im aquatischen Nahrungsnetz abzubilden. Im Einzelnen wurden Tests nach OECD 201 (Wachstumshemmtest mit Süßwasseralgen), OECD 202 (Akuter Daphnien-Toxizitätstest), OECD 211 (Daphnien-Reproduktionstoxizität) und OECD 236 (Fischembryo-Toxizitätstest) durchgeführt. Als Modifikation gegenüber den OECD-Vorgaben wurde der akute Daphnien-Toxizitätstest (OECD 202) lediglich mit drei Konzentrationen (1, 10 & 100 mg/l) anstelle der Vorgabe von fünf Konzentrationen durchgeführt. Da die Ergebnisse aus diesem vereinfachten Test sich aber mit den vorhandenen Literaturwerten decken (SILVA et al., 2015), werden die erhobenen Daten für die weitere Bearbeitung verwendet. Als Testsubstanz wurde Citalopram-Hydrobromid (CAS: 59729-32-7) mit einer Reinheit von 99,8 % verwendet. Im Folgenden wird bei den Ergebnissen von Citalopram gesprochen, da die Effekte der aktiven Wirksubstanz zuzuordnen sind. Parallel zu den Biotests wurde eine entsprechende Begleitanalytik mittels HPLC-UV Methodik durchgeführt, welche Wiederfindungsraten zwischen 90 und 110 % aufwies. Vorangegangene Stabilitätstests mit den verwendeten Testmedien zeigen, dass Citalopram in den eingesetzten Konzentrationen über die Testzeiträume stabil bleibt. Alle Tests erfüllten die in den entsprechenden Guidelines aufgeführten Validitätskriterien. Die aus den Tests abgeleiteten Endpunkte sind in A 1 zusammengefasst.

Hinsichtlich der akuten Toxizität stellen die Daphnien mit einem EC_{50} von 5,66 mg/l (48 h) die sensitivste Gruppe dar (A 1). Die akute Toxizität für Algen liegt mit einem auf die Wachstumsrate bezogenen E_rC_{50} von 6,344 mg/l nach 72 h in der gleichen Größenordnung. Die akute Wirkschwelle (LC_{50}) im Fischembryo-Toxizitätstest über 96 h liegt mit 251 mg/l im Vergleich deutlich höher. Für die Daphnien wurden chronische Toxizitätsdaten mit dem Daphnien-Reproduktionstoxizitätstest ermittelt. Es wurde eine NOEC von 0,32 mg/l bezogen auf die durchschnittliche Zahl der Nachkommen pro Elterntier abgeleitet. Aus dem Algentest wurde als chronische Kenngröße ein E_rC_{10} von 3,262 mg/l berechnet. Der chronische End-

punkt für Daphnien liegt damit deutlich unter dem für Algen. Chronische Endpunkte für Fische wurden nicht ermittelt.

A 1: Ergebnisse aus den ökotoxikologischen Untersuchungen mit Citalopram Hydrobromid (CAS: 59729-32-7); n.d. = nicht bestimmbar

Guideline	OECD 202	OECD 201	OECD 201	OECD 236	OECD 211	OECD 211
Testdauer	48 h	72 h	72 h	96 h	21 d	21 d
Kennzahl	EC ₅₀	E _r C ₅₀	E _r C ₁₀	LC ₅₀	EC ₅₀	NOEC
Endpunkt	Akut	Akut	Chronisch	Akut	Chronisch	Chronisch
Test-organismus	<i>Daphnia magna</i>	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	<i>Danio rerio</i>	<i>Daphnia magna</i>	<i>Daphnia magna</i>
Effekt-parameter	Immobilisierung	Wachstumsrate	Wachstumsrate	Mortalität	Mobilität	durchschnittliche Zahl der Nachkommen pro Elterntier
mg Citalopram pro Liter	5,66	6,344	3,262	251,0	0,717	0,32
95 % Intervall	(3,20-9,83)	(5,600-7,997)	(1,612-4,063)	n. d.	n.d.	

