

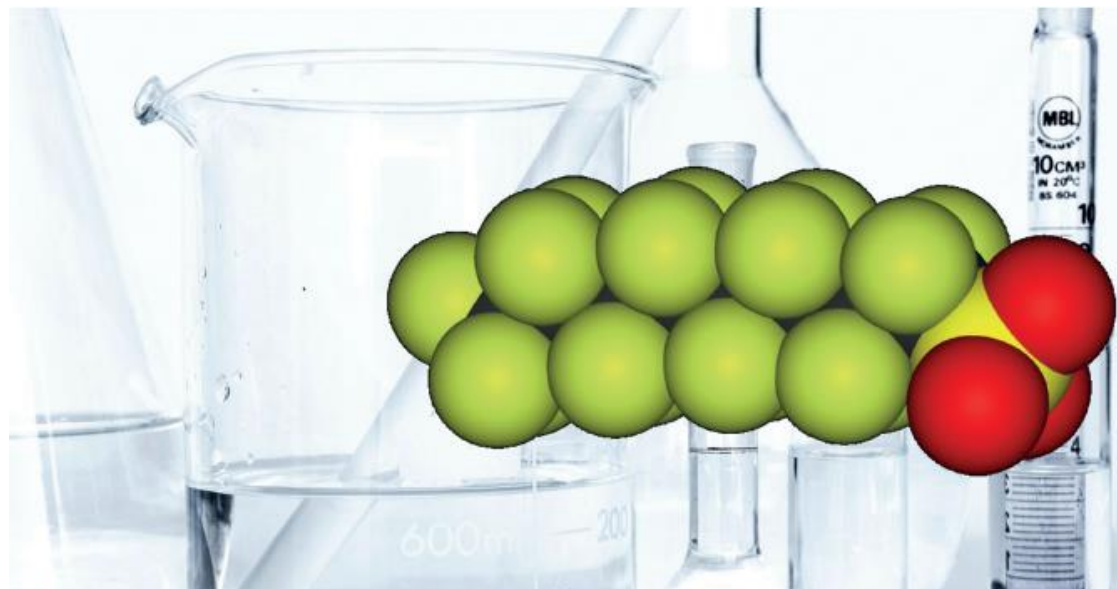
Per- und Polyfluorierte Alkylsubstanzen (PFAS)

Verknüpfung tierexperimenteller Studien und mathematischer Modellierung zum Verständnis der Toxikokinetik von PFAS

Abt. 8: Sicherheit in der Nahrungskette

Dr. Janine Kowalczyk

Dr. Jorge Numata



Pressethemen seit 2006

DIE WELT

zur Startseite machen

12.07.13 | Gift im Badesee

Blutuntersuchungen in Mittelbaden Gift-Skandal: Land reagiert

Von fal 23. März 2017 - 17:25 Uhr

Erstmals soll das Blut der Menschen in der belasteten Region auf PFC-Stoffe hin untersucht werden. Bei privaten Kontrollen waren teils stark erhöhte Werte festgestellt worden.

Rastatt - Rund 470 Hektar Ackerfläche und auch teilweise das Trinkwasser sind in der Gegend um Rastatt und Baden-Baden mit per- und polyfluorierten Chemikalien (PFC) verunreinigt. Jetzt hat der Gesundheitsminister Manne Lucha (Grüne) veranlasst, dass erstmals das Blut betroffener Menschen auf eine erhöhte Belastung hin untersucht werden soll. Die Bürgerinitiative „Sauberes Trinkwasser für Kuppenheim“ hatte darauf schon seit zwei Jahren gedrungen. Deren Mitglieder hatten in einer privaten Blutkontrolle erhöhte Werte festgestellt. „Diese Entscheidung ist ein sehr großer Erfolg“, sagte Andreas Adam von der Bürgerinitiative.



In Mittelbaden sind 470 Hektar Boden mit PFC verunreinigt. Foto: dpa

Outd

Stuttgarter Nachrichten, 23. März 2017

von Jahel meike



Outdoor-Jacken sollen vor Regen und Kälte schützen. Gleichzeitig können sie aber auch schädlich sein - allerdings nicht beim Tragen.

WDR.de

PFT im Lö Grundwa

Im Düsseldorf krebsverdächt gemessene Kc Trinkwasser, te (08.07.2013) r

Äcker mit Giftmüll gedüngt

Welt am Sonntag (WamS), 22.10.2006 von David SCHRAVEN

Der Skandal um den krebserregenden Stoff PFT in Nordrhein-Westfalens Trinkwasser weitet sich aus. Nach in im Kreis Soest und im Hochsauerlandkreis (HSK) mehr als 54 000 elasteten PFT-Chargen vermischt und auf über 800 Feldern verklappt en-Ladungen. Die Behörden untersuchen, welche Flächen von dem als Suched, dass die Felder saniert werden müssen.

Suche

dkreis war das PFT in die Ruhr gelangt und von dort aus in das gen Orten wurden die Grenzwerte weit überschritten. In Arnsberg gab es ugsscheine. Zuletzt wurde eine Trinkwasserversorgungsanlage in . Fische aus der Ruhr sind nach Auskunft des Bundesinstitutes für er nicht "uneingeschränkt" zum Verzehr geeignet.

Kreis Soest, Alfons Matuszczyk, der "Welt m Sonntag" bestätigte, sind in nen Jahren rund 46 000 Tonnen "Nassmaterial" auf Felder ausgebracht FT verunreinigt gewesen. Bei dem Material handelt es sich um orchen mit den Bezeichnungen "Terraform" oder "Terratop". Insgesamt kelt.

bestanden teilweise aus Hochofenschlacke, Filterstaub, Kalkschlamm, zusammengerührt. Die Lieferfirma soll das unverträgliche Gemisch als "Bodenhilfsstoff" ausgegeben haben. ises, gab an, in seinem Kreis seien etwa 8 400 Tonnen "Terraform" oder in auf einem einzigen Zehn-Hektar-Feld sei dabei die Menge von rund ei den Flächen handele es sich vor allem um Äcker für Futterpflanzen wie

berborn gegen den Geschäftsführer der GW Umwelt, Ralf W., wegen des r-Jährige wurde wegen Verdunklungsgefahr in Haft genommen. Bei einer de Person" zu überreden, mit einem Rollkoffer voller Geschäftsunterlagen up.

ht unterhalten, in dem Klärschlamm und Bioabfälle hin und her Duzend Firmen im hiesigen Bereich und im thüringischen Bleicherode." inde PFT sei von fast 20 Firmen aus Belgien, den Niederlanden und dem

Welt am Sonntag, 22. Oktober 2006

DIE WELT

zur Startseite machen

Abo Shop TV-Program

Home Politik Wirtschaft Geld Sport Wissen Panorama Kultur Reise Motor R

IN DEN NACHRICHTEN: Svrien-Krise | Apple | Thomas Bach | WM-Qualifikation

VERSEUCHTES TRINKWASSER

26.03.2018

Fast tausend Freiwillige aus Raum Altötting bei Bluttest



Haben Bürger im Kreis Altötting überdurchschnittlich viele, möglicherweise krebserregende Chemikalien aufgenommen?

Bild: Bernhard Weizenegger (Archiv)

Fast tausend Menschen aus dem Raum Altötting haben nach dem Fund einer womöglich krebserregenden Chemikalie im Trinkwasser an freiwilligen Bluttests teilgenommen.

