



Standartox: Standardisierte Toxizitäts-Daten

Andreas Scharmüller (scharmuel@uni-landau.de),
Verena C. Schreiner (schreiner-verena@uni-landau.de),
Ralf B. Schäfer (schaefer-ralf@uni-landau.de)

iES Landau, Institute for Environmental Sciences, Universität Koblenz-Landau,
Fortstraße 7, 76829 Landau

Zusammenfassung

Standartox ist ein Tool und eine Datenbank, welche ökotoxikologische Testresultate aufbereitet, harmonisiert sowie Filter- und Aggregationsmethoden für Nutzer bereitstellt. Durch Letztere wird das Problem der Variabilität multipler Testresultate für bestimmte Chemikalien-Taxon-Kombinationen angegangen. Als Datenbasis verwendet Standartox die ECOTOX-Datenbank der Umweltbehörde der Vereinigten Staaten von Amerika (US EPA). Somit stehen 600,000 Testresultate von 8000 Chemikalien mit ungefähr 8000 Taxa in Standartox zur Verfügung. Aufgrund der ständigen Einbindung neu verfügbarer Testresultate steigt diese Zahl kontinuierlich. Nutzer erhalten Zugriff auf Standartox über die Web-Applikation standartox.uni-landau.de oder das R-Paket github.com/andschar/standartox, was auch eine maschinelle Bearbeitung der Daten ermöglicht.

Einleitung

Eine steigende Anzahl von Chemikalien wie Pharmazeutika, Pestizide und synthetische Hormone werden weltweit täglich in verschiedenen Prozessen eingesetzt. Allein in Europa werden schätzungsweise ca. 100.000 unterschiedliche Chemikalien verwendet, wovon 30.000 in Mengen von mehr als einer Tonne pro Jahr hergestellt werden (Breithaupt 2006). Außer Pestiziden, die gezielt in der Umwelt freigesetzt werden, gelangen die meisten Chemikalien durch ihre Verwendung und über verschiedene Pfade (z. B. atmosphärische Emission und Ablagerung oder Ableitung durch Abwasser) in die Umwelt (Schwarzenbach 2006). Dort können sie wiederum Populationen und Gemeinschaften von Organismen sowie assoziierte Ökosystemfunktionen gefährden (Schäfer et al. 2012; Malaj et al. 2014; Barra Caracciolo, Topp, and Grenni 2015; Johnston, Mayer-Pinto, and Crowe 2015), was letztendlich den Beitrag der Natur zum menschlichen Wohlbefinden beeinträchtigt. Zum Beispiel können Ökosystemdienstleistungen, wie sauberes Trink- und Bewässerungswasser sowie die Produktion von Lebensmitteln betroffen sein (Peters, Bundschuh, and Schäfer 2013; van der Sluijs et al. 2013). Es wurde gezeigt, dass Chemikalien wie Pestizide starke negative Wirkungen auf Nichtzielorganismen, wie Vögel (Hallmann et al. 2014), Fische (Yamamuro et al. 2019) sowie Gewässerinsekten (Beketov et al. 2013) haben können, was wiederum bisherige Regulierungsbemühungen in Frage stellt (Schäfer 2019).

Um letztendlich die Risiken von Chemikalien für Ökosysteme bewerten zu können, werden Daten zu deren Toxizität benötigt. Diese werden typischerweise in standardisierten ökotoxiko-

