

2016

oekotoxzentrum
centre ecotox



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

EQS - Vorschlag des Oekotoxzentrums für:
Carbamazepin
und Haupttransformationsprodukte

Datenstand vor Aktualisierung: 30.04.2010

Datenstand Aktualisierung: 22.06.2016

Einarbeitung des Gutachtens: 30.11.2016

Qualitätskriterien-Vorschläge für Carbamazepin

CQK (AA-EQS): 2 µg/L (vorher 0.5 µg/L)

AQK (MAC-EQS): 2 mg/L (vor Aktualisierung: 2.55 mg/L)

Qualitätskriterien-Vorschläge für Haupttransformationsprodukte

10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin

CQK (AA-EQS): 0.1 mg/L

AQK (MAC-EQS): nicht möglich

Carbamazepin-10,11-epoxide

CQK (AA-EQS): nicht möglich -

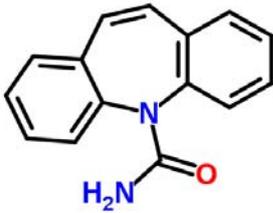
AQK (MAC-EQS): nicht möglich -

Das chronische Qualitätskriterium (CQK) und das akute Qualitätskriterium (AQK) 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.

1 Physikochemische Parameter

In Tabelle 1 werden Identität sowie chemische und physikalische Parameter von Carbamazepin angegeben. 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 Identitäts- und physikochemische Parameter nach dem TGD for EQS für Carbamazepin. Zusätzliche Eigenschaften wurden kursiv angegeben. Bei den angegebenen Werten wurden zwischen experimentellen Werten (exp) und abgeschätzten, modellierten Werten (est) unterschieden.

Eigenschaften	Name/Wert	Referenz
IUPAC Name	5H-Dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamid	www.chemspider.com (letzter Zugriff am 13.12.2017)
Pharmazeutische Produktgruppe	Antiepileptikum	Liebig 2005
Chemische Gruppe	trizyklisches Dibenzazepin-Derivat	Liebig 2005
Strukturformel		www.chemspider.com (letzter Zugriff am 13.12.2017)
CAS-Nummer	298-46-4	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov
EINECS-Nummer	206-062-7	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov
Summenformel	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O	EPI Suite 4.0 (US EPA, 2008)
SMILES-code	NC(=O)N2c1ccccc1C=Cc3ccccc23	EPI Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Molekulargewicht (g·mol⁻¹)	236.28	EPI Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Schmelzpunkt (°C)	190.2 (exp)	EPI Suite 4.0 (US EPA, 2008), SRC PhysProp Database
Siedepunkt (°C)	410.02 (est)	EPI Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Dampfdruck (Pa)	1.17E-05 (est)	EPI Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Henry's-Konstante (Pa·m³·mol⁻¹)	1.10E-05 (est) bis 1.570E-04 (est)	EPI Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Wasserlöslichkeit (mg·L⁻¹)	17.66 (est), 112 bei 25°C (exp)	EPI Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Dissoziations-konstante (pKa)	15.37 (est); 13.94	http://sparc.chem.uga.edu ; ACS Datenbank
n-Octanol/Wasser Verteilungskoeffizient (log K_{ow})	2.25 (est); 2.45 (exp)	EPI Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Sediment/ Wasser Verteilungskoeffizient (log K_{oc} or log K_p)	log K _{oc} =2.23(est) bis 3.12 (est) log K _{oc} =2.2 (exp)	EPI Suite 4.0 (US EPA, 2008) Fenet <i>et al.</i> 2012

2 Allgemeines

Anwendung: Carbamazepin wird als Anti-Epileptikum und zur Behandlung von affektiven Störungen eingesetzt. Das trizyklische Dibenzazepin-Derivat Carbamazepin wurde 1957 synthetisiert und gehört heute zu den wichtigsten und am meisten verwendeten Antiepileptika (Mueller-Oerlinghausen 1989, Mutschler 1996, Schwabe und Pfaffrath 2003). Darüber hinaus findet es breiten Einsatz als Stimmungsaufheller und Antidepressivum.

Wirkungsweise: Der Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig geklärt. Es wurde gezeigt, dass Carbamazepin spannungsabhängige Natriumkanäle in den Axonen der Nervenzellen blockiert (e.g. Willow *et al.*, 1983; Suwalsky *et al.* 2006).

Analytik: Ein derzeitiges Limit of Quantification mit Breitband-Analyse (SPE-HPLC-MS/MS) Methoden kann mit 10 ng/L für Oberflächenwasser und 10ng/L für Abwasser angegeben werden (Hollender *et al.* 2009).

Stabilität und Abbau: In der Umwelt gilt Carbamazepin als sehr persistent, vor allem da keine signifikanten Abbau- oder Adsorptionsprozesse in der Abwasseraufbereitung oder während der Boden-/Grundwasser-passage bekannt sind (Clara *et al.* 2004). Eine Halbwertszeit von 82 Tagen wurde für Carbamazepin in aquatischen Mesokosmen berichtet (Lam *et al.* 2004).

Transformationsprodukte: Beim Menschen wurden 32 Transformationsprodukte von Carbamazepin identifiziert, die entweder direkt durch den Metabolismus von Carbamazepin entstehen oder durch die Metabolisierung von Transformationsprodukten des Carbamazepins (Kümmerer *et al.* 2011). Etwa 29 % des aufgenommenen Carbamazepins wird unverändert ausgeschieden, der grösste Anteil (71 %) gelangt in Form von Transformationsprodukten in den Wasserkreislauf (Zhang *et al.* 2008).

Die Transformationsprodukte Carbamazepin-10,11-Epoxid und 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin werden als Haupttransformationsprodukte von Carbamazepin angesehen und sind deshalb in der Literaturrecherche für aquatische ökotoxikologische Daten zur Bestimmung deren ökotoxikologischen Relevanz miteinbezogen.

Existierende

Grenzwerte:

Der von Moermond *et al.* 2015 (RIVM) vorgeschlagene AA-EQS liegt bei 0.5 µg/L, der MAC-EQS wurde auf 1.6 mg/L festgelegt. Das Umweltbundesamt schlägt ebenso einen AA-EQS von 0.5 µg/L vor, jedoch einen MAC-EQS von 1.99 mg/L (Wenzel und Shemotyuk 2014).

3 Effektdatensammlung

Tabelle 2: Effektdatensammlung für Carbamazepin. Literaturdaten die in grau dargestellt wurden können nach dem TGD for EQS nicht direkt zur EQS-Herleitung verwendet werden, sollen aber als zusätzliche Information genannt werden. Eine Bewertung der Validität wurde nach den Klimisch-Kriterien (Klimisch *et al.* 1997) durchgeführt, bzw. nach den CRED-Kriterien für die meisten Studien die im Zuge der Aktualisierung herangezogen wurden (Moermond *et al.* 2016). Die sensitivsten und relevantesten Effektkonzentrationen einer Art sind der Übersichtlichkeit halber unterstrichen. Angaben zur chemischen Analytik, zum Testsystem und Reinheit: k.A. = keine Angaben; F = Durchfluss; R = semi-statisch; S = statisch; p.a. = analytische Reinheit; n = nominal; ana = analytische bestimmte Konzentration; n-ana = nominal teilweise analytisch überprüft, Überprüfung der Substanz-Lösung hat stattgefunden. Aus Platzgründen sind nicht sämtliche Endpunkt Abkürzungen in der Tabelle erklärt und sind daher in der Originalliteratur nachzulesen.

^a Nach Moermond *et al.* (2016) wird die Validität unterteilt in Verlässlichkeit (R) und Relevanz (C), wobei die zu vergebenen Klassen (R1-4 bzw. C1-4) mit denen nach Klimisch (1-4) übereinstimmen.

^b Von UBA, ETOX gemäss der Klimisch-Kriterien als valide eingestuft oder in derzeitigem EU Dossier vom UBA lead als valide eingestuft.

EFFEKTDATENSAMMLUNG													
Sammel-bezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (mg/L)	Chem. Analyse	Testsystem	Reinheit	Bemerkungen	Validität	Referenz
Akute Daten - limnisch													
Blualgen	<i>Synechococcus leopolensis</i>	Wachstum	96	h	EC50	=	<u>33.6</u>					2 ^b	Ferrari <i>et al.</i> 2004
Kieselalgen	<i>Cyclotella meneghiniana</i>	Wachstum	96	h	EC50	=	31.6					3	Ferrari <i>et al.</i> 2004
Algen	<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	Wachstumsrate	96	h	EC50	=	49.4	n	S	> 99 %	Modified OECD 201 (1984), Werte auch für t = 24, 48, 72, 144 h	3	Zhang <i>et al.</i> 2012
Algen	<i>Chlorella vulgaris</i>	Wachstumsrate	48	h	EC50	=	<u>36.6</u>	n	S			R2/C1	Jos <i>et al.</i> 2003
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstum	48	h	EC 50	=	85					3	Cleuvers 2002
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstum	72	h	EC50	=	<u>74</u>		S			2 ^b	Cleuvers 2003
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Wachstum	72	h	EC50	>	100	n	S	p.a.	NF EN ISO 8692 (2012)	R3/C1	Minguez <i>et al.</i> 2014
Algen	<i>Scenedesmus obliquus</i>	Wachstumsrate	96	h	EC50	=	70.1	n		> 99 %	Modified OECD 201 (1984), Werte auch für t = 24, 48, 72, 144 h	3	Zhang <i>et al.</i> 2012
Wasserpflanze	<i>Lemna minor</i>	Wachstum	7	d	EC50	=	<u>25.5</u>		S			2 ^b	Cleuvers 2003
Süßwasserpolyp	<i>Hydra attenuata</i>	Mortalität	96	h	LC50	=	<u>29.4</u>	n	S			2 ^b	Quinn <i>et al.</i> 2008
Süßwasserpolyp	<i>Hydra attenuata</i>	Morphologie, Wachstum, Nahrungsaufnahme	96	h	EC50	=	15.52	n	S			3	Quinn <i>et al.</i> 2008
Würmer	<i>Dugesia japonica</i>	Mortalität	48	h	EC50	=	163.8	n	S	> 99 %		R4/C1	Li 2013

Sammel-bezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (mg/L)	Chem. Analyse	Testsystem	Reinheit	Bemerkungen	Validität	Referenz
Würmer	<i>Dugesia japonica</i>	Mortalität	72	h	EC50	=	100.5	n	S	> 99 %		R4/C1	Li 2013
Würmer	<i>Lumbriculus variegatus</i>	Lyse und fehlende Blutzirkulation	96	h	NOEC	≥	4	n	S	> 99 %	aquatischer Toxizitätstest	R2/C2	Oetken <i>et al.</i> 2005
Insekten	<i>Chironomus tentans</i>	Mortalität	10	d	LC50	=	47.3	ana	R	> 99 %	USEPA (2000)	R2/C2	Dussault <i>et al.</i> 2008
Insekten	<i>Chironomus tentans</i>	Mortalität	10	d	LC10	=	9.5	ana	R	> 99 %	USEPA (2000)	R2/C2	Dussault <i>et al.</i> 2008
Insekten	<i>Chironomus riparius</i>	Immobilität, fehlende Reaktion auf Berührung	24	h	NOEC	≥	4	n	S	> 99 %	aquatischer Toxizitätstest	R2/C1	Oetken <i>et al.</i> 2005
Insekten	<i>Notonecta glauca</i>	Mortalität	48	h	NOEC	≥	0.9	k.A.	S	k.A.		R2/C1	Meredith-Williams <i>et al.</i> 2012
Krebstiere	<i>Atyaephyra desmarestii</i>	Mortalität	96	h	LC50	=	66.4	ana	R		At 25°C, US EPA Peneid Acute Toxicity Test (OPPTS 850.1045)	R2/C1	Nieto <i>et al.</i> 2016
Krebstiere	<i>Ceriodaphna dubia</i>	Immobilisierung	48	h	EC50	=	77.7					2^b	Ferrari <i>et al.</i> 2003
Krebstiere	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Immobilisierung	48	h	EC50	=	7.07	n	S	> 99 %	USEPA (2002a)	R2/C1	Lamichhane <i>et al.</i> 2013
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC50	>	100		S			3	Cleuvers 2003
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	24 o. 48	h	EC 10	=	12					3	Cleuvers 2002
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC 50	=	67.5					2^b	Pfluger <i>et al.</i> 2000
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	24 o. 48	h	EC 50	=	157					3	Cleuvers 2002
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	NOEC	=	30	ana	S	99 %	ISO 6341 (1996)	R2/C1	Donner <i>et al.</i> 2013
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Altersverzögerung bei erster Reproduktion, Körperlänge, Anzahl an Nachkommen	6	d	NOEC	>	0.5	ana	R	k.A.		R3/C1	Dietrich <i>et al.</i> 2010
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC 50	>	13.8					2 ^b	Ferrari <i>et al.</i> 2003
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC 50	=	111					3	Han <i>et al.</i> 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC 50	>	10					4	Harada <i>et al.</i> 2008
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC50	=	97.8	n	S	k.A.		R2/C1	Jos <i>et al.</i> 2003
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC 50	>	100					2 ^b	Kim <i>et al.</i> 2007
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	96	h	EC 50	=	76.3					2^b	Kim <i>et al.</i> 2007
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC50	>	100	n	S	p.a.	NF EN ISO 6341 (1996)	R3/C1	Minguez <i>et al.</i> 2014
Krebstiere	<i>Gammarus pulex</i>	Mortalität	72	h	NOEC	≥	3.8	k.A.	S	k.A.		R2/C1	Meredith-Williams <i>et al.</i> 2012
Krebstiere	<i>Hyalella azteca</i>	Wachstum	10	d	LC50	=	15	ana	R	> 99 %	USEPA (2000)	R2/C2	Dussault <i>et al.</i> 2008
Krebstiere	<i>Hyalella azteca</i>	Wachstum	10	d	EC10	=	2.4	ana	R	> 99 %	USEPA (2000)	R2/C2	Dussault <i>et al.</i> 2008

