

Risikobewertung unter Berücksichtigung der Besonderheiten des Kindesalters

Klaus Abraham

Abteilung für Lebensmittelsicherheit

Risikobewertung unter Berücksichtigung der Besonderheiten des Kindesalters

Problem bei der Risikobewertung einzelner Substanzen:

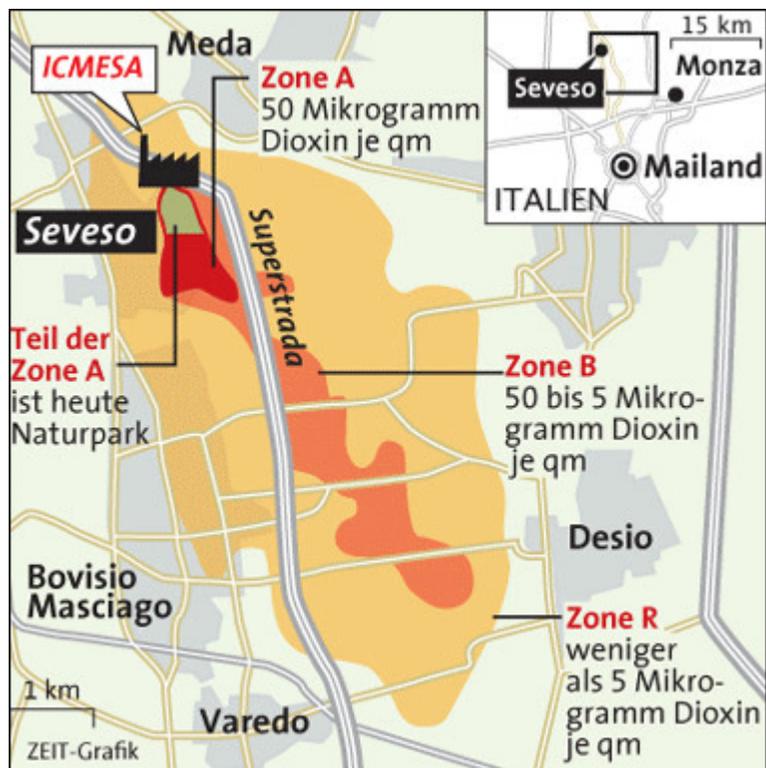
- möglicher stärkerer adverser Effekt bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen
- möglicherweise eigenständige Effekte, die nur bei Kindern auftreten

Wie kann es dazu kommen?

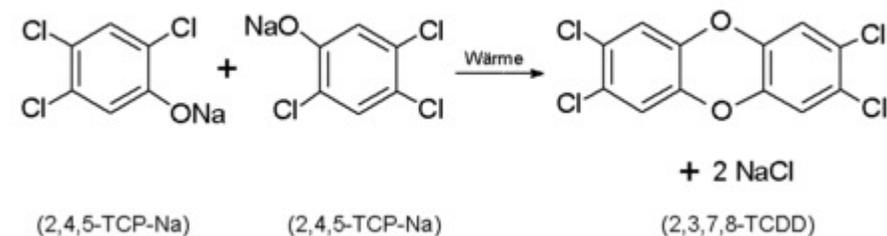
Beispiele

Sicherheits-Faktoren zum adäquaten Schutz von Kindern

Seveso 1976



10. Juli: Unfall in der chemischen Fabrik ICMESA, Freisetzung von TCDD über mehrere Stunden.



nach zwei Wochen: Zone A evakuiert, nachdem Tiere verendet waren und Kinder erste Zeichen einer Hautentzündung zeigten

187 Fälle von Chlorakne 88% Kinder
am schwersten betroffen (Schweregrad III und IV): 19 Kinder aus der Zone A

Warum waren Kinder stärker betroffen als Erwachsene?

