

2016

EQS - Vorschlag des Oekotoxentrums für: *Sotalol*

Ersterstellung: 29/10/2010 (Stand der Datensuche)
18/11/2011 (Einarbeitung des Gutachtens:
1. Aktualisierung: 07/03/2016 (Stand der Datensuche)

Qualitätskriterien-Vorschläge

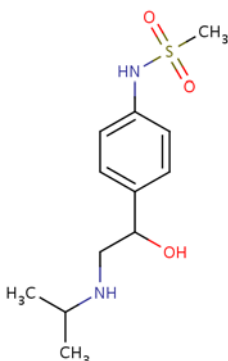
CQK (AA-EQS): kann zur Zeit nicht vorgeschlagen werden

AQK (MAC-EQS): kann zur Zeit nicht vorgeschlagen werden

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

Physikochemische Parameter

Tab. 1: Geforderte Identitäts- und physikochemische Parameter nach dem TGD für EQS für Sotalol. Zusätzliche Eigenschaften wurden kursiv angegeben. Die angegebenen Werte wurden soweit möglich zwischen experimentellen Werten (exp) und abgeschätzten, modellierten Werten (est) unterschieden.

| Eigenschaften | Wert | Referenz |
|---|--|--|
| IUPAC Name | a: N-(4-{1-hydroxy-2-[(propan-2-yl)amino]ethyl}phenyl)methanesulfonamide b: N-[4-[1-hydroxy-2-(propan-2-ylamino)ethyl]phenyl]methanesulfonamide hydrochloride | http://www.drugbank.ca Accession Number DB00489 |
| <i>Pharmazeutische Produktgruppe</i> | Beta-Blocker | http://www.drugbank.ca |
| Strukturformel |  a | http://www.drugbank.ca |
| CAS-Nummer | a: 3930-20-9 (Sotalol) b: 959-24-0 (Sotalol-Hydrochlorid) | US-EPA 2008; OECD Toolbox 1.1, http://esis.jrc.ec.europa.eu/ |
| EINECS-Nummer | b: 213-496-0 | http://esis.jrc.ec.europa.eu/ |
| Summenformel | a: C ₁₂ H ₂₀ N ₂ O ₃ S b: C ₁₂ H ₂₀ N ₂ O ₃ SCIH | http://www.drugbank.ca , http://esis.jrc.ec.europa.eu/ |
| SMILES-code | a: c1(C(O)CNC(C)C)ccc(NS(C)(=O)=O)cc1 b: c1cc(S(=O)(=O)C)ccc1C(O)CNC(C)C | OECD Toolbox 1.1 |
| Molekulargewicht (g·mol ⁻¹) | a: 272.36 b: 308.8 | US-EPA 2008, IUCLID 2000 |
| Schmelzpunkt (°C) | a, b: 206.5-207 (exp) | US-EPA 2008 |
| Siedepunkt (°C) | a: 407.42 (est) b: 385.72 (est) | US-EPA 2008 |
| Dampfdruck (Pa) | a: 1.79E-7 (est) b: 7.71E-7 (est) | US-EPA 2008 |
| Henry's-Konstante (Pa·m ³ ·mol ⁻¹) | a: 2.52E-9 (est), 8.826E-9 (est) b: 1.452E-9 (est) | US-EPA 2008 |
| Wasserlöslichkeit (mg·L ⁻¹) | a: 5513 (est) b: 1.368E05 (est) | US-EPA 2008 |
| pK _a | a: an 1. Aminogruppe = 9.67 (est) | http://archemcalc.com/sparc/ |

| Eigenschaften | Wert | Referenz |
|--|--|----------------------------------|
| | a: an Hydroxylgruppe = 14.73(est) b: an 1. Aminogruppe = 9.23(est) b: an Hydroxylgruppe = 13.98(est) | |
| <i>n</i> -Octanol/Wasser Verteilungskoeffizient(log K_{ow}) | a:log K_{ow} = 0.24(exp), log K_{ow} = 0.37(est) b:log K_{ow} = 0.24(exp), log K_{ow} = -0.26 (est), | US-EPA 2008; OECD Toolbox 1.1 |
| Sediment/ Wasser Verteilungskoeffizient (log K_{oc} or log K_p) | a: log K_{oc} = 0.743 (est), log K_{oc} = 1.351 (est) b: log K_{oc} = 0.627 (est), log K_{oc} = 1.611 (est) | US-EPA 2008 |

