

Chronische Wirkungen von PFOS und einem PFOA-Ersatzstoff auf Fische

Julia Schwaiger, Hermann Ferling, Michael Gerst, Ute Rucker, Constanze Römer
Bayerisches Landesamt für Umwelt, Dienststelle Wielenbach
Demollstr. 31, 82407 Wielenbach

Einleitung

Zahlreiche Studien belegen das Vorkommen perfluorierter Verbindungen in der belebten und unbelebten Umwelt. Die Perfluorooctansulfonsäure (PFOS) stellt unter den perfluorierten Verbindungen die vorherrschende Kontaminante in biologischen Proben dar (Giesy & Kannan, 2001b; Martin et al., 2004b; Morikawa et al., 2006). Die in der Literatur verfügbaren toxikologischen Daten widmen sich ebenfalls in erster Linie potentiellen toxischen Wirkungen von PFOS. An Ratten durchgeführte Untersuchungen deuten auf eine relativ geringe akute Toxizität von PFOS hin (Dean et al., 1978). In Studien zur subchronischen Toxizität an Säugetieren erwies sich die Leber als das Hauptzielorgan für toxische Wirkungen von PFOS (Seacat et al., 2003). In der Literatur finden sich zudem Hinweise auf eine Beeinflussung der Schilddrüse und deren hormonelle Regelkreise durch PFOS (Gutshall et al., 1989; Lau et al., 2003; Luebker et al., 2005b; Martin et al., 2007; Seacat et al., 2002; Thibodeaux et al., 2003; Thomford, 2002). Darüber hinaus werden PFOS-bedingte reproduktionstoxische Effekte und Entwicklungsstörungen bei Laborsäugetieren beschrieben. (Era et al., 2009; Luebker et al., 2005a; Luebker et al., 2005b). Bei Menschen belegen Nachweise von PFOS im Nabelschnurblut neugeborener Kinder (Apelberg et al., 2007; Midasch et al., 2007) eine Passagefähigkeit der Plazentarschranke und damit eine PFOS-Exposition Neugeborener bereits im Mutterleib. Zudem wurden Störungen der Fruchtbarkeitsparameter durch PFOS bei Frauen nachgewiesen (Fei et al., 2009).

Für den aquatischen Bereich wurden deutliche Unterschiede in der Empfindlichkeit der Organismen verschiedener Trophiestufen gegenüber PFOS festgestellt werden. Hinsichtlich der akuten Toxizität reagieren Fische deutlich empfindlicher als andere Organismen. Die niedrigste $LC_{50}/96h$ für PFOS bei Fischen wurde an Dickkopfelritzen (*Pimephales promelas*) ermittelt und liegt bei 4,7 mg PFOS/L (OECD, 2002). Bezüglich der längerfristigen Toxizität von PFOS wurde die mit Abstand niedrigste NOEC (no observed effect concentration) an Zuckmückenlarven (*Chironomus tentans*) erarbeitet. Diese liegt unter Berücksichtigung des Endpunktes Wachstum nach 20-tägiger PFOS-Exposition bei 21,7 µg/L (MacDonald et al., 2004). Auf der Grundlage dieses NOEC-Wertes wurde für PFOS eine vorläufige PNEC (predicted no observed effect concentration) von 2 µg/L abgeleitet.

Für Fische liegen neben den genannten klassischen Toxizitätsdaten auch Untersuchungsergebnisse zu möglichen Auswirkungen von PFOS auf Wachstum, reproduktionsrelevante Parameter, pathologische Organveränderungen sowie endokrine Wirkungen vor (Ankley et al., 2005; Du et al., 2009; Hoff et al., 2003; Liu et al., 2007; Oakes et al., 2005; Shi et al., 2009). Allerdings besteht ein Defizit hinsichtlich aussagekräftiger Daten zu langfristigen Wirkungen umweltrelevanter Konzentrationen von PFOS auf Fische.

Das Bayerische Landesamt für Umwelt (LfU) führte deshalb in den Jahren 2007 bis 2009 im Auftrag des Bayerischen Staatsministeriums für Umwelt und Gesundheit ein umfangreiches Untersuchungsprogramm zu möglichen Auswirkungen von PFOS auf Fische durch. Darüber hinaus erfolgte eine Studie zu möglichen toxischen Wirkungen von DONA. Diese zur Substitution der Perfluorooctansäure (PFOA) als Emulgator bei der Herstellung von Fluoropolymeren entwickelte Substanz besitzt laut Herstellerangaben deutlich günstigere ökotoxikologische Eigenschaften als PFOA. Auf der Grundlage von im Auftrag des Herstellers durchgeführten Studien zur Gewässertoxikologie wurde für DONA ein vorläufiger PNEC für Oberflächengewässer von 2 mg/l festgelegt. Herstellerunabhängige Untersuchungen zu ökotoxikologischen Auswirkungen stehen bisher aus.

