

Untersuchungen zu biologischen Schadstoffeffekten bei Nordseefischen: Langzeitdaten zum Auftreten von Lebertumoren bei der Kliesche (*Limanda limanda*)

Thomas Lang, Institut für Fischereiökologie

Seit 20 Jahren führt die Bundesforschungsanstalt für Fischerei ein regelmäßiges Überwachungsprogramm zum Auftreten von Fischkrankheiten in der Nordsee durch. Neben kommerziell genutzten Fischarten (z. B. Kabeljau, Schellfisch, Wittling, Hering, Scholle) wird dabei insbesondere die Kliesche (*Limanda limanda*) als Indikatorfisch untersucht (Dethlefsen et al. 1987, Dethlefsen 1990, Lang und Dethlefsen 1996). Gründe hierfür sind ihre Häufigkeit und weite Verbreitung in der Nordsee, ihre – zumindest im Vergleich zu anderen Arten – Standorttreue (Damm et al. 1991) und ihre Anfälligkeit für eine Reihe von Krankheiten. Ferner ist die Kliesche eine der Hauptindikatorspezies im Rahmen internationaler Programme zur Überwachung der Schadstoffbelastung und ihrer biologischer Effekte in der Nordsee.

Die Langzeituntersuchungen des Institutes für Fischereiökologie (IFÖ) zur Häufigkeit und Verbreitung von Fischkrankheiten haben gezeigt, dass die Befallsrate von Lebertumoren bei der Nordseekliesche (*Limanda limanda*) in der Periode 1988 bis 2001 deutlich abgenommen hat. In wie weit die Abnahme von Schadstoffen in der Nordsee zu diesem Trend geführt hat wird noch diskutiert.

Während sich frühere Untersuchungen an Klieschen auf die Häufigkeit und Verbreitung von äußerlich sichtbaren Krankheiten und Parasiten (Dethlefsen et al. 1987, Dethlefsen 1990, Lang und Dethlefsen 1996) konzentrierten, werden seit Ende der achtziger Jahre zusätzlich auch Untersuchungen zum Auftreten von

Leberanomalien durchgeführt. Vor allem geht es dabei um die Erfassung von Lebertumoren und ihren Vorstadien, deren vermehrtes Auftreten als ein Hinweis für Auswirkungen krebserregender Umweltschadstoffe angesehen wird (Kranz und Dethlefsen 1990, Bucke und Feist 1993). Zahlreiche Hinweise für diesen Zusammenhang lieferten sowohl Freilanduntersuchungen an Fischen in schadstoffbelasteten Gewässern, als auch Laborexperimente, in denen Fische krebserregenden Schadstoffen ausgesetzt wurden (Hinton et al. 1988, Malins et al. 1988, Myers et al. 1991, 1994, Köhler 1990, Murchelano und Wolke 1991, Schiewe et al. 1991, Vethaak und ap Rheinallt 1992, Moore und Stegemann 1994, Vethaak und Wester 1996, Vethaak et al. 1996).

Investigations into biological effects of contaminants in North Sea fish: long-term data on the occurrence of liver tumours in dab (*Limanda limanda*)

Data are presented on the spatial distribution and long-term temporal trends in the occurrence of neoplastic liver lesions of North Sea dab (*Limanda limanda*) in the period 1988 to 2001, obtained in the framework of the regular fish disease monitoring programme carried out by the German Federal Research Centre for Fishery. Highest prevalences consistently recorded in the first part of the period occurred in the German Bight, at the Dogger Bank and at sampling sites off Humber and Wash. In contrast, stations in the northern North Sea (e.g. in the Firth of Forth area) were always characterised by low prevalences. Particularly during the first years of observation, a clear and general decrease in prevalence could be observed, that was most pronounced in the hot spot areas German Bight and Dogger Bank compared to the Firth of Forth. Current data reveal that, due to the decrease, spatial differences between sampling sites are now much less obvious than at the beginning of the studies. Limited chemical data available suggest that the temporal decrease in prevalence of liver tumours and their precursor stages generally correspond with the decrease in organic contaminants in dab livers as well as in water and sediments. However, the spatial variation in prevalence recorded can not entirely be explained by contaminant levels. For instance, the prevalence was continuously low in the Firth of Forth area whereas the contaminant levels in dab were comparatively high. The opposite feature was observed at the Dogger Bank. Future studies will therefore address the role of other host- and site-specific factors potentially involved in the aetiology of the disease.

Mittlerweile gehört die Quantifizierung von Leberanomalien bei Fischen zum Standardprogramm vieler nationaler Fischkrankheitsüberwachungsprogramme und hat auch Eingang gefunden in internationale Überwachungsprogramme (z. B. im Monitoringprogramm unter der Oslo und Paris Konvention, OSPAR JAMP).

