

UMWELTFORSCHUNGSPLAN  
DES BUNDESMINISTERIUMS FÜR UMWELT,  
NATURSCHUTZ UND REAKTORSICHERHEIT,

Aktionsprogramm „Umwelt und Gesundheit“



Förderkennzeichen (UFOPLAN) 201 61 215

Berücksichtigung der Risikogruppe Kind bei der Ableitung  
gesundheitsbezogener Umweltstandards

von

Dr. Klaus Schneider

Dr. Herta Gerdes

Dr. Martin Hassauer

Jan Oltmanns

Dr. Johannes Schulze

Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH (FoBiG)

Werderring 16

79098 Freiburg i. Br.

Leiter der Institution

Dr. Fritz Kalberlah (Geschäftsführer)

Im Auftrag des Umweltbundesamtes

Freiburg, September 2002

## **7 Zusammenfassung**

### **7.1 Hintergrund und Aufgabenstellung des Projekts**

Kinder haben bei der Berücksichtigung von Risikogruppen bei der Standardsetzung eine besondere Bedeutung:

- aus wissenschaftlichen Gründen: wegen der vermuteten höheren Empfindlichkeit von Kindern im Vergleich zu Erwachsenen
- aus gesellschaftlichen Gründen: wegen der Schutzbedürftigkeit von Kindern und der Verantwortung der Erwachsenengeneration für Entscheidungen über die ihr anvertrauten Kinder.

Zahlreiche Aktivitäten der letzten Jahre beschäftigten sich mit der Frage, ob Kinder in besonderer Weise gefährdet sind und wie sie adäquat vor der Exposition und Wirkung von Chemikalien geschützt werden können:

- In Deutschland fanden im Rahmen des Aktionsprogramms Umwelt und Gesundheit zahlreiche Aktivitäten zum Thema Kindergesundheit statt.
- In den USA wurde 1996 von der Clinton-Regierung eine nationale Agenda zum Schutz der Gesundheit von Kindern ausgerufen und ein Lebensmittelgesetz verabschiedet, das einen besonderen Sicherheitsabstand für Kinder bei der Bewertung von Pestizidrückständen in Lebensmitteln verlangt. In den USA wurde jüngst auf Initiative der EPA das „Voluntary Children’s Chemical Evaluation Program“ (VCCEP) gestartet. Danach soll für ausgewählte 23 Substanzen durch freiwillige Industrieaktivitäten die Datenlage verbessert und geprüft werden, inwieweit durch diese Chemikalien Risiken für die Gesundheit von Kindern bestehen.
- Die EU-Kommission hat das Thema Kindergesundheit und Chemikalienwirkung zu einem Leitthema der nächsten Jahre gemacht. Der jüngst erschienene Bericht des WHO European Centre for Environment and

Health und der European Environment Agency (EEA): „Children’s Health and Environment: A review of evidence“ steht in diesem Kontext.

Die derzeitige Praxis der Standardsetzung für Stoffe mit nicht-krebserzeugender Wirkung durch verschiedene Organisationen sehen Faktoren zur Berücksichtigung innerartlicher Empfindlichkeitsunterschiede vor („Intraspeziesfaktoren“). Diese Faktoren werden u.a. mit dem Verweis auf eine mögliche erhöhte Empfindlichkeit von Kindern gegenüber Erwachsenen begründet. Quantitative Aussagen zu Empfindlichkeitsunterschieden bei Kindern oder anderen Bevölkerungsgruppen liegen den gewählten Intraspeziesfaktoren (häufig Faktor 10, im Falle der Weltgesundheitsorganisation WHO aufgeteilt in Teilfaktoren von jeweils 3,2 für toxikokinetisch bzw. toxikodynamisch bedingte Unterschiede) nicht zu Grunde. Spezifische Faktoren oder Verfahrensschritte für Kinder werden in der Regel im Rahmen der Standardsetzung nicht angewendet. Lediglich die Ad-hoc-AG Innenraumlufthygiene sieht einen gesonderten Faktor 2 vor, um bei der Ableitung von Innenraumluft-Richtwerten das höhere Atemminutenvolumen von Kindern im Vergleich zu Erwachsenen zu berücksichtigen.

Substanzspezifische Daten bezüglich einer erhöhten Empfindlichkeit von Kindern finden allerdings im Einzelfall bei der Ableitung von Grenz- und Richtwerten, z.B. für die Trinkwasserverordnung, Berücksichtigung.