logischen Tests generiert. Ebenso werden häufig zulässige Umwelthöchstkonzentrationen aus solchen Testdaten, typischerweise in Kombination mit Sicherheitsfaktoren abgeleitet. Obwohl in ökotoxikologischen Experimenten eine große Anzahl an Organismen verwendet wird, werden häufig nur Testdaten einiger gut untersuchter Standardtestorganismen, wie der Wasserfloh *Daphnia magna*, die Wanderratte *Rattus norvegicus*, die Amerikanische Dickkopfelritze *Pimephales promelas* oder die Mikroalge *Raphidocelis subcapitata*, als Repräsentanten für die entsprechenden Gemeinschaften in Ökosystemen herangezogen. Allerdings wurde in vergangenen Studien gezeigt, dass die Empfindlichkeit dieser Testarten relativ zu anderen Arten in der Gemeinschaft variiert (Van den Berg et al. 2019). Dadurch ist ein einheitliches Schutzniveau nicht gewährleistet, und es ist dementsprechend vorteilhaft, alle zur Verfügung stehenden Daten in Analysen einfließen zu lassen. Allerdings stehen häufig Daten zur selben Art und Chemikalie von verschiedenen Studien zur Verfügung und weisen so eine hohe Variabilität auf. Dies kann zu starken Unterschieden in den Ergebnissen der Analysen zum Beispiel von Empfindlichkeiten von Organismen gegenüber Chemikalien führen, wenn diese Toxizitätsdaten nicht einheitlich behandelt werden. Darüber hinaus werden ökotoxikologische Daten bis dato zwar gesammelt, jedoch behindern Faktoren, wie unterschiedliche Konzentrations- und Zeiteinheiten eine harmonisierte Auswertung. Ebenso sind taxonomische Einheiten nicht immer exakt definiert und es fehlen Informationen zu der Zugehörigkeit zu bestimmten Gemeinschaften bzw. Lebensräumen. Unvollständige Angaben zu den Chemikalien schränken des Weiteren Analysen nach bestimmten Klassen von Chemikalien ein.

Standartox ist ein Tool und eine Datenbank, die diese Probleme löst. Es ermöglicht die Vielzahl an Testresultaten für Analysen zur Empfindlichkeit von Organismen gegenüber unterschiedlichen Chemikalien verfügbar zu machen. Als Datengrundlage verwendet Standartox die ECOTOX-Datenbank (US EPA 2019), der Umweltbehörde der Vereinigten Staaten von Amerika (US EPA), welche vierteljährlich mit jeweils ca. 5000 neuen Testresultaten aktualisiert wird. Diese stellt die größte öffentlich zugängliche Sammlung an ökotoxikologischen Testresultaten dar. Standartox prozessiert die darin enthaltenen Daten und bereitet diese in einer standardisierten Form, d.h. mit zusätzlichen Informationen, Filter- und Aggregations-Methoden, auf. Dafür werden andere öffentlich zugängliche Datenbanken, wie Pubchem (Kim et al. 2016) oder ChEBI (Hastings et al. 2016) für Chemikalien bzw. GBIF

(GBIF Home Page 2018) bezüglich organismen-spezifischer Daten abgefragt. Standartox ermöglicht Nutzern, Testergebnisse nach mehreren Parametern zu filtern, u.a. nach Organismen und deren Lebensraum oder Verbreitung, sowie nach bestimmten Chemikalienklassen, wie zum Beispiel Herbizide oder Pyrethroide. Nach der Prozessierung beinhaltet Standartox rund 600.000 Testresultate von 8000 Chemikalien, getestet mit ungefähr 8000 Taxa. Neben der Möglichkeit Daten zu filtern, erlaubt es Standartox Nutzern ökotoxikologische Testresultate zu aggregieren. Es können das Minimum, der geometrische Mittelwert, sowie das Maximum für eine bestimmte, benutzerdefinierte Chemikalien-Taxon-Kombination berechnet werden. Standartox bildet so die Grundlage für reproduzierbare Wissenschaft und kombiniert Informationen aus verschiedenen Quellen zur Vereinfachung der Ableitung von Risikoindikatoren wie Species Sensitivity Distributions (SSD) und Toxic Units (TU) (Posthuma, Suter, and Traas 2002; Kefford et al. 2011; Schäfer et al. 2012). Neben der Aggregation ökotoxikologischer Testergebnisse, bietet Standartox einen präzisen Überblick über den Status der getesteten Chemikalien und hilft potentielle Wissenslücken zu identifizieren. Standartox könnte des weiteren dabei helfen, die Anzahl der benötigten Tiere für Toxizitätstests zu reduzieren (Hartung and Rovida 2009).

