

2013

oekotoxzentrum
centre ecotox



Schweizerisches Zentrum für angewandte Ökotoxikologie
Centre Suisse d'écotoxicologie appliquée
Eawag-EPFL

EQS - Vorschlag des Oekotoxentrums für: *Propranolol*

Literaturrecherche: 14.03.2013

Finale Version: 21.06.2013

EQS-Vorschläge

AA-EQS: 0.160 µg/L

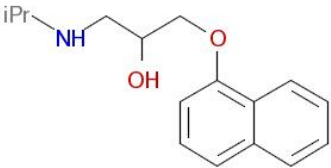
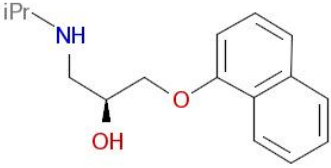
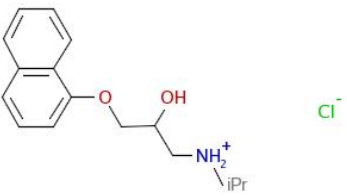
MAC-EQS: 12 µg/L

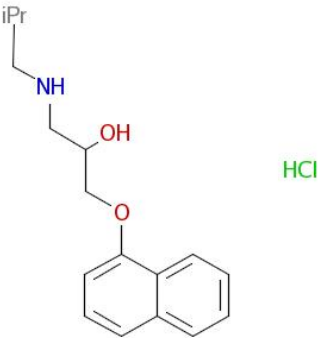
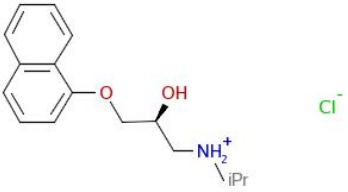
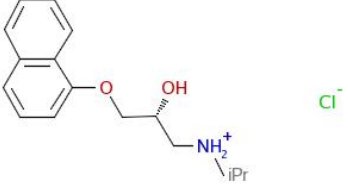
1 Physikochemische Parameter

In Tabelle 1 werden Identität sowie chemische und physikalische Parameter für die chirale Substanz Propranolol angegeben. Vollständigkeitshalber werden auch Angaben zu den einzelnen Isomeren und den jeweiligen Hydrochloriden gemacht. Dies weil auch Effektdaten zu den zwei Isomeren vorliegen und Propranolol meistens als Hydrochlorid appliziert wurde. Wo bekannt, wird mit (exp) spezifiziert, dass es sich um experimentell erhobene Daten handelt, während es sich bei mit (est) gekennzeichneten Daten um abgeschätzte Werte handelt. Wenn keine dieser beiden Angaben hinter den Werten steht, fand sich in der zitierten Literatur keine Angabe.

Tabelle 1 Geforderte Angaben zu Propranolol nach dem TGD for EQS (EC 2011). Zusätzliche Angaben in kursiv. (±)-Propranolol bezeichnet das racemische Gemisch (ein 50:50-Mischungsverhältnis von S-(-)- und R-(+)-Propranolol), (S)-(-)- und (R)-(+)-Propranolol sind die jeweiligen Enantiomere. Propranololhydrochlorid wird als (±)-Propranolol-HCl, bzw. (S)-(-)- und (R)-(+)-Propranolol-HCl bezeichnet. **exp** = experimentell erhobene Werte; **est** = geschätzte Werte; **iPr** = Isopropanol; **P** = Propranolol; **P-HCl** = Propranolol-Hydrochlorid

Eigenschaften	Name/Wert	Referenz
IUPAC Name	(±)-Propranolol 1-naphthalen-1-yloxy-3-(propan-2-ylamino)propan-2-ol	Pubchem 2013
	(S)-(-)-Propranolol (S)-1-(isopropylamino)-3-(naphthyloxy)propan-2-ol (2S)-1-naphthalen-1-yloxy-3-(propan-2-ylamino)propan-2-ol	ESIS 2013 Pubchem 2013
	(R)-(+)-Propranolol (2R)-1-naphthalen-1-yloxy-3-(propan-2-ylamino)propan-2-ol	Pubchem 2013
	(±)-Propranolol-HCl (±)-[2-hydroxy-3-(naphthyloxy)propyl]isopropylammonium chloride (CAS# 3536-09-0)	ESIS 2013
	[2-hydroxy-3-(naphthyloxy)propyl]isopropylammonium chloride (CAS# 318-98-9)	ESIS 2013
	1-naphthalen-1-yloxy-3-(propan-2-ylamino)propan-2-ol;hydrochloride	Pubchem 2013
	(S)-(-)-Propranolol-HCl (S)-[2-hydroxy-3-(naphthyloxy)propyl]isopropylammonium chloride	ESIS 2013
	(2S)-1-naphthalen-1-yloxy-3-(propan-2-ylamino)propan-2-	Pubchem 2013

	ol;hydrochloride (R)-(+)-Propranolol-HCl (R)-[2-hydroxy-3-(naphthyloxy)propyl]isopropylammonium chloride (2R)-1-naphthalen-1-yloxy-3-(propan-2-ylamino)propan-2- ol;hydrochloride		ESIS 2013 Pubchem 2013
Strukturformel	(±)-Propranolol CAS# 525-66-6		ESIS 2013
	(S)-(-)-Propranolol CAS# 4199-09-1		ESIS 2013
	(±)-Propranolol-HCl CAS# 318-98-9		ESIS 2013

	(±)-Propranolol-HCl CAS# 3506-09-0 	ESIS 2013
	(S)-(-)-Propranolol-HCl CAS# 4199-10-4 	ESIS 2013
	(R)-(+)-Propranolol-HCl CAS# 13071-11-9 	ESIS 2013
Summenformel	P: C₁₆H₂₁NO₂ P-HCl: C₁₆H₂₁NO₂·HCl	EPI Suite 2011
CAS-Nummer	(±)-Propranolol: 525-66-6 (S)-(-)-Propranolol: 4199-09-1 (R)-(+)-Propranolol: keine Angaben gefunden (±)-Propranolol-HCl: 318-98-9 (protoniert) und 3506-09-0 (S)-(-)-Propranolol-HCl: 4199-10-4 (R)-(+)-Propranolol-HCl: 13071-11-9	ESIS 2013
EINECS-Nummer	(±)-Propranolol: 208-378-0 (S)-(-)-Propranolol: 224-095-5 (R)-(+)-Propranolol: keine Angaben gefunden (±)-Propranolol-HCl: 206-268-7 (protoniert) und 222-501-5 (S)-(-)-Propranolol-HCl: 224-096-0 (R)-(+)-Propranolol-HCl: 235-961-7	ESIS 2013

SMILES-code	(±)-P: CC(C)NCC(O)COc1cccc2ccccc12 (±)-P-HCl: CC(C)NCC(O)COc1cccc2ccccc12	EPI Suite 2011
Molekulargewicht (g·mol ⁻¹)	(±)-P: 259.35 (±)-P-HCl: 295.81	EPI Suite 2011
Schmelzpunkt (°C)	(±)-P: 96 (exp); 132.76 (est) (±)-P-HCl: 163-165 (exp); 233.15 (est)	EPI Suite 2011
Siedepunkt (°C)	(±)-P: 386.48 (est, adapted Stein & Brown method) (±)-P-HCl: 544 (est, adapted Stein & Brown method)	EPI Suite 2011
Dampfdruck (Pa)	(±)-P: 1.26 · 10 ⁻⁵ (est, 25°C, modified Grain method) (±)-P-HCl: 4.21 · 10 ⁻¹¹ (est, 25°C, modified Grain method)	EPI Suite 2011
Henry-Konstante (Pa·m ³ ·mol ⁻¹)	(±)-P: 8.09 · 10 ⁻⁸ (25°C, est, bond method); 1.432 · 10 ⁻⁵ (est, mit Dampfdruck und Wasserlöslichkeit) (±)-P-HCl: 6.1 · 10 ⁻¹⁵ (25°C, est, bond method); 4.142 · 10 ⁻¹² (est, mit Dampfdruck und Wasserlöslichkeit)	EPI Suite 2011
Wasserlöslichkeit (g·L ⁻¹)	(±)-P-HCl: 7.5 (exp, pH 6.8) (±)-P: 0.0617 (exp, 25°C); 0.228 (est, 25°C, mit K _{ow}) (±)-P-HCl: 3.01 (est, 25°C, mit K _{ow})	Balon <i>et al.</i> 1999 EPI Suite 2011
Dissoziations- konstante (pK _a)	9.14 - 9.54 (exp) und 9.00, 9.14, 9.6 (est)	Aus Literatursuche in Neuwöhner und Escher 2011
<i>n</i> -Octanol/Wasser Verteilungs- koeffizient (log K _{ow})	0.78 (exp, geladene Spezies); 3.48 (exp, neutrale Spezies) 1.2 (geschätzt mit pH-abhängiger linearer Regression, pH 7.4) 3.4 (exp, neutrale Spezies); 0.5 (exp, geladene Spezies); 1.2 (exp, pH 6.8) 2.9 (est, neutrale Spezies)	Avdeef <i>et al.</i> 1998 Owen <i>et al.</i> 2009 Balon <i>et al.</i> 1999 Neuwöhner und Escher 2011
Liposom/Wasser Verteilungs- koeffizient (log K _{lipw})	3.3 (extrapoliert, neutrale Spezies) 3.06 (extrapoliert, pH 7) 4.73 (exp, pH 7) 3.2 (neutrale Spezies); 2.5 (geladene Spezies); 2.5 (exp, pH 6.8) 2.77 (exp, pH 7)	Neuwöhner und Escher 2011 Escher <i>et al.</i> 2006 Betageri und Rogers 1987 Balon <i>et al.</i> 1999 Pauletti und Wunderli- Allensbach 1994
Sediment/Wasser Verteilungs- koeffizient (log K _{oc})	P: 2.96 (est, MCI Methode); 2.45 (est, K _{ow} Methode) P-HCl: 3.17 (est, MCI Methode); 0.94 (est, K _{ow} Methode)	EPI Suite 2011 EPI Suite 2011
Hydrolysestabilität	Keine Hydrolyse über 3 Monate	Piram <i>et al.</i> 2008
Photostabilität (Halbwertszeit)	10 h (> 300 nm; 150 W Xenon Short Arc Lamp) 4.4 h (deionisiertes Wasser; 1 – 2 µg/L; 290 – 700 nm; 765 Wm ⁻²) 1.1 h (filtriertes Flusswasser; 1 – 2 µg/L; 290 – 700 nm; 765 Wm ⁻²) 12 - 21 h (deionisiertes Wasser; 1 mg/L – 0.3 µg/L; 290 – 800	Chen <i>et al.</i> 2009 Lin und Reinhard 2005 Lin und Reinhard 2005 Liu und Williams

	nm)	2007
	16.5 h (deionisiertes Wasser; 1 und 10 mg/L; 290 – 800 nm) < 16.5 h (sterilisiertes Flusswasser; 1 und 10 mg/L; 290 – 800 nm)	Liu <i>et al.</i> 2009a Liu <i>et al.</i> 2009a
	23 h (deionisiertes Wasser; 1 - 100 µg/L; 295 - 800 nm; ca. 41 Wm ⁻²) 7 - 11 h (Flusswasser; 1 - 100 µg/L; 295 - 800 nm; ca. 41 Wm ⁻²)	Liu <i>et al.</i> 2009b Liu <i>et al.</i> 2009b
	8 h (reines Wasser; 10 µg/L und 10 mg/L; 280 - 600 nm; in Photoreaktor) 2.5 h (Kläranlagenwasser; 10 µg/L und 10 mg/L; > 280 - 600 nm; in Photoreaktor)	Piram <i>et al.</i> 2008 und 2012 Piram <i>et al.</i> 2008 und 2012
	1 - 16.8 d (aus in Sonnenlicht experimentell bestimmtem Quantum Yield berechnete Werte für verschiedene Breitengrade und Jahreszeiten)	Andreozzi <i>et al.</i> 2003

2 Allgemeines

Anwendung: Propranolol ist ein blutdrucksenkender Wirkstoff, der zur Behandlung von Bluthochdruck, bei Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, zur Migräneprophylaxe und bei weiteren Indikationen verwendet wird (PharmaWiki 2013). Es wird als Hydrochlorid in einer racemischen Mischung ((±)-Propranolol, einer 50:50-Mischungsverhältnis von S-(-)- und R-(+)-Propranolol) eingenommen.