Koordiniert durch den Internationalen Rat für Meeresforschung (ICES) sind die angewendeten Untersuchungsverfahren von der Probennahme bis zur Krankheitsdiagnose weitestgehend standardisiert (Bucke et al. 1996, ICES 1997) und durch praktische Workshops wiederholt zwischen Labors abgeglichen worden (ICES 1989, Lang und Møllergaard 1999). Zusätzlich sind im Rahmen eines von der EU geförderten Projektes zur Qualitätssicherung von Daten zu biologischen Schadstoffeffekten (*Biological Effects Quality Assurance in Monitoring Programmes, BEQUALM*) in den vergangenen Jahren Kriterien zur histologischen Klassifizierung der verschiedenen Typen von Leberanomalien bei Plattfischen erarbeitet worden.

In dem vorliegenden Beitrag werden die Ergebnisse der Untersuchungen der Bundesforschungsanstalt für Fischerei zum Auftreten von Lebertumoren bei Klieschen der Nordsee für den Zeitraum von 1988 bis 2001 dargestellt. Es wird dabei auf regionale Befallsmuster, auf zeitliche Veränderungen der Befallsraten und auf mögliche Ursachen für die beobachteten Trends eingegangen.

Material und Methoden

Die untersuchten Klieschen stammten von Forschungsreisen mit FFS Walther Herwig II und III. Die Fänge wurden mit Standard-Grundsleppnetzen (GOV, 180 Fuß Grundsleppnetz) durchgeführt, die Schleppzeit betrug i. d. R. eine Stunde.

Gemäß der vorgegebenen internationalen Standardverfahren wurden nur Klieschen der Längenklassen 20 bis 24 cm und ≥ 25 cm Totallänge untersucht. Falls Fische in ausreichender Zahl zur Verfügung standen, wurde auf jeder Reise pro Untersuchungsgebiet und Längenkategorie ein Minimum von 50 Exemplaren inspiert, die aus den Gesamtfängen sortiert und bis zur Untersuchung in fließendem Seewasser am Leben gehalten wurden.

Unmittelbar vor der Präparation wurden die Tiere getötet und ihre Länge und Geschlecht bestimmt. Vor der Präparation wurden äußerlich sichtbare Krankheiten (Lymphocystis, Hautgeschwüre, Flossenfäule, Hauttumoren, Pigmentanomalien und Skelettdeformationen) erfasst. Teilweise erfolgte ein Entnahme von Gehörsteinchen (Otolithen) zur Altersbestimmung.

Nach der Freilegung der Leber wurde diese auf das Vorkommen von Leberverfärbungen, Parasiten und makroskopischen Leberknoten verschiedener Größekategorien (2–5 mm, 6–9 mm, ≥ 10 mm im Durchmesser) untersucht. Alle erhobenen Daten wurden direkt an Bord in einen Computer eingegeben (Damm et al. 1989). Da nicht davon ausgegangen wurde, dass es sich bei allen makroskopisch festgestellten Leberknoten um Lebertumoren oder ihre Vorstadien handelte, wird seit 1992 von allen angetroffenen Knoten ≥ 2 mm Probenmaterial für eine spätere mikroskopische Diagnose der Krankheit anhand von Gewebeschnitten in Formalin oder andern geeigneten Medien fixiert. Für histologische Untersuchungen am Lichtmikroskop wurden die Gewebeprobe über eine aufsteigende Alkoholreihe entwässert, in Paraffin eingebettet, am Rotationsmikrotom geschnitten (3–5 μm) und mit Hämatoxylin & Eosin gefärbt.

Der Klassifizierung der histologischen Befunde lagen die vom ICES und im Rahmen des EU-Projektes BEQUALM entwickelten Kriterien zugrunde.

Ergebnisse

Erscheinungsbild der Leberknoten

Die Abbildungen 1a-c zeigen das typische Erscheinungsbild von Leberknoten verschiedener Größe bei Klieschen. Gemeinsame Merkmale aller Knoten sind die klare Abgrenzung vom umliegenden Lebergewebe sowie teilweise eine schwellungsähnliche Erhebung des veränderten über die Ebene des gesunden Gewebes hinaus. Die Färbung der Knoten kann z.T. stark variieren, es finden sich transparente, weißliche und solche, die nicht gravierend von der des umgebenden Lebergewebes abweichen.

