

2017

EQS - Vorschlag des Oekotoxentrums für: *Erythromycin*

Ersterstellung: 06.12.2010 (Stand der Datensuche)
14.11.2011 (Einarbeitung des Gutachtens)
1. Aktualisierung: 26.04.2017 (Stand der Datensuche)
28.09.2017 (Einarbeitung des Gutachtens)

1. Qualitätskriterien-Vorschläge

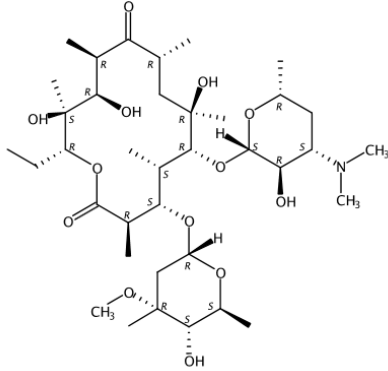
CQK (AA-EQS): 0.3 µg/L (vor Aktualisierung 0.04 µg/L)

AQK (MAC-EQS): 1.5 µg/L (vor Aktualisierung 2.3 µg/L)

Das chronische Qualitätskriterium (CQK \triangleq AA-EQS) und das akute Qualitätskriterium (AQK \triangleq MAC-EQS) wurden nach dem TGD for EQS der Europäischen Kommission (EC, 2011) hergeleitet. Damit die Dossiers international vergleichbar sind, wird im Weiteren die Terminologie des TGD verwendet. Dies soll aber keine Empfehlung für eine bestimmte Überwachungsstrategie der QK beinhalten.

2. Physikochemische Parameter

Tab. 1: Geforderte Identitäts- und physikochemische Parameter nach dem TGD for EQS (EC 2011) für Erythromycin. Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich die Angaben auf Erythromycin (Base) mit der CAS-Nummer: 114-07-8. Zusätzliche Eigenschaften wurden kursiv angegeben. Bei den angegebenen Werten wurde soweit möglich zwischen experimentellen Werten (exp) und abgeschätzten/modellierten Werten (est) unterschieden.

Eigenschaften	Wert	Referenz
IUPAC Name	(3R,4S,5S,6R,7R,9R,11R,12R,13S,14R)-6-[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-4-[(2R,4R,5S,6S)-5-hydroxy-4-methoxy-4,6-dimethyloxan-2-yl]oxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyloxacyclotetradecane-2,10-dione	PubChem - https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov
<i>Pharmazeutische Produktgruppe</i>	Makrolid-Antibiotikum	PubChem - https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov
Strukturformel (dargestellt ist Erythromycin A)		SciFinder 2017
CAS-Nummer	Erythromycin: 114-07-8 Weitere: Erythromycinestolat = 3521-62-8 Erythromycinethylsuccinat = 1264-62-6 Erythromyningluceptat = 23067-13-2 Erythromycinlactobionat = 3847-29-8 Erythromycinphosphat = 4501-00-2	SciFinder 2017 Informationssystem CliniPharm/CliniTox des Institut für Veterinär- pharmakologie und - toxikologie: Verfügbar unter

Eigenschaften	Wert	Referenz
	Erythromycinstearat = 643-22-1 Erythromycinsuccinat = 41342-53-4 Erythromycinthiocyanat = 7704-67-8 Erythromycinpropionat: 134-36-1	www.vetpharm.uzh.ch
EINECS-Nummer	204-040-1	ECHA Website: https://echa.europa.eu
Summenformel	C ₃₇ H ₆₇ N O ₁₃	SciFinder 2017
SMILES-code (kanonisch)	CCC1C(C(C(C(=O)C(CC(C(C(C(C(=O)O1)C)OC2CC(C(C(O2)C)O)(C)OC)C)OC3C(C(CC(O3)C)N(C)C)O)(C)O)C)O)(C)O	PubChem - https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov
Molekulargewicht (g·mol ⁻¹)	733.93	SciFinder 2017
Schmelzpunkt (°C)	191 (exp), 349.8 (est)	Epi-Suite 4.1 (EPA 2010)
Siedepunkt (°C)	853.1 (est)	Epi-Suite 4.1 (EPA 2010)
Dampfdruck (Pa)	2.83 E-23 (est)	Epi-Suite 4.1 (EPA 2010)
Henry's-Konstante (Pa·m ³ ·mol ⁻¹)	5.49 E-24 (est)	Epi-Suite 4.1 (EPA 2010)
Wasserlöslichkeit (mg·L ⁻¹)	1.4 ⁽¹⁾ 2000 2000 ⁽²⁾ 2100 ⁽³⁾ 800 0.52 (est) 1'000'000 (est)	UBA-Dossier (Nendza 2014) Klasmeier <i>et al.</i> 2011 Sigma-Aldrich.com www.drugbank.ca www.applichem.com Bellard 1957 Epi-Suite 4.1 (EPA 2010)
pK _a	8.6-8.8 (unbek.) 8.88 (exp, bei 25°C)	von Bruchhausen <i>et al.</i> 1991 McFarland <i>et al.</i> 1997, zitiert in www.drugbank.ca
<i>n</i> -Octanol/Wasser Verteilungskoeffizient (log K _{ow})	3.06 (exp) 2.48 (est)	McFarland <i>et al.</i> 1997 Epi-Suite 4.1 (EPA 2010)
pH abhängiger <i>n</i> -Octanol/Wasser Verteilungskoeffizient (log D _{ow})	(est) mit JChem für Excel, ChemAxon: -0.85 (pH = 4) -0.54 (pH = 5) -0.25 (pH = 6) 1.20 (pH = 7) 2.06 (pH = 8) 2.50 (pH = 9) 2.58 (pH = 10)	(Kovalova, Siegrist <i>et al.</i> 2013)
Verteilungskoeffizient zwischen dem organischen Kohlenstoff im Boden/Sediment und Wasser (log K _{oc})	3.27 (exp ; Boden) 2.79 (exp ; Klärschlamm) 2.75 (est – MCI-Methode), 1.41 (est – Kow-Methode)	Barron <i>et al.</i> 2009 Epi-Suite 4.1 (EPA 2010)
Verteilungskoeffizient zwischen suspendierter Materie und Wasser (K _{susp-water})	Es konnte kein Wert recherchiert werden. Berechnet nach TGD for EQS: K _{p, susp-water} = K _{oc} x F _{oc,susp, TGD} = 2.27: mit F _{oc,susp} = 0.1 (EU standard)	EC, 2011 (S. 139; §A1.2.3.3)
Photolytische Abbaubarkeit (Halbwertszeit in Tagen) bei (a) 254 nm, (b) 350 nm, (c) SunTest (300-800 nm bei 750 W/cm ²)	Osiose-Wasser: a = 1.3, b = 4.5, c = 2.3 Natürliches Salzwasser (pH = 7.9 DOC = 1.37 mg-C/L; S = 88'000 µS/cm; Sal.: 36 ppt): a = 0.1, b = 0.9, c = 2.9	Batchu <i>et al.</i> 2014

¹ Als Quelle für den im UBA-Dossier angegebenen Wert wird Klasmeier et al. (2011) angegeben. Darin wird als Quelle allerdings Suárez et al. (2008) angegeben. In dieser Arbeit wurde aber auch nur ein Wert zitiert, wobei die Quelle nicht eindeutig auszumachen ist. Der Werte konnte daher nicht überprüft werden und es ist somit auch unklar, ob es sich um den Wert für die Base handelt.

² Als Quelle wir die „European Pharmacopoeia“ angegeben, welche nicht überprüfbar war. Es ist unklar, auf welche Form sich diese Löslichkeitsangabe bezieht.

³ <https://www.applichem.com/en/shop/product-detail/as/erythromycin-freie-base-ibiochemicai/>

Eigenschaften	Wert	Referenz
	Natürliches Süßwasser (pH=8.1; DOC = 10.4 mg-C/L; S = 544 µS/cm; Sal.: 0.2 ppt): a = 0.2, b = 3.2, c = 10	
Hydrolytische Abbaubarkeit (Halbwertszeit in Tagen)	Konnte nicht bestimmt werden	Epi-Suite 4.1 (EPA 2010)
Biologische Abbaubarkeit	Nicht leicht biologisch Abbaubar (nach <i>Closed Bottle Test</i> OECD 301D)	Alexy <i>et al.</i> 2004
Halbwertszeit in Mesokosmos mit Sediment (in Tagen)	42 ⁽⁴⁾	Wu <i>et al.</i> 2015

3. Allgemeines

Identität & Anwendung: Erythromycin ist ein bakteriostatisches Makrolid-Antibiotikum. Es wird natürlicherweise von *Saccharopolyspora erythraea* (früher *Streptomyces erythraeus*) produziert. Es besteht hauptsächlich aus dem sogenannten Erythromycin A und enthält daneben bis zu 5 % Erythromycin B und in geringerer Menge Erythromycin C und D (Dingermann *et al.* 2002). Diese Formen weisen geringe strukturelle Unterschiede auf. So fehlt bei Erythromycin B im Vergleich zum Erythromycin A eine Hydroxylgruppe am C12 (Tyson *et al.* 2011). Die antibakterielle Aktivität von Erythromycin B gegen gram-positive Bakterien ist etwas geringer als die von Erythromycin A und Erythromycin C und D zeigen eine um etwa die Hälfte reduzierte, oder noch geringere Aktivität (Kibwage *et al.* 1985). Die Totalsynthese Erythromycins gelang Woodward und Mitarbeitern im Jahre 1981 (Woodward *et al.* 1981a, b, c).

Erythromycin ist eine Base und formt, zusammen mit Säuren, verschiedenste Salze, wie das in der Tiermedizin eingesetzte Erythromycinthiocyanat. Die Erythromycinbase ist nicht säurestabil, so dass für die medizinische Anwendung entweder magensaftresistente Arzneiformen zur Anwendung kommen (e.g. in Kapseln) oder aber säurefeste Derivate des Erythromycins. Darunter fallen unter anderem die Ester Erythromycinstearat und Erythromycinethylsuccinat. Bei diesen handelt es sich um sogenannte „Prodrugs“, da für eine antibiotische Wirkung zunächst die Esterbindung gespalten werden muss. Die Erythromycin-Ester wurden bei der Herleitung der Umweltqualitätskriterien nicht berücksichtigt.

⁴ Wert konnte nicht überprüft werden, da Originalliteratur nicht verfügbar war. Es ist damit unklar, ob es sich um den Wert für die Base handelt.

Im Folgenden wird im Dossier nur von Erythromycin die Rede sein, ausser eine Angabe bezieht sich ausdrücklich auf eine der verschiedenen Formen.

Erythromycin wird bei Infektionskrankheiten des Hals-, Nasen- und Ohrbereichs (Mittelohrentzündung, Nasennebenhöhlenentzündung), der tiefen Atemwege (Bronchitis, Lungenentzündung), der Bindehaut, bei Wundrose (Erysipel), Diphtherie, schweren Formen der Akne vulgaris und bestimmten Formen der Harnröhrenentzündung angewendet. Wenn andere (besser wirksame) Antibiotika nicht gegeben werden können, z. B. bei Penicillinallergie, ist Erythromycin auch zur Behandlung von Entzündungen des Rachenraums (Pharyngitis) oder der Rachenmandeln (Tonsillitis), des Scharlach oder der Syphilis indiziert (nähere Informationen auch unter <http://www.kompendium.ch>).

Wirkungsweise:

Der Wirkmechanismus Erythromycins ist noch nicht gänzlich geklärt. Die gängigste Hypothese besagt aber, dass Erythromycin wirkt, indem es reversibel an die 23S rRNA bindet, eine Komponente der ribosomalen 50S Untereinheit, und dadurch die Bindung der tRNA blockiert, wodurch die bakterielle Proteinsynthese inhibiert wird (<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00199>). Höhere Pflanzen besitzen in den Chloroplasten ebenfalls eine (plastidäre) 50S-Untereinheit, welches eine Sensitivität gegenüber Erythromycin erklären könnte. In der Humanmedizin wird Erythromycin gegen grampositive Keime und gegen einige gramnegative Keime (z.B. Bordetella, Legionellen, Chlamydien) eingesetzt, sowie gegen Mykoplasmen und einige Rickettsien. Es ist ein Schmalspektrum-Antibiotikum welches besonders effektiv auf aktiv teilungsfähige Organismen wirkt. Ebenfalls hemmt Erythromycin Cytochrom P450 abhängiger Enzyme (insbesondere Cytochrom P450 3A) und beeinflusst dadurch den Metabolismus zahlreicher Arzneimittel (nähere Informationen auch unter <http://www.swissmedicinfo.ch/>). Dieser Mechanismus wurde auch *in vitro*, mit Leber-Mikrosomen aus der Regenbogenforelle (*Oncorhynchus mykiss*) gezeigt (Smith *et al.* 2012).

Analytik:

Die Nachweisgrenzen variieren allein mit SPE-HPLC-MS/MS Methoden zwischen 0.3 ng/L bis 13 ng/L (Santos *et al.* 2010). Die Substanz sollte also analytisch gut zu überwachen sein.

Stabilität und

Abbauprodukte:

Erythromycin gelangt hauptsächlich über kommunale Abwässer in die Umwelt, da Erythromycin zum einen wenig an Klärschlamm bindet, und zum anderen der Eliminationsgrad in Kläranlagen nach konventioneller Behandlung gering ist (10 – 50 %)während nach Ozonierung >90 % eliminiert werden (LANUV NRW 2007;

(Sundstøl Eriksen *et al.* 2009 – zitiert in Nendza 2014). Detailliertere Angaben zu Eliminationsraten finden sich in (Verlicchi *et al.* 2012).