Exposition

Kinder könnten eine höhere Dioxin-Dosis aufgenommen haben (Spielen im Freien, Bodenkontakt, Gemüse-Verzehr)

Kinetik (Pharmakokinetik, Toxikokinetik)

Kinder könnten Dioxin schlechter abbauen und deshalb eine höhere Konzentration im Körper erreichen

Dynamik (Pharmakodynamik, Toxikodynamik)

die Haut von Kindern könnte auf Dioxin empfindlicher reagieren als die von Erwachsenen

Exposition

externe
Dosis



interne
Dosis



zelluläre
Dosis

Kinetik



Dynamik

Pathologie

Gewebe-
reaktion

molekulare
Reaktion



Verhalten Hand-Mund-Aktivitäten, Spielen am Boden
Physiologie Atemrate ↑, körperliche Aktivität ↑
Ernährung (quantitativ und qualitativ)

eventuell höhere Aufnahme-Dosis

Resorption eventuell erhöht
Verteilung rel. Organgrößen, Blutfluss ↑, Blut-Hirn-Schranke ↓
Metabolisierung rel. große Leber, Stoffwechselaktivität ↓ ↑
Ausscheidung Nierenfunktion ↓ kurz nach Geburt

eventuell höhere Konzentration am Zielorgan

Quant. Unterschiede meistens wenig drüber bekannt
Qualitativ anders Störung der Entwicklung: Gehirn, Immunsystem,
Hormonsystem, Wachstum, Sexualentwicklung

eventuell stärkerer oder anderer Effekt am Zielorgan

Verhalten
Physiologie

eventuell höhere Aufnahme-Dosis

Resorption
Verteilung
Metabolisierung
Ausscheidung

eventuell höhere Konzentration am Zielorgan

Quant. Unterschiede
Qualitativ anders

eventuell stärkerer oder anderer Effekt am Zielorgan

Problem:

viele Faktoren gleichzeitig

oft: fehlende Daten

abhängig vom Alter

Beispiel:

akute luftgetragene Exposition nach Freisetzung von flüchtigen organischen Substanzen bei einem Unfall

Exposition

Atemluft

Kinetik

Inhalation

Verteilung über Blutbahn → Organe

Metabolisierung/Exhalation

Physiologisch basierte
Modellierung der
(Pharmako-)Kinetik
(PBPK):

erlaubt gleichzeitige
Berücksichtigung
zahlreicher Faktoren

altersabhängige Daten:

Atemraten

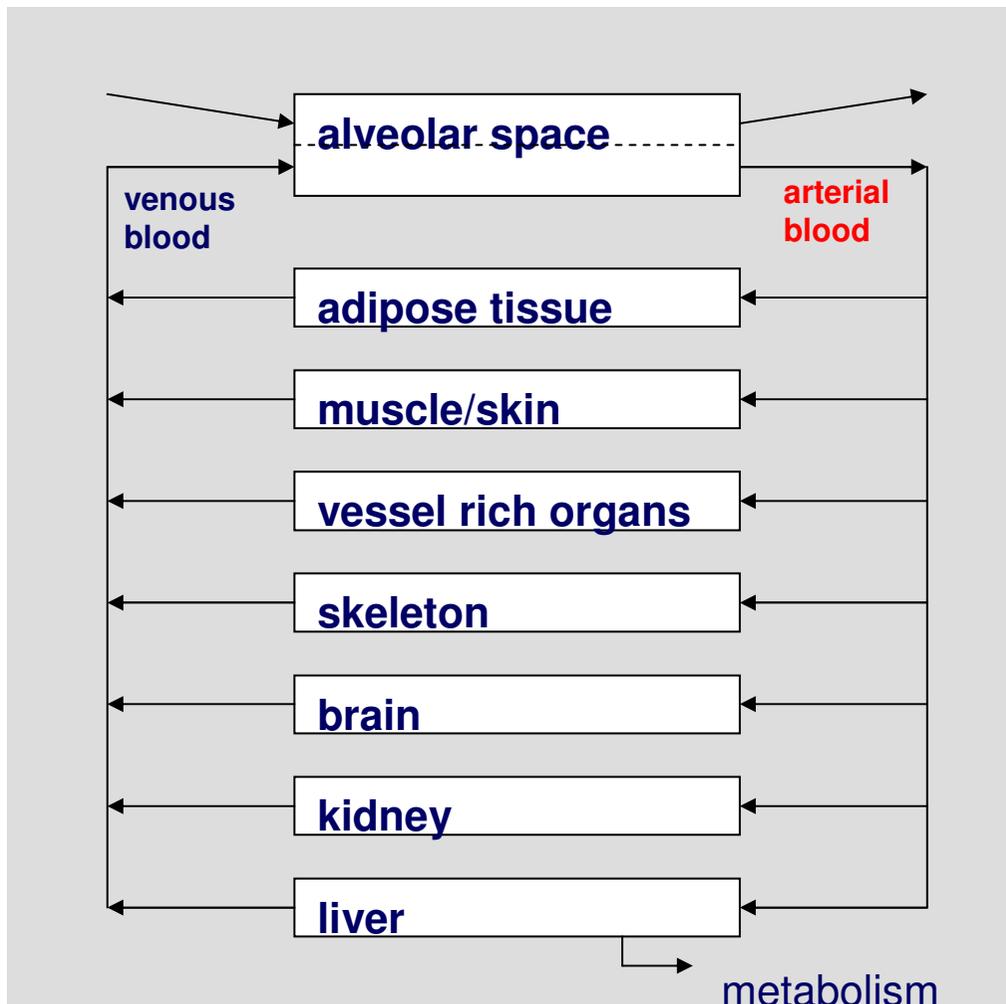
Organgrößen,

Blutflussraten

Verteilungskoeffizienten

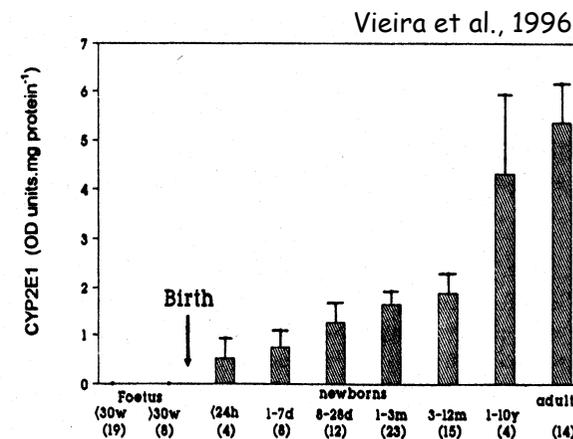
Metabolisierungskonstanten

Beispiel: akute luftgetragene Exposition nach Freisetzung von Styrol bei einem Unfall: PBPK-Modellierung



Annahmen für den Metabolismus von CYP2E1 in der Leber:

Neugeborenes: 14%
 1-jähriges Kind: 50%
 im Vergleich zu älteren Kindern und Erwachsenen (100%)