In histologischen Schnittpräparaten der Knoten lassen sich verschiedene regelmäßig auftretende Formen von Veränderungen feststellen, die in Tabelle 1 wiedergegeben sind. Bei der Mehrzahl der Knoten handelt es sich um gutartige Tumoren der Leberzellen (Adenome) sowie um deren Vorstadien (Leberzell-Foci), während ein geringerer Teil aus gutartigen Tumoren der Gallengänge (Cholangiome) und der Blutgefäße (Haemangiome), bösartigen Leberzelltumoren (Karzinomen) und nicht-tumorösen Veränderungen besteht. Innerhalb der Gruppe der tumorösen Veränderungen nimmt typischerweise der Anteil der gut- oder bösartigen Tumoren mit zunehmender Größe der Knoten zu.

Räumliche Befallsmuster

Besonders in den ersten Untersuchungsjahren Ende der achtziger und Anfang der neunziger Jahre zeigte sich in

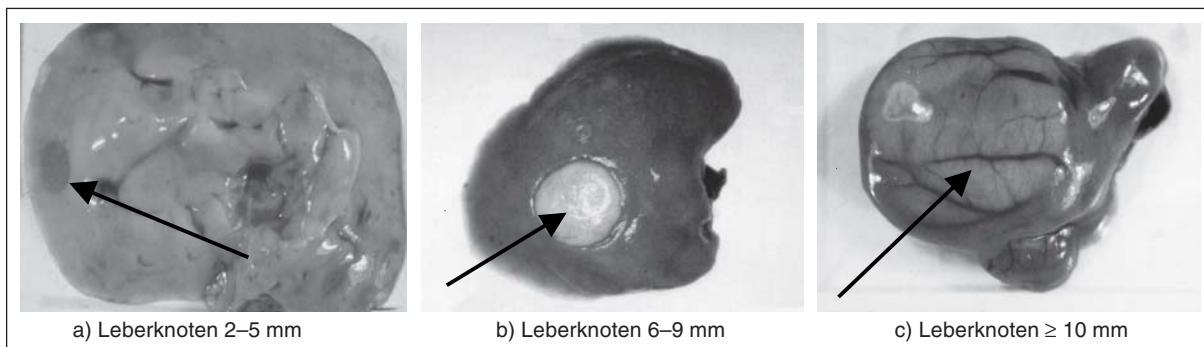


Abbildung 1: Makroskopisches Erscheinungsbild von Leberknoten bei Klieschen (*Limanda limanda*) aus der Nordsee. *Macroscopic appearance of liver nodules > 2 mm in North Sea dab (Limanda limanda).*

der Nordsee ein ausgeprägtes und konstantes regionales Muster der Befallsraten. Die höchsten Befallsraten der Leberknoten fanden sich stets im ehemaligen Dünn-säure-Verklappungsgebiet in der Deutschen Bucht (Gebiet N01), auf der Doggerbank (Gebiet N04) und in ei-

nem Seegebiet vor der englischen Küste querab vor der Mündung von Humber und Wash (Gebiet N22). Die höchsten beobachteten Befallsraten von Leberknoten aller Größenkategorien (2-5 mm, 6-9 mm, ≥ 10 mm) lagen dabei bei 28 % (Klieschen 20 – 24 cm Totallänge) bzw.

Tabelle 1: Histologisches Erscheinungsbild von Leberknoten > 2 mm bei Klieschen (*Limanda limanda*) aus der Nordsee und ihre relative Häufigkeit.

Histological appearance and relative prevalence of liver nodules > 2 mm in North Sea dab (Limanda limanda).

Bezeichnung	Erscheinungsbild	Relative Häufigkeit
Tumor-Vorstadien (Leberfoci)	Runde bis ovale Zentren von Leberzellen, die sich nur durch ihre Färbeeigenschaften vom gesunden Gewebe unterscheiden	ca. 25 %
Gutartige Leberzelltumoren (Adenome)	Runde bis ovale Anhäufung (Proliferation) von Leberzellen, die weniger stark differenziert sind als normale Zellen, und sich durch ihre Anfärbung vom gesunden Gewebe unterscheiden. Aufgrund der vermehrten Zellteilung wird das umliegende Gewebe an der Peripherie des Tumors zusammengedrückt. Die normale Anordnung der Leberzellen im Gewebe bleibt weitgehend erhalten.	ca. 50 %
Bösartige Leberzelltumoren(Karzinome)	Zumeist ähnlich wie bei Adenomen. Zusätzlich treten häufig ein unregelmäßiger Rand, kleinere Satelliten im umliegenden Gewebe sowie zelluläre Veränderungen (heterogene Zell- und Zellkerngröße) auf. Die Anordnung der Leberzellen im Gewebe kann stark verändert sein.	ca. 3%
Gutartige Tumoren der Gallengänge (Cholangiome)	Die Gallengänge sind aufgrund einer vermehrten Teilung ihrer Zellen erweitert. Die Zellen sind weniger differenziert, entsprechen aber ansonsten weitgehend dem Normalzustand.	ca. 1 %
Gutartige Tumoren der Blutgefäße (Haemangiome)	Die Blutgefäße sind aufgrund einer vermehrten Teilung ihrer Zellen erweitert und unregelmäßig angeordnet. Es finden sich Massen an Blutzellen.	ca. 1 %
Nicht-tumoröse Veränderungen		ca. 20 %
- Parasiten	- Zysten, Granulome	
- Unspezifische degenerative Veränderungen	- Fokale Entzündungen, Zellabbau aufgrund von Nekrosen und Atrophien	
- Unspezifische regenerative Veränderungen	- Fokale Gewebeneubildung nach Gewebsverletzung oder -degeneration	