Wirkungsweise: Propranolol ist ein β-Blocker. β-Blocker wirken durch kompetitive Hemmung der β-adrenergischen Rezeptoren, welche für die normale Funktion des sympathischen Teils des autonomen Nervensystems in Vertebraten sorgen (Santos *et al.* 2010). Das adrenergische System ist in der Regulierung der Herztätigkeit, sowie generell in der Erweiterung von Gefäßen (Blutgefäßen und Bronchien) involviert (Fent *et al.* 2006). Propranolol ist eine chirale Substanz mit enantioselektiver Wirkung. Das S-Enantiomer ist als β-Blocker deutlich potenter als das R-Enantiomer, während das R-Enantiomer Membranstabilisierende Effekte aufzeigt (Stanley und Brooks 2009). Dieser zusätzliche Effekt könnte, neben dem relativ hohen K_{ow}, eine Erklärung für die erhöhte Ökotoxizität im Vergleich zu anderen β-Blockern sein (Fent *et al.* 2006). Als nicht-spezifischer Antagonist blockiert Propranolol β₁- und β₂-Rezeptoren. Fische und andere Vertebraten besitzen β-Rezeptoren im Herz, der Leber und im Fortpflanzungsapparat (Santos *et al.* 2010). In Invertebraten wurden bis jetzt jedoch kein β-Rezeptoren gefunden (Fent *et al.* 2006; Santos *et al.* 2010).

Tabelle 2 Nachweis- und Bestimmungsgrenzen von Propranolol in Oberflächengewässern.

Nachweisgrenze (ng/L)	Bestimmungsgrenze (ng/L)	Methode	Referenz
-	5 - 10	SPE-LC-MS/MS	Alder <i>et al.</i> 2010
0.5	-	SPE-HPLC-MS/MS	Lin und Tsai 2009
10	-	SPE-GC-MS/MS	Ternes 1998
34	103	SPE-HPLC-DAD	Baranowska und Kowalski 2011

Stabilität und

Abbauprodukte:

Propranolol zeigt eine hohe Stabilität gegenüber Hydrolyse bei umweltrelevantem pH (Liu und Williams 2007), wird jedoch durch Sonnenlicht schnell abgebaut, da es Wellenlängen über 295 nm absorbiert (Lin und Reinhard 2005; Liu und Williams 2007). Experimentell bestimmte Halbwertszeiten befinden sich zwischen 1.1 h – 23 h, abhängig von Lichtstärke, Propranololkonzentration und Medium (siehe Tabelle 1). Berechnete Halbwertszeiten aus experimentell bestimmtem Quantum Yield (im Sonnenlicht) für verschiedenen Breitengrade und Jahreszeiten sind deutlich höher mit Werten zwischen 1 und 16.8 Tagen (Andreozzi *et al.* 2003).

Die Resultate von chemisch analysierten Testkonzentrationen von Propranolol unter Testbedingungen sind unterschiedlich (siehe Tabelle A1 im Appendix). In Biotests über 3 Tage mit Algen und über 7 Tage mit *Lemna gibba* blieben die Testkonzentrationen stabil (Kaza *et al.* 2007, mit Lichtstärke 7'000 lux $\approx 125 \mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$; Liu *et al.* 2009a, 13'000 lux $\approx 232 \mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$)^a. In einer Studie bei vergleichbarer Lichtstärke ($120 \mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$) mit Biofilmen waren die Konzentrationen nach 24 Stunden jedoch um bis zu 42-mal kleiner als der Anfangswert (Bonnineau *et al.* 2010). In einem 20-tägigen Fischtest mit 50% Erneuerung der Testkonzentrationen alle 5 Tage waren die durchschnittlichen

^a $1 \mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1} \approx 56 \text{ lux}$ (Frequently Asked Questions. [FAQ0017-0605](http://assets.sylvania.com/assets/documents/FAQ0017-0605.ed512ef3-36b1-47cb-b052-0f9ca74348ca.pdf) OSRAM SYLVANIA. Specialty Applications. How can I evaluate the effect of different light sources on plant growth? <http://assets.sylvania.com/assets/documents/FAQ0017-0605.ed512ef3-36b1-47cb-b052-0f9ca74348ca.pdf> und QUANTUM Lichtmessgerät. Bedienungsanleitung http://www.stepsystems.de/tl_files/stepsystems/Anleitungen/32800%20Quantum%20Meter.pdf de/tl_files/stepsystems/Anleitungen/32800%20Quantum%20Meter.pdf)

gemessenen Konzentration $\geq 40\%$ der Nominalen (Lorenzi *et al.* 2012; keine Angaben über Lichtstärke).

Leider wurden in keinen weiteren Studien eine chemischen Verifizierung der Testkonzentrationen durchgeführt, die einen Vergleich der vorhandenen Konzentration vor und nach einem Test ermöglichen. Resultate für das ähnlich photoinstabile Antibiotikum Ciprofloxacin deuten jedoch darauf hin, dass ihn Fisch- und Daphnientest die Testkonzentrationen über 48 Stunden stabil sind. Für die Validität einer Studie wird daher nur für Tests mit Primärproduzenten eine chemische Analyse als zwingend angesehen (Code A oder B in Kolonne „Chemische Analyse“ in Tabelle 4). Für andere Organismengruppen ist dies erst ab einer Expositionsdauer von über 96 Stunden notwendig (mit Berücksichtigung von Erneuerungen der Testkonzentrationen).

Die Stabilität der Testsubstanz ist nur ein Einflussfaktor auf die tatsächliche Testkonzentration, wenn auch ein sehr wichtiger. Andere Einflussfaktoren sind die Löslichkeit der Testsubstanz im Testmedium und das korrekte Einwiegen der Testsubstanz. Während sich die Löslichkeit anhand der Wasserlöslichkeit und den eingesetzten Testkonzentrationen plausibilisieren lässt, kann es beim Einwiegen zu nicht systematischen Unterschieden kommen, die anhand der Angaben im jeweiligen Testbericht nicht ersichtlich sind. Daher werden alle Effektwerte, die auf nominalen Konzentrationen beruhen, gekennzeichnet. Bei deutlichen Unterschieden (Unterschied grösser als Faktor 10) zwischen Toxizitätswerten, die auf nominalen Konzentrationen beruhen, und analytisch validierten Werten, sollen daher die analytisch validierten bevorzugt werden.

Die photolytischen Abbauprodukte von Propranolol scheinen alle eine geringere Toxizität aufzuweisen als die Ursprungssubstanz (Liu *et al.* 2009a).

Existierende

Grenzwerte:

Es wurden keine Grenzwerte für Propranolol in Oberflächengewässern gefunden (CA, CZ, DE, FI, FR, NL, UK, SE, SL).

3 Effektdatensammlung

Es wurden Effektdaten zum racemischen Gemisch von Propranolol, zu den zwei Enantiomeren sowie zu den jeweiligen Hydrochloriden gefunden. Resultate aus Tests mit Enantiomeren wurden nicht für die EQS-Ableitung verwendet. Effektwerte aus Tests mit Propranolol-Hydrochlorid wurden auf Propranolol umgerechnet. Es sind Effektdaten aus Einzelspeziesstudien mit Bakterien, Cyanobakterien, Protozoen, Algen, höheren Wasserpflanzen, Rädertierchen, Krebstieren, Mollusken und Fischen vorhanden (Tabelle 3). Zusätzlich wurde je eine Mikrokosmosstudie mit limnischen, bzw. marinen Lebensgemeinschaften von Mikroorganismen gefunden.

Tabelle 3 Effektdatensammlung für Propranolol (racemisches Gemisch, einige Effektdaten basieren jedoch auf dem R- oder S-Enantiomer, siehe Spalte „Bemerkungen“). Eine Bewertung der Validität wurde nach den Klimisch-Kriterien (Klimisch *et al.* 1997) durchgeführt. Literaturdaten, die in grau dargestellt werden, erfüllen nicht die Datenanforderungen nach dem TGD for EQS, sollen aber als zusätzliche Information genannt werden. „≥-, >- und <“-Werte, auch wenn sie valide sind, können nicht direkt zur EQS-Ableitung verwendet werden und sind ebenfalls in grau dargestellt. Der Endpunkt Wachstumsrate wurde gemäss TGD for EQS dem Endpunkt Biomasse für Algen vorgezogen und Letzterer grau dargestellt, falls für eine Art beide Endpunkte vorhanden sind. Effektwerte wurden in folgenden Fällen auf Propranolol umgerechnet: (i) wenn Effektwert in M angegeben ist^a (ii) wenn Effektwert auf nominalen Testkonzentrationen mit Propranolol-Hydrochlorid beruht^b. Generell wurde angenommen, dass das Hydrochlorid verwendet wurde, wenn nicht explizit mit CAS-Nummer oder anderen eindeutigen Angaben eine genaue Identifikation möglich war. Falls bekannt, werden die Lebensstadien der Testorganismen hinter dem Namen angegeben. Weiter werden, falls vorhanden, Angaben zum Testsystem, zur chemischen Analytik und Reinheit, sowie zur Salinität bei Tests mit marinen Organismen gemacht. **analyt.** = analytische Reinheit; **KA** = keine Angaben; **Form.** = Formulierung; **TK** = Testkonzentration; **><** = Effektwert liegt zwischen den angegebenen Werten

