

Identification, Occurrence and Fate of Transformation Products and Metabolites of Fluoxetine and Metformin in the Aquatic Environment

Selina Tisler

Zusammenfassung

Die Bewertung des Verbleibs von Spurenstoffen in Gewässern und der Wirkung auf das Ökosystem kann nicht ohne die Berücksichtigung von Transformationsprodukten und Metaboliten (TPs) erfolgen. Einzelne Ausgangsverbindungen bilden in technischen und umweltrelevanten Prozessen oft zahlreiche TPs, die nur zum Teil bekannt sind.

Diese Dissertation wurde im Rahmen des Verbundprojekts Effect-Net „A multi-scale effect network for hazard identification and risk evaluation of high consumption chemicals in aquatic ecosystems drugs, pharmaceuticals and food additives – from receptors to biodiversity“ (Netzwerk Wasserforschung Baden-Württemberg) durchgeführt. Ziel des Verbundprojekts war die Untersuchung ökotoxikologischer Effekte von häufig verwendeten Pharmakawirkstoffen und Wohlstandskemikalien auf verschiedenen Skalen – vom Rezeptor bis zu Verhaltensstudien. Dazu wurden in dieser Arbeit anhand verschiedener Abbauxperimente (Elektrochemie, mikrobieller Abbau, Photoabbau, Fischembryo-Metabolismus) Transformationsprozesse für Metformin, dem meist verwendeten Antidiabetikum weltweit und für Fluoxetin, einem Antidepressivum mit hoher Ökotoxizität, untersucht. TPs wurden anhand eines Workflows mit Flüssigchromatographie gekoppelt an hochauflösende Massenspektrometrie (LC-HRMS) identifiziert.

Mittels Elektrochemie konnten vier neue umweltrelevante TPs von Metformin (MF) generiert und identifiziert werden, welche sich durch Zyklisierung und Demethylierung bildeten. Die neu identifizierten TPs (MBG, 2,4-AMT, 2,4-DAT) konnten in Flüssen unterhalb von Kläranlagen nachgewiesen werden. Anhand von Batchexperimenten mit Belebtschlamm wurde der aerobe Abbau von MF in eine 1:1 Umwandlung in die TPs gezeigt. Der bekannte Metabolit Guanylarnstoff (GU) war dabei das Hauptprodukt und die elektrochemisch identifizierten TPs stellten 2% des abgebauten MF dar. Es konnte außerdem erstmals die Abbaubarkeit von GU in Belebtschlamm nachgewiesen werden, wobei im aeroben Milieu die Abbaubarkeit zusätzlich von der Herkunft des Belebtschlammes, und somit der mikrobiellen Gemeinschaft, abhängig war.

Anhand von Photolyse und Fisch-Metabolismus konnten neue TPs von Fluoxetin (FLX) identifiziert werden. Mit einer Sonnensimulationskammer konnten 27 TPs durch direkten und indirekten Photoabbau von FLX identifiziert werden, welche durch *O*-Dealkylierung, Hydroxylierung, CF₃-Substitution und *N*-Acylierung mit Aldehyden und Carboxylsäuren gebildet wurden. Die photolytische *N*-Acylierung wurde als neuer abiotischer Transformationsprozess für Amine identifiziert. In Abbauxperimenten mit Oberflächenwasser zeigte sich der Einfluss der indirekten Photolyse durch die größte gebildete Intensität an TPs, insbesondere der hydroxylierten TPs. Im Extrakt von Zebrafischembryonen (96 h nach Befruchtung) konnten sieben der abiotischen TPs

nachgewiesen werden, sowie drei neue TPs identifiziert werden. Diese bildeten sich durch *N*-Hydroxylierung, *N*-Methylierung und *N*-Acylierung von FLX mit einer Aminogruppe. FLX aus dem Expositionsmedium (5 mg/L) reichte sich 110-fach in den Embryonen an, wobei 1% in NFLX umgewandelt wurde und als Hauptmetabolit nachgewiesen werden konnte.

Die in dieser Studie mit LC-HRMS identifizierten TPs bieten eine umfassende Grundlage für weitere Effektuntersuchungen auf verschiedenen Organismenebenen. Die Kombination von abiotischen und biotischen Transformationsprozessen einschließlich der Elektrochemie lieferte wichtige Erkenntnisse, welche für die Identifizierung von TPs weiterer Spurenstoffen genutzt werden können.