



Naturhistoriska
riksmuseet

Metabolism av miljögifter hos lodjur (*Lynx lynx*)

Litteraturstudie

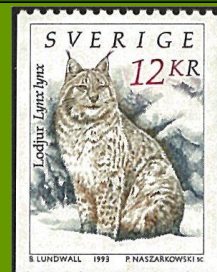
Ylva Lind

Elin Boalt

Överenskommelse 221 1122

Rapport nr 4:2012

Naturhistoriska Riksmuseet
Enheten för miljögiftsforskning
Box 50 007
104 05 Stockholm



Innehåll

Inledning och syfte	3
Sammanfattning	4
Summary	5
Bakgrund miljögifter, strukturer och biotransformering.....	6
Organiska miljögifter	6
Polyklorerade dibensodioxiner och dibensofuraner	7
Andra ringstrukturer	8
Alifatiska ämnen	8
Metabolism/biotransformering av organiska miljögifter	8
Fas I reaktioner.....	9
Fas II reaktioner – konjugering	10
Strukturer som påverkar hur ett organiskt ämne biotransformeras	11
Halogenerade organiska ämnen	11
PFAS ämnen.....	12
Miljögifter som inhibitorer och promotorer av biotransformeringsprocesser.....	12
Metaller	13
Halter av miljögifter i vilda kattdjur	13
Organiska miljögifter	14
Metaller	14
Halter i tamkatt (<i>Felis catus</i>).....	15
PBDE hos tamkatt	15
Klororganiska föreningar hos tamkatt.....	16
Biotransformering av främmande ämnen hos katt	17
Halter av miljögifter i karnivorer – herbivorer.....	18
Är lodjur en lämplig matris för övervakning av miljögifter i terrest miljö?	25
Slutsats	26
Referenser.....	27

Inledning och syfte

Den här rapporten är skriven på uppdrag av Naturvårdsverket (Överenskommelse 221 1122). Syftet är att ta reda på hur miljögifter uppträder i en predatorart, i detta fall ett kattdjur.

Bakgrunden är att Naturvårdsverket år 2010 beslöt att revidera det befintliga övervakningsprogrammet av miljögifter i terrestra miljöer. Samtliga arter, förutom stare, som har ingått i övervakningsprogrammet är herbivorer och det framfördes önskemål om att även karnivora arter skulle ingå. Som en möjlig kandidat nämndes lodjur (*Lynx lynx*).

Lodjuret är en toppredator och skulle därmed kunna vara en lämplig matris eftersom toppredatorer generellt har högre halter av miljögifter jämfört med organismer längre ned i näringskedjan.

När det gäller halter av miljögifter i levande organismer kan dessa bero på en rad olika faktorer, förutom exponering. Dessa är om, hur, och i vilken mån ämnet tas upp (biotillgänglighet), metaboliseras och utsöndras. Kort sagt, vad den uppmätta halten av miljögifter i djuret egentligen säger om halterna i djurets omgivning.

Det är sedan länge känt att tamkatter kan ha en annorlunda metabolism av vissa ämnen jämfört med andra djur (Hartiala 1955, Robinson & Williams 1958). Om lodjur ska införas som en matris i den nationella miljögiftsövervakningen är det viktigt att ha så stor kunskap som möjligt om hur lodjuret omsätter miljögifter, dvs hur metabolism, distribution, upplagring och utsöndring av miljögifter sker hos lodjur.

En annan viktig aspekt är var i djuret, dvs i vilken vävnad halterna ska mätas för att ge en representativ bild av belastningen. När det gäller vilda kattdjur är kunskapen både om miljögiftsbelastningen och om metabolism av miljögifter begränsad. Denna rapport är en genomgång av den litteratur som finns när det gäller kunskapsläget beträffande biotransformering och bioackumulation av miljögifter hos kattdjur. Syftet är att besvara följande frågor

1. Finns det skillnader i metabolism mellan olika djurgrupper av olika typer av miljögifter?
2. Hur mycket skiljer sig kattdjurs metabolism av miljögifter från metabolismen i växtätare respektive andra karnivorer?
3. Är lodjur en lämplig matris för övervakning av miljögifter jämfört med redan existerande matriser?

Sammanfattning

Den här rapporten är skriven på uppdrag av Naturvårdsverket och är en genomgång av befintlig litteratur som rör halter och metabolism av miljögifter hos kattdjur, i första hand lodjur (*Lynx lynx*).

Syftet är att besvara några viktiga frågor angående lodjurs lämplighet som en karnivor representant när det gäller övervakning av miljögifter i en terrest miljö.

Biotransformering av opolära främmande ämnen dit många organiska miljögifter räknas äger i de flesta fall rum via monooxidering i P450 systemet (fas I) följt av en konjugeringsmekanism (fas II) som syftar till att göra ämnet mer polärt (vattenlösligt) och därigenom lättare att utsöndra.

Det är sedan länge känt att kattdjur av familjen Felidae har en begränsad förmåga att biotransformera främmande ämnen via den konjugeringsmekanism i fas II som kallas glukuronidering. Glukuronidering är den fas II reaktion som är mest mångfasetterad och som kan hantera störst antal substrat. En begränsad glukuronidering skulle kunna innebära en begränsad förmåga att biotransformera/metabolisera organiska miljögifter vilket skulle kunna medföra att halterna i lodjur kan vara förhållandevis högre än i jämförbara karnivorer vid samma exponering. Som jämförbara karnivorer har i första hand rödräv och i viss mån varg betraktats. Båda dessa tillhör familjen hunddjur (Canidae).

En annan möjlig effekt skulle kunna vara att konjenermönstret i lodjur förändras jämfört med konjenermönstret i lodjurets föda. Båda dessa effekter är viktiga att känna till för att kunna tolka de halter som uppmäts i lodjur.

Några studier där halter av klorerade organiska ämnen jämfördes i hundar och katter visade att katter generellt har högre halter och att detta sannolikt berodde på hundars uttalade bättre förmåga att metabolisera många av dessa ämnen.

När det gäller tamkatt finns några studier på halter av bromerade flamskyddsmedel (PBDE) och kopplingen till den ökade förekomsten av hypertyroidism (endokrin störning) som observerats under senare år. Man fann bl a att katter inte metaboliserar PBDE till hydroxylerade metaboliter av PBDE i någon större utsträckning. Istället användes sannolikt en metabolismväg som genererade små bromerade fenoler.

Slutsatsen från denna litteraturstudie är att det finns för lite data för att man generellt ska kunna säga något om lodjurs metabolism av organiska miljögifter. Endast en publicerad artikel och en rapport, båda från Norge har hittats som behandlar halter av miljögifter i lodjur.

Halterna ligger på samma nivå som jämförbara karnivorer (rödräv) och c:a tio gånger högre jämfört med herbivorer. För bl a rödräv finns studier som visar att detta djur har en väl utvecklad förmåga att metabolisera även stabila PCB konjener vilket leder till att halter och konjener fördelning kan vara avvikande i rödräv jämfört med andra matriser. Något som man även funnit hos andra djur av familjen Canidae (hunddjur).

Trots bristen på data är lodjur förmodligen den bästa karnivora matrisen som finns att tillgå i detta sammanhang. Denna slutsats grundas dels på att de data som finns tyder på att halter i lodjur ligger på samma nivå eller högre jämfört med andra karnivora terrestra däggdjur.

En annan viktig aspekt är att den tillåtna licensjakten på lodjur medför att det bör finnas tillgång på prover av tillräckligt antal, kvalitet och geografisk spridning från denna art.

Summary

This report is written on behalf of the Swedish Environmental Protection Board Agency (SEPA). The purpose is to expose the current knowledge of biotransformation of organic contaminants in the Eurasian lynx (*Lynx lynx*) and to investigate if the lynx is a suitable carnivore species for monitoring of environmental contaminants in a terrestrial ecosystem. Biotransformation of non-polar substances such as many organic contaminants is usually performed by a monooxidation (phase I) in the P450 system followed by a conjugation reaction (phase II). This results in a more polar, water soluble substance that is more readily excreted.

It has been known for a long time that the cat (*Felis catus*) has an impaired ability to biotransform phenolic substances by the glucuronidation pathway, the most widespread and versatile phase II reaction. Later it has been confirmed that this inability is shared by all cats belonging to the Felidae family. This inability could result in an impaired ability to biotransform organic substances and thus result in higher levels compared to other carnivore species such as the red fox (*Vulpes vulpes*) or grey wolves (*Canis lupus*).

Very few studies have been conducted on these issues in wild animals of the Felidae family. Some studies from Norway concluded that the levels of the analysed organic contaminants (chlorinated pesticides, PCB, brominated flame retardants) in lynx were in accordance with the levels in other carnivore species (red fox).

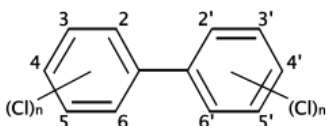
Some studies performed on the levels of halogenated contaminants in cats and dogs have indicated that the levels are somewhat higher in cats. Dogs also have a well-developed ability to bio transform many PCBs and dogs do not bio accumulate neither DDT nor its metabolites. The conclusion is that there is not enough data to draw any general conclusion on the metabolism/biotransformation of organic contaminants in lynx. The levels are about the same as found in red fox and about ten times higher compared to herbivore species.

In spite of the lack of data, lynx is probably the most suitable carnivore species that are available. This conclusion is based on the fact that the available data shows that the levels of contaminants in lynx are at the same magnitude as, or somewhat higher compared to other terrestrial carnivores. Another aspect that should be taken into consideration is the possibility of getting samples of good quality and from a large geographical area from lynx through the yearly hunt.