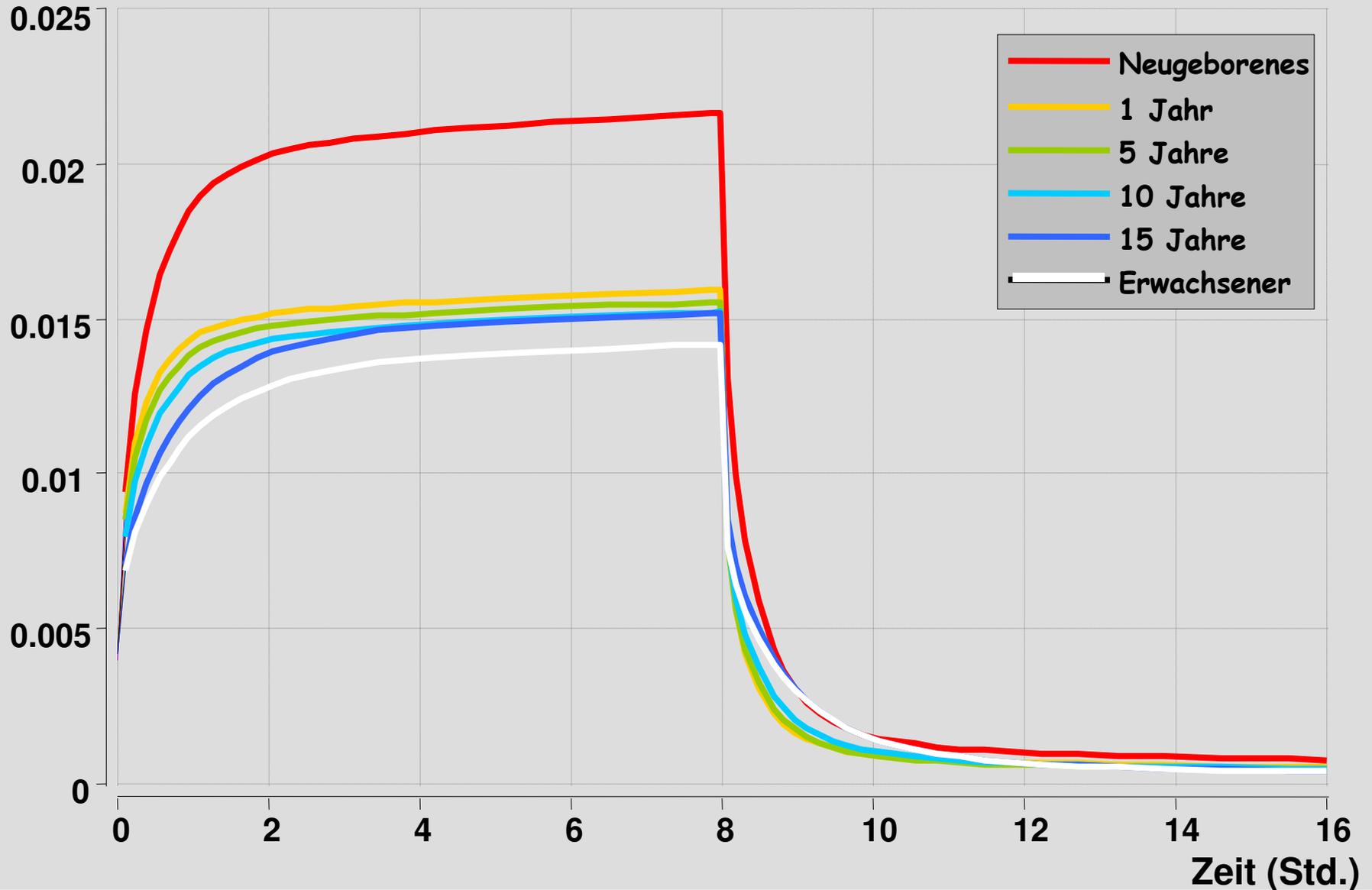


Beispiel:

akute luftgetragene Exposition nach Freisetzung von Styrol bei einem Unfall: Modellierung