Methoden

Eine automatisierte Verarbeitungspipeline lädt die vierteljährlich veröffentlichte ECOTOX-Datenbank herunter und kompiliert diese in eine lokale Datenbank. Anschließend werden Funktionen zur weiteren Verarbeitung der Daten, sowie Abgleich-Tabellen zur Umwandlung von Konzentrations- und Zeiteinheiten erstellt. Im nächsten Schritt werden Chemical Abstracts Service (CAS) Nummern sowie die taxonomischen Namen verwendet, um zusätzliche Informationen aus öffentlich zugänglichen Datenbanken zu Chemikalien bzw. Organismen abzufragen. Diese Informationen werden zu Standartox hinzugefügt, um das Filtern nach spezifischen Klassen von Chemikalien sowie nach der räumlichen Verteilung (d. h. Kontinente) und nach Lebensraumpräferenzen (z. B. Süßwasser) einzelner Taxa zu ermöglichen. Taxa, die nicht mindestens bis auf Gattungsniveau identifiziert sind, werden ausgeschlossen. Schließlich wird ein harmonisierter Standartox-Datensatz, sowie eine dazugehörige Metatabelle, die u.a. die Versionsnummer enthält, erstellt.

Anwendung

Nutzer erhalten Zugriff auf Standartox über die Web-Applikation standartox.uni-landau.de und das R-Paket (R Core Team 2020) github.com/andschar/standartox. Die Web-Applikation erlaubt es Filter- und Aggregationsmethoden über eine

graphische Schnittstelle zu setzen. Im Gegensatz dazu erlaubt das R-Paket einen Code-basierten Zugang, was im besonderen Maße Reproduzierbarkeit fördert. Das R-Paket besteht aus zwei Funktionen `stx_catalog()` und `stx_query()`. Erstere fragt ein Katalog-Objekt, welches sämtliche möglichen Parameter auflistet, ab. Die zweite Funktion ruft die tatsächlichen Daten ab (siehe Code 1).

```
require(standartox)
cas = c(Kupfersulfat = '7758-98-7',
        Permethrin = '52645-53-1',
        Imidacloprid = '138261-41-3')
# query
l = stx_query(cas = cas,
              endpoint = 'XX50',
              taxa = 'Oncorhynchus',
              duration = c(24, 120))
```

Code 1: Beispiel R-Code zum Abfragen von EC50-Werten aus Standartox für die Chemikalien Kupfersulfat, Permethrin und Imidacloprid getestet an der Gattung *Oncorhynchus* (Fische). Die Dauer der Tests wird auf Zeiträume zwischen 24 und 120 Stunden limitiert.

Vergleich mit anderen Datenbanken

Zur Einordnung der Standartoxschätzungen, haben wir die aggregierten geometrischen Mittelwerte mit Datenpunkten aus anderen Datenbanken, die ebenfalls individuelle Werte für bestimmte Chemikalien-Taxon-Kombinationen bereitstellen, verglichen. Zum einen die Pesticide Properties Data Base (PPDB), welche manuell auf Qualität kontrollierte LC50 Konzentrationen beinhaltet (Lewis et al. 2016). Die Chemprop-Software hingegen schätzt LC50-Werte auf der Grundlage von quantitativen Struktur-Wirkungs-Beziehungs-Modellen (engl.: QSAR). Dabei hat sich gezeigt, dass die überwiegende Mehrheit (91%) der Standartoxschätzungen innerhalb einer Größenordnung der entsprechenden PPDB-Werte ($n = 3601$) liegt. Eine ähnliche Übereinstimmung zeigt der Vergleich von Standartoxschätzungen mit solchen für *D. magna* ($n = 179$) von der ChemProp Software (Schüürmann, Ebert, and Kühne 2011). Hierbei zeigt sich, dass sogar 95% der Standartoxschätzungen innerhalb einer Größenordnung liegen (siehe Abbildung 1). Der Unterschied ist dabei jedoch nicht unbedingt ein Hinweis auf eine geringere Qualität der Standartoxschätzungen, sondern kann auch auf die inhärente Variabilität von Toxizitäts-Testresultaten oder ungenaue Vorhersagen der QSAR-Modelle hinweisen. Erstere kann aus Unterschieden zwischen Laboren, experimentellen Bedingungen und Unterschieden in den verwendeten Testpopulationen resultieren.