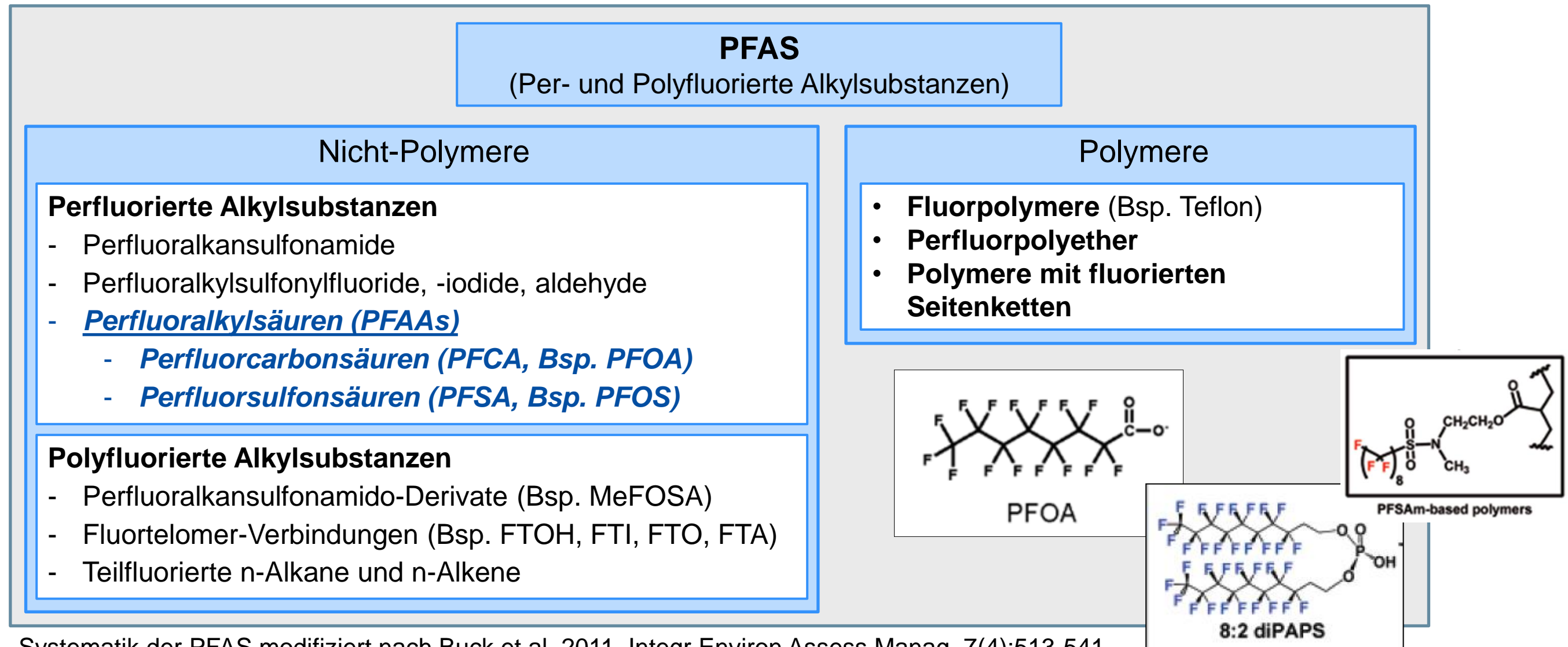


Augsburger Allgemeine, 26. März 2018

Per- und Polyfluorierte Alkylsubstanzen (PFAS) - Systematik

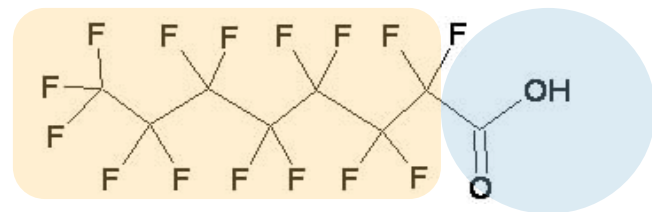
In der Presse/Allg. Sprachgebrauch häufig bezeichnet als PFT oder PFC

PFAS: Kohlenstoffketten verschiedener Längen, bei denen die Wasserstoffatome teilweise (polyfluoriert) oder vollständig (perfluoriert) durch Fluoratome substituiert sind.
➔ mehr als 3000 Einzelverbindungen (Wang et al. 2017)



Systematik der PFAS modifiziert nach Buck et al. 2011. Integr Environ Assess Manag. 7(4):513-541

Per- und Polyfluorierte Alkylsubstanzen (PFAS) - Eigenschaften



hydrophob

hydrophil

- wasser-, schmutz- und fettabweisend
- geringer Reibungswiderstand, hohe Oberflächenaktivität
- biologische, chemische und thermische Stabilität
- Bindung an fett- und proteinreichen Geweben
→ Verteilung über Plasmaproteine
- Bioakkumulation → lange Halbwertszeiten
(PFOS beim Menschen 4-5 Jahre)
- Biomagnifikation
- Ferntransport über Luft und Wasser

Anwendung von PFOA and PFOS (+ Derivate)

- Emulgator bei der Herstellung von Fluorpolymeren (PTFE "Teflon")
- Schaumbasierte Feuerlöschschäume
- Konsum- und Industrieprodukte:
 - Papierveredlung (Lebensmittelverpackungen),
 - Oberflächenmodifikation (Leder, Textilien, Polstermöbel...),
 - Kosmetikprodukte,
 - Elektronische Produkte (Bildschirmbeschichtung)
- Spezialchemie
 - Pharmazeutika,
 - Galvanik,
 - Fotografie,
 - Biozide,
 - Pflanzenschutzmittel



NRDC.org

Die am besten toxikologisch charakterisierten PFAS: PFOS und PFOA

- **geringe akute Toxizität**

PFOA LD ₅₀	430 – 680 mg/kg KGW
PFOS LD ₅₀	251 mg/kg KGW

- Subchronische/chronische Toxizität

- ⇒ **Leber gilt als Hauptzielorgan**

- PFOA NOAEL 0,06 mg/kg KGW und Tag

- PFOS NOAEL 0,03 mg/kg KGW und Tag

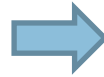
- Nicht genotoxisch, aber kanzerogen
- Adverse Effekte bei wiederholten Gaben bei verschiedenen Versuchstierspezies:
 - Leber (hepatozelluläre Hypertrophie, Vakuolisierung)
 - Schilddrüse
 - Veränderungen im Blutlipidspiegel
- Immuntoxische Effekte (verminderte Wirksamkeit von Impfungen aus epidemiologischen Studien)
- Reproduktionstoxische Effekte: verminderte Anzahl lebensfähiger Nachkommen bei Ratten

Toxikologische Grenzwerte

Vorläufige Werte für die duldbare tägliche Aufnahme
Tolerable Daily Intake (TDI)

EFSA (2008)¹

- PFOA: 1,5 µg/kg Körpergewicht und Tag
- PFOS: 0,15 µg/kg Körpergewicht und Tag



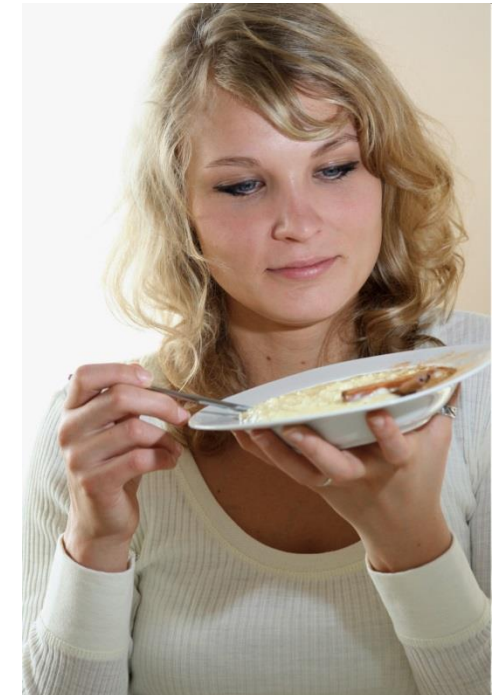
in Revision: Draft Scientific opinion on the health risks related to the presence of PFOA and PFOS in food (EFSA-Q-2015-00526)

Trinkwasserkommission 2006²

- Summe aus PFOA, PFOS und strukturverwandte Verbindungen: 0,1 µg/kg Körpergewicht und Tag

Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes³

- HBM-I-Wert PFOA: 2 ng/ml Blutplasma
 PFOS: 5 ng/ml Blutplasma



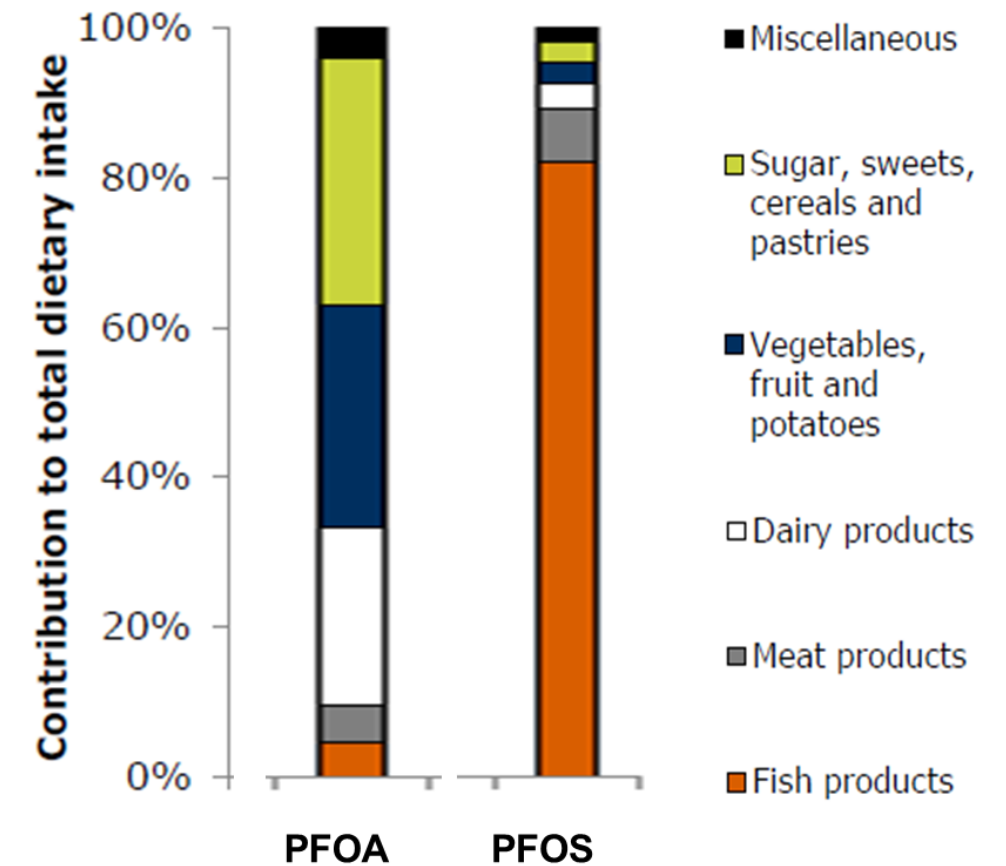
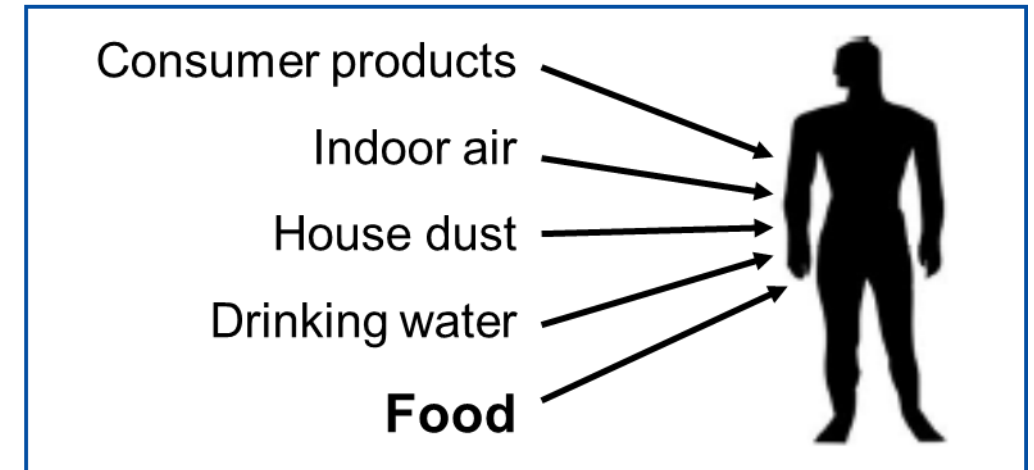
¹ Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food chain on Perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA) and their salts. EFSA Journal (2008) 653, 1-131