Über die Stabilität von Erythromycin in Gewässern ist wenig bekannt, der Abbau wird aber als gering bezeichnet (Nendza 2014). Zur Stabilität gegenüber Hydrolyse konnten keine Halbwertszeiten recherchiert werden, der Prozess ist allerdings pH-abhängig, wobei der Abbau bei circumneutralen pH am geringsten ist (Kim *et al.* 2004). Erythromycin ist ebenfalls nicht leicht biologisch abbaubar (Alexy *et al.* 2004). Zhang *et al.* (2017) zitiert eine Mesokosmenstudie mit Sediment in der eine Halbwertszeit von 42 Tagen bestimmt wurde (Wu *et al.* 2015). Die Studie von Wu *et al.* (in Chinesischer Sprache) konnte nicht überprüft werden.

Batchu *et al.* (2014) untersuchten den photolytischen Abbau Erythromycins in natürlichem Süßwasser, in Salzwasser, und in demineralisiertem Wasser (Umkehrosiose) (siehe Tab. 1 für Details) unter verschiedenen Strahlungsbedingungen; UVC (254 nm), UVB (350 nm), und simuliertes Sonnenlicht (300-800 nm bei 750 W/cm²). Die bestimmten Halbwertszeiten lagen zwischen 0.1-1.3 Tagen (UVC), 0.9-4.5 Tagen (UVB) und zwischen 2.3-10 Tagen unter simuliertem Sonnenlicht mit UV-Anteil. Lediglich die Ergebnisse unter simuliertem Sonnenlicht besitzen eine gewisse Umweltrelevanz, wobei die Autoren allerdings vermerken, dass der Abbau in natürlichen Gewässern weitaus geringer ausfallen dürfte. Für Biotests wird zumeist nur sehr schwaches Licht eingesetzt, oder im Falle von Tests mit Algen und Wasserpflanzen, Licht mit einer vergleichsweise geringeren Intensität, besonders im UV-Bereich. Damit dürfte der photolytische Abbau für die Stabilität der Testkonzentrationen in Biotests von untergeordneter Bedeutung sein. In aquatischen Biotests zeigte sich Erythromycin entsprechend stabil. In Daphnientests bestand nach 48 Stunden kein signifikanter Unterschied zwischen der gemessenen Anfangs- und Endkonzentration (Ji *et al.* 2012). In Algentests über 72 h (González-Pleiter *et al.* 2013) und über 96 h (Liu *et al.* 2011)) wurde ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen nominaler und gemessener Konzentration festgestellt. González-Pleiter *et al.* (2013) zeigten dies sowohl in An- und in Abwesenheit von Algen.

Aufgrund der oben aufgeführten Ergebnisse, kann für alle Kurzzeitexpositionen (gewöhnlich bis 96 h) sowie für alle Tests in denen die Testlösungen regelmässig (e.g. alle 96 h) oder kontinuierlich (Durchflusssystem) erneuert wurden, davon ausgegangen werden, dass die Testkonzentrationen stabil waren. Aufgrund der Fülle an Hinweisen für eine hohe Stabilität in Biotests wurde auch für eine 144-stündige Exposition unter statischen Bedingungen (Ando *et al.* 2007) davon ausgegangen, dass die Expositionskonzentration stabil waren.

Die analytische Validierung der Testkonzentrationen ist somit lediglich für Langzeituntersuchungen (> 144 h) unter statischen Bedingungen als zwingendes Kriterium für die Validität einer Studie anzusehen.

Löslichkeit:

Die in der Literatur angegebenen Wasserlöslichkeiten variieren stark und Werte zwischen 0.52 und 2100 mg/L wurden recherchiert (siehe Tab. 1). Hinzu kommt, dass eine unterschiedliche Löslichkeit der zahlreichen Erythromycin Salze zu vermuten ist. Die meisten Löslichkeitsangaben waren nicht überprüfbar, da sich die Originalarbeiten nicht recherchieren liessen. Gegen eine Löslichkeitsgrenze im Bereich von 1-2 mg/L sprich u.a., dass „Erythromycin“ (CAS Nummer 114-07-8) bei dem Hersteller Sigma als eine „*Erythromycin standard solution*“ von 1000 mg/L in H₂O erhältlich ist. In Biotests mit Erythromycin (CAS 114-07-8) zeigen sich ausserdem dosisabhängige Effekte in Konzentrationsbereichen weit oberhalb von 2 mg/L (siehe e.g. Ji *et al.* 2012). In letztgenannter Arbeit wurden Konzentrationen von ca. 1000 mg/L zu Testbeginn und Testende mittels chemischer Analytik bestätigt. Im vorliegenden EQS-Dossier für Erythromycin wurden daher Effektdaten bis zu einer Konzentration von 2100 mg/L akzeptiert, da die Literaturangaben zur Löslichkeit und Ergebnisse in Biotests (Effektdaten und chem. Analytik) nicht ohne weiteres übereinstimmen. Effektdaten wurden aber invalidiert, wenn Daten auf ein Problem mit der Löslichkeit hinweisen, e.g. wenn Effekte eine Zeit- aber keine Dosis-Abhängigkeit zeigen (Migliore *et al.* 1997)

Bestehende EQS:

Für Erythromycin liegt lediglich ein EQS-Dossier des Deutschen Umweltbundesamtes (UBA) vor, in dem folgende Umweltqualitätskriterien hergeleitet wurden:

Tabelle 2: Vorläufige Umweltqualitätskriterien für das Schutzgut „Aquatische Lebensgemeinschaften – Süßwasser“, hergeleitet vom UBA (adaptiert aus Nendza 2014)

Vorläufige QNwater	Relevante Studie für QN Ableitung	AF	Vorläufige QN
MAC-EQS	Alge <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> Wachstum 72 h EC50 = 20 µg.L-1 (Isidori <i>et al.</i> 2005)	10	2,0 µg.L-1
AA-QS	Cyanobakterien <i>Synechococcus leopoldensis</i> Wachstum 144 h NOEC = 2,0 µg.L-1 (Ando <i>et al.</i> 2007)	10	0,2 µg.L-1

Allgemeines Vorgehen: Für das vorliegende Dossier wurden Studien berücksichtigt, in denen die Erythromycin-Base (als natürliches Gemisch aus Erythromycin A, B, C und D) oder Erythromycin A getestet wurden. Tests mit Salzen (v.a. Erythromycinthiocyanat) wurden ebenfalls berücksichtigt, wobei nach Möglichkeit Effektkonzentrationen auf die Konzentration der Erythromycin-Base bezogen wurden.

4. Ökotoxikologische Parameter

In Tabelle 2 sind Effektdaten für Erythromycin aufgeführt. Bei bekannter Testung von Formulierungen/Salzen (unter Notiz angegeben) wurden Effektkonzentrationen für die Base (Erythromycin) angegeben. Literaturdaten die in grau dargestellt wurden können nach dem TGD for EQS (EC, 2011) nicht direkt zur EQS-Herleitung verwendet werden, sollen aber als zusätzliche Information genannt werden. Eine Bewertung der Validität⁵ wurde nach den Klimisch-Kriterien (Klimisch *et al.* 1997) durchgeführt, bzw. nach den CRED-Kriterien für Studien die im Zuge der Aktualisierung herangezogen wurden (Moermond *et al.* 2016). Eine Neubewertung der vor der EQS-Aktualisierung aufgeführten Studien fand nur in Ausnahmefällen statt (e.g. bei direkte EQS Relevanz). Der Endpunkt Wachstumsrate wurde gemäss TGD for EQS bei Algen/Cyanobakterien dem Endpunkt Biomasse bzw. Biomassezuwachs (Engl. Yield)⁶ vorgezogen. Informationen zur chemischen Analyse, Expositionsregime und der Reinheit der Testsubstanz wurden für im Zuge der Aktualisierung geprüften Studien angegeben. Der derzeit anerkannte Speziesname wurde angegeben und der in der Studie verwendete Name wurde in Klammern angegeben.

Tab. 2: Effektdatensammlung für Erythromycin. Die für die EQS Ableitung relevantesten Effektwerte pro Spezies wurden unterstrichen. Angaben zu Salinität unter Notiz. Abkürzungen: **KA** = keine Angabe; **psu** = *practical salinity unit* (Einheit der Salinität); **ppt** = *parts per thousand* $\hat{=}$ g/L (hier: Einheit der Salinität); **atg** = *according to guideline* (für Angaben zur Testprozedur/Testbedingungen (e.g. auch Salinität) wurde in der Studie auf eine Testvorschrift verwiesen).

Effektdatentabelle													
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (mg/L)	Chem. Analytik	Exposition	Reinheit (%)	Notiz	Validität	Literaturquelle
akute Effektdaten – limnisch													
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	Biomassezuwachs (Yield)	72	h	EyC50	=	<u>0.140</u>	A	-	-	Y	1	Förster <i>et al.</i> 2013
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	Wachstumsrate (Test nach OECD 201)	72	h	ErC50	=	<u>0.348</u>	A	-	-	Y	1	Förster <i>et al.</i> 2013
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i> ATCC 29413	Biomasse	144	h	EbC50	=	0.27	A	S	kA	G	R2, C2	Ando <i>et al.</i> 2007
Cyanobakterien	<i>Anabaena cylindrica</i> NIES-19	Biomasse	144	h	EbC50	=	<u>0.035</u>	A	S	kA	G	R2, C2	Ando <i>et al.</i> 2007
Cyanobakterien	<i>Anabaena</i> CPB4337	Metabolische Aktivität (Inhibition der konstitutiven Biolumineszenz)	72	h	EC50	=	0.022	B	S	≥98		C3	González-Pleiter <i>et al.</i> 2013
Cyanobakterien	<i>Anabaena variabilis</i> NIES-23	Biomasse	144	h	EbC50	=	<u>0.43</u>	A	S	kA	G	R2, C2	Ando <i>et al.</i> 2007
Cyanobakterien	<i>Microcystis aeruginosa</i> NIES-44	Biomasse	144	h	EbC50	=	<u>0.023</u>	A	S	kA	G	R2, C2	Ando <i>et al.</i> 2007
Cyanobakterien	<i>Microcystis aeruginosa</i>	Wachstum	96	h	EC50	=	0.048	-	-	-	E	R4, C4	Yang <i>et al.</i> 2013
Cyanobakterien	<i>Microcystis wesenbergii</i> NIES-107	Biomasse	144	h	EbC50	=	<u>0.023</u>	A	S	kA	G	R2, C2	Ando <i>et al.</i> 2007
Cyanobakterien	<i>Nostoc sp.</i> PCC 7120	Biomasse	144	h	EbC50	=	<u>0.2</u>	A	S	kA	G	2	Ando <i>et al.</i> 2007
Cyanobakterien	<i>Synechococcus leopoldensis</i> IAM-M6	Biomasse	144	h	EbC50	=	<u>0.16</u>	A	S	kA	G	R2, C2	Ando <i>et al.</i> 2007
Cyanobakterien	<i>Synechococcus sp.</i> PCC 7002	Biomasse	144	h	EbC50	=	<u>0.23</u>	A	S	kA	G	R2, C2	Ando <i>et al.</i> 2007
Algen	<i>Ankistrodesmus falcatus</i>	Wachstum	24	h	EC50	=	10	A	S	kA		2	El-Bassat <i>et al.</i> 2012

⁵ Nach Moermond *et al.* (2016) wird Validität unterteilt in Verlässlichkeit (R) und Relevanz (C), wobei die zu vergebenen Klassen (1-4) mit den Klimisch Klassen übereinstimmen. Eine Evaluierung der Verlässlichkeit wurde nicht vorgenommen, wenn eine Studie als nicht relevant (C3) bewertet wurde. Die nach Klimisch bewerteten Studien sind nicht mit einem Buchstaben gekennzeichnet.

⁶ Die Endpunkte Biomassezuwachs (Engl. Yield) und Biomasse (auch Biomasse-Integral, basierend auf der Fläche unter der Wachstumskurve; Engl.: *area under the curve*) sind nicht identisch, werden aber zuweilen synonym verwendet. Soweit möglich, wurde in der Tabelle daher angegeben, ob sich ein Endpunkt auf die Wachstumsrate (ErC50/NOErC), den Biomassezuwachs (EyC50/NOEyC) oder die Biomasse (EbC50/NOEbC) bezieht. Wenn die Art des Endpunktes aus der Referenz nicht klar ersichtlich war, dann wurde der allgemeine Begriff „Wachstum“ verwendet.

