

# PSIHOAKTIVNE TVARI U VODENOM OKOLIŠU I NJIHOV UTJECAJ NA BIOTU

Luka Miholić  
Marta Rogošić  
doc. dr. sc. Sandra Hudina

## 1. UVOD

Zagađenje predstavlja jedan od glavnih uzroka gubitka biološke raznolikosti u svijetu. Zagađenje slatkovodnih ekosustava jedan je od najvećih problema zaštite okoliša današnjice, s obzirom na mnogobrojne usluge koje vodeni ekosustavi pružaju (poput vode za piće i navodnjavanje, transport ljudi i dobara, dobivanje energije te uzgoj hrane). Kvaliteta vode stoga će imati direktan utjecaj na sve sektore koji direktno ovise o dostupnosti vode, poput poljoprivrede, turizma, industrije, transporta i energetske proizvodnje.

S ekonomskim razvojem, u posljednjim je desetljećima porasla upotreba sintetskih i prirodnih spojeva poput pesticida, proizvoda farmaceutske industrije, proizvoda za osobnu higijenu, usporivača gorenja, industrijskih aditiva, perfluoriranih spojeva, nanočestica i sličnih spojeva (Farre et al., 2008.). Veliki broj ovih spojeva sve je češće zabilježen u industrijskim i komunalnim otpadnim vodama – zbog njihove strukture i karakteristika ove je spojeve teško ukloniti posebice iz komunalnih otpadnih voda konvencionalnim metodama obrade. Zbog perzistentnosti velikog dijela ovih spojeva ili njihovih razgradnih produkata, mogu biti transportirani na velike udaljenosti, te dospijevaju u okoliš (podzemne i površinske vode; Gavrielscu et al. 2014.). Iako je riječ o spojevima koji nisu uključeni u programe monitoringa kvalitete vode, u posljednje se vrijeme smatra kako mnogi od ovih spojeva predstavljaju opasnost za okoliš i vodene ekosustave. Istraživanja su pokazala kako navedeni spojevi mogu imati značajan utjecaj na sastav i raznolikost vodenih zajednica, jer mogu dovesti do promjena u stopama preživljavanja i fekunditetu vodenih organizama, te utjecati na ponašanje i interakcije među vrstama (pregled u Muñoz et al. 2015.). Stoga se zajednički nazivaju zagađivala koja su tek u novije vrijeme prepoznata kao značajan problem – engl. *contaminants of emerging concern* (CEC) ili *emerging contaminants* (EC).

U Europskoj uniji praćenje zagađenja vodenih ekosustava regulirano je Okvirnom direktivom o vodama

(ODV; Direktiva 2000/60/EC). Kroz ovu Direktivu postavljeni su standardi kvalitete okoliša (engl. *environmental quality standards*; EQS) za 45 prioriternih spojeva, a lista se nadopunjuje najmanje svake četiri godine. Uz prioriternu listu, uspostavljena je 'nadzorna lista' (engl. *watch list*) spojeva koji potencijalno izazivaju zabrinutost (10 grupa spojeva) i zahtijevaju ciljani i opsežni monitoring na razini EU kako bi se mogle donijeti odluke o njihovom uključanju na listu prioriternih spojeva (Carere et al. 2015.). Direktiva je zemljama članicama predvidjela obavezu monitoringa spojeva sa nadzorne liste, kako bi se prikupili podatci neophodni za određivanje rizika koji ovi spojevi predstavljaju za slatkovodne ekosustave. Među spojevima na nadzornoj listi nalaze se i EC spojevi poput analgetika diklofenaka, te hormona beta-estradiola (E2) i 17-alfa-etinilestradiola (EE2), koji pripadaju u skupinu farmaceutika.