Das vorliegende Projekt geht der Frage nach, inwieweit Kinder tatsächlich im Vergleich zu Erwachsenen Empfindlichkeitsunterschiede aufweisen und was die möglichen Ursachen hierfür sind. Durch die Auswertung von unterschiedlichen Daten (pharmakokinetische Kenngrößen, Wirkungsdaten) zu einer Vielzahl von Fremdstoffen wird versucht, beobachtete Unterschiede zu quantifizieren und statistisch belastbare Aussagen zu gewinnen. Anhand dieser Aussagen werden Vorschläge für die Berücksichtigung der Risikogruppe Kind in der Standardsetzung ausgearbeitet.

## 7.2 Toxikodynamisch bedingte Empfindlichkeitsunterschiede

Prinzipiell gelten die Phasen der intensiven Organentwicklung als besonders anfällig für Störungen. Schadstoffeinflüsse in der Kindheit und ihre mechanistischen Grundlagen sind für viele Organe jedoch noch unzureichend untersucht. So wird das Immunsystem zwar oft als besonders anfällig genannt. Diese besondere Empfindlichkeit wurde jedoch vor allem in Studien mit pränataler Exposition belegt, während nur wenige Untersuchungen zur postnatalen Exposition vorliegen.

Prinzipiell verlaufen Entwicklungsprozesse bei Versuchstieren und beim Menschen gleichartig. Tierexperimente sind folglich grundsätzlich geeignet, für den Menschen relevante Schädigungen in frühen Lebensstadien zu untersuchen. Bei der Interpretation der Daten ist jedoch auf Unterschiede zu achten: so ist z.B. das Gehirn bei Nagern bei der Geburt unreifer als beim Menschen, neuronale Zellteilungen finden im Nagergehirn, nicht jedoch beim Menschen auch noch nach der Geburt statt. Spezifische Schadmechanismen können folglich bei verschiedenen Spezies in unterschiedlichen Perioden auftreten.

Störungen von Entwicklungsvorgängen sind häufig irreversibel, da einmal auftretende Fehler bei fortlaufender Organentwicklung zu späteren Zeitpunkten nicht mehr korrigiert werden und zu bleibenden Veränderungen bis ins Erwachsenenalter führen können. Die Wirkung ist dabei in einigen Fällen an eine Exposition innerhalb bestimmter Perioden gebunden. Z.B. führt bei 10 Tage alten Ratten eine Störung der Synapsenbildung durch DDT zu persistierenden neurologischen Veränderungen bei den dann erwachsenen Tieren. Entwicklungsneurotoxische Effekte sind beim Menschen unter anderem für Blei bekannt. Die Unreife der Organe kann in bestimmten Fällen aber auch zu einer geringeren Empfindlichkeit des kindlichen Organismus führen. Cadmiumgabe bewirkte bei adulten, aber nicht bei 4 Tage alten Ratten Hodenatrophie und Infertilität.

Zielorgane bzw. Endpunkte, für die aufgrund von Entwicklungsvorgängen eine höhere Empfindlichkeit von jungen Tieren bzw. von Kindern festgestellt wurde,

sind das Nervensystem, das Immunsystem, die Reproduktionsorgane, aber auch der Atemtrakt, Zähne und Knochen, die Blutgerinnung sowie die Sauerstofftransport-Kapazität des Blutes (Methämoglobinbildung). Aus veröffentlichten Daten wurden Beispiele entnommen und beschrieben, die Empfindlichkeitsunterschiede aufzeigen, die auf altersbedingten toxikodynamischen Unterschieden beruhen. Die Auswahl der Beispiele erhebt nicht den Anspruch der Repräsentativität. Auch die Verteilung der Beispiele hinsichtlich höherer oder geringerer Empfindlichkeit im Vergleich zu Erwachsenen sollte nicht als repräsentativ angesehen werden. Es wurden sowohl tierexperimentelle Daten als auch Humanerfahrungen berücksichtigt. Die nachfolgende Abbildung fasst die beschriebenen Beispielfälle zusammen und ordnet sie hinsichtlich der relativen toxikodynamischen Empfindlichkeit in die folgenden Kategorien ein (Abbildung 7-1):

- juveniler Organismus empfindlicher (Dosisunterschiede von mehr als einer Größenordnung bzw. qualitativer Unterschied)
- juveniler Organismus empfindlicher (Dosisunterschiede innerhalb einer Größenordnung)
- juveniler Organismus weniger empfindlich (Dosisunterschiede innerhalb einer Größenordnung)
- juveniler Organismus weniger empfindlich (Dosisunterschiede von mehr als einer Größenordnung bzw. qualitativer Unterschied).