Im folgenden Abschnitt werden Ergebnisse aus in der Literatur beschriebenen Untersuchungen mit Citalopram dargestellt. Es war jedoch nicht nachvollziehbar, ob sich die Ergebnisse auf die Reinsubstanz oder die Einwaage der Citalopram-Salze beziehen. Wie oben erwähnt, ist die Datenlage zur Ökotoxizität für Citalopram lückenhaft, es liegen jedoch einige Vergleichsuntersuchungen für Algen und Daphnien vor. In einer Studie wurde ein EC₅₀ von 3,30 mg/l für die Alge *Pseudokirchneriella subcapitata* ermittelt (MINGUEZ et al., 2014b), was in der gleichen Größenordnung wie der für diese Studie ermittelte Wert liegt (vgl. A 1). In derselben Studie wird für die Wirkung von Citalopram auf *Daphnia magna* ein akuter EC₅₀ von 30,14 mg/l angegeben, der deutlich höher als der für diese Studie ermittelte EC₅₀ ist. Diese Abweichung könnte darin begründet sein, dass in beiden Untersuchungen abweichende Guidelines benutzt wurden und dass sich der pH-Bereich bei den Untersuchungen von Minguez et al. nicht nachvollziehen ließ. Die pH-Werte lagen während der für diese Studie durchgeführten Untersuchungen zwischen 7,8 und 8,1 (A 1). Citalopram ist ein ionisierbares Molekül, welches im pH-Bereich zwischen pH 7 und 9 die Hydrophobizität ansteigt (um ca. zwei log D Einheiten) und sich folglich auch die toxische Wirkung verändert (SUNDARAM et al., 2015). Christensen et al. (2007) fanden im akuten Daphnien-Test einen EC₅₀ von 20 mg/l für Citalopram, wobei auch hier Angaben zum pH-Bereich während der Untersuchungen fehlen. Henry et al. (2004) berichten für *Ceriodaphnia dubia* einen EC₅₀ von 3,9 mg/l. Die pH Werte lagen während ihrer Tests in einem Bereich von 8,1 - 8,3 und waren vergleichbar mit den Testbedingungen der im LANUV-Auftrag durchgeführten Untersuchungen. Dieselbe Studie bestimmte bei einem verkürzten Daphnien-Reproduktionstest über 8 Tage eine NOEC von 0,8 mg/l bezogen auf die Anzahl der Nachkommen. Dieser Wert liegt trotz der unterschiedlichen Daphnienarten und einer verkürzten Testdauer im gleichen Konzentrationsbereich wie Ergebnisse aus den für diese Studie durchgeführten Untersuchungen. Er-

gebnisse aus Daphnientests können zwischen verschiedenen Labors um einen Faktor von 3,5 schwanken, wie aus Ringversuchen hinreichend bekannt ist (siehe Referenzsubstanz in OECD 202).

Für Citalopram konnten in der Literatur keine Daten für den Fischembryotest oder den akuten Fischtest gefunden werden. Vergleichbare Studien mit Fischembryonen und anderen SSRI lagen zum Studienzeitpunkt ebenfalls nicht vor. Von Sertralin und Fluoxetin ist bekannt, dass sie im akuten Fischtest eine Fischtoxizität im dreistelligen µg/l-Bereich induzieren (SILVA et al., 2015) und damit nach den für das LANUV durchgeführten Untersuchungen an Fischembryonen in etwa um einen Faktor 1000 fischtoxischer sind als Citalopram. Der Fischembryotest liefert als Surrogat für den akuten Fischtest für die meisten organischen Substanzen vergleichbare Ergebnisse (BELANGER et al., 2013). Der in dieser Studie festgestellte Unterschied kann an dieser Stelle nicht erklärt werden. Die Daten wurden daher nicht für einen Vergleich mit den modellierten Werten herangezogen (Kapitel 5.4.3).

Priorisierung Citalopram

Citalopram wird von den beiden Priorisierungsverfahren unterschiedlich eingestuft (Tabelle 12). Das Verfahren COMMPS stuft den Arzneistoff mit einem Prioritätsindex von 29,56 (im Vergleich zu den anderen Spurenstoffen) als potenziell umweltrelevant ein, während das Verfahren WRRL Citalopram in die niedrigste Prioritätsstufe 5 einordnet. Die hohe Einstufung bei COMMPS ist unter anderem durch einen Risikosatz (H 361) bedingt, der Citalopram als ‚potenziell die Fruchtbarkeit beeinträchtigend‘ oder ‚das Kind im Mutterleib schädigend‘ einstuft (Kapitel 6.3). Diese Einstufung ist von der ECHA nicht abschließend evaluiert, für die Stoffpriorisierung wird der Risikosatz aber nach dem Vorsorgeprinzip verwendet.