Sammel-bezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (mg/L)	Chem. Analyse	Testsystem	Reinheit	Bemerkungen	Validität	Referenz
Krebstiere	<i>Thamnocephalus platyurus</i>	Mortalität	24	h	LC50	=	<u>140</u>	(n)	S	p.a.	Thamnotoxkit F™	R4	Nalecz-Jawecki und Persoone 2006
Krebstiere	<i>Thamnocephalus platyurus</i>	Nahrungsaufnahme	1	h	EC50	=	43	(n)	S	p.a.	Rapidtoxkit	R2/C2	Nalecz-Jawecki und Persoone 2006
Amphibien	<i>Limnodynastes peronii</i>	Embryo-Mortalität	96	h	EC50	=	<u>65.7</u>	n	S	p.a.		R2/C1	Melvin <i>et al.</i> 2014
Amphibien	<i>Xenopus laevis</i>	Embryo-Mortalität	96	h	LC50	=	122.3					4	Pfluger <i>et al.</i> 2000
Amphibien	<i>Xenopus laevis</i>	Embryo-Teratogenese	96	h	EC50	=	<u>103.3</u>					2 ^b	Pfluger <i>et al.</i> 2000
Amphibien	<i>Xenopus laevis</i>	Embryomortalität	96	h	NOEC	>	100					2	Richards <i>et al.</i> 2006
Amphibien	<i>Xenopus laevis</i>	embryonale Veränderungen	96	h	NOEC	>	100					2	Richards <i>et al.</i> 2006
Amphibien	<i>Xenopus laevis</i>	embryonale Veränderungen	96	h	EC50	>	100					2	Richards <i>et al.</i> 2006
Mollusca	<i>Elliptio complanata</i>	Esterase Aktivität	24	h	LOEC	=	0.59	n	S	k.A.		C3	Gagné <i>et al.</i> 2006
Fische	<i>Cyprinus carpio</i>	Mortalität	24	h	LC50	=	<u>59.70</u>	n	S	> 99 %		R2/C1	Malarvizhi <i>et al.</i> 2012
Fische	<i>Danio rerio</i>	Mortalität	72	h	NOEC	>	0.01	n	S	k.A.		R4/C1	Galus <i>et al.</i> 2013
Fische	<i>Danio rerio</i>	Entwicklungsstörungen	72	h	NOEC	>	0.01	n	S	k.A.		R4/C1	Galus <i>et al.</i> 2013
Fische	<i>Danio rerio</i>	Herzschlag	48	h	EC50	=	180	n	S	k.A.		R4/C1	Kehrer 2008
Fische	<i>Danio rerio</i>	Blutzirkulation	48	h	EC50	=	136	n	S	k.A.		R4/C1	Kehrer 2008
Fische	<i>Danio rerio</i>	Embryo-Mortalität	48	h	EC 50	>	100					3	Liebig 2005
Fische	<i>Danio rerio</i>	Embryo-Teratogenese	48	h	EC 50	>	100					3	Liebig 2005
Fische	<i>Danio rerio</i>	akute Fischtoxizität	96	h	LC 50	=	<u>35.4</u>					2 ^b	Liebig 2005
Fische	<i>Danio rerio</i>	Embryo-Mortalität	96	h	LC 50	=	124					4	Pfluger <i>et al.</i> 2000
Fische	<i>Danio rerio</i>	Embryo-Teratogenese	48	h	EC 50	=	83					2 ^b	Pfluger <i>et al.</i> 2000
Fische	<i>Danio rerio</i>	Mortalität	96	h	LC50	=	105	n	S	k.A.		R3/C1	Pruvot <i>et al.</i> 2012
Fische	<i>Danio rerio</i>	Morphologieeffekte	96	h	EC50	>	106	n	S	k.A.		R3/C1	Pruvot <i>et al.</i> 2012
Fische	<i>Danio rerio</i>	Herzschlag	96	h	NOEC	<	83	n	S	k.A.		R3/C1	Pruvot <i>et al.</i> 2012
Fische	<i>Danio rerio</i>	Fortbewegung	96	h	NOEC	=	83	n	S	k.A.		R3/C1	Pruvot <i>et al.</i> 2012
Fische	<i>Danio rerio</i>	Mortalität, Wachstum, Entwicklung	72	h	EC50	=	86.5	ana	S	p.a.		R2/C1	van den Brandhof and Montforts (2010)
Fische	<i>Danio rerio</i>	Mortalität, Wachstum, Entwicklung	72	h	NOEC	=	61.2	ana	S	p.a.		R2/C1	van den Brandhof and Montforts (2010)
Fische	<i>Danio rerio</i>	Teratogene Effekte	72	h	NOEC	=	7.4	n	S	k.A.		R2/C1	Weigt <i>et al.</i> 2011
Fische	<i>Danio rerio</i>	Teratogene Effekte	72	h	EC50	=	52.5	n	S	k.A.		R2/C1	Weigt <i>et al.</i> 2011

Sammel-bezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (mg/L)	Chem. Analyse	Testsystem	Reinheit	Bemerkungen	Validität	Referenz
Fische	<i>Danio rerio</i>	Mortalität	72	h	LC50	>	118	n	S	k.A.		R2/C1	Weigt <i>et al.</i> 2011
Fische	<i>Lepomis gibbosus</i>	GST Aktivität	96	h	NOEC		0.125	n	R	k.A.	OECD 203	C3	Brandao <i>et al.</i> 2013
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Mortalität	96	h	LC50	=	<u>19.9</u>	ana	R		OECD 203	R2/C1	Li <i>et al.</i> 2011
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	akute Fischtoxizität	48	h	LC 50	=	35.4					2 ^b	Kim <i>et al.</i> 2007
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	akute Fischtoxizität	96	h	LC 50	=	<u>35.4</u>					2 ^b	Kim <i>et al.</i> 2007
Fische	<i>Salmo salar</i>	Transkriptom Expression	5	d	NOEC	≤	7.85	ana	F	k.A.		C3	Hampel <i>et al.</i> 2014
Akute Daten - marin													
Bakterien	<i>Allivibrio fischeri</i> (<i>Vibrio fischeri</i>)	Lumineszenzinhibition	5	min	EC50	=	87.4	n	S			R2/C1	Jos <i>et al.</i> 2003
Bakterien	<i>Allivibrio fischeri</i> (<i>Vibrio fischeri</i>)	Lumineszenzinhibition	15	min	EC50	=	<u>78.4</u>	n	S			R2/C1	Jos <i>et al.</i> 2003
Bakterien	<i>Allivibrio fischeri</i> (<i>Vibrio fischeri</i>)	Lumineszenzinhibition	60	min	EC50	=	64.3	n	S			R2/C1	Jos <i>et al.</i> 2003
Bakterien	<i>Allivibrio fischeri</i> (<i>Vibrio fischeri</i>)	Lumineszenzinhibition	5 - 30	min	NOEC	=	5.59	ana	S	99 %	ISO 11348-3 (1998)	R2/C1	Donner <i>et al.</i> 2013
Bakterien	<i>Allivibrio fischeri</i> (<i>Vibrio fischeri</i>)	Lumineszenzinhibition	5 - 30	min	LOEC	=	8.16	ana	S	99 %	ISO 11348-3 (1998)	R2/C1	Donner <i>et al.</i> 2013
Bakterien	<i>Allivibrio fischeri</i> (<i>Vibrio fischeri</i>)	Lumineszenzinhibition	30	min	EC50	>	81					3	Ferrari <i>et al.</i> 2003
Bakterien	<i>Allivibrio fischeri</i> (<i>Vibrio fischeri</i>)	Lumineszenzinhibition	5	min	EC50	=	52.2					2 ^b	Kim <i>et al.</i> 2007
Bakterien	<i>Allivibrio fischeri</i> (<i>Vibrio fischeri</i>)	Lumineszenzinhibition	15	min	EC50	=	<u>52.2</u>					2 ^b	Kim <i>et al.</i> 2007
Algen	<i>Dunaliella tertiolecta</i>	Zelldichte	96	h	EC50	>	80	n	S			R4/C1	DeLorenzo und Fleming 2008
Algen	<i>Dunaliella tertiolecta</i>	Wachstum	24	h	EC50	=	53.2	n	S	k.A.	OECD 201	R2/C1	Tsiaka <i>et al.</i> 2013
Algen	<i>Dunaliella tertiolecta</i>	Wachstum	96	h	EC50	=	<u>295.6</u>	n	S	k.A.	OECD 201	R4	Tsiaka <i>et al.</i> 2013
Algen	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	Wachstum	72	h	EC50	=	<u>62.5</u>	ana	S	> 90 %		R2/C1	Claessens <i>et al.</i> 2013
Algen	<i>Skeletonema marinoi</i>	Wachstumsrate	72	h	EC50	>	100	n	S	p.a.	NF EN ISO 10253 (2006)	R3/C1	Minguez <i>et al.</i> 2014
Rädertierchen	<i>Brachionus koreanus</i>	Mortalität	24	h	LC50	=	138.6	n	S	> 99 %		R4/C1	Rhee <i>et al.</i> 2012
Rädertierchen	<i>Brachionus koreanus</i>	Mortalität	24	h	NOEC	=	81.5	n	S	> 99 %		R4/C1	Rhee <i>et al.</i> 2012
Krebstiere	<i>Artemia salina</i>	Wachstum	48	h	EC50	>	100	n	S	p.a.	Höchstwahrscheinlich nach modifiziertem Daphnia Protokoll: NF EN ISO 6341 (1996)	R3/C1	Minguez <i>et al.</i> 2014
Mollusca	<i>Scrobicularia plana</i>	Mortalität	96	h	NOEC	>	0.003	n	S	k.A.	pH 7.8	R4/C3	Freitas <i>et al.</i> 2015
Mollusca	<i>Mytilus galloprovincialis</i>	Hämozyten Zellmortalität	1	h	LOEC	=	0.00001	n	S	k.A.	Neutral Red Uptake (NR) Test	R2/C3	Tsiaka <i>et al.</i> 2013

Sammel- bezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (mg/L)	Chem. Analyse	Testsystem	Reinheit	Bemerkungen	Validität	Referenz
Limnische subchronische und chronische Daten													
Blualgen	<i>Synechococcus leopoldensis</i>	Wachstum	96	h	NOEC	=	<u>17.5</u>					2 ^b	Ferrari <i>et al.</i> 2004
Algen	<i>Ankistrodesmus braunii</i>	Wachstum	96	h	NOEC	>	20	ana	S	k.A.		R2/C1	Andreozzi <i>et al.</i> 2002
Algen	<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	Zellvermehrung	96	h	NOEC	=	<u>0.5</u>	n	S	> 99 %	Werte auch für t = 24, 48, 72, 144 h	3	Zhang <i>et al.</i> 2012
Algen	<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	Chlorophyll a Gehalt	96	h	NOEC	=	1	n	S	> 99 %	Werte auch für t = 24, 48, 72, 144 h	3	Zhang <i>et al.</i> 2012
Algen	<i>Chlorella vulgaris</i>	Wachstumsrate	48	h	NOEC	=	<u>11.8</u>	n	S			R2/C1	Jos <i>et al.</i> 2003
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstum	k. A.	h	EC 10	=	27					3	Cleuvers 2002
Algen	<i>Neochloris pseudoalveolaris</i>	Wachstum			NOEC	=	0.01	n	S	p.a.		R4/C2	Haase <i>et al.</i> 2015
Algen	<i>Scenedesmus obliquus</i>	Zellvermehrung	96	h	NOEC	=	<u>0.5</u>	n	S	> 99 %	Werte auch für t = 24, 48, 72, 144 h	3	Zhang <i>et al.</i> 2012
Algen	<i>Scenedesmus obliquus</i>	Chlorophyll a Gehalt	96	h	NOEC	=	1	n	S	> 99 %	Werte auch für t = 24, 48, 72, 144 h	3	Zhang <i>et al.</i> 2012
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Wachstum	96	h	NOEC	>	20	ana	S	k.A.		R2/C1	Andreozzi <i>et al.</i> 2002
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Wachstum	48	h	NOEC	=	27.4	ana	S	99 %	ISO 8692 (2004)	R2/C1	Donner <i>et al.</i> 2013
Algen	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Wachstum	48	h	LOEC	=	40	ana	S	99 %	ISO 8692 (2004)	R2/C1	Donner <i>et al.</i> 2013
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Wachstum	96	h	NOEC		<u>0.521</u>					4	Harada <i>et al.</i> 2008
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Wachstum	96	h	NOEC	>	100	n	S	> 99 %		2 ^b	Ferrari <i>et al.</i> 2003
Kieselalgen	<i>Cyclotella meneghiniana</i>	Wachstum	96	h	NOEC	=	<u>10</u>					2 ^b	Ferrari <i>et al.</i> 2004
Rädertierchen	<i>Brachionus calyciflorus</i>	Reproduktion	48	h	NOEC	=	<u>0.377</u>					2 ^b	Ferrari <i>et al.</i> 2003, Ferrari <i>et al.</i> 2004
Süßwasserpolyyp	<i>Hydra attenuata</i>	Morphologische Veränderungen	96	h	LOEC	=	5	n	S			2 ^b	Quinn <i>et al.</i> 2008
Süßwasserpolyyp	<i>Hydra attenuata</i>	Morphologische Veränderungen	96	h	NOEC	=	<u>1</u>	n	S			2 ^b	Quinn <i>et al.</i> 2008
Krebstiere	<i>Atyaephyra desmarestii</i>	Atmung, Nahrungsaufnahme	7	d	NOEC	>	0.0138	ana			US EPA Penaeid Acute Toxicity Test (OPPTS 850.1045)	R4/C1	Nieto <i>et al.</i> 2013
Krebstiere	<i>Atyaephyra desmarestii</i>	Osmoregulatorische Kapazität	7	d	NOEC	>	0.0099	ana			US EPA Penaeid Acute Toxicity Test (OPPTS 850.1045)	R4/C1	Nieto <i>et al.</i> 2013
Krebstiere	<i>Ceriodaphna dubia</i>	Reproduktion	7	d	NOEC	=	<u>0.025</u>	n	R	> 99 %	AFNOR T90-376 (2000)	2 ^b	Ferrari <i>et al.</i> 2003, Ferrari <i>et al.</i> 2004
Krebstiere	<i>Ceriodaphna dubia</i>	Reproduktion	7	d	LOEC	=	0.1					2 ^b	Ferrari 2003
Krebstiere	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Reproduktion	7	d	EC10	=	24	n-ana	R	> 99 %		R2/C1	Springborn Smithers 2006