² Trinkwasserkommission des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) beim Umweltbundesamt (2006) Stellungnahme vom 21.06.2006, überarbeitet am 13.07.2006

³ Bundesgesundheitsbl 2016 · 59:1362–1363. DOI 10.1007/s00103-016-2434-4

Exposition des Verbrauchers

- PFOA und PFOS hauptsächlich über Nahrung (92-95 % an der Gesamtexposition)
- Verzehr von Fisch und Fleisch macht mehr als 80% der Aufnahme von PFOS und längerkettigen PFAA (>C8) aus
- Die alimentäre Exposition gegenüber PFOA erfolgt sowohl durch den Verzehr von pflanzlichen (~50%) als auch tierischen Lebensmittel (~30%)



Vestergren et al. 2012. Environ Int. 49, 120-127

PFAS-Forschung in der Abt. „Sicherheit in der Nahrungskette“ des BfR

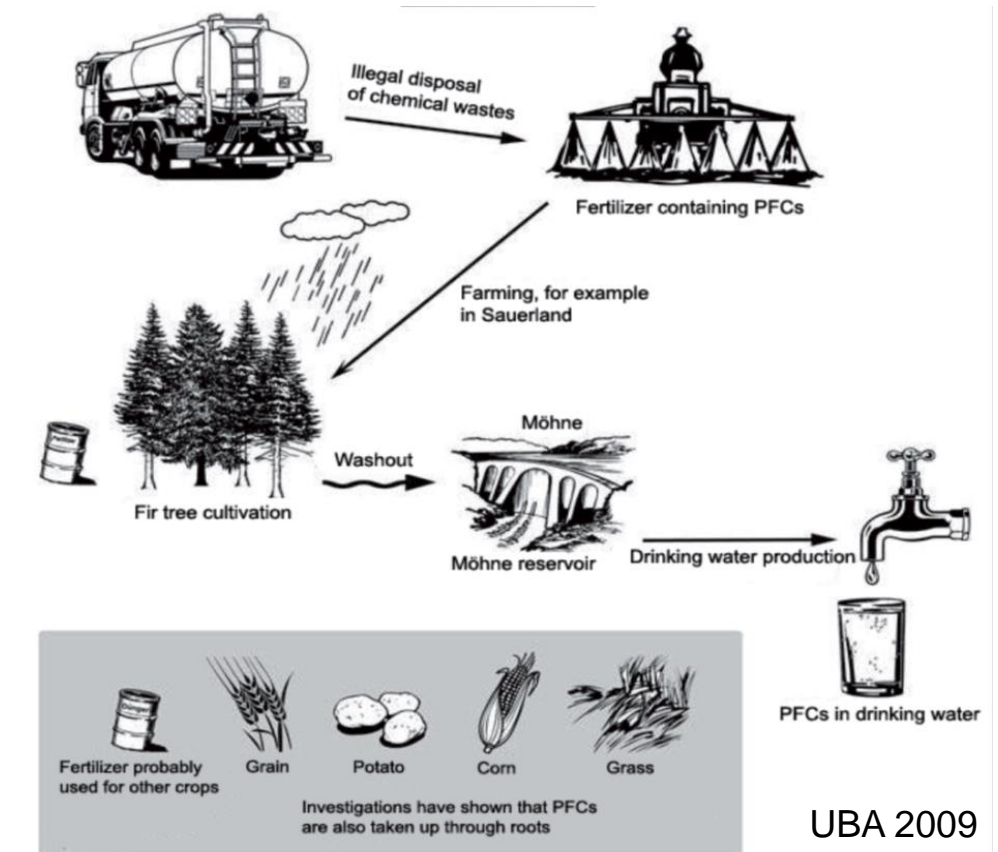
Hintergrund und Zielsetzung

PFAS-Umweltskandal im Hochsauerlandkreis (NRW) 2006

- Unzureichende Daten zur Toxikokinetik von PFAA
- Unzureichende Daten für eine Risikobewertung gesundheitlicher Risiken

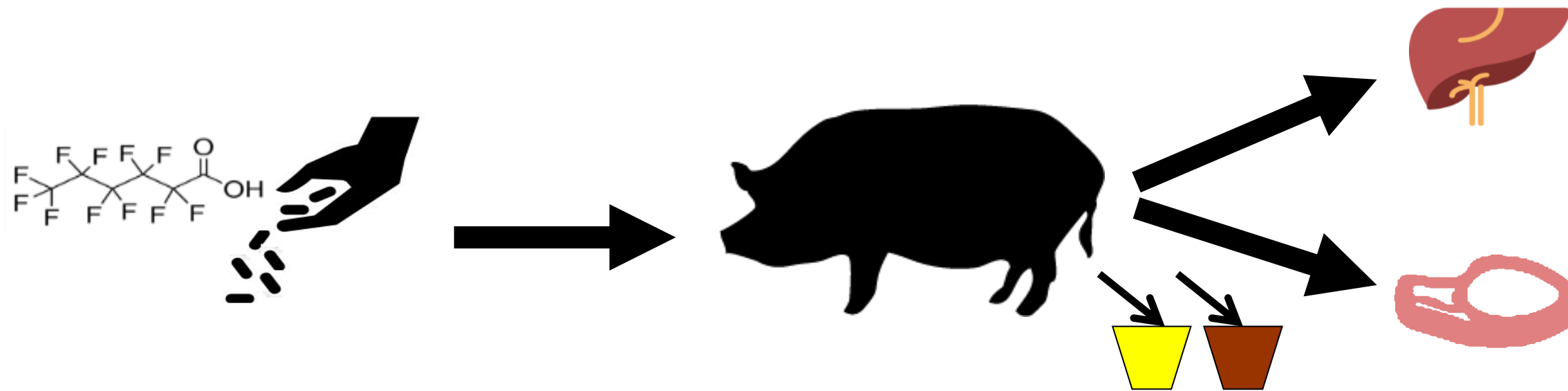
➔ Deshalb: Durchführung von Transferversuchen an landwirtschaftlichen Nutztieren am BfR

- Erkenntnisse zum Aufnahme-, Verteilungs- und Ausscheidungsverhalten von PFAA in verschiedenen landwirtschaftlichen Nutztieren
- Entwicklung von Expositionsszenarien für die Aufnahme von PFAA über Futter- und Lebensmitteln



UBA 2009

Transferversuche von (unerwünschten) Substanzen aus den Futtermitteln in Lebensmittel



Im Transferversuch an lebensmittelliefernden Tieren wird eine Substanz / Substanzgemisch definierter Menge über einen definierten Zeitraum verabreicht (über Futtermittel, Tränkwasser, als Bolus, i.V., usw.)

Versuchsziele:

- Quantifizierung der Menge einer Substanz, die in Gewebe oder Flüssigkeiten (Fleisch/Milch/Eier) sowie Ausscheidungen übergeht.
- Einsicht in (dynamische) Mechanismen bzgl. der Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung (=Toxikokinetik).

PFAS-Forschung in der Abt. „Sicherheit in der Nahrungskette“ des BfR an lebensmittel-liefernden Tieren