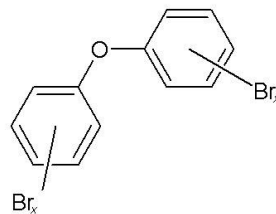
Bakgrund miljögifter, strukturer och biotransformering

Organiska miljögifter

Många av de klassiska miljögifterna såsom polyklorerade bifenyler (PCB), polybromerade difenyletrar (PBDE), DDT och andra ämnen som använts som biocider har en likartad struktur. De består av en eller flera bensenringar och ett antal väteatomer som ersatts med halogener, oftast klor eller brom. Både polyklorerade bifenyler, polybromerade bifenyler och polybromerade difenyletrar finns i ett stort antal olika konjener. Konjenerna skiljer sig åt både i hur många väteatomer som ersatts med en halogen (substituerats) och även vilka väteatomer som är substituerade. Antalet substituerade väteatomer och hur dessa är placerade har stor betydelse för hur ämnet kan biotransformeras.

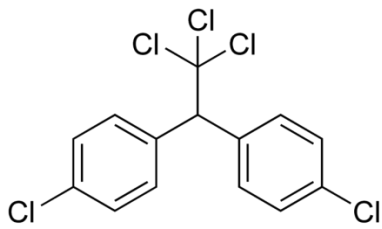


Polyklorerade bifenyler (PCB) ¹

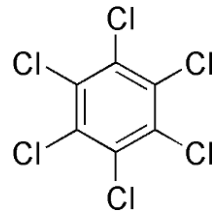


Polybromerade difenyletrar (PBDE)

¹Där inte annat anges, har strukturformler tagits från Wikipedia

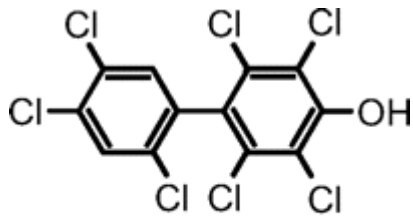


DDT



Hexaklorbensen (HCB)

Alla dessa ämnen är mycket fettlösliga och för att biotransformeras/metaboliseras måste en reaktiv grupp introduceras i molekylerna. En vanlig väg är att ämnet hydrolyseras dvs en hydroxylgrupp (-OH grupp) introduceras. Hydrolysen katalyseras av fas I enzymer i P450 systemet. Det resulterar i fallet PCB/PBDE i en hydroxylerad bifenylyl/polybromerad difenyleter.

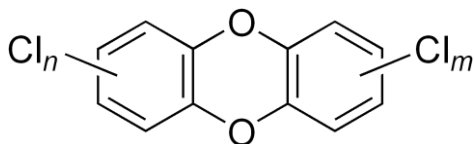


4-OH-CB187

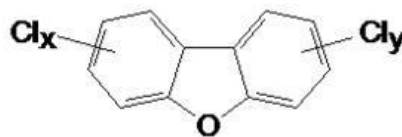
Hydroxylerad heptaklorbifenyl (PCB-187) (Kato et al. 2009)

Polyklorerade dibensodioxiner och dibensofuraner

Polyklorerade dibensodioxiner som i dagligt tal brukar refereras till som ”dioxin” och dibensofuraner är exempel på miljögifter som inte medvetet har framställts ett speciellt syfte. De är föroreningar som uppkommit vid framställningen av klorerade pesticider eller förbränningsprodukter. Genom sina strukturer som gör att de lätt kan interferera med kroppsegna ämnen som exempelvis hormoner har dessa ämnen betraktats som oerhört farliga i miljön.



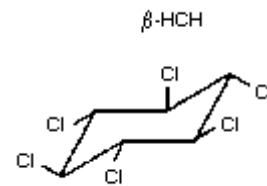
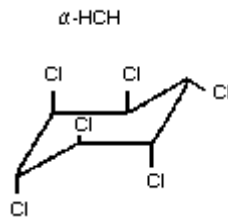
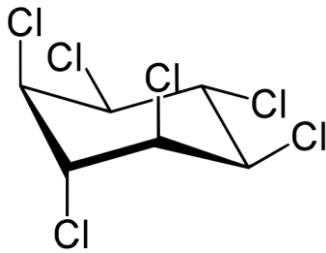
Polyklorerade dibensodioxin



Polyklorerad dibensofuran

Andra ringstrukturer

γ -HCH (Lindan)



Hexaklorcyklohexan (HCH) förekommer i ett antal olika enatiomerer.

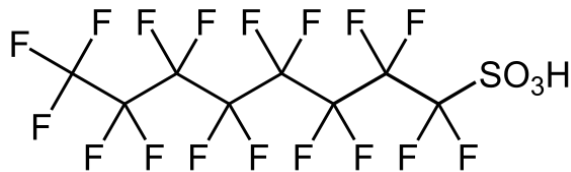
Alifatiska ämnen

Ämnen som består av kolkedjor som inte är slutna i en ringstruktur.

Exempel på alifatiska miljögifter är klorerade paraffiner.

Ett speciellt exempel på alifatiska miljögifter är perfluorerade ämnen (PFAS).

PFAS ämnen består av kolkedjor där samtliga väteatomer substituerats med fluor.



Perfluoroktansulfonat (PFOS)

PFAS ämnen är varken vatten eller fettlösliga men binder starkt till proteiner. Eftersom PFAS ämnen binder till t ex serumproteiner ansamlas dessa ämnen inte i fettvävnad på samma sätt om klor och bromorganiska föreningar. Däremot finns de i blodrika vävnader som t ex lever.

Metabolism/biotransformering av organiska miljögifter

Levande organismer utsätts ständigt för främmande ämnen i sin omgivning. Exponeringen sker via föda, dricksvatten och inandningsluft för terrestra organismer respektive föda och vattenmiljö för akvatiska organismer. Detta har pågått under hela evolutionen och därför har alla levande organismer skaffat sig verktyg att hantera detta. Detoxifiering av både främmande och kroppsegna substanser är livsviktigt för en organisms överlevnad. Det viktigaste verktyget för detoxifiering är P450, en sk superfamilj av enzymer. Denna superfamilj finns representerat i alla levande organismer men man har beräknat att P450

familjerna divergerade för c:a 1,2 miljarder år sedan vilket har resulterat i ett stort antal P450 familjer som väsentligt skiljer sig åt mellan olika organismgrupper (Nelson et al. 1996). Inom varje P450 familj finns vidare ett stort antal underfamiljer som i sin tur divergerade för c.a 400 miljoner år sedan (Nelson et al. 1996). En hypotes om hur den stora divergensen har uppstått är teorin att allt eftersom växter skaffade sig olika typer av toxin för att skydda sig mot betning har växtätande djur skaffat sig enzym för att metabolisera dessa toxiner (Gonzalez & Nebert 1990). Detta har lett fram till att det finns stora skillnader mellan olika organismgrupper gällande hur de hanterar detoxifieringen av giftiga ämnen. Skillnader finns på familjenivå, på släktnivå, på artnivå, mellan kön och t o m på individnivå. Förutom främmande ämnen, tar P450 systemet hand om fettsyrametabolism, metabolism av kolesterol och gallsyror, syntes och metabolism av steroider och vitamin D, tyroideahormon, mm.

I den mån antropogena miljögifter biotransformeras i organismer görs även detta i de detoxifieringsmekanismer som evolutionen frambringat. Därför kan det finnas stora skillnader mellan olika djurgruppers förmåga att biotransformera miljögifter. Även hur denna biotransformering sker kan variera mellan olika djurgrupper. Men en förutsättning för att en biotransformering/metabolism ska äga rum är att enzym i detoxifieringsmekanismerna kan hantera ämnet, dvs det måste finnas strukturer som enzymen kan handskas med.

Många av de traditionella miljögifterna är opolära vilket innebär att de är dåligt vattenlösliga. Många av de mekanismer som kroppen har för att oskadliggöra ett opolärt ämne går ut på att göra det mer polärt och därmed mer vattenlösligt.

Metabolismen av de flesta, men inte alla giftiga ämnen inleds med en fas I reaktion där en funktionell grupp införs som möjliggör en fas II reaktion där ämnen (substratet) kopplas ihop (konjugeras) med ett annat ämne för att bilda ett tredje ämne (produkt) innan de utsöndras. Utsöndringen sker via njurar (urin) eller lever (faeces).

Andra utsöndringsvägar för landlevande organismer är via utandningsluft (flyktiga ämnen), genom mjölk vid digivning för däggdjur, eller genom att bygga in ämnen i hår (päls) eller fjädrar som byts efterhand. Den sista vägen är välkänd när det gäller metaller som t ex kvicksilver (Berg et al. 1966, Odsjö et al. 2004).

Fas I reaktioner

Fas I reaktioner katalyseras av enzym i P450 familjen. Syftet är att introducera en funktionell grupp som möjliggör vidare biotransformering. Detta kan ske genom oxidation, reduktion

eller hydrolysis. Den funktionella gruppen gör att molekylerna blir mer lättillgängliga för vidare biotransformation.

Fas II reaktioner – konjugering

I fas II reaktionen sker en konjugering med ett annat ämne som oftast syftar till att göra molekylerna tillräckligt vattenlösliga för att kunna utsöndras. För att en konjugering ska kunna äga rum måste det finnas en funktionell grupp som möjliggör en förening med ett annat ämne. De vanligaste funktionella grupperna vid konjugeringsreaktioner är; -OH (fenoler, alkoholer), -COOH (karboxylsyror), -NH₂ (aminer), och -SH₂ (tioler).

Det finns några olika huvudgrupper av konjugeringsmekanismer och ämne och organismgrupp avgör vilken typ av konjugering som äger rum. De fyra konjugeringsreaktionerna som har störst betydelse för däggdjur är följande:

Glukuronidation

Glukuronidering är den mest mångskiftande av konjugeringsreaktionerna beträffande substrat. Reaktionen inleds med en konjugering med det kroppsegna ämnet glukuronsyra. Konjugeringen katalyseras av en grupp enzymer som går under beteckningen UDP-glukuronyl transferaser (UDPGT). UDPGTs är membranbundna enzymer i det endoplasmatiska nätverket. Förekommer framförallt i lever men också i många andra vävnader.