Allgemeines

Anwendung: Sotalol ist ein nichtselektiver beta-Adrenorezeptoren Antagonist (Blocker), der bei Herzrhythmusstörungen, bzw. bei sinusalen und supraventrikulären Tachykardien eingesetzt wird und bei der Behandlung und Prophylaxe lebensbedrohender oder prognostisch ungünstiger ventrikulärer Arrhythmien sowie bei Vorhofflattern und -flimmern. Ebenfalls wird Sotalol, bei Arrhythmien aufgrund einer Kohlendioxid-Akkumulation, exogener Katecholamine, einer Narkose bzw. eines Myokardinfarkts, die auf die übliche Behandlung nicht reagieren, eingesetzt (Zusammenstellung aus: <http://www.kompendium.ch>)

Wirkungsweise: Sotalol ist ein hydrophiles Klasse III-Antiarrhythmikum und ein ausgeprägter Beta-Rezeptorenblocker. Die Klasse III-antiarrhythmische Wirkung beruht auf einer akut einsetzenden Verlängerung der terminalen Phase des monophasischen Aktionspotentials ohne Beeinflussung der Leitungsgeschwindigkeit. Die absolute Refraktärzeit wird verlängert. Dieser elektrophysiologische Wirkmechanismus ist sowohl an das rechts- wie auch an das linksdrehende Isomer gekoppelt und im Vorhof, AV-Knoten, akzessorischen Bündeln und am Ventrikel nachgewiesen. Die Beta-Rezeptorenblockade ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität, gebunden an das linksdrehende Isomer, erstreckt sich etwa gleich stark auf Beta-1- und Beta-2-Rezeptoren. Die Substanz senkt in Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikonus die Frequenz und Kontraktionskraft des Herzens, die AV-Überleitungsgeschwindigkeit und die Plasma-Renin-Aktivität. Sie kann durch Hemmung von Beta-2-Rezeptoren eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur bewirken. (Zusammenstellung aus: <http://www.kompendium.ch>)

Analytik: Eine derzeitige Nachweisgrenze (LOD) kann mittels SPE-HPLC–MS/MS mit 3.9 ng/l für Abwässer und Oberflächengewässer angegeben werden (Santos et al. 2010). Da sowohl Sotalol, als auch das Sotalol-Hydrochlorid Anwendung finden (siehe Tab. 1) sollten beide Substanzen für ein Monitoring, bzw. die dissoziierten Formen, berücksichtigt werden.

Ökotoxikologische Parameter

Tab.2: Effektdatensammlung für Sotalol. 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. Bei einer bekannten Verwendung des Sotalol-Hydrochlorids (CAS 959-24-0, siehe Tab. 1) wurde auf die molare Wirkkonzentration umgerechnet und der Wert in Klammern angegeben. Eine Unterscheidung in nominale und tatsächliche Testkonzentration wurde in der Tabelle nicht vollzogen, aber für die EQS-relevanten Studien (siehe Tab. 3 + 4) wurden nur Studien verwendet, bei denen eine signifikante Abweichung unwahrscheinlich ist.