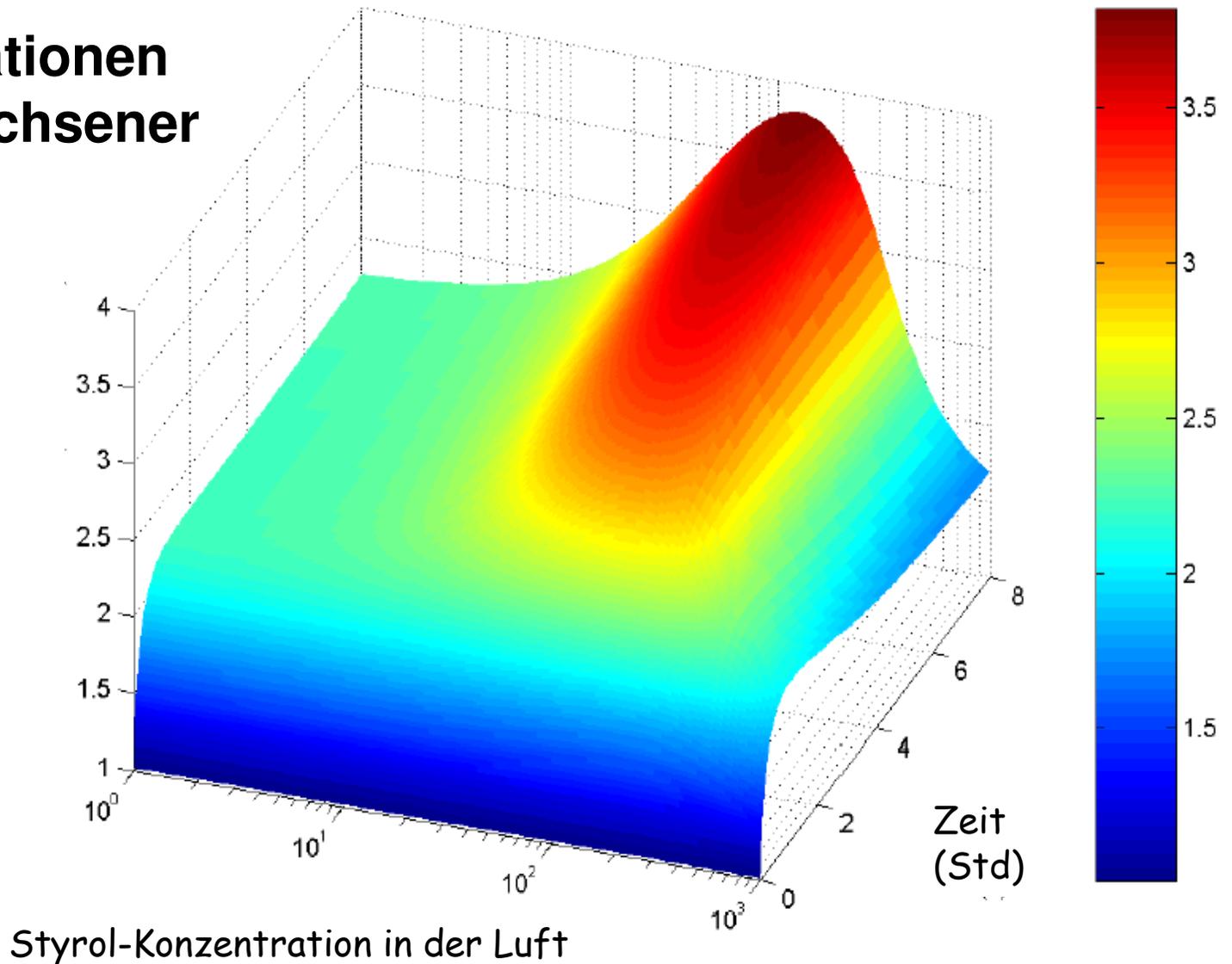
Konzentration in der Luft: 1 ppm

arterielle Konzentrationen (mg/L)



Beispiel: akute luftgetragene Exposition nach Freisetzung von Styrol bei einem Unfall: Modellierung