Der Einsatz von modellierten Daten im Verfahren WRRL kann bei Citalopram einen Unterschied von bis zu zwei Priorisierungsstufen ausmachen. So würde die konservative Verwendung des höchsten modellierten log BCF (EUSES Modell aus ChemProp, Tabelle 9) im Verfahren WRRL bei pessimaler Betrachtung zu einer Einstufung als bioakkumulierender Stoff führen, da der Wert knapp unterhalb der Schwelle liegt. Die Einstufung über den experimentellen log K_{OW} Wert erreicht diese Einstufung nicht. Wie in Kapitel 6.2 beschrieben wird jedoch der experimentell ermittelte log K_{OW} Wert von Citalopram zur Kategorisierung des Bioakkumulationspotentials verwendet, da EUSES auch unter den modellierten BCFs für Citalopram einen Einzelfall darstellt. Die QSAR und read-across Modelle sagen die Toxizität von Citalopram in den gleichen Konzentrationsbereichen voraus die auch experimentell ermittelt wurden. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Citalopram in den akuten Biotestverfahren maßgeblich über die Basistoxizität wirkt. Die Verwendung der vorhergesagten anstelle der experimentell ermittelten Werte verändert die Einstufung des Stoffs in den Stoffpriorisierungsschemen daher nicht. Eine Berechnung der PNEC aus modellierten Daten, für akute Ökotoxizität, unter Verwendung eines Sicherheitsfaktors von 1000 (vgl. EU 2011), führt bei COMMPS zu einem veränderten Prioritätsindex, ändert aber nicht die generelle Priorisierungsstufe im Vergleich mit den anderen ausgewählten Spurenstoffen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass beide Priorisierungsverfahren den Stoff nach unterschiedlichen Kenngrößen priorisieren und sich daher bei Risikobewertung ergänzen. Der

Einsatz von modellierten Daten an Stelle von experimentell ermittelten Daten führt bei Citalopram zu den gleichen Priorisierungsergebnissen. Aufgrund der Ergebnisse aus COMMPS wird Citalopram im nachfolgenden Abschnitt einer genaueren Stoffbetrachtung unterzogen und hinsichtlich des potenziellen Umweltrisikos bewertet.

Stoffbewertung Citalopram

In stichprobenartigen Untersuchungen in NRW Oberflächengewässern hervorgeht, ist Citalopram vielen abwasserbeeinflussten Gewässern nahezu ubiquitär nachweisbar, jedoch häufig nur unterhalb der unteren Anwendungsgrenze des analytischen Verfahrens (Kapitel 3.1.1.2). Es gelangt sowohl über Ausscheidungen von Patienten mit entsprechender Medikation (vgl. Kapitel 3.1.1), als auch durch unsachgemäße Entsorgung in das kommunale Abwassernetz (siehe Daten Kläranlagen in Tabelle 1). Citalopram wird in der medizinischen Anwendung über Zeiträume von Monaten bis Jahren verabreicht. Patienten mit entsprechender Medikation sind Dauerausscheider des Wirkstoffs, da ca. 1/10 der Medikation unmetabolisiert ausgeschieden wird (Kapitel 3.1.1). Aufgrund der Verschreibungspraxis der letzten Jahre ist ein tendenziell gleichbleibender Eintrag in die Oberflächengewässer zu erwarten (SCHWABE und PAFFRATH, 2014). Einer der häufig gefundenen Metaboliten (Desmethylylcitalopram) zeigt eine ähnliche pharmakologische Wirkung wie die Ausgangssubstanz, welche jedoch schwächer ausgeprägt ist (TOXNET, DRUGBANK). Zudem zeigt sich Citalopram aufgrund seiner Molekülstruktur als persistent in der Umwelt. Somit bleibt das Wirkungspotential von Citalopram und seinen Metaboliten in der aquatischen Umwelt lange erhalten, so dass chronische Effekte eine wesentliche Rolle spielen können.