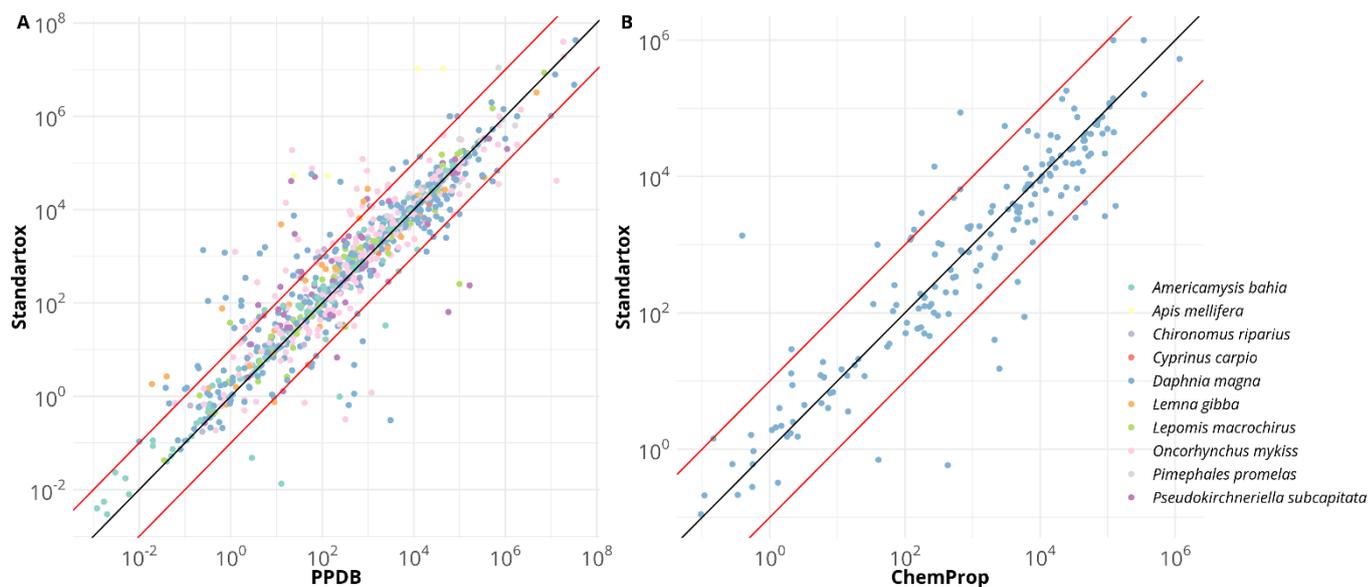


Abb. 1: Vergleich von Standartox geometrischer Mittelwert Berechnungen mit EC50-Werten der Pesticide Properties Data Base (PPDB) (Lewis et al., 2016) und Werten aus der Chem-prop-Software (UFZ Department of Ecological Chemistry, 2019). Die schwarze Linie zeigt eine exakte Übereinstimmung und die rote zeigt eine Abweichung von einer Größenordnung an.