Verhältnis der arteriellen Konzentrationen
Neugeborenes:Erwachsener



Beispiel: anorganisches Blei

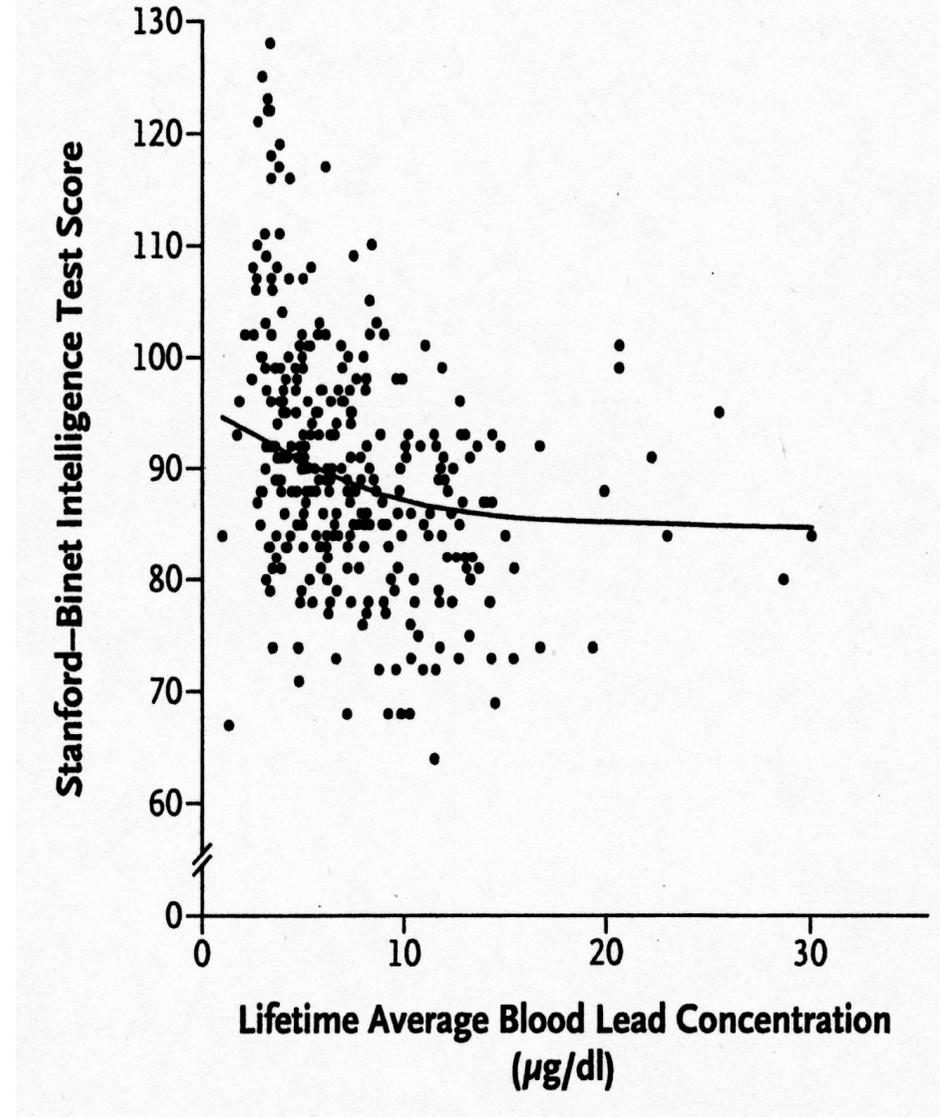


Exposition ev. erhöht

Kinetik erhöhte Resorptionsraten
bei Kleinkindern gegenüber Erwachsenen

Dynamik

Beispiel: anorganisches Blei



