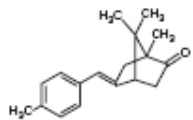
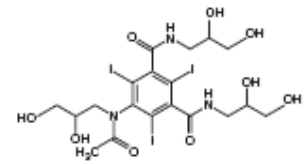


Farmaceutika a látky z kosmetických produktů jako polutanty ve vodních ekosystémech

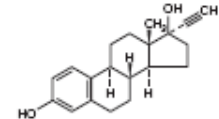
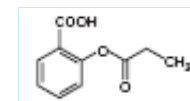
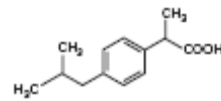
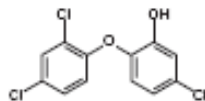
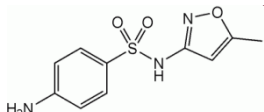
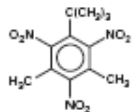
**PPCPs – Pharmaceuticals and
Personal Care Products**



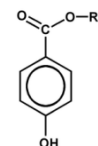
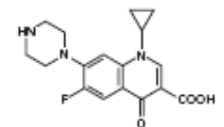
Co jsou PPCPs?



- ↪ látky používané pro osobní zdraví nebo kosmetické účely a látky používané v zemědělství pro zlepšení růstu a zdraví hospodářských zvířat
- ↪ tisíce různých chemických látek
- ↪ mnoho z nich má vysokou biologickou aktivitu
- ↪ neexistují limity pro PPCPs ve vodním prostředí
- ↪ regulované polutanty představují jen velmi malou frakci z velkého množství chemických stresorů, kterým jsou vodní organismy běžně a kontinuálně vystaveny



- humánní a veterinární léčiva
- diagnostické látky (např. kontrastní látky pro vyšetření)
- potravinové doplňky (např. vitamíny)
- chemikálie z přípravků osobní spotřeby jako voňavky (např. musky)
- látky do opalovacích krémů (např. 4-methylbenzyliden kafr, oktokrylen)
- “inertní” ingredience používané ve výrobě PPCPs (např. parabeny)



Hlavní skupiny PPCPs a jejich použití

Compound group/class	Compound
Pharmaceuticals	
Veterinary & human antibiotics	Trimethoprim, erythromycine, lincomycin, sulfamethaxole, chloramphenicol, amoxicillin
Analgesics & anti-inflammatory drugs	Ibuprofen, diclofenac, fenoprofen, acetaminophen, naproxen, acetylsalicylic acid, fluoxetine, ketoprofen, indometacine, paracetamol
Psychiatric drugs	Diazepam, carbamazepine, primidone, salbutamol
Lipid regulators	Clofibrac acid, bezafibrate, fenofibrac acid, etofibrate, gemfibrozil
β -Blockers	Metoprolol, propranolol, timolol, sotalol, atenolol
X-ray contrasts	Iopromide, iopamidol, diatrizoate
Steroids & hormones	Estradiol, estrone, estriol, diethylstilbestrol (DES)
Personal care products	
Fragrances	Nitro, polycyclic and macrocyclic musks; phthalates
Sun-screen agents	Benzophenone, methylbenzylidene camphor
Insect repellents	<i>N,N</i> -diethyltoluamide
Antiseptics	Triclosan, chlorophene



PPCPs - farmaka

- humánní farmaka – diagnostika, ošetření (léčba/zmírnění), prevence onemocnění, změna struktury/funkce lidského těla
- veterinární farmaka – ochrana zdraví zvířat, léčba, ovlivnění reprodukčních procesů a produkce (např. růstové doplňky)
- biologicky aktivní
- často velmi hydrofilní
- často nesnadno rozložitelné
 - ➔ látky environmentálně zajímavé, potenciálně nebezpečné
- často opticky aktivní (optické izomery: terapeutický účinek vs. nežádoucí efekty)



Roční spotřeba některých skupin předepisovaných léčiv v různých zemích

Compounds	Germany 1999 ^a	Germany 2000 ^a	Germany 2001 ^a	Austria 1997 ^b	Denmark 1997 ^c	Australia 1998 ^d	England 2000 ^e	Italy 2001 ^f	Switzerland 2004 ^g
Analgesics, antipyretics and anti-inflammatory									
Acetylsalicylic acid	902.27 (1)	862.60 (1)	836.26 (1)	78.45 (1)	0.21 (7)	20.4 (9)			43.80 (3)
Salicylic acid	89.70 (12)	76.98 (17)	71.67 (17)	9.57 (11)					5.30 (6)
Paracetamol	654.42 (2)	641.86 (2)	621.65 (2)	35.08 (2)	0.24 (6)	295.9 (1)	390.9 (1)		95.20 (1)
Naproxen				4.63 (16)		22.8 (7)	35.07 (12)		1.70 (12)
Ibuprofen	259.85 (5)	300.09 (5)	344.89 (5)	6.7 (13)	0.03 (19)	14.2 (13)	162.2 (3)	1.9 (15)	25.00 (4)
Diclofenac	81.79 (16)	82.20 (14)	85.80 (14)	6.14 (15)			26.12 (16)		4.50 (7)
β-Blocker									
Atenolol							28.98 (13)	22.07 (4)	3.20 (9)
Metoprolol	67.66 (18)	79.15 (16)	92.97 (11)	2.44 (20)					3.20 (10)
Antilipidemic									
Gemfibrozol						20 (10)			0.399 (18)
Bezafibrate				4.47 (17)				7.60 (8)	0.757 (15)
Neuroactive									
Carbamazepine	86.92 (13)	87.71 (13)	87.60 (12)	6.33 (14)		9.97 (18)	40.35 (8)		4.40 (8)
Diazepam					0.21 (8)				0.051 (21)
Antiacidic									
Ranitidine	85.41 (15)	89.29 (12)	85.81 (13)			33.7 (5)	36.32 (10)	26.67 (3)	1.60 (13)
Cimetidine							35.65 (11)		0.063 (20)
Diuretics									
Furosemide					3.74 (1)			6.40 (19)	1.00 (14)
Sympatomimetika									
Terbutalin					0.46 (3)				0.0099 (23)
Salbutamol					0.17 (9)				0.035 (22)
Various									
Metformin	368.01 (4)	433.46 (4)	516.91 (3)	26.38 (3)		90.9 (2)	205.8 (2)		51.40 (2)
Estradiol					0.12 (13)				
Iopromide	64.93 (19)	63.26 (19)	64.06 (19)						6.90 (5)

For every country a top 20 sold-list is taken into account. Data in bracket represent the position in the ranking list within a country. Data are in t/year.