Sammel-bezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (mg/L)	Chem. Analyse	Testsystem	Reinheit	Bemerkungen	Validität	Referenz
Krebstiere	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Reproduktion	7	d	NOEC	=	17	n-ana	R	> 99 %			
Krebstiere	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Reproduktion	7	d	NOEC	=	0.197	n-ana	S	> 99 %	USEPA (2002a), NOEC basiert auf nominaler Konzentration	R2/C1	Lamichhane et al. 2013
Krebstiere	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Reproduktion	14	d	NOEC	=	<u>0.104</u>	n-ana	S	> 99 %	USEPA (2002a), NOEC basiert auf nominaler Konzentration	R2/C1	Lamichhane et al. 2013
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Mortalität	21	d	NOEC	=	4					2 ^b	Liebig 2005
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion	21	d	NOEC	=	0.4	ana	R			2 ^b	Liebig 2005
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Wachstum	21	d	NOEC	=	0.4	ana	R			2 ^b	Liebig 2005
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Mortalität	21	d	LOEC	=	12.6					2 ^b	Liebig 2005
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion	21	d	LOEC	=	1.26					2 ^b	Liebig 2005
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Wachstum	21	d	LOEC	=	1.26					2 ^b	Liebig 2005
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion	21	d	EC 50	=	6.6					2 ^b	Liebig 2005
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Mortalität	21	d	EC 50	=	9.4					2 ^b	Liebig 2005
Krebstiere	<i>Daphnia pulex</i>	Reproduktion	14	d	NOEC	=	<u>0.1</u>		R			R2/C1	Lürling et al. 2006
Krebstiere	<i>Daphnia pulex</i>	Reproduktion	14	d	LOEC	=	0.2		R		Populationswachstumsrate, Alter bei erster Reproduktion	R2/C1	Lürling et al. 2006
Krebstiere	<i>Hyalella azteca</i>	Mortalität	10	d	LC50	=	9.9	ana	R	> 99 %	USEPA (2000)	R2/C2	Dussault et al. 2008
Krebstiere	<i>Hyalella azteca</i>	Mortalität	10	d	LC10	=	<u>0.6</u>	ana	R	> 99 %	USEPA (2000)	R2/C2	Dussault et al. 2008
Amphibien	<i>Limnodynastes peronii</i>	Kopf-Rumpf Länge	21	d	NOEC	≥	0.1	n	S	p.a.		R3/C1	Melvin et al. 2014
Mollusca	<i>Potamopyrgus antipodarum</i>	Reproduktion	28	d	NOEC	>	240					3	Nentwig et al. 2004
Mollusca	<i>Potamopyrgus antipodarum</i>	Reproduktion	28	d	NOEC	≥	0.250		R	> 99 %		R2/C1	Oetken et al. 2005
Fische	<i>Danio rerio</i>	(ELS)	10	d	NOEC	=	<u>25</u>		F	> 99 %	ISO 12890 (1999)	2 ^b	Ferrari et al. 2003
Fische	<i>Danio rerio</i>	(ELS)	10	d	LOEC	=	50		F	> 99 %	ISO 12890 (1999)	2 ^b	Ferrari et al. 2003
Fische	<i>Danio rerio</i>	Embryo Erzeugung	42 o. 46	d	NOEC	≥	0.01	n-ana	R	k.A.		R4/C1	Galus et al. 2013
Fische	<i>Danio rerio</i>	Überleben, Schlupferfolg, Entwicklungsstörungen	42 o. 46	d	NOEC	≥	0.01	n-ana	R	k.A.		R4/C1	Galus et al. 2013
Fische	<i>Danio rerio</i>	Züchterfolg der Nachkommen	28	d	NOEC	<	0.01	n	R	k.A.		R4/C1	Galus et al. 2013
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Nahrungsaufnahmezeit	9	d	NOEC	<	6.15	n	R	> 97 %		R2/C2	Nassef et al. 2010
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Schwimmgeschwindigkeit	9	d	NOEC	<	6.15	n	R	> 97 %		R2/C2	Nassef et al. 2010

Sammel-bezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (mg/L)	Chem. Analyse	Testsystem	Reinheit	Bemerkungen	Validität	Referenz
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	Embryo-Larval-Toxizität (ELS)	28	d	NOEC	≥	0.862	ana	R		OECD 210	2. Error! Bookmark not defined.	Overturf <i>et al.</i> 2012
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	Schwimmdistanz, Anzahl Drehungen	14	d	NOEC	<	0.1	n	R	k.A.		R2/C3	Thomas <i>et al.</i> 2012
Insekten	<i>Chironomus tentans</i>	Wachstum	10	d	LC50	=	9.5	ana	R	> 99 %	USEPA (2000)	R2/C3	Dussault <i>et al.</i> 2008
Insekten	<i>Chironomus tentans</i>	Wachstum	10	d	LC10	=	2.6	ana	R	> 99 %	USEPA (2000)	R2/C3	Dussault <i>et al.</i> 2008
Insekten	<i>Stenonema sp.</i>	Fortbewegung	9	d	LOEC	=	0.002	n	R	k.A.		R4/C2	Jarvis <i>et al.</i> 2014a
Insekten	<i>Stenonema sp.</i>	Mortalität	9	d	NOEC	≥	0.002	n	R	k.A.		R4/C2	Jarvis <i>et al.</i> 2014a
Spezifische Endpunkte													
Fische	<i>Danio rerio</i>	Gonaden-Histopathologie	42 o. 46	d	NOEC	<	0.0005	n-ana	R	k.A.		R4/C2	Galus <i>et al.</i> 2013
Fische	<i>Danio rerio</i>	Leber-Histopathologie	42 o. 46	d	NOEC	≥	0.01	n-ana	R	k.A.		R4/C4	Galus <i>et al.</i> 2013
Fische	<i>Danio rerio</i>	Nieren-Histopathologie	42 o. 46	d	NOEC	<	0.0005	n-ana	R	k.A.		R4/C4	Galus <i>et al.</i> 2013
Fische	<i>Cyprinus carpio</i>	Ultrastrukturelle Veränderungen der Niere	28	d	LOEC	=	0.001					k.A.	Tribskorn <i>et al.</i> 2007
Fische	<i>Cyprinus carpio</i>	Plasma Enzyme (AP, GOT, gamma-GT)	28	d	LOEC	=	0.001					k.A.	Schwaiger <i>et al.</i> 2004
subchronische und chronische Daten - marin													
Algen	<i>Dunaliella tertiolecta</i>	Wachstum	24	h	NOEC	=	1	n	S	k.A.	OECD 201	R3/C1	Tsiaka <i>et al.</i> 2013
Algen	<i>Dunaliella tertiolecta</i>	Wachstum	96	h	NOEC	=	<u>10</u>	n	S	k.A.	OECD 201	R3/C1	Tsiaka <i>et al.</i> 2013
Algen	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	Wachstum	72	h	EC10	=	<u>42.2</u>	ana	S	> 90%		R2/C1	Claessens <i>et al.</i> 2013
Rädertierchen	<i>Brachionus koreanus</i>	Wachstum	10	d	NOEC	≥	0.1	n	S	> 99 %		R3/C1	Rhee <i>et al.</i> 2012
Krebstiere	<i>Carcinus maenas</i>	DBF Aktivität in Kiemen und Hepatopankreas Gewebe	28	d	NOEC	=	0.001	n	R	k.A.	Auch in EROD, GST und GPX	C3	Aguirre-Martinez <i>et al.</i> 2013c
Krebstiere	<i>Carcinus maenas</i>	lysosomale Stabilität	28	d	EC50	=	0.00031 6	n	R	k.A.	neutral red retention time (NRRT)	C3	Aguirre-Martinez <i>et al.</i> 2013b
Krebstiere	<i>Echinogammarus marinus</i>	Mortalität, Phototaxis, Geotaxis	21	d	NOEC	>	0.01	n	S	k.A.		R4/C2	Guler <i>et al.</i> 2010
Mollusca	<i>Ruditapes philippinarum</i>	lysosomale Stabilität	35	d	LOEC	=	0.0001	n	R	k.A.	neutral red retention time (NRRT)	C3	Aguirre-Martinez <i>et al.</i> 2013a
Mollusca	<i>Ruditapes philippinarum</i>	lysosomale Stabilität	35	d	EC50	=	0.00032	n	R	k.A.	neutral red retention time (NRRT)	C3	Aguirre-Martinez <i>et al.</i> 2013a
Bioakkumulation													
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Bioakkumulation nach Exposition 150 mg/L	24	h	BCF	=	2.2	ana			Nahrungskettentransfer	k.A.	Vernouillet <i>et al.</i> 2010
Insekten	<i>Notonecta glauca</i>	Bioakkumulation bei Exposition von 100±0.56 µg/L	48	h	BCF	=	0.24	ana				k.A.	Meredith-Williams <i>et al.</i> 2012

Sammel- bezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (mg/L)	Chem. Analyse	Testsystem	Reinheit	Bemerkungen	Validität	Referenz
Krebstiere	<i>Gammarus pulex</i>	Bioakkumulation bei Exposition von 142.68±2.38 µg/L	48	h	BCF	=	7.1	ana				k.A.	Meredith-Williams <i>et al.</i> 2012
Krebstiere	<i>Thamnocephalus platyurus</i>	Biakkumulation nach Exposition von kontaminierter Alge	24	h	BAF	=	12.6	ana			Nahrungskettentransfer	k.A.	Vernouillet <i>et al.</i> 2010
Mollusca	<i>Mytilus galloprovincialis</i>	Bioakkumulation nach Exposition von 10 µg/L	7	d	BCF	=	3.9	n			Marine Muschel	k.A.	Boillot <i>et al.</i> 2015
Fische	<i>Cyprinus carpio</i>	Bioakkumulation nach Exposition Leber 1 µg/L	28	d	BCF	=	12					k. A.	Schwaiger <i>et al.</i> 2004
Fische	<i>Cyprinus carpio</i>	Bioakkumulation nach Exposition Muskel 1 µg/L	28	d	BCF	=	4					k. A.	Schwaiger <i>et al.</i> 2004
Fische	<i>Cyprinus carpio</i>	Bioakkumulation nach Exposition Niere 5 µg/L	28	d	BCF	=	4					k. A.	Schwaiger <i>et al.</i> 2004
Fische	<i>Cyprinus carpio</i>	Bioakkumulation nach Exposition Kieme 5 µg/L	28	d	BCF	=	2					k. A.	Schwaiger <i>et al.</i> 2004
Fische	<i>Cyprinus carpio</i>	Bioakkumulation nach Exposition Gehirn 100 µg/L	28	d	BCF	=	3					k. A.	Schwaiger <i>et al.</i> 2004
Fische	<i>Jenynsia multidentata</i>	Biokonzentrationsfaktor nach Exposition Kieme 100 µg/L	48	h	BCF	=	5				L/kg	k.A.	Valdés <i>et al.</i> 2016
Fische	<i>Jenynsia multidentata</i>	Biokonzentrationsfaktor nach Exposition Gehirn 100 µg/L	48	h	BCF	=	5				L/kg	k.A.	Valdés <i>et al.</i> 2016
Fische	<i>Jenynsia multidentata</i>	Biokonzentrationsfaktor nach Exposition Leber 100 µg/L	48	h	BCF	=	9				L/kg	k.A.	Valdés <i>et al.</i> 2016
Fische	<i>Jenynsia multidentata</i>	Biokonzentrationsfaktor nach Exposition Darm 100 µg/L	48	h	BCF	=	9				L/kg	k.A.	Valdés <i>et al.</i> 2016
Fische	<i>Jenynsia multidentata</i>	Biokonzentrationsfaktor nach Exposition Muskel 100 µg/L	48	h	BCF	=	6				L/kg	k.A.	Valdés <i>et al.</i> 2016
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Biokonzentrationsfaktor nach Exposition Muskel 3.2 µg/L	7	d	BCF	=	0.10					k.A.	Togunde <i>et al.</i> 2012
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Biokonzentrationsfaktor nach Exposition Muskel 32 µg/L	7	d	BCF	=	0.07					k.A.	Togunde <i>et al.</i> 2012
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Biokonzentrationsfaktor nach Exposition Muskel 320 µg/L	7	d	BCF	=	0.16					k.A.	Togunde <i>et al.</i> 2012

4 Graphische Darstellung der Toxizitätsdaten

Abbildung 1 zeigt alle validen Kurzzeit- und Langzeiteffektwerte aus Tabelle 2 aufgeschlüsselt in Organismengruppen. Da nicht genügend marine Daten vorhanden sind um einen aussagekräftigen statistischen Vergleich zwischen marinen und limnischen Daten zu erzielen, können laut TGD for EQS die beiden Datensätze im Folgenden zusammengeführt betrachtet werden.