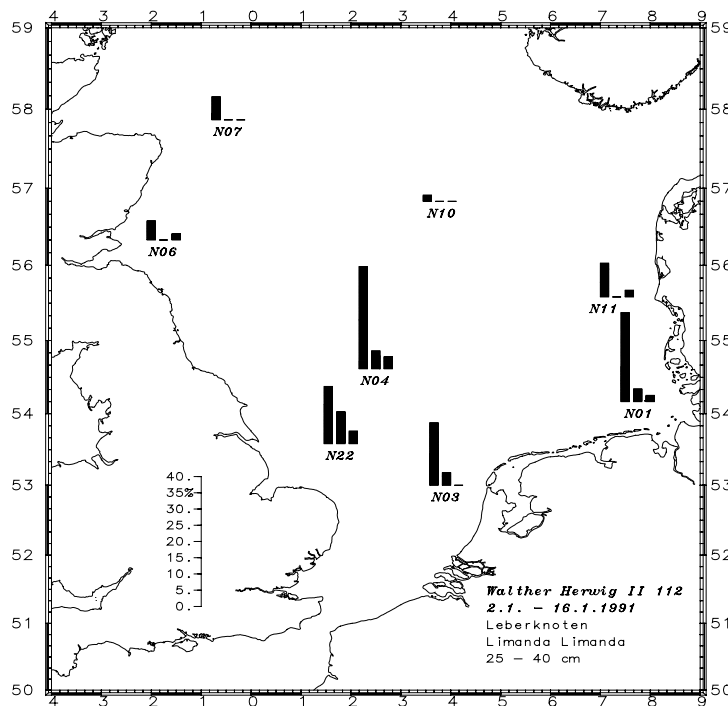


Abbildung 2: Befallsraten (%) von Leberknoten bei Klieschen (*Limanda limanda*) (Längenklasse ≥ 25 cm) aus der Nordsee im Januar 1991 (Balken von links nach rechts: Leberknoten 2–5 mm, 6–9 mm, ≥ 10 mm im Durchmesser).

Prevalence (%) of liver nodules of dab (*Limanda limanda*) (size group ≥ 25 cm) from the North Sea in January 1991 (bars from left to right: liver nodules 2–5 mm, 6–9 mm, ≥ 10 mm in diameter).

56 % (Klieschen ≥ 25 cm Totallänge). Weiter nördlich gelegene Untersuchungsgebiete waren hingegen durch kontinuierlich niedrige Befallsraten gekennzeichnet (5 bis 10 % in beiden Längenklassen).

Abbildung 2 zeigt exemplarisch Ergebnisse einer Seereise im Januar 1991, getrennt nach Befallsraten für Leberknoten der Größen 2–5 mm, 6–9 mm und ≥ 10 mm. Deutlich zu erkennen sind die hohen Befallsraten im südlichen Teil des Untersuchungsgebietes, insbesondere in den o. g. Gebieten N01, N04 und N22. Auffällig ist, dass vor allem in den Gebieten N04 und N22 große Leberknoten besonders häufig vorkamen, auch im Vergleich mit Gebiet N01 in der deutschen Bucht. Selbst unter Berücksichtigung der o. g. Tatsache, dass es sich bei ca. 20 % der gefundenen Leberknoten um nicht-tumoröse Veränderungen handelte, sind die vorgefundenen Befallsraten als hoch einzustufen.

Aktuellere Daten der letzten Jahre zeigen allerdings, dass sich die Befallsraten in allen Untersuchungsgebieten aufgrund des Rückgangs in der Häufigkeit von Leberknoten in den ehemals am stärksten betroffenen Gebieten (s. u.) einander angeglichen haben, so dass

aktuell deutlich geringere Unterschiede zwischen den Gebieten bestehen.