## 2. FARMACEUTICI U VODENOM OKOLIŠU

Farmaceutici uključuju receptne i bezreceptne lijekove (uključujući i antibiotike, hormone, antidepresive, nesteroidne protuupalne lijekove, antihipertenzive, antikonvulzive itd.), opojne droge, lijekove za životinje, te njihove metabolite (Cizmas et al. 2015.). U vodenom okolišu prisutni su uglavnom u niskim koncentracijama (najčešće u koncentracijama ng – µg/L), a njihova prisutnost i koncentracija korelirana je s gustoćom naselja u slivu, veličinom vodotoka te tehnologijama obrade komunalnih otpadnih voda (Brodin et al. 2014.). Uz komunalne otpadne vode industrijska proizvodnja lijekova te poljoprivredna proizvodnja također može biti točkasti izvor farmaceutika u okolišu. Većina farmaceutika dizajnirana je tako da brzo djeluje i brzo se izlučuje iz tijela, bez potpune razgradnje, čime ovi spojevi i njihovi metaboliti dospijevaju u vodene ekosustave u farmakološki aktivnim oblicima (Brodin et al. 2014.). Iako točne koncentracije koje dospijevaju u slatkovodne ekosustave

nisu detaljno utvrđene, mnogobrojne studije zabilježile su njihovu prisutnost u slatkovodnim ekosustavima, vodi za piće te podzemnim vodama, što upućuje na njihovu široku prisutnost u okolišu (pregled u Cizmas et al. 2015.). Primjerice, otprilike za polovicu od 2300 farmakološki aktivnih spojeva odobrenih za liječenje u Njemačkoj smatra se kako mogu imati značajan utjecaj na okoliš, jer su perzistentni i mogu se akumulirati u tkivima vodenih organizama (Sehonova et al. 2017.). Iako su koncentracije ovih spojeva u okolišu daleko ispod zabilježenih razina toksičnosti, subletalni učinci relevantnih koncentracija zabilježeni su za nekolicinu vodenih organizama, koji su ovim spojevima izloženi putem vode cijeli životni ciklus (Sehonova et al. 2017.).

### 2.1. Antidepresivi u vodenim ekosustavima

Antidepresivi predstavljaju 4% svih farmaceutika koji su zabilježeni u vodenim ekosustavima (Magni et al. 2017.). U ovu skupinu lijekova pripada heterogena grupa spojeva čija je uloga liječenje anksioznosti, depresije i distimije (kronična depresija) te bipolarni poremećaja. Preskripcija antidepresiva u značajnom je porastu u velikom broju zemalja – istraživanja pokazuju kako 1 od 10 ljudi uzima antidepresive (Brodin et al. 2014.). Prema mehanizmu djelovanja razlikuju se četiri skupine antidepresiva: I) triciklički antidepresivi (TCA), II) selektivni *inhibitori* ponovne pohrane *serotonina* (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI), III) selektivni *inhibitori* ponovne pohrane *noradrenalina* (engl. *serotonin-norepinefrine reuptake inhibitors* – SNRI) i IV) selektivni *inhibitori* monoamino oksidaze tipa A (engl. *monoamine oxidase A inhibitors* – MAOI; Magni et al. 2017.). U urbaniziranim područjima vodeni ekosustavi će relativno konstantno primati određene koncentracije antidepresiva i njihovih metabolita – a vodeni organizmi u tim ekosustavima bit će konstantno izloženi psihoaktivnim tvarima, za koje je dokazano i da se mogu bioakumulirati u njihovim tkivima (npr. tkivima riba i beskralješnjaka bentosa; Ford i Fong 2015.; Buric et al. 2018.). Usprkos širokoj prisutnosti antidepresiva u okolišu, njihovim psihoaktivnim svojstvima te mogućnosti bioakumulacije u tkivima, istraživanja utjecaja antidepresiva na ponašanje i (neuro) fiziologiju vodenih organizama te potencijalni utjecaji na slatkovodne ekosustave nedovoljno su istraženi.

### 2.2. Utjecaji okolišno relevantnih koncentracija antidepresiva na vodene organizme

U ovom je radu dan pregled utjecaja najčešće korištenih skupina antidepresiva (SSRI i SNRI) na vodene organizme. SSRI i SNRI sprečavaju ponovnu pohranu, odnosno razgradnju serotonina – čije razine utječu na fiziologiju i ponašanje velikog broja vodenih organizama, uključujući ribe, ali i beskralješnjake poput desteronožnih rakova (Brodin et al. 2014., Buric et al. 2018.). Također serotonin regulira ponašanje vodenih organizama poput aktivnosti, agresivnosti i ponašanja vezanih uz razmnožavanje (pregled u Brodin et al.