Effektdatentabelle													
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (mg/L)	Chem. Analytik	Exposition	Reinheit (%)	Notiz	Validität	Literaturquelle
Algen	<i>Chlorella vulgaris</i>	Wachstum	72	h	EC50	=	33.8	B	S	kA		2	Eguchi et al. 2004
Algen	<i>Chlorella vulgaris</i>	Wachstum	24	h	EC50	=	12	A	S	kA		R3, C2	El-Bassat et al. 2012
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Biomasse (area under the curve)	72	h	EbC50	=	0.02	A	S	kA		2	Isidori et al. 2005
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Biomasse (area under the curve)	72	h	EbC50	=	0.037	B	S	kA		2	Eguchi et al. 2004
		Geom. Mittelwert	72	h	EbC50	=	0.027						
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Wachstumsrate	72	h	ErC50	=	0.35	B	S	≥98		R2, C2	González-Pleiter et al. 2013
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Wachstumsrate	72	h	EC50	=	0.125	A	S	kA		R4, C2	Yamagishi et al. 2017
Wasserpflanze	<i>Lemna gibba</i>	Blattzahl (Wachstumsrate)	7	d	EC50	>	1	A	R	kA		2	Brain et al. 2004
Wasserpflanze	<i>Lemna gibba</i>	Feuchtgewicht (Biomasse)	7	d	EC50	>	1	A	R	kA		2	Brain et al. 2004
Wasserpflanze	<i>Lemna minor</i>	Wachstum	7	d	EC50	=	5.62					R4, C1	Pomati et al. 2004
Plattwürmer (Plathelminthes)	<i>Dugesia japonica</i>	Mortalität	24-96	h	EC50	>	100	D	S	>99		R2, C2	Li 2013
Wimperntierchen	<i>Paramecium caudatum</i>	Mortalität	48	h	LC50	=	16	A	S	kA		R3, C2	El-Bassat et al. 2012
Rädertiere	<i>Brachionus calyciflorus</i>	Mortalität	48	h	LC50	=	28	A	S	kA		R3, C2	El-Bassat et al. 2012
Rädertiere	<i>Brachionus calyciflorus</i>	Mortalität	24	h	LC50	=	27.53					2	Isidori et al. 2005
Rädertiere	<i>Brachionus calyciflorus</i>	Populationswachstumshemmung	48	h	EC50	=	0.94				F	2	Isidori et al. 2005
Krebstiere	<i>Ceriodaphna dubia</i>	Reproduktion	7	d	EC50	=	0.22					2	Isidori et al. 2005
Krebstiere	<i>Ceriodaphna dubia</i>	Immobilisation	48	h	EC50	=	10.23					2	Isidori et al. 2005
Krebstiere	<i>Daphnia longispina</i>	Mortalität	48	h	LC50	=	28	A	S	kA		R3, C2	El-Bassat et al. 2012
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation	24	h	EC50	=	22.45					2	Isidori et al. 2005
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation	24	h	LC50	=	388	A	S	RG	V	R4	di Delupis et al. 1992
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation	48	h	LC50	=	211	A	S	RG	V	R4	di Delupis et al. 1992
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation	48	h	LC50	=	207.83	B	S	kA		R2, C1	Ji et al. 2012
Krebstiere	<i>Moina macrocopa</i>	Immobilisation	48	h	LC50	=	135.52	B	S	kA		R2, C1	Ji et al. 2012
Krebstiere	<i>Thamnocephalus platyrus</i>	Immobilisation	24	h	EC50	=	17.68					2	Isidori et al. 2005
Krebstiere	<i>Thamnocephalus platyrus</i>	Mortalität	24	h	LC50	>	100					2	Kim et al. 2009
Fische	<i>Danio rerio</i>	Mortalität	96	h	LC50	>	1000					2	Isidori et al. 2005
Fische	<i>Danio rerio</i>	Mortalität	48	h	LOEC	>	733.9	D	S	kA	X	R3, C3	He et al. 2013
Fische	<i>Danio rerio</i>	Biomarker: Leber Degeneration	48	h	NOEC	<	73.4	D	S	kA	X	R3, C3	He et al. 2013
Fische	<i>Danio rerio</i>	Biomarker: Grösse der Leber	48	h	NOEC	<	244.6	D	S	kA	X	R3, C3	He et al. 2013
Fische	<i>Danio rerio</i>	Biomarker: Grösse des Dottersacks	48	h	NOEC	<	73.4	D	S	kA	X	R3, C3	He et al. 2013
Fische	<i>Ictalurus punctatus</i>	Mortalität	48	h	LC50	>	80	A	S		M, V	R4, C4	Willford 1967
Fische	<i>Lepomis macrochirus</i>	Mortalität	48	h	LC50	>	80	A	S		M, V	R4, C4	Willford 1967
Fische	<i>Morone saxatilis</i>	Mortalität	96	h	LC50	=	349					2	Bills et al. 1993
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Mortalität	96	h	LC50	>	100					2	Kim et al. 2009
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Mortalität	48	h	LC50	>	80	A	S		M, V	R4, C4	Willford 1967
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Gentoxizität („Genetic damage index“ bestimmt im „comet assay“ mit Blutzellen)	96	h	NOEC	=	0.001	A	R	kA		C3	Rodrigues et al. 2016
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Biomarker (abnormale Zellkernmorphologie in Erythrozyten)	96	h	NOEC	<	0.001	A	R	kA		C3	Rodrigues et al. 2016
Fische	<i>Salmo trutta</i>	Mortalität	48	h	LC50	>	80	A	S		M, V	R4, C4	Willford 1967

Effektdatentabelle													
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (mg/L)	Chem. Analytik	Exposition	Reinheit (%)	Notiz	Validität	Literaturquelle
Fische	<i>Salvelinus fontinalis</i>	Mortalität	48	h	LC50	>	80	A	S		M, V	R4, C4	Willford 1967
Fische	<i>Salvelinus namaycush</i>	Mortalität	48	h	LC50	>	80	A	S		M, V	R4, C4	Willford 1967
akute Effektdaten – marin													
Bakterien	<i>Vibrio fischeri</i>	Lumineszenz	30	min	EC50	>	100					2	Hernando <i>et al.</i> 2007
Bakterien	<i>Vibrio fischeri</i>	Lumineszenz	30	min	EC50	>	100	A	S		atg	2	Isidori <i>et al.</i> 2005
Bakterien	<i>Aliivibrio fischeri (Vibrio fischeri)</i>	Lumineszenz	5	min	EC50	=	1681	A	S	≥95	kA	R2, C2	de García <i>et al.</i> 2016
Bakterien	<i>Aliivibrio fischeri (Vibrio fischeri)</i>	Lumineszenz	15	min	EC50	=	1199	A	S	≥95	kA	R2, C2	de García <i>et al.</i> 2016
Mollusken	<i>Mytilus edulis</i> (Hämozyten)	Zell-Viabilität	21	h	NOEC	≥	100	D	S	kA	31 psu	C3	Lacaze <i>et al.</i> 2015
Mollusken	<i>Mytilus edulis</i> (Hämozyten)	Biomarkerantwort: Phagozytose-Effizienz	21	h	NOEC	=	0.2	D	S	kA	31 psu	C3	Lacaze <i>et al.</i> 2015
Mollusken	<i>Mytilus edulis</i> (Hämozyten)	Biomarkerantwort: DNA-Schädigung	21	h	NOEC	=	20	D	S	kA	31 psu	C3	Lacaze <i>et al.</i> 2015
Krebstiere	<i>Artemia sp.</i>	Mortalität	120	h	LC100	=	15	A	S	kA	L 35 ppt	R3, C3	Migliore <i>et al.</i> 1997
subchronische und chronische Effektdaten- limnisch													
Cyanobakterien	<i>Anabaena</i> CPB4337	Metabolische Aktivität (Inhibition der konstitutiven Biolumineszenz)	72	h	EC10	=	0.005	B	S	≥98	B, S	C3	González-Pleiter <i>et al.</i> 2013
Cyanobakterien	<i>Anabaena cylindrica</i> NIES-19	Wachstum	144	h	NOEC	=	<u>0.003</u>	A	S	kA	G	R2, C2	Ando <i>et al.</i> 2007
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	Wachstumsrate (Test nach OECD 201)	72	h	NOEC	=	<u>0.030</u>	A	-		Y	1	Förster <i>et al.</i> 2013
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i> ATCC 29413	Wachstum	144	h	NOEC	=	0.047	A	S	kA	G	R2, C2	Ando <i>et al.</i> 2007
Cyanobakterien	<i>Anabaena variabilis</i> NIES-23	Wachstum	144	h	NOEC	=	<u>0.047</u>	A	S	kA	G	R2, C2	Ando <i>et al.</i> 2007
Cyanobakterien	<i>Nostoc sp.</i> PCC 7120	Wachstum	144	h	NOEC	=	<u>0.1</u>	A	S	kA	G	R2, C2	Ando <i>et al.</i> 2007
Cyanobakterien	<i>Microcystis flos-aquae</i>	Wachstum ⁷	7	d	NOEC	=	0.001	D	S	>98		R3, C2	Wan <i>et al.</i> 2015
Cyanobakterien	<i>Microcystis wesenbergii</i> NIES-107	Wachstum	144	h	NOEC	=	<u>0.005</u>	A	S	kA	G	R2, C2	Ando <i>et al.</i> 2007
Cyanobakterien	<i>Microcystis aeruginosa</i> NIES-44	Wachstum	144	h	NOEC	=	<u>0.01</u>	A	S	kA	G	R2, C2	Ando <i>et al.</i> 2007
Cyanobakterien	<i>Synechococcus leopoldensis</i> IAM-M6	Wachstum	144	h	NOEC	=	<u>0.002</u>	A	S	kA	G	R2, C2	Ando <i>et al.</i> 2007
Cyanobakterien	<i>Synechococcus sp.</i> PCC 7002	Wachstum	144	h	NOEC	=	<u>0.008</u>	A	S	kA	G	R2, C2	Ando <i>et al.</i> 2007
Cyanobakterien	<i>Synechocystis sp.</i> PCC 6803	Wachstum	5	d	NOEC	=	0.01	A	S	kA	H	R2, C2	Pomati <i>et al.</i> 2004
Cyanobakterien	<i>Synechocystis sp.</i> PCC6803	Wachstum	5	d	LOEC	=	0.1	A	S	kA	H	R2, C2	Pomati <i>et al.</i> 2004
Algen	<i>Chlorella vulgaris</i>	Wachstum	72	h	NOEC	=	12.5	B	S	kA		2	Eguchi <i>et al.</i> 2004
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata (Pseudokirchneriella subcapitata)</i>	Biomasse (area under the curve)	72	h	NOEC	=	0.01	B	S	kA		2	Eguchi <i>et al.</i> 2004
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata (Pseudokirchneriella subcapitata)</i>	Wachstumsrate	72	h	ErC10	=	<u>0.036</u>	B	S	≥98	B, S	R2, C2	González-Pleiter <i>et al.</i> 2013
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata (Pseudokirchneriella subcapitata)</i>	Wachstumsrate	72	h	ErC10	=	0.077	A	S	kA		R4, C2	Yamagishi <i>et al.</i> 2017
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata (Pseudokirchneriella subcapitata)</i>	Wachstumsrate	72	h	NOEC	=	0.060	A	S	kA		R4, C2	Yamagishi <i>et al.</i> 2017
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	Photosynthese-Parameter:	96	h	NOEC	<	0.06	B	S	>98		C3	Liu B. Y. <i>et al.</i> 2011

⁷ In der Studie wurde eine „growth inhibition rate“ bestimmt. Die Berechnungsart zwar ähnlich, aber dennoch nicht direkt vergleichbar mit den herkömmlichen Wachstumsparametern (Wachstumsrate, Biomassezuwachs und Biomasse).

Effektdatentabelle													
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (mg/L)	Chem. Analytik	Exposition	Reinheit (%)	Notiz	Validität	Literaturquelle
	<i>(Selanastrum capricornutum)</i>	Photophosphorylierung											
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> <i>(Selanastrum capricornutum)</i>	Photosynthese-Parameter: Hill-Reaktionsaktivität	96	h	NOEC	<	0.06	B	S	>98		C3	Liu B. Y. et al. 2011
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> <i>(Selanastrum capricornutum)</i>	Biomarker: Menge und Enzym-Aktivität der RuBisCO ⁸	96	h	NOEC	<	0.06	B	S	>98		C3	Liu B. Y. et al. 2011
Wasserpflanze	<i>Lemna minor</i>	Wachstum	7	d	NOEC	=	0.01				H	R4, C1	Pomati et al. 2004
Wasserpflanze	<i>Lemna minor</i>	Wachstum	7	d	LOEC	=	0.1				H	R4, C1	Pomati et al. 2004
Rädertiere	<i>Brachionus calyciflorus</i>	Populationswachstumshemmung	48	h	EC50	=	0.94				F	2	Isidori et al. 2005
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Überleben (Zeit bis zum Tod)	21	d	NOEC	=	0.248	C	T	83 ⁹	V	2	Meinertz et al. 2010
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Überleben (Zeit bis zum Tod)	21	d	LOEC	=	2.99	C	T	83 ₁₀	V	2	Meinertz et al. 2010
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion (Nachkommen in der ersten Brut; Anzahl Bruten; Nachkommen pro Behandlung)	21	d	NOEC	=	0.248	C	T	83 ₀ ¹	V	2	Meinertz et al. 2010
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion (Nachkommen in der ersten Brut; Anzahl Bruten; Nachkommen pro Behandlung)	21	d	LOEC	=	2.99	C	T	83 ₀ ¹	V	2	Meinertz et al. 2010
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Überleben	21	d	NOEC	=	33.3	B	R	kA		R2, C1	Ji et al. 2012
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Wachstum	21	d	NOEC	=	11.1	B	R	kA		R2, C1	Ji et al. 2012
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion (Zeit bis zur Reproduktion)	21	d	NOEC	=	33.3	B	R	kA		R2, C1	Ji et al. 2012
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion (Nachkommen pro Weibchen)	21	d	NOEC	=	11.1	B	R	kA		R2, C1	Ji et al. 2012
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion (Nachkommen pro Brut)	21	d	NOEC	=	11.1	B	R	kA		R2, C1	Ji et al. 2012
Krebstiere	<i>Moina macrocopa</i>	Überleben	7	d	NOEC	=	50	B	R	kA		R2, C1	Ji et al. 2012
Krebstiere	<i>Moina macrocopa</i>	Reproduktion (Zeit bis zur Reproduktion)	7	d	NOEC	=	50	B	R	kA		R2, C1	Ji et al. 2012
Krebstiere	<i>Moina macrocopa</i>	Reproduktion (Nachkommen pro Weibchen)	7	d	NOEC	=	50	B	R	kA		R2, C1	Ji et al. 2012
Krebstiere	<i>Moina macrocopa</i>	Reproduktion (Nachkommen pro Brut)	7	d	NOEC	=	50	B	R	kA		R2, C1	Ji et al. 2012
Fische	<i>Carassius auratus</i>	Biomarker: Enzymaktivitäten ¹¹	3-14	d	NOEC	<	0.002	B	R	kA	X	C3	Liu et al. 2017
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Biomarker für Gentoxizität („Genetic damage index“ bestimmt im „comet assay“ mit Blutzellen)	28	d	NOEC	=	0.0004	A	R	kA		C3	Rodrigues et al. 2016
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Biomarker (abnormale Zellkernmorphologie in Erythrozyten)	28	d	NOEC	=	0.0004	A	R	kA		C3	Rodrigues et al. 2016
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Biomarker für Membranschädigung durch	28	d	NOEC	=	0.0001	A	R	kA		C3	Rodrigues et al. 2016