EFFEKTDATENSAMMLUNG													
Sammel- bezeichnung	Organismus (Lebensstadium bei Testbeginn)	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (µg/L)	Chemische Analyse ^c	Testsystem ^d	Reinheit (%)/ Salinität (‰)	Bemerkungen	Validität	Referenz
akute Daten limnisch													
Cyanobakterien	<i>Synechococcus leopoliensis</i>	Wachstum (Zellzahl oder optische Dichte)	96	h	EC50 ^b	=	586	C	S	> 97		3	Ferrari <i>et al.</i> 2004
Protozoen	<i>Spirostomum ambiguum</i>	Mortalität	24	h	LC50 ^b	=	1'950	C	S	kA	Spirotoxtest (ohne Licht)	2	Nalecz-Jawecki <i>et al.</i> 2008
Protozoen	<i>Spirostomum ambiguum</i>	Mortalität	24	h	LC50 ^b	=	2'600	C	S	kA	Spirotoxtest (ohne Licht)	2	Nalecz-Jawecki und Sawicki 2003; Nalecz-Jawecki 2004
							2'252				Geometrischer Mittelwert		
Protozoen	<i>Spirostomum ambiguum</i>	Morphologische Veränderungen	24	h	EC50 ^b	=	1'550	C	S	kA	Spirotoxtest (ohne Licht)	2	Nalecz-Jawecki <i>et al.</i> 2008
Protozoen	<i>Spirostomum ambiguum</i>	Morphologische Veränderungen	24	h	EC50 ^b	=	2'330	C	S	kA	Spirotoxtest (ohne Licht)	2	Nalecz-Jawecki und Sawicki 2003; Nalecz-Jawecki 2004
Protozoen	<i>Spirostomum ambiguum</i>	Morphologische Veränderungen	24	h	NOEC ^b	=	540	C	S	kA	Spirotoxtest (ohne Licht)	2	Nalecz-Jawecki <i>et al.</i> 2008
Protozoen	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	Biomasse (Zellzahl)	24	h	EC50 ^a	=	4'230	C	S	kA		2	Láng and Kohidai 2012

EFFEKTDATENSAMMLUNG													
Sammel- bezeichnung	Organismus (Lebensstadium bei Testbeginn)	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (µg/L)	Chemische Analyse ^c	Testsystem ^d	Reinheit (%)/ Salinität (‰)	Bemerkungen	Validität	Referenz
Protozoen	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	Nahrungsaufnahme (Optische Dichte)	24	h	EC50 ^b	=	101'732	C	S	> 95	Prototoxkit F (ohne Licht)	2	Nalecz-Jawecki und Sawicki 2003
Protozoen	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	Biomasse (Zellzahl)	24	h	NOEC ^a	><	26; 260	C	S	kA		2	Láng and Kohidai 2012
Algen	<i>Cyclotella meneghiniana</i>	Wachstum (Zellzahl oder optische Dichte)	96	h	EC50 ^b	=	214	C	S	> 97		3	Ferrari <i>et al.</i> 2004
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate (Chlorophyllfluoreszenz)	72	h	EC50 ^b	=	5'100	C	S	analyt.	nach EC Algentestrichtlinie (L 383A)	3	Cleuvers 2003
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	kA	72	h	EC50 ^b	=	4'600	C	S	kA	nach EC Algentestrichtlinie (L 383A)	3	Cleuvers 2002
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Photosyntheseinhibition (Quantum Yield)	24	h	EC50 ^a	=	3'580	C	S	> 98		3	Escher <i>et al.</i> 2006
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate (Chlorophyllfluoreszenz)	72	h	EC50 ^b	=	610	C	S	analyt.	nach EC Algentestrichtlinie (L 383A)	3	Cleuvers 2005
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Photosyntheseinhibition (Quantum Yield)	24	h	EC50 ^a	=	640	C	S	> 98	2.5 vol% Lösungsmittel	3	Escher <i>et al.</i> 2005
Algen	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Wachstum (Zellzahl oder optische Dichte)	96	h	EC50 ^b	=	6'490	C	S	> 97		3	Ferrari <i>et al.</i> 2004
Algen	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Biomasse (Fluoreszenz)	72	h	EC50 ^a	=	675	B	S	99.8		3	Liu <i>et al.</i> 2009a
Algen	<i>Scenedesmus vacuolatus</i>	Wachstumsrate (Optische Dichte)	24	h	EC50 ^a	=	10'600	C	S	> 98	pH = 7.7	3	Neuwöhner und Escher 2011
Algen	<i>Scenedesmus vacuolatus</i>	Wachstumsrate (Optische Dichte)	24	h	EC50 ^a	=	20'700	C	S	> 98	pH = 6.8	3	Neuwöhner und Escher 2011
Höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna minor</i>	Wachstumsrate (Frondfläche)	7	d	EC50 ^b	=	18'600	B	S	kA	nach ISO 20079	2	Kaza <i>et al.</i> 2007
Höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna minor</i>	Wachstumsrate (Frondfläche)	7	d	EC50 ^b	=	99'000	C	S	analyt.	nach ISO 20079	3	Cleuvers 2005
Höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna minor</i>	Wachstumsrate (Frondfläche)	7	d	EC50 ^b	=	100'000	C	S	analyt.	nach ISO 20079	3	Cleuvers 2003
Rädertierchen	<i>Brachionus calyciflorus</i>	Immobilisierung	24	h	EC50 ^b	=	1'890	C	S	> 95	Rotokit F (ohne Licht)	2	Nalecz-Jawecki <i>et al.</i> 2011
Rädertierchen	<i>Brachionus calyciflorus</i>	Immobilisierung	24	h	EC50 ^a	=	2'600	C	S	> 97	mit Rotokit F (ohne Licht)	2	Calleja <i>et al.</i> 1994
							2'220				Geometrischer Mittelwert		
Rädertierchen	<i>Brachionus calyciflorus</i>	Immobilisierung	24	h	EC20 ^b	=	1'030	C	S	> 95	Rotokit (ohne Licht)	2	Nalecz-Jawecki <i>et al.</i> 2011
Rädertierchen	<i>Brachionus calyciflorus</i>	Nahrungsaufnahme	1	h	EC50 ^b	=	3'400	C	S	> 95		2	Nalecz-Jawecki <i>et al.</i> 2011
Rädertierchen	<i>Brachionus calyciflorus</i>	Nahrungsaufnahme	1	h	EC20 ^b	=	2'420	C	S	> 95		2	Nalecz-Jawecki <i>et al.</i> 2011
Rädertierchen	<i>Brachionus plicatilis</i>	Narkose	10	min	EC50 ^b	=	100	C	S	analyt.	nur 3 TK	3	Nogrady und Rowe 1993
Krebstiere	<i>Ceriodaphnia dubia</i> (< 24 h)	Immobilisierung	48	h	EC50 ^a	=	1'430	C	S	kA	ohne Licht; nach US EPA 600/4-90/027	2	Fraysse und Garric 2005
Krebstiere	<i>Ceriodaphnia dubia</i> (< 24 h)	Immobilisierung	48	h	EC50 ^b	=	1'320	C	S	> 97	nach US EPA/600/4-90/027	2	Ferrari <i>et al.</i> 2004
							1370				Geometrischer Mittelwert		
Krebstiere	<i>Ceriodaphnia dubia</i> (24 h)	Immobilisierung	48	h	EC50	=	700	C	R	kA	nach US EPA/600/4-90/027	3	Huggett <i>et al.</i> 2002
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i> (< 24 h)	Immobilisierung	48	h	EC50	=	1'670	C	S	kA		2	Stanley <i>et al.</i> 2006

EFFEKTDATENSAMMLUNG													
Sammel- bezeichnung	Organismus (Lebensstadium bei Testbeginn)	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (µg/L)	Chemische Analyse ^c	Testsystem ^d	Reinheit (%)/ Salinität (‰)	Bemerkungen	Validität	Referenz
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i> (< 24 h)	Immobilisierung	48	h	EC50 ^b	=	2'410	C	S	> 97	nach AFNOR T90-301	2	Ferrari <i>et al.</i> 2004
							2'010				Geometrischer Mittelwert		
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i> (24 h)	Immobilisierung	48	h	EC50 ^b	=	1'400	C	R	kA	nach US EPA/600/4-90/027	3	Huggett <i>et al.</i> 2002
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i> (< 24 h)	Immobilisierung	48	h	EC50 ^b	=	6'600	C	S	kA	nach EC Daphnientestrichtlinie (L 383A)	3	Cleuvers 2002
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i> (< 24 h)	Immobilisierung	48	h	EC50 ^b	=	6'600	C	S	analyt.	nach EC Daphnientestrichtlinie (L 383A)	3	Cleuvers 2003
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i> (< 24 h)	Immobilisierung	48	h	EC50 ^b	=	6'800	C	S	analyt.	nach EC Daphnientestrichtlinie (L 383A)	3	Cleuvers 2005
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i> (< 24 h)	Immobilisierung	48	h	EC50	=	1'400	C	S	kA	S(-)-Propranolol-HCl	2	Stanley <i>et al.</i> 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i> (< 24 h)	Immobilisierung	48	h	EC50	=	1'570	C	S	kA	R(+)-Propranolol-HCl	2	Stanley <i>et al.</i> 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i> (< 24 h)	Immobilisierung	24	h	EC50 ^a	=	2'370	C	S	> 95	Testdauer zu kurz	2	Lilius <i>et al.</i> 1994
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	24	h	EC50 ^a	=	15'600	C	S	> 97	nach OECD 202; Testdauer zu kurz	2	Calleja <i>et al.</i> 1994
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i> (< 24 h)	Immobilisierung	48	h	EC10 ^b	=	2'600	C	S	kA	nach EC Daphnientestrichtlinie (L 383A)	3	Cleuvers 2002
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i> (4 d)	Herzfrequenz	30	min	NOEC ^b	≤	702	C	R	≥ 99		2	Dzialowski <i>et al.</i> 2006
Krebstiere	<i>Daphnia pulex</i> (< 24 h)	Immobilisierung	24	h	EC50 ^a	=	3'362	C	S	> 95	Testdauer zu kurz	2	Lilius <i>et al.</i> 1995
Krebstiere	<i>Hyalella azteca</i> (14 d)	Immobilisierung	48	h	EC50 ^b	=	26'100	C	R	kA		3	Huggett <i>et al.</i> 2002
Krebstiere	<i>Streptocephalus proboscideus</i>	Mortalität	24	h	LC50 ^a	=	1'840	C	S	> 97	R(+)-Propranolol; mit Streptoxkit F	2	Calleja <i>et al.</i> 1994
Krebstiere	<i>Thamnocephalus platyurus</i>	Immobilisierung	24	h	EC50 ^b	=	2'840	C	S	> 95	Thamnotoxkit F (ohne Licht)	2	Nalecz-Jawecki <i>et al.</i> 2011
Krebstiere	<i>Thamnocephalus platyurus</i>	Immobilisierung	24	h	EC50 ^b	=	3'030	C	S	> 95	Thamnotoxkit F (ohne Licht)	2	Nalecz-Nawecki und Persoonen 2006
Krebstiere	<i>Thamnocephalus platyurus</i>	Immobilisierung	24	h	EC50 ^b	=	3'390	C	S	kA	Thamnotoxkit F (ohne Licht)	2	Nalecz-Jawecki <i>et al.</i> 2008
							3'080				Geometrischer Mittelwert		
Krebstiere	<i>Thamnocephalus platyurus</i> (< 24 h)	Immobilisierung	24	h	EC50 ^b	=	9'040	C	S	>98	0.1 vol% Lösungsmittel; Thamnotoxkit F (ohne Licht)	3	Kim <i>et al.</i> 2007
Krebstiere	<i>Thamnocephalus platyurus</i>	Immobilisierung	24	h	EC20 ^b	=	1'470	C	S	> 95	Thamnotoxkit F (ohne Licht)	2	Nalecz-Jawecki <i>et al.</i> 2011
Krebstiere	<i>Thamnocephalus platyurus</i>	Immobilisierung	24	h	NOEC ^b	=	1'100	C	S	kA	Thamnotoxkit F (ohne Licht)	2	Nalecz-Jawecki <i>et al.</i> 2008
Krebstiere	<i>Thamnocephalus platyurus</i>	Nahrungsaufnahme	1	h	EC50 ^b	=	4'800	C	S	> 95		2	Nalecz-Jawecki <i>et al.</i> 2011
Krebstiere	<i>Thamnocephalus platyurus</i>	Nahrungsaufnahme	1	h	EC50 ^b	=	11'400	C	S	> 95		2	Nalecz-Nawecki und Persoonen 2006
Krebstiere	<i>Thamnocephalus platyurus</i>	Nahrungsaufnahme	1	h	EC20 ^b	=	2'480	C	S	> 95		2	Nalecz-Jawecki <i>et al.</i> 2011
Fische	<i>Danio rerio</i> (befruchtete Eier)	Mortalität	80	h	NOEC ^a	=	14'000	C	R	kA		2	Fraysse <i>et al.</i> 2006
Fische	<i>Danio rerio</i> (befruchtete Eier)	Schlupfrate	80	h	NOEC ^a	=	14'000	C	R	kA		2	Fraysse <i>et al.</i> 2006

