

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

## Berichts-Kennblatt

1.    Berichtsnummer UBA-FB	2.	3.
4.    Titel des Berichts Berücksichtigung der Risikogruppe Kind bei der Ableitung gesundheitsbezogener Umweltstandards		
5.    Autor(en), Name(n), Vorname(n) K. Schneider, H. Gerdes, M. Hassauer, J. Oltmanns, J. Schulze	8.    Abschlussdatum 30.09.2002	9.    Veröffentlichungsdatum
6.    Durchführende Institution (Name, Anschrift)  Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe (FoBiG) GmbH, Werderring 16, D-79098 Freiburg	10.   UFOPLAN-Nr. 201 61 215	11.   Seitenzahl 238
	7.    Fördernde Institution (Name, Anschrift)  Umweltbundesamt, Postfach 33 00 22, D-14191 Berlin	
	12.   Literaturangaben 236 (ohne Anhänge)	13.   Tabellen und Diagramme 32
		14.   Abbildungen 34
15.   Zusätzliche Angaben		
16.   Kurzfassung  Die vorliegende Literaturstudie untersuchte die Frage, wie sich Kinder bezüglich ihrer Empfindlichkeit bei Exposition gegenüber chemischen Stoffen von Erwachsenen unterscheiden. Publierte Daten wurden, differenziert nach toxikodynamischen und toxikokinetischen Aspekten, systematisch ausgewertet und die beobachteten Empfindlichkeitsunterschiede quantifiziert. Bezüglich toxikodynamisch bedingter Unterschiede wurden tierexperimentelle und Humandaten zu 19 Stoffen und Stoffgruppen mit unterschiedlichen Zielorganen beschrieben. Diese Beispiele dokumentieren substanz- und endpunktspezifisch höhere und geringere Empfindlichkeiten des juvenilen im Vergleich zum adulten Organismus. Die Auswertung kinetischer Parameter aus Humanstudien mit Pharmaka erfolgte differenziert nach verschiedenen Altersgruppen (Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder, Kinder, Heranwachsende, Erwachsene). Neugeborene zeigten in diesen Studien im Vergleich zu Erwachsenen im Mittel eine geringere Fremdstoffausscheidung, während bei älteren Kindern die Clearance im Vergleich zu Erwachsenen höher war. Die Ergebnisse der Auswertung wurden der derzeitigen regulatorischen Praxis der Berücksichtigung von innerartlichen Unterschieden bei der Standardsetzung gegenübergestellt und Vorschläge für eine datengestützte Berücksichtigung der Risikogruppe Kind in der Standardsetzung gemacht.		
17.   Schlagwörter  Umweltstandards, Risikobewertung, Risikogruppe, Kind, Empfindlichkeit, Intraspeziesvariabilität, Alter, Entwicklung, Fremdstoffmetabolismus, Chemikalien, Pharmaka		
18.                    Preis	19.	20.

## Report Cover Sheet

1. Report No. UBA-FB	2.	3.
4. Report Title Consideration of children as a risk group in the derivation of health-based environmental standards		
5. Autor(s), Family Name(s), First Name(s) K. Schneider, H. Gerdes, M. Hassauer, J. Oltmanns, J. Schulze	8. Report Date 30.09.2002	9. Publication Date
6. Performing Organisation (Name, Address)  Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe (FoBiG) GmbH, Werderring 16, D-79098 Freiburg	10. UFOPLAN-Ref. No. 201 61 215	11. No. of Pages 238
	12. No. of Reference 236 (without appendices)	13. No. of Tables, Diagrams 32
7. Sponsoring Agency (Name, Address)  Umweltbundesamt, Postfach 33 00 22, D-14191 Berlin	14. No. of Figures 34	
	15. Supplementary Notes	
16. Abstract <p>This literature study investigated the question how children differ from adults in their susceptibility to chemical exposure. Published data, differentiated according to pharmacodynamic and pharmacokinetic aspects, were systematically evaluated and the susceptibility differences quantified. In relation to toxicodynamically-based differences, data from animal experiments as well as experiences from human exposure were described, representing 19 substances and substance groups acting on diverse target organs. These examples documented substance- and endpoint-specific higher and lower susceptibilities of the juvenile organism compared to adults. Kinetic parameters from human studies with drugs were analysed by differentiating several age groups (neonates, infants, toddlers, children, adolescents and adults). Compared to adults, neonates on average showed a lower clearance of xenobiotics while older children exhibited an elevated clearance. The results from these analyses were contrasted with the current regulatory practice of considering intraspecies variability, and a data-based consideration of children as a risk group in standard setting proposed.</p>		
17. Keywords <p>Environmental standards, risk assessment, risk group, children, susceptibility, intraspecies variability, age, development, xenobiotic metabolism, chemicals, drugs</p>		
18. Price	19.	20.