| EFFEKTDATENRECHERCHE | | | | | | | | | | |
|---|---|--|-----------|-----------|-------------|-------------|--------------|-------------|-----------|----------------------------------|
| Sammelbezeichnung | Organismus | Endpunkt | Dauer | Dimension | Parameter | Operator | Wert | Einheit | Validität | Literaturquelle |
| akute Effektdaten | | | | | | | | | | |
| Bakterien | <i>Vibrio fischeri</i> | Lumineszenz | 30 | min | EC 50 | > | 1000; (882) | mg/l | 2 | Escher et al. 2006 |
| Protozoa | <i>Tetrahymena pyriformis</i> | Beeinträchtigung im Populationswachstum | 46 | h | EC 50 | = | 58 | mg/l | 4 | Enoch et al. 2008 |
| Algen | <i>Desmodemus subspicatus</i> | Chlorophyll Fluoreszenz ToxY-PAM | 24 | h | EC 50 | > | 3000; (2646) | mg/l | 2 | Escher et al. 2006 |
| Grünalgen | <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> | Wachstum | 48 | h | EC 50 | = | 662 | mg/l | 4 | DK EPA |
| Grünalgen | modelliert nach ECOSAR 1.0 (aliphatisches Amin) | Wachstum | 96 | h | EC 50 | = | 8.333 | mg/l | 4 | ECOSAR 1.0 |
| Grünalgen | modelliert nach ECOSAR 1.0 (Amid) | Wachstum | 96 | h | EC 50 | = | 1.704 | mg/l | 4 | ECOSAR 1.0 |
| Krebstiere | <i>Thamnocephalus platyurus</i> Larven | Mortalität | 24 | h | LC 50 | > | 200; (176.4) | mg/l | 2 | Nalecz-Jawecki und Persoone 2006 |
| Krebstiere | <i>Thamnocephalus platyurus</i> Larven | Veränderung der Nahrungsaufnahme | 1 | h | EC 50 | > | 200; (176.4) | mg/l | 2 | Nalecz-Jawecki und Persoone 2006 |
| Krebstiere | <i>Daphnia magna</i> | Immobilisation (Test nach ISO 6341 ohne weitere Details) | 48 | h | LOEC | > | 53 | mg/L | 4 | Schüssler und Sengl 2004 |
| Krebstiere | modelliert nach ECOSAR 1.0 (aliphatisches Amin) | Mortalität | 48 | h | LC 50 | = | 32.984 | mg/l | 4 | ECOSAR 1.0 |
| Krebstiere | <i>Daphnia magna</i> | Mortalität | 48 | h | LC 50 | = | 1000 | mg/l | 4 | Aquire Database Danish EPA |
| Krebstiere | <i>Daphnia magna</i> | Immobilität | 48 | h | EC 50 | > | 300 | mg/l | 2 | Hernando 2004 |
| Fische | <i>Pimephales promelas</i> | Mortalität (unklar ob modellierter oder realer Datensatz) | 96 | h | LC 50 | = | 61.9 | mg/l | 4 | Brook et al.1988 |
| Fische | modelliert nach ECOSAR 1.0 (aliphatisches Amin) | Mortalität | 96 | h | LC 50 | = | 458 | mg/l | 4 | ECOSAR 1.0 |
| subchronische und chronische Daten | | | | | | | | | | |
| Krebstiere | <i>Daphnia magna</i> | Reproduktionshemmung (Test nach ISO 6341 ohne weitere Details) | 21 | d | LOEC | = | 500 | µg/L | 4 | Schüssler und Sengl 2004 |
| Krebstiere | <i>Daphnia magna</i> | Reproduktionshemmung (Test nach ISO 6341 ohne weitere Details) | 21 | d | NOEC | = | 100 | µg/L | 4 | Schüssler und Sengl 2004 |
| Molusken | <i>Potamopyrgus antipodarum</i> | Reproduktionssteigerung, 107% bei niedrigster getesteter Konzentration | 56 | d | LOEC | > | 0.05 | µg/L | R3, C2 | Feiner et al. 2014 |