⁸ Ribulose-1,5-bisphosphat-carboxylase/-oxygenase

⁹ Angabe in der Publikation war: „Erythromycin thiocyanate (CAS number, 7704-67-8; molecular weight, 793.02; potency = 791 µg/mg as is, 833 µg/mg anhydrous)“

¹⁰ Angabe in der Publikation war: „Erythromycin thiocyanate (CAS number, 7704-67-8; molecular weight, 793.02; potency = 791 µg/mg as is, 833 µg/mg anhydrous)“

¹¹ Die Aktivität dreier Enzyme (EROD, GST und SOD) wurden nach 3, 7, und 14 Tagen Exposition an 2 µg Erythromycin/L bestimmt. Mindestens bei einem der Endpunkte zeigte sich ein Effekt (Aktivierung oder Inhibition) an jedem der drei Zeitpunkte.

Effektdatentabelle													
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (mg/L)	Chem. Analytik	Exposition	Reinheit (%)	Notiz	Validität	Literaturquelle
		Lipidoxidation											
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Reproduktion – Zeit bis zum Schlüpfen	10	d	NOEC	≥	1000	B	R	kA		R2, C1	Ji <i>et al.</i> 2012
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Reproduktion – Schlupfrate	10	d	NOEC	≥	1000	B	R	kA		R2, C1	Ji <i>et al.</i> 2012
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Überleben der juvenilen Fische	40	d	NOEC	=	100	B	R	kA		R2, C1	Ji <i>et al.</i> 2012
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Wachstum der juvenilen Fische	40	d	NOEC	≥	1000	B	R	kA		R2, C1	Ji <i>et al.</i> 2012
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Überleben der adulten Fische	100	d	NOEC	=	100	B	R	kA		R2, C1	Ji <i>et al.</i> 2012
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Wachstum der adulten Fische	100	d	NOEC	=	100	B	R	kA		R2, C1	Ji <i>et al.</i> 2012
subchronische und chronische Effektdate- marin													
Algen	<i>Chaetoceros gracilis</i>	Wachstum	15	d	NOEC	=	0.5	A	S	kA	20 psu	R3, C3	Campa-Córdoba <i>et al.</i> 2006
Algen	<i>Isochrysis galbana</i>	Wachstum	15	d	NOEC	≥	12	A	S	kA	20 psu	R3, C3	Campa-Córdoba <i>et al.</i> 2006

Legende

Angaben zur chemischen Analytik

- A: Basierend auf der nominalen Konzentration (ohne begleitende chemische Analytik).
 B: Basierend auf der nominalen Konzentration, Wiederfindung wurde gemessen und lag zwischen 80-120 %.
 C: Basierend auf der gemessenen Konzentration.
 D: Keine Angabe ob gemessene oder nominale Konzentration angegeben wurde

Angaben zum Expositionsregime

- S: statische Exposition
 R: semi-statische Exposition
 T: Durchfluss (*flow-through*) Exposition

Angaben zum Reinheit/Formulierung der Testsubstanz

- RG: *Reagent grade* – nach heutigen Standards entspricht dies einer Reinheit von ≥95% (Sigma-Aldrich.com)

Notizen

- E: Nicht bewertbar, da in chinesischer Sprache verfasst.
 F: Test nach ISO/CD 20666 zur Bestimmung der chronischen Toxizität von *Brachionus calyciflorus*. Endpunkt daher nicht relevant für akute Effektdate. Für chronische Effektdate nicht relevant, da kein EC10 oder NOEC vorliegt (EC50 daher in grau dargestellt).
 G: Die Studie von Ando *et al.* (2007) weist eine unvollständige Berichterstattung auf. Dadurch liessen sich wichtige Kriterien zur Überprüfung der Verlässlichkeit der Ergebnisse nicht abschliessend überprüfen. Der Bericht weist aber auch keine Punkte auf, anhand derer man die Studie eindeutig als nicht verlässlich einstufen könnte. Zu bemängeln sind aber vor allem fehlende Informationen über das Wachstum der Kontrollen, fehlende Dosis-Wirkungskurven und fehlende Konfidenzbereiche der Effektkonzentrationen. Eine klare Schwäche der Studie ist hingegen eine fehlende chemische Analytik zur Bestätigung der Expositionskonzentrationen. Ein Substanzabbau würde aber zu einer Unterschätzung der Toxizität führen. Eine Invalidation der niedrigsten verfügbaren Effektkonzentrationen aufgrund dieses Umstandes wäre daher nicht sinnvoll. Die Ergebnisse aus der Studie werden ausserdem durch anderer Studien unterstützt, so dass man mit einer gewissen Sicherheit einen systematischen Fehler (e.g. bei der Zubereitung der Stock-Lösung) ausschliessen kann. So liegen der EyC50(72h)=0.140 mg/L und der ErC50(72h)=0.348 mg/L für *Anabaena flos-aquae* aus der Studie von Förster *et al.* 2013 (nach OECD 201, vom UBA mit Klimisch 1 bewertet) sehr nahe bei dem EbC50(144h)=0.27 mg/L für *Anabaena flos-aquae* ATCC 29413 aus der Studie von Ando *et al.* 2007. Dies deutet ebenfalls darauf hin, dass die längere Expositionsdauer (144 h gegen 72 h) keine generell höhere Toxizität zur Folge hatte. Des Weiteren plausibilisieren sich die Daten dadurch, dass in der Studie verschiedene Substanzen getestet wurden, die bekanntermassen unterschiedlich toxisch für Cyanobakterien sind, und sich diese unterschiedliche Toxizität auch in den Daten zeigte. Vergleicht man Effektdate für einige der anderen getesteten Stoffe (e.g. Trimethoprim), zeigt sich, dass andere Studien die Effektkonzentrationen in Ando *et al.* (2007) ebenfalls stützen. Anhand dieser Plausibilisierung sollen die Daten aus der Studie von Ando *et al.* (2007) zur EQS-Herleitung verwendet werden.
 H: Für die Studie von Pomati *et al.* 2004 gilt, ähnlich wie für die Studie von Ando *et al.* 2007 (siehe Notiz G), eine unvollständige Berichterstattung, die eine abschliessende Bewertung erschwert. Die Effektdate für *Synechocystis* sp. PCC 6803 lassen sich aber ebenfalls plausibilisieren und werden daher noch zur EQS-Herleitung verwendet. Die Effektdate für *Lemna minor* lassen sich hingegen nicht plausibilisieren, da keine weitere Studie mit exakten Effektdate zum Vergleich vorliegt. Die Fehlenden Informationen, e.g. über das Kontrollwachstum, wiegen demnach schwerer und die Effektdate für *L. minor* werden daher nicht für die EQS-Herleitung verwendet.

L: Effekte sind Zeit-, aber nicht Dosisabhängig. Dies deutet darauf hin, dass oberhalb der Löslichkeitsgrenze getestet wurde. Effektdatum ist nicht verlässlich (R3) und als LC100 auch nicht relevant (C3)

M: keine signifikanten Effekte bis zur höchsten getesteten Konzentration

U: keine genaue Angabe zur getesteten Form. Es wird angenommen, dass Erythromycin (CAS: 114-07-8) getestet wurde.

V: getestet wurde Erythromycin-thiocyanat (CAS: 7704-67-8)

W: Lösungsmittelkonzentration im Testansatz überschreitet die nach OECD vorgesehene Höchstmenge von 0.01% nur geringfügig (bis zu 0.05%). Das Testergebnis wird daher noch als Verlässlich (mit Einschränkung) angesehen.

X: Lösungsmittelkonzentration im Testansatz überschreitet die nach OECD vorgesehene Höchstmenge von 0.01% deutlich (>0.05%). Das Testergebnis wird daher als nicht verlässlich eingestuft.

Y: Wert stammt aus der Datenbank des Umweltbundesamtes in Deutschland und wurde auch im UBA-Dossier (Nendza 2014) verwendet. Bewertung wurde als „face value“ übernommen.

5. Graphische Darstellung der Toxizitätsdaten

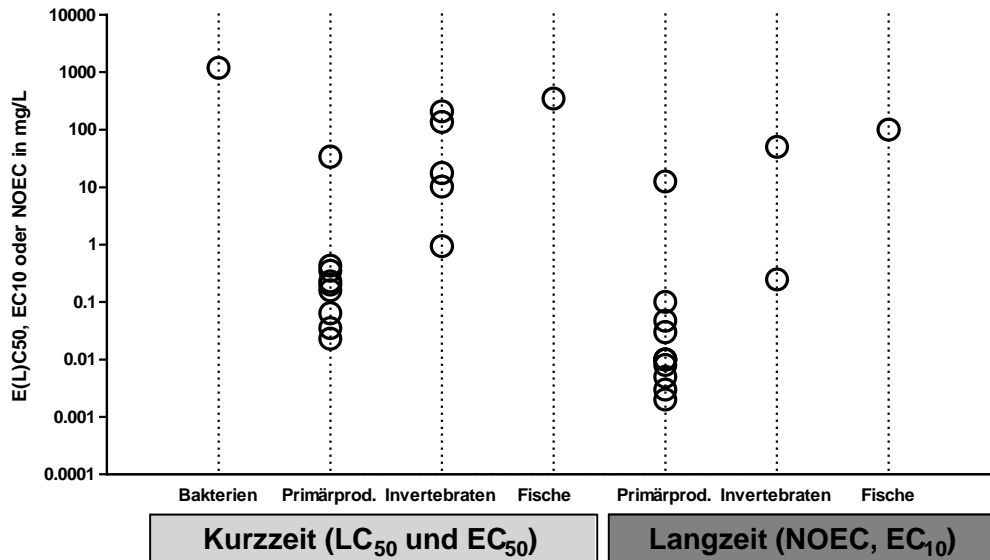


Abbildung 1: Grafische Darstellung aller validen Kurzzeit- und Langzeit-Effektdaten für Bakterien (nur akute Effektdata), Primärproduzenten (PP), Invertebraten und Fische aus Tabelle 2 für Erythromycin. Die Standardabweichung der logarithmierten E(L)C₅₀-Werte beträgt 1.5.

Aus der Abbildung 1 ist deutlich zu entnehmen, dass die empfindlichsten Organismen aus Kurzzeit- und Langzeittest aus der Gruppe der Primärproduzenten stammen. Basierend auf dem Wirkmechanismus ist eine besondere Sensitivität von Bakterien/Cyanobakterien zu erwarten. Tatsächlich zeigen sich die Cyanobakterien als besonders empfindlich gegenüber Erythromycin. Die Grünalge *R. subcapitata* zeigt eine ähnliche Empfindlichkeit wie die Cyanobakterien. Dies erklärt sich dadurch, dass in Chloroplasten aller Primärproduzenten ebenfalls eine 50S-Untereinheit vorliegt, an welche Erythromycin bindet. Allerdings zeigt sich die Grünalge *C. vulgaris* deutlich weniger empfindlich. Für eine mögliche Erklärung dieser Unterschiede wurde das Labor von Prof. N. Ban am Institut für Molekulare Biologie und Biophysik der ETH Zürich kontaktiert (siehe erste Seite des Appendix). Die theoretischen Untersuchungen, basierend auf Strukturmodellen und Sequenzvergleichen, zeigten, dass es mögliche Kandidaten geben könnte, die für eine geringere Empfindlichkeit von *C. vulgaris* gegenüber Erythromycin verantwortlich sein könnten, wie z.B. die Bindungstasche an der 23S rRNA, sowie verschiedene assoziierte Proteine. Ein eindeutiger Hinweis konnte jedoch nicht gefunden werden, auch weil das Genom von *C. vulgaris* noch nicht komplett sequenziert ist.

Das gram-negative, marine Leuchtbakterium *Aliivibrio fischeri* zeigt sich ebenfalls als sehr unempfindlich. Eine mögliche Erklärung für die geringe Sensitivität von *A. fischeri* könnte darin liegen, dass Erythromycin vor allem auf aktiv teilungsfähige Bakterien wirkt (Kapitel 3 und Isidori *et al.* 2005). Im Unterschied zum Test mit Algen/Cyanobakterien (letztere gehören phylogenetisch ebenfalls zu den gram-negativen Bakterien), in denen die Wachstumsinhibition über mehrere Teilungsphasen bestimmt wird, wird im Leuchtbakterientest nicht das Wachstum bestimmt, sondern die Inhibition der konstitutiven

Biolumineszenz, welches als Indikator eines generellen Stresses gilt. Der Test ist sehr kurz, in der Regel nicht länger als 30 Minuten. Abschliessend lässt sich festhalten, dass die Definition einer besonders sensitiven Gruppe aufgrund fehlender Kenntnisse über den molekularen Wirkmechanismus Erythromycins schwierig ist. Eine klare Eingrenzung basierend auf phylogenetischen Gruppen scheint beim jetzigen Wissensstand nicht möglich. Die Standardabweichung der logarithmierten E(L)C50-Werte von > 0.5 spricht aber auch für eine Substanz mit spezifischem Wirkmechanismus (vergleiche EC 2011, S. 50).