Substrat för glukuronidering är: alkoholer, fenoler, alifatiska och aromatiska hydroxyaminer, ett antal karboxylsyror (aromatiska, alifatiska, heterocykliska), molekyler med aminogrudder och hydroxylaminer, molekyler med thiolgrupper.

Sulfation (Sulfatkonjugering)

I sulfatkonjugeringen länkas en hydroxylgrupp eller en aminogrupp i substratet till en sulfatjon och resultatet blir en sulfatester. Sulfatkonjugering katalyseras av en grupp enzymer som kallas sulfotransferaser. Substrat för sulfatkonjugering är sådana som innehåller en hydroxylgrupp, dvs fenoler, alkoholer och hydroxyaminer. Många ämnen som metaboliseras via glukuronidering kan även metaboliseras via sulfatkonjugering och därför kan man betrakta sulfatkonjugering som ett alternativ till glukuronidering.

Metylering

Metylering innebär att en metylgrupp (-CH₃) införs i substratet. Även när det gäller metylering är substratet ofta en fenol.

Acetylering

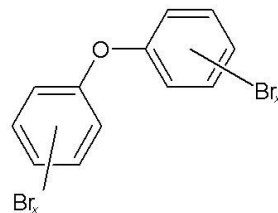
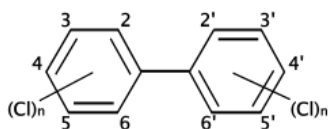
Acetylering innebär att en acetylgrupp införs i substratet. Reaktionen katalyseras av N-acetyltransferas. Substrat för acetylering innehåller primära aminogrupeer (-NH₂) och utgörs av aminer, aminosyror, sulfonamider och hydraziner.

De vanligaste konjugeringsmekanismerna vid biotransformation av organiska miljögifter är glukuronidering och sulfatkonjugering. Dessa båda vägar utnyttjar i stort sett samma substrat. Skillnaden är att sulfatkonjugeringsmekanismerna har en mer begränsad kapacitet och därför utnyttjas mest vid låga doser (Caldwell 1986). Utöver dessa konjugeringsmekanismer finns ett antal andra vägar att biotransformera främmande ämnen. Liksom enzym som katalyserar fas I reaktionerna, har enzym som katalyserar konjugeringsmekanismer modifierats genom årmiljonerna och därför finns det också här stora olikheter mellan olika djurgrupper. Huvudsyftet med dessa reaktioner är att göra ämnet mindre giftigt och/eller möjliggöra för kroppen att göra sig av med ämnet. När det gäller vissa organiska miljögifter kan metaboliten i vissa fall ställa till större skada än modersubstansen, t ex om metaboliten liknar kroppsegna signalsubstanser och hormoner. Levern är det organ där de flesta detoxifieringsmekanismer äger rum men även i andra organ finn dessa mekanismer representerade.

Strukturer som påverkar hur ett organiskt ämne biotransformeras

Halogenerade organiska ämnen

Många organiska miljögifter består av en eller flera bensenringar där ett antal väteatomer ersatts av en halogen, oftast klor eller brom.



Ovan en schematisk bild av en polyklorerad bifenyyl och polybromerad difenyleter. Som framgår av figuren finns det 5 olika positioner där en halogen kan ersätta väte (substitution). Positionerna 2,2' och 6,6' är ortopositioner, 3,3' och 5,5' är metapositioner och 4,4' är parapositionen.

(Hakk & Letcher 2003) har gått igenom ett antal studier på metabolism och toxikokinetik av ett antal bromerade substanser, bl a bromerade bifenyler (PBB), bromerade difenyletrar (PBDE), tetrabrobisfenol A (TBBP-A) och hexabromoocyclododekan (HBCDD). Det framgick att PBB är identiska med PCB med skillnad att PBB är bromsubstituerad medan PCB är klorsubstituerad.

Den vanligaste biotransformeringen är monohydroxylering (införande av en –OH) på en icke-substituerad position medan avspjälkandet av brom var mindre förekommande. I första hand var det parapositionerna (4,4) som hydroxylerades vilket innebar att molekyler där minst en paraposition var icke-substituerad metaboliserades lättare. En annan faktor som påverkar biotransformeringen är att det finns två icke-substituerade positioner bredvid varandra. Detta tenderade att underlätta biotransformeringen eftersom det då lättare bildades arenoxider, instabil intermediärer som vidare kan biotransformeras (Jerina et al. 1971)

För halogenerna avtar bindningsstyrkan till kol med ökande storlek: fluor > klor > brom > jod. Ju starkare halogenatomen binder desto svårare blir en biotransformering som innefattar en avspjälkning av halogenen.

Även molekylens kiralitet påverkar om och hur snabbt ett ämne biotransformeras (Warner et al. 2009)

Det ska påpekas att det finns stora artskillnader om och hur metabolism och biotransformering av miljögifter äger rum.

PFAS ämnen.

De mest välkända PFAS ämnena i miljögiftssammanhang är PFOA och PFOS. Båda dessa består av en kolkedja med åtta kolatomer där samtliga väteatomer ersatts av fluor. Fluor är den minsta halogenen och binder hårt till kol.

PFAS ämnen binder starkt till serumproteiner och metaboliseras troligen i mycket liten utstäckning. De utsöndras via njurarna och åtminstone för PFOA har man i studier på olika arter sett att utsöndringshastigheten är mycket olika beroende på kolkedjans längd, art och kön (Ohmori et al. 2003, Hundley et al. 2006). Kortare kolkedjor eliminerades fortare. Däremot fanns ingen entydig könsberoende skillnad utan detta varierade mellan olika arter.

Miljögifter som inhibitorer och promotorer av biotransformeringsprocesser.

Man har också visat att flera miljögifter kan inhibera enzymer i biotransformeringsprocesserna. Exempelvis har man i *in vitro* studier på mänskliga leverceller

(hepatocyter) sett att triklosan kan inhibera UDP-glukoronyltransferaser i glukuronideringen och sulfontransferaser i sulfoneringen (Wang et al. 2004). En annan studie på hepatocyter (råtta) visade också att framförallt PCB153, PCB28 och bis-(4-klorfenylsulfon (BCPS)) inhiberade glukuronideringen av paracetamol (acetaminofen) (Chan et al. 2008). PFOS kan också påverka tyroideafunktioner och har visat sig kunna inducera hypothyroidemi hos råtta (Yu et al. 2009). Mekanismen är via en ökad hepatisk glukuronidering av tyroxin (T4). Även andra halogenerade organiska ämnen har rapporterats ha samma effekt (review i bl a (Brouwer et al. 1998)).

Metaller

Essentiella metaller regleras homeostatiskt. Metallothionein (MT) är ett lågmolekylärt cysteinrikt protein och några av dess många funktioner är att homeostatiskt reglera, lagra och distribuera essentiella metaller och detoxifiera giftiga metaller (Klaassen 2001, Carpene et al. 2007). MT finns framförallt i lever, njurar och tunntarm men även i andra organ. MT induceras bl a av metaller men även av andra faktorer såsom oxidativ stress. Mängden hepatiskt MT varierar mycket mellan arter och människa, katt och hund har förhållandevis höga halter av MT medan gnagare har låga (Henry et al. 1994). MT har föreslagits som en indikator på exponering för toxiska metaller (Carpene et al. 2007).

Halter av miljögifter i vilda kattdjur

Halter av miljögifter i levande organismer beror på en rad olika faktorer, förutom exponering. Viktiga aspekter är ämnets biotillgänglighet och utsöndring. Kort sagt, vad den uppmätta halten av miljögifter i djuret egentligen säger om halterna i djurets omgivning. Om lodjur ska införas som en matris i den nationella miljögiftsövervakningen är det viktigt att ha så stor kunskap som möjligt om de halter som ansamlas i djuren ger en representativ bild över områdets miljögiftsbelastning.

Organiska miljögifter

När det gäller halter av miljögifter i vilda kattdjur finns mycket sparsamt med data. Följande stycke är en genomgång av några studier på halter av olika miljögifter som gjorts på vilda kattdjur.

DDT och PCB analyserades i blodplasma från ozeloter (*Felis pardalis*) som fångats i fällor i ett område i sydvästra Texas (USA) (Mora et al. 2000). Dessutom analyserades ett antal metaller, DDE och 25 konjener av PCB i vävnader från fyra trafikdödade ozeloter. Halterna av de klororganiska föreningarna var genomgående låga och ansågs inte vara av betydelse för populationen. PCB138, 153 och 180 utgjorde 35% av den totala PCB belastningen PCB26, 37 och 87 utgjorde 19 % av den totala belastningen i blodplasma och sammantaget stod dessa 6 konjener för 54% av den totala PCB belastningen i blodplasma.

I denna studie spekulerades inte om metabolism hade betydelse för konjenermönstret som uppmätts i blodplasma. Det konstaterades att mönstret var likartat vad man sett i andra däggdjur.

Den enda studie som hittats på perfluorerade ämnen (PFCs) i kattdjur är en kinesisk studie (Li et al. 2008). Halterna mättes i plasma från 5 bengaliska tigrar (*Panthera tigris tigris*) och 5 afrikanska lejon (*Panthera leo*) i en djurpark i norra Kina visade att PFOS följt av PFNA var de dominerande PFCs i både lejon och tiger. Halterna var högre i lejon. Även PFC profilen skiljde sig åt mellan tiger och lejon och det spekulerades i om det var olika exponering eller metabolism som låg bakom denna skillnad. Könsfördelningen var lika i båda grupperna men lejonen var genomgående yngre. Eftersom de levde i samma djurpark och fick i princip samma föda var skillnaden svår att förklara med annat än att det förelåg en artspecifik skillnad i metabolism.