EFFEKTDATENSAMMLUNG													
Sammel- bezeichnung	Organismus (Lebensstadium bei Testbeginn)	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (µg/L)	Chemische Analyse ^c	Testsystem ^d	Reinheit (%)/ Salinität (‰)	Bemerkungen	Validität	Referenz
Fische	<i>Danio rerio</i> (befruchtete Eier)	Herzbeutelfläche	80	h	NOEC ^a	<	3'500	C	R	kA		2	Fraysse <i>et al.</i> 2006
Fische	<i>Danio rerio</i> (befruchtete Eier)	Schwanzdeformation	80	h	NOEC ^a	=	7'000	C	R	kA		2	Fraysse <i>et al.</i> 2006
Fische	<i>Danio rerio</i> (befruchtete Eier)	Schwanzlänge	80	h	NOEC ^a	=	7'000	C	R	kA		2	Fraysse <i>et al.</i> 2006
Fische	<i>Danio rerio</i> (befruchtete Eier)	Blutzirkulation im Schwanz	48	h	NOEC ^a	=	14'000	C	R	kA		2	Fraysse <i>et al.</i> 2006
Fische	<i>Danio rerio</i> (befruchtete Eier)	Ödeme	48	h	NOEC ^a	=	14'000	C	R	kA		2	Fraysse <i>et al.</i> 2006
Fische	<i>Danio rerio</i> (befruchtete Eier)	Spontane Bewegungen	24	h	NOEC ^a	≤	3'500	C	R	kA		2	Fraysse <i>et al.</i> 2006
Fische	<i>Danio rerio</i> (befruchtete Eier)	Herzfrequenz	64	h	NOEC ^b	≥	7	C	R	98		2	Finn <i>et al.</i> 2012
Fische	<i>Danio rerio</i> (befruchtete Eier)	Herzfrequenz	48	h	NOEC ^a	=	3'500	C	R	kA		2	Fraysse <i>et al.</i> 2006
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i> (juvenil)	CYP1A-Aktivität in Leberzellen	96	h	NOEC	≥	1'120	A	F	99	EROD Assay; widersprüchliche Angaben zu Anzahl Fische in Aquarien	3	Bartram <i>et al.</i> 2011
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i> (juvenil)	CYP1A-Aktivität in Kiemenzellen	96	h	NOEC	<	1'120	A	F	99	EROD Assay; widersprüchliche Angaben zu Anzahl Fische in Aquarien	3	Bartram <i>et al.</i> 2011
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i> (adult)	Herzfrequenz	48	h	NOEC	≥	70	A	F	kA		3	Larsson <i>et al.</i> 2006
Fische	<i>Oryzias latipes</i> (befruchtete Eier)	Herzfrequenz	7	d	NOEC ^b	≥	7	C	R	98		3	Finn <i>et al.</i> 2012
Fische	<i>Oryzias latipes</i> (< 24 h)	Mortalität	96	h	LC50 ^b	=	10'000	C	S	>98	0.1 vol% Lösungsmittel	3	Kim <i>et al.</i> 2009
Fische	<i>Oryzias latipes</i> (3 d)	Mortalität	48	h	LC50 ^b	=	21'300	C	R	kA		3	Huggett <i>et al.</i> 2002
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (8 d)	Mortalität	48	h	LC50	=	1'210	C	S	kA		2	Stanley <i>et al.</i> 2006
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (8 d)	Mortalität	48	h	LC50	=	1'420	C	S	kA	S-(-)-Propranolol-HCl	2	Stanley <i>et al.</i> 2006
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (8 d)	Mortalität	48	h	LC50	=	1'690	C	S	kA	R-(+)-Propranolol-HCl	2	Stanley <i>et al.</i> 2006
akute Daten marin													
Bakterien	<i>Aliivibrio fischeri</i>	Lumineszenzhemmung	30	min	EC50 ^b	=	53'000	C	S	> 97	mit Microtox	2	Ferrari <i>et al.</i> 2004
Bakterien	<i>Aliivibrio fischeri</i>	Lumineszenzhemmung	30	min	EC50 ^a	=	71'400	C	S	> 99	2.5 vol% Lösungsmittel; nach ISO 11348-3	3	Escher <i>et al.</i> 2005
Bakterien	<i>Photobacterium phosphoreum</i>	Lumineszenzhemmung	15	min	EC50 ^a	=	183'000	C	S	> 97	mit Microtoxkit	2	Calleja <i>et al.</i> 1994
Krebstiere	<i>Artemia franciscana</i>	Mortalität	24	h	LC50 ^a	=	400'000	C	S	> 97	mit Artoxkit M	2	Calleja <i>et al.</i> 1994
Krebstiere	<i>Gammarus</i> sp. (adult)	Mortalität	9	d	NOEC ^b	≥	4385	C	S	kA/6		3	Wiklund <i>et al.</i> 2011
Krebstiere	<i>Gammarus</i> sp. (adult)	Respiration	9	d	NOEC ^b	≥	4385	C	S	kA/6		3	Wiklund <i>et al.</i> 2011
Krebstiere	<i>Gammarus</i> sp. (adult)	Schwimmaktivität	7	d	NOEC ^b	<	88	C	S	kA/6		3	Wiklund <i>et al.</i> 2011
Krebstiere	<i>Gammarus</i> sp. (adult)	Zeit bis Habitat gefunden	7	d	NOEC ^b	><	88; 877	C	S	kA/6		3	Wiklund <i>et al.</i> 2011
Krebstiere	<i>Gammarus</i> sp. (adult)	Feinderkennung	7	d	NOEC ^b	≥	4385	C	S	kA/6		3	Wiklund <i>et al.</i> 2011

EFFEKTDATENSAMMLUNG													
Sammel- bezeichnung	Organismus (Lebensstadium bei Testbeginn)	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (µg/L)	Chemische Analyse ^c	Testsystem ^d	Reinheit (%)/ Salinität (‰)	Bemerkungen	Validität	Referenz
Krebstiere	<i>Gammarus</i> sp. (adult)	Fressrate	6	d	NOEC ^b	≥	4385	C	S	kA/6		3	Wiklund <i>et al.</i> 2011
chronische und subchronische Daten limnisch													
Cyanobakterien	<i>Synechococcus leopoliensis</i>	Wachstum (Zellzahl oder optische Dichte)	96	h	NOEC ^b	=	310	C	S	> 97		3	Ferrari <i>et al.</i> 2004
Algen	<i>Cyclotella meneghiniana</i>	Wachstum (Zellzahl oder optische Dichte)	96	h	NOEC ^b	=	82	C	S	> 97		3	Ferrari <i>et al.</i> 2004
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	kA	72	h	EC10	=	610	C	S	kA	nach EC Algentestrichtlinie (L 383A)	3	Cleuvers 2002
Algen	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Wachstum (Zellzahl oder optische Dichte)	96	h	NOEC ^b	=	4'400	C	S	> 97		3	Ferrari <i>et al.</i> 2004
Algen	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Biomasse (Fluoreszenz)	72	h	NOEC ^b	<	1'220	B	S	99.8		3	Liu <i>et al.</i> 2009a
Rädertierchen	<i>Brachionus calyciflorus</i>	Reproduktion	48	h	NOEC ^b	=	160	C	S	> 97	mit Rotoxkit (ohne Licht)	2	Ferrari <i>et al.</i> 2004
Rädertierchen	<i>Brachionus calyciflorus</i>	Reproduktion	48	h	NOEC ^b	=	880	B	S	99.8		3	Liu <i>et al.</i> 2009a
Rädertierchen	<i>Brachionus calyciflorus</i>	Reproduktion	48	h	EC50 ^b	=	1'950	B	S	99.8		3	Liu <i>et al.</i> 2009a
Krebstiere	<i>Ceriodaphnia dubia</i> (< 24 h)	Reproduktion	7	d	NOEC ^b	=	8	C	R	> 97	AFNOR T90-376	2	Ferrari <i>et al.</i> 2004
Krebstiere	<i>Ceriodaphnia dubia</i> (24 h)	Reproduktion	7	d	NOEC ^b	=	110	C	R	kA	US EPA/600/4-90/027	3	Huggett <i>et al.</i> 2002
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i> (< 24 h)	Immobilisierung	21	d	NOEC	=	400	C	R	kA		2	Stanley <i>et al.</i> 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i> (< 24 h)	Reproduktion	21	d	NOEC	=	400	C	R	kA		2	Stanley <i>et al.</i> 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i> (< 24 h)	Reproduktion	9	d	LOEC ^b	=	100	C	R	≥ 99	sign. Effekt bei 100, 390 und 770 µg/L, kein sign. Effekt bei 48 und 190 µg/L	3	Dzialowski <i>et al.</i> 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i> (< 24 h)	Trockengewicht	9	d	NOEC ^b	=	190	C	R	≥ 99		2	Dzialowski <i>et al.</i> 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i> (< 24 h)	Herzfrequenz	9	d	NOEC ^b	<	48	C	R	≥ 99		2	Dzialowski <i>et al.</i> 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i> (< 24 h)	Mortalität	9	d	NOEC ^b	≥	880	C	R	≥ 99		2	Dzialowski <i>et al.</i> 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i> (< 24 h)	Reproduktion	21	d	NOEC	=	409	C	R	kA	S(-)-Propranolol-HCl	2	Stanley <i>et al.</i> 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i> (< 24 h)	Immobilisierung	21	d	NOEC	≥	869	C	R	kA	S(-)-Propranolol-HCl	2	Stanley <i>et al.</i> 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i> (5 d)	Herzfrequenz	30	min	NOEC	=	1'485	C	R	kA	S(-)-Propranolol-HCl	2	Stanley <i>et al.</i> 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i> (< 24 h)	Immobilisierung	21	d	NOEC	=	200	C	R	kA	R-(+)-Propranolol-HCl	2	Stanley <i>et al.</i> 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i> (< 24 h)	Reproduktion	21	d	NOEC	=	409	C	R	kA	R-(+)-Propranolol-HCl	2	Stanley <i>et al.</i> 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i> (5 d)	Herzfrequenz	30	min	NOEC	=	1'485	C	R	kA	R-(+)-Propranolol-HCl	2	Stanley <i>et al.</i> 2006
Krebstiere	<i>Hyalella azteca</i> (7 d)	Reproduktion	27	d	NOEC ^b	><	0.9; 88	C	R	kA		3	Huggett <i>et al.</i> 2002
Krebstiere	<i>Hyalella azteca</i> (7 d)	Länge	27	d	NOEC ^b	≥	440	C	R	kA		3	Huggett <i>et al.</i> 2002
Fische	<i>Danio rerio</i> (befruchtete Eier)	Mortalität	10	d	NOEC ^b	=	1'800	C	R	> 97	nach ISO 12890; subchronischer Endpunkt	2	Ferrari <i>et al.</i> 2004

