

Forschungsberichtsblatt

Thema: Toxikologische Untersuchungen zur Biokonzentration von Humanpharmaka und ihren Effekten auf das Immunsystem in Bachforellen (*Salmo trutta f. fario*)

Zuwendungsnummer: BWB21002

1. Kurzbeschreibung des Forschungsergebnisses.

Diclofenac gehört zu den am häufigsten in der aquatischen Umwelt gefundenen Pharmaka. Der konstante Eintrag von Diclofenac in Oberflächengewässer über Kläranlagen führt zu einer chronischen Exposition aquatischer Lebewesen mit Konzentrationen im niedrigen µg/L Bereich. Da Pharmaka die Eigenschaft besitzen spezifisch in bestimmte Regulationsmechanismen einzugreifen, können schon niedrige Konzentrationen zu leichten Veränderungen physiologischer Vorgänge führen. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Exposition von Bachforellen (*Salmo trutta f. fario*) mit Diclofenac-Konzentrationen im Bereich der in Oberflächengewässern vorliegenden Werte, zu verminderten Hämatokrit-Werten und histopathologischen Veränderungen in Kieme, Niere und Leber führen kann. Verteilungskinetiken mit einer einmaligen Dosis i.p.-injiziertem ¹⁴C-Diclofenac zeigten, dass Diclofenac in Fischen einen enterohepatischen Zyklus eingeht und somit nicht vollständig ausgeschieden wird. Entsprechend liegt die Vermutung nahe, dass Diclofenac unter chronischen Expositionsbedingungen in den Bachforellen akkumulieren kann. Versuche zur Hemmung der Prostaglandin E₂-Synthese in Kopfnieren-Makrophagen deuten darauf hin, dass Diclofenac in Bachforellen denselben Wirkmechanismus verfolgt, wie bereits für Säugetiere beschrieben.

2. Welche Fortschritte ergeben sich in Wissenschaft und/oder Technik durch Ihre Forschungsergebnisse?

Die Anwesenheit von Human- und Veterinärpharmaka in Oberflächengewässern stellt eine potentielle Gefährdung der Organismen in den Gewässern dar. Wie gross das Gefährdungspotential tatsächlich ist, ist allerdings für die allermeisten Pharmaka nicht beschrieben oder quantifiziert. Durch die z.T. sehr spezifischen Wirkmechanismen der Pharmaka könnten potentiell ähnlich Effekte wie die beim Menschen gewünschten pharmakologischen Wirkungen auftreten oder aber auch sehr verschiedene, u.U. unerwartete. Unsere Forschungsergebnisse zeigen, dass die Effekte einer subchronischen Exposition mit einem nicht-steroidalen Antiphlogistikum (NSAID), Diclofenac, in einer einheimischen Fischart, durchaus ähnlich den beim Menschen beobachteten (Neben-) Wirkungen sind. Die von uns beobachteten Effekte, sowohl *in vivo* wie *in vitro*, sind hier erstmals bei (Bach)Forellen beschrieben worden. Die Konzentrationen, bei denen diese Effekte auftreten, sind im Bereich der in unseren Gewässern gemessenen Konzentrationen. Solche Studien sind eine Basis für die Risikobewertung von Pharmaka (NSAIDs) in der Umwelt.

3. Welche Empfehlung ergibt sich aus dem Forschungsergebnis für die Praxis?

Unsere Forschungsergebnisse zeigen, dass die in unseren Gewässern gefundenen Diclofenac-Konzentrationen adverse Effekte in Form von pathologischen Effekten in Kieme, Leber und Niere von Bachforellen auslösen können. Ausserdem kann Diclofenac länger im

Fischorganismus verbleiben, als aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften angenommen werden könnte. Eine mit diesen Daten durchgeführte Risikobewertung zeigt ein erhöhtes Risiko für die Forellen. Das bedeutet, dass 1) weitere Studien nötig sind, damit Forschung, Industrie und Behörden das Risiko der Substanzklasse der NSAIDs (und natürlich anderer Pharmaka) für verschiedene aquatische Organismen abschätzen können und 2) dass entweder technische, end-of-pipe, oder andere Massnahme (z.B. Moleküldesign) geprüft werden sollten, um das Risiko für aquatische Organismen zu verringern.