Canfield et al. 2003

Exposition ev. erhöht

Kinetik erhöhte Resorptionsraten
bei Kleinkindern gegenüber Erwachsenen

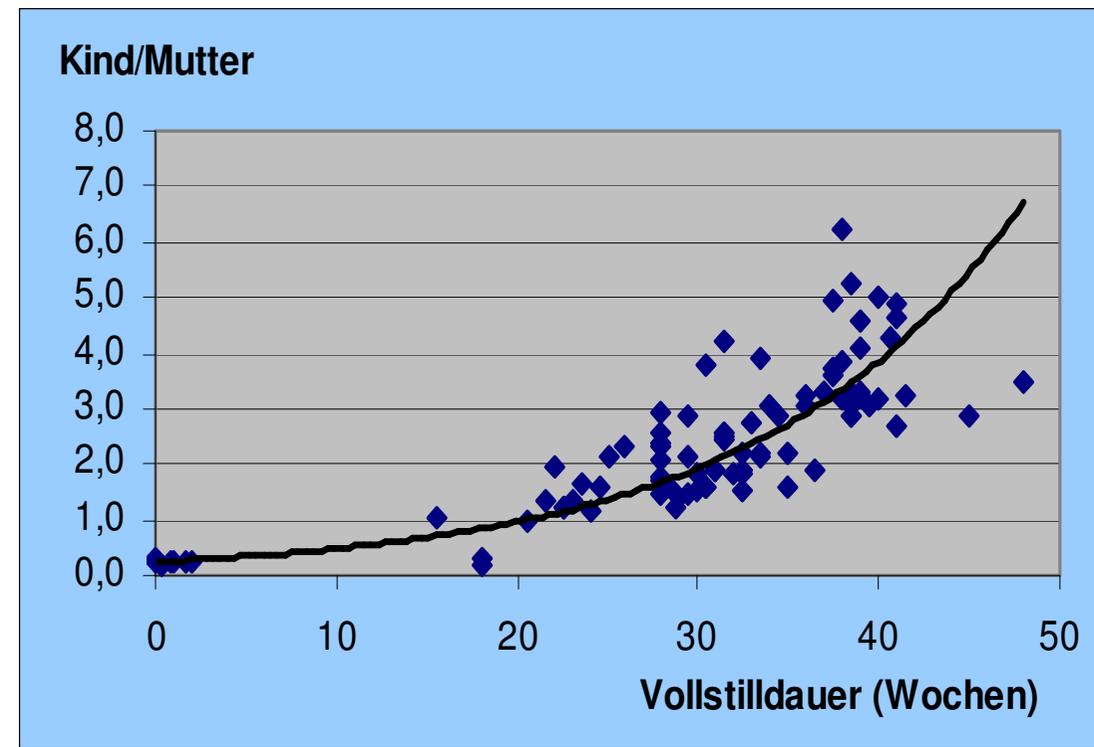
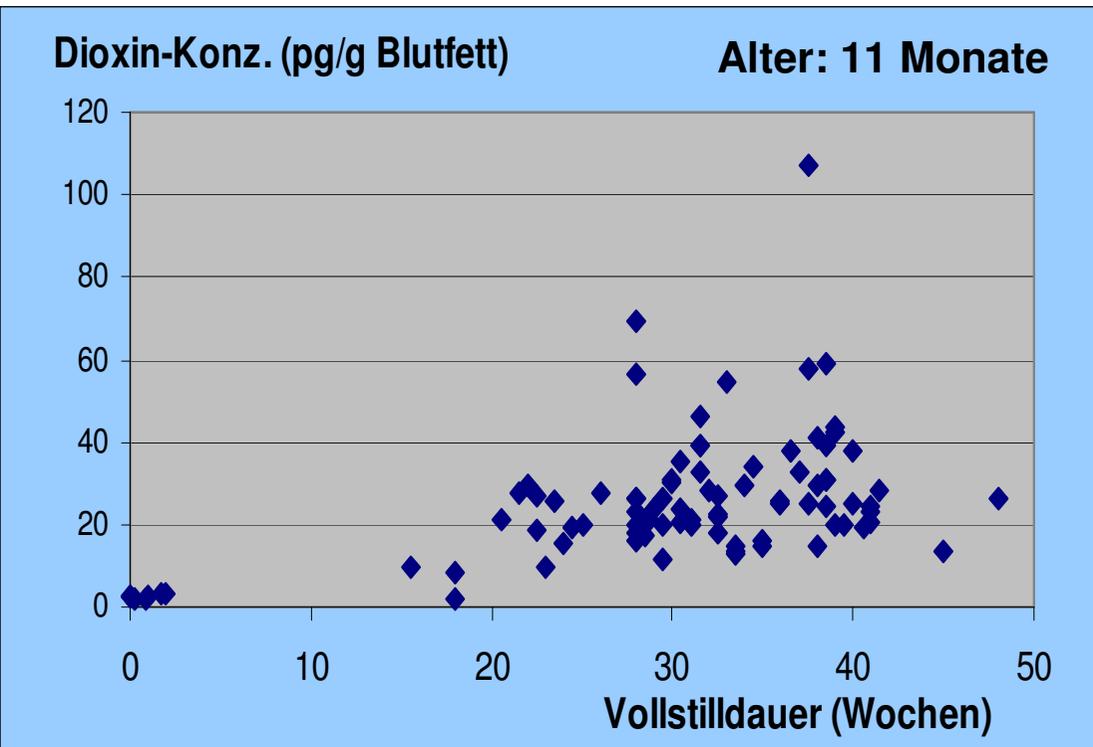
Dynamik höhere Empfindlichkeit: Störung der Hämoglobin-Synthese
entwicklungsneurologische Effekte