---

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Arbeitsauftrag.....	9
2	Überblick zur aktuellen Situation .....	12
2.1	Gegenwärtige regulatorische Praxis .....	12
2.2	Nationale und internationale Aktivitäten.....	15
2.2.1	Nationale Aktivitäten .....	16
2.2.2	Internationale Aktivitäten.....	17
2.3	Literatur.....	20
3	Hinweise auf strukturelle und funktionelle Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen.....	23
3.1	Kritische Phasen in der Entwicklung.....	23
3.2	Unterschiede in der Toxikokinetik zwischen Kindern und Erwachsenen .....	25
3.2.1	Vorbemerkung .....	25
3.2.2	Verhältnis Körperoberfläche zu Körpergewicht .....	25
3.2.3	Organgewichte.....	26
3.2.4	Anatomie der Lunge/Atemrate .....	27
3.2.5	Herzleistung, Organperfusion .....	29
3.2.6	Resorption.....	30
3.2.7	Verteilung.....	35
3.2.8	Metabolismus.....	38
3.2.9	Ausscheidung und Elimination .....	69
3.2.10	Zusammenfassung.....	71
3.3	Unterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber Kanzerogenen .....	77
3.4	Literatur.....	81

---

4	Empirische Auswertungen .....	88
4.1	Beispiele für toxikodynamische Empfindlichkeitsunterschiede beim Menschen und beim Versuchstier .....	88
4.1.1	Methodisches Vorgehen .....	88
4.1.2	Nervensystem .....	90
4.1.3	Reproduktionssystem.....	95
4.1.4	Blut/Herz-Kreislaufsystem.....	99
4.1.5	Leber.....	101
4.1.6	Atemtrakt.....	103
4.1.7	Zähne/Knochen.....	105
4.1.8	Immunsystem.....	109
4.1.9	Zusammenfassung zu den Beispielen für toxikodynamische Empfindlichkeitsunterschiede.....	114
4.2	Auswertung klinischer Studien zur Toxikokinetik von Pharmaka .....	118
4.2.1	Methodisches Vorgehen .....	118
4.2.2	Auswertung .....	120
4.2.3	Diskussion.....	124
4.3	Erfahrungen aus der pädiatrischen Anwendung von Zytostatika .....	128
4.3.1	Fragestellung .....	128
4.3.2	Auswertung .....	129
4.3.3	Diskussion.....	130
4.4	Vergleich von Letaldosen bei Versuchstieren unterschiedlichen Alters.....	131
4.4.1	Fragestellung .....	131
4.4.2	Auswertung .....	133
4.4.3	Diskussion.....	135
4.5	Literatur.....	138

---

5	Besonderheiten der kindlichen Exposition .....	143
5.1	Einleitung .....	143
5.2	Orale Exposition .....	143
5.2.1	Exposition über die Muttermilch .....	143
5.2.2	Exposition über Nahrungsmittel und Getränke.....	145
5.2.3	Exposition über nicht diätetische Ingestion .....	147
5.3	Inhalative Exposition (Außen- und Innenraumluft).....	148
5.4	Dermale Exposition.....	149
5.5	Aktivitäts- und Aufenthaltsmuster in unterschiedlichen Altersgruppen .....	150
5.6	Möglichkeiten der Expositionsabschätzung .....	152
5.6.1	Direkte Expositionsabschätzung .....	152
5.6.2	Indirekte Expositionsabschätzung.....	154
5.7	Zusammenfassung und Ausblick .....	154
5.8	Literatur.....	157
6	Diskussion und Schlussfolgerungen für die Regulation.....	159
6.1	Zusammenfassung der Ergebnisse aus Kapitel 4.....	159
6.1.1	Toxikodynamisch begründete Unterschiede .....	159
6.1.2	Toxikokinetische Unterschiede und vergleichende Betrachtung der Ergebnisse aus Kap. 4.2 bis 4.4 .....	160
6.2	Abhängigkeit altersbedingter Unterschiede von der Dosishöhe und von der Expositionsdauer .....	164
6.2.1	Abhängigkeit altersbedingter Unterschiede von der Dosishöhe .....	164
6.2.2	Aussagekraft der Ergebnisse für die chronische Exposition .....	166

---

6.3	Schlussfolgerungen für die Standardsetzung .....	167
6.3.1	Die Risikogruppe Kind in Relation zur Variabilität innerhalb der Gesamtbevölkerung .....	167
6.3.2	Schutzniveau in Bezug auf die Anzahl der Fälle .....	171
6.3.3	Diskussion bestehender Vorschläge zur Regulation .....	174
6.3.4	Vorschläge zur Umsetzung der Ergebnisse bei der Standardsetzung .....	178
6.4	Literatur.....	185
7	Zusammenfassung .....	187
7.1	Hintergrund und Aufgabenstellung des Projekts.....	187
7.2	Toxikodynamisch bedingte Empfindlichkeitsunterschiede .....	189
7.3	Toxikokinetisch bedingte Empfindlichkeitsunterschiede .....	192
7.4	Weitere Datenauswertungen .....	195
7.5	Empfindlichkeitsunterschiede bezüglich krebserzeugender Wirkungen.....	195
7.6	Besonderheiten kindlicher Exposition .....	196
7.7	Vorschläge zur Berücksichtigung von Empfindlichkeitsunterschieden zwischen Kindern und Erwachsenen bei der Standardsetzung .....	197
7.7.1	Die Risikogruppe Kind im Rahmen der bestehenden regulatorischen Praxis.....	197
7.7.2	Integration in eine quantitativ-statistische Betrachtung der innerartlichen Variabilität.....	198
8	Summary .....	202
8.1	Background and task of the project .....	202
8.2	Toxicodynamically-based susceptibility differences .....	203
8.3	Toxicokinetically-based susceptibility differences .....	207
8.4	Additional data analyses.....	209

---

8.5 Differences in susceptibility in relation to carcinogenic effects.....	210
8.6 Particularities of child exposure .....	210
8.7 Proposals for the consideration of susceptibility differences between children and adults in standard setting.....	211
8.7.1 Children as a risk group in current regulatory practice .....	211
8.7.2 Integration into a quantitative, statistical treatment of intraspecies variability .....	212
Anhang 1 - Definitionen von Altersgruppen .....	216
Anhang 2 - Körpergewicht, Größe und Körperoberfläche in Abhängigkeit vom Alter .....	217
Anhang 3 - Phase I-Toxikokinetikstudien .....	218
Anhang 4 - Zytostatika .....	226
Anhang 5 - Dosisabhängigkeit altersbedingter Unterschiede .....	228
Anhang 6 - Teilnehmer des Fachgesprächs.....	232
Anhang 7 – Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen .....	235