EFFEKTDATENSAMMLUNG													
Sammel- bezeichnung	Organismus (Lebensstadium bei Testbeginn)	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (µg/L)	Chemische Analyse ^c	Testsystem ^d	Reinheit (%)/ Salinität (‰)	Bemerkungen	Validität	Referenz
Fische	<i>Danio rerio</i> (befruchtete Eier)	Herzfrequenz	64	h	NOEC ^b	<	0.08	C	R	98	Eltern 24 h pre-exponiert	2	Finn <i>et al.</i> 2012
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i> (juvenil)	Mortalität	40	d	NOEC	≥	8'700	A	F	kA		2	Owen <i>et al.</i> 2009
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i> (juvenil)	Wachstum (Länge)	40	d	NOEC	><	1000; 8'700	A	F	kA		2	Owen <i>et al.</i> 2009
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i> (juvenil)	Wachstumsrate (Gewicht)	40	d	NOEC	><	1000; 8'700	A	F	kA		2	Owen <i>et al.</i> 2009
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i> (juvenil)	Fulton's Condition	40	d	NOEC	><	1000; 8'700	A	F	kA	Integrierender Endpunkt für Fitness	2	Owen <i>et al.</i> 2009
Fische	<i>Oryzias latipes</i> (befruchtete Eier)	Herzfrequenz	7	d	NOEC ^b	<	0.08	C	R	98	Eltern 24 h pre-exponiert	2	Finn <i>et al.</i> 2012
Fische	<i>Oryzias latipes</i> (adult)	Trockengewicht	14	d	NOEC ^b	><	88; 440	B	R	kA	TK nur zu Beginn gemessen	3	Huggett <i>et al.</i> 2002
Fische	<i>Oryzias latipes</i> (adult)	Reproduktion (Totale Anzahl Eier/Brutpaar)	14	d	NOEC ^b	≥	440	B	R	kA	TK nur zu Beginn gemessen	3	Huggett <i>et al.</i> 2002
Fische	<i>Oryzias latipes</i> (adult)	Reproduktion (Totale Anzahl Eier/Brutpaar)	28	d	LOEC ^b	≤	0.4	B	R	kA	Inverse Dosis-Wirkungskurve (sign. Effekte bei 0.4 und 0.9 µg/L, keine bei 44 und 88 µg/L; TK nur zu Beginn gemessen)	3	Huggett <i>et al.</i> 2002
Fische	<i>Oryzias latipes</i> (adult)	Schlupfrate	14	d	NOEC ^b	≥	440	B	R	kA	TK nur zu Beginn gemessen	3	Huggett <i>et al.</i> 2002
Fische	<i>Oryzias latipes</i> (adult)	Schlupfrate	28	d	LOEC ^b	≤	0.4	B	R	kA	sign. Effekte bei 0.4, 0.9 und 88 µg/L , keiner bei 44 µg/L; TK nur zu Beginn gemessen	3	Huggett <i>et al.</i> 2002
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (adult)	Reproduktion (Totale Anzahl Eier/Weibchen)	21	d	NOEC ^b	><	88; 1'070	A	F	99	Abstände der TK zu gross	3	Giltrow <i>et al.</i> 2009
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (adult)	Reproduktion (Fertilisationsrate)	21	d	NOEC	≥	4	A	R	kA		3	Lorenzi <i>et al.</i> 2012
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (adult)	Reproduktion (Anteil geschlüpfter Larven bei 1. Schlupfzeit)	21	d	NOEC	≥	4	A	R	kA		3	Lorenzi <i>et al.</i> 2012
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (adult)	Reproduktion (Zeit, bis alle Larven geschlüpft sind)	21	d	NOEC	≥	4	A	R	kA		3	Lorenzi <i>et al.</i> 2012
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (adult)	Reproduktion (Anzahl Eier/Brut)	21	d	NOEC	≥	4	A	R	kA		3	Lorenzi <i>et al.</i> 2012
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (adult)	Reproduktion (Anzahl Bruten/Tag)	21	d	NOEC	≥	4	A	R	kA		3	Lorenzi <i>et al.</i> 2012
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (adult)	Reproduktion (Anzahl Eier/Tag)	21	d	NOEC	≥	4	A	R	kA		3	Lorenzi <i>et al.</i> 2012
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (adult)	Nassgewicht (Männchen)	21	d	NOEC ^b	><	88; 1'070	A	F	99	Abstände der TK zu gross	3	Giltrow <i>et al.</i> 2009
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (adult)	Schlupfzeit	21	d	NOEC ^b	><	6.8; 88	A	F	99		2	Giltrow <i>et al.</i> 2009
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (adult)	Gonadosomatischer Index (GSI, Männchen)	21	d	LOEC ^b	=	6.8	A	F	99	keine sign. Effekte bei 1.1, 88 und 1070 µg/L	2	Giltrow <i>et al.</i> 2009
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (adult)	Mortalität (Männchen)	21	d	NOEC ^b	=	1'070	A	F	99		2	Giltrow <i>et al.</i> 2009
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (adult)	Totale Anzahl Nestbesuche (Männchen)	21	d	LOEC	≤	0.05	A	R	kA	sign. Effekte bei 0.05 und 0.9 µg/L, kein sign. Effekt bei der höchsten TK (4 µg/L)	3	Lorenzi <i>et al.</i> 2012
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (adult)	Annäherung und Weibchen (Männchen)	21	d	NOEC	≥	4	A	R	kA		3	Lorenzi <i>et al.</i> 2012
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (adult)	Aufenthaltszeit in Nest (Männchen)	21	d	NOEC	≥	4	A	R	kA		3	Lorenzi <i>et al.</i> 2012

EFFEKTDATENSAMMLUNG													
Sammel- bezeichnung	Organismus (Lebensstadium bei Testbeginn)	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (µg/L)	Chemische Analyse ^c	Testsystem ^d	Reinheit (%)/ Salinität (‰)	Bemerkungen	Validität	Referenz
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (adult)	Anzahl Reibung an Nest (Männchen)	21	d	NOEC	≥	4	A	R	kA		3	Lorenzi <i>et al.</i> 2012
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (adult)	Totale Zeit Reibung an Nest (Männchen)	21	d	NOEC	≥	4	A	R	kA		3	Lorenzi <i>et al.</i> 2012
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (8 d)	Trockengewicht	7	d	NOEC	<	128	C	R	kA		2	Stanley <i>et al.</i> 2006
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (8 d)	Mortalität	7	d	NOEC	=	440	C	R	kA	subchronischer Endpunkt	2	Stanley <i>et al.</i> 2006
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (8 d)	Trockengewicht	7	d	NOEC	≥	464	C	R	kA	R-(+)-Propranolol-HCl	2	Stanley <i>et al.</i> 2006
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (8 d)	Mortalität	7	d	NOEC	=	440	C	R	kA	R-(+)-Propranolol-HCl	2	Stanley <i>et al.</i> 2006
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (8 d)	Mortalität	7	d	NOEC	=	440	C	R	kA	S-(-)-Propranolol-HCl	2	Stanley <i>et al.</i> 2006
chronische und subchronische Daten marin													
Höhere Wasserpflanzen	<i>Fucus vesiculosus</i>	Produktions/Respirations- Verhältnis	60	d	NOEC	><	87; 880	C	R	> 99/61		3	Oskarsson <i>et al.</i> 2012
Höhere Wasserpflanzen	<i>Fucus vesiculosus</i>	Chlorophyllfluoreszenz (Quantum Yield)	60	d	NOEC	><	87; 880	C	R	> 99/61		3	Oskarsson <i>et al.</i> 2012
Höhere Wasserpflanze	<i>Fucus vesiculosus</i>	Chlorophyllfluoreszenz (Quantum Yield)	7	d	NOEC ^b	><	880; 4400	C	S	kA/6		3	Wiklund <i>et al.</i> 2011
Höhere Wasserpflanze	<i>Fucus vesiculosus</i>	Respiration	7	d	NOEC ^b	><	880; 4400	C	S	kA/6		3	Wiklund <i>et al.</i> 2011
Höhere Wasserpflanze	<i>Fucus vesiculosus</i>	Bruttoprimärproduktion	7	d	NOEC ^b	><	880; 4400	C	S	kA/6		3	Wiklund <i>et al.</i> 2011
Krebstiere	<i>Gammarus</i> sp. (adult)	Respiration	30	d	NOEC ^b	><	9; 87	C	R	> 99/61		3	Oskarsson <i>et al.</i> 2012
Krebstiere	<i>Gammarus</i> sp. (adult)	Respiration	60	d	NOEC ^b	≥	880	C	R	> 99/61		3	Oskarsson <i>et al.</i> 2012
Krebstiere	<i>Gammarus</i> sp. (adult)	Ammoniumexkretion	30	d	NOEC ^b	><	9; 87	C	R	> 99/61		3	Oskarsson <i>et al.</i> 2012
Krebstiere	<i>Gammarus</i> sp. (adult)	Mortalität	60	d	NOEC ^b	≥	880	C	R	> 99/61		3	Oskarsson <i>et al.</i> 2012
Mollusken	<i>Mytilus edulis trossulus</i> (adult)	Byssusstärke	21	d	NOEC ^b	><	88; 8'800	C	R	≥ 99/ 66	Abstände der TK zu gross	2	Ericson <i>et al.</i> 2010
Mollusken	<i>Mytilus edulis trossulus</i> (adult)	Byssusstärke	8	d	NOEC ^b	><	88; 8'800	C	R	≥ 99/ 66	Abstände der TK zu gross	2	Ericson <i>et al.</i> 2010
Mollusken	<i>Mytilus edulis trossulus</i> (adult)	Byssusabundanz	21	d	NOEC ^b	><	88; 8'800	C	R	≥ 99/ 66	Abstände der TK zu gross	2	Ericson <i>et al.</i> 2010
Mollusken	<i>Mytilus edulis trossulus</i> (adult)	Byssusabundanz	8	d	NOEC ^b	>	8'800	C	R	≥ 99/ 66		2	Ericson <i>et al.</i> 2010
Mollusken	<i>Mytilus edulis trossulus</i> (adult)	Nahrungsaufnahme	14	d	NOEC ^b	>	880	C	R	≥ 99/ 66		2	Ericson <i>et al.</i> 2010
Mollusken	<i>Mytilus edulis trossulus</i> (adult)	Respiration	14	d	NOEC ^b	>	880	C	R	≥ 99/ 66		2	Ericson <i>et al.</i> 2010
Mollusken	<i>Mytilus edulis trossulus</i> (adult)	Nahrungsabsorption (Kotgewicht)	14	d	NOEC ^b	>	880	C	R	≥ 99/ 66		2	Ericson <i>et al.</i> 2010
Mollusken	<i>Mytilus edulis trossulus</i> (adult)	Nahrungsaufnahme	19	d	NOEC ^b	>	4'400	C	R	≥ 99/ 66		2	Ericson <i>et al.</i> 2010
Mollusken	<i>Mytilus edulis trossulus</i> (adult)	Respiration	19	d	NOEC ^b	><	880; 4400	C	R	≥ 99/ 66		2	Ericson <i>et al.</i> 2010
Mollusken	<i>Mytilus edulis trossulus</i> (adult)	Nahrungsabsorption (Kotgewicht)	19	d	NOEC ^b	><	88; 880	C	R	≥ 99/ 66		2	Ericson <i>et al.</i> 2010