Qualitative Unterschiede bedeuten dabei, dass vergleichbare Effekte beim adulten (resp. im umgekehrten Fall beim juvenilen) Organismus nicht zu beobachten sind. Ein Beispiel ist das Auftreten der Zahnfluorose bei Kindern. Veränderungen des Zahnschmelzes durch zu hohe Fluoridbelastung werden nur in den Zahnwachstumsphasen beobachtet.

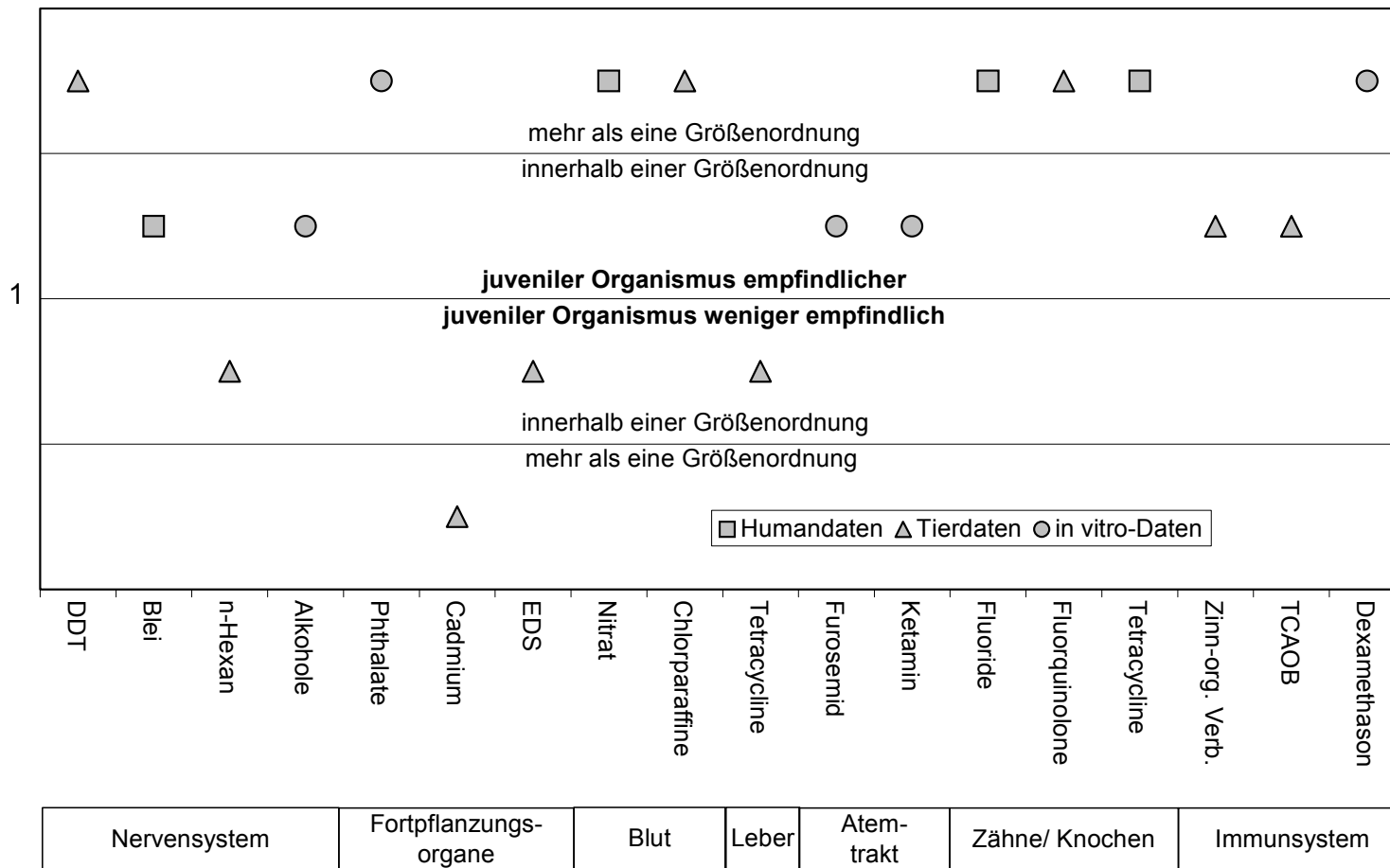


Abbildung 7-1: Beispiele für toxikodynamisch begründete Unterschiede zwischen juvenilen und erwachsenen Organismen: Schadstoffe, Zielorgane und quantitative Einordnung (EDS: Ethandimethansulfonat; TCAOB: 3',4,4'-Tetrachlorazoxybenzol)

### **7.3 Toxikokinetisch bedingte Empfindlichkeitsunterschiede**

Kinder unterscheiden sich bezüglich verschiedener Charakteristika, die die Toxikokinetik von Schadstoffen beeinflussen, von Erwachsenen. Beim kindlichen Organismus kann die inhalative (wasserlösliche Stoffe) oder orale Resorption (Schwermetallverbindungen) erhöht sein. Die dermale Resorption ist bereits wenige Tage nach der Geburt der des Erwachsenen vergleichbar. Bei Exposition großer Körperpartien kann allerdings wegen der in Relation zum Körpergewicht größeren Oberfläche die Aufnahme pro kg Körpergewicht höher sein als bei Erwachsenen. Die Blut-Hirnschranke ist nach der Geburt nur unzureichend entwickelt und macht das kindliche Gehirn anfällig für neurotoxische Stoffe.

Kinder aller Altersgruppen haben bezüglich vieler wasserlöslicher Stoffe ein relativ zum Körpergewicht höheres Verteilungsvolumen. Ursache hierfür ist ein höherer extrazellulärer Wasseranteil und/oder eine geringere Proteinbindung.

Verschiedene Enzymsysteme sind bei Geburt funktionell noch nicht vollständig ausgebildet und reifen erst im Verlauf der weiteren Entwicklung (z.B. verschiedene Cytochrom P450-Enzyme, UDP-Glucuronosyltransferase). Dies kann substanzabhängig zu höherer oder geringerer Toxizität im Vergleich zum Erwachsenen führen. Die Reifung findet insbesondere im ersten Lebensjahr statt.