Spotřeba některých farmak a jejich vylučování

Německo	Pharmacokinetical excretion rate in %*		Estimated prescription amounts in 1995 in tons per year†
	Unchanged drug	Glucuronides‡	
Bezafibrate§	50	22	30
Clofibrac acid (clofibrate, etofibrate, etophyllinclofibrate)	6	> 90	16
Fenofibrac acid (fenofibrate)	+	+ + +	15
Gemfibrozil*	-	50	6
Diclofenac	15	< 1	75
Ibuprofen	1-8	14	105
Indometacine	10-20	80	6
Metoprolol	3-10	-	50
Propranolol	< 1	-	3
Carbamazepine**	1-2	+	80

+: small percentage, + + + : major percentage.

		World	US	UK	Denmark
Consumption of pharmaceuticals	E ₂		1700 ^a		0.7 ^b
	EE ₂	528 ^c	88 ^a	29 ^d	1.9 ^b
Endogenous excretion of E ₂		54 504 kg	2575 kg	531 kg	45 kg



PPCPs – přípravky denní spotřeby

- většinou nemají žádnou biochemickou aktivitu (kromě potravinových doplňků)
- na rozdíl od farmak mohou být uvolňovány do ovzduší (např. mošusové látky)
- většina látek používána jako aktivní složky nebo konzervační látky v kosmetice, toaletních potřebách nebo vůních
- mohou sloužit jako prevence onemocnění (např. látky v opalovacích krémech)

PCPs vyrobené v Německu (1993)



Product category	Tons produced
Bath additives	162,300
Shampoos, hair tonic	103,900
Skin care products	75,500
Hair sprays, setting lotions, hair dyes	71,000
Oral hygiene products	69,300
Soaps	62,600
Sun screens	7,900
Perfumes, aftershaves	6,600
Total	559,100



Zdroje PPCPs v prostředí



- ↪ emise z výroby, přepravy, skladování (minimální)
- ↪ lidská aktivita (koupání, holení, plavání aj.)
- ↪ nesprávná likvidace léčiv (bezprostřední odstranění nadbytečných léků z domácností)
- ↪ exkrece po aplikaci léčiv u lidí a zvířat (vylučování močí a výkaly)
- ↪ používání veterinárních léčiv (především antibiotika a steroidy)
- ↪ zemědělství
- ↪ rezidua z nemocnic
- ↪ nezákonné drogy



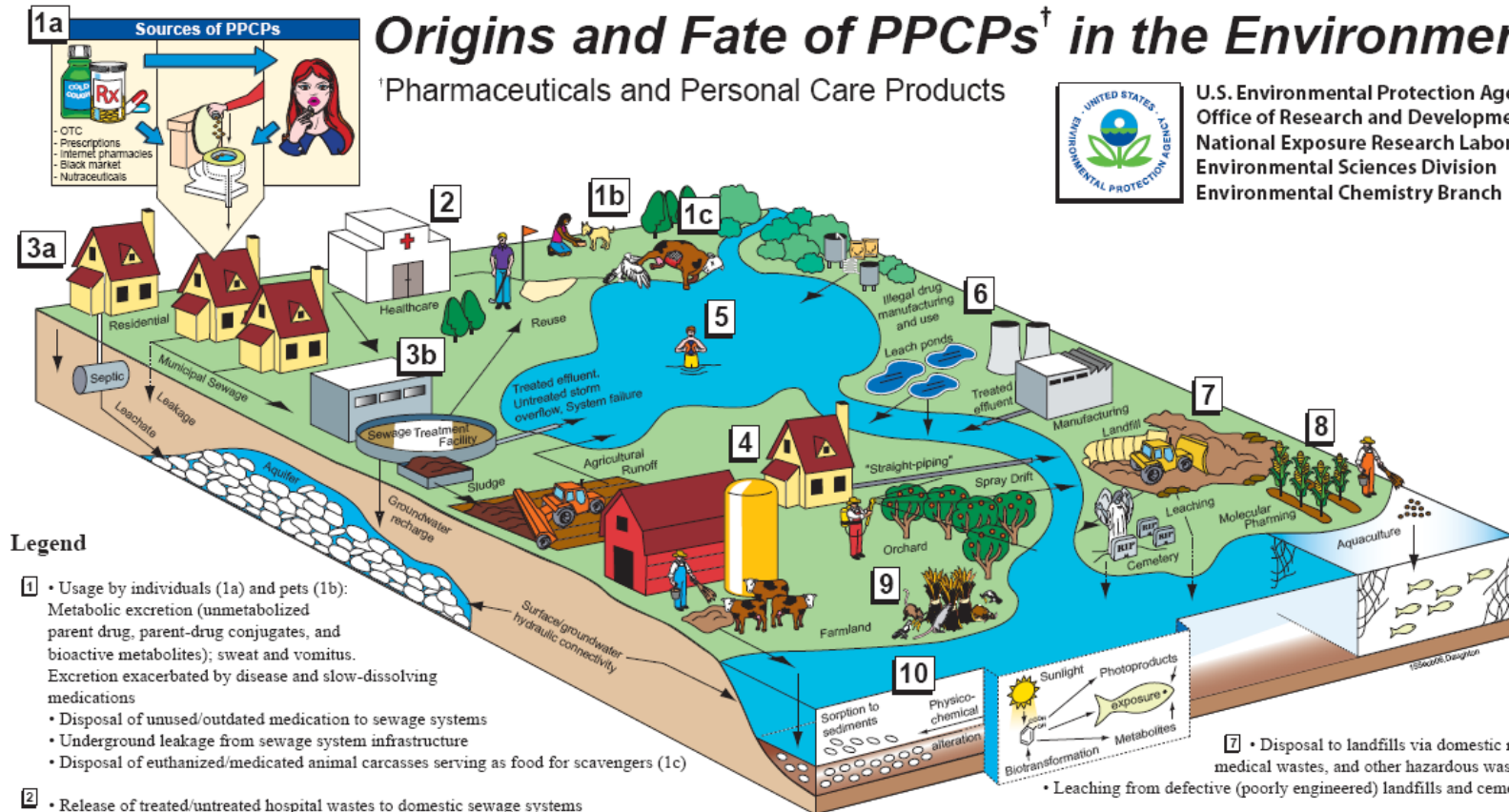
Osud PPCPs v prostředí

Origins and Fate of PPCPs[†] in the Environment

[†]Pharmaceuticals and Personal Care Products



U.S. Environmental Protection Agency
Office of Research and Development
National Exposure Research Laboratory
Environmental Sciences Division
Environmental Chemistry Branch