## 1 Einleitung und Arbeitsauftrag

Gesundheitsbezogene Umweltstandards, die auf den Schutz der Allgemeinbevölkerung abheben, betreffen unterschiedliche Subpopulationen, die sich in ihrer Empfindlichkeit gegenüber Schadstoffwirkungen unterscheiden können. Merkmale, die diese Bevölkerungsgruppen kennzeichnen, sind:

- Alter
- Geschlecht
- Gesundheit/Krankheit
- Genetische Veranlagung
- Spezifische Konstitution (Gewicht, Fettanteil, Gravidität).

Unter dem Merkmal „Alter“ nehmen Kinder in diesen Betrachtungen von zu schützenden Subpopulationen aus zwei Gründen eine Sonderrolle ein:

- Aus wissenschaftlichem Grund: die angenommene oder belegte höhere Empfindlichkeit von Kindern im Vergleich zu Erwachsenen
- aus gesellschaftlichem Grund: die Schutzbedürftigkeit von Kindern und die Verantwortung der Erwachsenengeneration für Entscheidungen über die ihr anvertrauten Kinder.

Kinder sind nicht mit „kleinen Erwachsenen“ gleichzusetzen: Viele Aspekte ihres Kontaktes mit Chemikalien unterscheiden sich von der Situation Erwachsener. Die Aufgabe dieses Forschungsvorhabens FKZ 201 61 215 des Umweltbundesamtes „Berücksichtigung der Risikogruppe Kind bei der Ableitung gesundheitsbezogener Umweltstandards“ ist es

- die gegenwärtige Praxis der gesundheitsbezogenen Umweltstandardsetzung darzustellen,

- Belege für Unterschiede in der Empfindlichkeit des kindlichen Organismus im Verhältnis zum durchschnittlichen Erwachsenen herauszuarbeiten und möglichst zu quantifizieren
- und Schlussfolgerungen für die Ableitung gesundheitsbezogener Umweltstandards zu ziehen.

Der verfolgte methodische Ansatz untergliedert sich in folgende 5 Hauptaspekte:

- Darstellung aktueller Aktivitäten zum Thema und des Status quo in der regulatorischen Praxis (Kap. 2)
- Diskussion von anatomischen und physiologischen Unterschieden zwischen Kindern und Erwachsenen mit Einfluss auf die Toxikokinetik<sup>1</sup> (Kap. 3)
- Empirische Auswertungen (Beispiele und systematische statistische Auswertungen) zu beobachteten Unterschieden zwischen Kindern und Erwachsenen (toxikodynamische<sup>2</sup> und toxikokinetische Ursachen) (Kap. 4)
- Überblicksdarstellung zu Besonderheiten der kindlichen Exposition (Kap. 5)
- Schlussfolgerungen für die Festlegung von Umweltstandards (Kap. 6).

---

<sup>1</sup> Toxikokinetik: Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung und Elimination von Fremdstoffen

<sup>2</sup> Toxikodynamik: Interaktion des Fremdstoffs oder seines aktiven Metaboliten mit dem Zielgewebe; unter toxikodynamisch bedingten Unterschieden werden im Folgenden Beobachtungen zusammengefasst, bei denen trotz gleicher Zielgewebeskonzentration (oder geeigneter anderer Indikatoren der inneren Belastung wie Plasmakonzentrationen) unterschiedliche Wirkungen auftreten. Außerdem werden darunter Fälle verstanden, in denen mechanistische Anhaltspunkte vorliegen, die zeigen, dass sich das Zielgewebe in verschiedenen Altersstufen in seiner Suszeptibilität unterscheidet.

Die Ergebnisse des Vorhabens wurden im Rahmen eines vom Umweltbundesamt am 2. Juli 2002 in Berlin durchgeführten Fachgesprächs zur Diskussion gestellt (siehe Anhang 6). Anregungen der Teilnehmer des Fachgesprächs wurden in diesen Bericht aufgenommen.

## 2 Überblick zur aktuellen Situation

### 2.1 Gegenwärtige regulatorische Praxis

Bei der Ableitung tolerabler Körperdosen oder ähnlicher Standards findet die Schutzgruppe im Rahmen der Betrachtungen zur innerartlichen Variabilität Berücksichtigung. Häufig wird der „Intraspeziesfaktor“ insbesondere auch mit dem Schutz der Kinder begründet. Dieser Extrapolationsfaktor für innerartliche Variabilität beträgt in der Regel bis zu 10.

Tabelle 2-1: Faktoren zur Berücksichtigung der innerartlichen Variabilität in der Allgemeinbevölkerung (modifiziert nach Kalberlah und Schneider, 1998).

Organisation	Faktor	Quelle
Weltgesundheitsorganisation WHO	bis 10 (3,2 x 3,2)	WHO, 1994; 1999a
Ad-hoc-AG Innenraumlufthygiene	bis 10 x 2	Ad-hoc-AG Innenraumlufthygiene, 1996
Umweltbundesamt (BBodSchV)	bis 10	Bundesanzeiger 161a, o.V. 1999
US Environmental Protection Agency EPA	bis 10	EPA, 1993
US Agency for Toxic Substances and Disease Registry ATSDR	bis 10	Pohl und Abadin, 1995
European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, ECETOC	bis 3	ECETOC, 1995

Die Weltgesundheitsorganisation schlägt, einem Vorschlag von Renwick (1993) folgend, die Aufteilung des Faktors 10 für innerartliche Variabilität in Teilfaktoren für toxikodynamisch bzw. toxikokinetisch bedingte Unterschiede von jeweils 3,2 vor, die bei Multiplikation wiederum 10 ergeben (WHO, 1994; 1999a).