Metaller

Inte heller när det gäller metaller finns speciellt mycket studier på vilda kattdjur. En studie som jämförde halter av olika metaller (As, Cd, Cu, Pb, Hg) i muskel lever och njure från brunbjörn (*Ursus arctos*), varg (*Canis lupus*) lodjur (*Lynx lynx*) grävling (*Meles meles*) och skogsmård (*Martes martes*) från Kroatien visade att lodjur och varg hade lägst halter jämfört med de andra arterna (Bilandzic et al. 2012).

I den tidigare nämnda studien (Mora et al. 2000) analyserades metaller (Hg, Se, Pb) i ozeloter (*Felis pardalis*) från ett område sydvästra Texas (USA). I den studien undersöktes dels

pälshår från ozeloter fångade i fällor 1966-1992, dels blodplasma från fällfångade djur 1993-1997. I pälshåret undersöktes halterna av kvicksilver (Hg), selen (Se) och bly (Pb). Hg analyserades även i röda blodkroppar. Dessutom analyserades ett antal metaller vävnader från fyra trafikdödade ozeloter. Genomgående var halterna av de analyserade metallerna låga.

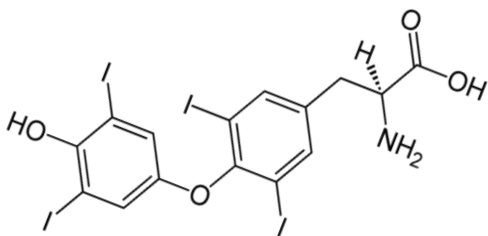
Halter i tamkatt (*Felis catus*)

Eftersom det finns så lite data att tillgå på vilda kattdjur har även data på tamkatt inkluderats. Men inte heller här är antalet studier speciellt stort.

PBDE hos tamkatt

Några nyligen publicerade vetenskapliga artiklar behandlar höga halter av bromerade flamskyddsmedel hos inomhuskatter. Man har upptäckt att hypertyroedism, en endokrin sjukdom som beror på en överproduktion av sköldkörtelhormon har ökat kraftigt hos tamkatter (Peterson & Ward 2007). Orsakerna är hittills okända men hormonstörande ämnen i kattmat och inomhusmiljö har ansetts kunna spela en stor roll. (Dye et al. 2007, Guo et al. 2012, Norrgran et al. 2012).

Polybromerade difenyletrat har en strukturell likhet med sköldkörtelhormonet tyroxin.



Tyroxin (T4)

I en studie jämfördes halter av PBDE i serum från kaliforniska tamkatter med halterna i kommersiell kattmat och inomhusdamm (Dye et al. 2007). Man fann dels att halterna av PBDE var generellt höga samt att halterna varierade kraftigt mellan individer. Enstaka individer hade mycket höga halter. I denna studie fann man ett samband mellan hypertyroidism och höga halter av PBDE.

En omfattande studie på halter av polybromerade difenyletrar och klororganiska föreningar inklusive PCB i tamkatter är Guo et al 2012. I den studien har halten av 19 kongener av PBDE, HCB, β -HCB, oxyklordan, t-nonaklor, 4,4'-DDE, 2,4'-DDE, 4,4'-DDT och 15 PCB

konjener analyserats i serum från kaliforniska inomhuskatter med och utan hypertyroidism. Syftet var att ta reda på om det fanns ett samband mellan höga halter av halogenerade organiska föreningar och hypertyroidism. Man fann höga serumhalter av PBDE, betydligt högre än PCB och DDE men i den studien fann man inget samband mellan höga halter av PBDE och hypertyroidism. Skillnaden mellan denna studie och den tidigare (Dye et al. 2007) var att man hade tagit hänsyn till ålder hos de undersökta katterna.

I ingen av dessa studier analyserades hydroxylerade metaboliter. I Guo et al 2012 spekulerades att de höga halterna av PBDE kunde vara orsakade av katternas oförmåga till glukuronidering. Detta motsades något av att halterna av klororganiska föreningar (PCB, DDE mfl) inte var högre i katter jämfört med människor.

Även i Sverige har några studier gjorts på halter av halogenerade organiska föreningar och förekomsten av hypertyroidism hos tamkatter (Kupryianchyk et al. 2009, Norrgran et al. 2012). Norrgran et al. (2012) fann att konjenermönstret av PBDE var likartat i serum från katter och människor. Man kunde också se att metabolismen av PBDE sannolikt var långsammare hos katter och att den skilde sig från vad man funnit hos människa. Man fann färre hydroxylerade PBDEer i serum från katt vilket tyder på att katter är dåliga på att metabolisera PBDE via hydroxylering till OH-PBDE. Den bromerade difenyletern oxideras med hjälp av P450 till en arenoxid. Därefter öppnas ringen och via en reaktion med vatten produceras en catechol och en bromfenol. Förekomsten av 2,4-dibromfenol och 2,4,5-tribromfenol antas indikera en klyvning av eterbindningen i BDE-47 och BDE-99. I kattserum fann man högre halter av både 2,4-dibromfenol och 2,4,5-tribromfenol jämfört med hydroxylerade BDE-47 och BDE-99 vilket skulle tyda på att katter metaboliserar BDE-47 och BDE-99 via klyvning av dietyleterbindningen i stället för via hydroxylering.

Slutsatsen från dessa studier är att tamkatter är dåliga på att metabolisera PBDE vilket leder till katter kan ha mycket höga halter av dessa ämnen jämfört med andra organismer. I den mån PBDE biotransformeras hos tamkatter är det sannolikt att detta äger rum via en klyvning av dietyleterbindningen vilket leder till enkla bromerade fenoler snarare än via hydroxylering av modersubstansen.

Om detta gäller generellt för kattdjur är ännu oklart.

Klororganiska föreningar hos tamkatt

I en studie från Japan jämfördes halter av ett antal PCB konjener i marina och terrestra däggdjur (Kannan et al. 1989). I samtliga fall var halterna högre i de marina däggdjuren och högst halter förekom i späckhuggare (*Orcinus orca*) där halten av Σ PCB var c:a 200 ggr högre

än i terrestra däggdjur (hund och katt). Halterna i katt (Σ PCB 2,0 $\mu\text{g/g}$ våtvikt) var också högre jämfört med hund (Σ PCB 0,1 $\mu\text{g/g}$ våtvikt).

En annan studie från Japan som jämförde halter av ett antal klorerade organiska ämnen i hundar och katter jämte halterna i deras föda visade också att halterna var lägre i hund vid samma exponering (Kunisue et al. 2005).

En studie av klororganiska föreningar i katter och hundar från södra Italien visade också att katter har en större tendens att bioackumulera dessa ämnen (Storelli et al. 2009). Slutsatsen som drogs i den studien var att katter sannolikt var en bättre matris för att övervaka geografiska skillnader i miljögiftsbelastning jämfört med hundar.

De två sistnämnda studierna visade också att hundar inte bioackumulera DDT eller metaboliter av DDT (Kunisue et al. 2005, Storelli et al. 2009).

Slutsatserna från dessa studier är att vid halter av halogenerade organiska miljögifter är högre i katter än i hundar vid samma exponering vilket sannolikt beror på kattens sämre förmåga att metabolisera dessa ämnen.

Biotransformering av främmande ämnen hos katt

Det är sedan länge känt att kattdjur har en begränsad förmåga att biotransformera främmande ämnen vilket skulle kunna innebära en begränsad förmåga att biotransformera/metabolisera organiska miljögifter, dvs halterna i lodjur är förhållandevis högre än i jämförbara karnivorerna vid samma exponering. En annan möjlig effekt skulle kunna vara att konjenermönstret i lodjur förändras jämfört med konjenermönstret i lodjurets föda. Båda dessa effekter är viktiga att känna till för att kunna tolka de halter som uppmäts i lodjur.

Eftersom det helt saknas studier på vilda kattdjur kommer följande stycke att referera till förhållanden hos tamkatt (*Felis catus*).

Ett välkänt exempel gällande biotransformering av främmande ämnen är tamkatters sämre förmåga att metabolisera paracetamol (Savides et al. 1984). En brist som senare även har observerats hos andra kattdjur (Caldwell 1986). Det är främst kattens sämre förmåga att metabolisera lågmolekylära fenolära substanser via en speciell konjugeringsmekanism i P450 systemet som undersökts i litteraturen (Capel et al. 1974).

En hypotes till varför katter saknar förmågan att bryta ned främmande ämnen via glukuronidering är att de är hyperkarnivorer, deras diet består till minst 70 % av kött. Andra rovdjur som exempelvis hunddjur (Canidae) där hund och räv ingår har klassificerats som mesokarnivorer vilket innebär att deras diet i lägre utsträckning (50-70%) består av kött. Det har gjort att katter har haft en mindre exponering för växttoxiner jämfört med hund.

En studie från 2011 (Shrestha et al. 2011) framförde hypotesen att en inaktivering av en gen ägde rum hos Felidae för mellan 35 och 11 miljoner år sedan och att alla kattdjur som härstammar från de Felidae som levde då har denna inaktivering.

Inaktiveringen av denna gen har lett till att de enzym som katalyserar glukuronidering, UDP-glucuronosyltransferaser inte uttrycks. De kattdjur där man hittills funnit denna defekt är förutom tamkatt, 17 olika arter bl a *Lynx canadensis* och *Lynx rufus* som alla tillhör familjen Felidae. Det europeiska lodjuret (*Lynx lynx*) fanns inte med i studien men sannolikheten är mycket stor att även europeiskt lodjur har den inaktiverade genen som leder till frånvaro av glukuronideringsmekanismen.

Kattdjur av familjen Felidae har alltså en betydligt sämre förmåga att bryta ned främmande ämnen via glukuronidering. Betyder det att de generellt har en sämre förmåga att metabolisera miljögifter jämfört med andra karnivorer och herbivorer?

I de studier där halterna av halogenerade organiska föreningar i katt har jämförts med halter i hund har visat högre halter i katt (Kunisue et al. 2005, Storelli et al. 2009). Det är oklart om detta har att göra enbart med skillnader metabolism eller om även skillnader i exponering spelar in. Detta gäller ofta, men inte alltid även i de fall där det har gått att göra en jämförelse mellan halter i vilda kattdjur med halter i hunddjur, oftast rödräv (Mariussen et al. 2008, Polder et al. 2009).