2008 Pilotversuch an Milchschaafen (Ostfries. MS)



2009 Transferversuch an Milchkühen (Dt. Holstein)



2010 Transferversuch an Mastschweinen (Dt. Landrasse)

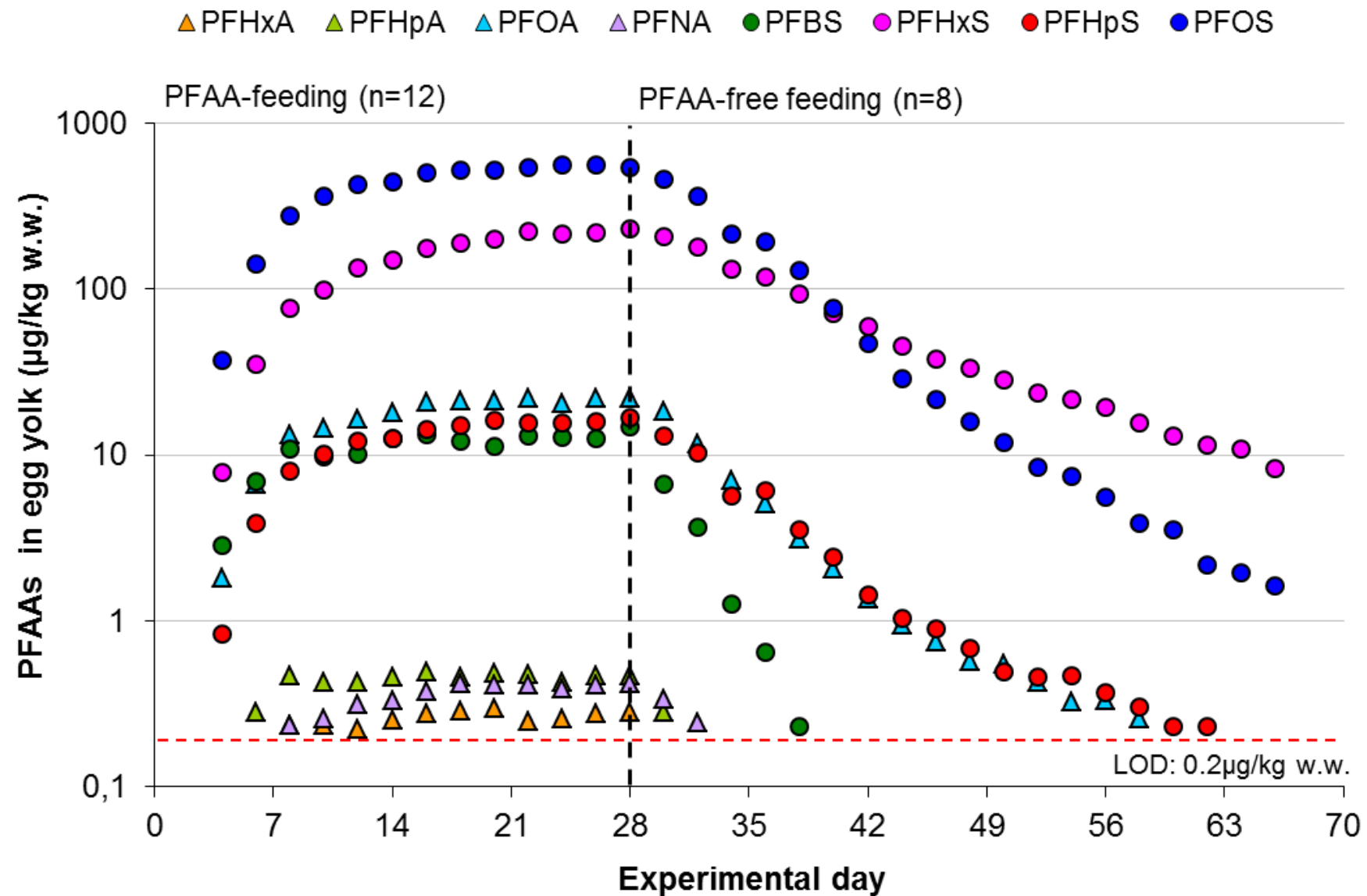


2011 Transferversuch an Legehennen (Lohmann braun)



Transferversuche an landwirtschaftlichen Nutztieren

Ergebnisse

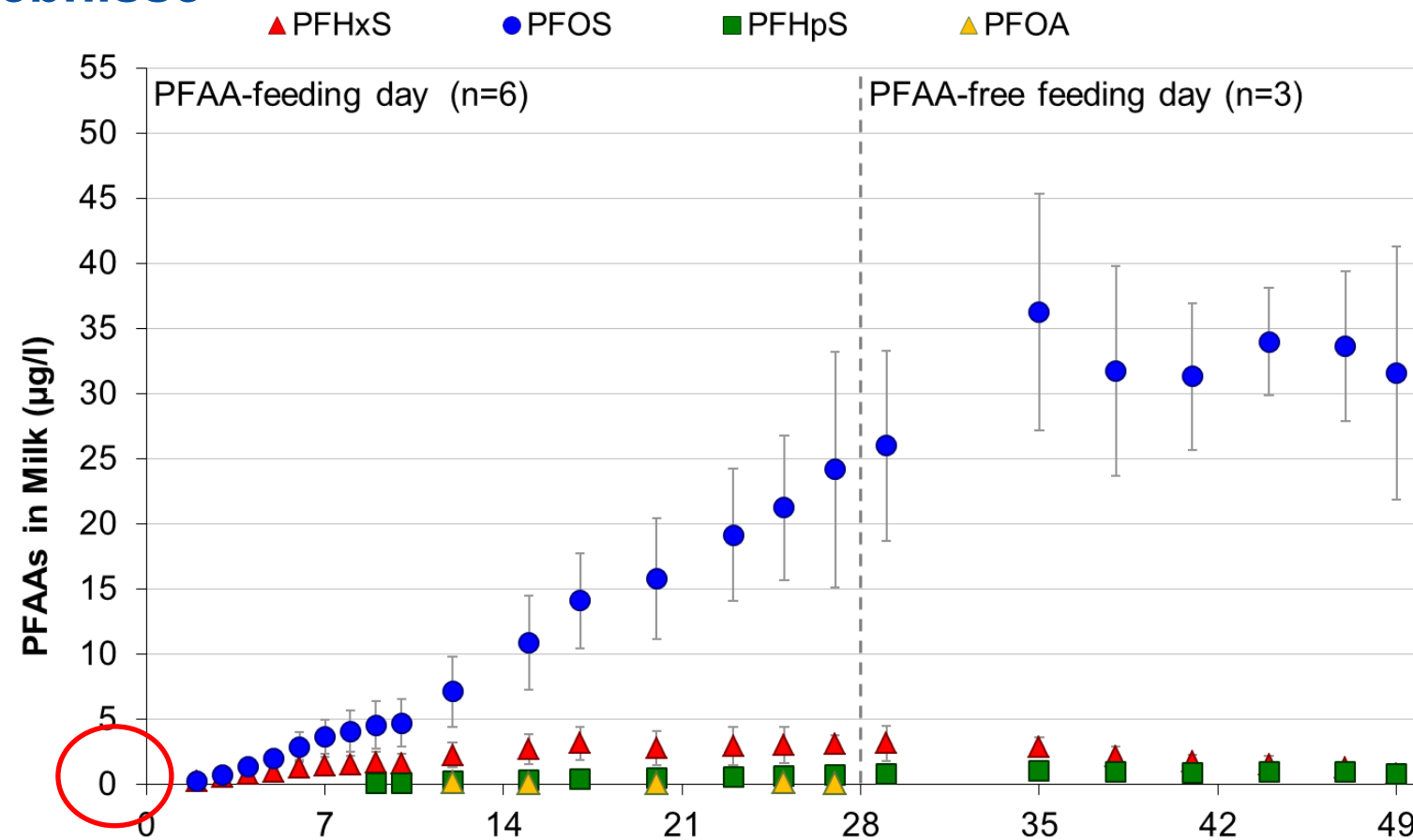


- Schneller Transfer aus dem Futter in das Ei
- 99% der PFAAs im Eigelb detektiert
- PFAA-Gehalte:
PFOS > PFHxS >> PFOA und PFBS

5th International Workshop on Per- and Polyfluorinated Alkyl Substances – PFAS. October 27-29, 2013 Helsingor/Copenhagen, Denmark

