

# 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:

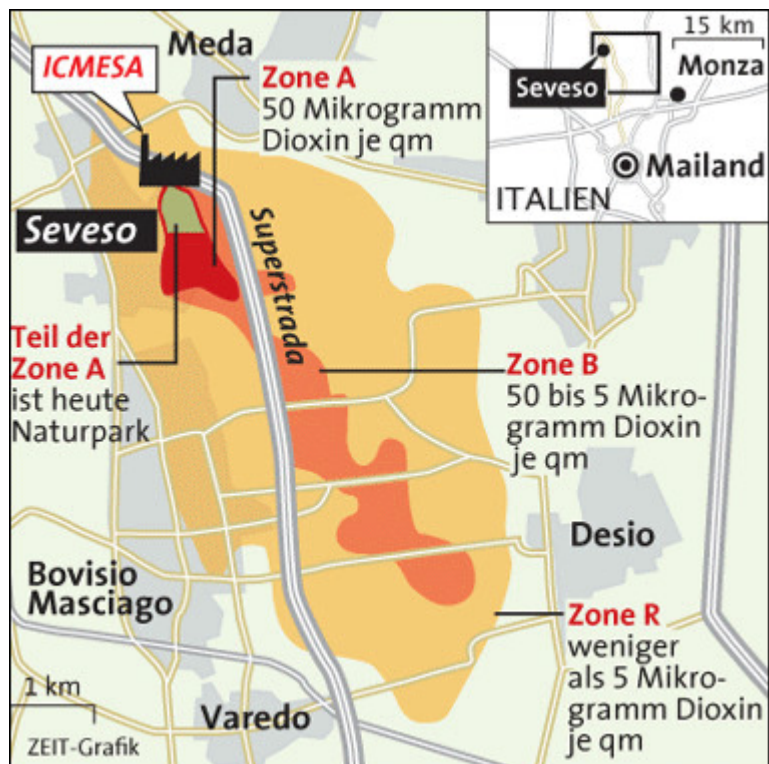
- möglicher stärkerer adverser Effekt bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen
- möglicherweise eigenständige Effekte, die nur bei Kindern auftreten

**Wie kann es dazu kommen?**

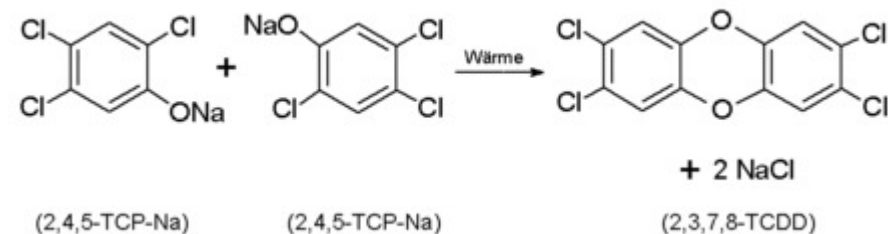
**Beispiele**

**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

Pathologie

Gewebe-  
reaktion

molekulare  
Reaktion

Kinetik

Dynamik

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

eventuell höhere Aufnahme-Dosis

Resorption eventuell erhöht  
Verteilung rel. Organgrößen, Blutfluss  $\uparrow$ , Blut-Hirn-Schranke  
Metabolisierung rel. große Leber, Stoffwechselaktivität  $\downarrow \uparrow$   
Ausscheidung Nierenfunktion  $\downarrow$  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