Die biliäre und renale Clearance sind bei der Geburt nicht voll entwickelt und erreichen erst nach einem bzw. einigen Monaten die funktionelle Kapazität der Erwachsenen.

Tabelle 7-1: Faktoren, die zu Unterschieden in der Toxikokinetik von Fremdstoffen zwischen Kindern und Erwachsenen führen können

Parameter	Niveau im Vergleich zu Erwachsenen	Zeitraum der Anpassung an Erwachseneniveau
Orale Absorption	höher (Metalle)	mehrere Jahre
Dermale Absorption	höher bis gleich	wenige Tage nach der Geburt
Inhalative Absorption	höher bis gleich (wenig Daten)	?
Relative Verteilungsvolumina (pro kg Körpergewicht)	höher	mehrere Jahre
Blut-Hirnschranke	wenig ausgebildet	6 Monate
Fremdstoffmetabolismus	teilweise geringere Aktivität (enzymabhängig)	6 Monate bis zu 2 Jahre (enzymabhängig)
Biliäre Ausscheidung	geringer	1 Monat
Renale Ausscheidung	geringer	6 Monate bis zu 1 Jahr

Aus der Untersuchung von Arzneimittelwirkstoffen am Menschen liegen wertvolle Daten vor, die eine Einschätzung der Bedeutung des Alters für die Fremdstoffkinetik ermöglichen. Pharmakokinetische Studien zu 91 Stoffen mit Daten zu Kindern verschiedenen Alters und Erwachsenen wurden ausgewertet und kinetische Kenngrößen (Eliminationshalbwertszeit  $t_{1/2}$ , Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve, „area under the curve“, AUC, relatives Verteilungsvolumen  $V_d$  und Gesamt-Clearance  $CL_{tot}$ ) zwischen verschiedenen Altersgruppen verglichen. Der Vergleich führt zu folgenden Aussagen (Abbildung 7-2):

- Das relative Verteilungsvolumen ist in allen Altersgruppen höher als bei Erwachsenen (keine Daten für Heranwachsende).
- Die Eliminations-Halbwertszeit ist für Neugeborene und Säuglinge höher als bei den Erwachsenen, nimmt aber mit zunehmendem Alter ab und ist bei Kleinkindern und Kindern im Mittel etwas niedriger als bei Erwachsenen.
- Die Clearance zeigt erwartungsgemäß eine umgekehrte Tendenz: sie ist bei Neugeborenen deutlich niedriger, steigt dann an und ist in der Grup-

pe Kleinkinder und Kinder am höchsten, um dann wieder auf Erwachsenenniveau abzufallen.