Halter av miljögifter i karnivorer – herbivorer

Många miljögifter är både fettlösliga och svårnedbrytbara vilket innebär att de biomagnifieras i näringskedjor. Eftersom kedjan mellan producent till konsument är längre för karnivorer än herbivorer, har karnivorer generellt sett högre halter av miljögifter jämfört med herbivorer. Följande stycke är en genomgång av de studier som gjorts för att jämföra halter i herbivorer, omnivorer och karnivorer.

Från Norge finns en studie på bromerade flamskyddsmedel i lodjur i förhållande till halter i älg (*Alces alces*), rådjur (*Capreolus capreolus*) och dalripa (*Lagopus lagopus*) (**Figur 1**)

(Mariussen et al. 2008). Även halter i mossa (*Hylocomium splendens*) analyserades. PBDE analyserades i lever och halterna var genomgående låga. Konjenermönstret överensstämde i mossa, rådjur och älg. I mossa dominerade BDE 47 och BDE 99 som utgjorde 33 respektive 35% av Σ PBDE. Hos rådjur var BDE47 och hos älg, BDE 47 och BDE99 de dominerande kongenerna. BDE153 utgjorde endast c:a 7% av Σ PBDE i mossproverna. Halterna i lodjur däremot tyder resultatet på att BDE153 har en hög biomagnifieringspotential i denna art. Lodjur hade c:a tio ggr högre halt av Σ PBDE jämfört med älg och ripa och det var framförallt BDE153 som var betydligt högre i lodjur (Mariussen et al. 2008) (**Figur 1**). Det fanns en stor individuell spridning i halter hos lodjur och förutom för BDE153 som ökade signifikant med ålder hittades inga mönster som kunde relateras till ålder hos djuren.

En annan norsk studie jämförde halter av ett stort antal olika halogenerade organiska föreningar i terrestra däggdjur från Svalbard, Norge och norra Sverige. (Polder et al. 2009). I denna studie analyserades även ett antal perfluorerade substanser likasom antal hydroxylerade metaboliter av PCB och PBDE. I studien ingick Svalbardren (*Rangifer tarandus platyrhincus*), ren (*Rangifer tarandus*) från norra och södra Norge, kronhjort (*Cervus elaphus*), älg, rödräv (*Vulpes vulpes*), järv (*Gulo gulo*), brunbjörn (*Ursus arctos*) och lodjur. Halterna mättes i serum förutom i prover från ren där plasma användes och från rödräv där hemolyserat blod och vävnadsvätska från brösthålan användes. Halterna mättes i poolade prover.

Det som är mest framträdande i denna studie är den höga förekomsten av BDE209. BDE 209 är den dominerande konjenern i ren från norra Norge, kronhjort (västra Norge), rödräv och brunbjörn från norra Skandinavien (**Figur 2**). I rödräv och lodjur hittades flest antal konjener och halterna var i samma storleksordning i båda dessa arter bortsett från BDE209 som inte hittades i lodjur. Däremot hittades BDE 208 i lodjur.

En jämförelse av BDE 47 och 6-OH-BDE47 i rödräv och lodjur visade att lodjur hade c:a dubbelt så hög halt av den hydroxylerade metaboliten jämfört med rödräv (**Figur 3**).

Halterna av klorerade pesticider och PCB i rödräv, brunbjörn, järv och lodjur från norra Skandinavien visas i **Figur 4**. PCB 153 dominerade följt av PCB180 och halterna var i nivå med det som uppmätts i lever hos vargar (*Canis lupus*) i Ryssland (Shore et al. 2001). Hos rödräv var PCB180 något högre jämfört med PCB153 och hos rödräv stack även klordanhalterna ut på ett markant vis.

Halterna av hydroxylerade PCBer var mycket låga i ren, kronhjort, älg, järv och brunbjörn medan rödräv och lodjur hade betydligt högre halter (**Figur 5**). Lodjur hade högst halt av 4-OH PCB146 och 4-OH-PCB187.

Halterna av perfluorerade ämnen var genomgående låga i de herbivora arterna ren, kronhjort och älg medan rödräv och järv uppvisade högre halter (**Figur 6**). Inga analyser av PFCs gjordes i lodjur. Det som är mest markant är den stora skillnaden i mellan olika PFCs mellan rödräv och järv (**Figur 7**). PFPeA är förekommer i högst halt av samtliga PFC i järv men saknas nästan helt hos rödräv. Halterna av PFNA är mer än dubbelt så höga i järv jämfört med rödräv.

Som slutsats kring dessa studier av halter i herbivorer och karnivorer ser man att halterna av samtliga analyserade substanser var betydligt högre i lodjur och rödräv jämfört med de herbivora arterna. BDE209 var den dominerande PBDE konjenen i de fall då PBD209 kunde detekteras. I studien av (Mariussen et al. 2008) var BDE153 den klart dominerande BPBE i lodjur, något som inte kunde ses i (Polder et al. 2009). Anledningen till detta kan vara att i Mariussen et al 2008 analyserades lever medan i Polder et al 2009 analyserades serum/plasma.

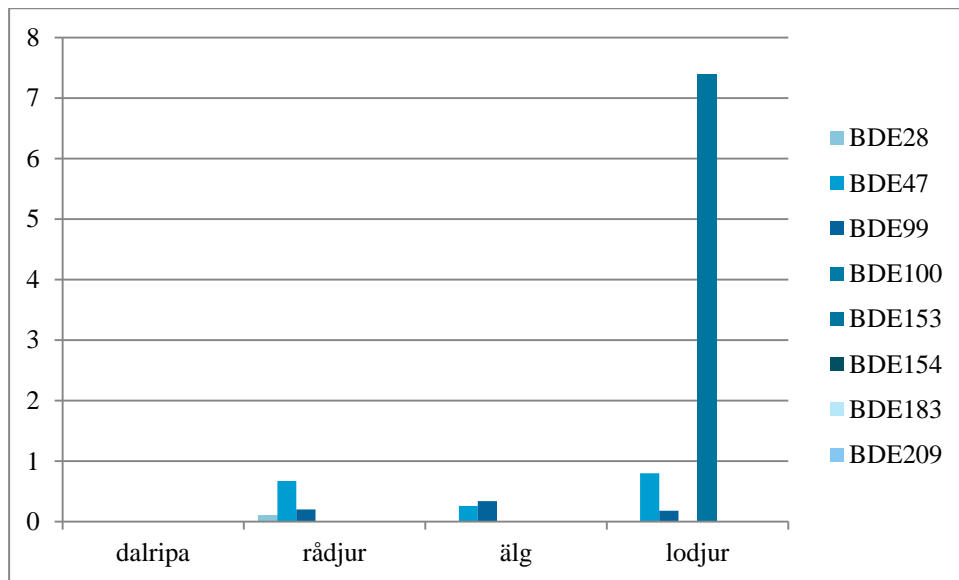
Ytterligare en studie har hittats där halter av olika miljögifter har jämförts i terrestra herbivorer och karnivorer. I denna studie fanns tyvärr inget kattdjur (Felidae) representerat. I denna japanska studie jämfördes halter av ett antal klorerade pesticider och PCB i åtta terrestra däggdjur och tio fågelarter (Hoshi et al. 1998).

Karnivora och omnivora arter hade betydligt högre halter jämfört med herbivorer (**Figur 8**). Asiatisk svartbjörn (*Selenarctos thibetanus*) hade lägst halt av samtliga analyserade terrestra däggdjur. Denna björn räknas till omnivorer men har ett betydligt högre intag av växter i födan jämfört med brunbjörn. Det som är mest iögonfallande i denna studie är att konjenerfördelningen skiljer sig markant för rödräv och hund jämfört med de övriga arterna. För båda dessa är PCB180 den mest förekommande konjenen jämfört med PCB153 för övriga arter.

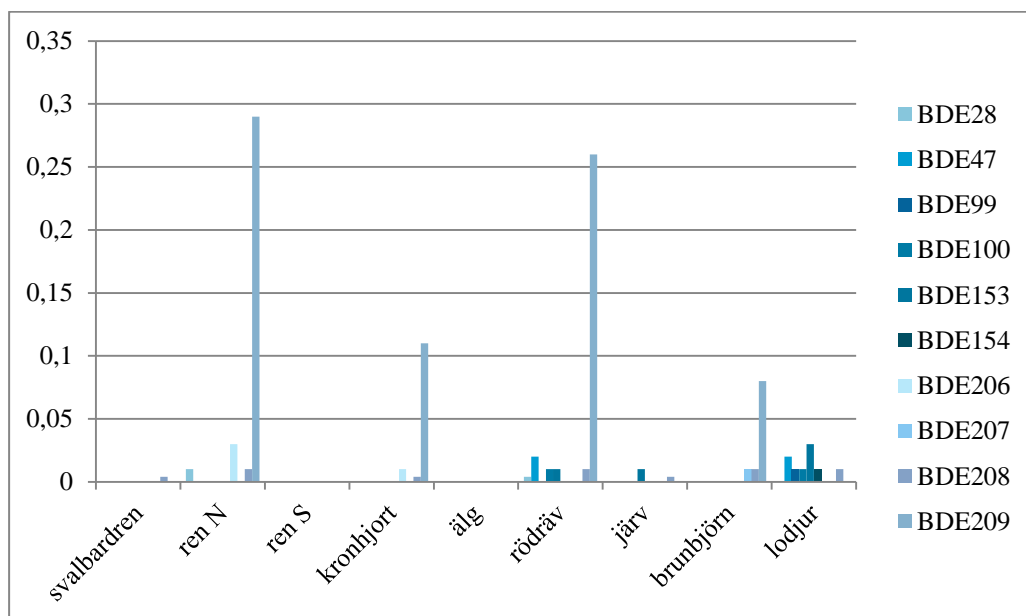
Flera studier har också visat att hundar (och rävar) har en mycket bra förmåga att metabolisera organiska miljögifter såsom polyklorerade bifenyl (PCB). (Ariyoshi et al. 1992). Detta leder bl a till att hundjur ofta får en annan konjenersammansättning jämfört med andra djur.