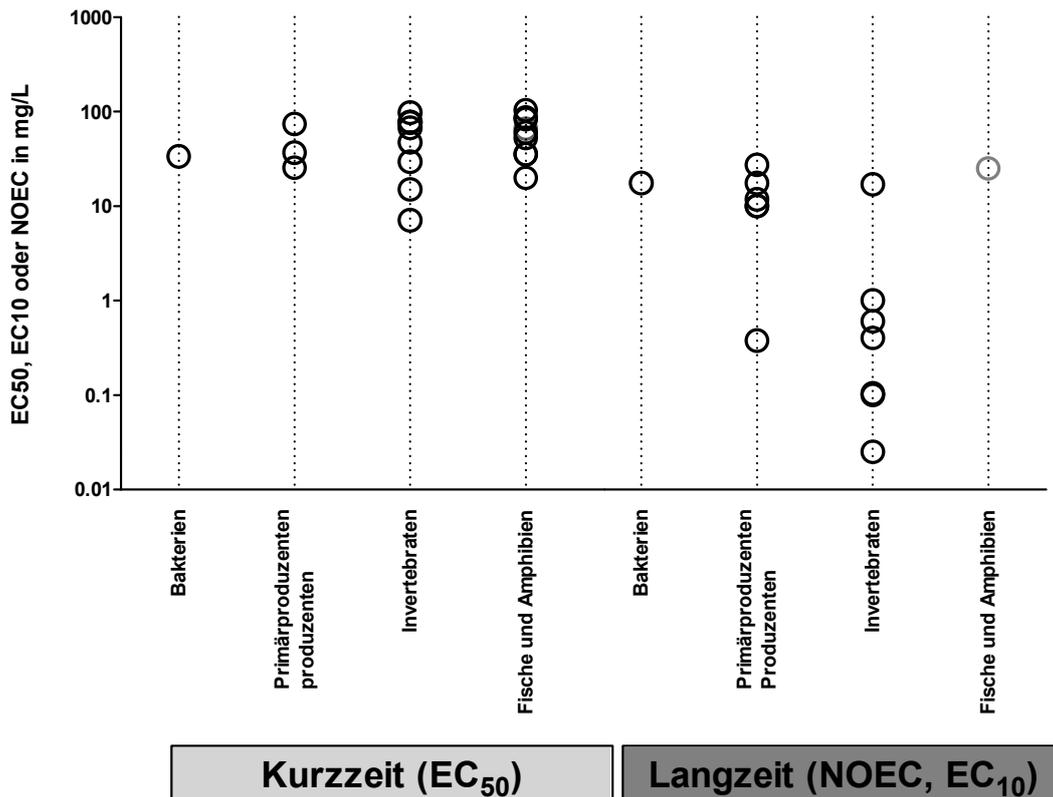


Abbildung 1: Limnische Kurzzeit und Langzeit-Effekt-daten von Carbamazepin für aquatische Organismen. Bei den Langzeit- und Kurzzeit-Tests mit Bakterien wurden nur Cyanobakterien und marine Bakterien berücksichtigt und die Organismengruppe der Fische beinhaltet auch Effektdaten von Amphibien.. Bei dieser graphischen Darstellung wurden auch 10 tägige Fischtests (siehe Tab. 2) bei den Langzeiteffektdaten angezeigt und in grau dargestellt, obwohl diese nicht als längerfristige Tests nach dem TGD for EQS zu bewerten sind.

Die Toxizitätsdaten bewegen sich über eine grosse Konzentrationsspanne hinweg zwischen 0.01 und 1000 mg/L. Die Langzeittoxizitätsdaten sind erwartungsgemäss empfindlicher als die Kurzzeittoxizitäten, wobei Invertebraten die sensitivsten Effekt-Endpunkte und damit niedrigere Toxizitätsdaten gegenüber den anderen betrachteten Organismengruppen aufzeigen. Auch wenn einige der Toxizitätsdaten nur auf nominalen Konzentrationen beruhen und nicht analytisch überprüft wurden, ist gemäss einer Halbwertszeit von 82 Tagen eine mehr als 80% ige Expositionskonzentration nach mehr als 27 Tagen gegeben. Daher können die hier gezeigten und nachfolgend diskutierten Studien auch als ausreichend belastbar angesehen werden.

5 Herleitung der EQS

Um chronische und akute Qualitätsziele herzuleiten, kann die Sicherheitsfaktormethode (AF-Methode) auf der Datenbasis 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 3 zeigt die kritischen Effektwerte aus längerfristigen Untersuchungen der Organismengruppen höhere Wasserpflanzen inklusive Cyanobakterien und Algen, Krebstiere sowie Fische.

Tabelle 3: Übersicht der kritischen Toxizitätswerte für Wasserorganismen aus längerfristigen Untersuchungen für Carbamazepin. Für die Gruppe der Fische konnte nur ein Testergebnis nach 10 tägiger Expositionsdauer angegeben werden, daher wurde dieser Wert in Klammern gesetzt.

Gruppe	Art	Wert	Konz. in mg/L	Literatur
Primärproduzenten	<i>Chlorella vulgaris</i>	NOEC	11.8	Jos <i>et al.</i> 2003
Krebstiere	<i>Daphnia pulex</i>	NOEC	0.1	Lürling <i>et al.</i> 2005
(Fische	<i>Danio rerio</i>	NOEC	25	Ferrari <i>et al.</i> 2003)
Sonstige	<i>Brachionius calyciflorus</i>	NOEC	0.377	Ferrari <i>et al.</i> 2003, Ferrari <i>et al.</i> 2004
	<i>Hydra attenuata</i>	NOEC	1	Quinn <i>et al.</i> 2008

Es liegen NOEC-Werte für die Organismengruppen der Algen, Kleinkrebse und Fische vor, allerdings beträgt die Testdauer im Fischtest nur 10 Tage. Die Mindesttestdauer für chronische Toxizitäten sollte für Fische bei 28 Tagen liegen, so ist es sehr wahrscheinlich, dass ein sensitiveres Testergebnis mit einem längerem Fischtest erreicht werden würde. Um diese Unsicherheit zu berücksichtigen wird ein AF-Faktor von 50 statt von 10 verwendet. Ebenfalls treten nach 28 tägiger Exposition Veränderungen der Plasmaenzyme und ultrastrukturelle Veränderungen der Niere in *Cyprinus carpio* bei 1 µg/L auf, jedoch handelt es sich nicht um akzeptierte Endpunkte nach dem TGD for EQS. Auch histopathologische Veränderungen in Gonaden, Leber und Niere mit NOEC-Werten von respektive < 0.5 µg/L, ≥ 10 µg/L und

< 0.5 µg/L wurden von Galus *et al.* 2013 berichtet, jedoch konnte keine Zuordnung der Validität stattfinden. Der empfindlichste belastbare Endpunkt liegt damit bei der *Daphnia pulex* mit einem NOEC von von 100 µg/L. Da nur für 2 trophische Ebenen belastbare Langzeittestergebnisse vorliegen, ergibt sich nach der AF-Methode ein Langzeit-Qualitätskriterium von:

$$\text{AA-EQS (AF)} = 100 \mu\text{g/L} / 50 = 2 \mu\text{g/L}$$

6.1 AA-EQS mit SSD-Methode

Die sensitivsten und relevantesten Langzeiteffektkonzentrationen des Carbamezepins, welche der Übersichtlichkeit halber in Tabelle 4 zusammengefasst wurden.

Tabelle 4: Langzeiteffektdaten für SSD-Verteilung

Nummer	Gruppe	Art	Dauer	Wert	Konz. in mg/L	Literatur
1	Blualgen	<i>Synechococcus leopolensis</i>	96 h	NOEC	17.5	Ferrari <i>et al.</i> 2004
2	Algen	<i>Chlorella vulgaris</i>	48 h	NOEC	11.8	Jos <i>et al.</i> 2003
3	Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	48 h	NOEC	27.4	Donner <i>et al.</i> 2013
4	Kieselalgen	<i>Cyclotella meneghiniana</i>	96 h	NOEC	10	Ferrari <i>et al.</i> 2004
5	Rädertierchen	<i>Brachionus calyciflorus</i>	48 h	NOEC	0.377	Ferrari <i>et al.</i> 2003
6	Süßwasserpolyp	<i>Hydra attenuata</i>	96 h	NOEC	1	Quinn <i>et al.</i> 2008
7	Krebstiere	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	7 d	NOEC	0.025	Ferrari <i>et al.</i> 2003
8	Krebstiere	<i>Daphnia pulex</i>	14 d	NOEC	0.1	Lüring <i>et al.</i> 2006
9	Krebstiere	<i>Hyalella azteca</i>	10 d	EC10	2.4	Dussault <i>et al.</i> 2008
10	Marine Algen	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	72 h	EC10	42.2	Claessens <i>et al.</i> 2013

Die taxonomischen Gruppen der Fische und der höheren Pflanzen sind nicht im dargestellten SSD-Langzeiteffektdatensatz vertreten. Langzeitdaten für Bakterien sind nur in Form von Effektdate von Blualgen vorhanden. Der NOEC-Wert für die Fische erfüllt nicht die Mindesttestdauer für chronische Toxizitäten und für die höheren Pflanzen steht nur ein EC50-Wert für Wasserpflanzen zur Verfügung. Des Weiteren liegt eine Fisch-Studie vor, die eine Indikation für reprotoxikologische und histopathologische Effekte gibt, die aber zum vorliegenden Zeitpunkt nicht für eine SSD-Methode verwendet werden kann. Damit liegen nicht genügend valide und belastbare Daten vor, um die Mindestanforderung von Effektdate von 8 taxonomischen Gruppen zu erfüllen und einen robusten AA-EQS mittels SSD-Methode herzuleiten. Deshalb wird für Carbamazepin vorgeschlagen, die AF-Methode der SSD-Methode vorzuziehen, um eine mögliche Unterschätzung des Risikos zu verhindern.

6.1 AA-EQS aus Mikro-/Mesokosmosstudien

Es liegt eine limnische Mesokosmosstudie vor, in welcher die Toxizität von Carbamazepin unter umweltrelevanten Konzentrationen von 200 und 2000 ng/L über einen Expositionszeitraum von 31 Tagen untersucht wurde (Jarvis *et al.* 2014b). Das untersuchte Ökosystem setzte sich aus vier limnischen Gastropoden (*Elimia*, *Physa*, *Lymnaea* and *Helisoma*), Zooplankton, Fadenalgen und Phytoplankton zusammen. Die Studie zeigt einen soliden Versuchsaufbau und erfüllt alle Validitätskriterien bis auf die Herkunft der Organismen, welche aus lokalen Süßgewässern stammten. Dies könnte einen Einfluss auf das Resultat der Studie gehabt haben, jedoch sollte dieser aufgrund einer 27 tägigen Akklimatisierungsperiode vor der Carbamazepin-Exposition gering sein.

Eindeutige Veränderungen in der Artenzusammensetzung wurden bei 2 µg/L beobachtet, jedoch gibt es bereits Hinweise, dass Veränderungen schon bei 0.2 µg/L auftreten. Eine signifikante Abweichung zur Kontrolle ist in der Biomasse von *Elimia* bei 2 µg/L sowie in der Anzahl von *Daphnia pulex* bei 0.2 µg/L zu beobachten, jedoch ist bei letzterem keine Dosis-Wirkungsbeziehung vorhanden. Auch bei *Ceriodaphnia* ist ein Rückgang der Spezies zu sehen, dieser ist aber nicht signifikant. Des Weiteren konnte eine Veränderung der Zooplanktongemeinschaft in Richtung einer *Copepoda* Dominanz beobachtet werden. Da in der Mesokosmosstudie von Jarvis *et al.* (2014b) kein belastbarer NOEC Wert bestimmt werden konnte, ist eine Ableitung des AA-EQS anhand von Mesokosmosstudien nicht möglich.

Die Konzentration von 2 µg/L, bei der eindeutige Veränderungen der Artenzusammensetzung auftraten, liegt jedoch unterhalb des empfindlichsten belastbaren chronischen Endpunkts der AF-Methode. Deshalb wird vorgeschlagen den Assessmentfaktor von 50 bei der Herleitung des EQS mittels AF-Methode beizubehalten und nicht weiter zu reduzieren.

7 Akute Toxizität

7.1 MAC-EQS Herleitung mit AF-Methode

Tabelle 5 zeigt die kritischen akuten Effektwerte der Organismengruppen höhere Wasserpflanzen inklusive Cyanobakterien und Algen, Krebstiere, Fische und sonstige Organismen. Die Gefährlichkeitsklassifizierung der akuten aquatischen Toxizität von Carbamazepin erfolgt anschliessend in Tabelle 6.

Tabelle 5: Übersicht der kritischen akuten Toxizitätswerte für Wasserorganismen für Carbamazepin.

Gruppe	Art	Wert	Konz. in mg/L	Literatur
Primärproduzenten	<i>Lemna minor</i>	EC50	25.5	Cleuvers 2003
Krebstiere	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	EC50	geometrischer Mittelwert: $(7.07 \times 77.7)^{1/2} = 23.44$	Lamichhane <i>et al.</i> 2013, Ferrari <i>et al.</i> 2003,
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	LC50	19.9	Li <i>et al.</i> 2011
Sonstige	<i>Hydra attenuata</i>	EC50	29.4	Quinn <i>et al.</i> 2008
	<i>Limnodynastes peronii</i>	EC50	65.7	Melvin <i>et al.</i> 2014
	<i>Vibrio Vischeri</i>	EC50	geometrischer Mittelwert: $(78.4 \times 52.2)^{1/2} = 64.0$	Jos <i>et al.</i> 2003, Kim <i>et al.</i> 2007

Tabelle 6: Gefährlichkeitsklassifizierung der akuten aquatischen Toxizität von Carbamazepin anhand der niedrigsten gemessenen EC50-Werte (UN 2015)

Risikoklasse	Niedrigster EC50-Wert	Erreichter Wert
Nicht eingestuft	> 100mg/L	
3	10 mg/L – 100 mg/L	x
2	1 mg/L – 10 mg/L	
1	< 1mg/L	

Es liegen EC50-Werte für die Organismengruppen der Algen, Kleinkrebse, Fische vor. Der niedrigste Toxizitätswert wurde bei *Ceriodaphnia dubia* mit 7.07 mg/L gemessen, doch liegen abweichende Toxizitätswerte vor. In diesem Fall schlägt das TGD for EQS den geometrischen Mittelwert für den gleichen Endpunkt der Spezies vor, welches ein robustes Verfahren darstellt. Der geometrische Mittelwert berechnet aus allen validen Studien mit einer Expositionsdauer von 48 h für *Ceriodaphnia dubia* liegt bei 23.44 mg/L. Der nächst niedrigere Toxizitätswert liegt bei der Gruppe der Fische mit *Oncorhynchus mykiss* und 19.9 mg/L, gefolgt von den Algen mit *Lemna minor* und 25.5 mg/L. Allerdings liegen sämtliche verfügbaren Kurzzeittoxizitätswerte relativ nah beieinander (siehe Abb. 1 und Tab. 2), so dass die

Standardabweichung der logarithmierten EC50-Werte kleiner als 0.5 ist und nach dem TGD for EQS ein Assessmentfaktor von 10 angewendet werden kann. Daraus resultiert ein Kurzzeit-Qualitätskriterium von:

$$\text{MAC-EQS} = 19.9 \text{ mg/L} / 10 = 1.99 \text{ mg/L} \approx 2.0 \text{ mg/L}$$

7.2 MAC-EQS mit SSD Methode

Abbildung zeigt die Speziessensitivitätsverteilung für Carbamazepin basierend auf den sensitivsten und relevantesten Kurzzeiteffektkonzentrationen einer Art, welche der Übersichtlichkeit halber in Tabelle 7 zusammengefasst wurden.