Transferversuche an landwirtschaftlichen Nutztieren

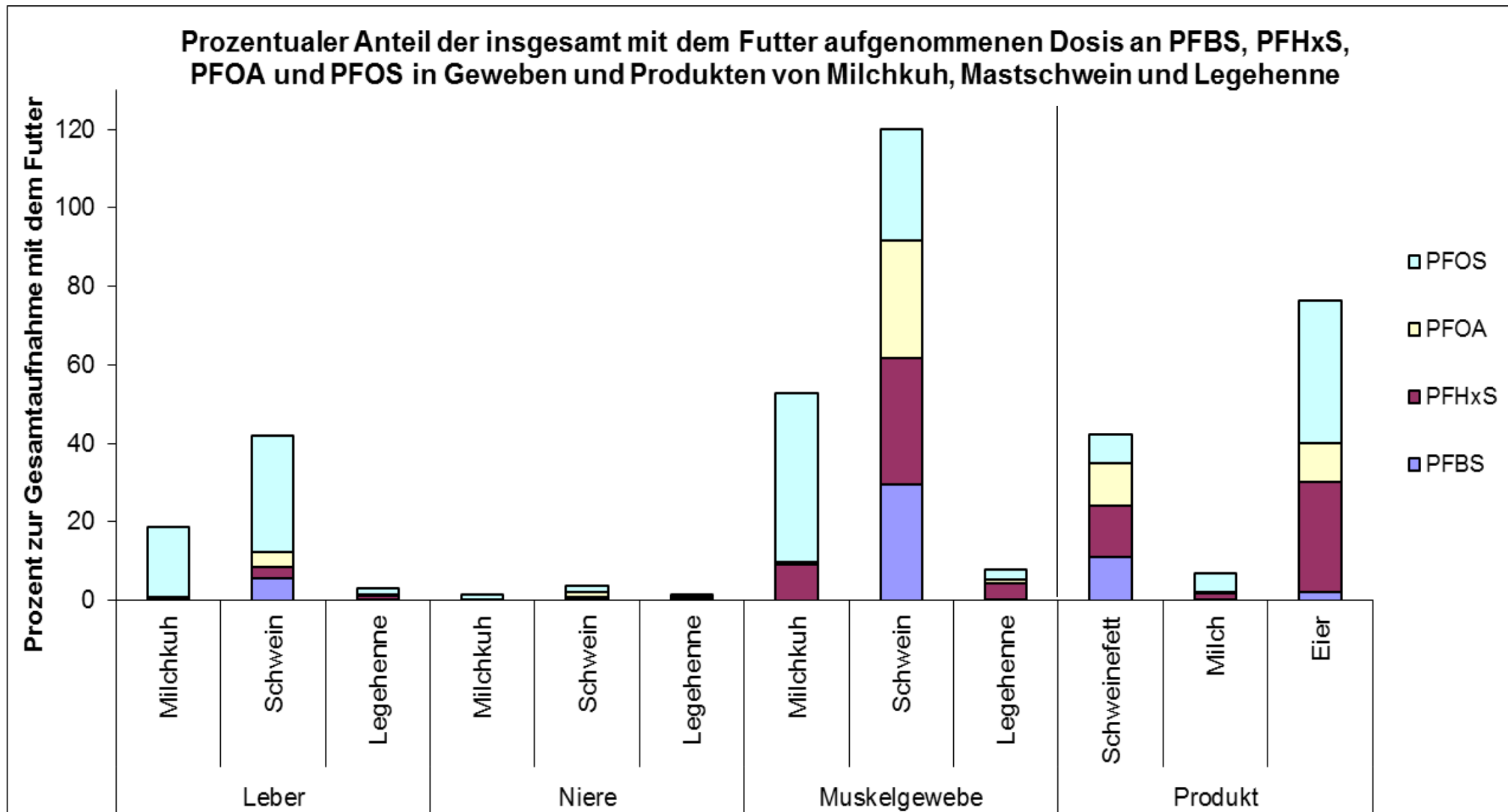
Ergebnisse



- **Langanhaltende PFOS-Ausscheidung mit der Milch nach Absetzen des kontaminierten Futters!**
- Ausscheidung von PFBS, PFHxA, PFHpA (\leq NG) und PFOA ($0,1 \pm 0,018 \mu\text{g/l}$) vernachlässigbar

Transferversuche an landwirtschaftlichen Nutztieren

Ergebnisse

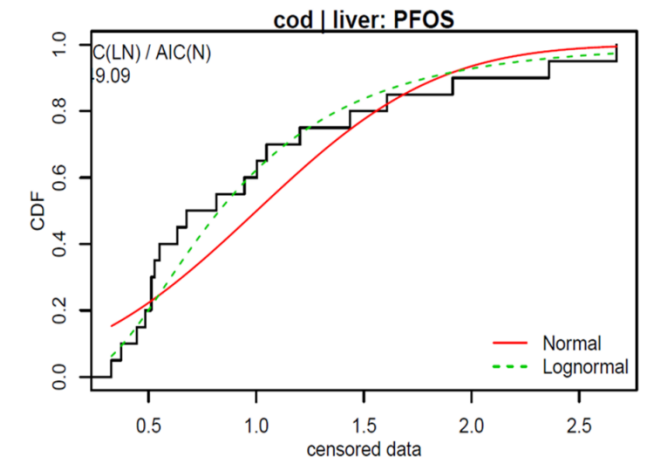


UMID 4, 2013

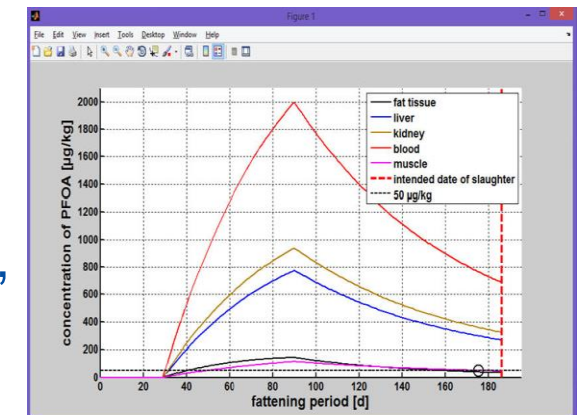
Was ist das Neue? Toxikokinetische Modellierung als Erweiterung von Tierversuchen dank numerischer Computersimulationen



- Mithilfe mathematischer Modelle können begrenzt aussagefähige Versuchsdaten verallgemeinert und extrapoliert werden.
- Ein Modell kann aus komplexen Datensätzen Muster erkennen und mathematisch erfassen, auch dann wenn
 - die Tiere wachsen bzw. Gewicht zunehmen/verlieren.
 - die betrachtete Periode kürzer ist, als die Toxikokinetik der Substanzen (kein steady-state).
 - die Exposition des Tieres gegenüber der Substanz innerhalb eines bestimmten Zeitraumes variiert (z.B. variable Futtermenge oder Substanzkonzentration im Futter).
- Es ermöglicht Szenarien durchzuspielen, die im Experiment nicht vorkamen.



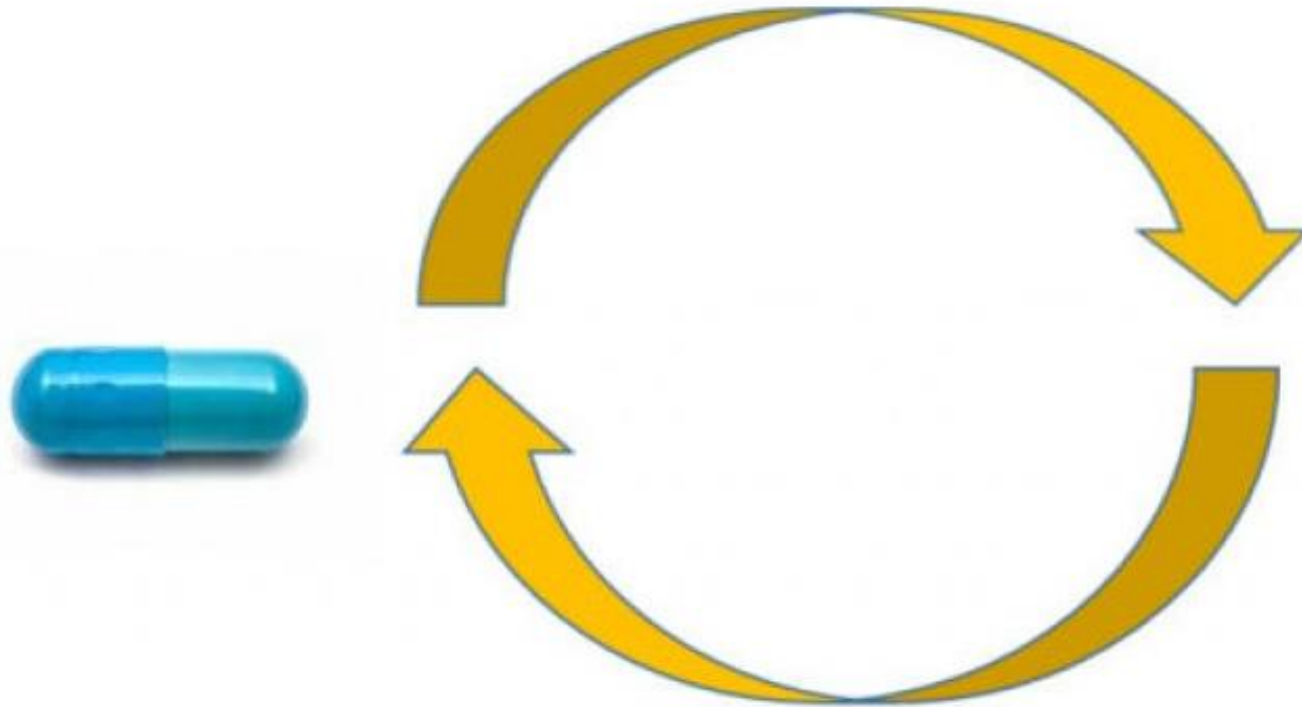
M. Flor (BfR)



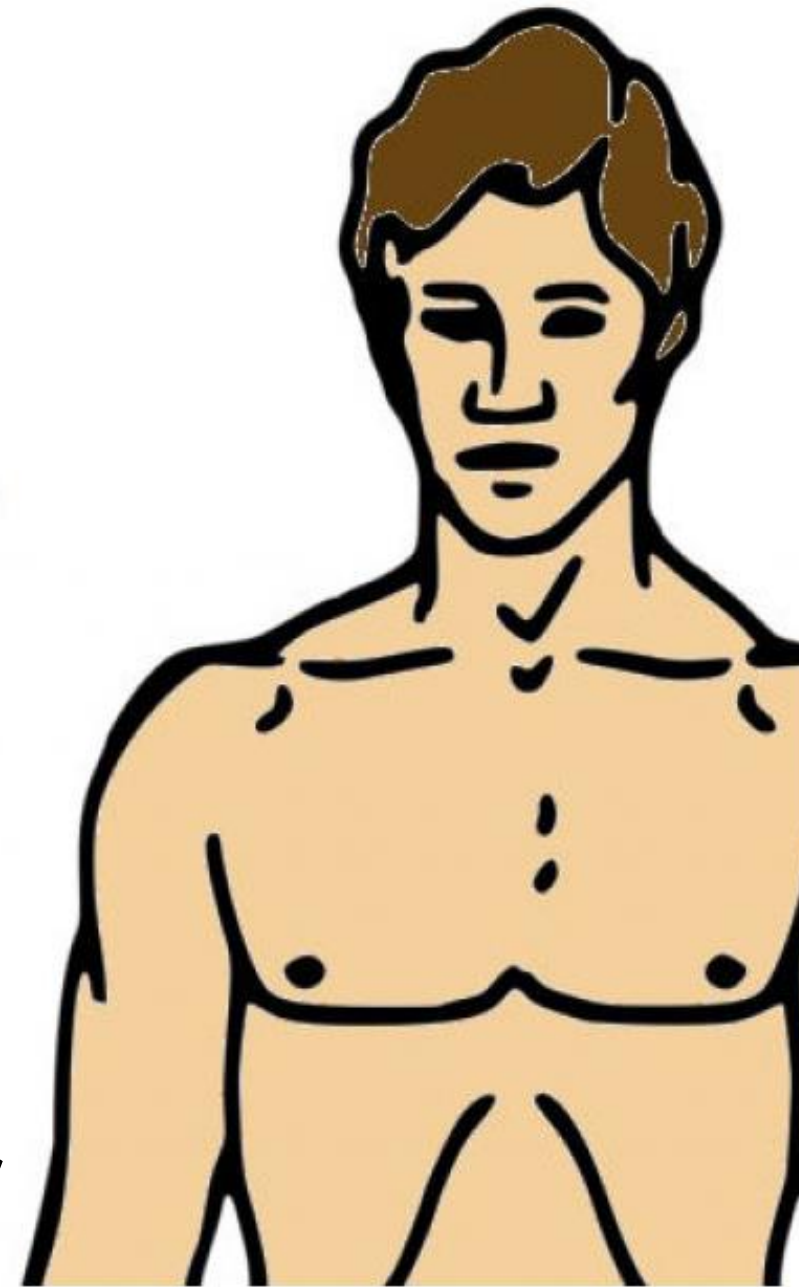
RITOPS 1.1 (H. Siemen, BfR)

Kinetik vs. Dynamik

Toxikodynamik:
Was macht der Stoff
mit dem Körper?