Von den in Tabelle 2-1 genannten Organisationen adressiert nur die „Ad-hoc-Arbeitsgruppe aus Mitgliedern der Innenraumlufthygiene-Kommission (IRK) des Umweltbundesamtes und des Ausschusses für Umwelthygiene der AGLMB“ (im Folgenden: Ad-hoc-AG Innenraumlufthygiene) explizit die besondere Situation

von Kindern (Ad-hoc-AG Innenraumlufthygiene, 1996). In ihrem Basisschema legt sie zur Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft fest, dass zusätzlich zum Faktor 10 für innerartliche Varianz zur Berücksichtigung von physiologisch bedingten Dosisunterschieden bei Kindern ein Faktor 2 eingesetzt werden soll (Ad-hoc-AG Innenraumlufthygiene, 1996). Dieser Faktor wird mit dem höheren Atemminutenvolumen der Kinder, bezogen auf das Körpergewicht, im Vergleich zu Erwachsenen begründet.

Bei der Ableitung von Standards für Umweltmedien wie Trinkwasser wurde schon in der Vergangenheit im Einzelfall eine besondere Empfindlichkeit von Kleinkindern und Säuglingen berücksichtigt. So ist im Trinkwassergrenzwert für Nitrat (50 mg/L) schon seit Jahrzehnten die besonders hohe Empfindlichkeit von Säuglingen gegenüber diesem Stoff (Endpunkt Methämoglobinbildung) berücksichtigt. Dasselbe gilt für die Grenzwerte der Trinkwasserverordnung (TrinkwV) 2001 für Kupfer und Blei (2 mg/L und 0,010 mg/L). Auch bei Mangan (0,20 mg/L) berücksichtigt die TrinkwV 2001 die im Vergleich zu Erwachsenen möglicherweise höhere Empfindlichkeit von Säuglingen und Kleinkindern, falls in Einzelversorgungsanlagen der technische Grenzwert für Mn (0,05 mg/L) nicht eingehalten werden kann oder muss (Aurang et al., 1991; TrinkwV, 2001).

Bei der Ableitung von Prüfwerten für altlastenrelevante Stoffe nach der Methodik der Bundesbodenschutzverordnung wird einer möglichen höheren Empfindlichkeit von schnell wachsenden Organen gegenüber gentoxischen Kanzerogenen quantitativ bei der Berechnung von Bodenwerten Rechnung getragen (Bachmann et al., 1999).

Das "Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers" (SCCNFP) der Europäischen Kommission diskutierte jüngst die Notwendigkeit eines zusätzlichen Sicherheitsabstandes bei dermalen Applikation von z.B. Sonnenschutzprodukten bei Kindern (SCCNFP, 2002). Das Komitee kam zu der Einschätzung, dass die, bezogen auf das Körpergewicht, etwa um den Faktor 2 größere Körperoberfläche von Kindern (Alter 1 Jahr)

beim üblicherweise einzuhaltenden Sicherheitsabstand von 100 (für Inter- und Intraspeziesextrapolation) keiner gesonderten Berücksichtigung bedarf.

Für den Bereich der Bewertung von Alt- und Neustoffen in der Europäischen Union und der Beurteilung des „Margin of Safety“ (MOS, Sicherheitsabstand zwischen Effektkonzentrationen und geschätzter Exposition) geben die Technical Guidance Documents (TGD) (EC, 1996) Richtlinien zur Berücksichtigung empfindlicher Bevölkerungsgruppen vor. Speziell verlangen die TGD zu prüfen, ob die exponierte Bevölkerung sehr junge, ältere oder geschwächte Menschen enthält. Für diese Gruppen kann danach erwartet werden, dass sie empfindlicher reagieren und deshalb einen höheren MOS benötigen als die arbeitende Bevölkerung (EC, 1996). Quantitative Aussagen dazu, wie diese Unterscheidung bei der MOS-Beurteilung berücksichtigt werden sollte, werden nicht gemacht.

In den USA wird nach dem Lebensmittelgesetz („Food Quality Protection Act“, FQPA) aus dem Jahr 1996 ein zusätzlicher Sicherheitsabstand für Kinder bei der Festsetzung von Rückstandshöchstmengen von Pestiziden in Lebensmitteln verlangt (Olin, 1998). Dieser zusätzliche Faktor von 10 wird mit der möglichen hohen prä- und postnatalen Toxizität und mit einer hohen Exposition begründet und soll nur verändert werden, wenn verlässliche Daten vorliegen, die einen ausreichenden Sicherheitsabstand gewährleisten (Scheuplein, 2000). Die wissenschaftliche Begründbarkeit eines derartigen Faktors wurde von verschiedenen Autoren in Frage gestellt (Scheuplein, 2000; Renwick et al., 2000; Fenner-Crisp, 2001). Der zusätzliche Faktor des FQPA für Kinder ist danach eher als vorsorgliche Maßnahme zur Herstellung eines zusätzlichen Sicherheitsabstandes zu verstehen und nicht als wissenschaftlich begründbare Extrapolation.