Aufgrund der Präsenz von Citalopram in Oberflächengewässern werden im Folgenden sowohl eine PNEC nach TGD-EQS (EU, 2011) abgeleitet, als auch Untersuchungsergebnisse zu möglichen weiteren Effekten von Citalopram auf Wasserorganismen zusammengetragen, um eine umfangreiche Risikoabschätzung zu erstellen. In den für diese Studie durchgeführten Biotests zeigte sich Citalopram als eher schwach toxische Substanz, deren Wirkungspfad in den durchgeführten Tests vermutlich über die Basistoxizität zu erklären ist. Diese Einschätzung wird auch durch Beobachtungen von MINGUEZ et al. (2014a) gestützt. Da der chronische Endpunkt für Daphnien der sensitivste Endpunkt ist und Daphnien auch im akuten Test die sensitivste Gruppe sind, wird das Testergebnis aus dem chronischen Daphnien-Reproduktionstoxizitätstest (NOEC: 0,32 mg/l) für die PNEC-Ableitung zugrunde gelegt. Unter Berücksichtigung eines Sicherheitsfaktors von 50 ergibt sich für Citalopram eine PNEC von 6,4 µg/l ($0,32 \text{ mg/l} : 50 = 0,0064 \text{ mg/l}$). Damit liegt die PNEC um mehr als Faktor 50 über der gemessenen Maximalkonzentration von 0,118 µg/l in NRW Oberflächengewässern (Kapitel 3.1.1.2). Das Umweltrisiko von Citalopram für aquatische Organismen ist nach diesem Bewertungsansatz als gering einzustufen.

Für eine umfassende Einzelstoffbewertung werden über die ökotoxikologischen Standardtests hinausgehende verfügbare Informationen zusammengetragen und bewertet. Citalopram gehört zur Gruppe der SSRI, welche gezielt dafür entwickelt wurden, im menschlichen Gehirn den Serotoninspiegel zu beeinflussen und dadurch eine angstlösende, antidepressive Wirkung zu entfalten. In der aquatischen Umwelt besitzen neben Wasserflöhen und Fischen auch Weichtiere (z.B. Schnecken) ein eigenes Serotoninsystem (KREKE UND

DIETRICH, 2008; FONG UND FORD, 2014). Diese Systeme regulieren verschiedene Funktionen in den Wasserorganismen und können potenziell durch SSRI beeinflusst werden (GOULD et al., 2007; KREKE UND DIETRICH, 2008; CAMPOS et al., 2012). Effekte auf dieses System können mit den klassischen Endpunkten aus Biotests (z.B. Mortalität, Reproduktion) vermutlich nur unzureichend erfasst werden. Bei Fischen konnten beispielsweise bei Citalopram-Konzentrationen von wenigen µg/L verschiedene Verhaltensmodifikationen beobachtet werden, die u. a. eine verminderte Nahrungsaufnahme oder ein geändertes Schwimm- und Schreckverhalten der Fische umfassen (OLSÉN et al., 2014; KELLNER et al., 2016). Eine andere Studie beobachtete bereits bei einer Citalopram-Konzentration von 0,15 µg/l eine um bis zu 40 % verminderte Nahrungsaufnahme des dreistachligen Stichling (*Gasterosteus aculeatus*) (KELLNER et al., 2015). Die Verhaltensänderung trat in den Experimenten jedoch nur kurzzeitig auf und führte nicht zu langfristigen Effekten, da beispielsweise keine verringerte Gewichtszunahme bei den Fischen festgestellt wurde. Die ökologische Relevanz der beobachteten Effekte ist unklar, hier könnten aber Untersuchungen über längere Zeiträume (z.B. Life Cycle Tests) dazu beitragen, die Effekte zu bewerten. Zudem sind die Studien zu Verhaltensänderungen bisher nicht standardisiert und sehr komplex in der Ergebnisinterpretation. Daher liefern sie häufig nicht vergleichbare oder sogar widersprüchliche Ergebnisse. So wurde für die Regenbogenforelle (*Oncorhynchus mykiss*) eine deutliche Citalopram-induzierte Beeinflussung des Aggressionsverhaltens nachgewiesen (LEPAGE et al., 2005). Eine andere Studie mit Guppys (*Poecilia reticulata*) fand jedoch auch bei relativ hohen Citalopram Konzentrationen (100 µg/l) keinerlei Beeinflussung des Sexual- und Aggressionsverhaltens der Testorganismen (HOLMBERG et al., 2011). Um die Daten aus den Verhaltensstudien vergleichbar zu machen könnte beispielsweise der Citalopram-Plasmagehalt in den Fischen bestimmt und verglichen werden. So könnten dann ggf. auch Rückschlüsse auf umweltexponierte Fische gezogen werden, indem man dort ebenfalls Citalopram-Plasmagehalte in den Organismen misst (CALDWELL et al., 2014).