Toxikokinetik:
Was macht der Körper
mit dem Stoff?



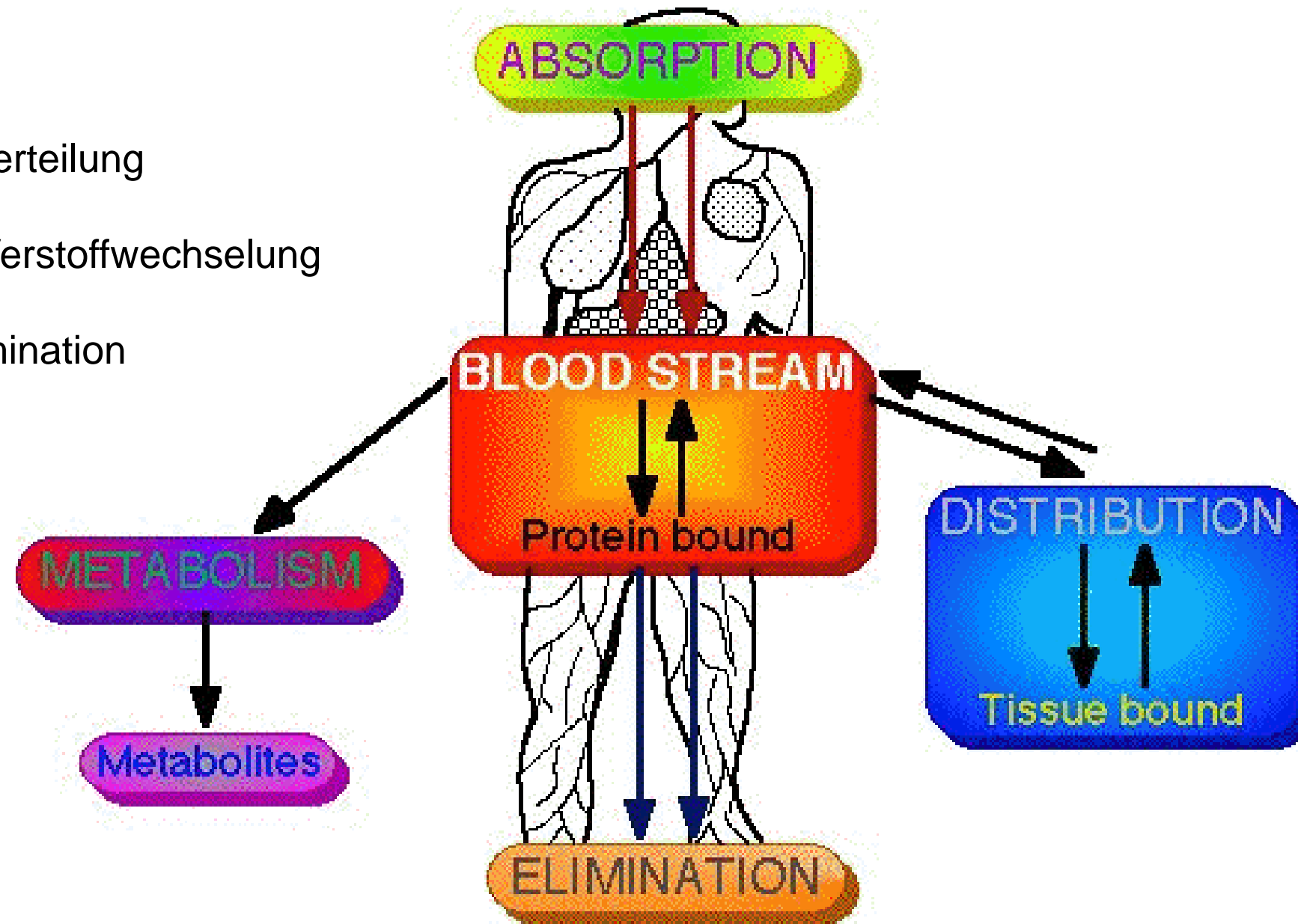
Die vier grundlegenden Prozesse von Kinetik

A= Absorption

D = Distribution = de. Verteilung

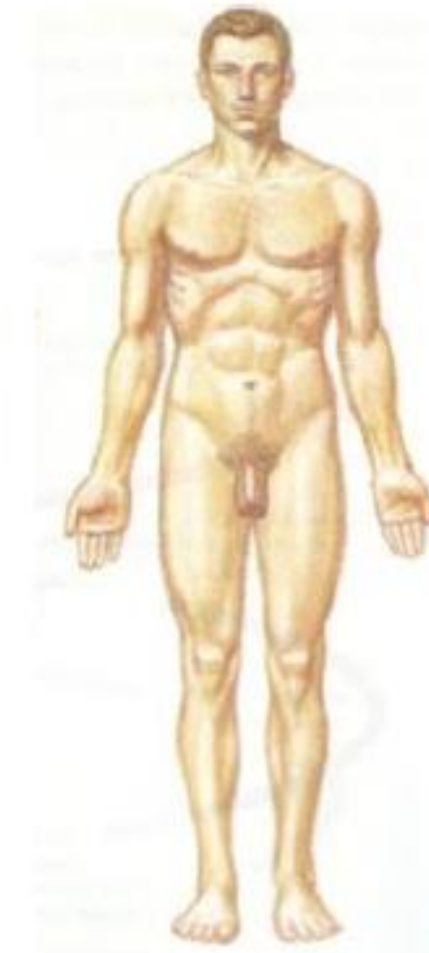
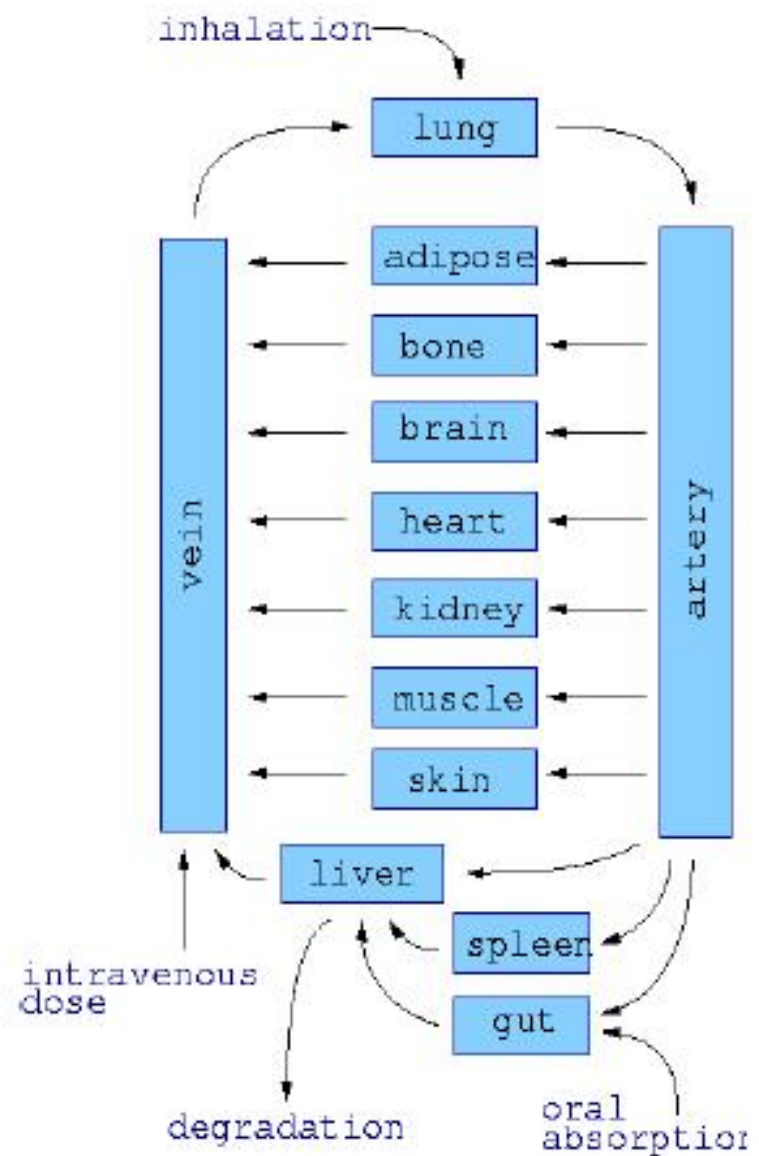
M = Metabolism = de. Verstoffwechselung