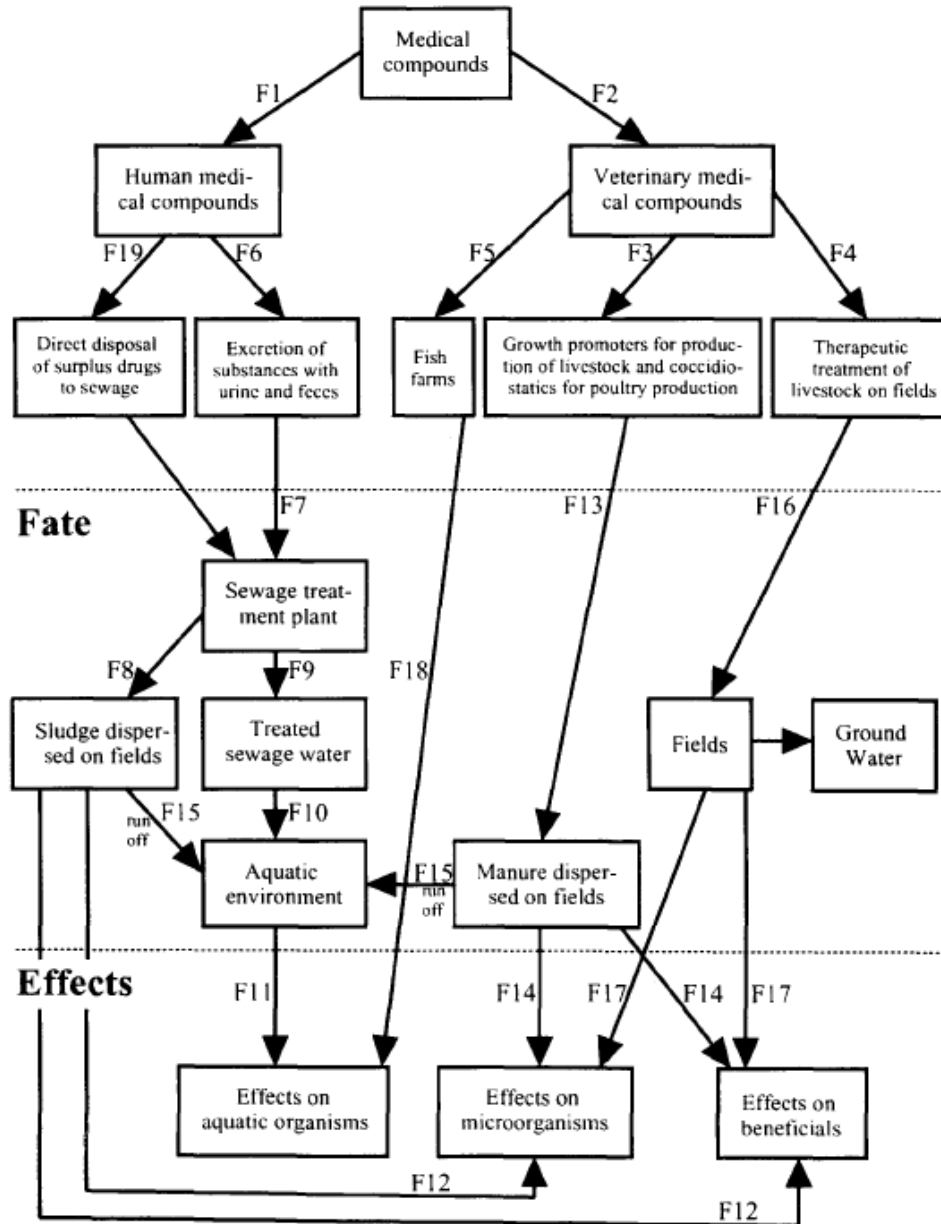


Legend

- 1 • Use by individuals (1a) and pets (1b): Metabolic excretion (unmetabolized parent drug, parent-drug conjugates, and bioactive metabolites); sweat and vomitus. Excretion exacerbated by disease and slow-dissolving medications
 - Disposal of unused/outdated medication to sewage systems
 - Underground leakage from sewage system infrastructure
 - Disposal of euthanized/medicated animal carcasses serving as food for scavengers (1c)
- 2 • Release of treated/untreated hospital wastes to domestic sewage systems (weighted toward acutely toxic drugs and diagnostic agents, as opposed to long-term medications); also disposal by pharmacies, physicians, humanitarian drug surplus
- 3 • Release to private septic/leach fields (3a)
 - Treated effluent from domestic sewage treatment plants discharged to surface waters, re-injected into aquifers (recharge), recycled/reused (irrigation or domestic uses) (3b)
 - Overflow of untreated sewage from storm events and system failures directly to surface waters (3b)
- 4 • Transfer of sewage solids ("biosolids") to land (e.g., soil amendment/fertilization)
 - "Straight-piping" from homes (untreated sewage discharged directly to surface waters)
 - Release from agriculture: spray drift from tree crops (e.g., antibiotics)
 - Dung from medicated domestic animals (e.g., feed) - CAFOs (confined animal feeding operations)
- 5 • Direct release to open waters via washing/bathing/swimming
- 6 • Discharge of regulated/controlled industrial manufacturing waste streams
 - Disposal/release from clandestine drug labs and illicit drug usage
- 7 • Disposal to landfills via domestic refuse, medical wastes, and other hazardous wastes
 - Leaching from defective (poorly engineered) landfills and cemeteries
- 8 • Release to open waters from aquaculture (medicated feed and resulting excreta)
 - Future potential for release from molecular pharming (production of therapeutics in crops)
- 9 • Release of drugs that serve double duty as pest control agents:
 - examples: 4-aminopyridine, experimental multiple sclerosis drug → used as avicide; warfarin, anticoagulant → rat poison; azacholesterol, antilipidemics → avian/rodent reproductive inhibitors; certain antibiotics → used for orchard pathogens; acetaminophen, analgesic → brown tree snake control; caffeine, stimulant → *coqui* frog control
- 10 Ultimate environmental transport/fate:
 - most PPCPs eventually transported from terrestrial domain to aqueous domain
 - phototransformation (both direct and indirect reactions via UV light)
 - physicochemical alteration, degradation, and ultimate mineralization
 - volatilization (mainly certain anesthetics, fragrances)
 - some uptake by plants
 - respirable particulates containing sorbed drugs (e.g., medicated-feed dusts)

Expoziční cesty veterinárních a humánních farmak v prostředí

Exposure



Výskyt PPCPs v prostředí

- ↪ PPCPs označovány jako „emerging pollutants“
- ↪ patří mezi významné sloučeniny znečišťující některé složky životního prostředí
- ↪ dostávají se zejména do vodního ekosystému
- ↪ detekovány v povrchových i spodních vodách, odpadních vodách, na skládkách, v půdách a sedimentech

Nejvíce sledované skupiny léčiv:

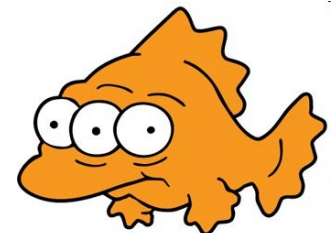
- **humánní** – analgetika a protizánětlivé látky, antibiotika, orální kontraceptiva, cytostatika, antiepileptika, betablokátory, hypolipidemika, RTG-kontrastní média, hormony a různé sloučeniny a metabolity
- **veterinární** – antibiotika, antiectoparazitika, desinficiencia