EFFEKTDATENSAMMLUNG													
Sammel- bezeichnung	Organismus (Lebensstadium bei Testbeginn)	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (µg/L)	Chemische Analyse ^c	Testsystem ^d	Reinheit (%)/ Salinität (‰)	Bemerkungen	Validität	Referenz
Mollusken	<i>Mytilus edulis trossulus</i> (adult)	„Scope for Growth“ (SFG)	14	d	NOEC ^b	><	88; 880	C	R	≥ 99/ 66	SFG = integrierender, physiologischer Stressendpunkt	2	Ericson <i>et al.</i> 2010
Mollusken	<i>Mytilus galloprovincialis</i>	Fressrate	10	d	NOEC	><	11; 147	C	R	analyt.		2	Solé <i>et al.</i> 2010
Mikrokosmosstudien													
akute Effektdaten													
limnisch													
Bakterien	div.	Peptidaseaktivität	6	h	NOEC	=	341	C	S	analyt.		3	Bonnineau <i>et al.</i> 2010
Bakterien	div.	Mortalität (Anzahl toter Zellen)	24	h	NOEC	>	208	C	S	analyt.		3	Bonnineau <i>et al.</i> 2010
Bakterien	div.	Katalaseaktivität	24	h	NOEC	>	208	C	S	analyt.		3	Bonnineau <i>et al.</i> 2010
Cyanobakterien	div.	Photosyntheseinhibition (Quantum Yield)	6	h	NOEC	=	300	C	S	analyt.		3	Bonnineau <i>et al.</i> 2010
Cyanobakterien	div.	Photosyntheseinhibition (Quantum Yield)	24	h	NOEC	=	484	C	S	analyt.		3	Bonnineau <i>et al.</i> 2010
Algen	div.	Photosyntheseinhibition (Quantum Yield)	24	h	NOEC	=	379	C	S	analyt.		3	Bonnineau <i>et al.</i> 2010
Algen	Phaeophyceae	Photosyntheseinhibition (Quantum Yield)	24	h	NOEC	=	489	C	S	analyt.		3	Bonnineau <i>et al.</i> 2010
Algen und Cyanobakterien	div.	Photosyntheseinhibition (Quantum Yield)	6	h	NOEC	=	293	C	S	analyt.		3	Bonnineau <i>et al.</i> 2010
Algen und Cyanobakterien	div.	Photosyntheseinhibition (Quantum Yield)	24	h	NOEC	=	484	C	S	analyt.		3	Bonnineau <i>et al.</i> 2010
marin													
Algen	Periphyton, dominiert von Diatomeen	Biomasse (Totaler Pigmentgehalt)	96	h	EC50 ^a	=	84	C	R	> 95		3	Backhaus <i>et al.</i> 2011
Algen	Periphyton, dominiert von Diatomeen	Biomasse (Chlorophyll(a)-Gehalt)	96	h	EC50 ^a	=	92	C	R	> 95		3	Backhaus <i>et al.</i> 2011
Algen	Periphyton, dominiert von Diatomeen	Biomasse (Diadinoxanthin-Gehalt)	96	h	EC50 ^a	=	78.3	C	R	> 95		3	Backhaus <i>et al.</i> 2011
Algen	Periphyton, dominiert von Diatomeen	Biomasse (Diatoxanthin-Gehalt)	96	h	EC50 ^a	=	65.4	C	R	> 95		3	Backhaus <i>et al.</i> 2011
Algen	Periphyton, dominiert von Diatomeen	Biomasse (Fucoxanthin-Gehalt)	96	h	EC50 ^a	=	81.7	C	R	> 95		3	Backhaus <i>et al.</i> 2011
Algen	Periphyton, dominiert von Diatomeen	Biomasse (Prasinoxanthin-Gehalt)	96	h	EC50 ^a	=	133	C	R	> 95		3	Backhaus <i>et al.</i> 2011
Algen	Periphyton, dominiert von Diatomeen	Biomasse (Zeaxanthin-Gehalt)	96	h	EC50 ^a	=	82.1	C	R	> 95		3	Backhaus <i>et al.</i> 2011
Algen	Periphyton, dominiert von Diatomeen	Biomasse (β-Caroten-Gehalt)	96	h	EC50 ^a	=	102	C	R	> 95		3	Backhaus <i>et al.</i> 2011

^a Effektwert (in g/L Propranolol) = Effektwert (in M) · Molmasse von Propranolol (259.35 g/L)

^b Umrechnungsfaktor = $\frac{MW_{\text{Propranolol}}}{MW_{\text{Propranolol-Hydrochlorid}}} = \frac{259.34 \text{ g/L}}{295.8 \text{ g/L}} = 0.877$

^c A = Testkonzentrationen zu Beginn und Testende gemessen und für Effektbestimmung verwendet; B = nominale Testkonzentrationen für Effektbestimmung verwendet, gemessene Wiederfindung ± 20 % der Nominalen; C = Testkonzentrationen nicht gemessen oder nur zu einem einzigen Zeitpunkt während des Experiments

^d F = Durchfluss; R = semi-statisch; S = statisch

4 Graphische Darstellung der Effektdaten

Abbildung 1 zeigt alle validen, expliziten Kurzzeit- und Langzeiteffektwerte aus Tabelle 3 aufgeschlüsselt in Organismengruppen.

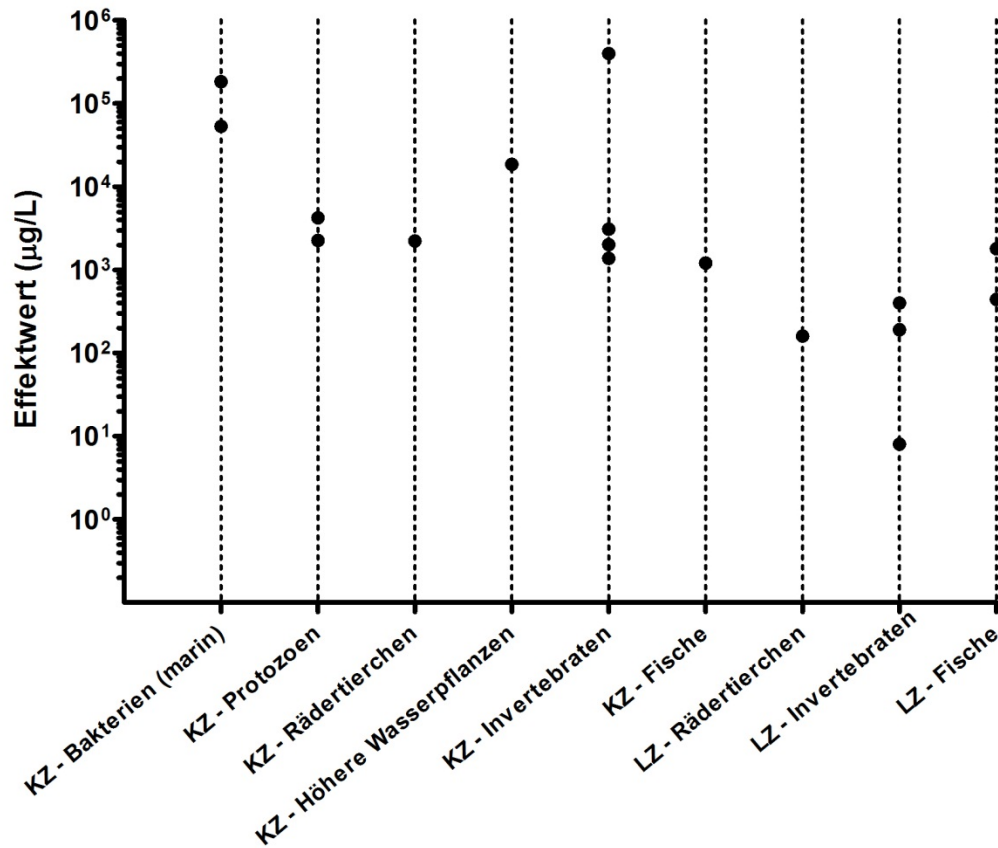


Abbildung 1 Grafische Darstellung aller validen (schwarzen) Kurzzeit (KZ)- und Langzeit (LZ)-Effektdaten aus Tabelle 3 für Propranolol.

4.1 Vergleich marine/limnische Organismen

Aus dem limitierten Datensatz für marine Organismen ist keine erhöhte Empfindlichkeit ersichtlich. Für die folgende EQS-Ableitung wurden daher beide Datensätze zusammengelegt.

5 Herleitung der EQS

Um chronische und akute Qualitätsziele herzuleiten, kann die Sicherheitsfaktormethode (AF-Methode) auf der Basis von Kurzzeit- und Langzeiteffektdata verwendet 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.

6 Chronische Toxizität

6.1 AA-EQS Herleitung mit AF-Methode

Tabelle 4 zeigt die kritischen Langzeiteffektwerte für Propranolol.

Tabelle 4 Übersicht zu den kritischen Toxizitätswerten für Wasserorganismen aus längerfristigen Untersuchungen mit Propranolol. $><$ = Effektwert liegt zwischen den angegebenen Werten.