Aufgrund der begrenzten Datenlage zu Citalopram in der ökotoxikologischen Fachliteratur werden im Folgenden auch Untersuchungen von anderen SSRI betrachtet, zumal wesentliche Effekte in unterschiedlicher Ausprägung für mehrere SSRI beobachtet wurden. Einige Studien zeigen zudem, dass eine SSRI Exposition in Gegenwart anderer Umweltstressoren veränderte Auswirkungen haben können. So ist für Daphnien bekannt, dass sie bei Nahrungsmangel weniger Nachkommen produzieren, welche in Bezug auf oxidativen Stress robuster sind. Bei Anwesenheit von Fluoxetin oder Fluvoxamin im Medium produzierten die Daphnien jedoch trotz Nahrungsknappheit viele kleinere Nachkommen, welche sich nicht tolerant gegenüber oxidativem Stress zeigten (CAMPOS et al., 2012). In zwei Studien wurden auch fortpflanzungsbezogene Effekte bei Nachkommen von SSRI-exponierten Daphnien gefunden, während die Elterntiere selbst keine Schädigungen zeigten (MINGUEZ et al., 2015; RIVETTI et al., 2016). Ferner konnten bei Daphnien Verhaltensänderungen bezüglich der Phototaxis-Bewegungen beobachtet werden, wenn diese gegenüber SSRI exponiert waren (RIVETTI et al., 2016). Es ist möglich, dass Citalopram vergleichbare Effekte bei Daphnien induziert, wobei die Auswirkung dieser Effekte auf Populationsebene bzw. das Ökosystem noch zu klären ist. Ford und Fong (2016) weisen darauf hin, dass SSRI in der klinischen Anwendung erst nach mehreren Wochen den gewünschten Effekt beim Menschen induzieren und es anfangs zu abweichenden Effekten auf den Organismus kommen kann. Um eine mögliche Analogie bei Wasserorganismen zu untersuchen, könnten in Zukunft gezielte Langzeitversuche helfen. Für den Einzelstoff Fluoxetin wurde von einer Expertenrunde eine

umfangreiche Risikoabschätzung durchgeführt, welche für umweltrelevante Fluoxetin-Konzentrationen im *worst case* ein Effekt auf Wasserorganismen für möglich hält (OAKES et al., 2010). Zwar sind die Wirkkonzentrationen von Fluoxetin geringer als die von Citalopram, jedoch sind, zumindest in NRW, die gemessenen Umweltkonzentrationen auch deutlich niedriger. Analog zur Datenlage für Citalopram bemängelt die Arbeitsgruppe für Fluoxetin fehlende Untersuchungen mit umweltrelevanten Szenarien, die möglicherweise das Ergebnis der Risikobewertung beeinflussen könnten. Wenn die bisher berichteten SSRI-induzierten Beeinflussungen auf aquatische Organismen systematisch ausgewertet und durch neue Versuche ergänzt werden, können in einem nächsten Schritt die Auswirkungen auf die Umwelt bestimmt werden, um zu einer abschließenden Risikobewertung der Stoffklasse zu kommen.