Neuere Vorschläge zur toxikologischen Risikoabschätzung basieren auf probabilistischen Methoden. Dazu werden für die einzelnen Extrapolationsschritte auf Basis theoretischer Überlegungen oder empirischer Datenauswertungen Verteilungsfunktionen abgeschätzt und mit Hilfe mathematischer Verfahren (Monte-Carlo-Analyse) verknüpft (Swartout et al., 1998; Vermeire et al., 1999). Zur Be-

schreibung der innerartlichen Variabilität liegen allerdings in der Literatur bislang keine empirisch (d.h. auf Daten) begründeten Vorschläge vor. Ein Forschungsvorhaben im Auftrag der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin zu probabilistischen Risikobewertungsansätzen (F1824-1826) behandelt u.a. die Frage nach empirisch begründbaren Verteilungsfunktionen für die Variabilität innerhalb der arbeitenden Bevölkerung. Eine Erweiterung dieser Überlegungen auf die Allgemeinbevölkerung ist prinzipiell möglich, im Rahmen des genannten Projektes jedoch nicht vorgesehen.

Mit diesem Bericht zur Risikogruppe Kind wird ein Teilaspekt der innerartlichen Variabilität im Detail betrachtet und, soweit anhand der Daten möglich, Empfindlichkeitsunterschiede quantifiziert. Bezüglich der Schlussfolgerungen für die Standardsetzung muss darauf hingewiesen werden, dass eine Substitution des gegenwärtigen Extrapolationsfaktors für innerartliche Variabilität allein mit der Behandlung der Risikogruppe Kind nicht möglich ist. Dies würde voraussetzen, dass auch andere Risikogruppen und Faktoren mit Einfluss auf die innerartliche Variabilität in entsprechender Weise untersucht werden.

## **2.2 Nationale und internationale Aktivitäten**

Verschiedene Monographien geben einen guten Überblick zum Diskussions- und Kenntnisstand bezüglich der relativen Empfindlichkeit von Kindern bis Anfang der 90er Jahre (Calabrese, 1986; Guzelian et al., 1992; NRC, 1993). Die Bedeutung, die dem Thema beigemessen wird, spiegelt sich in einer Vielzahl von nationalen und internationalen Aktivitäten wider, die, neben anderen Schwerpunkten, die Frage nach Unterschieden in der Empfindlichkeit von Kindern und Erwachsenen berühren. Die regulatorische Umsetzung und die Berücksichtigung der Erkenntnisse bei der Standardsetzung stehen jedoch hierbei nicht im Mittelpunkt.

### 2.2.1 Nationale Aktivitäten

Im Rahmen des Aktionsprogramms Umwelt und Gesundheit, das vom Bundesumwelt- und Bundesgesundheitsministerium ins Leben gerufen wurde, besitzt der Themenschwerpunkt Kindergesundheit besonderen Stellenwert. In diesem Zusammenhang fanden verschiedene Veranstaltungen statt:

- Arbeitstagung „Kinderumwelt und Gesundheit“ vom 22.-24. Februar 2001 in Potsdam, durchgeführt von der Kommission für Umweltfragen der Deutschen Akademie für Kinderheilkunde und Jugendmedizin e.V. und dem Robert-Koch-Institut.
- Workshop “Exposure of children to substances used as ingredients of Pesticides”, vom 27.-29. September 2001 in Berlin, organisiert vom Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, BgVV, im Auftrag des Umweltbundesamtes.
- Workshop “Children as a special subpopulation: focus on immunotoxicity“ vom 15.-16. November 2001 in Berlin, durchgeführt vom Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, BgVV (Zusammenfassung der Tagungsergebnisse in Richter-Reichhelm et al. (2002a,b)).
- Forum „Kinder-Umwelt und Gesundheit“ vom 23.-24. November 2001 in München, organisiert vom Bundesamt für Strahlenschutz unter Mitwirkung weiterer Bundesbehörden und des Netzwerks Kindergesundheit und Umwelt (siehe unten).

Weitere Initiativen:

- Workshop „Kinder als empfindliche Gruppe und ihre Berücksichtigung in der Toxikologie“ des Arbeitskreises Regulatorische Toxikologie der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie, DGPT, am 17.10.2001 in Ludwigshafen.

- Nicht-Regierungsorganisationen in Deutschland unter Federführung des ökologischen Ärztbundes haben mit Unterstützung des Bundesministeriums für Gesundheit ein Netzwerk zu Kindergesundheit und Umwelt aufgebaut, das Aktivitäten und Projekte zum Thema koordiniert und Vorschläge an die politisch Verantwortlichen formuliert.

### **2.2.2 Internationale Aktivitäten**

- 1995 initiierte das Risk Science Institute des International Life Science Institutes (ILSI) Aktivitäten, um den Forschungsbedarf bezüglich der altersbedingten Unterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber Chemikalien aufzuzeigen (ILSI, 1996; Olin, 1998).
- In einer Expertenanhörung in Belgien stellte das International Life Science Institute (ILSI), Europe, die Eignung von ADI/TDI-Werten für Kinder zur Diskussion (ILSI, 1997).
- Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) startete 1998 eine Initiative zum Aufbau eines Netzwerkes „International Network on Children’s Health, Environment and Safety“ (INCHES) mit dem Ziel des gegenseitigen Erfahrungsaustausches (WHO, 1999b).
- Im Auftrag der Dänischen Environmental Protection Agency fassten Nielsen et al. (2001) Erkenntnisse zur Exposition und Empfindlichkeit von Kindern gegenüber chemischen Substanzen in einem Bericht zusammen.
- In den USA diskutierten u.a. das „Committee on Pesticides in the Diets of Infants and Children“ der National Academy of Science Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern und deren Bedeutung für Forschungsansätze und Standardsetzung (Bruckner, 2000).
- Die US-amerikanischen Diskussionen der letzten Jahre basieren insbesondere auf Folgendem:

1996 wurde in den USA die „National Agenda to Protect Children’s Health from Environmental Threats“ verkündet. Die Clinton-Regierung machte den Gesundheitsschutz von Kindern zum Schwerpunktthema und schuf im Rahmen der US-amerikanischen Environmental Protection Agency (EPA) das Office of Children’s Health Protection (OCHP). EPA (1998) gibt die Aktivitäten der US EPA zum Thema wieder. Weitere Veröffentlichungen der EPA betreffen Forschungsschwerpunkte zum Thema Kindergesundheit (Cicmanec et al., 2000) sowie einen Workshop über Besonderheiten der Expositionserfassung (EPA, 2000).