Fazit

Standartox ist ein Tool und eine Datenbank, welche es Nutzern ermöglicht aggregierte Toxizitätsschätzungen für eine Chemikalien-Taxon-Kombination abzuleiten. Durch die Möglichkeit dies in der Programmiersprache R durchzuführen, ist Standartox ein Werkzeug, welches Reproduzierbarkeit fördert. Aufgrund der vierteljährlichen Einbindung neu verfügbarer Testresultate erwarten wir zwar leicht unterschiedliche Ergebnisse in den Aggregationen über die Zeit, dennoch auch eine erhöhte Genauigkeit. Durch eine Versionskontrolle bleibt die Analyse dennoch reproduzierbar. Standartox automatisiert die Filter- und Aggregationsprozesse und bietet durch sein Design einen schnellen sowie automatisierbaren Zugriff, welcher aufgrund der steigenden Anzahl an publizierter ökotoxikologischer Testdaten immer bedeutender wird. Generell stellt Standartox Informationen zur Ökotoxizität von Chemikalien in geeigneten Formaten, die sowohl für Menschen als auch für Maschinen leicht erfassbar sind, bereit.

Referenzen

- Barra Caracciolo, Anna, Edward Topp, and Paola Grenni. 2015. "Pharmaceuticals in the Environment: Biodegradation and Effects on Natural Microbial Communities. A Review." *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 106 (March): 25–36. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.11.040>.
- Beketov, Mikhail A., Ben J. Kefford, Ralf B. Schäfer, and Matthias Liess. 2013. "Pesticides Reduce Regional Biodiversity of Stream Invertebrates." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110 (27): 11039–11043.
- Breithaupt, Holger. 2006. "The Costs of REACH. REACH Is Largely Welcomed, but the Requirement to Test Existing Chemicals for Adverse Effects Is Not Good News for All." *EMBO Reports* 7 (10): 968–71. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400816>.

GBIF Home Page. 2018. "GBIF.Org." 2018.

<https://www.gbif.org>.

- Hallmann, Caspar A., Ruud P. B. Foppen, Chris A. M. van Turnhout, Hans de Kroon, and Eelke Jongejans. 2014. "Declines in Insectivorous Birds Are Associated with High Neonicotinoid Concentrations." *Nature* 511 (7509): 341–43. <https://doi.org/10.1038/nature13531>.
- Hartung, Thomas, and Costanza Rovida. 2009. "Chemical Regulators Have Overreached." *Nature* 460 (7259): 1080–81. <https://doi.org/10.1038/4601080a>.
- Hastings, Jenna, Gareth Owen, Adriano Dekker, Marcus Ennis, Namrata Kale, Venkatesh Muthukrishnan, Steve Turner, Neil Swainston, Pedro Mendes, and Christoph Steinbeck. 2016. "ChEBI in 2016: Improved Services and an Expanding Collection of Metabolites." *Nucleic Acids Research* 44 (D1): D1214–19. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1031>.
- Johnston, Emma L., Mariana Mayer-Pinto, and Tasman P. Crowe. 2015. "REVIEW: Chemical Contaminant Effects on Marine Ecosystem Functioning." Edited by Chris Frid. *Journal of Applied Ecology* 52 (1): 140–49. <https://doi.org/10.1111/1365-2664.12355>.
- Kefford, Ben J., Richard Marchant, Ralf B. Schäfer, Leon Metzeling, Jason E. Dunlop, Satish C. Choy, and Peter Goonan. 2011. "The Definition of Species Richness Used by Species Sensitivity Distributions Approximates Observed Effects of Salinity on Stream Macroinvertebrates." *Environmental Pollution* 159 (1): 302–10. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2010.08.025>.
- Kim, Sunghwan, Paul A. Thiessen, Evan E. Bolton, Jie Chen, Gang Fu, Asta Gindulyte, Lianyi Han, et al. 2016. "PubChem Substance and Compound Databases." *Nucleic Acids Research* 44 (D1): D1202–13. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv951>.

- Lewis, Kathleen A., John Tzilivakis, Douglas J. Warner, and Andrew Green. 2016. "An International Database for Pesticide Risk Assessments and Management." *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal* 22 (4): 1050–64. <https://doi.org/10.1080/10807039.2015.1133242>.
- Malaj, Egina, Peter C. von der Ohe, Matthias Grote, Ralph Kühne, Cédric P. Mondy, Philippe Usseglio-Polatera, Werner Brack, and Ralf B. Schäfer. 2014. "Organic Chemicals Jeopardize the Health of Freshwater Ecosystems on the Continental Scale." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111 (26): 9549–54. <https://doi.org/10.1073/pnas.1321082111>.
- Peters, K., M. Bundschuh, and R.B. Schäfer. 2013. "Review on the Effects of Toxicants on Freshwater Ecosystem Functions." *Environmental Pollution* 180 (September): 324–29. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2013.05.025>.
- Posthuma, Leo, Glenn W. Suter, and Theo P. Traas, eds. 2002. *Species Sensitivity Distributions in Ecotoxicology*. Environmental and Ecological Risk Assessment. Boca Raton, Fla: Lewis Publishers.
- R Core Team. 2020. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>.
- Schäfer, Ralf B. 2019. "Responses of Freshwater Macroinvertebrates to Pesticides: Insights from Field Studies." *Current Opinion in Environmental Science & Health* 11 (October): 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.coesh.2019.06.001>.
- Schäfer, Ralf B., Peter Carsten von der Ohe, Jes Rasmussen, Ben J. Kefford, Mikhail A. Beketov, Ralf Schulz, and Matthias Liess. 2012. "Thresholds for the Effects of Pesticides on Invertebrate Communities and Leaf Break-down in Stream Ecosystems." *Environmental Science & Technology* 46 (9): 5134–42. <https://doi.org/10.1021/es2039882>.
- Schüürmann, Gerrit, Ralf-Uwe Ebert, and Ralph Kühne. 2011. "Quantitative Read-Across for Predicting the Acute Fish Toxicity of Organic Compounds." *Environmental Science & Technology* 45 (10): 4616–22. <https://doi.org/10.1021/es200361r>.
- Schwarzenbach, R. P. 2006. "The Challenge of Micro-pollutants in Aquatic Systems." *Science* 313 (5790): 1072–77. <https://doi.org/10.1126/science.1127291>.
- Sluijs, Jeroen P van der, Noa Simon-Delso, Dave Goulson, Laura Maxim, Jean-Marc Bonmatin, and Luc P Belzunces. 2013. "Neonicotinoids, Bee Disorders and the Sustainability of Pollinator Services." *Current Opinion in Environmental Sustainability* 5 (3–4): 293–305. [#https://doi.org/10.1016/j.cosust.2013.05.007](https://doi.org/10.1016/j.cosust.2013.05.007).
- UFZ Department of Ecological Chemistry. 2019. ChemProp (version 6.7.1). <http://www.ufz.de/ecochem/chemprop>.
- US EPA. 2019. "ECOTOX Knowledgebase." July 11, 2019. <https://cfpub.epa.gov/ecotox/>.
- Van den Berg, Sanne J. P., Hans Baveco, Emma Butler, Frederik De Laender, Andreas Focks, Antonio Franco, Cecilie Rendal, and Paul J. Van den Brink. 2019. "Modeling the Sensitivity of Aquatic Macroinvertebrates to Chemicals Using Traits." *Environmental Science & Technology* 53 (10): 6025–34. <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b00893>.
- Yamamuro, Masumi, Takashi Komuro, Hiroshi Kamiya, Toshikuni Kato, Hitomi Hasegawa, and Yutaka Kameda. 2019. "Neonicotinoids Disrupt Aquatic Food Webs and Decrease Fishery Yields." *Science* 366 (6465): 620–23. <https://doi.org/10.1126/science.aax3442>.

Korrespondenzadresse

Andreas Scharmüller
Arbeitsgruppe Quantitative Landschaftsökologie
iES Institut für Umweltwissenschaften
Universität Koblenz-Landau
Herrenbergstr. 7
76829 Landau
Tel.: 06341 280-31322
E-Mail: scharmuel@uni-landau.de
<https://www.uni-koblenz-landau.de/en/campus-landau/faculty7/environmental-sciences/landscape-ecology/Staff/andreas-scharmueler>