Zeitliche Veränderungen der Befallsrate

Wie oben bereits angesprochen, ergaben sich im Untersuchungszeitraum von 1988 bis 2001 prägnante Veränderungen in der Befallsrate mit Leberknoten. Als Beispiel sind in Abbildung 3 die Veränderungen der Befallsraten von Leberknoten (alle Größenkategorien zusammengefasst) bei Klieschen beider Längenklassen (20 bis 24 cm und ≥ 25 cm Totallänge) in drei charakteristischen Untersuchungsgebieten (Deutsche Bucht (N01), Doggerbank (N04), Firth of Forth (N06), Abbildung 2) wiedergegeben. Wie aus der Abbildung hervorgeht, traten über weite Zeiträume generelle Unterschiede in der Befallsrate zwischen Klieschen aus dem Firth of Forth und denen aus der Deutschen Bucht und von der Doggerbank auf, wie auch aus Abb. 2 ersichtlich ist. Besonders in der Deutschen Bucht und, in geringerem Maße, auf der Doggerbank nahm die Befallsrate vor allem in den ersten Jahren der Beobachtung deutlich ab. Während dieser Trend bei Klieschen der Längenklasse ≥ 25 cm in der Deut-

schen Bucht bis 1999 nahezu kontinuierlich war, wurde auf der Doggerbank bereits 1996 ein im weiteren Verlauf konstantes Niveau erreicht. Bei Klieschen der Längenklasse 20 bis 24 cm wurde in beiden Gebieten bereits früher ein weitgehend konstantes Niveau erreicht. Auch in der Region Firth of Forth (N06) konnte von 1988 bis 1991 eine Abnahme der Befallsrate festgestellt werden, danach ergaben sich aber keine weiteren zeitlichen Trends. Die aktuellsten Befunden aus dem Jahr 2001 zeigen, dass derzeit nur noch geringe Differenzen zwischen den Gebieten bestehen. Aussagen zu aktuellen Veränderungen in der Deutschen Bucht sind allerdings dadurch erschwert, dass hier seit einigen Jahren nur noch sehr wenige Klieschen der Längenklasse ≥ 25 cm gefangen wurden.

Ursachen für die beobachteten Veränderungen

Aufgrund der Befunde zahlreicher Freiland- und Laborstudien wird heute ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Lebertumoren bei marinen Fischen und der Belastung mit krebserregenden Umweltschadstoffen als eine der wahrscheinlichsten Hypothesen angesehen. Dieses gilt auch für die Nordsee, bei der es sich hauptsächlich aufgrund des hoch-industrialisierten Umlandes, des intensiven Schiffsverkehrs und der Öl-