Tabelle 7: Limnische Kurzzeiteffektdata für SSD-Verteilung

Nummer	Gruppe	Art	Dauer	Wert	Konz. in mg/L	Literatur
1	Blualgen	<i>Synechococcus leopolensis</i>	96 h	EC50	33.6	Ferrari <i>et al.</i> 2004
2	Algen	<i>Chlorella vulgaris</i>	48 h	EC50	36.6	Jos <i>et al.</i> 2003
3	Algen	<i>Desmodemus subspicatus</i>	72 h	EC50	74.0	Cleuvers 2003
4	Wasserpflanzen	<i>Lemna minor</i>	7 d	EC50	25.5	Cleuvers 2003
5	Süßwasserpolyp	<i>Hydra attenuata</i>	96 h	LC50	29.4	Quinn <i>et al.</i> 2008
6	Krebstiere	<i>Atyaephyra desmarestii</i>	96 h	LC50	66.4	Nieto <i>et al.</i> 2016
7	Krebstiere	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	48 h	EC50	77.7	Ferrari <i>et al.</i> 2003
8	Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	48 h	EC50	Geometrischer Mittelwert: 34.78	Lamichhane <i>et al.</i> 2013, Pfluger <i>et al.</i> 2000, Jos <i>et al.</i> 2003
9	Amphibien	<i>Limnodynastes peronii</i>	96 h	EC50	65.7	Melvin <i>et al.</i> 2014
10	Amphibien	<i>Xenopus laevis</i>	96 h	EC50	103.3	Pfluger <i>et al.</i> 2000
11	Fische	<i>Cyprinus carpio</i>	24 h	LC50	59.7	Malarvizhi <i>et al.</i> 2012
12	Fische	<i>Danio rerio</i>	96 h	LC50	35.4	Liebig <i>et al.</i> 2005
13	Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	96 h	LC50	19.9	Li <i>et al.</i> 2011
14	Fische	<i>Oryzias latipes</i>	96 h	LC50	35.4	Kim <i>et al.</i> 2007
15	Insekten	<i>Chironomus tentans</i>	10 d	LC50	47.3	Dussault <i>et al.</i> 2008

Im Kurzzeiteffekt Datensatz sind die wichtigsten taxonomischen Gruppen vorhanden. Die Mindestanforderung von Effektdaten von 8 essentiellen taxonomischen Gruppen kann damit erfüllt werden. Daraus resultiert ein Kurzzeit-Qualitätskriterium von:

$$\text{MAC-EQS (SSD)} = \text{HC}_5 / \text{AF} = 20.33 \text{ mg/L} / 10 = 2.033 \text{ mg/L} \approx 2 \text{ mg/L}$$

Da es sich bei der Speziessensitivitätsverteilung um eine robustere Methode im Vergleich zur AF-Methode handelt, wird für die Herleitung des MAC-EQS von Carbamazepin vorgeschlagen, die SSD-Methode der AF-Methode vorzuziehen.

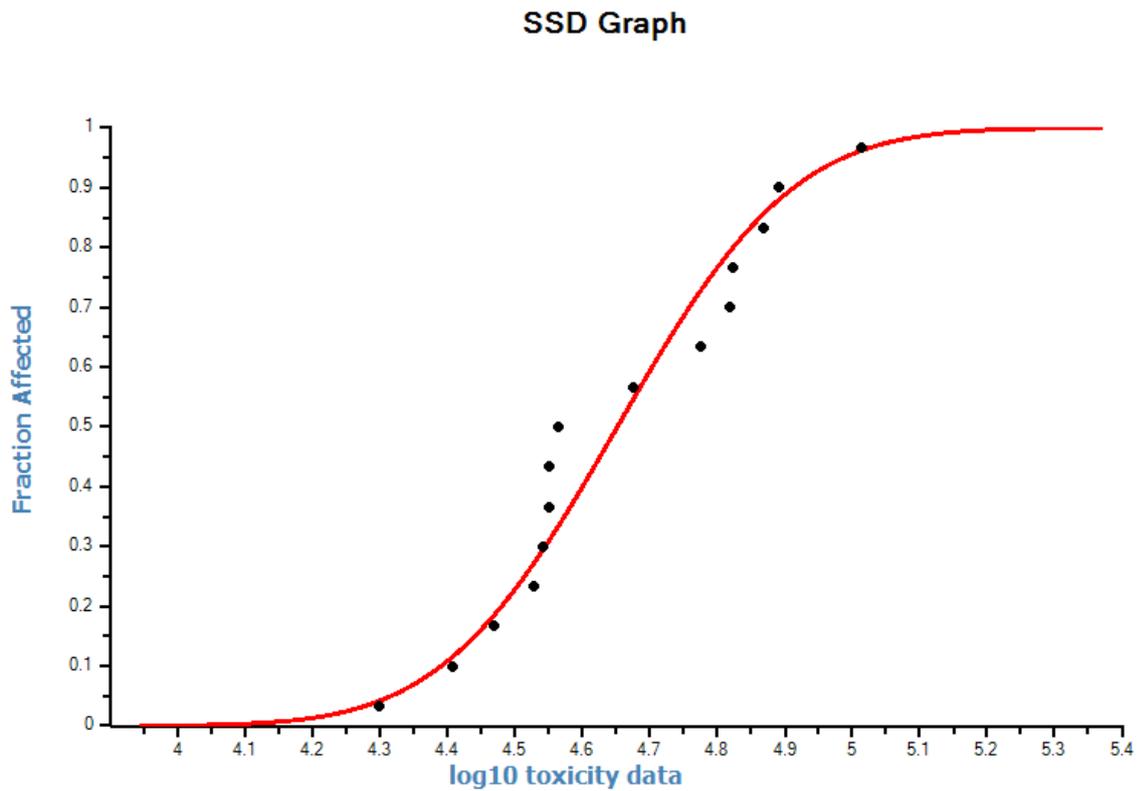


Abbildung 2: Speziessensitivitätsverteilung basierend auf dem Kurzzeiteffekt Datensatz von Carbamazepin. Der HC5-50 liegt bei 20.33 mg/L. Die Daten liegen normalverteilt vor.

7.3 MAC-EQS aus Mikro-/Mesokosmosstudien

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

8 Bioakkumulationsabschätzung für eine Bewertung des sekundären Intoxikationsrisikos

Der log Kow von 2.45 liegt unter 3 und es liegen keine Bioakkumulationsstudien oberhalb eines Bioakkumulationsfaktors von 100 (siehe Tab. 2) oder besondere Hinweise für Säugertoxizität vor. Damit ist eine Bioakkumulationsabschätzung nicht relevant. Carbamazepin besitzt im Gegensatz zu Diclofenac ein relativ geringes Bioakkumulationspotential (Schwaiger *et al.* 2004). Auch Mischungsexpositionen von Carbamazepin mit anderen Microverunreinigungen weisen auf ein relativ geringes Bioakkumulationspotential von Carbamazepin (BCF von 0.52 im Muskel und 4.16 im Fettgewebe) von *Oncorhynchus mykiss* nach 8 tägiger Exposition hin (Zhang *et al.* 2010). Togunde *et al.* 2012 berichteten BCF von 0.06 – 0.26 in Galle und von 0.07 – 0.16 im Muskel von *Oncorhynchus mykiss* nach 7-tägiger Carbamazepin-Exposition. In Mollusca wurde ein BCF von 3.9 nach 7-tägiger Exposition gefunden, welcher sich als unabhängig von der Expositionskonzentration herausstellte (Boillot *et al.* 2015).

Jedoch wurde von Vernouillet *et al.* 2010 herausgefunden, dass Carbamazepin die Fähigkeit besitzt, sich in aquatischen Organismen über die Nahrungskette anzureichern und dabei eine starke Veränderung in der Aktivität von Biotransformationsenzymen sowie in der Lipidperoxidation der drei Organismen (*P. subcapitata*, *T. platyurus* und *H. attenuata*) entweder durch direkte Exposition oder über die Nahrungsmittelaufnahme hervorzurufen. Die verwendeten Konzentration lagen mit 150 mg/L jedoch weit über umweltrelevanten Konzentrationen und bereits über der berichteten Wasserlöslichkeit von Carbamazepin.

Die Gefahr durch eine sekundäre Intoxikation kann daher als gering eingeschätzt werden.

9 Schutz der aquatischen Organismen

Der Effektdatensatz für Carbamazepin umfasst alle 3 trophischen Ebenen bei den Kurzzeit- und 2 trophische Ebenen bei den Langzeittoxizitäten. Bei den Kurzzeit- und Langzeiteffektstudien stellen Kleinkrebse und auch Algen die empfindlichsten Organismengruppen dar, doch liegen die Kurzzeittoxizitäten relativ nah beieinander. Es liegen mit Ausnahme der Overturf *et al.* 2012 Early Life Stage Studie keine belastbaren chronischen Fischstudien vor, die jedoch keine Reproduktionstoxizität ausreichend erfassen können, wie sie sich in der Galus *et al.* 2013 Studie durch eine reproduzierte Reproduktionstoxizität bei 0.5 µg/L zeigte. Obwohl die Galus *et al.* Studie Schwächen hat, wurden die Effekte als ausreichend belastbar betrachtet und bei der Herleitung des AA-EQS durch einen höheren Assessmentfaktor berücksichtigt, ähnlich wie es beim deutschen und niederländischen Vorschlag derzeit eine Anwendung findet. Der vorgeschlagene Assessmentfaktor wird ebenso durch eine 31-tägige Mesokosmosstudie unterstützt.

Die hergeleiteten MAC-EQS von 2 mg/L und AA-EQS von 2 µg/L sollten einen gewissen Schutz für aquatische Organismen bieten, jedoch bleibt die nicht ausreichend abgeklärte Fischreduktionstoxizität als Unsicherheit. Für Pharmazeutika, bei denen ein spezifischer Wirkmechanismus zu erwarten ist, wie er sich beispielsweise durch relativ hohe Toxizitätsverhältnisse zwischen akuten und chronischen Effektdaten aufzeigt, sollten die AA-EQS eine höhere Relevanz in der Anwendung und beim Monitoring besitzen (EMEA 2006). Ebenfalls wäre eine Abklärung der gezeigten Reproduktions-Fischtoxizität aus der Studie von Galus *et al.* (2013) durch einen geeigneten Fischtoxizitätstest wünschenswert.

AA-EQS = 2 µg/L

MAC-EQS = 2 mg/L

10 Transformationsprodukte

Mit Carbamazepin-10,11-epoxide und 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin konnten stabile Transformationsprodukte des Carbamazepins identifiziert werden. Die EQS-Herleitung dieser beiden Transformationsprodukte befindet sich in Anhang (Kapitel 12).

11 Änderungen gegenüber der Version vom 30.04.2010

Durch die im Zuge der Aktualisierung in den Effektdatensatz aufgenommenen und neu validierten Studien wurde der MAC-EQS minimal von 2.55 mg/L auf 2 mg/L gesetzt, der AA-EQS erhöhte sich von 0.5 µg/L auf 2 µg/L.

Die Beibehaltung des hohen Sicherheitsfaktors wird auch durch einen LOEC der Mesokosmosstudie von Jarvis *et al.* (2014b) gestützt sowie durch zwei Fisch-Studien, die eine Indikation für reprotoxikologische und histopathologische Effekte aufweisen.

Die Gefahr durch eine sekundäre Intoxikation ausgehend von Carbamazepin kann als gering eingeschätzt werden.

Des Weiteren wurde eine EQS-Herleitung für die beiden Haupttransformationsprodukte von Carbamazepin vorgenommen. Für 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin konnte ein AA-EQS hergeleitet werden, die Datenlage für Carbamazepin-10,11-epoxide war hingegen zu gering um einen EQS-Vorschlag zu generieren. Da es sich bei letzterem genannten um das pharmakologisch aktive Transformationsprodukt von Carbamazepin handelt, wird darauf plädiert andere Bewertungsmöglichkeiten anzuwenden, bis eine Erweiterung des Effektdatensatzes vorgenommen wurde, um mögliche ökotoxikologischen Auswirkungen in aquatischen Ökosystemen erkennen zu können.