2014.). Ponašanje je značajno povezano s kondicijom organizama, jer direktno utječe na rast, razmnožavanje i preživljavanje jedinki. Stoga antidepresivi i ostale psihoaktivne tvari koje utječu na ponašanje mogu imati značajne ekološke posljedice. Iako učinci vezani uz ponašanje nisu letalni, mogu indirektno utjecati na populacije vodenih organizama i na cijeli ekosustav kroz promjene u odnosima predator–plijen te promjenama u interakcijama ili razmnožavanju (Buric et al. 2018.).

Većina analiziranih istraživanja zabilježila je značajne utjecaje okolišno relevantnih koncentracija ovih spojeva na parametre ponašanja kao što su aktivnost, teritorijalnost/agresivnost i stope hranjenja, dok su utjecaji na fiziologiju u okolišno relevantnim koncentracijama najčešće vezani uz utjecaj na fekunditet jedinki.

### 2.3. Utjecaj na kralješnjake

Kod slatkovodnih i morskih riba dokazano je kako antidepresivi SSRI i SNRI grupa čak u okolišno relevantnim koncentracijama mogu smanjiti aktivnost i agresivnost jedinki. Tijekom 4 tjedna izloženosti vrste *Pimephales promelas* koncentracijama fluoksetina (jednog od prvih i najčešće korištenih SSRI antidepresiva) u rasponu od 100 ng/L to 100 µg/L primijećene su promjene u socijalnom ponašanju mužjaka, uključujući promjene u izgradnji gnijezda i povećanu agresivnost. Istraživanje Barry (2012.) zabilježilo je smanjenu aktivnost, odnosno usporenost kretnji pri plivanju i slabiju detekciju plijena kod slatkovodne vrste *Aphanius dispar* nakon izloženosti koncentracijama do 3 µg/L (8). Brodin et al. (2013.) zabilježili su kako okolišno relevantne koncentracije (1.8 µg/L) psihoaktivne tvari oksazepam, koji se koristi za liječenje anksioznosti, utječu na ponašanje i aktivnost slatkovodne vrste ribe *Perca fluviatilis* (grgeč). Pri izlaganju riba koncentracijama lijeka zabilježenim u otpadnim vodama u razdoblju od 7 dana, primijećeno je asocijalno ponašanje, povećana aktivnost i povećan nagon za hranjenjem. Promjene u fiziologiji kod riba su zabilježene pri koncentracijama značajno većih od okolišnih, no i pri okolišno relevantnim koncentracijama. Primjerice, kod embrija jedinki šarana (*Cyprinus carpio*) izlaganih mješavini antidepresiva amitriptilina, nortriptilina i klompiramina tijekom 30 dana, zabilježen je povećani mortalitet, pojava morfoloških anomalija i patoloških promjena na mozgu, srcu i bubrezima pri koncentracijama spojeva od 10, 100 i 500 µg/L.

### 2.4. Utjecaj na beskralješnjake

Osim utjecaja na ponašanje i fiziologiju riba, utjecaji antidepresiva zabilježeni su i kod beskralješnjaka, pri čemu su utjecaji na fiziologiju češće nego kod kralješnjaka zabilježeni već pri okolišno relevantnim koncentracijama. Relativno dobro je istražen širok raspon utjecaja antidepresiva na fiziologiju i ponašanje mekušaca. Izlaganje niskim i okolišno relevantnim koncentracijama fluoksetina od 20 i 200 ng/L u razdoblju od 6 dana rezultiralo je negativnim utjecajem na fekunditet jedinki slatkovodne

vrste školjkaša raznolika trokutnjača (*Dreissena polymorpha*), uz smanjenje broja oocita za 40-70% kod ženki i gustoće spermatozoida za 21-25% kod mužjaka. Ovakve promjene u fekunditetu mogu značajno utjecati na veličine populacija jedinki u prirodi. Kod slatkovodne vrste školjkaša *Lampsilis fasciola* izlaganje odraslih jedinki okolišno relevantnim koncentracijama fluoksetina (0.5, 2.5 i 22.3 µg/L) tijekom 67 dana eksperimenta rezultiralo je povećanjem aktivnosti, vjerojatnosti dnevnog kretanja i lučenja sluzi koja je neophodna za kretanje. Takve promjene u aktivnosti čine ih izloženijima napadima predatora, povećavaju potrošnju energije i time smanjuju kondiciju jedinki (Hazeltan et al. 2014.). Osim školjkaša, utjecaj antidepresiva zabilježen je i kod glavonožaca – sipe (*Sepia officinalis*). Tijekom izlaganja juvenilnih jedinki koncentracijama fluoksetina od 1 ng/L, jedinke su pokazale smanjenu učinkovitost kamufliranja (promjene u obojenosti kako bi bile slične s podlogom) te povećanu učestalost kopanja pijeska, što ih čini vidljivijima predatorima te dugoročno može smanjiti preživljavanje juvenilnih jedinki u populaciji (Di Poi et al. 2014.).