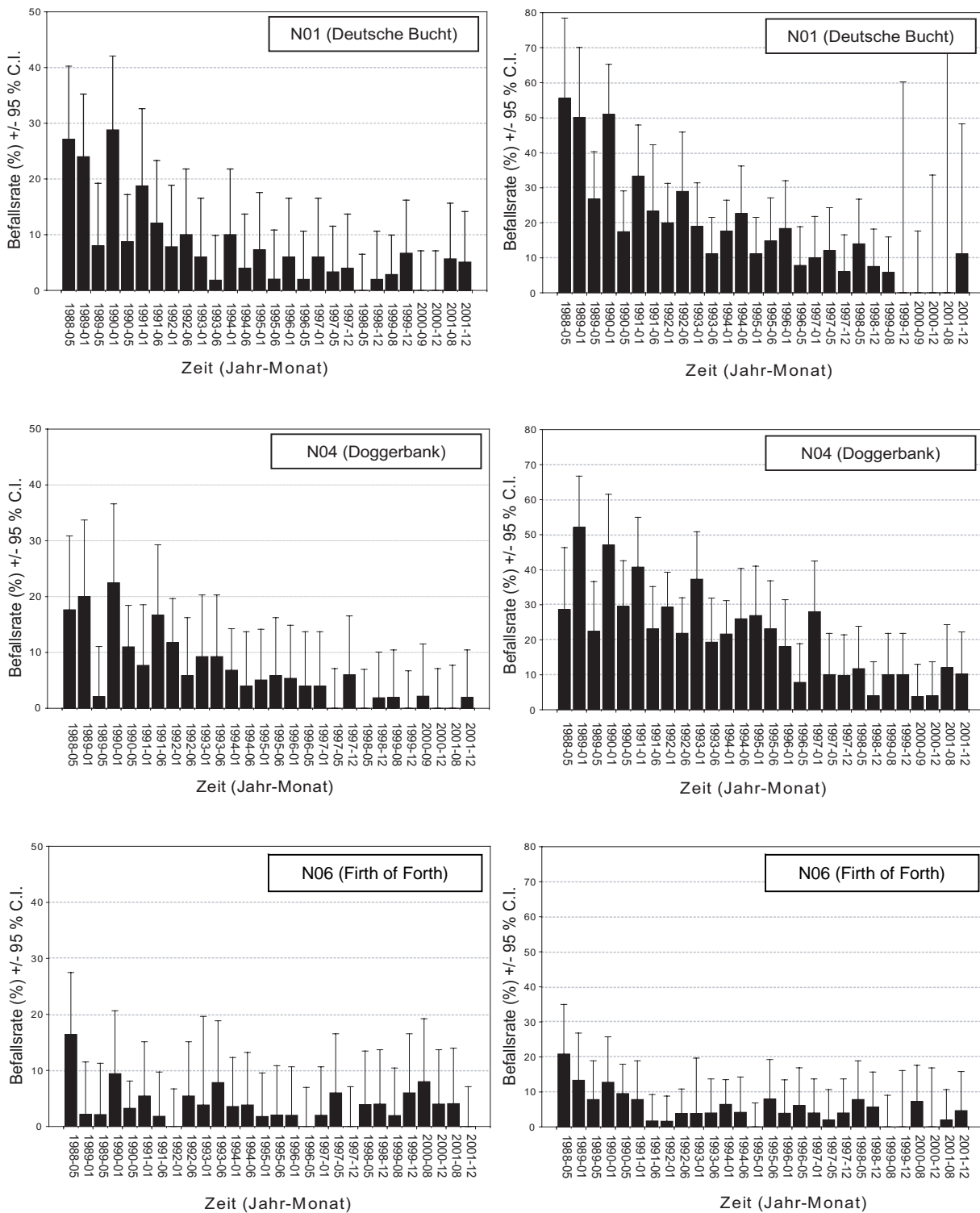


Abbildung 3: Veränderungen in der Befallsrate mit Leberknoten > 2 mm bei Klieschen aus drei Gebieten der Nordsee (Deutsche Bucht, Doggerbank, Firth of Forth) im Zeitraum 1988 bis 2001 (prozentuale Befallsraten mit 95 % Vertrauensbereich; linke Spalte: Längensklasse 20–24 cm, rechte Spalte: Längensklasse ≥ 25 cm).

Changes in prevalence of liver nodules > 2 mm in dab from three North Sea areas (German Bight, Dogger Bank, Firth of Forth) in the period 1988 to 2001 (percentage prevalence and 95 % confidence intervals; left column: size group 20–24 cm, right column: size group ≥ 25 cm)

und Gasindustrie im Offshorebereich zweifelsohne immer noch um eine der weltweit am stärksten belasteten marinen Regionen handelt. Regelmäßige Überwachungsprogramme belegen zwar einen Rückgang verschiedener, in den siebziger und achtziger Jahren als besondere Problemsubstanzen angesehener organischer und anorganischer Schadstoffe (OSPAR Commission 2000), dennoch erreichen immer noch große Mengen dieser, klassischen', aber auch immer wieder neu synthetisierte Substanzen mit potenziell toxischer Wirkung die Nordsee oder sind dort aufgrund ihrer Langlebigkeit nach wie vor aktiv und treten deshalb in einigen Regionen in Konzentrationen auf, die Anlass zu der Befürchtung geben, dass sie sich negativ auf den Gesundheitszustand mariner Organismen auswirken können.

In der Gruppe der als krebserregend eingestuften Substanzen sind es vor allem die polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe (PAKs), die im Wesentlichen durch die unvollständige Verbrennung organischer Substanz (einschließlich fossiler Brennstoffe), aber auch direkt durch Erdöl- oder Brennstoffeinträge oder durch das bei der Förderung von Erdöl und -gas freigesetzte Produktionswasser in die Umwelt gelangen, die als besonders wirksam gelten. Neben solchen direkt krebsauslösenden Schadstoffen (Initiatoren) findet sich in der Nordsee zusätzlich eine ganze Reihe von tumorfördernden Substanzen (Promotoren), von denen die Gruppe der polychlorierten Biphenyle (PCBs) am bekanntesten ist und teilweise noch immer in relativ hohen Konzentrationen in Sedimenten und Organismen nachgewiesen wird. Ferner ist davon auszugehen, dass alle Substanzen, die das Immunsystem der Organismen beeinträchtigen, Risikofaktoren für die Bildung von Tumoren sein können.