E = Excretion = de. Elimination



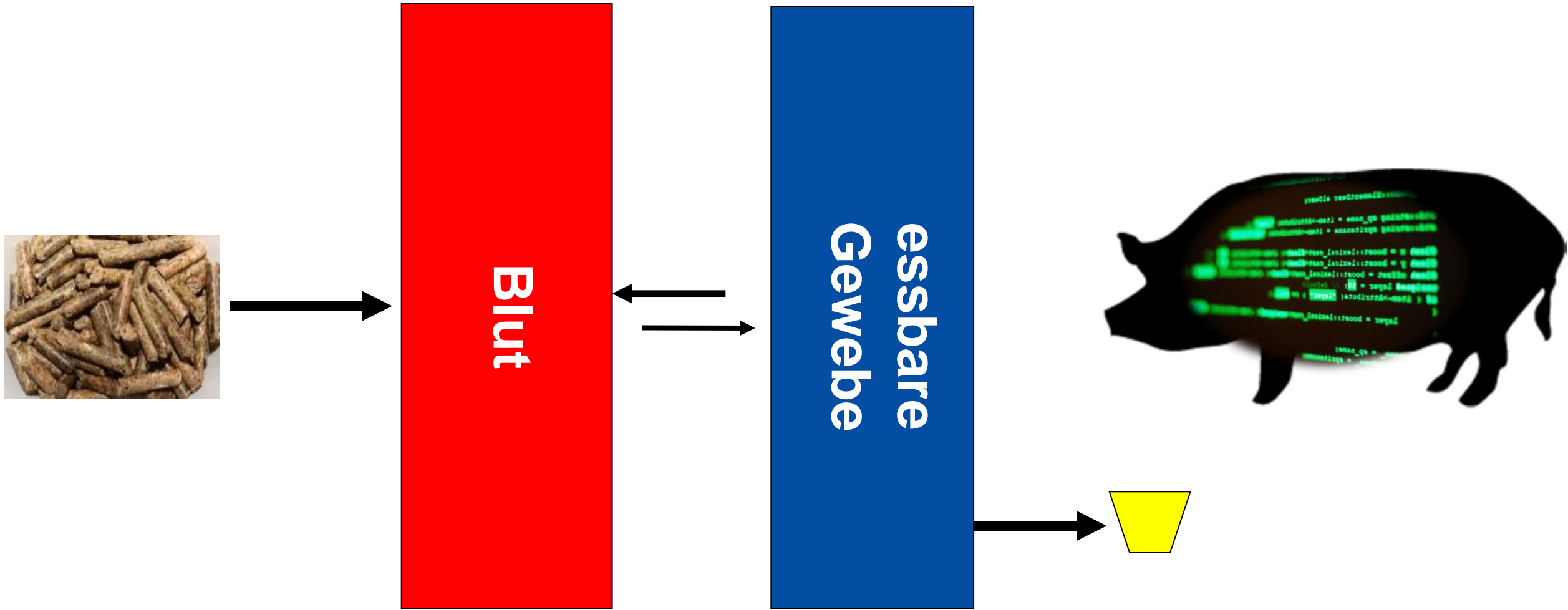
Physiologiebasierte Ganzkörpermodelle für Tiere und Menschen

Viele Kompartimente → extrem großer Datenbedarf



Poulin /Theil, J Pharm Sci. (2002); Luepfert/Reichel, Chem Biodiv, (2005); Jones et al, AAPS J (2009)

Ad-hoc wenige Kompartimentenmodell für Tiere und Menschen hier: Zweikompartimentenmodell für das Schwein



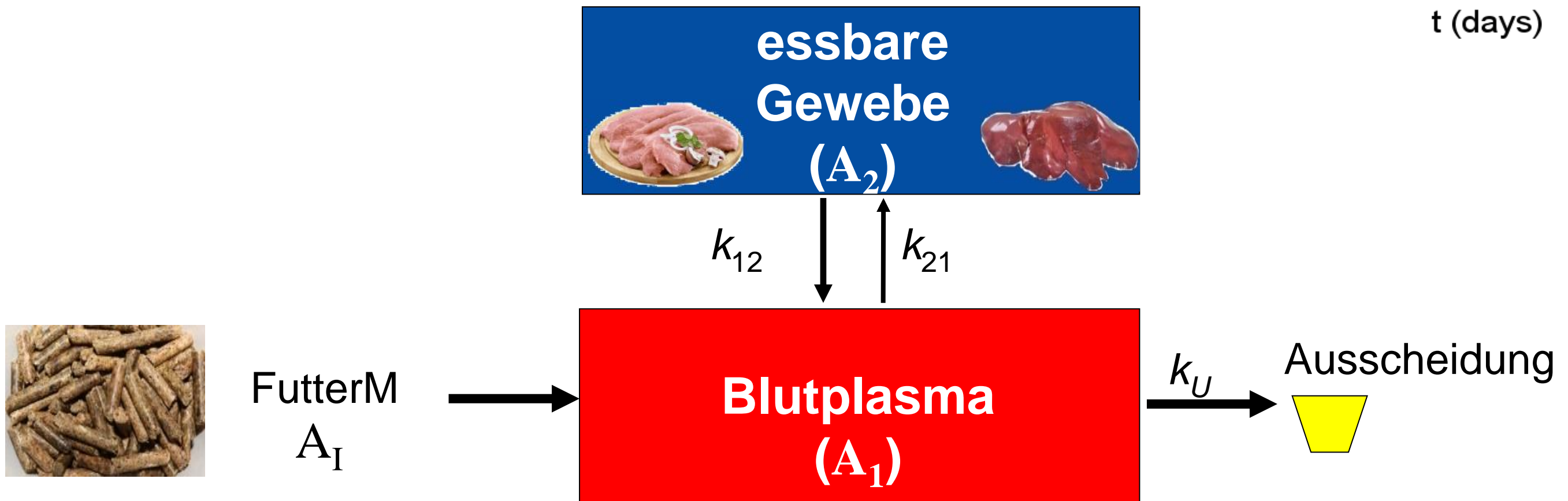
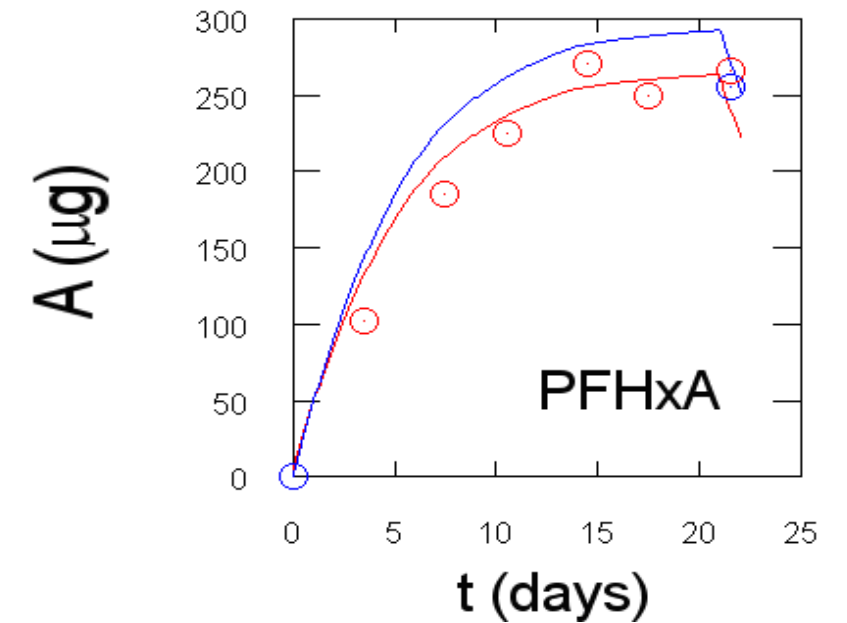
J. Numata, J. Kowalczyk et al,
J. Agric. Food Chem. (2014)
<http://dx.doi.org/10.1021/jf405827u>