Regeln att karnivorer generellt har högre halter än herbivorer har undantag. En studie från Tyskland visade att halterna av PBDE var lägre i rödräv jämfört sorkar och möss. (Voorspoels

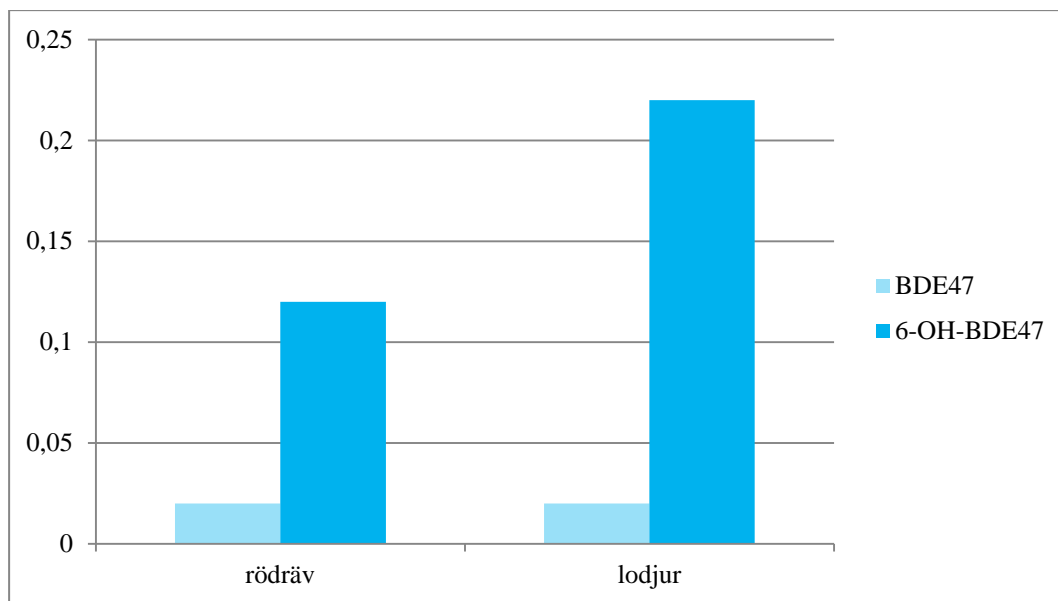
et al. 2006). Som förklaring använde man rödrävens förmåga att metabolisera dessa substanser.



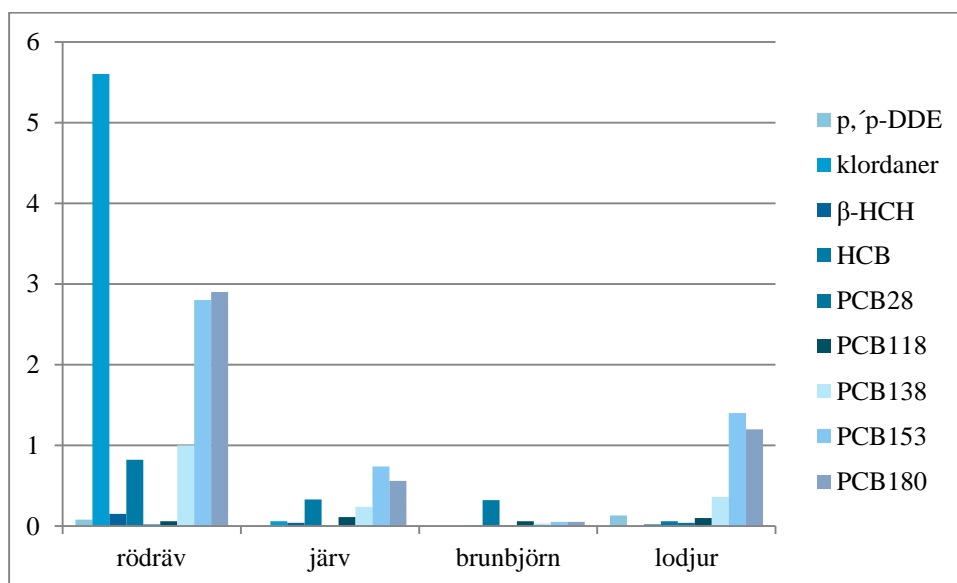
Figur 1. PBDE (ng/g fettvikt) i lever från dalripa, rådjur, älg och lodjur i Norge (Mariussen et al. 2008)



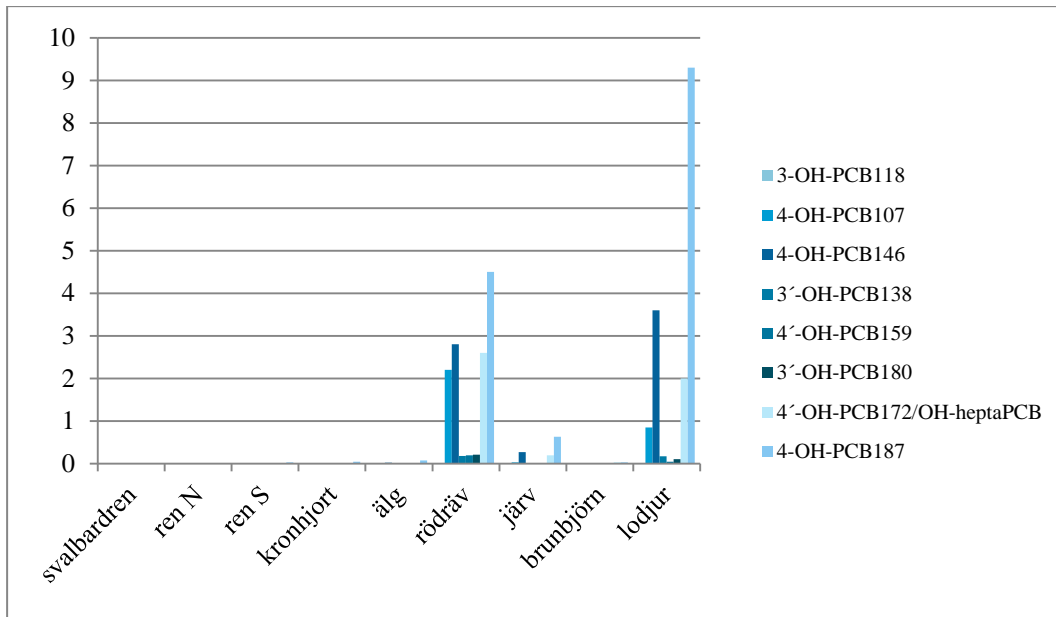
Figur 2. PBDE (ng/g våtvikt) i serum/plasma från herbivorer, omnivorer och karnivorer från Skandinavien (Polder et al. 2009).



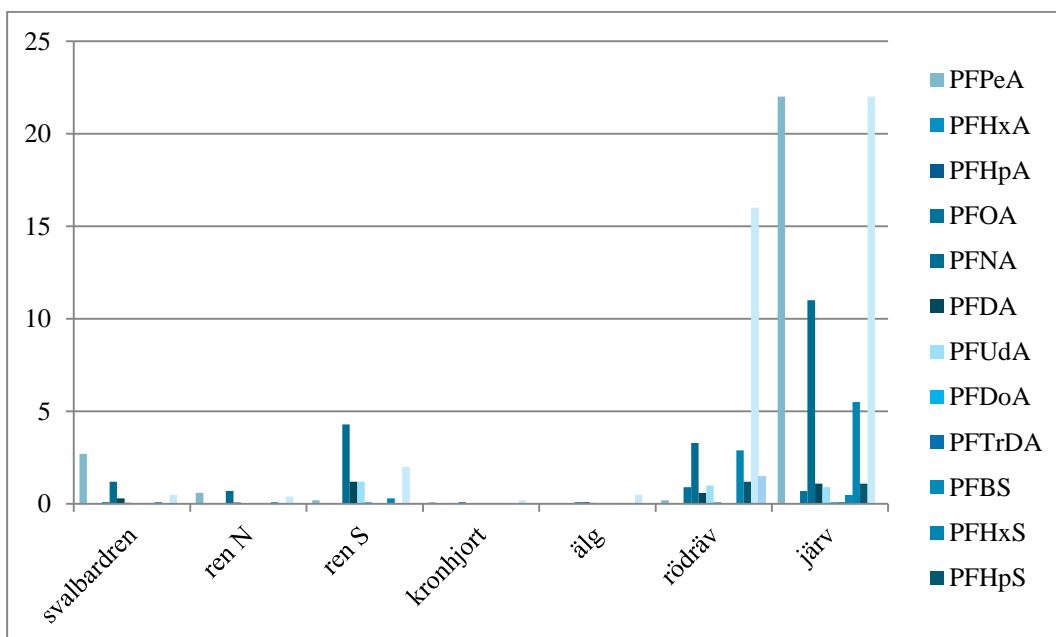
Figur 3. Jämförelse mellan BDE47 och 6-OH-BDE47 i rödräv och lodjur från norra Skandinavien (Polder et al. 2009).