1996 wurde in den USA ein neues Lebensmittelgesetz („Food Quality Protection Act“) verabschiedet. Dieses Gesetz verlangt einen zusätzlichen Sicherheitsabstand für Kinder bei der Bewertung von Pestizidrückständen in Lebensmitteln (Olin, 1998) (siehe die Diskussion oben).

- Weiter verabschiedete die Kalifornische Regierung einen „Children’s Environmental Health Protection Act“. Dieses Gesetz verlangt die Identifizierung und Regulierung von Luftschadstoffen mit besonderer Bedeutung für die Gesundheit der Kinder (OEHHA, 2001).
- Im Dezember 2000 startete in den USA auf Initiative der EPA das „Voluntary Children’s Chemical Evaluation Program“ (VCCEP). Für 23 Substanzen, die aufgrund ihres Umweltvorkommens und anhand von Human-Biomonitoringdaten ausgewählt wurden, sollen durch freiwillige Industrieaktivitäten die Datenlage verbessert und geprüft werden, inwieweit durch diese Chemikalien Risiken für die Gesundheit von Kindern bestehen. Genaue Informationen zum VCCEP sind unter <http://www.epa.gov/chemrtk/childhlt.htm> einzusehen.
- Anlässlich der „Green Week 2002“ in Brüssel betonte die EU Kommissarin für Umwelt, Wallström, in ihrem Beitrag „Introduction to debate on chemicals and children“, dass das Thema Kindergesundheit und Chemikalienwirkung in der EU in der nahen Zukunft in den Vordergrund gerückt werden wird.

- In diesem Zusammenhang ist ein jüngst erschienener Bericht des WHO European Centre for Environment and Health und der European Environment Agency (EEA): „Children’s Health and Environment: A review of evidence“ von Bedeutung. Dieser Bericht gibt einen umfassenden Überblick über Faktoren, die die Gesundheit von Kindern beeinträchtigen können und über Politikansätze zur Verbesserung der Situation.

Information über internationale Aktivitäten zum Thema Kinder, Gesundheit und Umwelt bietet die Homepage der Weltgesundheitsorganisation, Regionalbüro Europa zum “Children's health and environment programme“:

<http://www.euro.who.int/childhealth>.

## 2.3 Literatur

- Ad-hoc-Arbeitsgruppe aus Mitgliedern der Innenraumlufthygiene-Kommission (IRK) des Umweltbundesamtes und des Ausschusses für Umwelthygiene des AGLMB, 1996  
Richtwerte für die Innenraumluft: Basisschema  
Bundesgesundheitsblatt, Vol. **39**, 1996, S. 422-426
- Aurand, K., Hässelbarth, U., Lange-Asschenfeldt, H., Steuer, W., 1991  
Die Trinkwasserverordnung  
3. neubearbeitete Auflage, Erich Schmidt Verlag Berlin, 1991
- Bachmann, G., Oltmanns, J., Konietzka, R., Schneider, K., 1999  
Berechnung von Prüfwerten zur Bewertung von Altlasten  
ergänzbare Handbuch, hrsg. vom Umweltbundesamt Berlin, Erich Schmidt Verlag Berlin, 1999
- Bruckner, J. V., 2000  
Differences in sensitivity of children and adults to chemical toxicity: The NAS panel report  
Regulatory Toxicology and Pharmacology, Vol. **31**, 2000, S. 280-285
- Calabrese, E. J., 1986  
Age and Susceptibility to Toxic Substances  
John Wiley & Sons, 1986
- Cicmanec, J., Hammerstrom, K., Hem, S., Kimmel, G., Nelson, W., Smialowicz, R., 2000  
Strategy for Research on Environmental Risks to Children  
U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 2000
- EC, European Commission, 1996  
Technical Guidance Documents in Support of the Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for New Notified Substances and the Commission Regulation (EC) 1488/94 on Risk Assessment for Existing Substances, ohne Ort, 1996
- ECETOC, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, 1995  
Technical Report No. 68. Assessment Factors in Human Health Risk Assessment  
Brussels, Belgium, 1995
- EPA, Environmental Protection Agency, 1993  
IRIS, Integrated Risk Information System: Reference Dose (RfD): Description and use in health risk assessments, Background document 1A, March 15, 1993,  
<http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/rfd.htm>
- EPA, Environmental Protection Agency, 1998  
The EPA Children's Environmental Health Yearbook, U.S. Environmental Health Agency, Washington, DC, 1998, <http://www.epa.gov/children/whatwe/ochpyearbook.pdf>
- EPA, Environmental Protection Agency, 2000  
Summary report on the technical workshop on issues associated with considering developmental changes in behaviour and anatomy when assessing exposure to children  
U.S. Environmental Health Agency, EPA/630/R-00/005, Washington, DC, 2000  
<http://www.epa.gov/ncea/raf/wrkshops.htm>
- Fenner-Crisp, P. A., 2001  
The FQPA 10X safety factor: How much is science? How much is Sociology?  
Human and Ecological Risk Assessment, Vol. **7**, 2001, S. 107-116
- Guzelian, P. S., Henry, C. J., Olin, S. S., 1992  
Similarities and Differences between Children and Adults: Implications for Risk Assessment  
ILSI Press, Washington, DC, 1992
- ILSI, International Life Sciences Institute, 1996  
Research Needs on Age-Related Differences in Susceptibility to Chemical Toxicants  
A report prepared by an ILSI Risk Science Institute Working Group, Washington, DC 20036, 1996