Ziel der Untersuchungen war eine Erarbeitung chronischer Toxizitätsdaten für beide Substanzen, um eine fundierte Risikoabschätzung und damit eine Festlegung ökotoxikologisch begründeter Grenzwerte für Oberflächengewässer zu ermöglichen.

Material und Methoden

Im ersten Abschnitt der Studie kamen zur Erfassung PFOS-induzierter toxischer Wirkungen klassische, medizinisch-toxikologische Untersuchungsmethoden wie Hämatologie, klinische Chemie und Histopathologie zum Einsatz. Darüber hinaus wurden chemische Analysen zum Nachweis von PFOS-Rückständen in verschiedenen Fischorganen durchgeführt (Fraunhofer Institut für Verfahrenstechnik und Verpackung, Freising). Zur Ermittlung potentieller endokriner Wirkungen von PFOS erfolgte eine histologische Bestimmung von Geschlecht und gonadalem Reifegrad, die Analyse von Sexual- und Schilddrüsenhormonen sowie die Bestimmung von Vitellogenin, eines weitläufig zum Nachweis estrogener Wirkungen eingesetzten Biomarkers (Schwaiger & Negele, 1998).

Zur Bearbeitung der unterschiedlichen Fragestellungen wurden in Anlehnung an OECD Guideline 204 (OECD, 1984) zwei 28-tägige Expositionsversuche mit Regenbogenforellen unter identischen Versuchsbedingungen durchgeführt. Die Expositionskonzentrationen betragen jeweils 0,5, 1, 5, 10, 25 und 50 µg PFOS/L.

Im Rahmen der nachfolgenden Studie zur Erfassung möglicher längerfristiger toxischer Wirkungen des PFOA-Ersatzstoffes DONA auf Fische erfolgte ebenfalls ein 28-tägiger Expositionsversuch unter vergleichbaren Versuchsbedingungen. Als Testsubstanz wurde das Kaliumsalz von DONA (KDONA) in Konzentrationen von 0,5, 1, 5, 10, 25 und 50 µg/L eingesetzt. Das Untersuchungsspektrum umfasste mit Ausnahme der Bestimmung der Schilddrüsenhormone im Wesentlichen die bereits in der PFOS-Studie untersuchten Parameter. Die Rückstandsanalysen erfolgten durch Ref. 75, LfU (Herrn Wehrle).

Untersuchungsergebnisse zur Fischtoxizität von PFOS

Die Untersuchungen ergaben bei Fischen keine akut toxischen Wirkungen oder schwerwiegende histopathologische Organveränderungen. Erste hämatologische und histopathologische Veränderungen traten erst in relativ hohen PFOS-Konzentrationen auf, denen keine Umweltrelevanz zukommt.

Die histologische Untersuchung von Gonadengewebe männlicher und weiblicher Versuchsfische ergab keine Hinweise auf eine PFOS-bedingte Beeinflussung der Gonadenreife. Jedoch wurden bereits in niedrigen Testkonzentrationen Veränderungen beobachtet, die auf endokrine Wirkungen von PFOS hinweisen. Von Veränderungen der Geschlechtshormonspiegel waren in erster Linie weibliche Individuen betroffen. So war die Konzentration von Testosteron im Blut bereits nach Exposition in 0,5 µg PFOS/L statistisch signifikant erhöht. Ab einer PFOS-Konzentration von 1 µg/L wurde darüber hinaus ein deutlicher Anstieg von 11-keto-Testosteron beobachtet. Es wurden keine Korrelationen zwischen der Höhe der Hormonspiegel und dem gonadalen Reifegrad ermittelt, sodass die Veränderungen eindeutig auf eine Einwirkung von PFOS zurückzuführen sind. Hingegen korrelierten die Werte für 17β-Estradiol sowie Vitellogenin mit dem gonadalen Reifegrad der weiblichen Versuchs- und Kontrolltiere und spiegelten damit den Entwicklungszustand der Einzelindividuen und keine PFOS-bedingten hormonellen Effekte wider. Bei männlichen Regenbogenforellen wurden hinsichtlich der Sexualhormonspiegel keine Veränderungen beobachtet, die auf eine Einwirkung von PFOS zurückgeführt werden können. Zudem hatte PFOS keinen Einfluss auf die Vitellogeninsynthese bei männlichen Tieren. Tabelle 1 gibt einen Überblick über den gonadalen Reifegrad und die Hormon- sowie Vitellogeninkonzentrationen im Blut der Tiere. Gleichzeitig ist dargestellt, inwieweit die Hormonwerte bzw. die Vitellogeninkonzentrationen mit dem gonadalen Reifegrad korrelieren.