Skupiny PPCPs detekované v povrchových vodách, odpadních vodách a čistírnách odpadních vod

Use	Name
Frequently Detected PPCP in Surface Waters and Wastewater Household and industrial chemical	benzophenone carbaryl 2,6-dimethylnaphthalene isophorone 5-methyl-1H-benzotriazole tributylphosphate
Stimulant	caffeine
Prescription drug	carbamazepine
Non-prescription drug	cotinine
Plant and animal steroid and OWC	cholesterol
Nonionic detergent metabolite	4-nonylphenol
Veterinary and human antibiotic	sulfamethoxazole
Insect repellent	N,N-diethyltoluamide (DEET)
Antimicrobial disinfectant	triclosan
Fire retardant	tri(2-chloroethyl) phosphate
Frequently Detected PPCP in STP Analgesics/non-steroidal antiinflammatories (NSAIDs)	acetaminophen (analgesic) diclofenac ibuprofen ketoprofen naproxen
Antimicrobials	sulfonamide, fluoroquinolones
Antiepileptics	carbamazepine
Antihypertensives (betablockers, beta-adrenergic receptor inhibitors)	bisoprolol metoprolol
Antieoplastics	cyclophosphamide ifosfamide
Antiseptics	triclosan
Contraceptives	estradiol 17 ethinyl estradiol
2-sympathomimetics (bronchodilators)	albuterol
Lipid regulators (anti-lipidemics; cholesterol-reducing agents and their bioactive metabolites)	clofibrate (active metabolite: clofibric acid) gemfibrozil
Musks (synthetic)	nitromusks polycyclic musks avobenzene
X-ray contrast agents	octyl methoxycinnamate diatrizoate

Výskyt farmak a pohlavních hormonů v environmentálních vzorcích

Matrix (Location)	Compounds	Concentration (ng/L or ng/g)
<u>Drinking water</u>		
(Germany)	Phenazone drugs	<5–900
(Germany)	Natural and synthetic estrogens	<0.1–2.1
(Germany)	Clofibric acid	<5–170
(U.K.)	Synthetic estrogens/progestogens	<1–10
<u>Groundwater</u>		
(Germany)	60 pharmaceuticals	1.8–1100
(Germany)	18 antibiotics	<20–470
(Germany)	13 pharmaceuticals	n.d.–7300
<u>River water</u>		
(Germany)	18 antibiotics	<20–6000
(Germany)	32 drugs	<10–4100
(Germany)	Natural and synthetic estrogens	<0.1–5.1
(U.K.)	Natural and synthetic estrogens	<0.2–17
(U.K.)	Synthetic estrogens/progestogens	2–17
(Spain)	Estrogens and progestogens	0.2–71.1
(USA)	Antibiotics	14–100
(USA)	Prescription drugs	7–260
(USA)	Nonprescription drugs	9–80
(USA)	Steroids and hormones	5–2000
(Canada)	Steroids	2–67
<u>Marine/estuarine water</u>		
(North Sea)	Neutral/acidic pharmaceuticals	<0.002–18.6
<u>Solid samples</u>		
River sediment (Germany)	Natural and synthetic estrogens	<0.2–1.5
River sediment (Spain)	Estrogens and progestogens	0.05–22.8
Marine sediment (Washington, USA)	Antibacterial drugs	<0.2–1.7 µg/g
Fertilized soil (Germany)	Antibiotics (TCs and tylosin)	0.1–4 µg/g
Activated and digested sludge (Germany)	Natural and synthetic estrogens	<2–49
Activated sludge (Israel)	Estrogen	19–64
<u>Biota</u>		
Rainbow trout bile (Sweden)	Natural and synthetic estrogens	<0.1–2.5 µg/g
Red rock crab meat (Washington, USA)	Antibacterial drugs	<0.1–3.8 µg/g
Mussel (Canada)	Coprostanol	32252



PPCPs v pitné vodě

TABLE 2. Occurrence and Concentrations of PPCPs in Raw Drinking Water

analyte	MDL μg/L	occurrences	mean detected μg/L	range μg/L	total mean μg/L	literature values μg/L
dimethyl phthalate	0.039	5/13	0.386	0.098–0.784	0.148	
diethyl phthalate	0.49	2/13	1.20	0.899–1.49	0.184	0.16–0.3
dibutyl phthalate	1.35	4/13	5.00	1.44–8.34	1.54	0.12–8.8
butyl benzyl phthalate	0.033	2/13	0.622	0.053–1.19	0.096	2.95
DEHP	1.76	2/13	4.31	2.67–5.94	0.66	7
hydrocinnamic acid	4.95	3/13	10.12	4.99–20.3	2.33	
benzophenone	0.26	3/13	0.511	0.36–0.79	0.12	0.13
octyl methoxy cinnamate	0.28	2/13	3.09	0.56–5.61	0.47	
clofibrate	0.055	2/13	0.58	0.26–0.90	0.09	
clofibric acid	0.13	1/13	0.63		0.05	.005–0.17
ibuprofen	0.28	1/13	5.85		0.45	0.07–0.2
Ibuprofen methyl ester	0.11	1/13	9.22		0.71	
triclosan	0.125	1/13	0.734		0.056	0.14
surfyol	0.096	4/13	0.515	0.326–0.818	0.158	
BHA	0.07	2/13	3.50	3.49–3.52	0.54	0.1
DEET	0.082	1/13	0.131		0.010	0.003–0.268

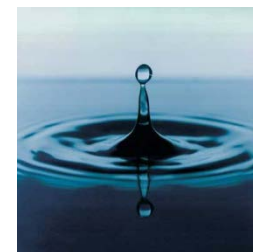


TABLE 3. Occurrence and Concentrations of PPCPs in Finished Drinking Water

analyte	occ.	mean μg/L	range μg/L	total mean μg/L
dimethyl phthalate	1/15	0.54		0.04
diethyl phthalate	1/15	2.47		0.16
dibutyl phthalate	1/15	2.73		0.18
butyl benzyl phthalate	5/15	0.552	0.056–0.911	0.184
DEHP	2/15	2.56	2.43–2.68	0.34
hydrocinnamic acid	3/15	10.0	4.97–20.1	2.0
benzophenone	1/15	0.26		0.02
octyl methoxy cinnamate	1/15	0.45		0.03
clofibrate		ND ^a		
clofibric acid		ND		
ibuprofen	2/15	0.93	0.51–1.35	0.12
ibuprofen methyl ester	1/15	4.95		0.33
triclosan	1/15	0.734		0.049
surfyol	4/15	0.161	0.12–0.24	0.043
BHA	1/15	3.45		0.23
DEET		ND		