- Für die AUC liegen nur wenige Daten vor, die auf eine etwas geringere innere Belastung bei älteren Kindern und Heranwachsenden hinweisen.
- Die Variabilität der Verhältnismerte von Substanz zu Substanz ist bei Neugeborenen wesentlich höher als bei anderen Altersgruppen.
- Basierend auf den Befunden zur Gesamt-Clearance geht aus dieser Auswertung hervor, dass bei den untersuchten Substanzen die innere Belastung von Neugeborenen im geometrischen Mittel um etwa den Faktor 2 höher ist, in mehr als 5 % der Fälle (Stoffe) war die Clearance um eine Größenordnung niedriger.

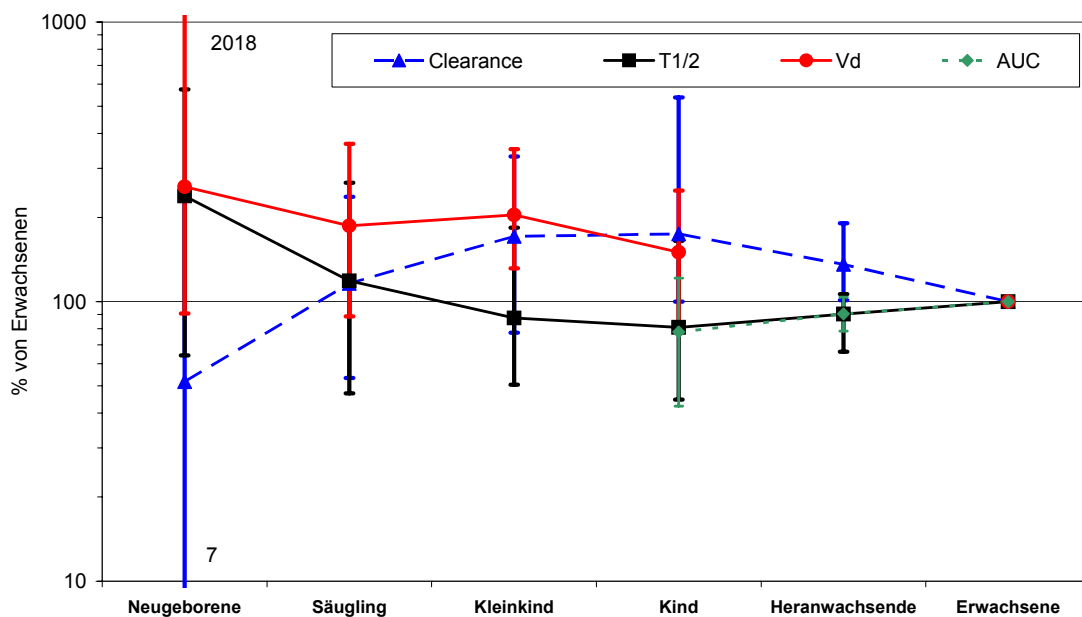


Abbildung 7-2: Geometrische Mittelwerte (sowie 5- und 95-Perzentile) für die Verhältnismerte von kinetischen Parametern bei verschiedenen Altersgruppen im Vergleich zu Erwachsenen

#### **7.4 Weitere Datenauswertungen**

Aus der pädiatrischen Anwendung von Zytostatika zur Tumorthherapie liegen weitere Daten vor, die einen Vergleich zwischen Altersgruppen erlauben. Für insgesamt 57 Zytostatika wurden in verschiedenen Veröffentlichungen die MTD (maximal tolerierbare Dosen) für Kinder und Erwachsene zusammengestellt. Die Berechnung der MTD erfolgt in der Pädiatrie üblicherweise als körperoberflächenbezogene Werte. Auf dieser Basis liegen Verhältnisse der MTD von Kindern im Vergleich zu Erwachsenen im arithmetischen bzw. geometrischen Mittel bei 1,25 bzw. 1,16. Bezogen auf das Körpergewicht ergeben sich etwa um den Faktor 2 höhere tolerierte Dosen und damit eine geringere Empfindlichkeit der (älteren) Kinder im Vergleich zu Erwachsenen. Dieser Unterschied ist durch die pro kg Körpergewicht höhere Clearance (siehe oben) sowie evtl. durch eine geringere toxikodynamische Empfindlichkeit erklärbar.