- 
- ILSI, International Life Sciences Institute, 1997  
Applicability of the Acceptable Daily Intake (ADI) to infants and children  
Consensus report of a workshop held in January 1997, Genval, Belgium. ILSI Europe, Acceptable Daily Intake Task Force, 1997
- Kalberlah, F., Schneider, K., 1998  
Quantifizierung von Extrapolationsfaktoren. Endbericht des Forschungsvorhabens Nr. 116 06 113 des Umweltbundesamtes  
Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund, Fb 796  
Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven, 1998
- Nielsen, E., Thorup, I., Schnipper, A., Hass, U., Meyer, O., Ladefoged, O., Larsen, J. C., Ostergaard, G., Larsen, P. B., 2001  
Children and the unborn child. Exposure and susceptibility to chemical substances - an evaluation  
Danish Environmental Protection Agency, Environmental Project No. 589, Miljøprojekt, 2001
- NRC, National Research Council, 1993  
Pesticides in the Diets of Infants and Children  
National Academy Press, Washington, DC, 1993
- OEHHA, Office of Environmental Health Assessment, 2001  
Prioritization of toxic air contaminants under the children's environmental health protection act  
OEHHA, California Environmental Protection Agency, October 2001,  
[http://www.oehha.org/air/toxic\\_contaminants](http://www.oehha.org/air/toxic_contaminants)
- Olin, S. S., 1998  
Research needs: recommendations of an ILSI Working Group on age-related differences in susceptibility  
Food Additives and Contaminants, Vol. **15**, 1998, S. 53-54
- o.V., 1999  
Bekanntmachung über Methoden und Maßstäbe für die Ableitung der Prüf- und Maßnahmenwerte nach der Bundes-Bodenschutz- und Altlastenverordnung (BBodSchV) vom 18. Juni 1999  
Bundesanzeiger, Jahrgang **51**, Nr. 161a, 1999
- Pohl, H. R., Abadin, H. G., 1995  
Utilizing uncertainty factors in minimal risk levels derivation  
Regulatory Toxicology and Pharmacology, Vol. **22**, 1995, S. 180-188
- Renwick, A. G., 1993  
Data-derived safety factors for the evaluation of food additives and environmental contaminants  
Food Additives and Contaminants, Vol. **10**, 1993, S. 275-305
- Renwick, A. G., Dorne, J. L., Walton, K., 2000  
An analysis of the need for an additional uncertainty factor for infants and children  
Regulatory Toxicology and Pharmacology, Vol. **31**, 2000, S. 286-296
- Richter-Reichhelm, H.-B., 2002a  
Children as a special subpopulation: focus on immunotoxicity. Internationaler Workshop im Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Berlin-Dahlem  
Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, Abstract Vol. **45**, 2002, S. 374-375
- Richter-Reichhelm, H.-B., Althoff, J., Schulte, A., Ewe, S., Gundert-Remy, U., 2002b  
Workshop report. Children as a special subpopulation: focus on immunotoxicity. Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine (BgVV), 15-16 November 2001, Berlin, Germany  
Archives of Toxicology, Vol. **76**, 2002, S. 377-382

SCCNFP, The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers, 2002

Position statement on the calculation of the margin of safety of ingredients incorporated in cosmetics which may be applied to the skin of children

adopted by the SCCFP during the 19<sup>th</sup> Plenary meeting, February 27, 2002

[http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out152\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out152_en.pdf)

Scheuplein, R. J., 2000

Pesticides and infant risk: Is there a need for an additional safety margin?

Regulatory Toxicology and Pharmacology, Vol. **31**, 2000, S. 267-279

Swartout, J. C., Price, P. S., Dourson, M. L., Keenan, R. E., 1998

A probabilistic framework for the reference dose

Risk Analysis, Vol. **18**, 1998, S. 271-282

TrinkwV, 2001

Verordnung (der Bundesregierung) vom 21. Mai 2001 zur Novellierung der

Trinkwasserverordnung, Artikel 1: Verordnung über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch (Trinkwasserverordnung - TrinkwV 2001), Bundesgesetzblatt 2001/I(24), ausgegeben zu Bonn am 28. Mai, 2001, S. 959-980

Vermeire, T., Stevenson, H., Peiters, M. N., Rennen, M., Slob, W., Hakkert, B. C., 1999

Assessment factors for human health risk assessment: a discussion paper

Critical Reviews in Toxicology, Vol. **29**, 1999, S. 439-490

WHO, World Health Organization, 1994

Environmental Health Criteria 170, Assessing Human Health Risks of Chemicals: Derivation of Guidance Values for Health-Based Exposure Limits

IPCS, International Programme on Chemical Safety; World Health Organization, Geneva, 1994

WHO, World Health Organization, 1999a

Environmental Health Criteria 210, Principles for the Assessment of Risks to Human Health from Exposure to Chemicals

IPCS, International Programme on Chemical Safety; World Health Organization, Geneva, 1999

WHO, 1999b

Establishing the International Network on Children's Health, Environment and Safety