Tabelle 1: Gonadaler Reifegrad, Sexualhormon- bzw. Vitellogeninspiegel bei Regenbogenforellen nach 28-tägiger Exposition in PFOS sowie Korrelationskoeffizient r (Reifegrad : Hormonspiegel bzw. Vitellogenin) auf einem Signifikanzniveau von 0,01 (Rangkorrelationstest nach Spearman)

Parameter	PFOS-Testkonzentrationen							
	Kontrolle	0,5 µg/L	1 µg/L	5 µg/L	10 µg/L	25 µg/L	50 µg/L	r
weiblich								
Reifegrad	2,11 ± 0,31	2 ± 0	2 ± 0	2,08 ± 0,27	2,06 ± 0,24	2 ± 0	2,08 ± 0,28	
Testosteron (pg/ml)	129,5 ± 41,1	203,4 *** ± 46,7	162,2* ± 30,2	199,7** ± 80,7	185,3* ± 67,4	176,7* ± 54	266,9*** ± 135,8	0,067
11-keto-Testosteron (pg/ml)	5,74 ± 2,1	4,77 ± 3,4	11,43* ± 12,3	9,37*** ± 2,5	7,46 ± 5,4	11,85*** 5,2 ±	14,17*** 11,9 ±	0,204
17β-Estradiol (pg/ml)	535,7 ± 604,8	432,5* ± 81,7	393,2 ± 85,9	393,6 ± 184,4	492,7 ± 314,8	457,5* ± 72,3	513,7* ± 138,5	0,374##
Vitellogenin (ng/ml)	4256,6 ± 7935	587,4** ± 922	757,6* ± 513	2490,5 ± 5726	2370,2 ± 5552	866,1 ± 609	3020** ± 8674	0,376##
männlich								
Reifegrad	0,64 ± 0,89	1 ± 1,3	1 ± 1,26	1,68* ± 1,26	1,25 ± 1,2	0,9 ± 1,19	1,21 ± 1,28	
Testosteron (pg/ml)	718,3 ± 736,6	846,7 ± 1076	1059,2 ± 2841	560,6 ± 396	941,4 ± 822,3	704,3 ± 1194	646,3 ± 589	0,737##
11-keto-Testosteron (pg/ml)	760,2 ± 774,1	1207,2 ± 1656	1490,5 ± 1795	2010,6* ± 1475	2019,9* ± 1645	1696,4 ± 2255	2500,4* ± 2094	0,667##
17β-Estradiol (pg/ml)	104,5 ± 42,3	104,2 ± 27,4	92,9 ± 25,7	77,1* ± 41	99,8 ± 50,1	105,4 ± 33,2	118,1 ± 34,5	0,008
Vitellogenin (ng/ml)	7,86 ± 5,7	6,66 ± 4	6,34 ± 4,1	6,8 ± 3,7	10,58 ± 5,6	8,85 ± 5,7	5,33 ± 4	0,163

*: Kontrolle versus 0,5, 1, 5, 10, 25, 50 µg PFOS/L; * : p < 0,05; ** : p < 0,01; *** : p < 0,001;

r: Korrelationskoeffizient; ## : Signifikanzniveau der Korrelation 0,01

Neben einer Beeinflussung der Sexualhormone sprechen die vorliegenden Ergebnisse für eine Beeinflussung der Schilddrüsenhormone. Auch hiervon waren die weiblichen Fische deutlich stärker betroffen als die männlichen Individuen. So waren die Blutspiegel von T4 (Thyroxin) ab einer PFOS-Konzentration von 1 µg/L bei allen Versuchsgruppen deutlich verringert. Die Blutgehalte an TSH (Thyreoidea stimulierendes Hormon) lagen bereits ab einer PFOS-Konzentration von 0,5 µg/L deutlich unter den Kontrollwerten. Hingegen wurden hinsichtlich der Konzentrationen von T3 (Trijodthyronin) im Blut keine Veränderungen nachgewiesen, die eindeutig auf eine Einwirkung von PFOS zurückzuführen sind. Bei männlichen Versuchsfischen lagen die Gehalte an TSH im Blut, vergleichbar den weiblichen Tieren, bereits ab einer Einwirkung von 0,5 µg PFOS/L deutlich unter den Kontrollwerten. Hingegen wurden bezüglich der Blutspiegel von T3 und T4 keine Veränderungen nachgewiesen, die auf eine Einwirkung von PFOS zurückzuführen sind. In Tabelle 2 sind die Konzentrationen der Schilddrüsenhormone bei weiblichen und männlichen Fischen wiedergegeben.