Kod desetersonožnih rakova serotonin kontrolira izlučivanje hormona koji reguliraju razine glukoze u hemolimfi, inhibiraju presvlačenje i stimuliraju razvoj spolnih stanica (Fong i Ford 2014.). Kod rakova su zabilježeni oprečni učinci okolišno relevantnih koncentracija antidepresiva – kod brakične vrste raka *Hemigrapsus oregonensis*, kronično izlaganje fluoksetinu uzrokovalo je povećanu lokomotornu aktivnost i pojačano hranjenje jedinki, u prisustvu predatora i tijekom dana kada je ova vrsta obično slabo aktivna (Peters et al. 2017.), dok su Buric et al. (2018.) zabilježili smanjenu aktivnost i dulje vrijeme zadržavanja u skloništu slatkovodne vrste mramornog raka *Procambarus virginalis* pri okolišno relevantnim koncentracijama citaloprana. No, bez obzira dovodi li do povećanja ili smanjenja aktivnosti, promjene u aktivnosti mogu imati značajne posljedice za jedinke u populaciji, jer mogu direktno utjecati na njihovo preživljavanje, energetske zalihe i time kondiciju jedinki, te izloženost predatorima.

### 3. ISTRAŽIVANJA U HRVATSKOJ

Trenutno se na Biološkom odsjeku Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu provodi projekt naziva *Utjecaj zagađenja na invazivni uspjeh strane vrste slatkovodnog raka*, financiran od strane fonda Jedinstvo uz pomoć znanja (Unity through knowledge – UKF), u kojem

su Hrvatske vode partner. Cilj ovog projekta je procijeniti kako EC spojevi mogu utjecati na invazivni uspjeh najuspješnije invazivne strane vrste rakova u slatkovodnim ekosustavima Europe (signalni rak, *Pacifastacus leniusculus*). Ova vrsta prisutna je u Hrvatskoj u slivu Drave i Save, te pokazuje relativno veliku brzinu širenja. Invazivne strane vrste su uz zagađenje među glavnim razlozima gubitka biološke raznolikosti u svijetu. Slatkovodni rakovi izabrani su kao modelni organizam, jer su najveći beskralješnjaci i ključne vrste slatkovodnih ekosustava. Nadalje, odrednice njihovog invazivnog uspjeha dobro su istražene, te je velika vjerojatnost da će EC spojevi imati utjecaj na njihovu fiziologiju i ponašanje te time i invazivni uspjeh (primjerice psihoaktivne tvari poput antidepresiva ciljano utječu na neurotransmitere vezane uz agresivnost, teritorijalnost i aktivnost kako je opisano u poglavljima iznad). Kroz projekt smo kombinacijom: I) kemijskih istraživanja 546 organskih zagađivala duž hrvatskog dijela rijeke Save (12 postaja), II) pretraživanja dostupnih ekotoksikoloških baza i III) *in vitro* istraživanja odredili EC spojeve koji pokazuju najveću biološku aktivnost u rijeci Savi. Zatim smo iz dobivenih podataka odredili prioritete spojeve koji potencijalno mogu utjecati na invazivni uspjeh slatkovodnih rakova. Izabrani prioritetni spojevi pripadaju u skupinu psihoaktivnih tvari (antidepresiva) i zastupljeni su duž cijelog toka Save (zabilježeni na većini postaja za koje su prikupljeni uzorci za kemijska istraživanja). Na kraju, eksperimentalno smo ispitali učinak pojedinačnih prioriteta spojeva te njihovih mješavina u okolišno relevantnim koncentracijama na ponašanje i fiziologiju rakova kako bismo odredili njihove potencijalne učinke na odrednice invazivnog uspjeha signalnog raka. Temeljem analize postojećih istraživanja o utjecaju antidepresiva na desetersonožne rakove, pratili smo utjecaj odabranih spojeva na ponašanje – dinamiku antagonističkih interakcija i aktivnost u novom prostoru, te na fiziologiju – razinu serotonina u živčanom sustavu i razinu glukoze u hemolimfi, s obzirom da je poznato kako antidepresivi mijenjaju metabolički put serotonina, a serotonin kod rakova kontrolira hiperglikemijski hormon koji regulira razinu glukoze u tijelu rakova.