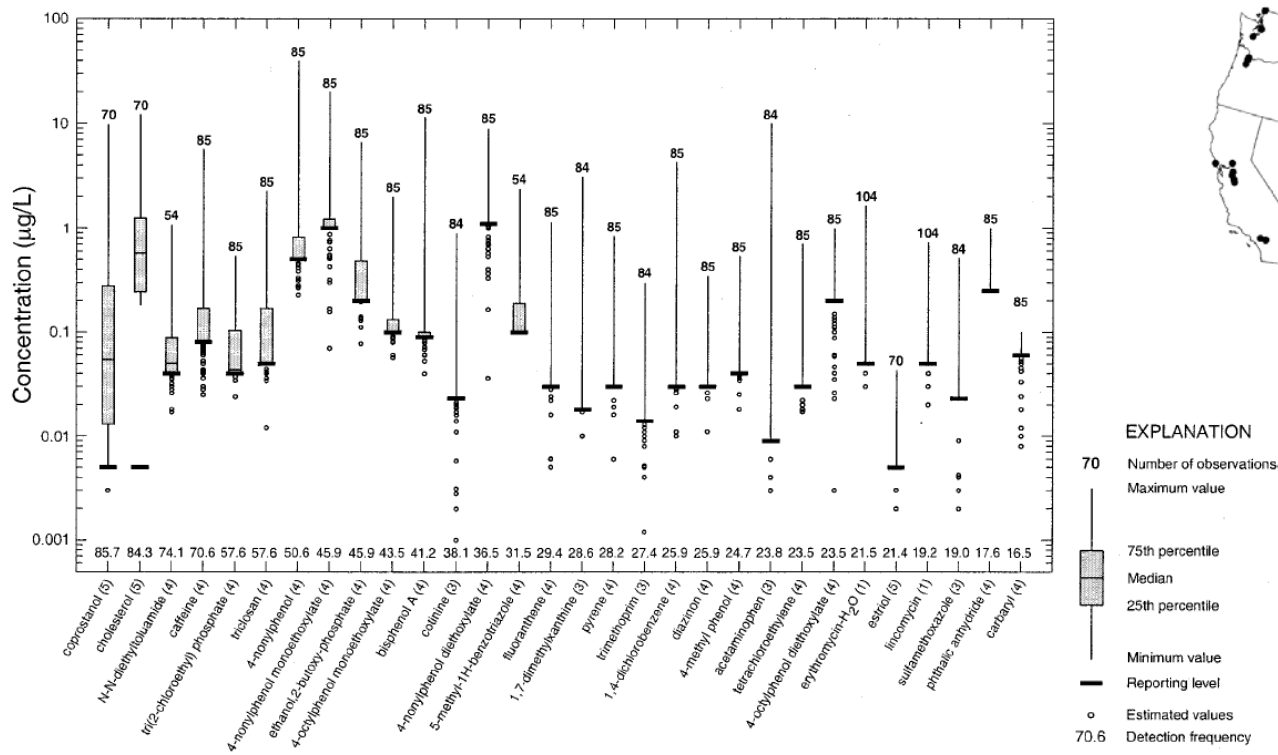
^a ND = not detected.

- jiná studie - v pitné vodě detekován diklofenak, kyselina klofibrová, propyfenazon



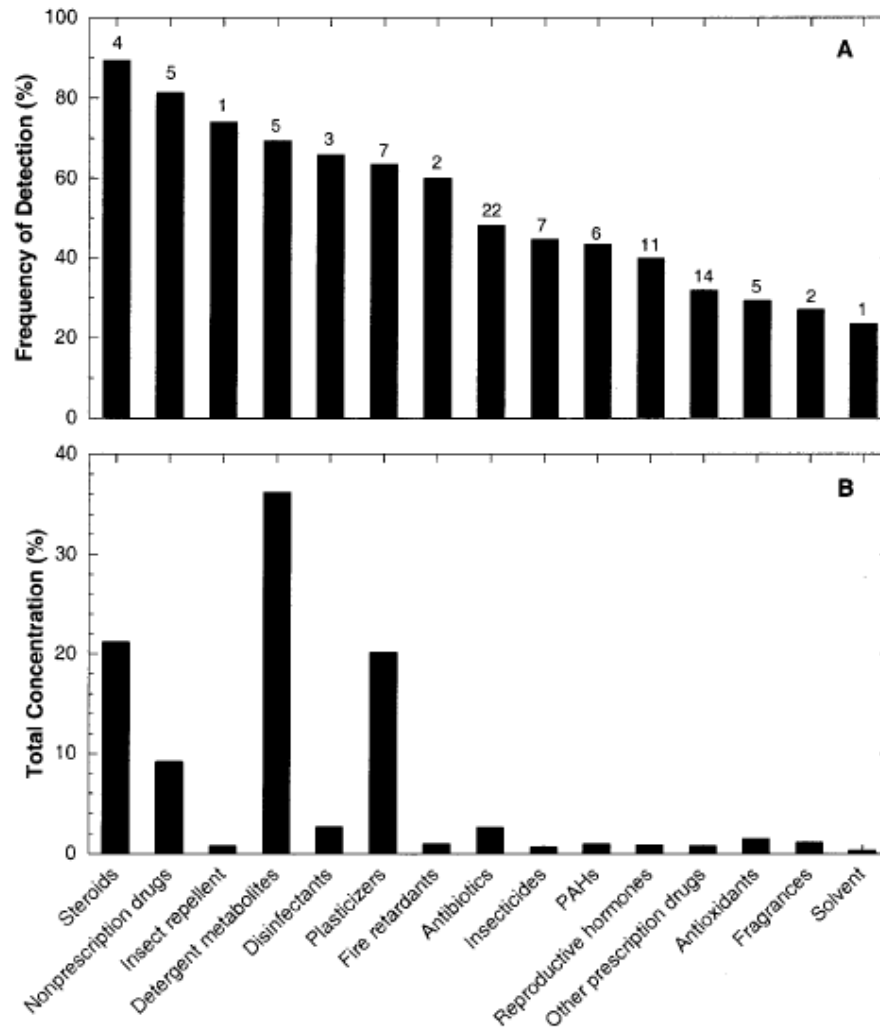
PPCPs v povrchových vodách (1/2)

- 139 lokalit ve 30 státech USA (urbanizace, chov hospodářských zvířat)
- detekováno 82 z 95 stanovovaných kontaminantů (farmaka, hormony a další látky znečišťující vodní prostředí)
- nejčastěji detekované látky: koprostanol (fekální steroid), cholesterol (rostlinný a živočišný steroid), N,N-diethyltoluamid (repelent proti hmyzu), kofein (stimulant), triclosan (antimikrobiální dezinfekční prostředek), tri(2-chlorethyl)fosfát (retardanty hoření), 4-nonylfenol (metabolit detergentu)



Naměřené koncentrace 30 nejčastěji detekovaných kontaminantů.