Untersuchungen des IFÖ zur Belastung von Klieschen mit organischen Schadstoffen aus den Nordseegebieten, in denen auch das Vorkommen von Leberknoten und anderen Krankheiten regelmäßig erfasst wird, haben gezeigt, dass die Konzentrationen der Mehrzahl der im Zeitraum 1987 bis 1998 gemessenen Substanzen insbesondere zu Beginn der Beobachtungen bis in die Mitte der neunziger Jahre hinein abgenommen haben (Haarich, pers. Mitt.), was sich mit der abnehmenden Tendenz in der Häufigkeit der Lebertumoren deckt. Auch die vom Bundesamt für Seeschifffahrt (BSH) im Zeitraum 1982 bis 2000 ermittelten Konzentrationen von organischen Schadstoffen im Oberflächenwasser der Deutschen Bucht zeigen eine deutliche Abnahme (Theobald, mündl. Mitteilung), möglicherweise auch ein Indiz für die Ursachen des Rückgangs von Lebertumoren in diesem Gebiet.

Allerdings zeigen die in Klieschenlebern ermittelten Schadstoffwerte auch, dass es keine deutlichen regionalen Übereinstimmungen hinsichtlich der Schadstoffbe-

lastung und der Befallsraten gibt. So waren Klieschen der Doggerbank (Gebiet N04) während der gesamten Beobachtungszeit durch vergleichsweise niedrige Schadstoffwerte gekennzeichnet, während die Befallsraten von Lebertumoren auf einem hohen Niveau lagen. Im Gegensatz dazu waren die Schadstoffgehalte im Firth of Forth vergleichsweise hoch, die Befallsraten mit Leberknoten aber niedrig. Ähnliche Diskrepanzen ergeben sich auch bei Berücksichtigung von Sedimentschadstoffwerten aus der Nordsee, die teilweise wiederum in denselben Gebieten ermittelt wurden, in denen die Krankheitsuntersuchungen durchgeführt wurden (Theobald, mündl. Mitteilung).

Als Fazit lässt sich festhalten, dass sich zwar der generell abnehmende Trend von Schadstoffen in der Nordsee mit der Abnahme der Befallsrate von Lebertumoren der Kliesche deckt, dass aber eine detaillierte Betrachtungsweise zeigt, dass es keine einfachen Beziehungen zwischen den regionalen Mustern in der Schadstoffbelastung und der Krankheitshäufigkeit gibt. Dieses legt den Schluss nahe, dass es weitere Einflussfaktoren gibt, die einerseits die Wirkung der Schadstoffe modulieren (z. B. die biologische Verfügbarkeit der Schadstoffe, ihre Metabolisierung) und andererseits die Empfindlichkeit der Fische beeinträchtigen (z. B. erworbene Schadstofftoleranz bei konstant hoher Belastung, Altersstruktur der Population, Immunsuppression durch andere exogene Faktoren). Mit Hilfe mathematischer Modellierung in Zusammenarbeit mit dem Institut für Statistik der Universität Bremen soll daher versucht werden, den Einfluss einiger dieser Faktoren zu quantifizieren, um so zu einem klareren Bild hinsichtlich der Ursache-Wirkungsbeziehungen zu gelangen.

Zitierte Literatur

- Bucke, D.; Feist, S. W., 1993: Histopathological changes in the livers of dab, *Limanda limanda* (L.). J. Fish Dis. 16: 281–296.
- Bucke, D.; Vethaak, A. D.; Lang, T.; Møllergaard, S., 1996: Common diseases and parasites of fish in the North Atlantic: Training guide for identification. ICES Techn. Mar. Environ. Sci. 19, 27 pp.
- Damm, U.; Lang, T.; Dethlefsen, V., 1989: Elektronische Registrierung von Untersuchungsdaten auf See. Inf. Fischw. 36 (3): 136–139.
- Damm, U.; Lang, T.; Rijnsdorp, A. D., 1991: Movements of dab (*Limanda limanda* L.) in the German Bight and Southern Bight: results of German and Dutch tagging experiments in 1988, 1989. ICES Counc. Meet. Pap./E 22: 18 pp.
- Dethlefsen, V., 1990: Ten years fish disease studies of the Institut für Küsten- und Binnenfischerei. Arch. Fischereiwiss. 40: 119–132.