Objedinjeni rezultati ovog istraživanja pridonijet će boljem razumijevanju načina na koji zagađenje i invazivne strane vrste zajedno utječu na slatkovodne ekosustave i potencijalno mijenjaju ekološki status voda. Rezultati će poboljšati strategije upravljanja fokusirane na kontrolu invazivnih stranih vrsta, poput signalnog raka, čija je efikasna kontrola cilj EU regulativa, te procjene rizika toksičnosti i zaštitu autohtonih vrsta rakova. ■

## LITERATURA

Barry M.J. (2013) Effects of fluoxetine on the swimming and behavioural responses of the Arabian killifish. *Ecotoxicology* 22, 425-432  
 Bertram M.G.; Saaristo M.; Baumgartner J.B.; Johnstone C.P.; Allinson M.; Allinson G.; Wong B.B.M. (2015.) Sex in troubled waters: Widespread agricultural contaminant

disrupts reproductive behaviour in fish. *Hormones and Behavior* 70, 85-91

Bisesi J.H.Jr.; Bridges W.; Klaine S.J. (2014.) Effects of the antidepressant venlafaxine on fish brain serotonin and predation behavior. *Aquatic toxicology* 148, 130-138

- Brodin T.; Fick J.; Jonsson M.; Klaminder J. (2013.) Dilute Concentrations of a Psychiatric Drug Alter Behavior of Fish from Natural Population. *Science* 339, 814–815
- Brodin T.; Piovano S.; Fick J.; Klaminder J.; Heynen M.; Jonsson M. (2014.) Ecological effects of pharmaceuticals in aquatic systems—impacts through behavioural alterations. *Philosophical Transactions of The Royal Society B Biological Sciences*, 369.
- Bužić M.; Grabicová K.; Kubec J.; Koubal A.; Kuklina I.; Kozák P.; Grabic R.; Randák T. (2018.) Environmentally relevant concentrations of tramadol and citalopram alter behaviour of an aquatic invertebrate. *Aquatic Toxicology* 200, 226–232.
- Capaldo A.; Gay F.; Lepretti M.; Paoletta G.; Martucciello S.; Lionetti L. (2018.) Effects of environmental cocaine concentrations on the skeletal muscle of the European eel (*Anguilla anguilla*). *Science of the Total Environment* 640–641, 862–873.
- Carere M.; Polesello S.; Kase R.; Gawlik B.M. (2015.) The Emerging Contaminants in the Context of the EU Water Framework Directive, *Emerging Contaminants in River Ecosystems*, Springer Berlin Heidelberg, Springer International, 1–19.
- Choy R.K.M.; Thomas J.H. (1999.) Fluoxetine-resistant mutants in *C. elegans* define a novel family of transmembrane proteins. *Mol Cell* 4, 143–152.
- Cizmas L.; Sharma V.K.; Gray C.M.; McDonald T.J. (2015.) Pharmaceuticals and personal care products in waters: occurrence, toxicity, and risk. *Environ Chem Lett* 13(4), 381–394.
- De Lange H.J.; Noordoven W.; Murk A.J.; Lürling M.; Peeters E.T. (2006.) Behavioural responses of *Gammarus pulex* (Crustacea, Amphipoda) to low concentrations of pharmaceuticals. *Aquat Toxicol* 78, 209–216.
- Di Poi C.; Bidet F.; Dickel L.; Bellanger C. (2014.) Cryptic and biochemical responses of young cuttlefish *Sepia officinalis* exposed to environmentally relevant concentrations of fluoxetine. *Aquatic Toxicology* 151, 36–45.
- Farré M.; Perez S.; Kantiani L.; Barceló D. (2008.) Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformafarretion products in the aquatic environment. *Trends in Analytical Chemistry* 27, 991–1007.
- Fong P.P. (1998.) Zebra mussel spawning is induced in low concentrations of putative serotonin reuptake inhibitors. *Biol Bull* 194, 143–149.
- Fong P.P.; Ford A.T. (2014.) The biological effects of antidepressants on the molluscs and crustaceans: a review. *Aquat. Toxicol.* 151, 4–13.