5.1 Vergleich der Empfindlichkeit mariner und limnischer Organismen

Es liegt nur ein valider und präziser Wert für marine Organismen vor (Leuchtbakterium *Aliivibrio fischeri*). Daher ist eine statistisch Analyse der Unterschiede in der Empfindlichkeit von marinen und limnischen Organismen nicht möglich. Für die EQS Herleitung wird daher, gemäss TGD for EQS (EC 2011), nicht zwischen marinen und limnischen Organismen unterschieden.

6. Herleitung der EQS

Um chronische und akute Qualitätsziele herzuleiten, kann die Sicherheitsfaktormethode (AF-Methode) auf Basis von Kurzzeit- und Langzeiteffektdateen angewendet werden. Dabei wird mit dem tiefsten chronischen Datenpunkt ein AA-EQS (Annual-Average-Environmental-Quality-Standard) und mit dem tiefsten akuten Datenpunkt ein MAC-EQS (Maximum-Acceptable-Concentration-Environmental-Quality-Standard) abgeleitet. Wenn der Datensatz umfassend genug ist, können diese EQS zusätzlich mittels einer Speziessensitivitätsverteilung (SSD) bestimmt werden. Valide Mikro-/Mesokosmosstudien dienen einerseits zur Verfeinerung des AF, der durch eine SSD hergeleitet wurde. Andererseits können sie auch direkt zur Bestimmung eines EQS verwendet werden.

7. Chronische Toxizität

7.1. AA-EQS Herleitung für Erythromycin mit AF-Methode

Tab.3: Übersicht zu den kritischen Toxizitätswerten von Erythromycin auf Wasserorganismen aus längerfristigen Untersuchungen.

Gruppe	Spezies	Wert	Konz. in mg/L	Literatur
<u>Basisdatensatz</u>				
Primär-produzenten	<i>Synechococcus leopoldensis</i> IAM-M6	NOEC	0.002	Ando <i>et al.</i> 2007
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	NOEC	0.248	Meinertz <i>et al.</i> 2010
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	NOEC	100	Ji <i>et al.</i> 2012

Es liegen NOEC-Werte für die Organismengruppen der Primärproduzenten (Cyanobakterien und Algen), Krebstiere und Fische vor. Cyanobakterien stellen die vermutlich sensitivste taxonomische Gruppe (Kapitel 5). Mit einem 144h-NOEC von 0.002 mg/L liegt der empfindlichste belastbare Endpunkt für *Synechococcus leopoldensis* vor (Ando *et al.* 2007). Auf diesem Endpunkt basiert ebenfalls der vom UBA hergeleitete AA-EQS. Die Studie von Ando *et al.* (2007) weist allerdings einige Schwächen auf (siehe dazu auch Tabelle 2, Notiz G). So fehlen Konfidenzbereiche der Effektkonzentrationen, Dosis-Wirkungskurven und Angaben zum Kontrollwachstum. Zudem betrug die Versuchsdauer 144 Stunden, anstatt der Standarddauer von 144 h und es wurde keine begleitende chemische Analytik angewendet, um die Expositionskonzentrationen zu verifizieren. Aufgrund der in Kapitel 3 beschriebenen hohen Stabilität Erythromycins, die sich auch in anderen Algen-Biotests zeigte, kann eine signifikante Abweichung der Expositionskonzentration von der nominalen Konzentration aufgrund von Abbau jedoch als gering eingeschätzt werden. Darüber hinaus werden die Daten von Ando *et al.* (2007) dadurch plausibilisiert, dass Effektkonzentrationen aus anderen Studien mit Cyanobakterien in ähnlichen Konzentrationsbereichen liegen (Förster *et al.* 2013; Yang *et al.* 2013; González-Pleiter *et al.* 2013; Pomati *et al.* 2004). Die Effektdaten werden daher zu EQS-Herleitung verwendet. Da ein vollständiger Datensatz mit einem Vertreter der vermutlich sensitivsten taxonomischen Gruppe vorhanden ist, wird ein Sicherheitsfaktor von 10 vorgeschlagen, wodurch sich folgendes Langzeit-Qualitätskriterium ergibt

$$\text{AA-EQS} = 2 \mu\text{g/L} / 10 = \mathbf{0.2 \mu\text{g/L}}$$

7.2. AA-EQS mit SSD-Methode

Die vorliegenden Daten sind nicht ausreichend um eine ökologisch und statistisch relevante SSD zu erstellen, da die nach dem TGD for EQS geforderte Anzahl an ökologisch repräsentativen Effektdaten nicht erfüllt werden (EC, 2011, S. 41). Allerdings weist Erythromycin einen spezifischen Wirkmechanismus auf und nach dem TGD for EQS kann somit eine SSD mit den vermutlich sensitivsten Spezies angefertigt werden. Hierfür werden, wie im Falle einer generellen SSD, mindestens 10 Datenpunkte benötigt. Wie in Kapitel 5 dargestellt, ist beim jetzigen Wissenstand eine klare Definition der sensitivsten taxonomischen Gruppe für Erythromycin nicht möglich. Das mangelnde Wissen sollte aber nicht dazu führen, dass der SSD-Ansatz nicht verfolgt wird. Daher wurden zunächst einmal alle Daten für Primärproduzenten verwendet: Cyanobakterien (n=9) und Grünalgen (n=2). Allerdings ist *C. vulgaris* deutlich weniger sensitiv im Vergleich zu den anderen Primärproduzenten (vergleiche auch Abb. 1). Entsprechend ist eine SSD mit allen Primärproduzenten auch nicht normalverteilt (Daten nicht gezeigt), was darauf hindeutet, dass *C. vulgaris* nicht zu der Gruppe der sensitivsten Organismen gehört (Vergleiche Kapitel 5). Wenn man *C. vulgaris* nicht berücksichtigt, ergibt sich daraus folgende SSD (Abb. 2)

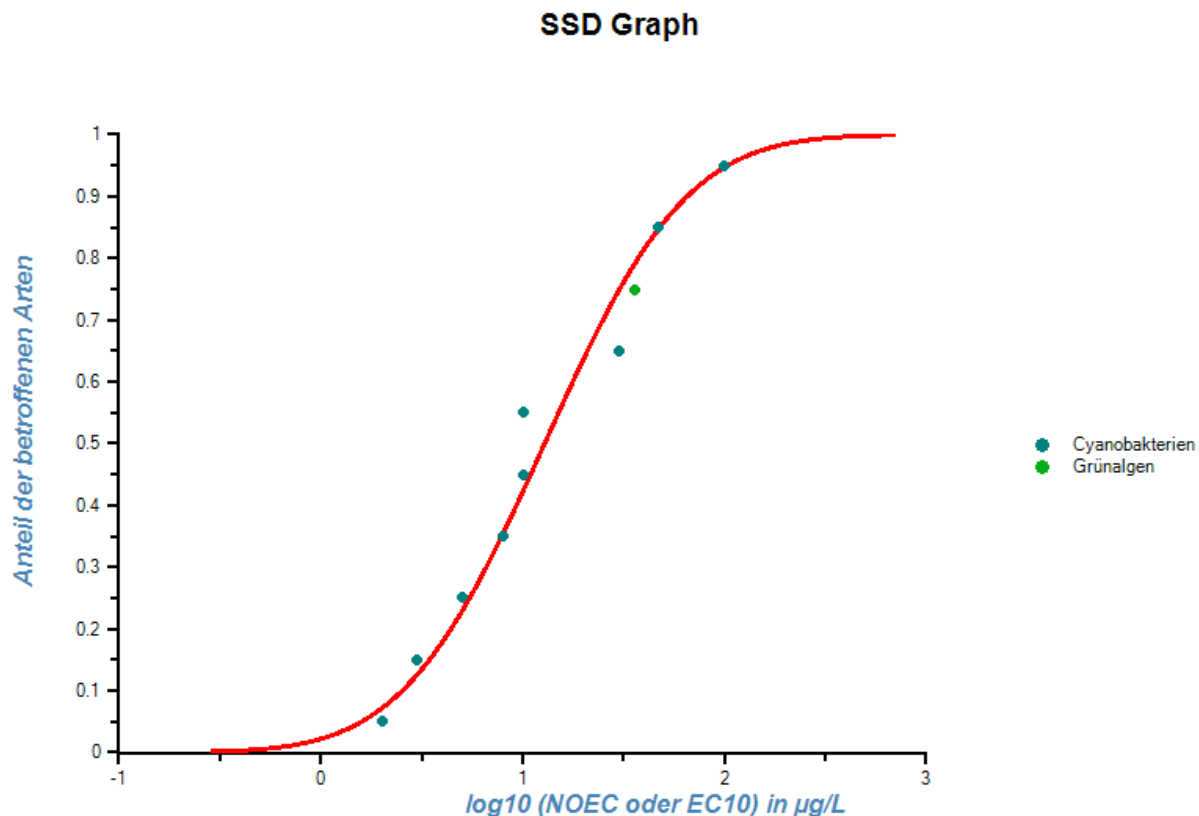


Abbildung 2: Speziessensitivitätsverteilung (SSD) der chronischen EC₁₀ oder NOEC Werte für Primärproduzenten. Vertreten sind Cyanobakterien und Grünalgen (ohne *C. vulgaris*, siehe Erklärung im Text) aus relevanten und validen Studien. Anzahl Datenpunkte (n) = 10; alle Tests auf Normalverteilung gemäss ETX 2.1 wurden erfüllt; HC₀₅ = 1.5 µg/L, untere Grenze des 95%-Konfidenzbereichs (LL HC₀₅) = 0.32 µg/L, Verhältnis HC₀₅/LL HC₀₅ = 4.6 (Mass für die Unsicherheit des HC₀₅).

Die SSD allein für Primärproduzenten ist normalverteilt (Tab. A1, Abb. A1 im Annex). Damit sind alle Anforderungen an die SSD zur Herleitung eines AA-EQS gegeben. Der HC₅ entspricht 1.5 µg/L mit einem unteren Konfidenzlevel (LL) von 0.32 µg/L (Tab. A2). Das niedrige Verhältnis vom HC₅ zum LL HC₀₅ von 4.6 spricht für eine hohe Sicherheit bei der Bestimmung des HC₅. Der Standard Assessmentfaktor (AF) zur Herleitung eines AA-EQS_{SSD} beträgt 5 (EC, 2011, S. 43). Von einer Reduzierung des AF wird abgesehen, da die Sicherheit bei der HC₀₅ Bestimmung als nicht sehr hoch einzustufen ist. Zum einen liegen nur 10 Datenpunkt mehr vor (Mindestanforderung). Des Weiteren stammen die vorhandenen Datenpunkte lediglich aus vier verschiedenen Studien, wobei alleine 7 Datenpunkte aus der Studie von Ando *et al.* (2007) stammen. Die Schwächen dieser Studie wurden ausführlich dargelegt (Tab. 2, Notiz G; Kapitel 7.1). Mit dem AF von 5 ergibt sich folgender AA-EQS_{SSD}-Vorschlag:

$$\text{AA-EQS}_{\text{SSD}} = 1.5/5 = 0.3 \mu\text{g/L}$$

7.3. AA-EQS aus Mikro-/Mesokosmosstudien

Es liegen keine Mikro- oder Mesokosmosstudien vor, von denen sich ein AA-EQS ableiten liesse.

7.4. AA-EQS Schlussfolgerung

Wie im TGD for EQS (EC, 2011) vorgesehen, sollen nach Möglichkeit alle Methoden zur EQS-Herleitung angewendet werden. Schlussendlich sollte bevorzugt ein mittels SSD-Ansatz oder von Micro- und Mesokosmen abgeleiteter EQS vorgeschlagen werden, da diese Methoden eine höhere Robustheit bezüglich Effekten in Ökosystemen aufweisen. Auch wenn die SSD zur Bestimmung des **AA-EQS_{SSD}** als wenig robust anzusehen ist, erscheint es angebracht, im vorliegenden Dossier den mittels SSD ermittelten **AA-EQS_{SSD}** von **0.3 µg/L** vorzuschlagen.

8. Akute Toxizität

8.1. MAC-EQS Herleitung für Erythromycin mit AF-Methode

Tab. 4: Übersicht der kritischen akuten Toxizitätswerte von Erythromycin auf Wasserorganismen.

Gruppe	Spezies	Wert	Konz. in mg/L	Literatur
Basisdatensatz				
Primärproduzenten	<i>Microcystis wesenbergii</i> NIES-107 ; <i>Microcystis aeruginosa</i> NIES-44	EC50	0.023	Ando <i>et al.</i> 2007
Krebstiere	<i>Ceriodaphna dubia</i>	EC50	10.23	Isidori <i>et al.</i> 2005
Fische	<i>Morone saxatilis</i>	LC50	349	Bills <i>et al.</i> 1993
weitere				
Bakterien	<i>Aliivibrio fischeri</i>	EC50	1199	de García <i>et al.</i> 2016
Rädertierchen	<i>Brachionus calyciflorus</i>	LC50	27.53	Isidori <i>et al.</i> 2005

Tab. 5: Risikoklassierung der akuten aquatischen Toxizität anhand der niedrigsten gemessenen EC50-Werte (UN 2015).