In der Umwelt könnte die Anwesenheit mehrerer SSRI in einem Gewässer eine Konzentrationsaddierung bewirken, da sie in den Organismen den gleichen Wirkmechanismus zeigen (HENRY UND BLACK, 2007; STYRISHAVE et al., 2011). Auch bei anderen Klassen von Antidepressiva, welche auf den Serotoninspiegel wirken, gibt es Hinweise, dass ihre Konzentrationen additiv auf Fische wirken können (BISEI et al., 2015), so dass ggf. bei Antidepressiva eine Medikamentenklassen-übergreifende Mischungstoxizität auftreten könnte. Dabei sollten die Metaboliten ebenfalls in die Betrachtung miteinbezogen werden. Für Citalopram sind mehrere Metaboliten bekannt, die nach Medikation vom Menschen ausgeschieden werden (Deutscher Apotheker Verlag, 2014). Als Hauptmetabolit wurde in der vorliegenden Studie Desmethylcitalopram in Gewässerstichproben qualitativ erfasst und in zahlreichen Proben detektiert (Kapitel 3.1.1.2.). Desmethylcitalopram besitzt wie die Ausgangssubstanz eine, jedoch beim Menschen schwächer ausgeprägte, pharmakologische Wirksamkeit (CALISTO UND ESTEVES, 2009). Allgemein ist in der Zukunft ist die Frage zu klären, ob Wirkstoffe, welche das Serotoninsystem beeinflussen, in der Umwelt relevante Konzentrationen erreichen können und sich möglicherweise in Ihrer Wirkung aufsummieren.

Aus den für diese Studie erhobenen ökotoxikologischen Daten zu Citalopram ist keine Auswirkung auf Gewässerorganismen zu erwarten, da die PNEC weit über den detektierten Konzentrationen in Oberflächengewässern liegen. Aufgrund der bisher beobachteten Effekte aus nicht standardisierten Untersuchungen und auch der nahezu ubiquitären Verbreitung des Stoffs in nordrhein-westfälischen Gewässern werden die zukünftigen Forschungsergebnisse bezüglich Citalopram weiterhin vom LANUV verfolgt.

Das Beispiel Citalopram zeigt deutlich, dass die Stoffpriorisierung eine detaillierte Stoffbewertung, die alle relevanten verfügbaren Informationen zu einem Stoff oder einer Stoffklasse einbezieht, nicht ersetzen kann. In der vorliegenden Studie wird Citalopram im Priorisierungsverfahren COMMPS als potenziell gewässerrelevant einstuft. In einer routinemäßigen Anwendung der Priorisierungsverfahren würde der Stoff damit einer weiteren Bewertung unterzogen werden, in der ein Stoff dann als ‚relevant‘ (bzw. weiter zu beobachten) oder ‚eher nicht relevant‘ eingestuft wird. Es müssen jedoch auch für bereits bewertete Stoffe neue Entwicklungen und Erkenntnisse aus der Forschung betrachtet werden. Im Einzelfall ist die Stoffbewertung dann zu erneuern.

A 2: Eingangsdaten für die ausgewählten Spurenstoffe zur Anwendung der Stoffpriorisierungsverfahren nach COMMPS und WRRL; -: Keine Daten, Nutzungsprofil: für Stoffe, bei denen die Kategorien nicht passten wurde „breit dispersiv“ angenommen