Aus dem Bereich tierexperimenteller Daten liegen vor allem LD<sub>50</sub>-Werte vor, die für eine größere Anzahl von Stoffen an Tieren unterschiedlichen Alters bestimmt wurden. Die Auswertung dieser Daten aus mehreren Veröffentlichungen zeigt, dass zwischen neonaten und adulten Nagern im geometrischen Mittel ein Empfindlichkeitsunterschied von etwa Faktor 2 zu beobachten ist (niedrigere LD<sub>50</sub>-Werte und damit höhere Empfindlichkeit bei den neonaten Tieren). Hingegen ist beim Vergleich adulter mit entwöhnten Tieren kein Unterschied erkennbar. Die substanzabhängige Streuung der Werte ist beim Vergleich neonater Tiere wesentlich höher als beim Vergleich entwöhnter mit adulten Tieren.

#### **7.5 Empfindlichkeitsunterschiede bezüglich krebserzeugender Wirkungen**

Krebserzeugende Wirkungen wurden im Rahmen des Projektes nicht ausführlich diskutiert. Aus vorangegangenen Analysen bestehen Hinweise, z.B. aus Tierversuchen mit Vinylchlorid und mit Nitrosaminen oder aus epidemiologischen Untersuchungen zu radioaktiver Strahlung, dass die hohe Zellteilungsrate in

wachsendem Gewebe die kanzerogene Wirkung von gentoxischen Noxen unterstützt und dass deshalb Kinder gegenüber gentoxischen Kanzerogenen in verschiedenen Zielorganen bei gleicher Exposition einem höheren Risiko ausgesetzt sein können als Erwachsene.

### **7.6 Besonderheiten kindlicher Exposition**

Die Expositionsmöglichkeiten und -häufigkeiten von Kindern weisen verschiedene Besonderheiten auf. Von besonderer Wichtigkeit sind hierbei die verschiedenen alters- und entwicklungsbedingten Aktivitäts- und Verhaltensmuster. Die Hand-zu-Mund-Aktivität ist in den ersten beiden Lebensjahren besonders ausgeprägt. Weitere Besonderheiten betreffen eine häufig intensive Hautexposition durch das Spielverhalten, Unterschiede in der Nahrungszusammensetzung (Muttermilch, Säuglingsnahrung) und Umgang mit kinderspezifischen Gegenständen (Spielzeug u.a.).

## **7.7 Vorschläge zur Berücksichtigung von Empfindlichkeitsunterschieden zwischen Kindern und Erwachsenen bei der Standardsetzung**

### **7.7.1 Die Risikogruppe Kind im Rahmen der bestehenden regulatorischen Praxis**

#### **1. Berücksichtigung von Unterschieden in der Toxikodynamik:**

Eine systematische, empirisch begründete Berücksichtigung von Unterschieden in der Organempfindlichkeit ist kaum möglich. Ein Extrapolationsfaktor für toxikodynamische Unterschiede wäre auf alle Altersgruppen von Kindern anzuwenden. Er würde die Konservativität eines Standards und damit das Schutzniveau erhöhen. Eine plausible Höhe ist aus den vorliegenden Daten nicht abzuleiten, da beobachtete Unterschiede teilweise geringfügig, teilweise eine Größenordnung übersteigend, teilweise qualitativer Natur waren, d.h. vergleichbare Effekte traten bei Erwachsenen gar nicht auf. Ein derartiger Faktor wäre damit vergleichbar einem zusätzlichen Faktor für eine ungenügende Datenbasis, z.B. auf Grund fehlender Studien zur Reproduktionstoxizität (entsprechend etwa einem „modifying factor“ der US EPA).