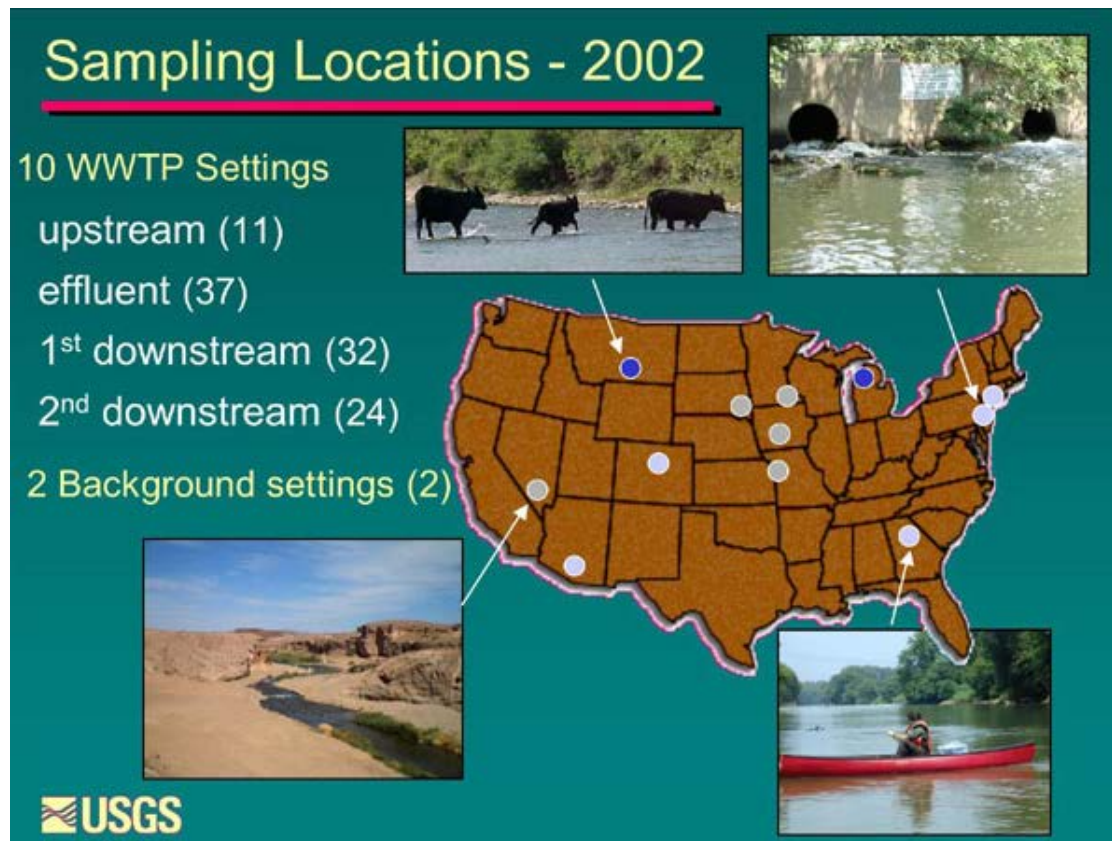
PPCPs v povrchových vodách (2/2)



Frekvence detekce kontaminantů rozdělených dle použití (A) a jejich procentuální podíl na celkové naměřené koncentraci (B).

PPCPs v povrchových a odpadních vodách (1/2)

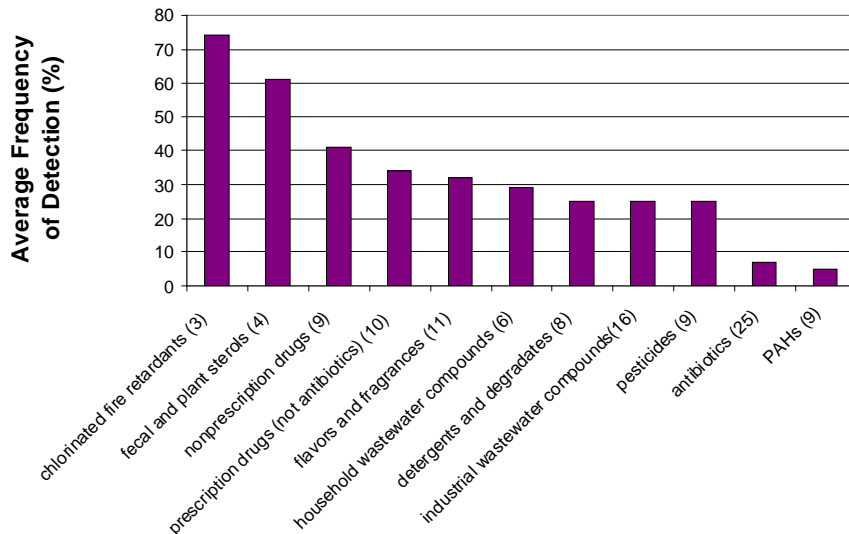
- rozsáhlá studie zaměřená na ČOV (v USA)
- 78 ze 110 stanovovaných látek nalezeno alespoň v jednom vzorku
- počet detekovaných látek ve vzorku: 2 (referenční lokalita) – 50 (výpusť ČOV)
- př. detekovaných látek: dezinfekční prostředky (triclosan), antibiotika (sulfamethoxazol), mošusové látky (tonalid), antihistaminika (difenhydramin), antiepileptika (karbamazepin)



PPCPs v povrchových a odpadních vodách (2/2)

Závěry studie:

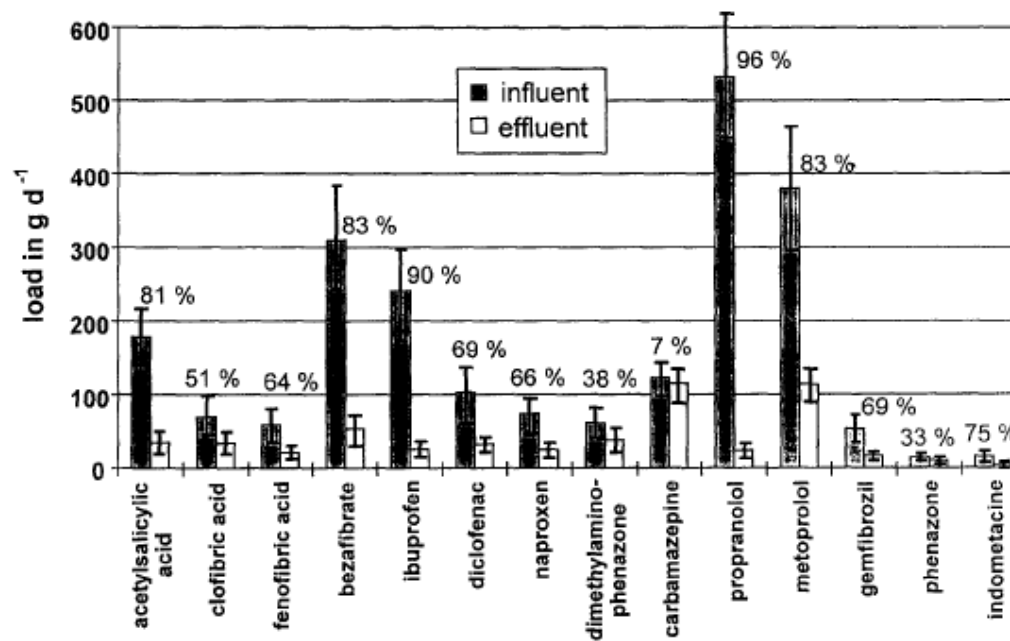
- farmaka a další chemikálie z odpadních vod projdou přes ČOV, míra jejich odstranění závisí na čistírenské technologii
- nedostatečné čištění zvyšuje přítomnost látek v prostředí
- koncentrace nad ČOV jsou většinou nízké – tzn. tyto látky nejsou běžně rozšířené
- koncentrace pod ČOV klesají se vzdáleností – ale s různou rychlostí pro různé látky



Frekvence detekce skupin látek klasifikovaných podle použití

Účinnost odstraňování různých farmak v ČOV

ČOV v Německu (poblíž Frankfurtu nad Mohanem)



Účinky PPCPs v životním prostředí

- PPCPs mohou stejně jako ostatní chemické látky představovat riziko pro životní prostředí
- působení farmak prostřednictvím buněčných receptorů již při nízkých koncentracích → nepříznivé účinky při interakci s necílovými receptory
- v ekotoxikologii stanovovány především akutní efekty PPCPs
- výskyt PPCPs v prostředí v nízkých koncentracích → mírné efekty → akumulace mírných efektů → výrazné efekty
- dvě skupiny farmak, kterým byla věnována největší pozornost, jsou antibiotika (možný vývoj rezistence) a steroidní hormony (překryv s ED)
- pro množství ostatních skupin farmak a PCPs se ví velmi málo o jejich potenciálu negativního působení

EC50s vybraných farmak v biotestu s *D. magna*, *D. subspicatus* a *Lemna minor*

Test substance	EC ₅₀ (mg l ⁻¹)		
	<i>Daphnia</i>	<i>Daphnia magna</i>	<i>Lemna</i>
Clotilnic acid	72	115	12.5
Carbamazepine	> 100	74	25.5
Ibuprofen-Na	108	315	22
Diclofenac-Na	68	72	7.5
Naproxen-Na	174	> 320	24.2
Captopril	> 100	168	25
Metformin	64	> 320	110
Propranolol	7.5	5.8	114
Metoprolol	> 100	7.3	> 320



Inhibice bioluminiscence šesti léky proti zánětům v testech ToxAlert 100® a Microtox®

Compound	ToxAlert 100®		Microtox®	
	EC ₅₀ (μg/ml)	TUs	EC ₅₀ (μg/ml)	TUs
Salicylic acid	43.1	2.3	–	–
Ketoprofen	15.6	6.4	19.3	5.2
Naproxen	21.2	4.7	35.6	2.8
Diclofenac-Na	13.5	7.4	13.7	7.3
Ibuprofen	12.1	8.2	19.1	5.2
Gemfibrozil	18.8	5.3	31.5	3.2

Účinky léčiv ve vodních ekosystémech

Farmaka jsou designována tak, aby měla určitou biologickou aktivitu.

Je známo velmi málo o účincích léčiv ve vodním prostředí.

Účinky farmak a jejich metabolitů jsou v podstatě stejné jako účinky dalších xenobiotik v prostředí např:

- účinky proti bakteriím, houbám, vyšším organismům
- inhibice enzymů
- vliv na signální dráhy endogenních látek
- porušení funkce membrán a redoxního potenciálu
- endokrinní disrupce
- teratogenní, karcinogenní a embryotoxické účinky
- nespecifické účinky – nepolární narkóza
- další



Účinky některých PPCPs

↪ antibiotika

- kontaminace vod používaných na pití, zavlažování, rekreační účely
- potenciál vyvolat bakteriální rezistenci na ATB
- negativní vliv na důležité bakterie v ekosystému

↪ steroidní farmaka – endokrinní disrupce (viz. přednáška ED)

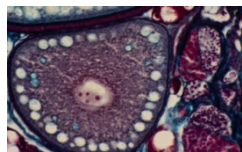
↪ antidepresiva – vliv na reprodukční schopnosti a chování korýšů

↪ blokátory vápníkových kanálů – inhibice aktivity spermií u některých vodních organismů