Tabelle 2: Schilddrüsenhormonspiegel bei Regenbogenforellen nach 28-tägiger Exposition in PFOS

Geschlecht	PFOS-Testkonzentrationen						
	Kontrolle	0,5 µg/L	1 µg/L	5 µg/L	10 µg/L	25 µg/L	50 µg/L
weiblich							
T3 (ng/ml)	0,68 ± 0,23	1,25*** ± 0,4	0,82 ± 0,51	0,76 ± 0,53	0,78 ± 0,35	0,69 ± 0,25	0,46* ± 0,16
T4 (µg/dl)	3,38 ± 1,57	2,4 ± 0,75	1,86** ± 0,58	1,94** ± 1,76	1,94** ± 0,79	1,84** ± 0,78	1,3*** ± 0,49
TSH (µU/ml)	0,58 ± 0,37	0,18** ± 0,27	0,14** ± 0,24	0,06*** ± 0,17	0,14*** ± 0,32	0,05*** ± 0,15	0,0*** ± 0,0
männlich							
T3 (ng/ml)	0,9 ± 0,35	1,39* ± 0,55	1,08 ± 0,64	0,72 ± 0,34	0,9 ± 0,29	0,67 ± 0,35	0,71 ± 0,34
T4 (µg/dl)	2,77 ± 2,16	2,18 ± 0,77	2,22 ± 1,29	1,95 ± 1,78	2,51 ± 0,88	1,46** ± 0,58	1,95 ± 1,14
TSH (µU/ml)	0,64 ± 0,34	0,19** ± 0,2	0,16*** ± 0,23	0,03*** ± 0,09	0,1*** ± 0,15	0,06*** ± 0,12	0,0*** ± 0,0

*: Kontrolle versus 0,5, 1, 5, 10, 25, 50 µg PFOS/L; * : p < 0,05; ** : p < 0,01; *** : p < 0,001

Im Rahmen der klinisch-chemischen Untersuchungen wurde ausschließlich bei weiblichen Fischen ab einer Expositionskonzentration von 0,5 µg PFOS/L in der Mehrzahl der Versuchsgruppen ein signifikant verminderter Blutglukose-Spiegel ermittelt. Ebenso wurde bei weiblichen Tieren eine Abnahme des Harnstoffgehaltes im Blut ab einer Expositionskonzentration von 0,5 µg/L beobachtet.

Rückstandsanalytische Untersuchungen wurden an Blut, Leber, Niere, Kiemen und Muskulatur durchgeführt. Nach 28-tägiger PFOS-Exposition kam es zu einer konzentrationsabhängigen Anreicherung von PFOS in allen untersuchten Geweben. Dabei war in allen Versuchsgruppen die stärkste Anreicherung in der Leber zu beobachten. Die zweithöchste PFOS-Belastung wies das Blut der Versuchsfische der einzelnen Gruppen auf. An dritter Stelle rangierten Niere und Kiemen. Die niedrigsten Konzentrationen innerhalb der Versuchsgruppen wurden im Muskelgewebe nachgewiesen. In Tabelle 3 sind die PFOS-Konzentrationen in den verschiedenen Fischgeweben dargestellt.

Tabelle 3: PFOS-Konzentrationen in Fischgeweben ($\mu\text{g}/\text{kg}$ Frischgewicht) nach 28-tägiger Exposition

Geschlecht	PFOS-Testkonzentrationen						
	Kontrolle	0,5 $\mu\text{g}/\text{L}$	1 $\mu\text{g}/\text{L}$	5 $\mu\text{g}/\text{L}$	10 $\mu\text{g}/\text{L}$	25 $\mu\text{g}/\text{L}$	50 $\mu\text{g}/\text{L}$
Kontrolle	0,00 $\pm 0,00$	1,18 $\pm 0,54$	5,83 $\pm 1,75$	11,02 $\pm 3,88$	26,80 $\pm 14,70$	63,67 $\pm 25,69$	385,6 $\pm 238,52$
Muskulatur	0,00 $\pm 0,00$	14,02 $\pm 1,02$	60,98 $\pm 15,64$	263,9 $\pm 108,26$	489,62 $\pm 172,38$	1472,97 $\pm 896,02$	6890,33 $\pm 4832,62$
Kiemen	0,00 $\pm 0,00$	23,23 $\pm 5,76$	119,8 $\pm 20,96$	284,55 $\pm 72,21$	674,18 $\pm 149,96$	1325,77 $\pm 126,98$	5572,0 $\pm 2480,34$
Niere	5,73 $\pm 2,40$	30,3 $\pm 6,16$	158,85 $\pm 45,46$	420,2 $\pm 193,28$	832,27 $\pm 359,41$	2445,88 $\pm 547,26$	8682,77 $\pm 5109,58$
Blut	6,12 $\pm 4,47$	38,77 $\pm 6,83$	176,04 $\pm 14,58$	581,77 $\pm 192,63$	2461,12 $\pm 614,38$	5846,12 $\pm 1285,98$	18343,27 $\pm 2351,41$
Leber							

Nachweisgrenze 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Frischgewicht;