- Dethlefsen, V.; Watermann, B.; Hoppenheit, M., 1987: Diseases of North Sea dab (*Limanda limanda* L.) in relation to biological and chemical parameters. Arch. Fischereiwiss. 37: 107–237.
- Hinton, D. E.; Couch, J.A.; The, S. J.; Coutney, L. A., 1988: Cytological changes during progression of neoplasia in selected fish species. Aquat. Toxicol. 11: 77–112.
- ICES, 1989: Methodology of fish disease surveys. Report of an ICES Sea-going Workshop held on RV U/F 'Argos' 16–23 April 1988. ICES Cooperative Research Report, 166, 33 pp.
- ICES, 1997: Report of the Special Meeting on the use of liver pathology of flatfish for monitoring biological effects of contaminants. ICES CM 1997/F:2, 75 pp.
- Köhler, A., 1990. Identification of contaminant-induced cellular and subcellular lesions in the liver of flounder (*Platichthys flesus* L.) caught at differently polluted estuaries. Aquatic Toxicology 16: 271–294.
- Kranz, H.; Dethlefsen, V., 1990: Liver anomalies in dab *Limanda limanda* from the southern North Sea with special consideration given to neoplastic lesions. Dis. Aquat. Org. 9: 171–185.
- Lang, T.; Dethlefsen, V., 1996: Fish disease monitoring – a valuable tool for pollution assessment? ICES CM 1996/E:17, 18 pp.
- Lang, T.; Møllergaard, S., 1999: The BMB/ICES Sea-Going Workshop 'Fish Diseases and Parasites in the Baltic Sea' – introduction and conclusions. ICES J. Mar. Sci. 56: 129–133.
- Malins, D. C.; McCain, B. B.; Landahl, J. T.; Myers, M. S.; Krahn, M. M.; Brown, D. W.; Chan, S.-L.; Roubal, W. T., 1988: Neoplastic and other diseases in fish in relation to toxic chemicals: an overview. Aquat. Toxicol. 11: 43–67.
- Moore, M. J.; Stegeman, J. J., 1994: Hepatic neoplasms in winter flounder *Pleuronectes americanus* from Boston Harbor, Massachusetts, USA. Dis. Aquat. Org. 20: 33–48.
- Murchelano, R. A.; Wolke, R. E., 1991: Neoplasms and nonneoplastic liver lesions in winter flounder, *Pseudopleuronectes americanus*, from Boston Harbor, Massachusetts. Environ. Health Perspect. 90: 17–26.
- Myers, M. S.; Landahl, J. T.; Krahn, M. M.; McCain, B. B., 1991: Relationships between hepatic neoplasms and related lesions and exposure to toxic chemicals in marine fish from the U.S. West Coast. Environ. Health Perspect. 90: 7–16.
- Myers, M. S.; Stehr, C. M.; Olson, O. P.; Johnson, L. L.; McCain, B. B.; Chan, S.-L.; Varanasi, U., 1994: Relationships between toxicopathic hepatic lesions and exposure to chemical contaminants in English sole (*Pleuronectes vetulus*), starry flounder (*Platichthys stellatus*), and white croaker (*Genyonemus lineatus*) from selected marine sites on the Pacific coast, USA. Environ. Health Perspect. 102: 200–214.
- OSPAR Commission, 2000: Quality Status Report 2000, Region II – Greater North Sea. London: OSPAR Commission, 136 + xiii pp.
- Schiewe, M.H.; Weber, D.D.; Myers, M.S.; Jacques, F.J.; Reichert, W.L.; Krone, C.A.; Malins, D.C.; McCain, B.B.; Chan, S.-L.; Varanasi, U., 1991: Induction of foci of cellular alteration and other hepatic lesions in English sole (*Parophrys vetulus*) exposed to an extract of an urban marine sediment. Can. J. Fish. Aquat. Sci. 48: 1750–1760.
- Vethaak, A.D.; Jol, J.G.; Meijboom, A.; Eggens, M.; ap Rheinallt, T.; Wester, P.W.; van de Zande, T.; Bergman, A.; Dankers, N.; Ariese, F.; Baan, R.A.; Everts, J.M.; Opperhuizen, A.; Marquenie, J.M., 1996: Skin and liver diseases induced in flounder (*Platichthys flesus*) after long-term exposure to contaminated sediments in large-scale mesocosms. Environ. Health Perspect. 104: 1218–1229.
- Vethaak, A. D.; ap Rheinallt, T., 1992: Fish disease as a monitor for marine pollution: the case of the North Sea. Rev. Fish Biol. Fish. 2: 1–32.
- Vethaak, A.D.; Wester, P.W., 1996: Diseases of flounder *Platichthys flesus* in Dutch coastal and estuarine waters, with particular reference to environmental stress factors. II. Liver histopathology. Dis. Aquat. Org. 26: 99–116.

Archive of Fishery and Marine Research

Archiv für Fischerei und Meeresforschung



This journal appears in English with a world wide distribution. Articles may be submitted to any of the Editors or to the Editorial Office:

<http://www.bfa-fish.de/iud/iud-d/veroeff/archive.htm>

Tables of Contents of the last issues

(from Vol. 44) can be seen under:

<http://www.urbanfischer.de/journals/archfish/content/fishery01.htm>.

Forthcoming article titles are listed under:

<http://www.bfa-fish.de/iud/iud-d/veroeff/forthpub.htm>.