Risikoklasse	niedrigster EC50-Wert	Erreichter Wert
nicht eingestuft	>100 mg/L	
3 (schädlich)	>10 mg/L; <100mg/L	
2 (giftig)	<10 mg/L;>1mg/L	
1 (sehr giftig)	< 1mg/L	X

Es liegen EC50-Werte für die Organismengruppen der Bakterien, Primärproduzenten (Cyanobakterien, Algen), Kleinkrebse, Rädertierchen und Fische vor. Um Kurzzeit-Qualitätskriterien (MAC-EQS) herzuleiten, kann die AF-Methode auf der Datenbasis von akuten Toxizitätsdaten verwendet werden. Allerdings müssen mindestens 3 valide EC50-Kurzzeittestergebnisse von Vertretern der 3 trophischen Ebenen (Fische, Krebstiere, Algen) vorhanden sein um einen Assessmentfaktor von 100 mit den EC50 der sensitivsten Studie verwenden zu können. Für Substanzen mit einem spezifischen Wirkmechanismus, kann der AF weiter reduziert werden, wenn ein Vertreter der vermutlich sensitivsten Gruppe im Effektdatensatz vorhanden ist. Da Cyanobakterien als eine der empfindlichsten taxonomischen Gruppen identifiziert werden können (siehe Kapitel 5 und Abb. 1) ist eine Verringerung des AF von 100 auf 10 gerechtfertigt, woraus sich folgendes Kurzzeit-Qualitätskriterium ableiten lässt:

$$\text{MAC-EQS} = 23 \mu\text{g/L} / 10 = 2.3 \mu\text{g/L}$$

8.2. MAC-EQS mit SSD-Methode

Wie im Kapitel 7.2 beschrieben, kann nach dem TGD for EQS (EC, 2011) für Substanzen mit einem spezifischen Wirkmechanismus eine SSD mit den vermutlich sensitivsten Spezies angefertigt werden. Für die Gruppe der Primärproduzenten, die vermutlich sensitivste Gruppe, liegen insgesamt 10 Datenpunkte vor (10 Datenpunkte sind minimal erforderlich). Von diesen stammen zwei von Grünalgen. *R. subcapitata* zeigt mit einem EC50 von 0.35 mg/L eine ähnliche Sensitivität wie die Cyanobakterien. *C. vulgaris* ist mit einem EC50 von 33.8 mg/L allerdings sehr viel unempfindlicher (ca. 100-fach). Eine SSD mit allen 10 verfügbaren Datenpunkten ist nicht normalverteilt, und das höhere Verhältnis vom HC5 zum LL HC05 von 12.8 zeigt auch eine geringere Sicherheit bei der Bestimmung des HC05 (siehe Tab. A4-A6 und Abb. A2 im Appendix). Der HC05 von 6 µg/L ist tatsächlich extrapoliert und liegt mehr als dreifach unterhalb des niedrigsten Effektdatums von 23 µg/L. Dies ist eine Folge der Berücksichtigung der wenig sensitiven Art *C. vulgaris*. Da ohne *C. vulgaris* nur noch 9 Datenpunkte vorliegen, kann kein MAC-EQS mittels SSD hergeleitet werden.

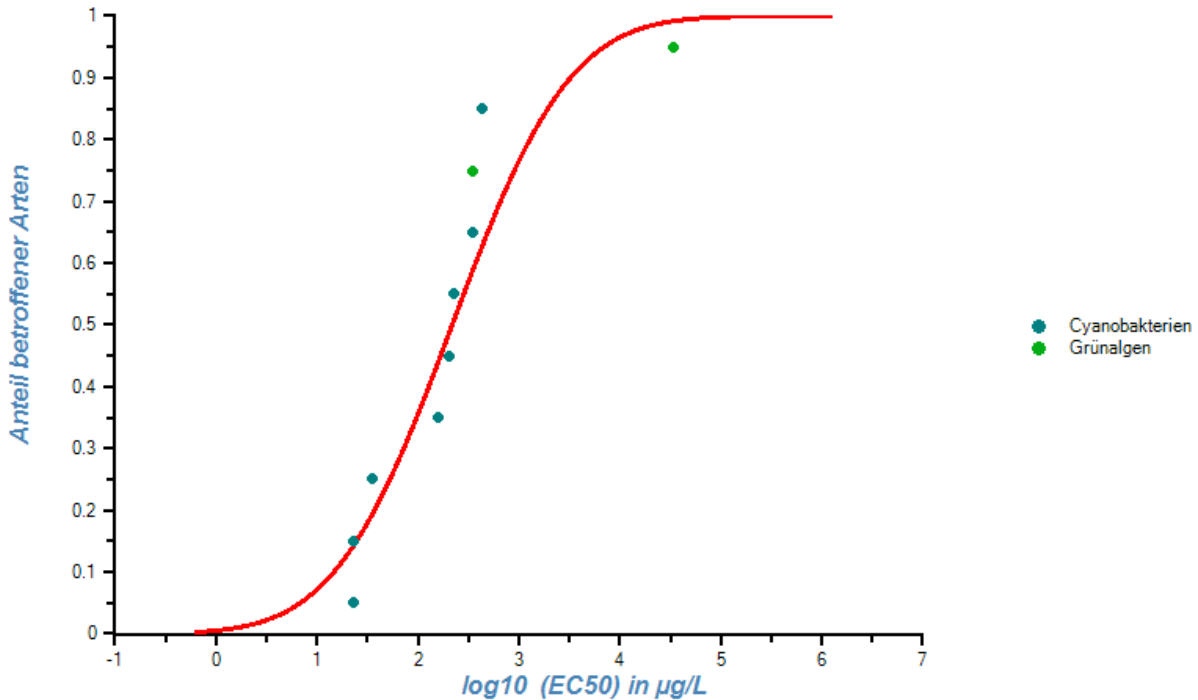


Abbildung 3: Speziessensitivitätsverteilung (SSD) der akuten EC50-Werte für Primärproduzenten. Vertreten sind Cyanobakterien, Algen und Wasserpflanzen aus relevanten und verlässlichen Studien. Anzahl Datenpunkte (n) = 11; Einer von drei Tests auf Normalverteilung gemäss ETX 2.1 wurde nicht erfüllt (siehe Tab. A4); HC05 = 6 µg/L, untere Grenze des 95%-Konfidenzbereichs (LL HC05) = 0.47 µg/L, Verhältnis HC05/LL HC05 = 12.8 (Mass für die Unsicherheit des HC05).

8.3. MAC-EQS aus Mikro-/Mesokosmosstudien

Es liegen keine Mikro- oder Mesokosmosstudien vor, von denen sich ein MAC-EQS ableiten liesse.

8.4. MAC-EQS Schlussfolgerung

Da weder Mikro- oder Mesokosmosstudien, noch eine nach dem TGD for EQS akzeptable SSD vorliegen, kann der MAC-EQS lediglich mittels AF-Methode bestimmt werden. Im vorliegenden Dossier wird daher ein **MAC-EQS_{AF} von 2.3 µg/L** vorgeschlagen.

9. Bewertung des Bioakkumulationspotentials und der sekundären Intoxikation

Nach dem TGD for EQS (EC, 2011) soll zur Abschätzung des Risikos einer sekundären Intoxikation zunächst das Bioakkumulationspotential einer Substanz bestimmt werden. Dabei liefert ein gemessener Biomagnifikationsfaktor (BMF) von >1 oder ein Biokonzentrations- oder Bioakkumulationsfaktor (BCF oder BAF) >100 einen Hinweis auf ein Bioakkumulationspotential. Liegen keine verlässlichen BMF, BCF oder BAF Daten vor, kann stattdessen der $\log K_{OW}$ zur Abschätzung verwendet werden, welcher ab einem Wert von >3 auf ein Bioakkumulationspotential hinweist.

Mit einem experimentellen $\log K_{OW}$ Wert von 3.06 liegt Erythromycin geringfügig über 3. Allerdings weist Erythromycin einen pK_a im Bereich zwischen 8.6 und 8.9 (siehe Tabelle 1), wodurch sich eine pH-Abhängigkeit des Verteilungskoeffizienten ergibt. Entsprechend berechneten sich $\log D_{OW}$ zwischen -0.85 bei pH 4 und 2.58 bei pH 10 (Tabelle 1). Bei umweltrelevanten pH-Bereichen ist somit ein $\log D_{OW} < 3$ zu erwarten.

Im UBA-Dossier sind zwei BAF-Werte aus Feldstudien angegeben. So bestimmten Klosterhaus *et al.* 2013 für die Muschel *Geukensia demissa* einen mittleren BAF von 40. Dies läge unterhalb des Triggers von 100. Gao und Kollegen bestimmten einen BAF von 4492 für die Karausche (*Carassius carassius*) aus der Familie der Karpfenfische (Gao *et al.* 2012). Allerdings ist die Verlässlichkeit der Studie anzuzweifeln. So basiert der BAF in Gao *et al.* (2012) auf sehr wenigen Fisch-Proben. Anscheinend wurde Erythromycin nur in 3 der 8 Analysierten Fische aus dem Haihe Fluss detektiert (Gao *et al.* 2012; Table S6 im Annex). Ausserdem wurde der BAF als Quotient der Konzentration im Muskelgewebe des Fisches (basierend auf dem Trockengewicht) und der Konzentration im Wasser bestimmt, obwohl die Konzentration in Fischen für gewöhnlich auf das Nassgewicht bezogen wird. Die Ergebnisse aus Gao *et al.* (2012) werden daher nicht zum Anlass genommen, das Risiko einer sekundären Intoxikation zu untersuchen.

In einer Laborstudie wurden drei Erythromycin-Konzentrationen (4, 20, und 100 µg/L) über 28 Tage mit der Karpfenart *Carassius auratus* getestet. Maximale Gewebekonzentrationen wurden nach 14 Tagen erreicht (Liu *et al.* 2014). Dies lässt auf eine zunehmende Eliminationsrate nach 14 Tagen schliessen. Bezogen auf die Konzentrationen nach 14 Tagen wurde ein maximaler BCF von 72.2 im Muskelgewebe bestimmt. In anderen Geweben lag der BCF in einstelligen Bereichen. Aufgrund dieser Daten wird das Bioakkumulationspotential und das Risiko einer sekundären Intoxikation als gering eingeschätzt.

10. Schutz der aquatischen Organismen

Der Effektdatensatz für Erythromycin umfasst alle 3 trophischen Ebenen bei den Kurzzeit- und den Langzeittoxizitäten. Dabei stellen die Primärproduzenten, allen voran die Cyanobakterien, die empfindlichste Organismengruppen dar.

Die vorgeschlagenen **MAC-EQS von 2.3 µg/L** und **AA-EQS von 0.3 µg/L** sollten einen ausreichenden Schutz für aquatische Organismen unterschiedlicher trophischer Ebenen bieten. Es sei aber nochmals darauf hingewiesen, dass die Verlässlichkeit der Schlüsselstudie von Ando et al. (2007) nur begrenzt überprüfbar war (siehe Tab. 2, Notiz G und Kapitel 7.1). Klärende Tests mit verschiedenen Cyanobakterien wären daher zu empfehlen. Mit solchen Daten liesse sich ebenfalls die Robustheit der SSD verbessern, bzw. würde eine SSD auch zur Herleitung des MAC-EQS ermöglichen. Des Weiteren wäre eine Klärung der Sensitivitätsunterschiede innerhalb der Grünalgen wünschenswert. Ebenso sei auf die Möglichkeit von Mischungseffekten hingewiesen. Für Säugetiere ist bekannt, dass Erythromycin Cytochrom P 450 abhängiger Enzyme hemmt (insbesondere Cytochrom P450 3A) und dadurch den Metabolismus zahlreicher Arzneimittel beeinflusst (siehe Kapitel 3). Eine Hemmung der CYP-Enzyme zeigte sich ebenfalls in *in vitro* Experimenten mit Fisch-Leber-Mikrosomen (Smith et al. 2012). In der Grünalge *R. subcapitata* ergaben sich synergistische Effekte aus der Kombination von Erythromycin und einem Azol-Fungizid. Der Mechanismus ist noch nicht verstanden, aber die Rolle einer CYP-Hemmung wurde diskutiert (Yamagishi et al. 2017).

11. Änderungen gegenüber der Version vom 06.12.2010

Es konnten zahlreiche neuere Studien recherchiert werden, wovon allerdings nur wenige auch relevant und verlässlich waren. Durch eine nun vorliegende chronische Fischstudie, konnte der Sicherheitsfaktor zu Herleitung des AA-EQS mittels der AF-Methode gesenkt werden. Allerdings wird der AA-EQS nun mittels der nach dem TGD for EQS bevorzugten SSD-Methode hergeleitet. Insgesamt erhöhte sich dadurch das **CQK (AA-EQS)** von vormals 0.04 µg/L auf nunmehr **0.3 µg/L**. Das **AQK (MAC-EQS)** wird weiterhin mittels AF-Methode hergeleitet und der Vorschlag bleibt weiterhin bei **2.3 µg/L**.