Graphische Darstellung der Toxizitätsdaten

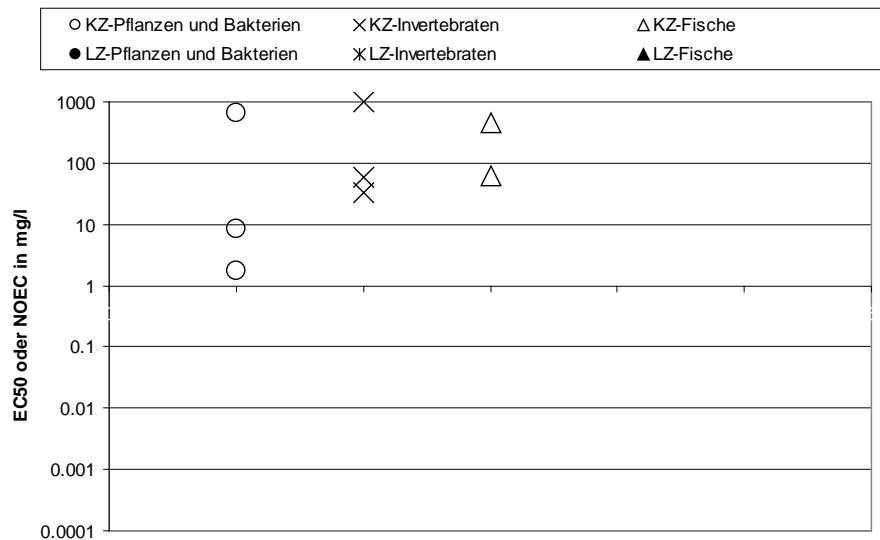


Abb.1: Kurzzeit (KZ) und Langzeit(LZ)-Effektdaten von Sotalol für aquatische Organismen. Diese Übersicht beinhaltet ebenfalls modellierte Werte aus Tab. 2, deren Validität nicht überprüft werden konnte.

Zusammenstellung der kritischen Toxizitätswerte für Sotalol

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

| Gruppe | Spezies | Wert | Konz. in mg/l | Literatur |
|----------------------|---------|------|---------------|-----------|
| Algen/Wasserpflanzen | keine | NOEC | - | - |
| Krebstiere | keine | NOEC | - | - |
| Fische | keine | NOEC | - | - |
| Sonstige | keine | NOEC | - | - |

Es liegen keine NOEC-Werte für die Organismengruppen der Algen, Kleinkrebse und Fische vor und es gibt keine belastbaren akuten Toxizitätsdaten aus einem kompletten Datensatz für Algen, Krebstiere und Fische. Daher kann **kein AA-EQS-Vorschlag** hergeleitet werden.

Tab. 4: Übersicht der kritischen akuten Toxizitätswerte von Sotalol auf Wasserorganismen. Bei einer bekannten Verwendung des Sotalol-Hydrochlorids (CAS 959-24-0, siehe Tab. 1) wurde auf die molare Wirkkonzentration umgerechnet und der Konzentrationswert in Klammern angegeben. Es handelt sich um experimentelle nominale Testkonzentrationen, die numerisch nicht beim EC50 bestimmt wurden, daher sind diese Werte ebenfalls nicht direkt zu verwenden. Die Übersicht beinhaltet ebenfalls modellierte Werte aus Tab. 2, deren Validität nicht überprüft werden konnte, diese Werte sind zusätzlich in grau markiert.

| Gruppe | Spezies | Wert | Konz. in mg/l | Literatur |
|----------------------|---|------|----------------|----------------------------------|
| Algen/Wasserpflanzen | <i>Desmodemus subspicatus</i> | EC50 | >3000; >(2646) | Escher et al. 2006 |
| Kleinkrebse | <i>Thamnocephalus platyurus</i> Larven | EC50 | >200; >(176.4) | Nalecz-Jawecki und Persoone 2006 |
| Fische | <i>Pimephales promelas</i> | EC50 | 61.9 | Brook et al.1988 |
| Sonstige | modellierte Algentoxizität | EC50 | 1.704 | ECOSAR 1.0 |

Tab. 5: Risikoklassierung der akuten aquatischen Toxizität anhand der niedrigsten gemessenen EC 50-Werte nach der Kommission der europäischen Gemeinschaften 2001:

| Risikoklasse | niedrigster EC50-Wert | erreichter Wert |
|------------------|-----------------------|-----------------|
| nicht eingestuft | >100 mg/l | X |
| schädlich | >10 mg/l; <100mg/l | (X) |
| giftig | <10 mg/l;>1mg/l | (X) |
| sehr giftig | < 1mg/l | |