Untersuchungsergebnisse zur Fischtoxizität von KDONA

Die hämatologischen, klinisch-chemischen und histopathologischen Untersuchungen von Fischen, die über einen Zeitraum von 4 Wochen unterschiedlichen Konzentrationen des PFOA-Ersatzstoffes DONA ausgesetzt wurden, ergaben keine Befunde, die auf eine gesundheitsschädigende Wirkung der Substanz auf die Tiere hinweisen. Die Analyseergebnisse von Sexualhormonen im Blut der Fische ließen keine Rückschlüsse auf eine endokrine Wirksamkeit von DONA zu. In der Studie wurde allerdings keine Bestimmung von Schilddrüsenhormonen vorgenommen. Anhand von Rückstandsanalysen wurde eine äußerst geringe, konzentrationsabhängige Anreicherung von DONA in verschiedenen Fischgeweben nachgewiesen. Dabei wurden die höchsten Konzentrationen in Niere und Blut gemessen, gefolgt von Leber und Kiemen. Die niedrigsten Konzentrationen wurden in der Muskulatur nachgewiesen. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Konzentrationen von DONA in den verschiedenen Fischgeweben.

Tabelle 4: DONA-Konzentrationen in Fischgeweben ($\mu\text{g}/\text{kg}$ Frischgewicht) nach 28-tägiger Exposition

Gewebe	DONA-Testkonzentrationen						
	Kontrolle	0,5 $\mu\text{g}/\text{L}$	1 $\mu\text{g}/\text{L}$	5 $\mu\text{g}/\text{L}$	10 $\mu\text{g}/\text{L}$	25 $\mu\text{g}/\text{L}$	50 $\mu\text{g}/\text{L}$
Muskulatur	n.n.	0,00 $\pm 0,00$	0,00 $\pm 0,00$	0,09 $\pm 0,01$	0,32 $\pm 0,14$	0,48 $\pm 0,13$	1,05 $\pm 0,23$
Kiemen	n.n.	0,00 $\pm 0,00$	0,00 $\pm 0,00$	0,52 $\pm 0,02$	1,80 $\pm 0,54$	3,37 $\pm 1,04$	6,37 $\pm 0,93$
Niere	0,00 $\pm 0,00$	0,32 $\pm 0,13$	0,47 $\pm 0,17$	1,63 $\pm 0,58$	7,33 $\pm 4,03$	15,17 $\pm 4,34$	37,17 $\pm 16,21$
Blut	n.n.	0,34 $\pm 0,06$	0,25 $\pm 0,00$	1,80 $\pm 0,44$	6,50 $\pm 2,24$	13,98 $\pm 3,85$	26,33 $\pm 6,32$
Leber	n.n.	0,23 $\pm 0,02$	0,22 $\pm 0,01$	1,39 $\pm 0,52$	3,33 $\pm 1,10$	9,25 $\pm 2,03$	17,17 $\pm 2,79$

Bestimmungsgrenze 0,07 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Frischgewicht (Muskulatur) bzw. 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Frischgewicht (übrige Organe); n.n. nicht nachgewiesen;

Diskussion

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um längerfristige toxische Wirkungen von PFOS sowie von DONA, eines zur Substitution von PFOA entwickelten Ersatzstoffes, auf Fische zu ermitteln. Ziel war eine Erarbeitung chronischer Toxizitätsdaten um eine fundierte Risikoabschätzung und damit eine Festlegung ökotoxikologisch begründeter Grenzwerte für Oberflächengewässer zu ermöglichen.

Im Hinblick auf die Substanz PFOS ergaben die Rückstandsuntersuchungen ein deutliches Anreicherungspotential von PFOS und bestätigten damit die Ergebnisse anderer Autoren (Houde et al., 2006a; Martin et al., 2003a; Martin et al., 2004b; Sinclair & Kannan, 2006).

Aufgrund der medizinisch-toxikologischen Untersuchungsergebnisse ist davon auszugehen, dass PFOS in umweltrelevanten Konzentrationsbereichen bei weiblichen Fischen eine Beeinflussung der Sexualhormone in Form einer Zunahme der Testosteron- und 11-keto-Testosteronspiegel zur Folge haben kann. In der Literatur finden sich experimentell ermittelte Daten zu einer PFOS-bedingten Beeinflussung von Hormonwerten bei verschiedenen Fischarten. In der Regel wurden die Untersuchungen an Aquarienfischarten wie Dickkopflritze (Ankley et al., 2005; Oakes et al., 2005) oder Zebraquarienfisch (Du et al., 2009) durchgeführt. Insgesamt ergeben die veröffentlichten Daten kein einheitliches Bild hinsichtlich PFOS-induzierter Veränderungen der Sexualhormonspiegel. Die Untersuchungsergebnisse variieren je nach eingesetzter Fischart, Geschlecht und Alter bzw. Entwicklungsstadium der Testtiere. Ein Vergleich der aktuellen Ergebnisse mit den vorhandenen Literaturdaten führt z.T. zu einer unterschiedlichen Bewertung der endokrinen Wirksamkeit von PFOS. Ein direkter Vergleich der Daten ist nicht möglich, da in den bisher veröffentlichten Studien meist Testkonzentrationen von PFOS eingesetzt wurden, die deutlich über den aktuell verwendeten lagen. Zudem wurde im Rahmen bisheriger Untersuchungen bei der Interpretation von Hormonwerten der gonadale Reifegrad der Versuchsfische nicht berücksichtigt. Es hat sich jedoch gezeigt, dass diese Vorgehensweise unverzichtbar ist, um eindeutig zwischen PFOS-bedingten Veränderungen und natürlichen hormonellen Schwankungen, die durch den individuellen Reifegrad der Versuchstiere bedingt sind, zu unterscheiden.