Beispiel:

Exposition gegenüber unerwünschten Substanzen in der **Muttermilch:**



Dioxine u.a. langlebige Organohalogenverbindungen



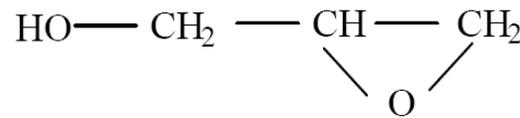
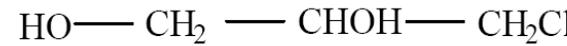
Problem: lange Halbwertszeit

Jedoch: bisher kein Anhalt für adverse Effekte bei lang gestillten Kindern
zahlreiche Vorteile des Stillens belegt

Beispiel: Exposition gegenüber unerwünschten Substanzen in der **Säuglingsmilchnahrung:**



3-MCPD*-Fettsäureester
Glycidol-Fettsäureester



Problem: pflanzliche Fette

Exposition:

Erwachsene	ca. 0,3 g/kg KG täglich (75. Perzentile)
nicht-gestillte Säuglinge	bis zu 6 g/kg KG täglich

enthalten 3-MCDP- und Glycidol-Fettsäureester (je ca. 1 mg/kg) durch die Hitze-Behandlung bei der Raffination der Fette

Glycidol: als wahrscheinliches Humankarzinogen eingestuft
derzeit ungeklärt: Bioverfügbarkeit Glycidol-Fettsäureester

* 3-Monochlorpropandiol

Hohe Zellteilungsrate während des Wachstums kann zum vermehrten Auftreten von Mutationen und zu klonaler Expansion von Zellen mit Mutationen führen.

zudem: Teile des Immunsystems sind noch nicht voll entwickelt

Empfehlung in einem US-EPA-Draft Dokument (2003) nach Auswertung tierexperimenteller Studien:

bei genotoxischem Mechanismus zusätzlicher Sicherheits-Faktor von
10 für Kinder im Alter von 0 - 2 Jahren
3 für Kinder im Alter von 2 -15 Jahren

Risikobewertung

Berücksichtigung der Besonderheiten des Kindesalters



Schlussfolgerungen

Je jünger das Kind ist, desto stärker kann die Empfindlichkeit gegenüber Erwachsenen erhöht sein. Kinder können aber auch unempfindlicher als Erwachsene sein.

Grundsätzlich sollte bei jeder Einzelsubstanz geprüft werden, in wie weit die Faktoren Exposition, Kinetik und Dynamik zu stärkeren Wirkungen bei Kindern führen können.

Oft scheitert dies jedoch an fehlenden Daten; das gilt jedoch nicht nur für Kinder, sondern auch für andere im Einzelfall möglicherweise empfindliche Gruppen in der Bevölkerung.

Dies wird in der Risikobewertung oft durch die Anwendung eines Sicherheitsfaktors von 10 berücksichtigt. Dieser Faktor ist geeignet, in den allermeisten Fällen die Sicherheit von Kindern ausreichend zu gewährleisten.

Dies gilt für jedoch nicht für Effekte, die nur bei Kindern auftreten: hier muss eine eigenständige Bewertung erstellt werden

Warum waren Kinder stärker betroffen als Erwachsene?

Exposition

viele Kinder haben damals tatsächlich eine deutlich höhere Dioxin-Dosis aufgenommen (Blutanalysen 1990er Jahre).

Kinetik

Kinder haben das Dioxin (TCDD) über Jahre deutlich schneller als Erwachsene abgebaut.

Dynamik

möglicherweise ist die Haut von Kindern empfindlicher für Chlorakne

DANKE FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT

Klaus Abraham

Bundesinstitut für Risikobewertung

Thielallee 88-92 • D-14195 Berlin

Tel. 0 30 - 84 12 - 0 • Fax 0 30 - 84 12 – 37 63

bfr@bfr.bund.de • www.bfr.bund.de