Es erscheint bezüglich toxikodynamisch begründeter organspezifischer Empfindlichkeitsunterschiede deshalb vordringlich,

- vorliegende Studien im Rahmen der konkreten Bewertung von Stoffen kritisch auf Hinweise für toxikodynamisch bedingte höhere Empfindlichkeiten bei Kindern zu prüfen,
- ggf. experimentelle Studien, die die relevanten Entwicklungsstadien umfassen, einzufordern und
- Testsysteme zu entwickeln und einzusetzen, die spezifische Entwicklungsstörungen erkennen können (z.B. DNT, „Developmental Neurotoxicity Test“).

## **2. Berücksichtigung von Unterschieden in der Toxikokinetik:**

- Die Auswertungen haben ergeben, dass der üblicherweise angewendete Intraspeziesfaktor 10 geeignet erscheint, um auch für die empfindlichste Altersgruppe Neugeborene für ein hohes Perzentil der möglichen Fälle (Stoffe) toxikokinetische Unterschiede ausreichend zu berücksichtigen. Da zu anderen Risikogruppen innerhalb der Allgemeinbevölkerung keine analogen Betrachtungen vorliegen, kann zur anteiligen Beanspruchung des Intraspeziesfaktors durch diese Gruppen keine Aussage gemacht werden.
- Bezüglich des Inhalationspfades sollte das im Vergleich zu Erwachsenen höhere Atemminutenvolumen der Kinder berücksichtigt werden, da sonst systematische Unterschiede in der Behandlung der inhalativen Exposition im Vergleich zu anderen Aufnahmewegen entstehen. Dies kann durch Berechnung der resorbierten Körperdosis oder durch Anwendung eines gesonderten Faktors 2 geschehen.

### **7.7.2 Integration in eine quantitativ-statistische Betrachtung der innerartlichen Variabilität**

Eine datengestützte Betrachtung der innerartlichen Variabilität im Rahmen der Standardsetzung, die auf die Anwendung eines pauschalen Intraspeziesfaktors verzichtet, erfordert

- analoge quantitative Betrachtungen für andere Risikogruppen und Aspekte innerartlicher Variabilität

und bezüglich der quantitativen Berücksichtigung der Risikogruppe Kind

- definitorische Festlegungen bezüglich der regulatorischen Ziele:

Auf welches Perzentil der Bevölkerung (Gesamtbevölkerung bzw. Risikogruppe) zielt die Berücksichtigung der innerartlichen Unterschiede ab?

Welche statistische Sicherheit bezüglich der Abweichung des stoffspezifischen Verhaltens vom mittleren Stoffverhalten soll berücksichtigt werden?

Innerartliche Empfindlichkeitsunterschiede lassen sich somit auf Basis empirischer Daten als Punkte einer dreidimensionalen Matrix abschätzen, wobei das Schutzziel und der Dosisabstand zum durchschnittlichen Individuum durch das Perzentil der berücksichtigten Personen und das Perzentil der berücksichtigten Stoffe bestimmt wird.

Die Risikogruppe Kind als Teil dieser differenzierten Betrachtung zur innerartlichen Variabilität kann dann folgendermaßen beschrieben werden.

- Für toxikologisch begründete Standards zum Schutz der menschlichen Gesundheit, die die Gruppe von Neugeborenen und Säuglingen einbeziehen, sollten die geringeren Eliminationsleistungen dieser Altersgruppen berücksichtigt werden. Dazu kann die Verteilungsfunktion auf Basis der Datenauswertungen zur Pharmakokinetik verwendet werden. Abbildung 7-3 stellt die Häufigkeitsverteilung und eine darauf basierte log-normalverteilte Dichtefunktion für die Unterschiede bezüglich der Clearance zwischen Erwachsenen und Neugeborenen dar. Derartige Verteilungsfunktionen können im Rahmen von probabilistischen Risikobewertungen verwendet werden.
- Für andere Altersgruppen von Kindern ist im Mittel der Beobachtungen (Stoffe) keine gegenüber Erwachsenen erhöhte toxikokinetische Empfindlichkeit beobachtet worden. Im Falle der Ableitung von Standards, die eine Exposition von Neugeborenen und Säuglingen ausschließen, kann auf eine gesonderte Berücksichtigung von Empfindlichkeitsunterschieden bezüglich kinetischer Aspekte verzichtet werden.