Toxikokinetische Modellentwicklung

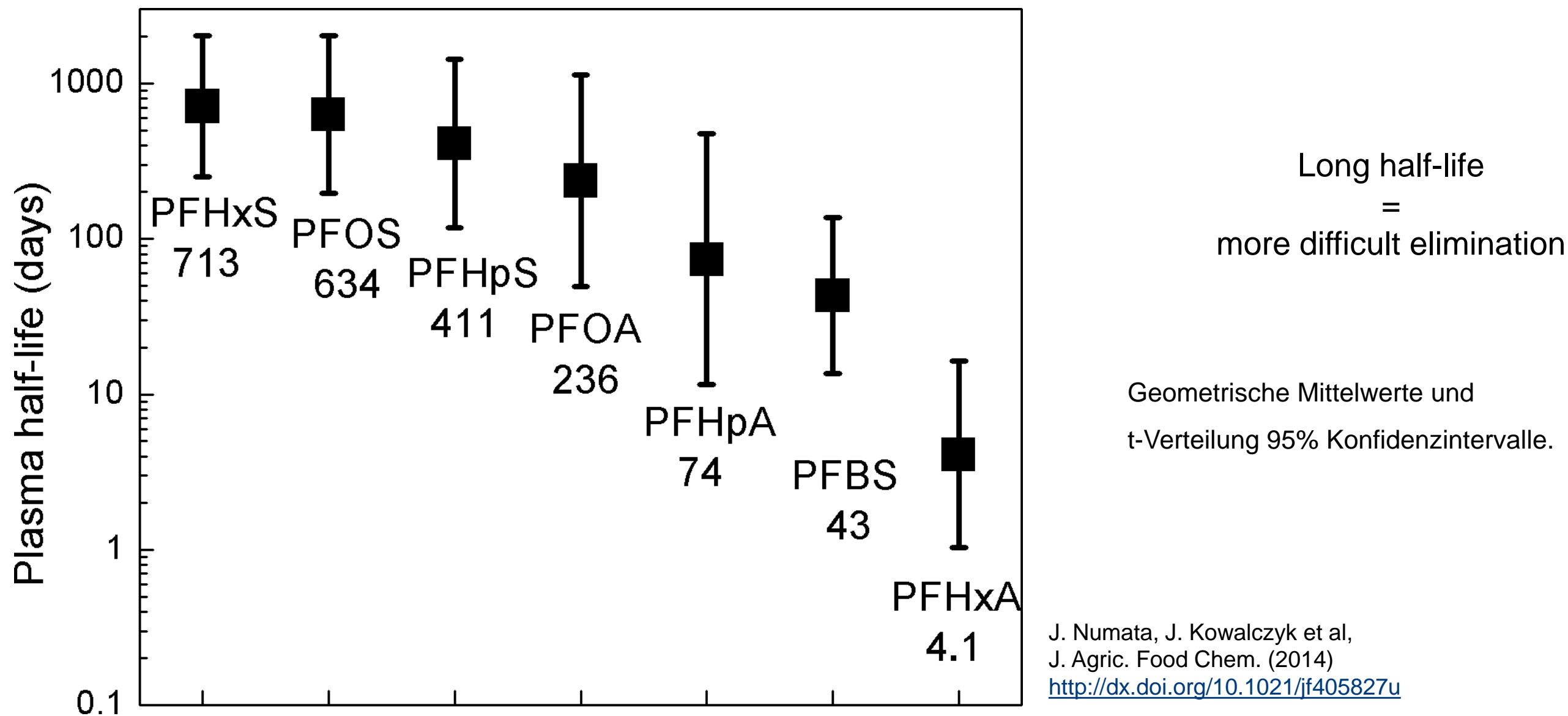
Zweikompartimentenmodell für PFAA beim Schwein

$$\frac{\partial A_1}{\partial t} = -k_{12}A_1 + k_{21}A_2 + A_I - k_u A_1$$

$$\frac{\partial A_2}{\partial t} = k_{12}A_1 - k_{21}A_2$$

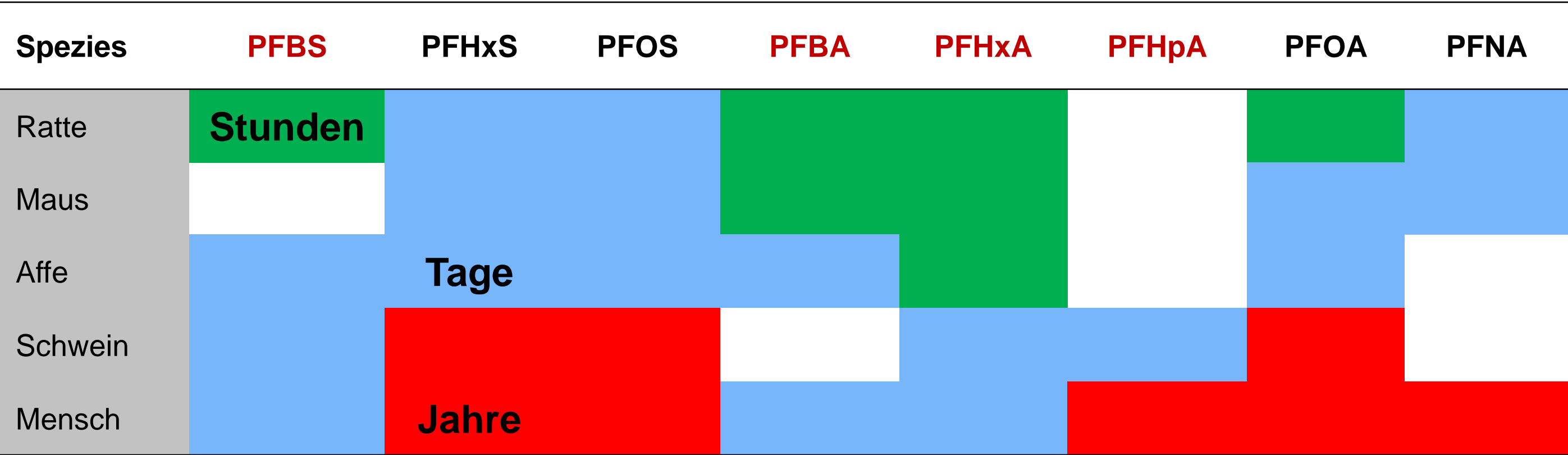


Blutplasma Eliminationshalbwertzeit von PFAA beim Schwein (in Tagen)



Sehr unterschiedliche Halbwertzeiten zwischen einzelnen PFAA

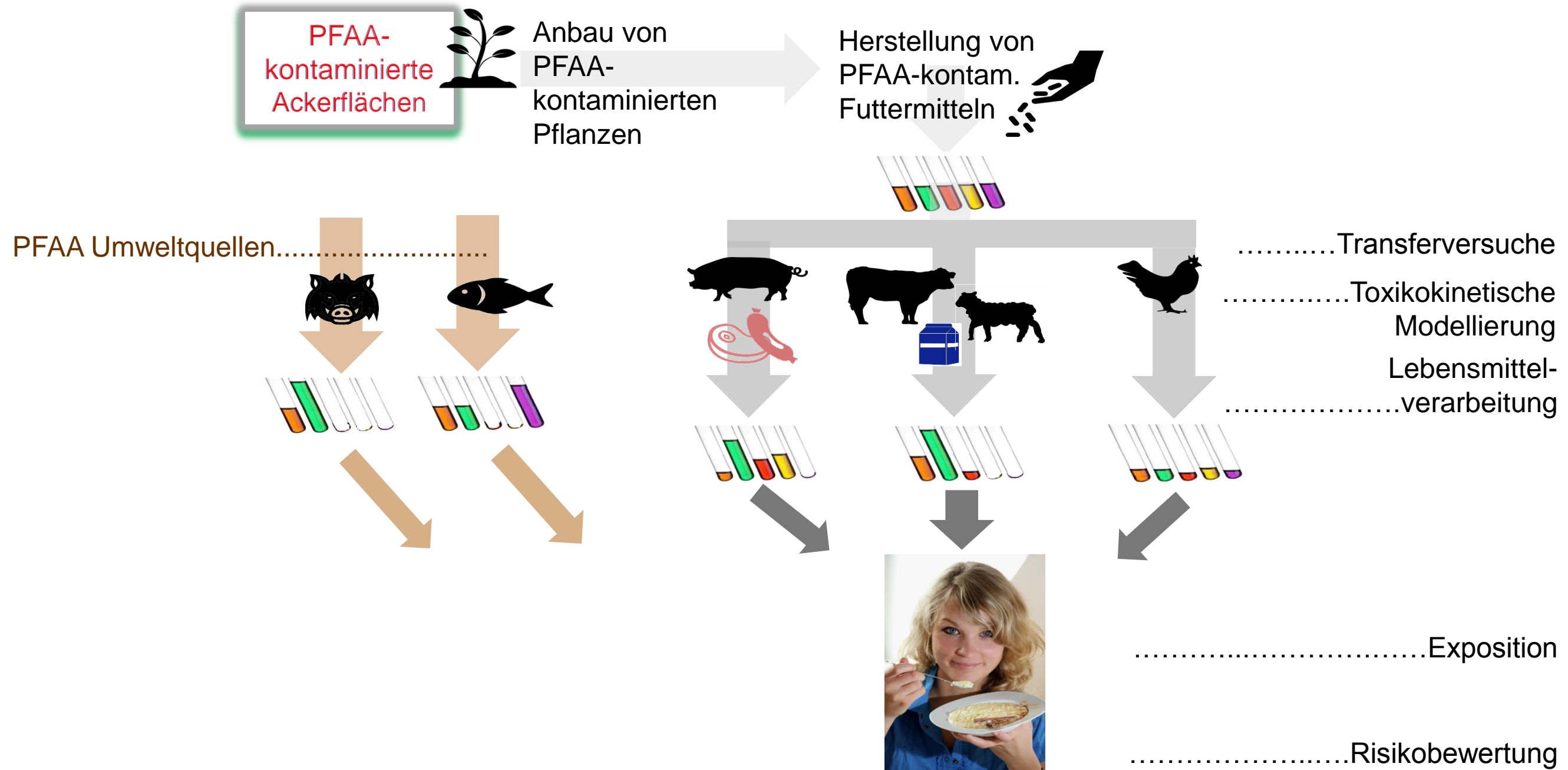
Halbwertzeiten $(T_{1/2})$ von PFAA in Serum/Plasma



1. Lau 2012 u. Lau 2015; 2. DeSilva et al. 2009; 3. Lupton et al. 2012; 4. Numata et al. 2014; 5. Russels et al. 2013 6. van Asselt et al. 2013 7. Chang et al., 2008, 8. Zhang et al. 2013

Zusammenfassung

PFAS-Forschung in der Abt. „Sicherheit in der Nahrungskette“ des BfR



Danke für Ihre Aufmerksamkeit

Dr. Janine Kowalczyk und Dr. Jorge Numata

Bundesinstitut für Risikobewertung

Max-Dohrn-Str. 8-10 • 10589 Berlin

Tel. 030 - 184 12 - 0 • Fax 030 - 184 12 - 47 41

bfr@bfr.bund.de • www.bfr.bund.de