Es liegen keine direkt gemessenen EC50-Werte für die Organismengruppen der Algen, Kleinkrebse und Fische für die Originalsubstanz Sotalol vor (siehe Tab. 2). Um Kurzzeit-Qualitätskriterien (MAC-EQS) herzuleiten, kann die AF-Methode auf der Datenbasis von akuten Toxizitätsdaten verwendet werden. Allerdings müssen mindestens 3 valide EC50-Kurzzeittestergebnisse von Vertretern der 3 trophischen Ebenen (Fische, Krebstiere, Algen) vorhanden sein um einen Assessmentfaktor von 100 mit den EC50-Werten der sensitivsten Studie verwenden zu können. Daher kann keine Anwendung der AF-Methode vorgeschlagen werden, woraus sich auch **kein Kurzzeit-Qualitätskriterium** derzeit ableiten lässt. Sollten zusätzliche Toxizitätsdaten verfügbar werden, so sollte eine nachträgliche Anpassung des Stoffdatenblatts erfolgen. Lediglich mit den modellierten Toxizitätswerten (ECOSAR siehe Tab. 2), die eine Basislinientoxizität für Algen, Krebstiere und Fische errechnen, kann ein EC 50 Algentoxizitätswert zwischen 1.7 und 8.3 mg/L angenommen werden, was zu einem vorsorglichen MAC-EQS-Vorschlag von 17 µg/L führen würde. Das TGD for EQS empfiehlt den Einsatz von QSAR und Toxizitätsmodellen unterstützend bei Datenlücken einzusetzen, doch ist in diesem Fall die Datenlage nicht ausreichend für eine Qualitätszielherleitung. Eine Einbeziehung der Zulassungsdaten oder zumindest der dort erhobenen Endpunkte für aquatische Toxizität wäre daher notwendig, um die Abweichungen zwischen gemessenen und modellierten Toxizitätsdaten zu klären.

Bioakkumulationsabschätzung

Der experimentelle $\log K_{OW}$ Wert von 0.24 von Sotalol liegt unter 3 und es liegen keine Bioakkumulationsstudien oder besondere Hinweise für Säugertoxizität vor. Damit ist eine Bioakkumulationsabschätzung nach dem TGD for EQS nicht relevant.

Schutz der aquatischen Organismen

Der Effektdatensatz für Sotalol umfasst nur zwei trophische Ebenen bei den Kurzzeit- und keine trophische Ebene bei den Langzeittoxizitäten. Damit ist eine EQS Herleitung aufgrund der vorhandenen Datenlage nicht möglich. Die schlechte Datenverfügbarkeit für Sotalol wurde schon 2006 von der LAWA festgestellt, wobei damals nur ein Effektdatenpunkt aus der Hernando et al. 2004 Studie angeführt wurde. Auch wenn die Datenverfügbarkeit seitdem angestiegen ist, so eignet sich keine der Studien direkt für eine EQS-Herleitung (siehe Tab. 2 und Tab. 4). Eine Einbeziehung weiterer Toxizitätsdaten oder zumindest der dort erhobenen Endpunkte für aquatische Toxizität wäre daher für eine EQS Herleitung notwendig, auch wenn aufgrund der bisherigen Information kein aquatisches Risiko vermutet werden kann.

Die internationale Arbeitsgemeinschaft der Wasserwerke im Rheineinzugsgebiet (IAWR) hat 2003 im Rhein Memorandum (IAWR 2003) und zusammen mit der internationalen Arbeitsgemeinschaft der Wasserwerke im Donaueinzugsgebiet (IAWD) und der RIWA-Maas (Vereniging van Rivierwaterbedrijven Maas/Meuse) 2008 im Rhein-, Maas- und Donau Memorandum Vorschläge für vorsorgliche Werte gemacht und ein Positionsschreiben zu Mikroverunreinigungen in den Gewässern verfasst (IAWR und IAWD 2007; IAWD RIWA-Maas und IAWR 2008). Die IAWR, RIWA-Maas und die IAWD vertreten als NGOs die Interessen von ca. 150 Wasserversorgungsunternehmen mit rund 100 Millionen Menschen im Einzugsgebiet von Donau und Rhein in den 17 Anrainer-Länder (Belgien, Bosnien-Herzegowina, Deutschland, Frankreich, Kroatien, Lichtenstein, Luxemburg, Montenegro, Niederlande, Österreich, Rumänien, Schweiz, Serbien, Slowakei, Slowenien, Tschechische Republik, Ungarn).

Gemäss dem Memorandum wird für Arzneimittelwirkstoffe ein vorsorglicher **Zielwert von 0.1 µg/l** vorgeschlagen. Ausgenommen werden im Memorandum explizit alle Stoffe, welche ökotoxikologisch begründete, tiefere Werte erfordern.