Gruppe	Art	Wert	Konz. in µg/L	Referenz
Krebstiere	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	NOEC	8	Ferrari <i>et al.</i> 2004
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	NOEC	$>< 6.8; 88$	Giltrow <i>et al.</i> 2009
Rädertierchen	<i>Brachionus calyciflorus</i>	NOEC	160	Ferrari <i>et al.</i> 2004

Es sind valide Effektdaten für Invertebraten und Vertebraten vorhanden. Gemäss TGD for EQS kann in diesem Fall ein AF von 50 angewendet werden. Der AA-EQS wird vom NOEC für *Ceriodaphnia dubia* (8 µg/L) abgeleitet, da der NOEC von 6.8 µg/L aus dem Test mit *P. promelas* aufgrund der grossen Abstände der angewendeten Testkonzentrationen mit einer grossen Unsicherheit behaftet ist.

$$\text{AA-EQS (AF)} = 8 \text{ µg/L} / 50 = 0.160 \text{ µg/L}$$

6.2 AA-EQS mit SSD-Methode

Es sind nicht genügend valide Daten vorhanden um ein AA-EQS mittels SSD abzuleiten.

6.3 AA-EQS aus Mikro-/Mesokosmosstudien

Es sind keine validen Effektwerte aus den Mikrokosmosstudien vorhanden, so dass ein AA-EQS basierend auf diesen Studien nicht direkt abgeleitet werden kann.

7 Akute Toxizität

7.1 MAC-EQS Herleitung mit AF-Methode

Tabelle 5 zeigt die kritischen akuten Effektwerte für Propranolol. Die Standardabweichung aller logarithmierten akuten Effektwerte aus Tabelle 3 beträgt 0.9. Propranolol wird gemäss EC (2001) als sehr giftig eingestuft (Tabelle 6).

Tabelle 5 Übersicht der kritischen akuten Toxizitätswerte für Wasserorganismen aus kurzfristigen Untersuchungen mit Propranolol.

Gruppe	Art	Wert	Konz. in µg/L	Referenz
Algen und höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna minor</i>	EC50	18'600	Kaza <i>et al.</i> 2007
Krebstiere	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	EC50	1'320	Fraysse und Garric 2005; Ferrari <i>et al.</i> 2004
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	LC50	1'210	Stanley <i>et al.</i> 2006
Protozoen	<i>Spirostomum ambiguum</i>	EC50	2'252	Nalecz-Jawecki und Sawicki 2003; Nalecz-Jawecki 2004; Nalecz-Jawecki <i>et al.</i> 2008
Rädertierchen	<i>Brachionus calyciflorus</i>	EC50	2'230	Calleja <i>et al.</i> 1994; Nalecz-Jawecki <i>et al.</i> 2011
Bakterien	<i>Aliivibrio fischeri</i> (marin)	EC50	53'000	Ferrari <i>et al.</i> 2004

Tabelle 6 Risikoklassierung der akuten aquatischen Toxizität von Propranolol anhand der niedrigsten gemessenen EC50-Werte nach der Europäischen Kommission (EC 2001).

Risikoklasse	Niedrigster EC50-Wert	Erreichter Wert
Nicht eingestuft	>100mg/l	
schädlich	<100mg/l; >10 mg/l	
Giftig	<10mg;>1mg/l	
Sehr giftig	<1mg/l	X

Es ist mindestens ein valider akuter LC/EC 50 für alle drei trophischen Ebenen vorhanden, so dass ein AF von 100 angewendet werden kann. Gemäss TGD for EQS kann der AF auf 10 reduziert werden, wenn die Standardabweichung aller valider akuten log-transformierten Effektwerte < 0.5 beträgt oder der Wirkmechanismus der Substanz bekannt und ein Repräsentant der sensitivsten Organismengruppe vorhanden ist. Da die Standardabweichung 0.9 beträgt und keine Organismengruppe eine spezifische Empfindlichkeit auf Propranolol aufzeigt, wird der AF bei 100 belassen.

$$\text{MAC-EQS (AF)} = 1'210\mu\text{g/L} / 100 = 12.1 \mu\text{g/L} \approx 12 \mu\text{g/L}$$

7.2 MAC-EQS mit SSD Methode

Es sind nicht genügend valide Daten vorhanden um ein AA-EQS mittels SSD abzuleiten.

7.3 MAC-EQS aus Mikro-/Mesokosmosstudien

Es sind keine validen Effektwerte aus den Mikrokosmosstudien vorhanden, so dass ein MAC-EQS basierend auf diesen Studien nicht direkt abgeleitet werden kann.

8 Bioakkumulationsabschätzung

Das Bioakkumulationspotential soll gemäß TGD for EQS weiter untersucht werden, wenn der $\text{Log } K_{ow} \geq 3$ ist und/oder der Biokonzentrationsfaktor (BKF) > 100 beträgt. Um pH 7 kommt Propranolol hauptsächlich als Kation vor mit experimentell bestimmten $\text{Log } K_{ow}$ von 0.5 bis 1.2 (Tabelle 1). Experimentelle BKF Werte liegen zwischen 0.54 – 0.6 für Leber- und Kiemengewebe von *Ictalurus punctatus* und *Oncorhynchus mykiss* (Gomez *et al.* 2010). Die Gefahr durch sekundäre Intoxikation kann daher als gering eingeschätzt werden.

9 Schutz der aquatischen Organismen

Auf Basis des vorliegenden Datensatzes verspricht ein MAC-EQS von 12 µg/L genügend protektiv hinsichtlich der akuten Wirkung von Propranolol auf aquatische Lebewesen zu sein. Für Algen wäre ein valider, akuter Effektwert wünschenswert um dies zu bestätigen.

Unter Langzeitexposition scheinen Vertebraten am empfindlichsten auf Propranolol zu reagieren (Owen *et al.* 2007). Der β -Blocker verringert die Herzfrequenz in Larven von Zebrafischen (*Danio rerio*) und Medaka (*Oryzias latipes*) bei 0.08 µg/L, wenn die Eltern schon für 24 Stunden der gleichen Konzentration von Propranolol ausgesetzt sind (Finn *et al.* 2012). Die Populationsrelevanz dieses Endpunktes ist jedoch nicht klar und kann gemäss TGD for EQS nicht für die EQS-Ableitung verwendet werden. Reproduktionsstudien mit Medaka und *Pimephales promelas* ergaben widersprüchliche Ergebnisse. Huggett *et al.* (2002) beobachteten Effekte bei 0.4 µg/L Propranolol in Medaka, wogegen in Giltrow *et al.* (2009) schon bei 88 µg/L keine signifikanten Effekte mehr bei *Pimephales promelas* messbar waren. Auch Lorenzi *et al.* (2012) geben einen NOEC von über 4 µg/L für die gleiche Spezies an. Ein AA-EQS von 0.160 µg/L sollte daher auf Basis der derzeitigen Kenntnisse genügend protektiv zu sein. Die Auswirkungen von Propranolol auf Vertebraten, insbesondere auf die Reproduktion, sollte aber weiter untersucht werden.

AA-EQS = 0.160 µg/L

MAC-EQS = 12 µg/L

10 Referenzen

- Alder A C, Schaffner C, Majewsky M, Klasmeier J, Fenner K (2010): Fate of β -blocker human pharmaceuticals in surface water: Comparison of measured and simulated concentrations in the Glatt Valley Watershed, Switzerland. *Water Research* 44(3): 936-948
- Andreozzi R, Marotta R, Pax  s N (2003): Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. *Chemosphere* 50(10): 1319-1330
- Avdeef A, Box K J, Comer J E A, Hibbert C, Tam K Y (1998): pH-Metric logP 10. Determination of liposomal membrane-water partition coefficients of ionizable drugs. *Pharmaceutical Research* 15(2): 209-215
- Backhaus T, Porsbring T, Arrhenius A, Brosche S, Johansson P, Blanck H (2011): Single-substance and mixture toxicity of five pharmaceuticals and personal care products to marine periphyton communities. *Environmental Toxicology and Chemistry* 30(9): 2030-2040
- Balon K, Riebesehl B U, M  ller B W (1999): Drug liposome partitioning as a tool for the prediction of human passive intestinal absorption. *Pharmaceutical Research* 16(6): 882-888
- Baranowska I, Kowalski B (2011): Using HPLC method with DAD detection for the simultaneous determination of 15 drugs in surface water and wastewater. *Polish Journal of Environmental Studies* 20(1): 21-28
- Bartram A E, Winter M J, Huggett D B, McCormack P, Constantine L A, Hetheridge M J, Hutchinson T H, Kinter L B, Ericson J F, Sumpter J P, Owen S F (2012): In vivo and in vitro liver and gill EROD activity in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) exposed to the beta-blocker propranolol. *Environmental Toxicology* 27(10): 573-582
- Betageri G V, Rogers J A (1987): Thermodynamics of partitioning of β -blockers in the n-octanol-buffer and liposome systems. *International Journal of Pharmaceutics* 36(2-3): 165-173
- Bonnineau C, Guasch H, Proia L, Ricart M, Geiszinger A, Roman   A M, Sabater S (2010): Fluvial biofilms: A pertinent tool to assess β -blockers toxicity. *Aquatic Toxicology* 96(3): 225-233
- Calleja M C, Persoone G, Geladi P (1994): Human acute toxicity prediction of the first 50 MEIC chemicals by a battery of ecotoxicological tests and physicochemical properties. *Food and Chemical Toxicology* 32(2): 173-187
- Chen Y, Hu C, Hu X, Qu J (2009): Indirect photodegradation of amine drugs in aqueous solution under simulated sunlight. *Environmental Science and Technology* 43(8): 2760-2765
- Cleuvers M (2002): Aquatic ecotoxicology of selected pharmaceutical agents - Algal and acute Daphnia tests. *Aquatische   kotoxikologie ausgew  hlter Arzneimittel: Algentest und akuter Daphnientest* [Umweltwissenschaften und Schadstoff-Forschung](#) 14(2): 85-89
- Cleuvers M (2003): Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicology Letters* 142(3): 185-194

- Cleuvers M (2005): Initial risk assessment for three β -blockers found in the aquatic environment. *Chemosphere* 59(2): 199-205
- Dzialowski E M, Turner P K, Brooks B W (2006): Physiological and reproductive effects of beta adrenergic receptor antagonists in *Daphnia magna*. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 50(4): 503-510
- EC (2001): Richtlinie 2001/59/EG der Kommission vom 6. August 2001 zur 28. Anpassung der Richtlinie 67/548/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe an den technischen Fortschritt. Annex 6. Amtsblatt der europäischen Gemeinschaften L225/263
- EC (2011): Common implementation strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC). Guidance document No. 27. Technical guidance for deriving environmental quality standards. Technical report 2011-055. European Communities
- EPI Suite (2011): Version 4.10 .The EPI (Estimation Programs Interface) Suite™. A Windows®-based suite of physical/chemical property and environmental fate estimation programs developed by the EPA's Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Corporation (SRC)
- Ericson H, Thorsén G, Kumblad L (2010): Physiological effects of diclofenac, ibuprofen and propranolol on Baltic Sea blue mussels. *Aquatic Toxicology* 99(2): 223-231
- Escher B I, Bramaz N, Maurer M, Richter M, Sutter D, Von Känel C, Zschokke M (2005): Screening test battery for pharmaceuticals in urine and wastewater. *Environmental Toxicology and Chemistry* 24(3): 750-758
- Escher B I, Bramaz N, Richter M, Lienert J (2006): Comparative ecotoxicological hazard assessment of beta-blockers and their human metabolites using a mode-of-action-based test battery and a QSAR approach. *Environmental Science and Technology* 40(23): 7402-7408
- ESIS (2013): <http://esis.jrc.ec.europa.eu> (zuletzt abgerufen am 10.04.2013)
- Fent K, Weston A A, Caminada D (2006): Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology* 76(2): 122-159
- Ferrari B, Mons R, Vollat B, Fraysse 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* 23(5): 1344-1354
- Finn J, Hui M, Li V, Lorenzi V, de la Paz N, Cheng S H, Lai-Chan L, Schlenk D (2012): Effects of propranolol on heart rate and development in Japanese medaka (*Oryzias latipes*) and zebrafish (*Danio rerio*). *Aquatic Toxicology* 122-123: 214-221
- Fraysse B, Garric J (2005): Prediction and experimental validation of acute toxicity of β -blockers in *Ceriodaphnia dubia*. *Environmental Toxicology and Chemistry* 24(10): 2470-2476
- Fraysse B, Mons R, Garric J (2006): Development of a zebrafish 4-day embryo-larval bioassay to assess toxicity of chemicals. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 63(2): 253-267