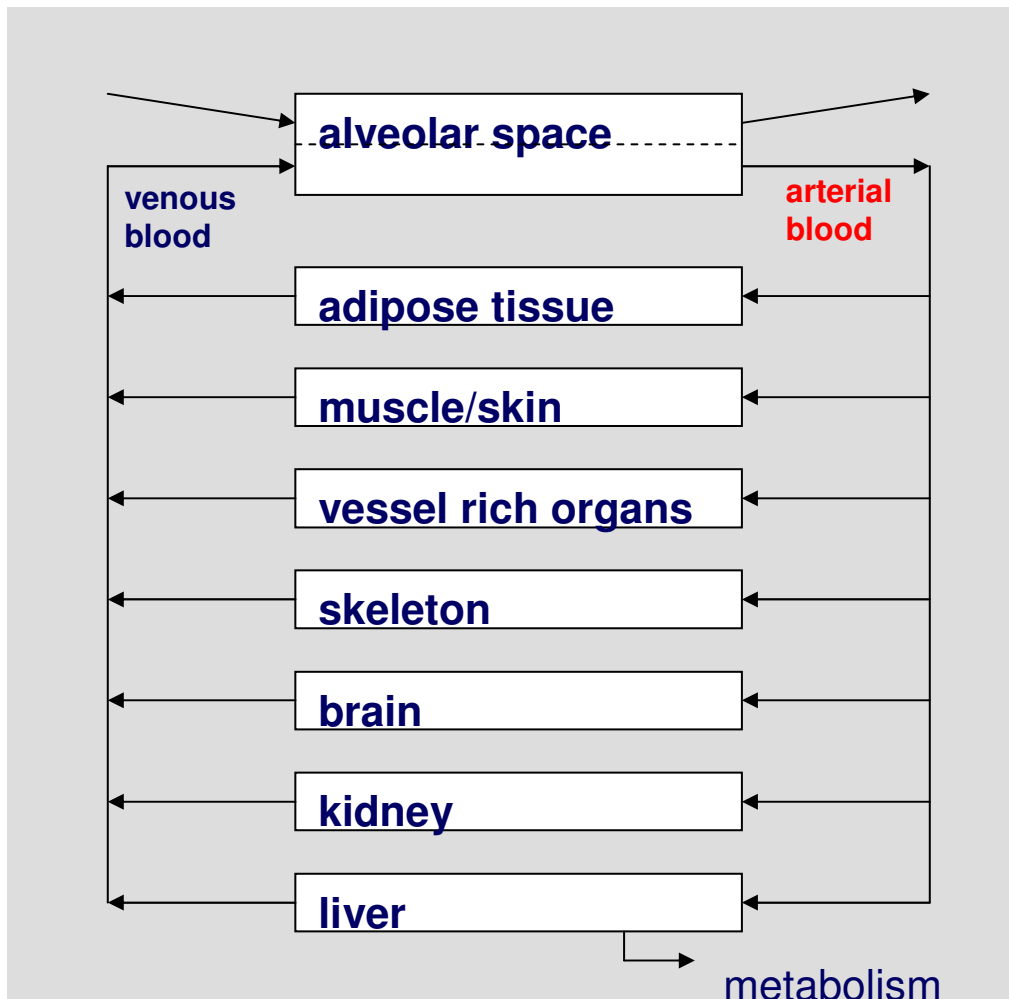
Organgrößen,

Blutflussraten

Verteilungskoeffizienten

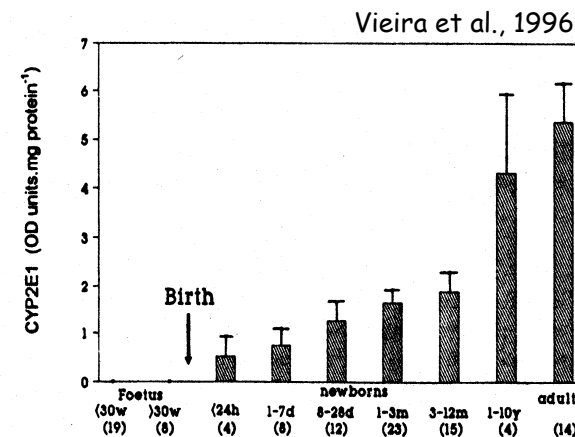
Metabolisierungskonstanten