12. Literatur

- Alexy R, Kümpel T, Kümmerer K (2004): Assessment of degradation of 18 antibiotics in the Closed Bottle Test. *Chemosphere* 57, 505-512.
- Ando T, Nagase H, Eguchi K, Hirooka T, Nakamura T, Miyamoto K, Hirata K (2007): A novel method using cyanobacteria for ecotoxicity test of veterinary antimicrobial agents. *Environ.Toxicol. Chem./SETAC*, 26:601-606.
- Barron, L., J. Havel, M. Purcell, M. Szpak, B. Kelleher, and B. Paull. 2009. Predicting sorption of pharmaceuticals and personal care products onto soil and digested sludge using artificial neural networks. *Analyst* 134:663-670.
- Batchu S R, Panditi V R, O'Shea K E, Gardinali P R (2014): Photodegradation of antibiotics under simulated solar radiation: Implications for their environmental fate. *Science of the Total Environment* 470, 299-310.
- Bellard (1957) "Erythromycin thiocyanate and compositions containing same." U.S. Patent 2,791,531, issued May 7, 1957.
- Bills T D, Marking L L, Howe G E (1993): Sensitivity of Juvenile Striped Bass to Chemicals Used in Aquaculture. *Resour. Publ.* 192, Fish Wildl. Serv., U.S.D.I., Washington, DC :11 p.
- Brain R A, Johnson D J, Richards S M, Sanderson H, Sibley P K, Solomon K R (2004): Effects of 25 pharmaceutical compounds to *Lemna gibba* using a seven-day static-renewal test. *Environmental Toxicology and Chemistry* 23, 371-382.
- von Bruchhausen F, Ebel S, Frahm A W, Hackenthal E (1991): *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*. Bd. 8 Stoffe E–O 5. Auflage, S. 70, Birkhäuser, 1991, ISBN 978-3-540-52688-9
- Campa-Córdova A, Luna-Gonzalez A, Ascencio F, Cortés-Jacinto E, Cáceres-Martínez C (2006): Effects of chloramphenicol, erythromycin, and furazolidone on growth of *Isochrysis galbana* and *Chaetoceros gracilis*. *Aquaculture* 260, 145-150.
- de García S O, García-Encina P A, Irusta-Mata R (2016): Dose–response behavior of the bacterium *Vibrio fischeri* exposed to pharmaceuticals and personal care products. *Ecotoxicology* 25, 141-162.
- di Delupis G D, Macrí A, Civitareale C, Migliore L (1992): Antibiotics of zootechnical use: effects of acute high and low dose contamination on *Daphnia magna* Straus. *Aquatic toxicology* 22, 53-59.
- Dingermann T, Hänsel R, Zündorf I *Pharmazeutische Biologie. Molekulare Grundlagen und klinische Anwendung* (2002). Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokyo.
- EC (2011) Technical Guidance For Deriving Environmental Quality Standards. Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC), Guidance Document No. 27
- Eguchi K, Nagase H, Ozawa M, Endoh Y S, Goto K, Hirata K, Miyamoto K, Yoshimura H (2004): Evaluation of antimicrobial agents for veterinary use in the ecotoxicity test using microalgae. *Chemosphere* 57:1733-1738.
- El-Bassat R A, Touliabah H E, Harisa G I (2012): Toxicity of four pharmaceuticals from different classes to isolated plankton species. *African Journal of Aquatic Science* 37, 71-80.
- EPA, US. "Estimation Program Interface (EPI) Suite." (2010). [Version 4.1]
- Förster, B., I. Löffler, and A. Witte. (2013): Ökotoxikologische Effektstudien mit dem Antibiotikum Erythromycin zur Einschätzung der Umweltwirkung. Umweltbundesamt, Berlin. [zitiert in Nendza 2014]
- Gao L, Shi Y, Li W, Liu J, Cai Y (2012): Occurrence, distribution and bioaccumulation of antibiotics in the Haihe River in China. *Journal of Environmental Monitoring* 14, 1247-1254.
- GKV-Arzneimittelindex (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2011. Herausgegeben vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit, Deutschland.

- González-Pleiter M, Gonzalo S, Rodea-Palomares I, Leganés F, Rosal R, Boltes K, Marco E, Fernández-Piñas F (2013): Toxicity of five antibiotics and their mixtures towards photosynthetic aquatic organisms: Implications for environmental risk assessment. *Water Research* 47, 2050-2064.
- Hernando M D, De Vettori S, Martínez Bueno M J, Fernández-Alba A R (2007): Toxicity evaluation with *Vibrio fischeri* test of organic chemicals used in aquaculture. *Chemosphere* 68 (4), pp. 724-730
- He J-H, Guo S-Y, Zhu F, Zhu J-J, Chen Y-X, Huang C-J, Gao J-M, Dong Q-X, Xuan Y-X, Li C-Q (2013): A zebrafish phenotypic assay for assessing drug-induced hepatotoxicity. *Journal of pharmacological and toxicological methods* 67, 25-32.
- Isidori M, Lavorgna M, Nardelli A, Pascarella L, Parrella A (2005): Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms. *Science of the Total Environment* 346:87–98.
- Ji K, Kim S, Han S, Seo J, Lee S, Park Y, Choi K, Kho Y-L, Kim P-G, Park J (2012): Risk assessment of chlortetracycline, oxytetracycline, sulfamethazine, sulfathiazole, and erythromycin in aquatic environment: are the current environmental concentrations safe? *Ecotoxicology* 21, 2031-2050.
- Kibwage I O, Hoogmartens J, Roets E, Vanderhaeghe H, Verbist L, Dubost M, Pascal C, Petitjean P, Levol G (1985): Antibacterial activities of erythromycins A, B, C, and D and some of their derivatives. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 28, 630-633.
- Kim Y-H, Heinze T M, Beger R, Pothuluri J V, Cerniglia C E (2004): A kinetic study on the degradation of erythromycin A in aqueous solution. *International Journal of Pharmaceutics* 271, 63-76.
- Kim J W, Ishibashi H, Yamauchi R, Ichikawa N, Takao Yuji, Hirano M, Koga M, Arizono K (2009): Acute toxicity of pharmaceuticals and personal care products on freshwater crustacean (*Thamnocephalus platyurus*) and fish (*Oryzias latipes*). *The Journal of Toxicological Sciences* 34(2):227-232.
- Klimisch H J, Andreae M, Tillmann U (1997): A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 25:1-5.
- Kovalova, L., et al. (2013). "Elimination of micropollutants during post-treatment of hospital wastewater with powdered activated carbon, ozone, and UV." *Environmental Science & Technology* 47(14): 7899-7908.
- Lacaze E, Pédelucq J, Fortier M, Brousseau P, Auffret M, Budzinski H, Fournier M (2015): Genotoxic and immunotoxic potential effects of selected psychotropic drugs and antibiotics on blue mussel (*Mytilus edulis*) hemocytes. *Environmental Pollution* 202, 177-186.
- Li M-H (2013): Acute toxicity of 30 pharmaceutically active compounds to freshwater planarians, *Dugesia japonica*. *Toxicological & Environmental Chemistry* 95, 1157-1170.
- Liu B Y, Nie X P, Liu W Q, Snoeijs P, Guan C, Tsui M T K (2011): Toxic effects of erythromycin, ciprofloxacin and sulfamethoxazole on photosynthetic apparatus in *Selenastrum capricornutum*. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 74, 1027-1035.
- Liu J, Lu G, Cai Y, Wu D, Yan Z, Wang Y (2017): Modulation of erythromycin-induced biochemical responses in crucian carp by ketoconazole. *Environmental Science and Pollution Research* 24, 5285-5292.
- McFarland J W, Berger C M, Froshauer S A, Hayashi S F, Hecker S J, Jaynes B H, Jefson M R, Kamicker B J, Lipinski C A, Lundy K M (1997): Quantitative structure– activity relationships among macrolide antibacterial agents: in vitro and in vivo potency against *Pasteurella multocida*. *Journal of medicinal chemistry* 40, 1340-1346.
- Meinertz J R, Schreier T M, Bernardy J A, Franz J L (2010): Chronic Toxicity of Diphenhydramine Hydrochloride and Erythromycin Thiocyanate to *Daphnia*, *Daphnia magna*, in a Continuous Exposure Test System. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* , pp. 1-5.
- Migliore L, Civitareale C, Brambilla G, Di Delupis G D (1997): Toxicity of several important agricultural antibiotics to *Artemia*. *Water Research* 31, 1801-1806.
- Moermond C T A, Kase R, Korkaric M, Ågerstrand M (2016): CRED: Criteria for reporting and evaluating ecotoxicity data. *Environmental Toxicology and Chemistry* 35, 1297-1309.

- Nendza (2014): EQS DATASHEET - ENVIRONMENTAL QUALITY STANDARD ERYTHROMYCIN - On behalf of the Federal Environment Agency (Umweltbundesamt, UBA), Deutschland.
- Klasmeier, J., N. Kehrein, J. Berlekamp, and M. Matthies. (2011): Mikroverunreinigungen in oberirdischen Gewässern: Ermittlung des Handlungsbedarfs bei kommunalen Kläranlagen. Institut für Umweltsystemforschung, Universität Osnabrück, Osnabrück. [zitiert in Nendza 2014]
- Migliore L, Civitareale C, Brambilla G, Delupis GD (1997): Toxicity of several important agricultural antibiotics to *Artemia*. *Water Research* 31: 1801–1806
- Pomati F; Netting A G; Calamari D; Neilan B A: Effects of erythromycin, tetracycline and ibuprofen on the growth of *Synechocystis* sp. and *Lemna minor*. *Aquatic Toxicology* 67, 387-396 (2004).
- Rodrigues S, Antunes S C, Correia A T, Nunes B (2016): Acute and chronic effects of erythromycin exposure on oxidative stress and genotoxicity parameters of *Oncorhynchus mykiss*. *Science of the Total Environment* 545-546, 591-600.
- Santos L H M L M, Araújo A N, Fachinia A, Pena A, Delerue-Matos C., Montenegro M C B S M (2010): Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Journal of Hazardous Materials* 175:45–95.
- SciFinder - Chemical Abstracts Service (CAS): Columbus, OH; Verfügbar unter: <https://scifinder.cas.org/> (letzter Zugriff am 27.04.2017)
- SIGMA-ALDRICH SICHERHEITSDATENBLATT gemäß Verordnung (EG) Nr. 1907/2006; Version 4.0 Überarbeitet am 28.07.2010: Sicherheitsdatenblatt für Erythromycin. Druckdatum 02.12.2010
- Smith E M, Iftikar F I, Higgins S, Irshad A, Jandoc R, Lee M, Wilson J Y (2012): In vitro inhibition of cytochrome P450-mediated reactions by gemfibrozil, erythromycin, ciprofloxacin and fluoxetine in fish liver microsomes. *Aquatic toxicology* 109, 259-266.
- Suárez, S., Carballa, M., Omil, F., & Lema, J. (2008): How are pharmaceutical and personal care products (PPCPs) removed from urban wastewaters? *Reviews in Environmental Science and Biotechnology*, 7(2), 125-138.
- Tyson P, Hassanzadeh A, Mordi M N, Allison D G, Marquez V, Barber J (2011): Erythromycin B: conformational analysis and antibacterial activity. *MedChemComm* 2, 331-336.
- UN (2015): Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS), 6th revised edition ed. United Nations, New York.
- Verlicchi, P., et al. (2012). "Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: Removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment—A review." *Science of the Total Environment* 429(Supplement C): 123-155.
- Wan J, Guo P, Peng X, Wen K (2015): Effect of erythromycin exposure on the growth, antioxidant system and photosynthesis of *Microcystis flos-aquae*. *Journal of Hazardous Materials* 283, 778-786.
- Woodward, R.B. *et al.* (1981a): Asymmetric Total Synthesis of Erythromycin. 1. Synthesis of an Erythronolide A Seco Acid Derivative via Asymmetric Induction. In: *Journal of the American Chemical Society*. 103:3210.
- Woodward R.B. *et al.* (1981b): Asymmetric Total Synthesis of Erythromycin. 2. Synthesis of an Erythronolide A Lactone System. In: *Journal of the American Chemical Society*. 103:3213.
- Woodward R.B. *et al.* (1981c): Asymmetric Total Synthesis of Erythromycin. 3. Total Synthesis of Erythromycin. In: *Journal of the American Chemical Society*. 103:3215.
- Willford W (1967): Toxicity of 22 therapeutic compounds to six fishes. US Bureau of Sport Fisheries and Wildlife. Resource Publication, 1-10.
- Wu Y, Yang C, Tang T, Guo X, Dang Z (2015): Distribution of erythromycin in aquatic ecosystem: Microcosm study. *Huanjing Kexue Xuebao/Acta Scientiae Circumstantiae* 35, 897-902.

Yamagishi T, Horie Y, Tatarazako N (2017): Synergism between macrolide antibiotics and the azole fungicide ketoconazole in growth inhibition testing of the green alga *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Chemosphere* 174, 1-7.

Yang W W, Hien V T T, Wu Y X, Zhang W H (2013): Toxicity of enrofloxacin and erythromycin thiocyanate on *Microcystis aeruginosa*. *Zhongguo Huanjing Kexue/China Environmental Science* 33, 1829-1834.