Im Gegensatz zu anderen Studien, die auf eine Beeinflussung von Vitellogenin, einem weitläufig als Biomarker für estrogene Wirkungen eingesetzten Biomarkers, und damit auf eine estrogene Wirksamkeit von PFOS hindeuten (Du et al., 2009; Liu et al., 2007; Oakes et al., 2005), ergaben vorliegende Untersuchungen keine Hinweise auf eine estrogene Wirksamkeit.

Neben einer Beeinflussung der Sexualhormone sprechen die aktuellen Ergebnisse für eine Beeinflussung der Schilddrüsenhormone. Während bei weiblichen Tieren die Blutspiegel sowohl von T4 als auch von TSH bereits in niedrigen PFOS-Konzentrationen deutlich unter den Kontrollwerten lagen, waren bei männlichen Individuen ausschließlich die TSH-Werte vermindert. Effekte auf den thyreotropen Regelkreis bei Fischen durch PFOS wurden auch von Shi et al., (2009) beschrieben. Demnach ergaben Untersuchungen an Embryonen des Zebraäbrblings Veränderungen der Genexpression bestimmter Enzyme der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse. Auch bei Säugetieren wurden PFOS-induzierte Störungen dieses hormonellen Regelkreises beschrieben (Lau et al., 2003; Martin et al., 2007). Als mögliche Ursache hierfür wurden eine Verdrängung der Schilddrüsenhormone von ihren Transportproteinen (Gutshall et al., 1989) sowie Veränderung des Schilddrüsenhormonmetabolismus diskutiert (Martin et al., 2007).

Die klinisch-chemischen Untersuchungen ergaben bei weiblichen Tieren zudem Veränderungen einzelner klinisch-chemischer Parameter, die auf eine Beeinflussung des Kohlenhydrat- bzw. des Proteinstoffwechsels hindeuten.

Die ermittelten Befunde dürfen nicht isoliert betrachtet werden. So gilt es bei deren Interpretation zu berücksichtigen, dass zwischen dem interrenalen und dem thyroidalen hormonellen Regelkreis (De Groef et al., 2006) sowie zwischen dem thyroidalen Hormonsystem und der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse (Mukhi et al., 2007) enge Wechselwirkungen bestehen. Vor dem Hintergrund, dass neueste epidemiologische Untersuchungen auf eine Beeinflussung der Fruchtbarkeit beim Menschen durch PFOS hinweisen (Fei et al., 2009), ist auch bei Fischen eine Beeinflussung der physiologischen Reproduktions- und Wachstumsvorgänge durch die beobachteten Störungen des hormonellen Gleichgewichtes nicht auszuschließen. Da in der niedrigsten getesteten Konzentration noch Effekte zu beobachten waren, ist von einer NOEC (no observed effect concentration) für PFOS von $< 0,5 \mu\text{g/L}$ auszugehen. Somit bietet die vorläufig für PFOS abgeleitete PNEC (predicted no observed effect concentration) von $2 \mu\text{l/L}$ keinen ausreichenden Schutz für aquatische Organismen.

Die Untersuchungen zur Fischtoxizität des PFOA-Ersatzstoffes KDONA lieferten keine Anhaltspunkte für eine nennenswerte Beeinflussung der Fischgesundheit durch diese Substanz. Ebenso konnten in den geprüften Konzentrationsbereichen keine Wirkungsschwellen für endokrine Wirkungen abgeleitet werden. Die aktuellen Untersuchungsergebnisse ergaben für KDONA ein äußerst geringes Anreicherungspotential. Unter Berücksichtigung der bisher vorliegenden chemisch-analytischen Untersuchungsergebnisse zum Vorkommen von DONA in Wasserproben aus Alz, Inn und Donau ist in umweltrelevanten Konzentrationsbereichen derzeit nicht von einer Gefährdung der Fischgesundheit durch den PFOA-Ersatzstoff auszugehen. In wieweit der aufgrund von Herstellerangaben vorläufig festgelegte PNEC von 2 mg/l für Oberflächengewässer tatsächlich einen ausreichenden Schutz für aquatische Lebensgemeinschaften bietet, ist aufgrund der aktuellen Untersuchungsergebnisse nicht zu beurteilen, da die aktuell eingesetzten Testkonzentrationen von KDONA um ein Vielfaches unter diesem Vorsorgewert lagen.