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



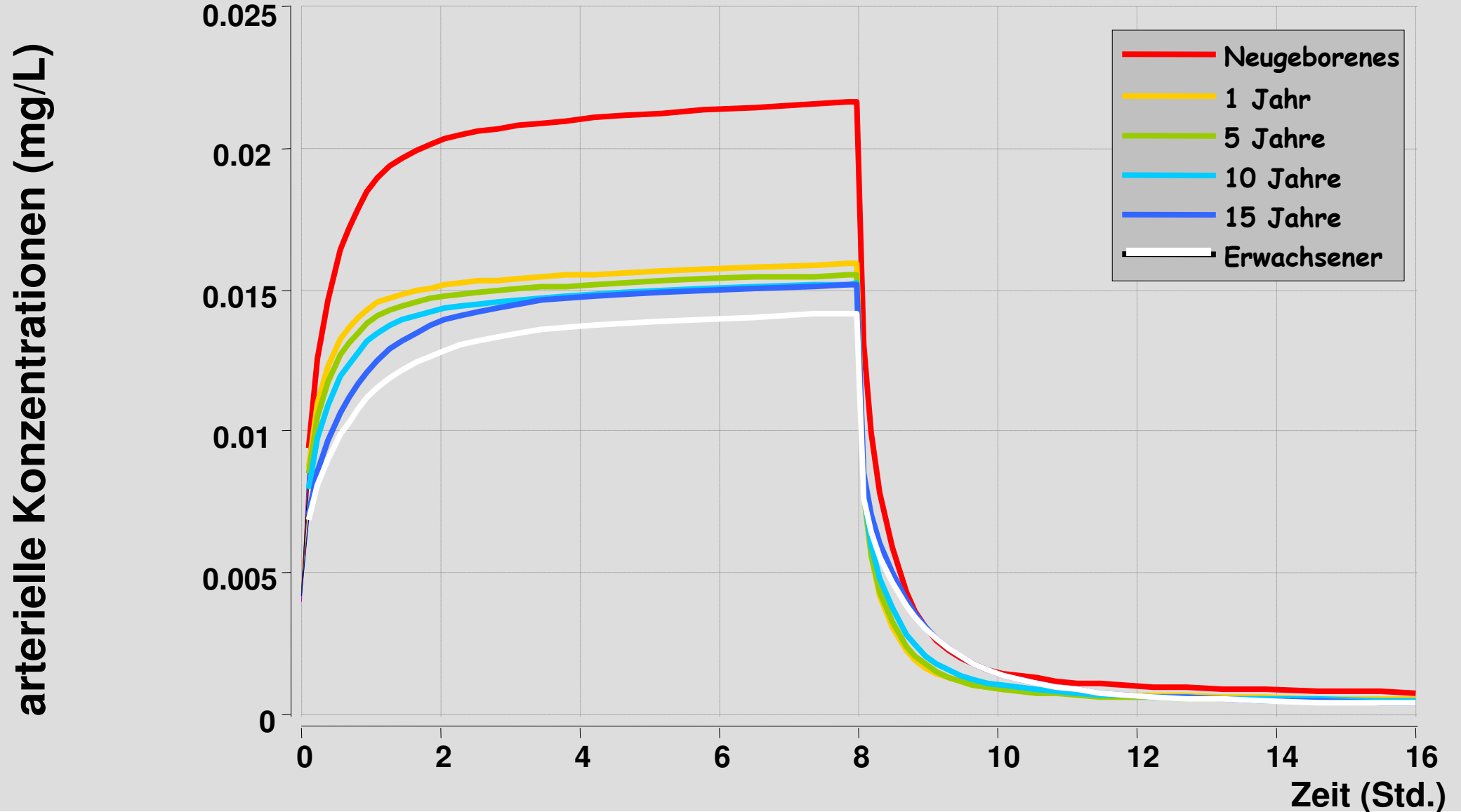
Annahmen für den Metabolismus von CYP2E1 in der Leber:

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



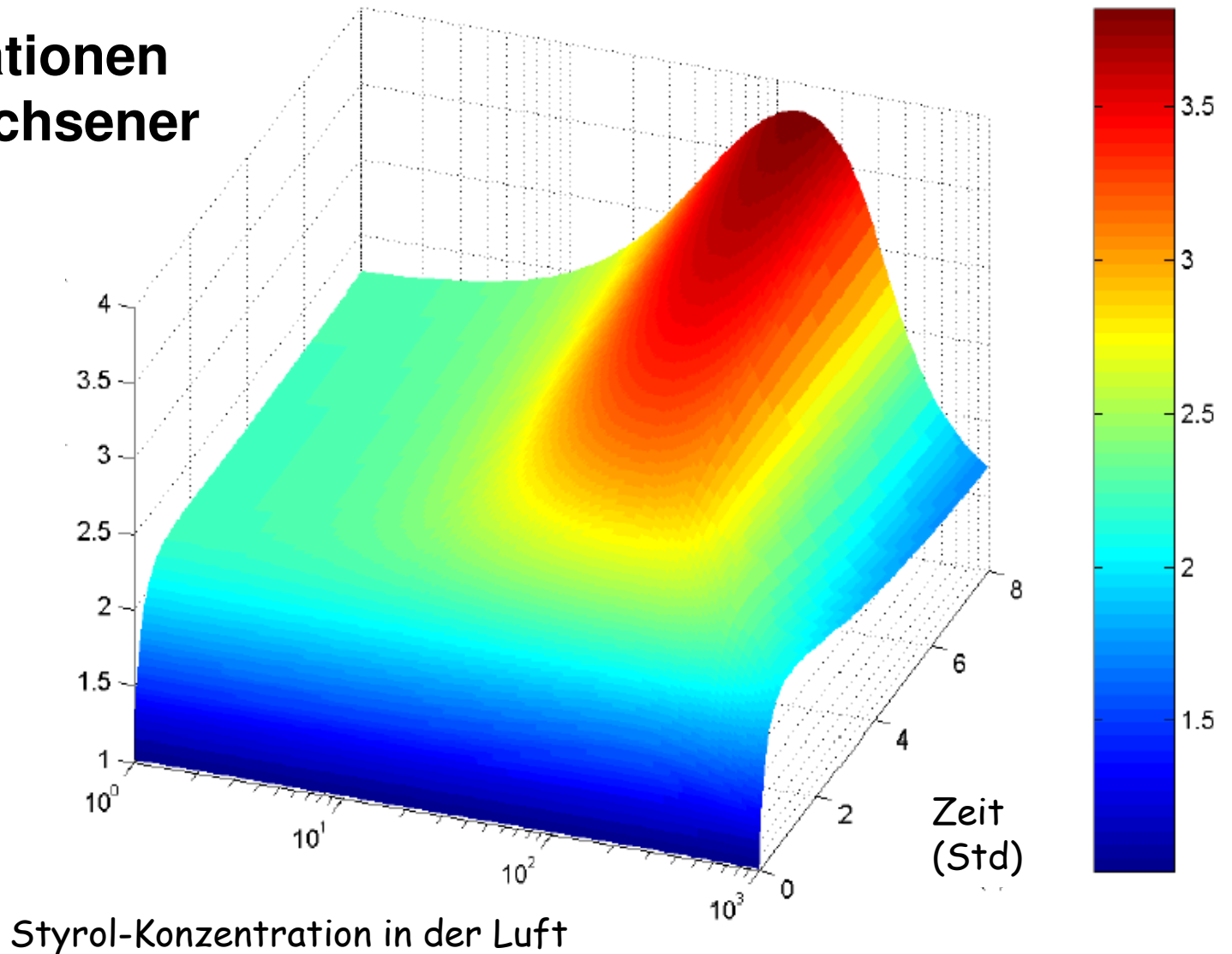
# Beispiel: akute luftgetragene Exposition nach Freisetzung von Styrol bei einem Unfall: Modellierung