Diese Aussagen basieren auf dem gegenwärtigen Kenntnisstand und der Annahme, dass die ausgewerteten Pharmaka ausreichend repräsentativ für die Grundgesamtheit der zu bewertenden Chemikalien sind. Die Datenbasis sollte

insoweit Gegenstand einer regelmäßigen Überprüfung sein. Die Vorschläge zielen auf den Bewertungsfall, in dem weitergehende Kenntnisse zum speziellen Verhalten der Substanz bei Kindern fehlen.

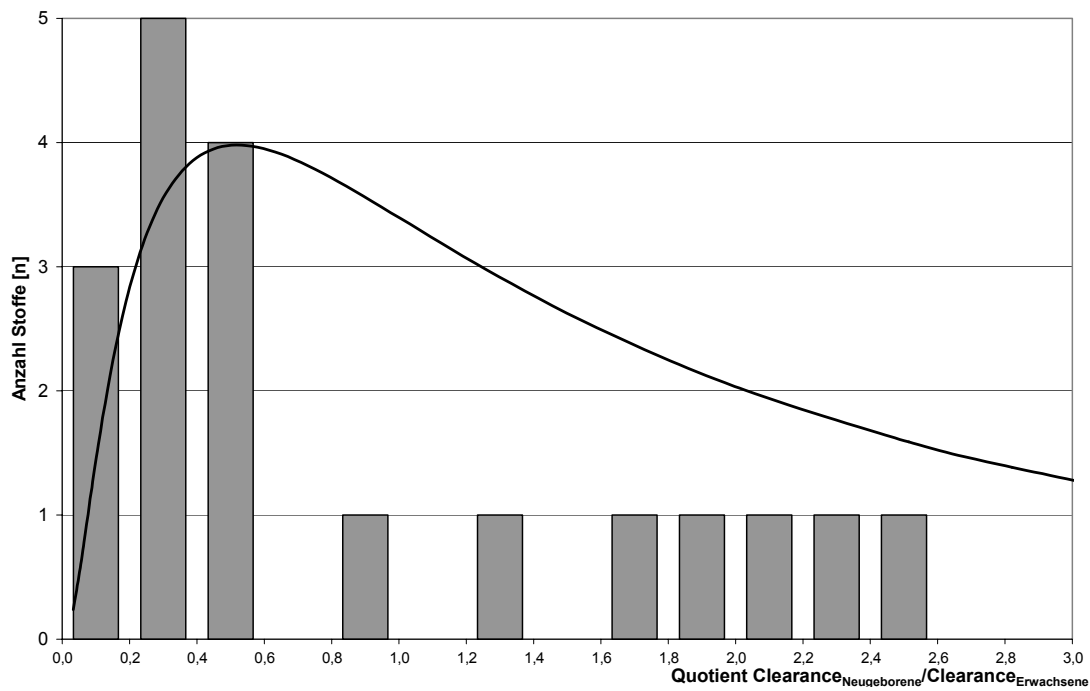


Abbildung 7-3: Beobachtete Häufigkeitsverteilung sowie Dichtefunktion (log-Normalverteilung mit  $GM=0,52$ ,  $\sigma=0,50$ ) für Unterschiede zwischen Neugeborenen und Erwachsenen bezüglich der Gesamt-Clearance

- Multiplikative Verknüpfungen vorsichtiger Punktschätzungen für die einzelnen Gruppen und Einflüsse können unter Umständen zu sehr konservativen Gesamtaussagen führen, wenn sie obere Perzentilwerte der zu Grunde liegenden Verteilungen repräsentieren. Probabilistische Verfahren ermöglichen es, die Wahrscheinlichkeit des Auftretens bestimmter Merkmale in realistischer Weise zu berücksichtigen und sind deshalb zur Verknüpfung der unterschiedlichen Risikogruppen und Einflüsse innerhalb der menschlichen Bevölkerung anhand ihrer Verteilungsfunktionen

am geeignetsten. Auf einen geeigneten Algorithmus zur Verknüpfung ist zu achten. Dieser ergibt sich aus der Beschreibung der einzelnen Merkmale. Nicht alle Gruppen dürfen untereinander verknüpft werden: Kinder können nicht gleichzeitig alt oder auch schwanger sein. Hingegen treten genetische Polymorphismen ebenso wie Krankheiten natürlich auch bei Kindern auf.

- Die Vorschläge zur Identifizierung toxikodynamisch bedingter Suszeptibilitäten bei Kindern gelten unabhängig von der Art der Berücksichtigung toxikokinetischer Unterschiede.