	Citalopram	Quelle	Fluoxetin	Quelle	Sertralin	Quelle	Triclosan	Quelle
Verbrauchsmenge Deutschland [t/a]	7,03	SCHWABE UND PAFFRATH, 2014	1,12	SCHWABE UND PAFFRATH, 2014	4,75	SCHWABE UND PAFFRATH, 2014	70	UBA, 2015
log BCF	-		2,87	ECOTOX	2,62	ECOTOX	3,62	ECOTOX
log K_{OW}	3,58	Drugbank	4,05	EPI Suite Protokoll	5,29	ChemID	4,76	PubChem
Nutzungsprofil (use index) WRRL	breit dispersiv	eigene Annahme	breit dispersiv	eigene Annahme	breit dispersiv	eigene Annahme	breit dispersiv	eigene Annahme
Algen IC₅₀/EC₅₀	6,344 mg/l (72 h)	Wachstumsrate; eigene Untersuchung	44,9 µg/l (96 h)	SILVA et al., 2015	12,7 µg/l (96 h)	SILVA et al., 2015	1,61 µg/l (72 h)	UBA, 2015
Daphnien EC₅₀	5,66 mg/l (48 h)	eigene Untersuchung	234 µg/l (48 h)	SILVA et al., 2015	120 µg/l (48 h)	SILVA et al., 2015	0,12 mg/l (48 h)	ECOTOX
Fische LC₅₀	FET 200 - 400 mg/l (96 h)	Fischembryonen; eigene Untersuchung	750 µl (48 h)	SILVA et al., 2015	140 µg/l (96 h)	ECOTOX	0,26 mg/l (96 h)	BRAUSCH UND RAND, 2011
Algen chronisch	ErC ₁₀ 3,262 mg/l (72 h)	eigene Untersuchung	IC ₁₀ 31,34 µg/l (96 h)	SILVA et al., 2015	IC ₁₀ 4,57 µg/l (96 h)	SILVA et al., 2015	0,2 µg/l (72 h)	YANG et al., 2008
Daphnien Chronisch	NOEC 0,32 mg/l (21 d)	Reproduktionsrate; eigene Untersuchung	NOEC 8,9 µg/l (21 d)	SILVA et al., 2015	NOEC 9 µg/l (21 d)	SILVA et al., 2015	NOEC 6 µg/l (21 d)	BRAUSCH UND RAND, 2011
Fische chronisch	-		-	-	-		NOEC 34,1 µg/l (62 d)	ORVOS et al., 2002
PNEC	6,4 µg/l	nach EU (2011) mit Faktor 50 abgeleitet	0,012 µg/l	OAKES et al., 2010	0,091 µg/l	nach EU (2011) mit Faktor 50 abgeleitet	0,02 µg/l	UBA, 2015
t_{1/2} Wasser	Wasser :t _{1/2} im Licht 43 d	KWON UND ARMBRUST, 2005	Wasser: t _{1/2} im Licht 113 d	KWON UND ARMBRUST, 2006	nicht leicht biologisch abbaubar	BIOWIN Modellierung	1,4 d	UBA, 2015
Max. Umweltkonz.	118 ng/l	LANUV Messdaten	8 ng/l	SCHLÜSENER et al., 2014	9 ng/l	SCHLÜSENER et al., 2014	60 ng/l	Emscher-Mündung 2016; LANUV
H-Sätze	302; 319, 335, 361	GHS (EU, 2008a)	302, 312, 318, 323, 361, 400	GHS (EU, 2008a)	302, 400	GHS (EU, 2008a)	315, 319, 410, 410	GHS (EU, 2008a)

	Triclocarban	Quelle	Diclofenac	Quelle	Lamotrigin	Quelle	Cypermethrin	Quelle
Verbrauchsmenge Deutschland [t/a]	100 (EU)	ECHA	91,5	UBA, 2011b	9,45	SCHWABE UND PAFFRATH, 2014	2,5 - 10	Cypermethrin BVL, 2015
log BCF	1,99	ECOTOX	2,99	ECOTOX	-	-	3,08	ECOTOX
log K _{OW}	4,9	ECHA	4,51	ECHA	2,57	EPI Suite Protokoll	6,6	EPI Suite Protokoll
Nutzungsprofil (use index) WRRL	breit dispersiv	eigene Annahme	breit dispersiv	eigene Annahme	breit dispersiv	eigene Annahme	Umweltoffen	eigene Annahme
Algen IC ₅₀ /EC ₅₀	0,017 µg/l (72 h)	BRAUSCH UND RAND, 2011	71,9 mg/l (72 h)	CLEUVERS, 2003	39,7 mg/l (72 h)	LfU, 2014	120 mg/l (72 h)	ECOTOX
Daphnien EC ₅₀	3,1 µg/l (48 h)	BRAUSCH UND RAND, 2011	22,43 mg/l (48 h)	ECOTOX	56 mg/l (48 h)	LfU, 2014	0,3 µg/l (48 h)	ECOTOX/ PPDB
Fische LC ₅₀	0,09 mg/l (96 h)	ECOTOX	23,6 mg/l (96 h)	gezeigt auf der SETAC Europe 2015	>85 mg/l (96 h)	LfU, 2014	2,8 µg/l (96 h)	ECOTOX/ PPDB
Algen chronisch	NOEC <10 µg/l (72 h)	YANG et al., 2008	NOEC 10 mg/l (96 h)	FERRARI et al., 2003	≥0,8 mg/l (72 h)	LfU, 2014	1,3 mg/l (96 h)	PPDB
Daphnien chronisch	NOEC 2,9 µg/l (21 d)	BRAUSCH UND RAND, 2011	NOEC 1 mg/l (21 d)	FERRARI et al., 2003; FERRARI et al., 2004	NOEC ≥0,5 mg/l (21 d)	LfU, 2014	0,04 µg/l (21 d)	PPDB
Fische chronisch	NOEC 5 µg/l (?)	MILLER et al., 2008	NOEC 0,5 µg/l (28 d)	TRIEBSKORN et al., 2004	-	-	0,03 µg/l (21 d)	PPDB
PNEC	0,146 µg/l	FDA, 2005	0,1 µg/l	UQN 2011	≥ 10 µg/l	LfU, 2014 mit SF 50	0,08 ng/l	EU, 2013
t _{1/2} Wasser	60 d	Frischwasser (modelliert) ECHA	38 d	LANUV, 2014	„Sehr persistent“	LfU, 2014	3 d Wasser - 17 d Wasser-Sediment	PPDB
Max. Umweltkonz.	3,5 ng/l	Wick et al., 2010	1,0 µg/l	Emscher-Mündung 2016; LANUV	0,27 µg/l	Emscher-Mündung 2016; LANUV	unterhalb der Anwendungsgrenze	LANUV Messdaten, Bsp. Inde 2014
H-Sätze	315, 319, 410, 400	GHS (EU, 2008a)	301, 315, 335, 361, 412	Sicherheitsdatenblatt	301	Sicherheitsdatenblatt	301, 335, 373, 400, 410	GHS (EU, 2008a)