Konzentration in der Luft: 1 ppm



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

Verhältnis der arteriellen Konzentrationen  
Neugeborenes:Erwachsener



# Beispiel: anorganisches Blei



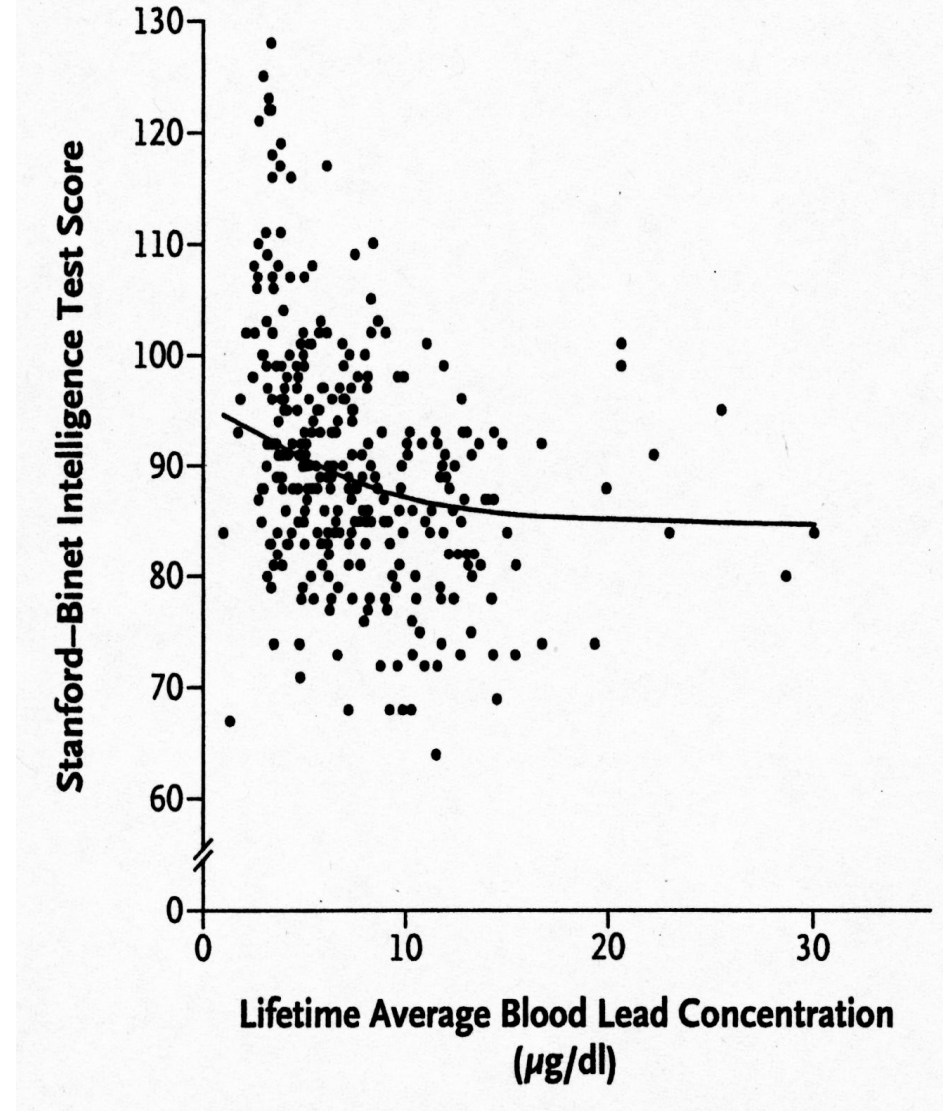
**Exposition** ev. erhöht

**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

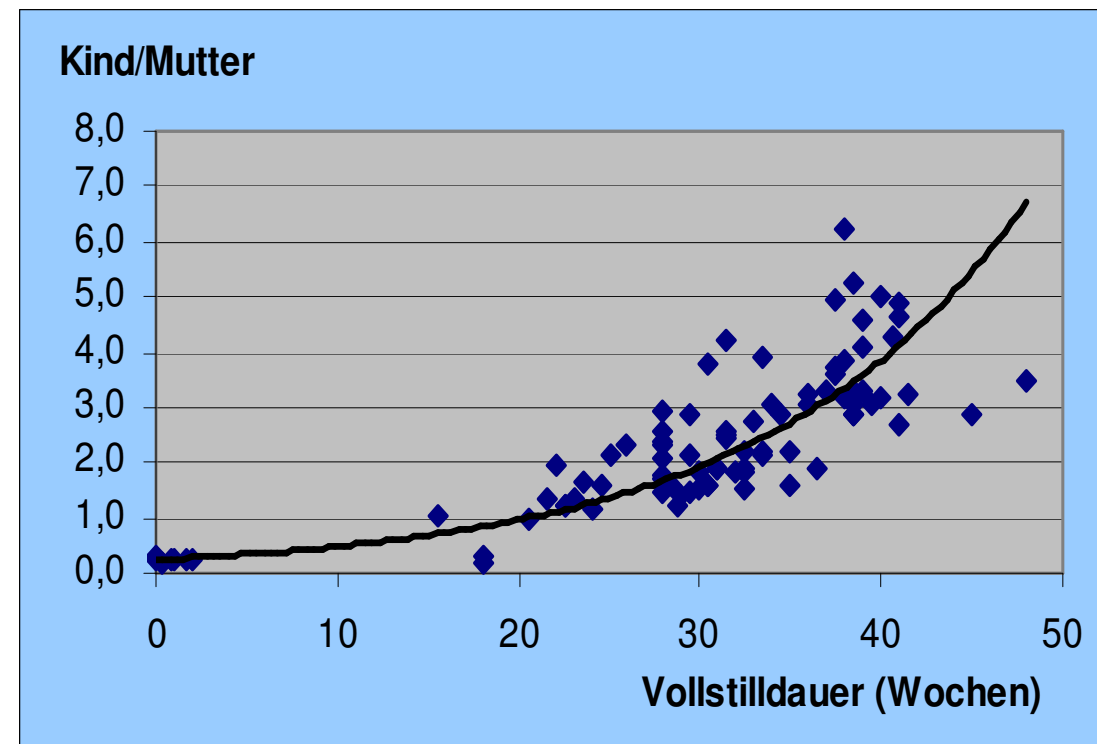
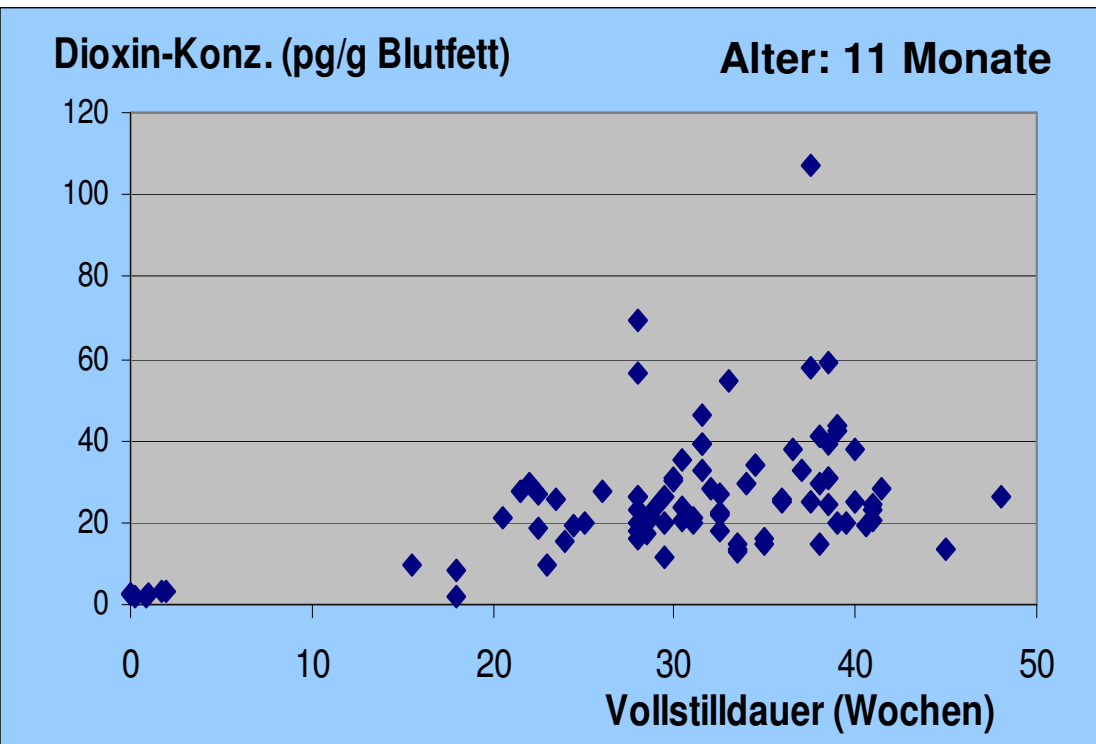
**Dynamik** höhere Empfindlichkeit: Störung der Hämoglobin-Synthese  
entwicklungsneurologische Effekte

Beispiel:

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



**Dioxine** u.a. langlebige Organohalogenverbindungen



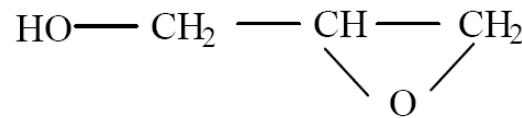
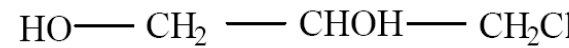
Problem: lange Halbwertszeit

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-MCPD- 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 gentoxischem 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](mailto:bfr@bfr.bund.de) • [www.bfr.bund.de](http://www.bfr.bund.de)