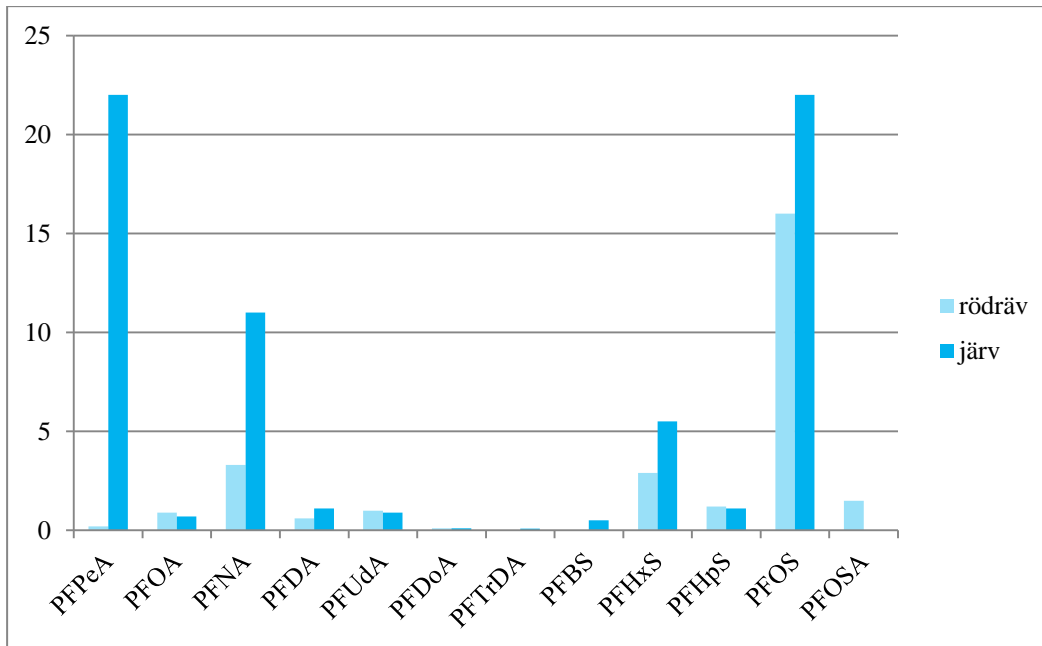
Figur 4. Klorerade pesticider och PCB i plasma/serum (ng/g våtvikt) i rödräv, järv, brunbjörn och lodjur från norra Skandinavien (Polder et al. 2009).



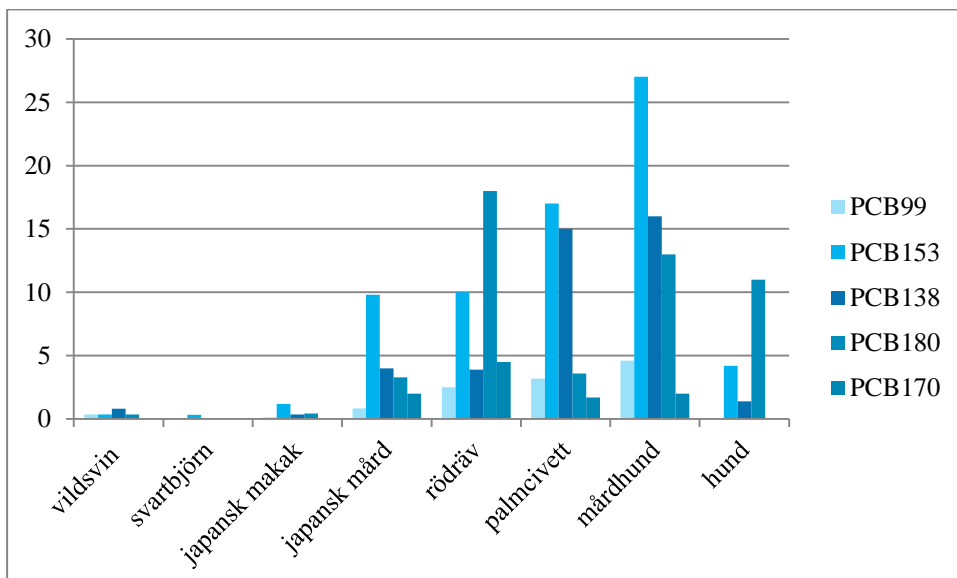
Figur 5. Hydroxylerade PCBer (ng/g våtvikt) i plasma/serum från karnivorer, omnivorer och herbivorer från Skandinavien. N-norra Norge, S-södra Norge (Hardangervidda) (Polder et al. 2009).



Figur 6. PFCs i plasma/serum/ng/g våtvikt) i herbivorer och karnivorer från Skandinavien (Polder et al. 2009).



Figur 7. PFCs i rödräv och järv. Endast de substanser som hittats åtminstone den ena arten finns representerade (Polder et al. 2009).



Figur 8. PCB (ng/g våtvikt) i fettvävnad från åtta terrestra däggdjur. Data från (Hoshi et al. 1998)

Är lodjur en lämplig matris för övervakning av miljögifter i terrest miljö?

Metabolism av organiska miljögifter i vilda kattdjur är ett outforskat ämne. Inte heller finns speciellt mycket data på halter av moderssubstanser eller metaboliter hos vilda kattdjur. Inte heller halter och metabolism av miljögifter i tamkatt är speciellt utforskat. När det gäller tamkatt finns några studier på eventuella samband mellan exponering för bromerade flamskyddsmedel och förekomsten av hypertyroidism, en endokrin sjukdom som ökat kraftigt hos tamkatter.

De fåtal studier som finns tillgängliga indikerar att lodjur kan antas ha en sämre metabolism av polyhalogenerade aromatiska ämnen och att halterna därför kan vara något högre i lodjur än andra jämförbara karnivorer (räv, varg, björn, järv) vid samma exponering. Lodjur som representant för terrestra karnivorer är därför sannolikt en bättre matris för övervakning av miljögifter jämfört med andra möjliga karnivorer. Detta borde dock utforskas vidare.

Sannolikt bör även metaboliter analyseras. När det gäller lodjur borde hydroxylerade metaboliter och mindre fenolära metaboliter i lever och blod/plasma kunna vara av intresse. Beträffande perfluorerade ämnen finns överhuvudtaget inga data som gör att det går att säga något om hur dessa ämnen hanteras, varken i vilda kattdjur eller i tamkatt. Sannolikt metaboliseras de inte i någon större utsträckning men däremot kan utsöndringshastigheten vara mycket olika beroende på art och även på kön.

Uppenbarligen är detta ett ämnesområde där det finns utrymme för en vidare forskning.

Jämfört med terrestra rovfåglar har terrestra däggdjur oftast betydligt lägre halter av miljögifter vilket skulle innebära att rovfågel egentligen är en lämpligare matris för övervakning av miljögifter i landmiljö. Det som gör att lodjuret trots allt kanske är en lämpligare art är tillgången på prover. Sedan ett antal år tillbaka bedrivs licensjakt på lodjur där samtliga fällda lodjur undersöks av Statens Veterinärmedicinska anstalt (SVA). De områden som täcks in av licensjakten omfattar mellersta och norra Sverige och total fälls 100-150 djur årligen. Dessa djur skulle utgöra ett bra material för att övervaka miljögifter i en terrest predatorart. Ett samarbete mellan SVA och Naturhistoriska Riksmuseet (NRM) vore möjligt att etablera för att säkerställa detta material för miljögiftsövervakning.

När det gäller terrestra rovfåglar tillhör många arter det som brukar betecknas Statens vilt (paragraf 33 i Jaktförordningen), dvs sådana djur som om de påträffas döda eller dödas, ska inlämnas till myndighet (polis, NRM, SVA). Prover från dessa djur, dit även lodjur räknas tas om hand och lagras i miljöprovbanken (MPB) vid Naturhistoriska riksmuseet (NRM) och finns

tillgängliga för framtida analyser av miljögifter. Det som gör att dessa prover kan vara svårare att införliva i ett löpande analysprogram är att de ofta kan vara av sämre kvalitet (fragmentariska, kadaverösa). Tillgången på dessa prover kan också vara osäker eftersom det på förhand är svårt att veta hur många prover som kommer in och att det kan vara svårt att täcka in på förhand bestämda områden.

För rovfågel som inte tillhör Statens vilt, t ex kattuggla, duvhök och ormvråk finns i dag inget utarbetat system för att få in prover. Ett sådant måste i så fall etableras och underhållas.

Sannolikt kan det vara svårt att få in ett tillräckligt stort antal prover av god kvalitet från en terrest rovfågelart för att täcka ett löpande analysprogram. En pågående pilotstudie på halter i lodjur och berggöv från olika delar av Sverige som ska redovisas under hösten 2012 kommer att ge mer information om halterna i dessa båda arter och underlätta en slutlig utvärdering. Slutsatsen är att om endast en predatorart ska väljas för övervakning av miljögifter i terrest miljö är lodjur, trots lägre halter att föredra framför en rovfågelart pga insamlingstekniska och andra praktiska skäl.

Slutsats

Sammanfattningsvis är lodjur en möjlig, i detta sammanhang sannolikt den bästa karnivora matrisen för övervakning av miljögifter i terrest miljö. Inga uppgifter har hittats som tyder på att metabolism av miljögifter i lodjur skulle göra data från lodjur mer svårtolkade jämfört med andra karnivora terrestra däggdjur. Dessutom är tillgången på prov av bra kvalitet från lodjur sannolikt bättre än för t ex rovfågel. Eftersom det saknas mycket data borde, åtminstone inledningsvis, både muskel/fett och lever/blod/plasma analyseras på både moderssubstanser och utvalda metaboliter. Detta för att få en klarare bild av eventuell metabolism av organiska substanser. För kvicksilver skulle päls kunna vara en lämplig matris.