	Tefluthrin	Quelle	OTNE	Quelle
Verbrauchsmenge Deutschland [t/a]	2,5 - 10	<i>Verbrauchsdaten BVL 2014</i>	> 1,000 (EU)	<i>ECHA</i>
log BCF	3,48	<i>ECOTOX</i>	2,7	<i>ECHA</i>
log K_{OW}	6,5	<i>EPI Suite Protokoll</i>	5,7	<i>LAUE et al., 2014</i>
Nutzungsprofil (use index) WRRL	Umweltoffen	<i>eigene Annahme</i>	breit dispersiv	<i>eigene Annahme</i>
Algen IC₅₀/EC₅₀	>1,05 mg/l (72 h)	<i>PPDB</i>	>2,6 mg/l (72 h)	<i>ECHA</i>
Daphnien EC₅₀	0,064 µg/l (48 h)	<i>Draft EFSA</i>	1,38 mg/l (48 h)	<i>ECHA</i>
Fische LC₅₀	0,06 µg/l (96 h)	<i>PPDB</i>	1,3 mg/l (96 h)	<i>ECHA</i>
Algen chronisch	0,18 mg/l (96 h)	<i>PPDB</i>	≥ 2,6 mg/l (72 h)	<i>ECHA</i>
Daphnien chronisch	NOEC 8 ng/l (21 d)	<i>PPDB</i>	NOEC 0,028 mg/l (21 d)	<i>ECHA</i>
Fische chronisch	NOEC 9,6 ng/l (28 d)	<i>EFSA Draft Zulassungsdokument</i>	NOEC 0,16 mg/l (30 d)	<i>ECHA</i>
PNEC	16 pg/l	<i>Vorschlag in MOSCHET et al., 2014</i>	0,56 µg/l	<i>KLASCHKA et al., 2013</i>
t_{1/2} Wasser	7 d Wasser, 71 d Sediment	<i>PPDB</i>	nicht leicht biologisch abbaubar	<i>ECHA</i>
Max. Umweltkonz.	kleiner 1 ng/L	<i>keine genaue Konzentrationen gemessen, MOSCHET et al., 2014</i>	0,643 µg/L	<i>MEC 95 ; KLASCHKA et al., 2013</i>
H-Sätze bzw. H	317, 332, 400, 410	<i>GHS (EU, 2008a)</i>	315, 317, 410, 411	<i>GHS (EU, 2008a)</i>

Landesamt für Natur,
Umwelt und Verbraucherschutz
Nordrhein-Westfalen
Leibnizstraße 10
45659 Recklinghausen
Telefon 02361 305-0
poststelle@lanuv.nrw.de

www.lanuv.nrw.de

