

5 Zusammenfassung

In den letzten Jahren hat ein neuer Forschungszweig der Ökotoxikologie zunehmend an Wichtigkeit gewonnen, der sich mit der Untersuchung der estrogenen Wirkung von Umweltchemikalien befasst. Vor allem auf der Ebene von molekularen Biomarkern wie der schadstoffbedingten Induktion der Vitellogeninsynthese oviparer Vertebraten liegen bereits zahlreiche Untersuchungen vor. Forschungsbedarf besteht jedoch vor allem auf allen höheren Ebenen der biologischen Organisation, sowohl im Freiland als auch im Labor, vor allem hinsichtlich der estrogenen und toxischen Wirkung von Xenoestrogenen auf Individuen und Populationen.

Ziel der vorliegenden Dissertation war es daher, eine *In situ*-Methode zum Nachweis des Biomarkers Vitellogenin nach Estrogen- und Xenoestrogen-Induktion in der Leber männlicher Fische zu etablieren sowie die Wirkung verschiedener umweltrelevanter, estrogenen Chemikalien auf eine Fischpopulation zu untersuchen. Hierzu wurden immunhisto- und immunocytochemische Untersuchungen an Regenbogenforellen (*Oncorhynchus mykiss*) und *In vivo*-Langzeitversuche mit Zebraäbrblingen (*Danio rerio*) über den gesamten Lebenszyklus im Durchflusssystem durchgeführt.

Mit Hilfe eines polyklonalen Antikörpers gegen Regenbogenforellen-Vitellogenin gelang es, nach 17 β -Estradiol-Injektion Vitellogenin nicht nur in der Leber weiblicher, sondern auch in den Hepatocyten männlicher Regenbogenforellen nachzuweisen. Durch die Immunocytochemie konnte der intrazelluläre Syntheseweg und Sekretionsweg von Vitellogenin über das raue endoplasmatische Retikulum und den Golgi-Apparat dargestellt werden.

Am Beispiel des für *In vivo*-Langzeitversuche wegen seiner kurzen Generationszeit besonders geeigneten Modellorganismus Zebraäbrbling konnte die endokrine Wirkung von Nonylphenol (NP), Octylphenol (OP) und Dehydroepiandrosteron (DHEA) auf Fische nachgewiesen werden. Die Untersuchung ausgewählter entwicklungsbiologischer, reproduktionsbiologischer, anatomischer, histologischer und ultrastruktureller Parameter ermöglichte eine Bewertung schadstoffbedingter Veränderungen während der Larval-, Juvenil- und Adultphase der Zebraäbrblinge. In der Larval- und Juvenilphase wurden mit der Dokumentation von Schlupfrate, Teratogenität und Mortalität vor allem entwicklungsbiologische Aspekte der Schadstoffwirkung beleuchtet. In dieser Phase konnten leichte toxische Schädigungen wie im Vergleich zu den Kontrollen veränderte Schlupfraten, Ödeme und Wirbelsäulenanomalien festgestellt werden. Nach Erreichen der Geschlechtsreife zeigten die Fische in Reproduktionsversuchen eine schadstoffbedingte Veränderung der Eizahlen und Befruchtungsraten.

Die lebenslange Belastung der Zebraäbrblings-Populationen mit NP, OP und DHEA führte grundsätzlich zu einer deutlichen Verschiebung des Geschlechterverhältnisses in Richtung der weiblichen Fische.

Nach Abschluss der Expositionsphase der Zebraäbrblinge im Durchflusssystem waren, induziert durch NP, OP und DHEA, weitreichende konditionelle (Gewicht, Länge, Konditionsfaktor) und strukturelle Veränderungen der Reproduktionsorgane, des Skeletts (Deformationen der Wirbelsäule, Wirbelkörper und Rippen) und der Leber dokumentierbar. In den Hoden war eine Zunahme früher Spermatogenese-Entwicklungsstadien wie Spermatogonien zu erkennen. Daneben fanden sich Hoden, die Veränderungen der Gesamtstruktur und des Tubulienaufbaus aufwiesen, sowie prall mit Spermien angefüllte, aber auch vollständig leere Tubuli seminiferi. In den Ovarien fiel vor allem ein dosisabhängiger Anstieg von Degenerationserscheinungen (Atresie) der Oocyten auf. Bedingt durch den Einfluss von NP und OP traten zunehmend unreife Ovarien auf oder fehlten vermehrt Oocyten der Reifestufe III. Die ultrastrukturellen Veränderungen der Leber nach Schadstoffexposition (NP, OP und DHEA) waren in erster Linie geprägt durch die Proliferation des Proteinsyntheseapparates sowohl bei männlichen als auch weiblichen Zebraäbrblingen. Nach DHEA-Behandlung trat Steatose in den Hepatocyten der Zebraäbrblingsmännchen auf.

In der vorliegenden Dissertation konnte nachgewiesen werden, dass toxische Wirkungen von NP, OP und DHEA bereits nach einwöchiger Belastung während der Embryonal- und Larvalphase erkannt werden können, während sich estrogenen Wirkungen, insbesondere die Verschiebung des Geschlechterverhältnisses, auf den Modellfisch Zebraäbrbling erst nach Exposition über den gesamten Lebenszyklus zeigen lassen. Diese Befunde unterstreichen die Notwendigkeit, gerade bei der Bewertung umweltrelevanter endokrin aktiver Chemikalien Lebenszeitexpositionen durchzuführen.