- Ford A.T.; Fong P.P. (2015.) The effects of antidepressants appear to be rapid and at environmentally relevant concentrations. *Environ Toxicol Chem* 35, 794–8
- Gavrilescu M.; Demnerová K.; Aamand J.; Agathos S.; Fava F. (2014.) Emerging pollutants in the environment: present and future challenges in biomonitoring, ecological risks and bioremediation. *New Biotechnology* 32, 147–156.
- Guler Y.; Ford A.F. (2010.) Anti-depressants make amphipods see the light. *Aquat Toxicol* 99, 397–404.
- Hazelton P.D.; Du B.; Haddad S.P.; Fritts A.K.; Chambliss C.K.; Brooks B.W.; Bringolf R.B. (2014.) Chronic fluoxetine exposure alters movement and burrowing in adult freshwater mussels. *Aquatic Toxicology* 151, 27–35.
- Kennedy C.D.; Houmes S.W.; Wyrick K.L.; Kammerzell S.M.; Lukomiak K.; Sorg B.A. (2010.) Methamphetamine enhances memory of operantly conditioned respiratory behavior in the snail *Lymnaea stagnalis*. *J. Exp. Biol.* 213, 2055–2065.
- Lazzara R.; Blazquez M.; Porte C.; Barata C. (2012.) Low environmental levels of fluoxetine induce spawning and changes in endogenous estradiol levels in the zebra mussel *Dreissena polymorpha*. *Aquatic Toxicology* 106–107, 123–130.
- Lepage O.; Larson E.T.; Mayer I.; Winberg S. (2005.) Serotonin, but not melatonin, plays a role in shaping dominant - subordinate relationships and aggression in rainbow trout. *Horm. Behav.* 48, 233–242.
- Magni S.; Parolini M.; Della Torre C.; de Oliveira L.F.; Catani M.; Guzzinati R.; Cavazzini A.; Binelli A. (2017.) Multi-biomarker investigation to assess toxicity induced by two antidepressants on *Dreissena polymorpha*. *Sci Total Environ* 578, 452–459.
- Margiotta-Casaluci L.; Owen S.F.; Cumming R.I.; de Polo A.; Winter M.J.; Panter G.H.; Rand-Weaver M.; Sumpter J.P. (2014.) Quantitative crossspecies extrapolation between humans and fish: The case of the antidepressant fluoxetine. *PLoS One* 9:e110467.
- Martin J.M.; Saaristo M.; Bertram M.G.; Lewis P.J.; Coggan T.L.; Clarke B.O.; Wong B.B.M. (2017.) The psychoactive pollutant fluoxetine compromises antipredator behaviour in fish. *Environmental Pollution* 222, 592–599
- Muñoz I.; López-Doval J.C.; De Castro-Català N.; Kuzmanovic M.; Ginebreda A.; Sabater S. (2015.) Effects of Emerging Contaminants on Biodiversity, Community Structure, and Adaptation of River Biota. *Emerging Contaminants in River Ecosystems* 46, 79–119.
- Sehonova P.; Pihalova L.; Blahova J.; Doubkova V.; Marsalek P.; Prokes M.; Tichy F.; Skladana M.; Fiorino E.; Mikula P.; Vecerek V.; Faggio C.; Svobodova Z. (2017.) Effects of selected tricyclic antidepressants on early-life stages of common carp (*Cyprinus carpio*). *Chemosphere* 185, 1072–1080.
- Peters J.R.; Granek E.F.; de Rivera C.E.; Rollins M. (2017.) Prozac in the water: Chronic fluoxetine exposure and predation risk interact to shape behaviors in an estuarine crab. *Ecol Evol* 7, 9151–9161
- Ten Eyck G.R.; Regen E.M. (2014.) Chronic fluoxetine treatment promotes submissive behavior in the territorial frog, *Eleutherodactylus coqui*. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 124, 86–91.
- Weinberger J. II.; Klaper R. (2014.) Environmental concentrations of the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine impact specific behaviors involved in reproduction, feeding and predator avoidance in the fish *Pimephales promelas* (fathead minnow), *Aquatic Toxicology* 15, 77–83.