12 Anhang: Haupttransmutationsprodukte des Carbamazepins

EQS-Vorschläge

10,11-Dihydro-10,11-dihydroxy-carbamazepin

AA-EQS: 0.2 mg/L
 MAC-EQS: nicht möglich

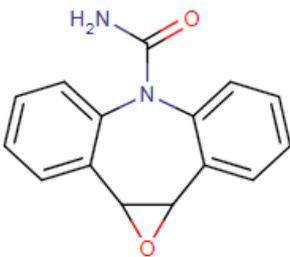
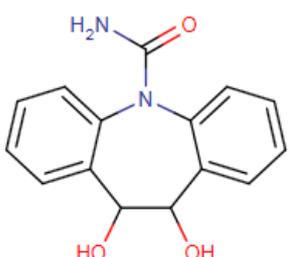
Carbamazepin-10,11-epoxide

AA-EQS: nicht möglich
 MAC-EQS: nicht möglich

12.1 Physikochemische Parameter

In Tabelle 8 werden Identität sowie chemische und physikalische Parameter von Carbamazepin-10,11-epoxide und 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin angegeben. 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 8: Geforderte Identitäts- und physikochemische Parameter nach dem TGD for EQS. Zusätzliche Eigenschaften wurden kursiv angegeben. Bei den angegebenen Werten wurden zwischen experimentellen Werten (exp) und abgeschätzten, modellierten Werten (est) unterschieden.

Eigenschaften	A: Carbamazepin-10,11-epoxide	B: 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin	Referenz
IUPAC Name	3-oxa-11-azatetracyclo[10.4.0.0.0 ² ,4.0 ⁵ ,1 ⁰]hexadeca-1(16),5,7,9,12,14-hexaene-11-carboxamide	5,6-dihydroxy-5,6-dihydrobenzo[b][1]benzazepin e-11-carboxamide	A: Drugbank 2016 B: Pubchem 2016
<i>Pharmazeutika Transformationsprodukt</i>	Antiepileptikum, Antidepressiva Transformationsprodukt	Antiepileptikum, Antidepressiva Transformationsprodukt	
Strukturformel			ChemAxon 2016

CAS-Nummer	36507-30-9	58955-93-4	Pubchem 2016
EINECS-Nummer	Nicht gefunden	Nicht gefunden	
Summenformel	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₃	ChemAxon 2016
SMILES-code	NC(=O)N1C2=CC=CC=C2C2OC2C2=CC=CC=C12	NC(=O)N1C2=CC=CC=C2C(O)C(O)C2=CC=CC=C12	Pubchem 2016
Molekulargewicht (g·mol⁻¹)	252.27	270.28	Pubchem 2016
Schmelzpunkt (°C)	175.10 (est)	203.81 (est)	EPI Suite 4.11 (US EPA, 2012)
Siedepunkt (°C)	419.72 (est)	481.18 (est)	EPI Suite 4.11 (US EPA, 2012).
Dampfdruck (Pa)	1.02E-005 (est)	4.05E-010 (est)	EPI Suite 4.11 (US EPA, 2012).
Henry's-Konstante (Pa·m³·mol⁻¹)	6.93E-008 (est)	7.54E-011	EPI Suite 4.11 (US EPA, 2012).
Wasserlöslichkeit (mg·L⁻¹)	1340 (est), 276.8 (est from log K _{OW}), 287.85 (est)	295 (est), 103.9 (est from log K _{OW}), 26122 (est)	Drugbank 2016, EPI Suite 4.11 (US EPA, 2012)
Dissoziations-konstante (pKa)	15.96 (est)	15.97 (est)	ChemAxon 2016
n-Octanol/Wasser Verteilungskoeffizient (log K_{ow})	1.97 (est), 1.58 (est), 0.95 (est)	0.81 (est), 1.79 (est), 0.64 (est), -0.21 (est)	ChemAxon 2016, Drugbank 2016, EPI Suite 4.11 (US EPA, 2012)
Sediment/ Wasser Verteilungskoeffizient (log K_{oc})	1.9 -2.1 (log K _{oc} , exp); 2.5 (est from MCI), 1.3 (est from log K _{OW})	1.5 -1.6 (log K _{oc} , exp), 0.92 (est from MCI), -0.07 (est from log K _{OW})	Fenet <i>et al.</i> 2012, EPI Suite 4.11 (US EPA, 2012)

12.2 Allgemeines

Entstehung: Das Carbamazepin-10,11-Epoxid gilt als Haupttransmutationsprodukt von Carbamazepin, welches durch Oxidation von Carbamazepin gebildet wird. 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin ist ein weiteres Transformationsprodukt, welches durch eine Weiterreaktion von Carbamazepin-10,11-Epoxid entstehen kann (Kümmerer *et al.* 2011). Der pharmakologisch nicht aktive Metabolit 10,11-Dihydroxy-10,11-dihydrocarbamazepin liegt in Kläranlagenausläufen generell in höheren Konzentrationen vor als die Muttersubstanz Die beiden mengenmäßig relevanten Metaboliten wurden in die Datenrecherche eingebunden, um die ökotoxikologische Relevanz der Metaboliten zu bewerten (Wenzel und Shemotyuk 2014).

Wirkungsweise: Pharmakologisch betrachtet gilt das Carbamazepin-10,11-Epoxid als etwa gleich wirksam wie Carbamazepin. Bei den anderen Transformationsprodukten handelt es sich um pharmakologisch inaktive Substanzen (Kümmerer *et al.* 2011).

Analytik: Carbamazepin und Transformationsprodukte von Carbamazepin können mittels SPE und LC/MS/MS mit Bestimmungsgrenzen (LOQs) von 3 – 7.2 ng/L sehr empfindlich im Urin nachgewiesen werden (Fedorova *et al.* 2016). Der Nachweis von Transformationsprodukten ist auch mittels Flüssigchromatographie – hochauflösende Massenspektrometrie (LC-Q-TOF-MS) möglich (Golan-Rozen *et al.* 2015).

Stabilität und Abbau: In Ausscheidungen stellt 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin 30 % der oral aufgenommenen Menge dar und ist damit in ähnlichen Konzentrationen wie die Muttersubstanz vorhanden (Zhang *et al.* 2008). Oberflächengewässer und aufbereitete Oberflächengewässer weisen Carbamazepin-10,11-epoxid Konzentrationen zwischen 13 und 37% der Muttersubstanz auf. Das Verhältnis zwischen Transformationsprodukt und Muttersubstanz scheint dabei stabil in verschiedenen Wasservorkommen zu sein (de Jongh *et al.* 2012).

12.3 Effektdatensammlungen

10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin

Tabelle 9: Effektdatensammlung für **10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin**. Es konnten überwiegend limnische Effektdaten recherchiert werden. Literaturdaten die in grau dargestellt wurden können nach dem TGD für EQS nicht direkt zur EQS-Herleitung verwendet werden, sollen aber als zusätzliche Information genannt werden. Eine Bewertung der Validität wurde nach den CRED-Kriterien durchgeführt (Moermond *et al.* 2016). Die sensitivsten und relevantesten Effektkonzentrationen einer Art sind der Übersichtlichkeit halber unterstrichen. Angaben zur chemischen Analytik, zum Testsystem und Reinheit: k.A. = keine Angaben; F = Durchfluss; R = semi-statisch; S = statisch; p.a. = analytische Reinheit; n = nominal; ana= analytisch verifiziert, teilweise analytisch verifiziert= n-ana.

^a Nach Moermond *et al.* (2015) wird die Validität unterteilt in Verlässlichkeit (R) und Relevanz (C), wobei die zu vergebenen Klassen (R1-4 bzw. C1-4) mit denen nach Klimisch (1-4) übereinstimmen.

EFFEKTDATENSAMMLUNG													
Sammel-bezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (mg/L)	Chemische Analyse	Testsystem	Reinheit	Bemerkungen	Validität ^a	Referenz
Akute Daten – limnisch													
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate	72	h	EC50	>	100	n-ana	S	k.A.	DIN EN ISO 8692	R2/C1	Baumann <i>et al.</i> 2014
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC50	>	100	n-ana	S	k.A.	DIN EN ISO 6341	R2/C1	Baumann <i>et al.</i> 2014
Fische	<i>Danio rerio</i>	Embryomortalität	48	h	EC50	>	300	n-ana	S	k.A.	DIN EN ISO 15088	R2/C1	Baumann <i>et al.</i> 2014
subchronische und chronische Daten													
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate	72	h	NOEC	≥	100	n-ana	S	k.A.	DIN EN ISO 8692	R2/C1	Baumann <i>et al.</i> 2014
Krebstiere	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Mortalität	7	d	NOEC	≥	500	ana	R	> 97%	US EPA guideline 1002.0 (2002)	R2/C1	Springborn Smithers 2006
Krebstiere	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Reproduktion	7	d	NOEC	=	<u>160</u>	ana	R	> 97%	US EPA guideline 1002.0 (2002)	R2/C1	Springborn Smithers 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion	21	d	NOEC	=	<u>10</u>	n-ana	R	k.A.	OECD 211	R2/C1	Baumann <i>et al.</i> 2014
Bioakkumulation													
Mollusca	<i>Mytilus galloprovincialis</i>	Bioakkumulation nach Exposition von 10 µg/L	7	d	BCF	=	4.5	n			Marine Muschel	k.A.	Boillot <i>et al.</i> 2015

Carbamazepin-10,11-epoxide

Im Zuge der Datensuche konnten keine Effektdaten, betreffend aquatischer Organismen, für Carbamazepin-10,11-epoxide gefunden werden. Die Datenlage der aquatischen Toxizität von Carbamazepin-10,11-epoxide ist demnach derzeit zu gering um daraus einen EQS-Vorschlag erstellen zu können.

12.4 Graphische Darstellung der Toxizitätsdaten

10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin

Abbildung zeigt alle validen Kurzzeit- und Langzeiteffektwerte von 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin aus Tabelle 9 aufgeschlüsselt in Organismengruppen.

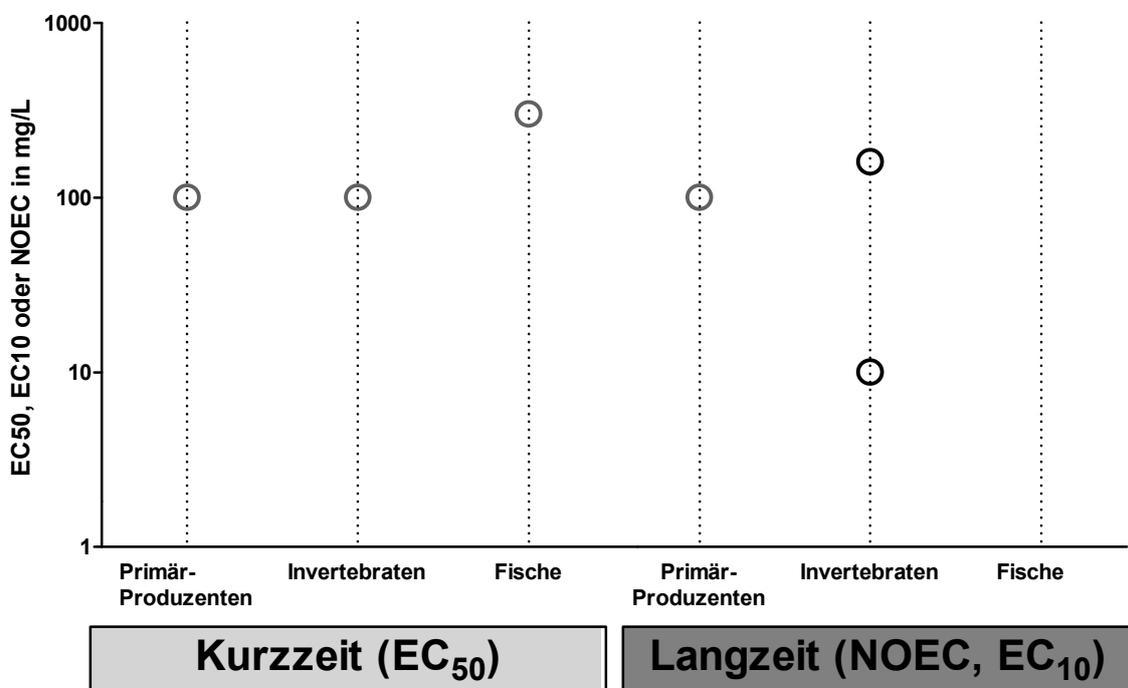


Abbildung 3: Grafische Darstellung aller validen Kurzzeit- und Langzeit-Effektdaten aus Tabelle 9 für 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin (limnische Organismen), dabei wurden auch valide unpräzise Werte (z.B. grösser als Werte) einbezogen und in grau dargestellt.

12.5 Herleitung der EQS

Da nur wenige Effektdaten für 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin zur Verfügung stehen, stellt die Sicherheitsfaktormethode (AF-Methode) die einzige realistische Option zur Herleitung chronischer (AA-EQS) und akuter (MAC-EQS) Qualitätsziele dar (EC 2011). Die Bestimmung eines EQS mittels

Speziessensitivitätsverteilung (SSD) oder Mikro-/Mesokosmosstudien konnte aufgrund der geringen Datengrundlage nicht erfolgen und wird deshalb im Folgenden nicht erwähnt.

12.6 Chronische Toxizität: Herleitung des AA-EQS mit AF-Methode

Tabelle 10 zeigt die kritischen Effektwerte aus längerfristigen Untersuchungen der Organismengruppen höhere Wasserpflanzen inklusive Cyanobakterien und Algen, Krebstiere sowie Fische für 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin.

Tabelle 10: Übersicht der kritischen Toxizitätswerte für Wasserorganismen aus längerfristigen Untersuchungen für 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin. Aufgrund der geringen Datenlage wurden auch grösser als Werte tabelliert.