Literatur

- ANKLEY, G. T., KUEHL, D. W., KAHL, M. D., JENSEN, K. M., LINNUM, A., LEINO, R. L. & VILLENEUVET, D. A. (2005). Reproductive and developmental toxicity and bioconcentration of perfluorooctanesulfonate in a partial life-cycle test with the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Environ Toxicol Chem*, 24(9), 2316-2324.
- APELBERG, B. J., WITTER, F. R., HERBSTMAN, J. B., CALAFAT, A. M., HALDEN, R. U., NEEDHAM, L. L. & GOLDMAN, L. R. (2007). Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth. *Environ Health Perspect*, 115(11), 1670-1676.
- DE GROEF, B., VAN DER GEYTEN, S., DARRAS, V. M. & KÜHN, E. R. (2006). Role of corticotropin-releasing hormone as a thyrotropin-releasing factor in non-mammalian vertebrates. *General and Comparative Endocrinology*, 146(1), 62-68.
- DEAN, W. P., JESSUP, D. C., THOMPSON, G., ROMIG, G. & POWELL, D. (1978). Fluorad fluorochemical surfactant FC-95 acute oral toxicity (LD50) study in rats. 137-083. International Research and Development Corporation. (zitiert in OECD, 2002).
- DU, Y., SHI, X., LIU, C., YU, K. & ZHOU, B. (2009). Chronic effects of water-borne PFOS exposure on growth, survival and hepatotoxicity in zebrafish: a partial life-cycle test. *Chemosphere*, 74(5), 723-729.
- ERA, S., HARADA, K. H., TOYOSHIMA, M., INOUE, K., MINATA, M., SAITO, N., TAKIGAWA, T., SHIOTA, K. & KOIZUMI, A. (2009). Cleft palate caused by perfluorooctane sulfonate is caused mainly by extrinsic factors. *Toxicology*, 256(1-2), 42-47.
- FEI, C., MCLAUGHLIN, J. K., LIPWORTH, L. & OLSEN, J. (2009). Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfecundity. *Hum Reprod*.
- GIESY, J. P. & KANNAN, K. (2001b). Global distribution of perfluorooctane sulfonate in wildlife. *Environ Sci Technol*, 35(7), 1339-1342.
- GUTSHALL, D. M., PILCHER, G. D. & LANGLEY, A. E. (1989). Mechanism of the serum thyroid hormone lowering effect of perfluoro-n-decanoic acid (PFDA) in rats. *J Toxicol Environ Health*, 28(1), 53-65.
- HOFF, P. T., VAN DONGEN, W., ESMANS, E. L., BLUST, R. & DE COEN, W. M. (2003). Evaluation of the toxicological effects of perfluorooctane sulfonic acid in the common carp (*Cyprinus carpio*). *Aquat Toxicol*, 62(4), 349-359.
- HOUDE, M., BUJAS, T. A., SMALL, J., WELLS, R. S., FAIR, P. A., BOSSART, G. D., SOLOMON, K. R. & MUIR, D. C. (2006a). Biomagnification of perfluoroalkyl compounds in the bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) food web. *Environ Sci Technol*, 40(13), 4138-4144.
- LAU, C., THIBODEAUX, J. R., HANSON, R. G., ROGERS, J. M., GREY, B. E., STANTON, M. E., BUTENHOFF, J. L. & STEVENSON, L. A. (2003). Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. II: postnatal evaluation. *Toxicol Sci*, 74(2), 382-392.
- LIU, C., YU, K., SHI, X., WANG, J., LAM, P. K., WU, R. S. & ZHOU, B. (2007). Induction of oxidative stress and apoptosis by PFOS and PFOA in primary cultured hepatocytes of freshwater tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Aquat Toxicol*, 82(2), 135-143.
- LUEBKER, D. J., CASE, M. T., YORK, R. G., MOORE, J. A., HANSEN, K. J. & BUTENHOFF, J. L. (2005a). Two-generation reproduction and cross-foster studies of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in rats. *Toxicology*, 215(1-2), 126-148.
- LUEBKER, D. J., YORK, R. G., HANSEN, K. J., MOORE, J. A. & BUTENHOFF, J. L. (2005b). Neonatal mortality from in utero exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS) in Sprague-Dawley rats: dose-response, and biochemical and pharmacokinetic parameters. *Toxicology*, 215(1-2), 149-169.
- MACDONALD, M. M., WARNE, A. L., STOCK, N. L., MABURY, S. A., SOLOMON, K. R. & SIBLEY, P. K. (2004). Toxicity of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid to *Chironomus tentans*. *Environ Toxicol Chem*, 23(9), 2116-2123.
- MARTIN, J. W., MABURY, S. A., SOLOMON, K. R. & MUIR, D. C. (2003a). Bioconcentration and tissue distribution of perfluorinated acids in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environ Toxicol Chem*, 22(1), 196-204.