↪ antiepileptika – neurodegenerace způsobená apoptózou při vývoji mozku

↪ mošusové látky - bioakumulace a perzistence, některé velmi toxické

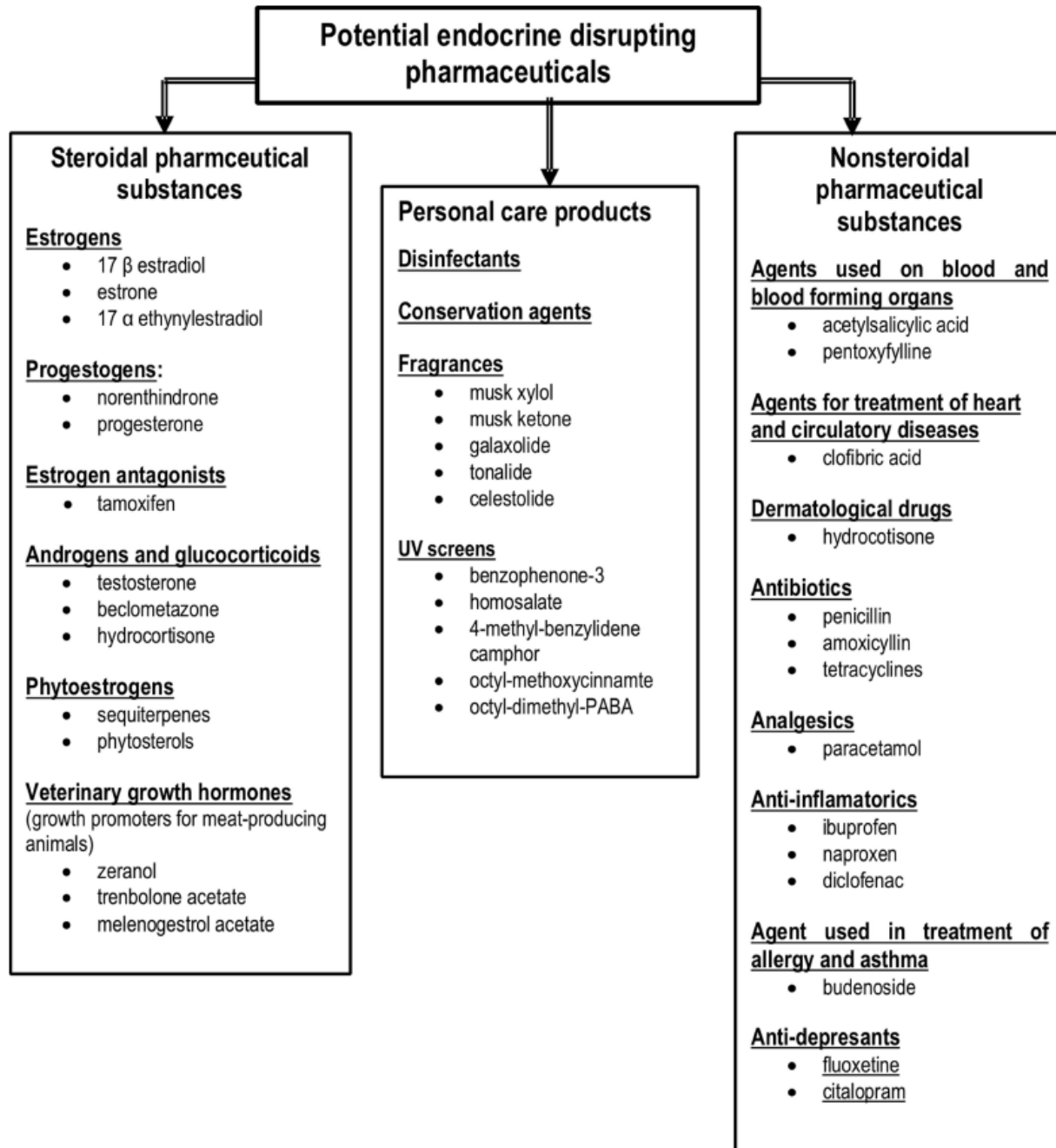
↪ genotoxická léčiva (použití především v nemocnicích)



Účinky některých PPCPs

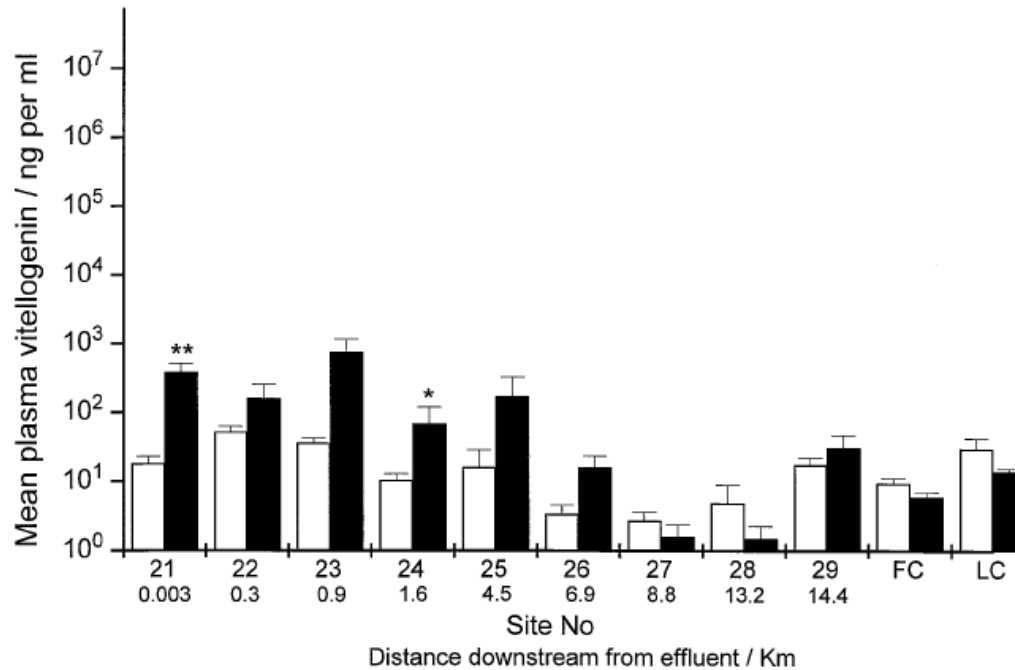
- ↳ β -blokátoři (kardiovaskulární léčiva) – inhibice růstu řas, mušlí, schopnost akumulace
- ↳ mošusové látky - bioakumulace a perzistence, některé velmi toxické
- ↳ ibuprofen – ovlivnění životaschopnosti a produkce VTG u ryb, reprodukce při chronickém působení u ryb
- ↳ paracetamol
 - chronické účinky na vodní organismy už v koncentracích, nalézáných v povrchových vodách
 - vyvolává oxidativní stres
- ↳ diklofenak - nejnebezpečnější analgetikum ve vodním prostředí, koncentrace v povrchových vodách v jednotkách $\mu\text{g/l}$, nízká účinnost odstraňování, bioakumulace ve tkáních, účinky u ryb už od koncentrace $1 \mu\text{g/l}$, poškození funkce žaber a ledvin, vliv na krev tvorbu

PPCPs – endokrinní disrupce



ČOV a endokrinní disrupce

- klece s pstruhy umístěny v řece pod výpustí ČOV a dále po toku (do vzdálenosti 14 km)
- sledována hladina vitelogeninu u samců
- koncentrace VTG významně zvýšena ještě ve vzdálenosti 4,5 km za výpustí ČOV



Expozice vodních organismů

↳ expozice ve vodním prostředí – jakákoli chemikálie, která se dostane do vodního prostředí z odpadních vod nebo splachů, může vést k dlouhodobé trvající multigenerační expozici akvatických organismů



↳ látky, které kontinuálně vstupují do vodního prostředí, se v podstatě stávají „persistentními“ polutanty i pokud jsou jejich poločasy života relativně krátké – jejich zásoba je kontinuálně doplňována
→ **pseudo-persistentní látky**

Expozice mnoha xenobiotikům ve stopových množstvích pod známou hladinou účinku (NOEC)

Potenciální ekotoxikologická významnost

- Potenciální aditivní účinky řady látek působících stejným mechanismem. Kombinací koncentrací individuálních látek je překročena hladina pro účinek.
- Možné interakce působení, zejména synergismus, kde kombinovaný účinek překračuje sumu účinků individuálních látek.
- Hormese – účinky pod domnělou NOEC. Paradoxní křivky dávka-odpověď tvaru „U“.