Referenser

- Ariyoshi N, Koga N, Oguri K, Yoshimura H (1992) METABOLISM OF 2,4,5,2',4',5'-HEXACHLOROBIPHENYL WITH LIVER-MICROSOMES OF PHENOBARBITAL-TREATED DOG - THE POSSIBLE FORMATION OF PCB 2,3-ARENE OXIDE INTERMEDIATE. *Xenobiotica* 22:1275-1290
- Berg W, Johnels A, Sjöstrand B, Westermark T (1966) Mercury content in feathers of Swedish birds from the past 100 years. *Oikos* 17:71-83
- Bilandzic N, Dezdek D, Sedak M, Dokic M, Simic B, Rudan N, Brstilo M, Lisicin T (2012) Trace Elements in Tissues of Wild Carnivores and Omnivores in Croatia. *Bull Environ Contam Toxicol* 88:94-99
- Brouwer A, Morse DC, Lans MC, Schuur AG, Murk AJ, Klasson-Wehler E, Bergman A, Visser TJ (1998) Interactions of persistent environmental organohalogenes with the thyroid hormone system: Mechanisms and possible consequences for animal and human health. *Toxicol Ind Health* 14:59-84
- Caldwell J (1986) Conjugation Mechanisms of Xenobiotic Metabolism: Mammalian Aspects. In: *Xenobiotic Conjugation Chemistry*, Book 299. American Chemical Society
- Capel ID, Millburn P, Williams RT (1974) The Conjugation of 1- and 2-Naphthols and other Phenols in the Cat and Pig. *Xenobiotica* 4:601-615
- Carpene E, Andream G, Isam G (2007) Metallothionein functions and structural characteristics. *J Trace Elem Med Biol* 21:35-39
- Chan TS, Wilson JX, Selliah S, Bilodeau M, Zwingman C, Poon R, O'Brien PJ (2008) Organochlorines inhibit acetaminophen glucuronidation by redirecting UDP-glucuronid acid towards the D-glucuronate pathway. *Toxicology and Applied Pharmacology* 232:456-462
- Dye JA, Venier M, Zhu L, Ward CR, Hites RA, Birnbaum LS (2007) Elevated PBDE levels in pet cats: Sentinels for humans? *Environmental Science & Technology* 41:6350-6356
- Gonzalez FJ, Nebert DW (1990) EVOLUTION OF THE P450-GENE SUPERFAMILY - ANIMAL PLANT WARFARE, MOLECULAR DRIVE AND HUMAN GENETIC-DIFFERENCES IN DRUG OXIDATION. *Trends Genet* 6:182-186
- Guo W, Park J-S, Wang Y, Gardner S, Baek C, Petreas M, Hooper K (2012) High polybrominated diphenyl ether levels in California house cats: House dust a primary source? *Environmental Toxicology and Chemistry* 31:301-306
- Hakk H, Letcher RJ (2003) Metabolism in the toxicokinetics and fate of brominated flame retardants - a review. *Environment International* 29:801-828
- Hartiala KJ (1955) STUDIES ON DETOXICATION MECHANISMS .3. GLUCURONIDE SYNTHESIS OF VARIOUS ORGANS WITH SPECIAL REFERENCE TO THE DETOXIFYING CAPACITY OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE ALIMENTARY CANAL. *Annales Medicinæ Experimentalis Et Biologiae Fenniae* 33:239-245
- Henry RB, Liu J, Choudhuri S, Klaassen CD (1994) SPECIES VARIATION IN HEPATIC METALLOTHIONEIN. *Toxicol Lett* 74:23-33
- Hoshi H, Minamoto N, Iwata H, Shiraki K, Tatsukawa R, Tanabe S, Fujita S, Hirai K, Kinjo T (1998) Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyl congeners in wild terrestrial mammals and birds from Chubu region, Japan: Interspecies comparison of the residue levels and compositions. *Chemosphere* 36:3211-3221

- Hundley SG, Sarrif AM, Kennedy GL (2006) Absorption, distribution, and excretion of ammonium perfluorooctanoate (APFO) after oral administration to various species. *Drug Chem Toxicol* 29:137-145
- Jerina DM, Kaubisch N, Daly JW (1971) Arene Oxides as Intermediates in the Metabolism of Aromatic Substrates: Alkyl and Oxygen Migrations during Isomerization of Alkylated Arene Oxides. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 68:2545-2548
- Kannan N, Tanabe S, Ono M, Tatsukawa R (1989) CRITICAL-EVALUATION OF POLYCHLORINATED BIPHENYL TOXICITY IN TERRESTRIAL AND MARINE MAMMALS - INCREASING IMPACT OF NON-ORTHO AND MONO-ORTHO COPLANAR POLYCHLORINATED-BIPHENYLS FROM LAND TO OCEAN. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 18:850-857
- Kato Y, Haraguchi K, Kubota M, Seto Y, Ikushiro S-i, Sakaki T, Koga N, Yamada S, Degawa M (2009) 4-Hydroxy-2,2',3,4',5,5',6-heptachlorobiphenyl-Mediated Decrease in Serum Thyroxine Level in Mice Occurs through Increase in Accumulation of Thyroxine in the Liver. *Drug Metabolism and Disposition* 37:2095-2102
- Klaassen CD (ed) (2001) Casarett and Doull's Toxicology The Basic Science of Poisons Vol. McGraw-Hill
- Kunisue T, Nakanishi S, Watanabe M, Abe T, Nakatsu S, Kawauchi S, Sano A, Horii A, Kano Y, Tanabe S (2005) Contamination status and accumulation features of persistent organochlorines in pet dogs and cats from Japan. *Environmental Pollution* 136:465-476
- Kupryianchyk D, Hovander L, Jones B, Lindqvist N, Eriksson S, Bergman A (2009) Hyperthyroidism, a new disease in cats - Is it caused by exposure to environmental organic pollutants? *Organohalogen Compounds* 71:2720-2725
- Li XM, Yeung LWY, Taniyasu S, Lam PKS, Yamashita N, Xu MQ, Dai JY (2008) Accumulation of perfluorinated compounds in captive Bengal tigers (*Panthera tigris tigris*) and African lions (*Panthera leo Linnaeus*) in China. *Chemosphere* 73:1649-1653
- Mariussen E, Steinnes E, Breivik K, Nygard T, Schlabach M, Kalas JA (2008) Spatial patterns of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in mosses, herbivores and a carnivore from the Norwegian terrestrial biota. *Sci Total Environ* 404:162-170
- Mora MA, Laack LL, Lee MC, Sericano J, Presley R, Gardinali PR, Gamble LR, Robertson S, Frank D (2000) Environmental contaminants in blood, hair, and tissues of ocelots from the Lower Rio Grande Valley, Texas, 1986-1997. *Environ Monit Assess* 64:477-492
- Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ, Waterman MR, Gotoh O, Coon MJ, Estabrook RW, Gunsalus IC, Nebert DW (1996) P450 superfamily: Update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics* 6:1-42
- Norrgran J, Jones B, Lindquist N-G, Bergman Å (2012) Decabromobiphenyl, Polybrominated Diphenyl Ethers, and Brominated Phenolic Compounds in Serum of Cats Diagnosed With the Endocrine Disease Feline Hyperthyroidism. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*:1-8
- Odsjö T, Roos A, Johnels AG (2004) The Tail Feathers of Osprey Nestlings (*Pandion Haliaetus L.*) as Indicators of Change in mercury Load in the Environment of Southern Sweden (1969-1998): A Case Study with a Note on the Simultaneous Intake of selenium. *Ambio* 33:133-137
- Ohmori K, Kudo N, Katayama K, Kawashima Y (2003) Comparison of the toxicokinetics between perfluorocarboxylic acids with different carbon chain length. *Toxicology* 184:135-140

- Peterson ME, Ward CR (2007) Etiopathologic findings of hyperthyroidism in cats. *Vet Clin N Am-Small Anim Pract* 37:633-+
- Polder A, Utne SKåre J, Tryland M, Ropstad E, Gabrielsen GW, Vikoren T, Arnemo JM, Mork T, Killengreen S, Leonards P, Lie E (2009) Screening of halogenated organic compounds (HOCs) in wild living terrestrial mammals in Svalbard, Norway and Northern Sweden. In: Statligt Program for forensningsovervåkning
- Robinson D, Williams RT (1958) DO CATS FORM GLUCURONIDES. *Biochem J* 68:P23-P24
- Savides MC, Oehme FW, Nash SL, Leipold HW (1984) THE TOXICITY AND BIOTRANSFORMATION OF SINGLE DOSES OF ACETAMINOPHEN IN DOGS AND CATS. *Toxicology and Applied Pharmacology* 74:26-34
- Shore RF, Casulli A, Bologov V, Wienburg CL, Afsar A, Toyne P, Dell'Omo G (2001) Organochlorine pesticide, polychlorinated biphenyl and heavy metal concentrations in wolves (*Canis lupus L. 1758*) from north-west Russia. *Sci Total Environ* 280:45-54
- Shrestha B, Reed JM, Starks PT, Kaufman GE, Goldstone JV, Roelke ME, O'Brien SJ, Koepfli K-P, Frank LG, Court MH (2011) Evolution of a Major Drug Metabolizing Enzyme Defect in the Domestic Cat and Other Felidae: Phylogenetic Timing and the Role of Hypercarnivory. *PLoS ONE* 6:e18046
- Storelli MM, Storelli A, Barone G, Franchini D (2009) Accumulation of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticide in pet cats and dogs: Assessment of toxicological status. *Sci Total Environ* 408:64-68
- Wang LQ, Falany CN, James MO (2004) Triclosan as a substrate and inhibitor of 3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulfate-sulfotransferase and UDP-glucuronosyl transferase in human liver fractions. *Drug Metabolism and Disposition* 32:1162-1169
- Warner NA, Martin JW, Wong CS (2009) Chiral Polychlorinated Biphenyls Are Biotransformed Enantioselectively by Mammalian Cytochrome P-450 Isozymes to Form Hydroxylated Metabolites. *Environmental Science & Technology* 43:114-121
- Voorspoels S, Covaci A, Lepom P, Escutenaire S, Schepens P (2006) Remarkable findings concerning PBDEs in the terrestrial top-predator red fox (*Vulpes vulpes*). *Environmental Science & Technology* 40:2937-2943
- Yu W-G, Liu W, Jin Y-H (2009) Effects of perfluorooctane sulfonate on rat thyroid hormone biosynthesis and metabolism. *Environmental Toxicology and Chemistry* 28:990-996