- MARTIN, J. W., WHITTLE, D. M., MUIR, D. C. & MABURY, S. A. (2004b). Perfluoroalkyl contaminants in a food web from Lake Ontario. *Environ Sci Technol*, 38(20), 5379-5385.
- MARTIN, M. T., BRENNAN, R. J., HU, W., AYANOGLU, E., LAU, C., REN, H., WOOD, C. R., CORTON, J. C., KAVLOCK, R. J. & DIX, D. J. (2007). Toxicogenomic study of triazole fungicides and perfluoroalkyl acids in rat livers predicts toxicity and categorizes chemicals based on mechanisms of toxicity. *Toxicol Sci*, 97(2), 595-613.
- MIDASCH, O., DREXLER, H., HART, N., BECKMANN, M. W. & ANGERER, J. (2007). Transplacental exposure of neonates to perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate: a pilot study. *Int Arch Occup Environ Health*, 80(7), 643-648.
- MORIKAWA, A., KAMEI, N., HARADA, K., INOUE, K., YOSHINAGA, T., SAITO, N. & KOIZUMI, A. (2006). The bioconcentration factor of perfluorooctane sulfonate is significantly larger than that of perfluorooctanoate in wild turtles (*Trachemys scripta elegans* and *Chinemys reevesii*): an Ai river ecological study in Japan. *Ecotoxicol Environ Saf*, 65(1), 14-21.
- MUKHI, S., TORRES, L. & PATINO, R. (2007). Effects of larval-juvenile treatment with perchlorate and co-treatment with thyroxine on zebrafish sex ratios. *Gen Comp Endocrinol*, 150(3), 486-494.
- OAKES, K. D., SIBLEY, P. K., MARTIN, J. W., MACLEAN, D. D., SOLOMON, K. R., MABURY, S. A. & VAN DER KRAAK, G. J. (2005). Short-term exposures of fish to perfluorooctane sulfonate: acute effects on fatty acyl-coa oxidase activity, oxidative stress, and circulating sex steroids. *Environ Toxicol Chem*, 24(5), 1172-1181.
- OECD. (1984). OECD Guideline 204 for testing chemicals - "Fish, Prolonged Toxicity Test: 14-day Study" (ed. OECD).
- OECD. (2002). Hazard Assessment of Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and its Salts. ENV/JM/RD(2002)17/FINAL. Paris.
- SCHWAIGER, J. & NEGELE, R. D. (1998). Plasma vitellogenin. A blood parameter to evaluate exposure of fish to xenoestrogens. *ACTA VETERINARIA BRNO*, 67(4), 257-264.
- SEACAT, A. M., THOMFORD, P. J., HANSEN, K. J., CLEMEN, L. A., ELDRIDGE, S. R., ELCOMBE, C. R. & BUTENHOFF, J. L. (2003). Sub-chronic dietary toxicity of potassium perfluorooctanesulfonate in rats. *Toxicology*, 183(1-3), 117-131.
- SEACAT, A. M., THOMFORD, P. J., HANSEN, K. J., OLSEN, G. W., CASE, M. T. & BUTENHOFF, J. L. (2002). Subchronic toxicity studies on perfluorooctanesulfonate potassium salt in cynomolgus monkeys. *Toxicol Sci*, 68(1), 249-264.
- SHI, X., LIU, C., WU, G. & ZHOU, B. (2009). Waterborne exposure to PFOS causes disruption of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in zebrafish larvae. *Chemosphere*, 77(7), 1010-1018.
- SINCLAIR, E. & KANNAN, K. (2006). Mass loading and fate of perfluoroalkyl surfactants in wastewater treatment plants. *Environ Sci Technol*, 40(5), 1408-1414.
- THIBODEAUX, J. R., HANSON, R. G., ROGERS, J. M., GREY, B. E., BARBEE, B. D., RICHARDS, J. H., BUTENHOFF, J. L., STEVENSON, L. A. & LAU, C. (2003). Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. I: maternal and prenatal evaluations. *Toxicol Sci*, 74(2), 369-381.
- THOMFORD, P. J., SEACAT, A.M., AND BUTTENHOFF, J.L. (2002). Terminal observations in Sprague Dawley rats after lifetime dietary exposure to N-ethylperfluorooctanesulfonamido ethanol (abstract). *Toxicological Sciences*, 66, 185-186.