Änderungen gegenüber der Version vom 29/10/2010

Trotz intensiver Literaturrecherche konnten nur 2 Studien mit 4 Endpunkten ergänzt werden, die allesamt für eine EQS Herleitung nicht nutzbar sind. Daher kann weiterhin kein EQS Vorschlag für Sotalol angegeben werden und das Dossier wurde nicht zu einer weiteren Begutachtung geschickt und das Dossier wurde nicht an die neueren Formate angepasst.

Literatur

- Aquire Database Danish EPA (1989): DTI Environment, Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) and Pesticides", April 1999 Trainig set:n=641 , Validation : LGO (10%) gave: $q^2=0.69$, Domain : 0.53" Joop and Hansen Water Res. 23/1989 Danish EPA. Die Quelle stammt aus der OECD Tool Box 1.1 und ist nicht direkt überprüfbar.
- Brooke L T et al. (1988): Center for Lake Superior Environm. Studies, University of Wisconsin, Superior 1988 Trainig set:n=569 , Validation: LGO (10%) gave: $q^2 = 0.76$, Domain : 0.47" Danish EPA. Die Quelle stammt aus der OECD Tool Box 1.1 und ist nicht direkt überprüfbar.
- DK-EPA-Danish Technical University (DTU): Ongoing testing on the Danish Technical University (DTU) on *Pseudokirchneriella subcapitata* (*Selenastrum capricornutum*), plus data from various sources in the open literature Training set: n = 476 Validation : LGO (50%) gave $q^2=0.77$ Domain : 0.39. Die Quelle stammt aus der OECD Tool Box 1.1 und ist nicht direkt überprüfbar.
- ECOSAR. <http://www.epa.gov/opptintr/newchems/tools/21ecosar.htm>.
- Enoch S J, Cronin M T, Schultz T W, Madden J D. "An evaluation of global QSAR models for the prediction of the toxicity of phenols to *Tetrahymena pyriformis*" Chemosphere 71 (2008): 1225-1232. Die Quelle stammt aus der OECD Tool Box 1.1 und ist nicht direkt überprüfbar, nur eine Sekundärquelle konnte gefunden werden, die allerdings auch nicht den verwendeten Datensatz beinhaltet.
- 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. Environ Sci Technol (40): 7402-7408.
- Feiner M, Laforsch, Letzel Thomas, Geist J (2014): SUBLETHAL EFFECTS OF THE BETA-BLOCKER SOTALOL AT ENVIRONMENTALLY RELEVANT CONCENTRATIONS ON THE NEW ZEALAND MUDSNAIL POTAMOPYRGUS ANTIPODARUM. Environmental Toxicology and Chemistry Vol. 33, No.11: pp: 2510-2515.
- Hernando M D, Petrovic M, Fernandez-Alba, Barcelo D (2004): Analysis by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry and acute toxicity evaluation for β -blockers and lipid regulatingagentsin wastewater samples. Journal of Chromatography 1046: 133-140.
- IAWD RIWA-Maas und IAWR (2008): "Donau-, Maas- und Rhein Memorandum." <http://riwa-maas.org/download/nl/nieuws/60.pdf>
- IAWR (2003): "Internationale Arbeitsgemeinschaft der Wasserwerke im Rheineinzugsgebiet: Rhein Memorandum."
- IAWR und IAWD (2007): "Position der IAWR und IAWD zu Spurenstoffen in den Gewässern."
- Klimisch H J, Andrae M, Tillmann U (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
- Nalecz-Jawecki G und 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. Environ. Sci. & Pollut. Res. 13(1)22-27.
- OECD Toolbox: <http://www.qsartoolbox.org/support.html>
- Santos L H M L M, Araújo A N, Fachinia A, Pena A, Delerue-Matos C., Montenegro M C B S M (2010): Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. Journal of Hazardous Materials 175:45–95.
- Schüssler W, Sengl M. 2004. Arzneimittel in der Umwelt: F+E Vorhaben 2000–2002. Kennnummer 73e 040100 49. Schlussbericht. Bayerisches Landesamt für Wasserwirtschaft, München, Germany.

TGD for EQS 2009/2010: CHEMICALS AND THE WATER FRAMEWORK DIRECTIVE:
TECHNICAL GUIDANCE FOR DERIVING ENVIRONMENTAL QUALITY STANDARDS. Draft 2010. Draft version
6.0, 23 February 2010.

US EPA (2008): Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v 4.0. United States
Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA.