



Entwicklung eines mehrstufigen Screening-Verfahrens als Wegweiser zur ökotoxikologischen Bewertung von Pestizid-Transformationsprodukten

Birte Hensen (birte.hensen@leuphana.de), Oliver Olsson (oliver.olsson@leuphana.de),

Klaus Kümmerer (klaus.kuemmerer@leuphana.de)

Leuphana Universität Lüneburg, Universitätsallee 1, 21335 Lüneburg

Zusammenfassung

Um ein schnelles und aussagefähiges Screening der bakteriellen Toxizität von Transformationsprodukten (TP) zu ermöglichen, wurde erstmalig ein mehrstufiger Ansatz entwickelt und für 45 Pestizid-TP angewendet. In Stufe I wurden Literaturdaten ausgewertet und Stoffeigenschaften mit Hilfe computerbasierter Methoden vorhergesagt. Im Falle von ökotoxikologischen Hinweisen erfolgte in Stufe II die experimentelle Untersuchung einer in Photolyseexperimenten erzeugten Mischung aus Pestizid und TP im Leuchtbakterientest. In Stufe III wurden die Tests mit Einzelsubstanzen wiederholt, wenn sich Hinweise durch die Mischungsexperimente ergaben und ein analytischer Standard vorhanden war. Mittels des Ansatzes konnten 96 % der TP initial bewertet werden. 62 % wurden als *sehr wahrscheinlich* oder *wahrscheinlich* ökotoxisch eingestuft. Der mehrstufige Ansatz kann als Wegweiser für die Bewertung der Ökotoxizität genutzt werden, um der Vielzahl an Substanzen inklusive TP gerecht zu werden und der stofflichen Belastung von Gewässern vorzubeugen.

Einleitung

Transformationsprodukte von chemischen Stoffen, die durch abiotische oder biotische Abbauprozesse z.B. in der Umwelt gebildet werden, sind schon lange bekannt (Burrows et al., 2002; Fenner et al., 2013) und werden in zunehmendem Maße nachgewiesen und ihre Struktur aufgeklärt (Wang et al., 2020). Ihre Bewertung steht aber meist noch aus, da u.a. häufig keine Standardsubstanzen für Testzwecke zur Verfügung stehen. Die Fortschritte der Non-Target-Analyse (Bader et al., 2017; Wang et al. 2020) wird die Lücke zwischen Nachweis/Identifizierung und ihrer Bewertung („Assessment Gap“) zunehmend vergrößern. Die Berücksichtigung der TP erhöht dementsprechend auch die Anzahl der Substanzen, die im Rahmen ökotoxikologischer Risikobewertungen für eine umfassendere und tragfähigere Risikoabschätzung berücksichtigt werden müssen. Nichtsdestotrotz werden TP oftmals selbst in prospektiven Bewertungsvorschlägen vernachlässigt (Schäfer et al., 2019) bzw. ist es lediglich erforderlich die bekannten und relevanten Metabolite zu bewerten (Europäische Union, 2009).

Die (öko-)toxikologischen Eigenschaften der TP können stark von der Ausgangssubstanz abweichen. So können TP in manchen Fällen sogar toxischer als ihre Ausgangssubstanz sein (Belfroid et al., 1998; Bustos et al., 2019; Sinclair and Boxall, 2009). Vor dem Hintergrund der zunehmenden Anzahl an Substanzen und den zugehörigen bekannten und unbe-

kannten TP (Kümmerer et al. 2019) stellt sich die Frage, wie zukünftig mit der ökotoxikologischen Bewertung umgegangen werden kann. Sowohl experimentelle als auch computerbasierte Methoden stoßen dabei an ihre Grenzen: Beispielsweise ist die Durchführung von Experimenten aufgrund fehlender analytischer Standards oder des zeitlichen Aufwands begrenzt. Die Bewertung auf Basis computerbasierter Methoden ist hingegen durch die Anzahl der Test- und Trainingssubstanzen und den begrenzten Anwendungsbereich der Modelle limitiert. Die Nutzung beider Ansätze in Kombination ist dementsprechend ein sinnvoller und vielversprechender Ansatz (Menz et al., 2017, Westphal et al., 2020).

In unserer Studie wurde daher dieses kombinatorische Vorgehen weiterentwickelt und in einem mehrstufigen Verfahren angewendet (Hensen et al., 2020; Abbildung 1). Somit konnte der zeitliche und finanzielle Aufwand minimiert werden. Zu diesem Zweck wurden innerhalb der ersten Stufe Literaturdaten bezüglich der Ökotoxizität zu den jeweiligen TP ausgewertet. Für bekannte TP-Strukturen mit noch unbekanntem Eigenschaften wurden quantitative Strukturaktivitätskorrelationsmethoden (QSAR/QSPR) angewendet, um TP zu selektieren, die möglicherweise ökotoxisch sind. In der zweiten Stufe wurden für Mischungen aus eigens durchgeführten Photolyseexperimenten, welche Ausgangssubstanzen und TP enthalten, Bakterientoxizitätstests durchgeführt, um weitere Hinweise auf mögliche ökotoxikologische Wirkungen zu erhalten. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen wurde für einzelne auffällige TP, für die ein analytischer Standard zur Verfügung stand, der Bakterientoxizitätstest wiederholt. Analog können andere Tests und Endpunkte wie z.B. Algentoxizität gewählt werden, der zeitliche Aufwand dafür ist aber größer.

Für die Untersuchung wurden die TP der sechs Pestizide Boscalid, Penconazol, Terbutryn, Diuron, Octhilinon (OIT) und Mecoprop als Modellschubstanzen ausgewählt. Diese Ausgangssubstanzen stellen ein breites Spektrum an Substanzklassen innerhalb der Pestizide dar und weisen verschiedene Anwendungsgebiete (Pflanzenschutzmittel und Biozide) auf. Darüber hinaus besitzen diese Substanzen verschiedene Wirkungsweisen und Toxizitätslevel (Bollmann et al. 2017; Mottier et al., 2014; Rodríguez-Cabo et al., 2018; Strachan et al., 2001), welche sich unter Umständen, z.B. bei genügend ähnlicher Struktur durch Stoffgruppen- und Analogiekonzepte auch auf ihre TP übertragen lassen.

Methoden

Um die Eingabedaten für das Stufenverfahren zu generieren, d.h. den Ausgangssubstanzen bekannte TP zuzuordnen, wurden einerseits Literaturdaten ausgewertet als auch eigene experimentell erzeugte Photolysemischungen und resultierender TP analysiert. Der Abbauprozess der Photolyse wurde gewählt, da er ein im Vergleich zu Bioabbau oder Hydrolyse schnelles Verfahren darstellt, aber aufgrund des gewählten sonnenähnlichen Lampenspektrums dennoch TP liefert, die unter Umweltbedingungen gebildet werden können. Oftmals werden ähnliche TP gebildet und im Fall der Photolyse eine deutlich größere Anzahl.

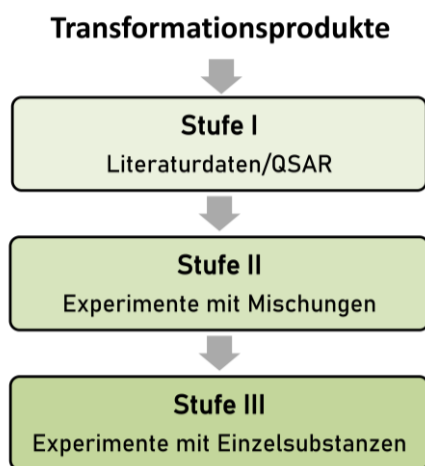


Abb.1: Übersicht über das methodische Vorgehen

Die schematische Vorgehensweise ist in Abbildung 1 dargestellt. Im Zuge der Literaturrecherche wurden sowohl Primärliteratur als auch Zulassungsberichte von Pestiziden herangezogen. Es wurden lediglich TP ausgewählt, die durch Umweltprozesse entstehen, wie beispielsweise durch Photolyse oder Bioabbau. Für die experimentelle Untersuchung der entstehenden TP wurden die Ausgangssubstanzen in Wasser gelöst und über einen Zeitraum von acht Stunden mit einer Xenonlampe mit sonnenähnlichem Spektrum bestrahlt. Die in den Photolysemischungen enthaltenen TP wurden soweit möglich mittels hochauflösender Massenspektrometrie (LTQ Orbitrap; Thermo Scientific, Dreieich, Germany) identifiziert und aufgeklärt. Durch Non-Target-Analytik lassen sich ggf. weitere TP identifizieren.

Die identifizierten TP wurden in der ersten Stufe des mehrstufigen Ansatzes mittels QSAR analysiert. Hierfür wurde das Modell TOX_EB des kommerziellen CASE Ultra Software Pakets (v. 1.7.0.5, MultiCASE Inc. Beachwood, OH, USA) angewendet, um die akute Toxizität gegenüber Leuchtbakterien zu berechnen. Dieses QSAR-Softwareprogramm hat gegenüber anderen den Vorteil, dass es dem Nutzer eine Aussage darüber gibt, ob die geprüfte Struktur innerhalb der Anwendungsdomäne liegt. Die Ergebnisse werden zudem den hohen Qualitätsanforderungen der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) gerecht und von

der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) anerkannt. Weiterhin kann der Nutzer durch die Eingabe neuer Daten die Modelle erweitern und verbessern. Auf diese Weise konnten die TP anhand ihrer bakteriellen Ökotoxizität klassifiziert und entweder als „positiv“ (ökotoxisch) oder „negativ“ (nicht ökotoxisch) oder „außerhalb der Anwendungsdomäne“ eingestuft werden.

In der zweiten Stufe wurden die sechs Ausgangssubstanzen einzeln photolysiert. Die dabei entstehenden Photolysemischungen wurden in einem modifizierten Leuchtbakterien-test (LBT) getestet. Anhand der Leuchthemmung wurden drei Endpunkte ermittelt: akute Toxizität (30 Minuten), chronische Toxizität (24 Stunden) und Wachstumshemmung (14 Stunden). War die Leuchthemmung für mindestens einen Endpunkt größer 20 % wurde ein TP als „positiv“ eingestuft. Alle anderen Ergebnisse wurden als „negativ“ eingestuft. Auf gleiche Weise wurde die bakterielle Ökotoxizität der Einzelsubstanzen im LBT in der dritten Stufe getestet.

Ergebnisse

Auf Basis der untersuchten Literatur und der vorangestellten Photolyseexperimente konnten insgesamt 45 TP als Eingabedaten für die Durchführung des mehrstufigen Ansatzes generiert werden (Tabelle 1). Diese Zahl zeigt noch einmal deutlich, wie stark der Untersuchungsaufwand durch die Berücksichtigung von TP im Vergleich zu der alleinigen Untersuchung der Ausgangssubstanzen erhöht wird. Die Benennung der TP erfolgte anhand ihres Masse-zu-Ladungsverhältnisses (m/z).

Im Detail wurden sieben TP von Boscalid, zehn TP von Penconazol, fünf TP von Diuron, zwölf TP von Terbutryn, sieben TP von OIT und vier TP von Mecoprop identifiziert, die alle bereits durch vorherige Studien bekannt waren, d.h. in den vorangeschalteten Photolyse-Experimenten wurde kein bisher unbekanntes TP identifiziert. Die Literaturrecherche ergab ebenfalls, dass etwa ein Drittel der TP in unterschiedlichen Umweltkompartimenten nachgewiesen wurden, was die Relevanz der Untersuchung unterstreicht. Weiterhin konnte durch die Recherche belegt werden, dass die Ökotoxizität von 60 % der ausgewählten TP bisher nicht bekannt war.

Durch die Durchführung des hier entwickelten mehrstufigen Ansatzes konnte die Bakterientoxizität von insgesamt 96 % der TP initial bewertet werden (Tabelle 1). 62 % der TP sind *sehr wahrscheinlich* oder *wahrscheinlich* ökotoxisch, von denen viele bis dato nicht im Pestizid-Zulassungsverfahren berücksichtigt werden. Die restlichen TP wurden entweder als *sehr wahrscheinlich* oder *wahrscheinlich* nicht ökotoxisch eingestuft.

Tabelle 1: Ergebnisse der Analyse der bakteriellen Ökotoxizität anhand des mehrstufigen Ansatzes.

TP	Stufe I		Stufe II		Stufe III		W
	LIT	QSAR	PM	LBT MIX	STD	LBT SINGLE	
Boscalid-TP-157		--	-		+		-
Boscalid-TP-158		--	-		+		-
Boscalid-TP-307(a)		+	x	NA	-		+
Boscalid-TP-307(b)		+	x	NA	-		+
Boscalid-TP-309		+	-		-		+
Boscalid-TP-325(a)		+	x	NA	-		+
Boscalid-TP-325(b)		+	x	NA	-		+
Penconazol-TP-70	+ [1]**	AD	-		+	-	--
Penconazol-TP-130		AD	-		-		0
Penconazol-TP-184		AD	x	+	-		+
Penconazol-TP-248(a)	+ [2]*	(+)	x	+	-		+
Penconazol-TP-248(b)	+ [2]*	(+)	x	+	-		+
Penconazol-TP-264(a)		(+)	x	+	-		+
Penconazol-TP-264(b)		+	x	+	-		+
Penconazol-TP-266(a)		(+)	x	+	-		+
Penconazol-TP-266(b)		+	x	+	-		+
Penconazol-TP-286	+ [1]**	+	-		-		+
Diuron-TP-162	+ [3]	+	-		+		++
Diuron-TP-205	+ [3]	+	-		+		++
Diuron-TP-215(a)	- [3]	(+)	x	+	-		+
Diuron-TP-215(b)	- [3]	+	x	+	-		+
Diuron-TP-219	+ [3]	+	x	+	+		++
Terbutryn-TP-140	- [4]	-	-		-		--
Terbutryn-TP-156		-	-		-		-
Terbutryn-TP-168	- [4]	AD	x	+`	-		-
Terbutryn-TP-184		AD	x	+`	-		+
Terbutryn-TP-186		AD	x	+`	-		+
Terbutryn-TP-196	- [4]	AD	x	+`	-		-
Terbutryn-TP-210		AD	x	+`	-		+
Terbutryn-TP-212		AD	x	+`	+	-	--
Terbutryn-TP-214		AD	x	+`	+		+
Terbutryn-TP-226	- [5]	AD	x	+`	+	-	--
Terbutryn-TP-256		AD	x	+`	-		+
Terbutryn-TP-258		AD	x	+`	-		+
OIT-TP-130		-	x	+	-		-
OIT-TP-158		AD	-		-		0
OIT-TP-172	- [4]	-	-		-		-
OIT-TP-184	+ [4]	-	-		-		+
OIT-TP-202		-	-		-		-
OIT-TP-214	+ [4]	(+)	x	+	-		++
OIT-TP-216		-	-		-		-
Mecoprop-TP-107	- [6]	-	-		-		--
Mecoprop-TP-141	+ [7]*	+	x	+	+	+	++
Mecoprop-TP-195		+	x	+	-		+
Mecoprop-TP-213		+	x	+	-		+

Stufe I: Literaturdaten und berechnete Daten durch das CASE Ultra-Model „TOX_EB“ (MultiCASE Inc.). Stufe II: TP, die in der Photolysemischung identifiziert wurden (PM) und LBT der Mischung (LBT MIX). Stufe III: TP, für die ein analytischer Standard zur Verfügung stand (STD) und LBT der Einzelsubstanzen (LBT SINGLE). Ergebnisse werden dargestellt als + (positiver Befund), - (negativer Befund), (+) (uneindeutiger pos. Befund) und AD (außerhalb d. Anwendungsdomäne) bzw. nicht analysierbar (NA). Wahrscheinlichkeitseinstufung (W) anhand der Anzahl der Stufen in sehr wahrscheinlich (++) oder (+) wahrscheinlich ökotoxisch bzw. sehr wahrscheinlich (-) oder wahrscheinlich (-) nicht ökotoxisch oder konnte nicht ermittelt werden (0).

Referenzen: [1]: EFSA, 2008; [2] Rodríguez-Cabo et al., 2018; [3]: Tixier et al., 2001; [4]: Bollmann et al., 2017; [5]: Villa et al., 2012; [6]: Jennings et al., 2001; [7]: Mottier et al., 2014.

* Testorganismus: *Daphnia magna* (QSAR); +` positiver Befund nur für akute Toxizität;

** Testorganismus: Wasserorganismen; +`` positiver Befund nur für chronische Toxizität

Insgesamt konnten 42 % der TP durch mehr als eine Stufe bewertet werden, was eine hohe Wahrscheinlichkeit für die Toxizitätseinstufung ergab. Für 53 % der TP konnte nur eine geringere Wahrscheinlichkeit ermittelt werden, da sie lediglich durch die erste oder die zweite Stufe bewertet werden konnten. Das Wissen über die ökotoxikologischen Risiken konnten insgesamt deutlich gesteigert werden, da lediglich 4 % der TP durch keine der hier angewandten Methoden bewertet werden konnten.

Die Grenzen der einzelnen Methoden im Rahmen des mehrstufigen Ansatzes wurden z.B. dadurch deutlich, dass 31 % der TP im Rahmen der computerbasierten Methoden nicht in die Anwendungsdomäne des eingesetzten Modells fielen. Dies verdeutlicht, dass die Vorhersageergebnisse stark von einer ausreichenden Menge an Test- und Trainingssubstanzen in den Modellen abhängig sind, aber auch von der Verwendung von Software, die ein solches Ergebnis mit anzeigt. Aufgrund fehlender Literaturdaten und Vorhersagen konnte knapp ein Drittel der Substanzen in der ersten Stufe nicht bewertet werden. Andererseits wurden in den photolytischen Mischungen nur 60 % der aus der Literatur bekannten TP wiedergefunden. Folglich konnten für 40 % der TP keine Mischungstoxizitätstests in der zweiten Stufe durchgeführt werden.

Die kombinatorische Anwendung von experimentellen und computerbasierten Methoden ist aufgrund der oben genannten jeweiligen Limitierungen sehr vorteilhaft. So konnte beispielsweise einerseits die Ökotoxizität der TP der sehr schlecht wasserlöslichen Substanz Boscalid im Rahmen der computerbasierten Methoden bewertet werden, welche im Rahmen der hier durchgeführten Tests aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit nicht untersucht werden konnte. Im Falle der Terbutryn-TP konnten andererseits die computerbasierten Methoden nicht greifen, da die Struktur der TP nicht in den Anwendungsbereich des Modells fällt. Die TP konnten aber durch die Experimente in der zweiten Stufe bewertet werden.

Der mehrstufige Ansatz ist vor allem für Substanzen, deren Ökotoxizität als nicht wahrscheinlich eingestuft wurde, vorteilhaft. Sollte die bakterielle Ökotoxizität sowohl in der ersten als auch in der zweiten Stufe als negativ eingestuft worden sein, ist eine weitere Bewertung nicht notwendig, was den zeitlichen und finanziellen Aufwand im Vergleich zur Analyse jedes einzelnen TP stark minimiert. Erst wenn eine Substanz auf den vorherigen Stufen nicht bewertet werden konnte oder sich die Hinweise darauf verdichten, dass ein TP ökotoxisch ist, sind Einzelökotoxizitätstests erforderlich.

Schlussfolgerungen

Der hier entwickelte Ansatz kann als einleitendes Screening- und Priorisierungsverfahren betrachtet werden, welches als Wegweiser für die Durchführung eingehenderer Tests genutzt werden kann. Die kombinatorische Anwendung von Literaturdaten, computerbasierten und experimentellen Methoden im Rahmen des mehrstufigen Ansatzes zeigte sich als hilfreicher

Startpunkt, um der Bewertung der steigenden Anzahl an Chemikalien und insbesondere ihren TP gerecht zu werden.

Im Anschluss an das Screening könnten Synthesen von analytischen Standards und darauf aufbauend Einzeltests für TP vorgenommen werden, deren Ökotoxizität als wahrscheinlich eingestuft wurde oder deren Ökotoxizität auf den ersten beiden Stufen nicht ermittelt werden konnte. Weiterhin können weitere für die Bewertung relevante Endpunkte hinzugezogen werden.

Auch wenn computerbasierte Methoden zwar generell bei der Zulassung von Chemikalien durch den Rechtsrahmen der EU empfohlen werden (ECHA, 2016), so gibt es bis dato keine Empfehlung für die Anwendung von QSAR-Methoden bei der Bewertung von Pestiziden (EFSA, 2010). Dennoch sollte die Zulassung von Pestiziden stets dem aktuellen wissenschaftlichen und technischen Wissensstand angepasst werden, um proaktive Risikobewertungsmethoden im Rahmen gesetzlicher Regulierungen zu implementieren. Dadurch kann dem Vorkommen und den Effekten von TP im Wasserkreislauf nachhaltig vorgebeugt werden.

Literatur

- Bader, T., Schulz, W., Kümmerer, K., Winzenbacher, R. (2017): LC-HRMS data processing strategy for reliable sample comparison exemplified by the assessment of water treatment processes. *Anal. Chem.* 89 (24), 13219-13226.
- Belfroid, A., van Drunen, M., Beek, M., Schrap, S., van Gestel, C., van Hattum, B., 1998. Relative risks of transformation products of pesticides for aquatic ecosystems. *Sci. Total Environ.* 222 (3), 167–183.
- Bollmann, U.E., Minelgaite, G., Schlüsener, M., Ternes, T.A., Vollertsen, J., Bester, K., 2017. Photodegradation of octylisothiazolinone and semi-field emissions from facade coatings. *Sci. Rep.* 7 (41501), 1–9.
- Burrows, H.D., Canle, L.M., Santaballa, J.A., Steenken, S., 2002. Reaction pathways and mechanisms of photodegradation of pesticides. *J. Photochem. Photobiol.* 67, 71–108.
- Bustos, N., Cruz-Alcalde, A., Iriel, A., Fernández Cirelli, A., Sans, C., 2019. Sunlight and UVC-254 irradiation induced photodegradation of organophosphorus pesticide dichlorvos in aqueous matrices. *Sci. Total Environ.* 649, 592–600.
- ECHA, 2016. Practical guide - How to use and report (Q)SARs.
- EFSA, 2008. Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance penconazole, EFSA Scientific Report 175, 1-104.
- EFSA, 2010. Applicability of QSAR analysis to the evaluation of the toxicological relevance of metabolites and degradates of pesticide active substances for dietary risk assessment. DOI: 10.2903/sp.efsa.2010.EN-50

- Europäische Union. Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 21. Oktober 2009 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln und zur Aufhebung der Richtlinien 79/117/EWG und 91/414/EWG des Rates.
- Fenner, K., Canonica, S., Wackett, L.P., Elsner, M., 2013. Evaluating pesticide degradation in the environment: blind spots and emerging opportunities. *Science* 341 (6147), 752–758.
- Hensen, B., Olsson, O., Kümmerer, K., 2020. A strategy for an initial assessment of the ecotoxicological effects of transformation products of pesticides in aquatic systems following a tiered approach. *Env. Int.* 137, 105533.
- Jenning, V., Rayner-Brande, M.H., Bird, D.J., 2001. Assessing chemical toxicity with the bioluminescent photobacterium (*Vibrio fischeri*): a comparison of three commercial Systems. *Water Res.* 35 (14), 3448–3456.
- Kümmerer, K., Dionysiou, D.D., Olsson, O., Fatta-Kassinos, D., 2019. Reducing aquatic micropollutants - increasing the focus on input prevention and integrated emission management. *Sci. Total. Environ.* 652, 836–850.
- Menz, J., Toolaram, A.P., Rastogi, T., Leder, C., Olsson, O., Kümmerer, K., et al., 2017. Transformation products in the water cycle and the unsolved problem of their proactive assessment: a combined in vitro/in silico approach. *Environ. Int.* 98, 171–180.
- Mottier, A., Kientz-Bouchart, V., Dubreule, C., Serpentine, A., Lebel, J.M., Costil, K., 2014. Effects of acute exposures to mecoprop, mecoprop-p and their biodegradation product (2-MCP) on the larval stages of the Pacific oyster, *Crassostrea gigas*. *Aquat. Toxicol.* 146, 165–175.
- Rodríguez-Cabo, T., Rodríguez, I., Ramil, M., Cela, R., 2018. Evaluation of the aqueous phototransformation routes of phenyl ethyl azolic fungicides by liquid chromatography accurate mass spectrometry. *Sci. Total. Environ.* 615, 942–954.
- Schäfer, R.B., Liess, M., Altenburger, R., Filser, J., Hollert, H., Roß-Nickoll, M., et al., 2019. Future pesticide risk assessment: narrowing the gap between intention and reality. *Environ. Sci. Eur.* 31 (1), 244.
- Sinclair, C.J., Boxall, A.B., 2009. Ecotoxicity of Transformation Products. In: Boxall, A.B.A. (Ed.), *Transformation Products of Synthetic Chemicals in the Environment: The Handbook of Environmental Chemistry*, Vol 2, Part P. Springer, Berlin Heidelberg, pp. 177–204.
- Strachan, G., Preston, S., Maciel, H., Porter, A.J., Paton, G.I., 2001. Use of bacterial biosensors to interpret the toxicity and mixture toxicity of herbicides in freshwater. *Water Res.* 35 (14), 3490–3495.
- Tixier, C., Sancelme, M., Bonnemoy, F., Cuer, A., Veschambre, H., 2001. Degradation products of a phenylurea herbicide, diuron: Synthesis, ecotoxicity, and biotransformation. *Environ. Toxicol. Chem.* 20 (7), 1381–1389.
- Villa, S., Migliorati, S., Monti, G.S., Vighi, M., 2012. Toxicity on the luminescent bacterium *Vibrio fischeri* (Beijerinck). II: Response to complex mixtures of heterogeneous chemicals at low levels of individual components. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 86, 93–100.
- Wang, X., Yu, N., Yang, J., Jin, L., Guo, H., Shi, W., Zhang, X., Yang, L., Yu, H., Wei, S. (2020): Suspect and non-target screening of pesticides and pharmaceuticals transformation products in wastewater using QTOF-MS. *Environ. Int.* 137, 105599.
- Westfal, J., Kümmerer, K., Olsson, O., 2020. Experimental and in silico assessment of fate and effects of the UV filter 2-phenylbenzimidazole 5-sulfonic acid and its phototransformation. *Water Res.* 171, 115393.

Korrespondenzadresse

Birte Hensen
Fakultät Nachhaltigkeit
Leuphana Universität Lüneburg
Universitätsallee 1
21335 Lüneburg
E-Mail: birte.hensen@leuphana.de