Gruppe	Art	Wert	Konz. in mg/L	Literatur
Cyanobakterien, Algen und höhere Wasserpflanzen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	NOEC	≥ 100	Baumann <i>et al.</i> 2014
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	NOEC	10	Baumann <i>et al.</i> 2014
Fische	Keine	NOEC	-	-
Sonstige	Keine	NOEC	-	-

Es liegen NOEC-Werte für Algen und Krebstiere vor. Bei den Algen handelt es sich jedoch um einen nicht präzisen Wert. Der empfindlichste belastbare Endpunkt liegt bei der Reproduktionstoxizität von *Daphnia magna* mit einem NOEC von 10 mg/L. Sämtliche Daten des LFU Bayern aus der Baumann *et al.* 2014 Studie wurden unabhängig von TOXRAT und von uns auf Ihre Validität geprüft, jedoch können die Studienberichte nur mit Einverständnis des LFU Bayern zur Verfügung gestellt werden. Nach dem TGD for EQS liegt jedoch ein Spezialfall vor, da nicht eindeutig die sensitivste trophische Ebene akut bestimmt werden kann, zum einen liegen nur grösser als Werte vor zum anderen zeigt ein akuter 48h Fischembryotest nicht immer protektiv für 96h akute Fischtoxizität an. In diesem Fall schlagen unsere externen Reviewer gemäss TGD for EQS einen höheren Sicherheitsfaktor von 100 vor. Da das Basis-Set für die akuten Toxizitätswerte nicht vollständig ist und nur für 2 trophische Ebenen Langzeittestergebnisse teilweise präzise und unpräzise vorliegen, ergibt sich nach der AF-Methode ein Langzeit-Qualitätskriterium von:

$$\text{AA-EQS (AF)} = 10 \text{ mg/L} / 100 = 0.1 \text{ mg/L}$$

12.7 Akute Toxizität

Tabelle 11 zeigt die kritischen akuten Effektwerte der Organismengruppen Pflanzen, Krebstiere, Fische und sonstige Organismen. Die Gefährlichkeitsklassifizierung der akuten aquatischen Toxizität von 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin erfolgt anschliessend in Tabelle 12.

Tabelle 11: Übersicht der kritischen akuten Toxizitätswerte für Wasserorganismen für 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin.

Gruppe	Art	Wert	Konz. in mg/L	Literatur
Cyanobakterien, Algen und höhere Wasserpflanzen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	EC50	> 100	Baumann <i>et al.</i> 2014
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	EC50	> 100	Baumann <i>et al.</i> 2014
Fische	(<i>Danio rerio</i>)	EC50	> 300	Baumann <i>et al.</i> 2014)
Sonstige	Keine	EC50	-	-

Tabelle 12: Gefährlichkeitsklassierung der akuten aquatischen Toxizität von anhand der niedrigsten gemessenen EC50-Werte (UN 2015)

Risikoklasse	Niedrigster EC50-Wert	Erreichter Wert
Nicht eingestuft	> 100mg/L	X
3	10 mg/L – 100 mg/L	
2	1 mg/L – 10 mg/L	
1	< 1mg/L	

Es liegen nicht präzise EC50-Werte für alle drei trophischen Ebenen vor. Der niedrigste Toxizitätswert wurde bei *Daphnia magna* mit > 100 mg/L gemessen. Gemäss TGD for EQS (Seite 136) kann kein direkter EQS basierend auf einem unpräzisen Toxizitätswert hergeleitet werden und eine MAC-EQS Herleitung ist nicht möglich. Ebenfalls ist die trophische Ebene der Fische mit einem 48h Stunden Embryotest nicht ausreichend abgedeckt. Sämtliche Daten des LFU Bayern aus der Baumann *et al.* 2014 Studie wurden unabhängig von TOXRAT und von uns auf Ihre Validität geprüft, jedoch können die Studienberichte nur mit Einverständnis des LFU Bayern zur Verfügung gestellt werden.

12.8 Bioakkumulationsabschätzung für eine Bewertung des sekundären Intoxikationsrisikos

Das Bioakkumulationspotential soll gemäß TGD for EQS weiter untersucht werden, wenn der $\log K_{ow} \geq 3$ ist und/oder der Biokonzentrationsfaktor (BKF) bzw. Bioakkumulationsfaktor (BAF) > 100 beträgt.

Wie Tabelle 8 zu entnehmen, besitzen sowohl 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin als auch Carbamazepin-10,11-epoxide $\log K_{ow}$ Werte kleiner 3. Des Weiteren berichtet Boillot *et al* (2015) für 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin BCF-Werte in Mollusca von 4.5. Die Gefahr durch eine sekundäre Intoxikation kann daher als gering eingeschätzt werden.

12.9 Schutz der aquatischen Organismen

10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin

Der Effektdatensatz für 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin umfasst nicht 2 trophischen Ebenen bei den Kurzzeit, da der 48h-stündige Fischembryotest als nicht ganz ausreichend erachtet wird und 2 trophische Ebenen bei den Langzeittoxizitäten. Allerdings liegen nur nicht präzise Werte bei den Kurzzeiteffektstudien vor und auch bei den Langzeiteffekten wird die Organismengruppe der Algen nur durch einen nicht präzisen NOEC gestützt.

Der hergeleitete AA-EQS von 0.1 mg/L sollten eine ausreichenden Schutz für aquatische Organismen für 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin bieten.

AA-EQS = 0.1mg/L

Carbamazepin-10,11-epoxide

Die Datenlage bezüglich der aquatischen Toxizität von Carbamazepin-10,11-epoxide ist derzeit zu gering um daraus einen EQS-Vorschlag erstellen zu können. Die in den vorangegangenen Abschnitten beschriebenen Informationen dienen deshalb als Grundlage für weiterführende Studien im Falle einer möglichen Erweiterung der Datenlage.

Da es sich bei Carbamazepin-10,11-epoxide um das pharmakologisch aktive Transformationsprodukt von Carbamazepin handelt, sind weitere Untersuchungen nötig, um mögliche ökotoxikologischen Auswirkungen in aquatischen Ökosystemen erfassen zu können. Aufgrund der derzeitigen fehlenden Effektdatenlage müssten andere Bewertungsmöglichkeiten, z.B. Gleichsetzung des EQS mit des Muttersubstanz oder QSAR basierte Methoden, angewendet werden.

13 Literatur

ACS-Datenbank. Sci Finder Scholar 2004.

Aguirre-Martínez, G. V., Buratti, S., Fabbri, E., DelValls, A. T., & Martín-Díaz, M. L. (2013a). Using lysosomal membrane stability of haemocytes in *Ruditapes philippinarum* as a biomarker of cellular stress to assess contamination by caffeine, ibuprofen, carbamazepine and novobiocin. *Journal of Environmental Sciences*, 25(7), 1408-1418.

Aguirre-Martínez, G. V., Buratti, S., Fabbri, E., Del Valls, T. A., & Martín-Díaz, M. L. (2013b). Stability of lysosomal membrane in *Carcinus maenas* acts as a biomarker of exposure to pharmaceuticals. *Environmental monitoring and assessment*, 185(5), 3783-3793.

Aguirre-Martínez, G. V., Del Valls, T. A., & Martín-Díaz, M. L. (2013c). Early responses measured in the brachyuran crab *Carcinus maenas* exposed to carbamazepine and novobiocin: Application of a 2-tier approach. *Ecotoxicology and environmental safety*, 97, 47-58.

Andreozzi, R., Marotta, R., Pinto, G., & Pollio, A. (2002). Carbamazepine in water: persistence in the environment, ozonation treatment and preliminary assessment on algal toxicity. *Water Research*, 36(11), 2869-2877.

Baumann, M., Weiß, K., Kopf, W., Schüssler, W. (2014). Biologische Wirktests - polare Spurenstoffe, Abschlussbericht. Bayerisches Landesamt für Umwelt (LfU).

Boillot, C., Bueno, M. M., Munaron, D., Le Dreau, M., Mathieu, O., David, A., ... & Gomez, E. (2015). In vivo exposure of marine mussels to carbamazepine and 10-hydroxy-10, 11-dihydro-carbamazepine: Bioconcentration and metabolization. *Science of The Total Environment*, 532, 564-570.

Brandao, F. P., Rodrigues, S., Castro, B. B., Goncalves, F., Antunes, S. C., & Nunes, B. (2013). Short-term effects of neuroactive pharmaceutical drugs on a fish species: biochemical and behavioural effects. *Aquatic toxicology*, 144, 218-229.

ChemAxon (2016): www.chemicalize.org (zuletzt abgerufen am 17.06.2016)

Claessens, M., Vanhaecke, L., Wille, K., & Janssen, C. R. (2013). Emerging contaminants in Belgian marine waters: single toxicant and mixture risks of pharmaceuticals. *Marine pollution bulletin*, 71(1), 41-50.

Clara, M., Strenn, B., & Kreuzinger, N. (2004). Carbamazepine as a possible anthropogenic marker in the aquatic environment: investigations on the behaviour of carbamazepine in wastewater treatment and during groundwater infiltration. *Water Research*, 38(4), 947-954.

Cleuvers M (2002): Aquatische Ökotoxikologie ausgewählter Arzneimittel. *Umweltwissenschaften und Schadstoff-Forschung-Z Umweltchem Ökotox* 14(2):85-89.

Cleuvers M (2003): Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicology Letters* 142:185-194.

de Jongh, C. M., Kooij, P. J., de Voogt, P., & ter Laak, T. L. (2012). Screening and human health risk assessment of pharmaceuticals and their transformation products in Dutch surface waters and drinking water. *Science of the Total Environment*, 427, 70-77.

DeLorenzo, M. E., & Fleming, J. (2008). Individual and mixture effects of selected pharmaceuticals and personal care products on the marine phytoplankton species *Dunaliella tertiolecta*. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 54(2), 203-210.

Dietrich S, Ploessl F, Bracher F, Lafrosch C (2010): Single and combined toxicity of pharmaceuticals at environmentally relevant concentrations in *Daphnia magna* – a multigenerational study. *Chemosphere*; article in press.

Donner, E., Kosjek, T., Qualmann, S., Kusk, K. O., Heath, E., Revitt, D. M., ... & Andersen, H. R. (2013). Ecotoxicity of carbamazepine and its UV photolysis transformation products. *Science of The Total Environment*, 443, 870-876.

Drugbank (2016): <http://www.drugbank.ca/metabolites/DBMET00291> (Zugriff am 16.06.2016)

- Dussault, E. B., Balakrishnan, V. K., Sverko, E. D., Solomon, K. R., & Sibley, P. K. (2008). Toxicity of human pharmaceuticals and personal care products to benthic invertebrates. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 27(2), 425-432.
- 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
- EMA (2006): Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. European Medicines Agency/Committee for Medicinal Products for Human Use. London, U.K. EMA/CHMP/SWP/4447/00.
- Fedorova, G., Ari, J. B., Tadmor, G., Paltiel, O., & Chefetz, B. (2016). Environmental exposure to pharmaceuticals: A new technique for trace analysis of carbamazepine and its metabolites in human urine. *Environmental Pollution*, 213, 308-313.
- Fenet, H., Mathieu, O., Mahjoub, O., Li, Z., Hillaire-Buys, D., Casellas, C., & Gomez, E. (2012). Carbamazepine, carbamazepine epoxide and dihydroxycarbamazepine sorption to soil and occurrence in a wastewater reuse site in Tunisia. *Chemosphere*, 88(1), 49-54.
- Ferrari B, Paxeus N Giudice R L, Pollio A, Garrica J (2003): Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibrac acid, and diclofenac. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 55:359–370.
- Ferrari B, Mons R, Vولات B, Fraysse B, Paxeus N, Giudice R L, 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*, Vol. 23, No. 5, 1344–1354.
- Freitas, R., Almeida, Â., Calisto, V., Velez, C., Moreira, A., Schneider, R. J., ... & Figueira, E. (2015). How life history influences the responses of the clam *Scrobicularia plana* to the combined impacts of carbamazepine and pH decrease. *Environmental Pollution*, 202, 205-214.
- Gagné, F., Blaise, C., Fournier, M., & Hansen, P. D. (2006). Effects of selected pharmaceutical products on phagocytic activity in *Elliptio complanata* mussels. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 143(2), 179-186.
- Galus, M., Kirischian, N., Higgins, S., Purdy, J., Chow, J., Rangaranjan, S., ... & Wilson, J. Y. (2013). Chronic, low concentration exposure to pharmaceuticals impacts multiple organ systems in zebrafish. *Aquatic toxicology*, 132, 200-211.
- Golan-Rozen, N., Seiwert, B., Riemenschneider, C., Reemtsma, T., Chefetz, B., & Hadar, Y. (2015). Transformation Pathways of the Recalcitrant Pharmaceutical Compound Carbamazepine by the White-Rot Fungus *Pleurotus ostreatus*: Effects of Growth Conditions. *Environmental science & technology*, 49(20), 12351-12362.
- Guler, Y., & Ford, A. T. (2010). Anti-depressants make amphipods see the light. *Aquatic Toxicology*, 99(3), 397-404.
- Haase, S. M., Panas, P., Rath, T., & Huchzermeyer, B. (2015). Effects of Carbamazepine on Two Microalgae Species Differing in Stress Resistance. *Water, Air, & Soil Pollution*, 226(10), 1-12.
- Han G H, Hur H G, Kim S D (2006): Ecotoxicological risk from wastewater treatment plants in Korea: Occurrence and toxicity to *Daphnia magna*. *Environmental Toxicology and Chemistry* Vol. 25(1):265-271.
- Hampel, M., Bron, J. E., Taggart, J. B., & Leaver, M. J. (2014). The antidepressant drug Carbamazepine induces differential transcriptome expression in the brain of Atlantic salmon, *Salmo salar*. *Aquatic Toxicology*, 151, 114-123.
- Harada A, Komori K, Nakada N, Kitamura K, Suzuki Y (2008): Biological effects of PPCPs on aquatic lives and evaluation of river waters affected by different wastewater treatment levels, *Water Science and Technology*, 58 (8):1541 – 1546.
- Hollender J, Zimmermann S G, Koepke S, Krauss M, McArdel C S, Ort C, Singer H, Gunten U v, Siegrist H (2009) Elimination of Organic Micropollutants in Municipal Wastewater Treatment Plant Upgraded with a Full-Scale Post-Ozonation Followed by Sand Filtration. *Environ Sci Technol*. DOI: 10.1021/es9014629.

- Jarvis, A. L., Bernot, M. J., & Bernot, R. J. (2014a). The effects of the pharmaceutical carbamazepine on life history characteristics of flat-headed mayflies (Heptageniidae) and aquatic resource interactions. *Ecotoxicology*, 23(9), 1701-1712.
- Jarvis, A. L., Bernot, M. J., & Bernot, R. J. (2014b). The effects of the psychiatric drug carbamazepine on freshwater invertebrate communities and ecosystem dynamics. *Science of The Total Environment*, 496, 461-470.
- Jos A, Repetto G, Rios J C, Hazen M J, Molero M L, Peso A d, Salguero M., Fernandez-Freire, Pérez-Martin J M, Camean A (2003): Ecotoxicological evaluation of carbamazepine using six different model systems with eighteen endpoints. *Toxicology in Vitro* (17):525-532.
- Kehrer, A. (2008). Die Wirkung von Pharmaka und Pestiziden einzeln und in Kombination auf die Embryonalentwicklung des Zebraäbblings (*Danio rerio*).
- Kim Y, Choi K, Jung J, Park S, Kim P-G, Park J (2007): Aquatic toxicity of acetaminophen, carbamazepine, cimetidine, diltiazem and six major sulfonamides. *Environment International* 33:370-375.
- Klimisch H J, M Andraea, U Tillmann (1997): A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 25:1-5.
- Kommission der europäischen Gemeinschaften (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.
http://eur-lex.europa.eu/JOIndex.do?year=2001&serie=L&textfield2=225&Submit=Search&_submit=Search&ihmlang=en
- Kümmerer, K., Schuster, A., Längin, A., Happel, O., Thoma, A., Schneider, A., Hassauer, M., Gartiser, S., Hafner, C. (2011). Identifizierung und Bewertung ausgewählter Arzneimittel und ihrer Metaboliten (Ab- und Umbauprodukte) im Wasserkreislauf Projektbericht Nr. 206 61 202 im Auftrag des Umweltbundesamts Wörlitzer Platz 1, 06844 Dessau-Roßlau.
- Lam, M. W., Young, C. J., Brain, R. A., Johnson, D. J., Hanson, M. A., Wilson, C. J., ... & Mabury, S. A. (2004). Aquatic persistence of eight pharmaceuticals in a microcosm study. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 23(6), 1431-1440.
- Lamichhane, K., Garcia, S. N., Huggett, D. B., DeAngelis, D. L., & La Point, T. W. (2013). Chronic effects of carbamazepine on life-history strategies of *Ceriodaphnia dubia* in three successive generations. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 64(3), 427-438.
- Li, Z. H., Zlabek, V., Velisek, J., Grabic, R., Machova, J., Kolarova, J., ... & Randak, T. (2011). Acute toxicity of carbamazepine to juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): effects on antioxidant responses, hematological parameters and hepatic EROD. *Ecotoxicology and environmental safety*, 74(3), 319-327.
- Li, M. H. (2013). Acute toxicity of 30 pharmaceutically active compounds to freshwater planarians, *Dugesia japonica*. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 95(7), 1157-1170.
- Liebig M (2005): Untersuchungen zu Umweltrisikoprüfungen von Humanpharmaka und Inhaltsstoffen von Körperpflegeprodukten vor dem Hintergrund europäischer Bewertungskonzepte. Dissertation der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main.
- Lürling, M. F. L. L. W., Sargant, E., & Roessink, I. (2006). Life-history consequences for *Daphnia pulex* exposed to pharmaceutical carbamazepine. *Environmental toxicology*, 21(2), 172-180.
- Malarvizhi, A., Kavitha, C., Saravanan, M., & Ramesh, M. (2012). Carbamazepine (CBZ) induced enzymatic stress in gill, liver and muscle of a common carp, *Cyprinus carpio*. *Journal of King Saud University-Science*, 24(2), 179-186.
- Melvin, S. D., Cameron, M. C., & Lanctôt, C. M. (2014). Individual and mixture toxicity of pharmaceuticals naproxen, carbamazepine, and sulfamethoxazole to Australian striped marsh frog tadpoles (*Limnodynastes peronii*). *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 77(6), 337-345.

- Meredith-Williams, M., Carter, L. J., Fussell, R., Raffaelli, D., Ashauer, R., & Boxall, A. B. (2012). Uptake and depuration of pharmaceuticals in aquatic invertebrates. *Environmental pollution*, 165, 250-258.
- Minguez, L., Pedelucq, J., Farcy, E., Ballandonne, C., Budzinski, H., & Halm-Lemeille, M. P. (2014). Toxicities of 48 pharmaceuticals and their freshwater and marine environmental assessment in northwestern France. *Environmental Science and Pollution Research*, 1-10.
- Moermond C T A, Smit C E (2015). Derivation of water quality standards for carbamazepine, metoprolol, and metformin and comparison with monitoring data. *Environ Toxicol Chem* 35, 882-888.
- 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.
- Mueller-Oerlinghausen B (1989): Carbamazepin in der Psychiatrie. Thieme-Verlag, Stuttgart:1-254.
- Mutschler E (1996): Arzneimittelwirkungen- Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart, Germany, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. 1-991.
- Nalecz-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 Rapidtookit and the 24h Thamnotokit Microbiotests. *Environmental Science and Pollution Research*, 13(1), 22-27.
- Nassef, M., Matsumoto, S., Seki, M., Khalil, F., Kang, I. J., Shimasaki, Y., ... & Honjo, T. (2010). Acute effects of triclosan, diclofenac and carbamazepine on feeding performance of Japanese medaka fish (*Oryzias latipes*). *Chemosphere*, 80(9), 1095-1100.
- Nentwig G, Oetken M, Oehlmann J (2004): Effects of pharmaceuticals on aquatic invertebrates - The example of carbamazepine and clofibric acid. In *Pharmaceuticals in the environment - sources fate, effects and risks*. Ed. Kümmerer K Berlin, Springer 195-208.
- Nieto, E., Blasco, J., González-Ortegón, E., Drake, P., & Hampel, M. (2013). Is *Atyaephyra desmarestii* a useful candidate for lethal and sub-lethal toxicity tests on pharmaceutical compounds?. *Journal of hazardous materials*, 263, 256-265.
- Nieto, E., Hampel, M., González-Ortegón, E., Drake, P., & Blasco, J. (2016). Influence of temperature on toxicity of single pharmaceuticals and mixtures, in the crustacean *A. desmarestii*. *Journal of hazardous materials*, 313, 159-169.
- OECD (2000). Guidance document on aquatic toxicity testing of difficult substances and mixtures. Series on testing and assessment, No. 23, ENV/JM/MONO(2000)6. Organisation for Economic Co-Operation and Development, Paris, France.
- OECD (2013). Fish, early-life stage toxicity test. OECD guidelines for testing of chemicals, No. 210. Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris, France.
- OECD (2011). Freshwater alga and cyanobacteria, growth inhibition test. OECD guidelines for testing of chemicals, No. 201. Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris, France.
- Oetken, M., Nentwig, G., Löffler, D., Ternes, T., & Oehlmann, J. (2005). Effects of pharmaceuticals on aquatic invertebrates. Part I. The antiepileptic drug carbamazepine. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 49(3), 353-361.
- Overturf, M. D., Overturf, C. L., Baxter, D., Hala, D. N., Constantine, L., Venables, B., & Huggett, D. B. (2012). Early life-stage toxicity of eight pharmaceuticals to the fathead minnow, *Pimephales promelas*. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 62(3), 455-464.
- Pfluger P, Prietz A, Wasserrab B, Koster C, Knörzer B, Dietrich D (2000): Untersuchungen zur aquatischen Toxizität und zur endokrinen Aktivität Carbamazepin. Konstanz. Euredigo. Ökotoxikologie Service Labor, Universität Konstanz. 1-34.
- Pruvot, B., Quiroz, Y., Voncken, A., Jeanray, N., Piot, A., Martial, J. A., & Muller, M. (2012). A panel of biological tests reveals developmental effects of pharmaceutical pollutants on late stage zebrafish embryos. *Reproductive Toxicology*, 34(4), 568-583.

- Quinn B, Gagné F, Blaise C (2008): An investigation into the acute and chronic toxicity of eleven pharmaceuticals (and their solvents) found in wastewater effluent on the cnidarian, *Hydra attenuata*. *Science of the total environment* 389:306-314.
- Rhee, J. S., Jeong, C. B., Kim, B. M., & Lee, J. S. (2012). P-glycoprotein (P-gp) in the monogonont rotifer, *Brachionus koreanus*: Molecular characterization and expression in response to pharmaceuticals. *Aquatic toxicology*, 114, 104-118.
- Richards S M, Cole S (2006): A toxicity and hazard assessment of fourteen pharmaceuticals to *Xenopus laevis* larvae. *Ecotoxicology* 15:647-656. DOI 10.1007/s10646-006-0102-4.
- Springborn Smithers (2006): Dihydroxy Metabolite of Carbamazepine - The Life-Cycle Toxicity Test with Daphnids, *Ceriodaphnia dubia*, Under Static-Renewal Conditions. Performed by Springborn Smithers Laboratories (Study No. 13854.6102), provided by NOVARTIS.
- Schwabe U und Pfaffrath D (2003): *Arzneiverordnungsreport 2002. Aktuelle Daten, Trends, Kosten und Kommentare.* Berlin, Heidelberg. Springer-Verlag.
- Schwaiger J, Mallow U, Ferling H (2004); *Ökotoxikologische Auswirkungen von Arzneimitteln. Langzeitwirkungen bei Fischen. Abschlussbericht des Bayerischen Landesamtes für Wasserwirtschaft zum Forschungs- und Entwicklungsvorhaben 2001-2003.* Verfügbar unter: http://www.lfu.bayern.de/analytik_stoffe/forschung_und_projekte/humanarzneimittel_fische/doc/bericht_arzneimittel_juli_2004.pdf
- Suwalsky M, Mennickent S, Norris B, Cardenas H (2006): The antiepileptic drug carbamazepine affects sodium transport in toad epithelium *Toxicology in Vitro* 20 (6): 891-898
- Thomas, M. A., Joshi, P. P., & Klaper, R. D. (2012). Gene-class analysis of expression patterns induced by psychoactive pharmaceutical exposure in fathead minnow (*Pimephales promelas*) indicates induction of neuronal systems. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 155(1), 109-120.
- Togunde, O. P., Oakes, K. D., Servos, M. R., & Pawliszyn, J. (2012). Determination of pharmaceutical residues in fish bile by solid-phase microextraction couple with liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC/MS/MS). *Environmental science & technology*, 46(10), 5302-5309.
- Triebkorn R, Casper H, Scheil V, Schwaiger J (2007): Ultrastructural effects of pharmaceuticals (carbamazepine, clofibrac acid, metoprolol, diclofenac) in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and common carp (*Cyprinus carpio*). *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 387:1405–1416.
- Tsiaka, P., Tsarpali, V., Ntaikou, I., Kostopoulou, M. N., Lyberatos, G., & Dailianis, S. (2013). Carbamazepine-mediated pro-oxidant effects on the unicellular marine algal species *Dunaliella tertiolecta* and the hemocytes of mussel *Mytilus galloprovincialis*. *Ecotoxicology*, 22(8), 1208-1220.
- UN (2015): *Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS)*, 6th revised edition ed. United Nations, New York.
- US EPA. (2008). *Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows*, v 4.0. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA.
- US EPA (2000): 600/R-99/064 *Methods for measuring the toxicity and bioaccumulation of sediment-associated contaminants with freshwater invertebrates.* Washington, D.C., USA.
- US EPA. (2012). *Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows*, v 4.11. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA.
- Valdés, M. E., Huerta, B., Wunderlin, D. A., Bistoni, M. A., Barceló, D., & Rodríguez-Mozaz, S. (2016). Bioaccumulation and bioconcentration of carbamazepine and other pharmaceuticals in fish under field and controlled laboratory experiments. Evidences of carbamazepine metabolization by fish. *Science of The Total Environment*, 557, 58-67.
- van den Brandhof, E. J., & Montforts, M. (2010). Fish embryo toxicity of carbamazepine, diclofenac and metoprolol. *Ecotoxicology and environmental safety*, 73(8), 1862-1866.

- Vernouillet, G., Eullaffroy, P., Lajeunesse, A., Blaise, C., Gagné, F., & Juneau, P. (2010). Toxic effects and bioaccumulation of carbamazepine evaluated by biomarkers measured in organisms of different trophic levels. *Chemosphere*, 80(9), 1062-1068.
- Weigt, S., Huebler, N., Strecker, R., Braunbeck, T., & Broschard, T. H. (2011). Zebrafish (*Danio rerio*) embryos as a model for testing proteratogens. *Toxicology*, 281(1), 25-36.
- Weil M, Scholz S, Zimmer M, Sacher F, Duis K (2009). Gene expression analysis in zebrafish embryos: a potential approach to predict effect concentrations in the fish early life stage test. *Environ Toxicol Chem* 28, 1970-1978.
- Wenzel, A. & Shemotyuk, L. (2014): EQS Datasheet. Environmental Quality Standard Carbamazepine. Im Auftrag des Umweltbundesamtes (UBA), Dessau, Deutschland.
- Willow M, Kuenzel E A, Catterall A W (1983): Inhibition of voltage-sensitive sodium channels in neuroblastoma cells and synaptosomes by the anticonvulsant drugs diphenylhydantoin and carbamazepine. *Molecular Pharmacology* 25: 228-234.
- Zhang, Y., Geißen, S. U., & Gal, C. (2008). Carbamazepine and diclofenac: removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies. *Chemosphere*, 73(8), 1151-1161.
- Zhang X, Oakes K D, CUI S, Bragg L, Servos M R, Pawliszyn J (2010): Tissue-specific in vivo bioconcentration of pharmaceuticals in Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) using space-resolved solid-phase microextraction. Published online in *Environmental Science and Technology*.
- Zhang, W., Zhang, M., Lin, K., Sun, W., Xiong, B., Guo, M., ... & Fu, R. (2012). Eco-toxicological effect of Carbamazepine on *Scenedesmus obliquus* and *Chlorella pyrenoidosa*. *Environmental toxicology and pharmacology*, 33(2), 344-352.