- Giltrow E, Eccles P D, Winter M J, McCormack P J, Rand-Weaver M, Hutchinson T H, Sumpter J P (2009): Chronic effects assessment and plasma concentrations of the β -blocker propranolol in fathead minnows (*Pimephales promelas*). *Aquatic Toxicology* 95(3): 195-202
- Gomez C F, Constantine L, Huggett D B (2010): The influence of gill and liver metabolism on the predicted bioconcentration of three pharmaceuticals in fish. *Chemosphere* 81(10): 1189-1195
- Huggett D B, Brooks B W, Peterson B, Foran C M, Schlenk D (2002): Toxicity of select beta adrenergic receptor-blocking pharmaceuticals (B-blockers) on aquatic organisms. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 43(2): 229-235
- Kaza M, Nałęcz-Jawecki G, Sawicki J (2007): The toxicity of selected pharmaceuticals to the aquatic plant *Lemna minor*. *Fresenius Environmental Bulletin* 16(5): 524-531
- 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): 1-5
- Láng J, Kohidai L (2012): Effects of the aquatic contaminant human pharmaceuticals and their mixtures on the proliferation and migratory responses of the bioindicator freshwater ciliate *Tetrahymena*. *Chemosphere* 89(5): 592-601
- Larsson D G J, Fredriksson S, Sandblom E, Paxeus N, Axelsson M (2006): Is heart rate in fish a sensitive indicator to evaluate acute effects of β -blockers in surface water? *Environmental Toxicology and Pharmacology* 22(3): 338-340
- Lilius H, Isomaa B, Holmstrom T (1994): A comparison of the toxicity of 50 reference chemicals to freshly isolated rainbow trout hepatocytes and *Daphnia magna*. *Aquatic Toxicology* 30(1): 47-60
- Lilius H, Hastbacka T, Isomaa B (1995): A comparison of the toxicity of 30 reference chemicals to *Daphnia magna* and *Daphnia pulex*. *Environmental Toxicology and Chemistry* 14(12): 2085-2088
- Lin A Y C, Reinhard M (2005): Photodegradation of common environmental pharmaceuticals and estrogens in river water. *Environmental Toxicology and Chemistry* 24(6): 1303-1309
- Lin A Y C, Tsai Y T (2009): Occurrence of pharmaceuticals in Taiwan's surface waters: Impact of waste streams from hospitals and pharmaceutical production facilities. *Science of the Total Environment* 407(12): 3793-3802
- Liu Q T, Williams H E (2007): Kinetics and degradation products for direct photolysis of β -blockers in water. *Environmental Science and Technology* 41(3): 803-810
- Liu Q T, Williams T D, Cumming R I, Holm G, Hetheridge M J, Murray-Smith R (2009a): Comparative aquatic toxicity of propranolol and its photodegraded mixtures: Algae and rotifer screening. *Environmental Toxicology and Chemistry* 28(12): 2622-2631
- Liu Q T, Cumming R I, Sharpe A D (2009b): Photo-induced environmental depletion processes of β -blockers in river waters. *Photochemical and Photobiological Sciences* 8(6): 768-777

- Lorenzi V, Mehinto A C, Denslow N D, Schlenk D (2012): Effects of exposure to the β -blocker propranolol on the reproductive behavior and gene expression of the fathead minnow, *Pimephales promelas*. *Aquatic Toxicology* 116-117: 8-15
- Nałęcz-Jawecki G, Sawicki J (2003): The toxicity of selected pharmaceuticals to the protozoa *Spirostomum ambiguum* and *Tetrahymena thermophila*. *Fresenius Environmental Bulletin* 12(8): 840-843
- Nałęcz-Jawecki G (2004): Spirotox - *Spirostomum ambiguum* acute toxicity test - 10 years of experience. *Environmental Toxicology* 19(4): 359-364
- Nałęcz-Jawecki G, Persoone G (2006): Toxicity of selected pharmaceuticals to the anostracan crustacean *Thamnocephalus platyurus*: Comparison of sublethal and lethal effect levels with the 1h Rapidtoxkit and the 24h Thamnotoxkit microbiotests. *Environmental Science and Pollution Research* 13(1): 22-27
- Nałęcz-Jawecki G, Wójcik T, Sawicki J (2008): Evaluation of in vitro biotransformation of propranolol with HPLC, MS/MS, and two bioassays. *Environmental Toxicology* 23(1): 52-58
- Nałęcz-Jawecki G N, Szczesny Ł, Solecka D, Sawicki J (2011): Short ingestion tests as alternative proposal for conventional range finding assays with *Thamnocephalus platyurus* and *Brachionus calyciflorus*. *International Journal of Environmental Science and Technology* 8(4): 687-694
- Neuwoehner J, Escher B I (2011): The pH-dependent toxicity of basic pharmaceuticals in the green algae *Scenedesmus vacuolatus* can be explained with a toxicokinetic ion-trapping model. *Aquatic Toxicology* 101(1): 266-275
- Nogrady T, Rowe T L A (1993): Comparative laboratory studies of narcosis in *Brachionus plicatilis*. *Hydrobiologia* 255-256(1): 51-56
- Oskarsson H, Eriksson Wiklund A K, Lindh K, Kumblad Linda L (2012): Effect studies of human pharmaceuticals on *Fucus vesiculosus* and *Gammarus* spp. *Marine Environmental Research* 74: 1-8
- Owen S F, Giltrow E, Huggett D B, Hutchinson T H, Saye J, Winter M J, Sumpter J P (2007): Comparative physiology, pharmacology and toxicology of β -blockers: Mammals versus fish. *Aquatic Toxicology* 82(3): 145-162
- Owen S F, Huggett D B, Hutchinson T H, Hetheridge M J, Kinter L B, Ericson J F, Sumpter J P (2009): Uptake of propranolol, a cardiovascular pharmaceutical, from water into fish plasma and its effects on growth and organ biometry. *Aquatic Toxicology* 93(4): 217-224
- Pauletti G M, Wunderli-Allenspach H (1994): Partition coefficients in vitro: artificial membranes as a standardized distribution model. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 1(5): 273-282
- PharmaWiki (2013): <http://www.pharmawiki.ch> (zuletzt abgerufen am 05.04.2013)
- Piram A, Faure R, Chermette H, Bordes C, Herbreteau B, Salvador A (2012): Photochemical behaviour of propranolol in environmental waters: The hydroxylated photoproducts. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry* 92(1): 96-109

- Piram A, Salvador A, Verne C, Herbreteau B, Faure R (2008): Photolysis of β -blockers in environmental waters. *Chemosphere* 73(8): 1265-1271
- Pubchem (2013): <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> (zuletzt abgerufen am 10.04.2013)
- Santos L H M L M, Araújo A N, Fachini 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(1-3): 45-95
- Solé M, Shaw J P, Frickers P E, Readman J W, Hutchinson T H (2010): Effects on feeding rate and biomarker responses of marine mussels experimentally exposed to propranolol and acetaminophen. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 396(2): 649-656
- Stanley J K, Brooks B W (2009): Perspectives on ecological risk assessment of chiral compounds. *Integrated Environmental Assessment and Management* 5(3): 364-373
- Stanley J K, Ramirez A J, Mottaleb M, Chambliss C K, Brooks B W (2006): Enantiospecific toxicity of the β -blocker propranolol to *Daphnia magna* and *Pimephales promelas*. *Environmental Toxicology and Chemistry* 25(7): 1780-1786
- Ternes T A (1998): Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Research* 32(11): 3245-3260
- Wiklund A K E, Oskarsson H, Thorsén G, Kumblad L (2011): Behavioural and physiological responses to pharmaceutical exposure in macroalgae and grazers from a Baltic Sea littoral community. *Aquatic Biology* 14(1): 29-39

11 Appendix

Tabelle A1 Resultate von chemischen Analysen der Testkonzentrationen aus Biotests

Stabilität	Lichtquelle	Lichtspektrum	Lichtstärke	Lichtregime	Medium	Temp.	pH	Testkonzentration	Testsetup	Weitere Angaben	Quelle
kein Abbau nach 7 Tagen	Fluoreszenzlampe	simuliertes Sonnenlicht	7000 lux = 125 $\mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$	kA	ISO	kA	5.5 - 8.0	höchste TK (kA über Wert)	Labortest	Lemnatest nach ISO	Kaza et al. 2007
> 80% Wiederfindung nach 3 Tagen	kA	kA	13'000 (max) = 232 $\mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$	cont.	OECD	24°C		0.15 - 5 mg/L	Labortest	Algentest	Liu et al. 2009a
TKs 0.9 und 90 $\mu\text{g/L}$ nicht detektierbar nach 24 h (Detektionslimit: 74 $\mu\text{g/L}$); 900 $\mu\text{g/L}$ -> 74; 9000 $\mu\text{g/L}$ -> 208	kA	kA	120 $\mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$	12:12	filtriertes Leitungswasser	20°C	8.46	0.9; 90; 900; 9000 $\mu\text{g/L}$	Mikrokosmosstudie in Labor	mit Biofilm	Bonnineau et al. 2010
TKs 0.9 und 90 $\mu\text{g/L}$ nicht detektierbar nach 24 h (Detektionslimit: 74 $\mu\text{g/L}$); 900 $\mu\text{g/L}$ -> 487; 9000 $\mu\text{g/L}$ -> 532	kA	kA	120 $\mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$	12:12	filtriertes Leitungswasser	20°C	8.46	0.9; 90; 900; 9000 $\mu\text{g/L}$	Mikrokosmosstudie in Labor	ohne Biofilm	Bonnineau et al. 2010
> 40% mean measured von TK gemessen nach 0, 13 und 20 Tagen (alle 5 Tage 50% der TK ersetzt)	kA	kA	kA	16:08	kA	25°C		0.1; 1; 10 $\mu\text{g/L}$	Labortest	Fischtest (<i>Pimephales promelas</i>)	Lorenzi et al. 2012