Appendix

Antwort von Philipp Bieri, Ph.D. Student im Labor von Prof. N. Ban am Institut für Molekulare Biologie und Biophysik der ETH Zürich (Email vom 08.08.2017 17:37):

[...] Die Analyse hat sich jedoch als nicht so trivial herausgestellt, wie es zu Beginn den Anschein machte. Ebenfalls fehlen uns einige Informationen, um ein sicheres Statement abzugeben. Ich fasse dir hier kurz zusammen, was wir analysiert und herausgefunden haben. Die dazugehörigen Bilder findest du im Anhang als PDF-file. (Anmerkung: kann auf Anfrage bereitgestellt werden):

> 23S rRNA at the binding pocket (Figures 1-5)

Das Erythromycin (Ery) Binding Pocket, welches von Nukleotiden der 23S rRNA gebildet wird und sich an der Eintrittsstelle in den Polypeptide Exit Tunnel befindet, ist leicht unterschiedlich zwischen dem bakteriellen und dem Chloroplast-Ribosom. Im Bakterium stackt Ery auf das Basenpaar A2057-U2611, welches im Chloroplast das Basenpaar G2071-C2628 ist. Das Sequenz-Alignment (Fig. 5) zeigt, dass dieses Basenpaar zwischen unterschiedlichen Pflanzen und Algen konserviert ist. Zusätzlich "sehen" wir einige strukturelle Unterschiede bei Nukleotiden um das Binding Pocket. Leider ist unsere Dichte für einige Nukleotide an dieser Stelle sehr schwach (Fig. 9) und wir können die genaue Konformation nicht sagen. Fazit: Das Sequenz-Alignment in Kombination mit der Struktur lässt nicht klar aussagen, ob Unterschiede in der 23S rRNA für die Erythromycin-Resistenz in *Ch. vulgaris* verantwortlich sind. Tendenz: eher nicht, da das chloroplast Ribosome von Landpflanzen auch nicht resistent ist und die 23S rRNA zwischen den Algen und Landpflanzen noch immer sehr ähnlich ist.

> Proteins at the binding pocket (Figures 6-8)

Die Proteine uL4, uL22 und uL32 erstrecken sich in die Nähe des Binding Pockets. Interessanterweise ist der N-terminus von *T. thermophilus* um drei Aminosäuren länger als der N-terminus von *E. coli* und von den Chloroplasten (Fig.10). Jedoch ist er sehr ähnlich zwischen *E. coli* und den verglichenen Chloroplasten von Pflanzen und Algen, was darauf schließen lässt, dass er nicht die Ursache für die Ery-Resistenz in *Chlorella vulgaris* ist.

In einer Publikation (Wekselman *et al.* 2017), die erst vor kurzem erschienen ist, hat man den Effekt eines mutierten Loops von uL22 auf die Ery-Resistenz untersucht (siehe Publikation und Fig. 6-7). Ich wollte die aa-Sequenz von uL22 unterschiedlicher Organismen miteinander alignieren. Jedoch konnte ich die Sequenz von uL22c von *Chlorella vulgaris* mit einem BLAST search nicht finden. Im Gegensatz zu vielen Landpflanzen ist uL22c von *Ch. vulgaris* nicht auf dem Chloroplasten Genom kodiert (Fig. 8). Finde ich es nicht, weil das komplette Genom von *Ch. vulgaris* noch nicht sequenziert wurde oder gibt es das Protein wirklich nicht?!? Oder wird die cytoplasmatische Version vom uL22 in den Chloroplast transportiert und im Chloroplast 70S Ribosom eingebaut?!? Tendenz: mögliche Unterschiede in den Proteinen können zu einer unterschiedlichen Bindungsaffinität führen

Wie du siehst, gibt es viele "Kandidaten" (nucleotides of 23S rRNA at the binding pocket and the proteins uL4c, uL22c, and uL32c), welche in der Alge *Chlorella vulgaris* anders sein könnten als bei den anderen Algen und Pflanzen und es kann gut sein, dass es einer dieser Kandidaten oder eine Vielzahl kleiner Abweichungen ist, welche zur Ery-Resistenz führt. Falls du die Sequenzen kennst, empfehle ich dir das Alignment nochmals zu wiederholen.

Angegebene Referenz:

Wekselman, Itai, Ella Zimmerman, Chen Davidovich, Matthew Belousoff, Donna Matzov, Miri Krupkin, Haim Rozenberg *et al.* "The Ribosomal Protein uL22 Modulates the Shape of the Protein Exit Tunnel." *Structure* 25, no. 8 (2017): 1233-1241.

Details zur SSD Analyse

Tabelle A1: „Goodness of fit“ für die SSD der chronischen Effektdaten (NOEC/EC10) für Cyanobakterien und Algen - berechnet mit dem Programm ETX 2.1 (van Vlaardingen *et al.* 2004).

Anderson-Darling test for normality				
Sign. level	Critical	Normal?		
0.1	0.631	Accepted		
0.05	0.752	Accepted	AD Statistic:	0.240622
0.025	0.873	Accepted	n:	10
0.01	1.035	Accepted		
Kolmogorov-Smirnov test for normality				
Sign. level	Critical	Normal?		
0.1	0.819	Accepted		
0.05	0.895	Accepted	KS Statistic:	0.609285
0.025	0.995	Accepted	n:	10
0.01	1.035	Accepted		
Cramer von Mises test for normality				
Sign. level	Critical	Normal?		
0.1	0.104	Accepted		
0.05	0.126	Accepted	CM Statistic:	0.031622
0.025	0.148	Accepted	n:	10
0.01	0.179	Accepted		

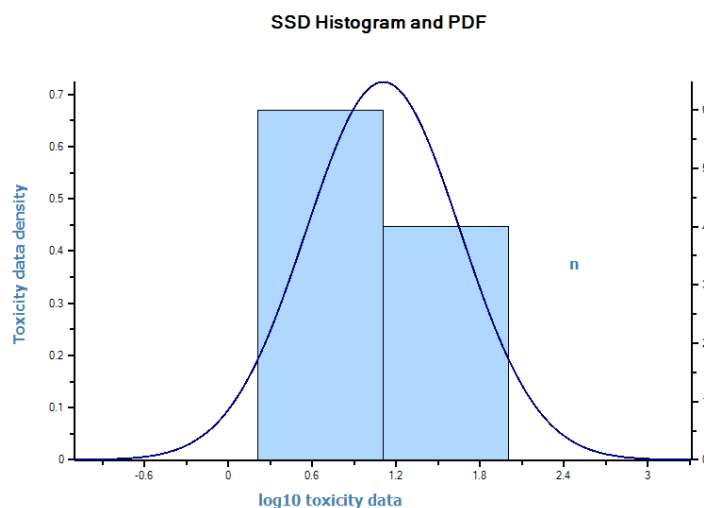


Abbildung A1: Histogramm für die SSD der chronischen Effektdaten (NOEC/EC10) für Cyanobakterien und Algen - berechnet mit dem Programm ETX 2.1 (van Vlaardingen *et al.* 2004).

Tabelle A2: Von der SSD der chronischen Effektdaten (NOEC/EC10) für alle taxonomischen Gruppen abgeleitete Parameter (in µg/L)- berechnet mit dem Programm ETX 2.1 (van Vlaardingen *et al.* 2004).

Parameters of the normal distribution		
Name	Value	Description
mean	1.108573	mean of the log toxicity values
s.d.	0.551052	sample standard deviation
n	10	sample size
HC5 results		
Name	Value	log10(Value)
LL HC5	0.319508	-0.49552
HC5	1.482129	0.170886
UL HC5	3.531742	0.547989
sprHC5	11.05369	1.043507
FA At HC5 results		
Name	Value	Description
FA lower	0.612	5% confidence limit of the FA at standardised median logHC5
FA median	5	50% confidence limit of the FA at standardised median logHC5
FA upper	20.036	95% confidence limit of the FA at standardised median logHC5
HC50 results		
Name	Value	log10(Value)
LL HC50	6.153737	0.789139
HC50	12.84024	1.108573
UL HC50	26.79216	1.428008
sprHC50	4.353803	0.638869
FA At HC50 results		
Name	Value	Description
FA lower	30.14801	5% confidence limit of the FA at standardised median logHC50
FA median	50	50% confidence limit of the FA at standardised median logHC50
FA upper	69.85199	95% confidence limit of the FA at standardised median logHC50

Tabelle A3: NOECs/EC10 welche für die SSD aus chronischen Effektdaten aller taxonomische Gruppen verwendet wurden, sortiert nach Toxizität.

Data no	Toxicity data [µg/L]	Organismengruppe	Art
1	2	Cyanobakterien	<i>Synechococcus leopoldensis</i> IAM-M6
2	3	Cyanobakterien	<i>Anabaena cylindrica</i> NIES-19
3	5	Cyanobakterien	<i>Microcystis wesenbergii</i> NIES-107
4	8	Cyanobakterien	<i>Synechococcus sp.</i> PCC 7002
5	10	Cyanobakterien	<i>Microcystis aeruginosa</i> NIES-44
6	10	Cyanobakterien	<i>Synechocystis sp.</i>
7	30	Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>
8	36	Grünalgen	<i>Raphidocelis subcapitata</i>
9	47	Cyanobakterien	<i>Anabaena variabilis</i> NIES-23
10	100	Cyanobakterien	<i>Nostoc sp.</i> PCC 7120

Tabelle A4: „Goodness of fit“ für die SSD der akuten Effektdaten (EC50) für Cyanobakterien und Algen - berechnet mit dem Programm ETX 2.1 (van Vlaardingen *et al.* 2004).

Anderson-Darling test for normality				
Sign. level	Critical	Normal?		
0.1	0.631	Rejected		
0.05	0.752	Rejected	AD Statistic:	0.774498
0.025	0.873	Accepted	n:	11
0.01	1.035	Accepted		
Kolmogorov-Smirnov test for normality				
Sign. level	Critical	Normal?		
0.1	0.819	Rejected		
0.05	0.895	Rejected	KS Statistic:	0.935392
0.025	0.995	Accepted	n:	11
0.01	1.035	Accepted		
Cramer von Mises test for normality				
Sign. level	Critical	Normal?		
0.1	0.104	Rejected		
0.05	0.126	Accepted	CM Statistic:	0.109732
0.025	0.148	Accepted	n:	11
0.01	0.179	Accepted		

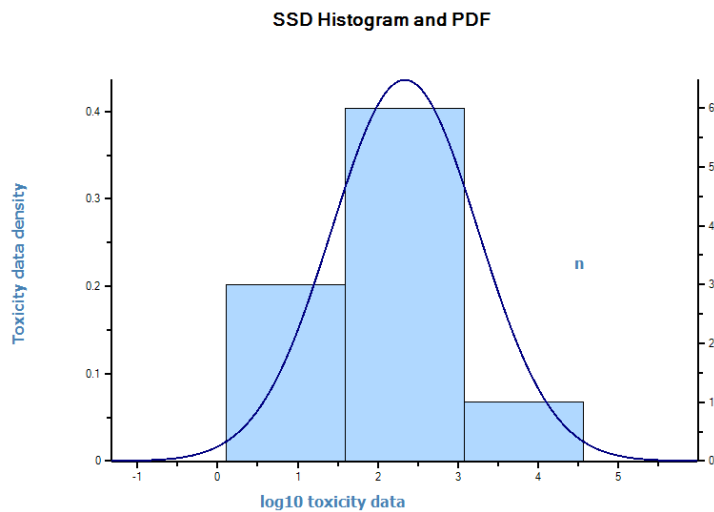


Abbildung A2: Histogramm für die SSD der akuten Effektdaten (EC50) für Cyanobakterien, Algen und Wasserpflanzen - berechnet mit dem Programm ETX 2.1 (van Vlaardingen *et al.* 2004).

Tabelle A5: Von der SSD der akuten Effektdaten (EC50) für Primärproduzenten abgeleitete Parameter (in µg/L)- berechnet mit dem Programm ETX 2.1 (van Vlaardingen *et al.* 2004).

Parameters of the normal distribution		
Name	Value	Description
mean	2.338243	mean of the log toxicity values
s.d.	0.914556	sample standard deviation
n	10	sample size

HC5 results		
Name	Value	log10(Value)
LL HC5	0.474245	-0.324
HC5	6.053479	0.782005
UL HC5	25.57798	1.407866
sprHC5	53.93409	1.731863

FA At HC5 results		
Name	Value	Description
FA lower	0.612	5% confidence limit of the FA at standardised median logHC5
FA median	5	50% confidence limit of the FA at standardised median logHC5
FA upper	20.036	95% confidence limit of the FA at standardised median logHC5

HC50 results		
Name	Value	log10(Value)
LL HC50	64.28242	1.808092
HC50	217.8931	2.338243
UL HC50	738.575	2.868395
sprHC50	11.48953	1.060302

FA At HC50 results		
Name	Value	Description
FA lower	30.14801	5% confidence limit of the FA at standardised median logHC50
FA median	50	50% confidence limit of the FA at standardised median logHC50
FA upper	69.85199	95% confidence limit of the FA at standardised median logHC50

Tabelle A6: EC50 welche für die SSD aus akuten Effektdaten der Primärproduzenten verwendet wurden, sortiert nach Toxizität.

Data no	Toxicity data [µg/L]	Organismengruppe	Art
1	23	Cyanobakterien	<i>Microcystis aeruginosa</i> NIES-44
2	23	Cyanobakterien	<i>Microcystis wesenbergii</i> NIES-107
3	35	Cyanobakterien	<i>Anabaena cylindrica</i> NIES-19
4	160	Cyanobakterien	<i>Synechococcus leopoldensis</i> IAM-M6
5	200	Cyanobakterien	<i>Nostoc sp. PCC 7120</i>
6	230	Cyanobakterien	<i>Synechococcus sp. PCC 7002</i>
7	348	Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>
8	350	Grünalgen	<i>Raphidocelis subcapitata</i>
9	430	Cyanobakterien	<i>Anabaena variabilis</i> NIES-23
10	33800	Grünalgen	<i>Chlorella vulgaris</i>