Report, WHO Working Group, European Health 21 Target 10, Rome, Italy 13-14 March 1999

### **3 Hinweise auf strukturelle und funktionelle Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen**

#### **3.1 Kritische Phasen in der Entwicklung**

1993 stellte der National Research Council der USA in seinem Bericht zu „Pesticides in the Diets of Infants and Children“ fest, dass Kinder sich in ihrer Empfindlichkeit gegenüber chemischen Stoffen von Erwachsenen sowohl quantitativ als auch manchmal qualitativ (in grundsätzlicher Art und Weise) unterscheiden können. Dabei können Kinder empfindlicher oder weniger empfindlich als Erwachsene sein. Ursachen für mögliche qualitative Unterschiede sind dabei insbesondere das Vorhandensein von Phasen besonderer Empfindlichkeit in der Organentwicklung (NRC, 1993). Die Organentwicklung ist durch intensive Wachstums- und Differenzierungsvorgänge gekennzeichnet, deren Störung weitreichende Konsequenzen haben kann. Diese Besonderheiten der kindlichen Entwicklung bedeuten, dass Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen nicht auf die bloße Größendifferenz reduziert werden können und Kinder nicht als „kleine Erwachsene“ angesehen werden dürfen (Graeter und Mortensen, 1996) und „Kinder nicht gleich Kinder“ sind (Bearer, 1995).

Störungen von Organ-Entwicklungsprozessen werden als besonders kritisch angesehen, da

- sie häufig irreversibel sind
- sich als funktionelle Störungen erst in späteren Entwicklungsphasen manifestieren können
- und weil, je nach Art der gestörten Funktion, die Beeinträchtigungen der Organfunktion sehr gravierend sind.

Organe, die in diesem Zusammenhang wiederholt genannt werden, sind das Nervensystem, das Immunsystem, die Reproduktionsorgane und verschiedene Aspekte der hormonellen Regulation. Aber auch z.B. die Entwicklung von Zäh-

nen weist empfindliche Phasen auf, wie das Beispiel der Enameldysplasien durch Tetracycline zeigt. Überwiegend sind die genauen Mechanismen, die zu Störungen der Organentwicklung führen, nicht verstanden. Eine Beschreibung der grundlegenden Entwicklungsvorgänge würde den Rahmen dieses Berichtes sprengen. Deswegen sei an dieser Stelle auf ausgezeichnete Übersichtsarbeiten zu verschiedenen Organen und Entwicklungsaspekten und deren mögliche Störung durch Chemikalienexposition verwiesen:

- Nervensystem: Rodier (1995), Tilson (1998), Olney et al. (2000), Schroeder (2000), Rice und Barone (2000), Schettler (2001)
- Schilddrüse: Porterfield (2000),
- Atemtrakt: Pinkerton und Joad (2000)
- Leber: Rikans und Hornbrook (1997)
- Immunsystem: Barnett (1997), Dietert et al. (2000), Holladay und Smialowicz (2000)
- Reproduktionsorgane: Pryor et al. (2000)
- besondere Entwicklungsaspekte der Adoleszenzphase (Golub, 2000)

Tierexperimentelle Daten sind wichtige Hilfen bei der Identifizierung und Untersuchung altersbedingter Empfindlichkeitsunterschiede. 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. Spezifische Schadmechanismen können folglich bei verschiedenen Spezies in unterschiedlichen Zeitfenstern auftreten (zur zeitlichen Abfolge analoger Entwicklungsstufen bei Mensch und Labornagern siehe z.B. Dietert et al., 2000; Holladay und Smialowicz, 2000; Pryor et al., 2000; Selevan et al., 2000).

## **3.2 Unterschiede in der Toxikokinetik zwischen Kindern und Erwachsenen**

### **3.2.1 Vorbemerkung**

Die Unterschiede im Stoffwechsel zwischen Kindern und Erwachsenen sind durch ein komplexes Zusammenwirken verschiedener Faktoren bedingt. Die wesentlich schnellere Entwicklung des kindlichen Organismus, speziell in den frühen Lebensstadien, führt zu einer insgesamt höheren Stoffwechselrate. Unterschiede bei anatomischen und physiologischen Parametern beeinflussen Resorption, Verteilung und Ausscheidung. Weiterhin sind nicht alle Transportsysteme und Organbarrieren bei Geburt bereits voll entwickelt. Auch die Enzymausstattung des kindlichen Körpers unterscheidet sich von der des Erwachsenen.

Dieses Kapitel gibt einen Überblick über Unterschiede zwischen dem kindlichen und erwachsenen Organismus, die im Hinblick auf den Stoffwechsel von Xenobiotika von Bedeutung sein können (nicht berücksichtigt werden in diesem Rahmen die Veränderungen im höheren Alter). Die folgenden Beispiele zu anatomisch-physiologischen Parametern beziehen sich, wenn nicht anders angegeben, auf Humandaten. Derartige Unterschiede wurden in ähnlicher Weise aber häufig auch beim Tier nachgewiesen (Kimmel et al., 1992).

### **3.2.2 Verhältnis Körperoberfläche zu Körpergewicht**

Humandaten

Das Verhältnis Körperoberfläche zu Körpergewicht nimmt mit zunehmender Größe des Organismus ab und wird (bezogen auf das Körpergewicht) von einem abnehmenden Energiebedarf respektive abnehmender Metabolismusrate mit zunehmendem Wachstum begleitet (Ostergaard und Knudsen, 1998). Vom Kleinkind zum Erwachsenen verändert sich dieser Wert, wie aus Abbildung 3-1 ersichtlich, um einen Faktor von ca. 2.

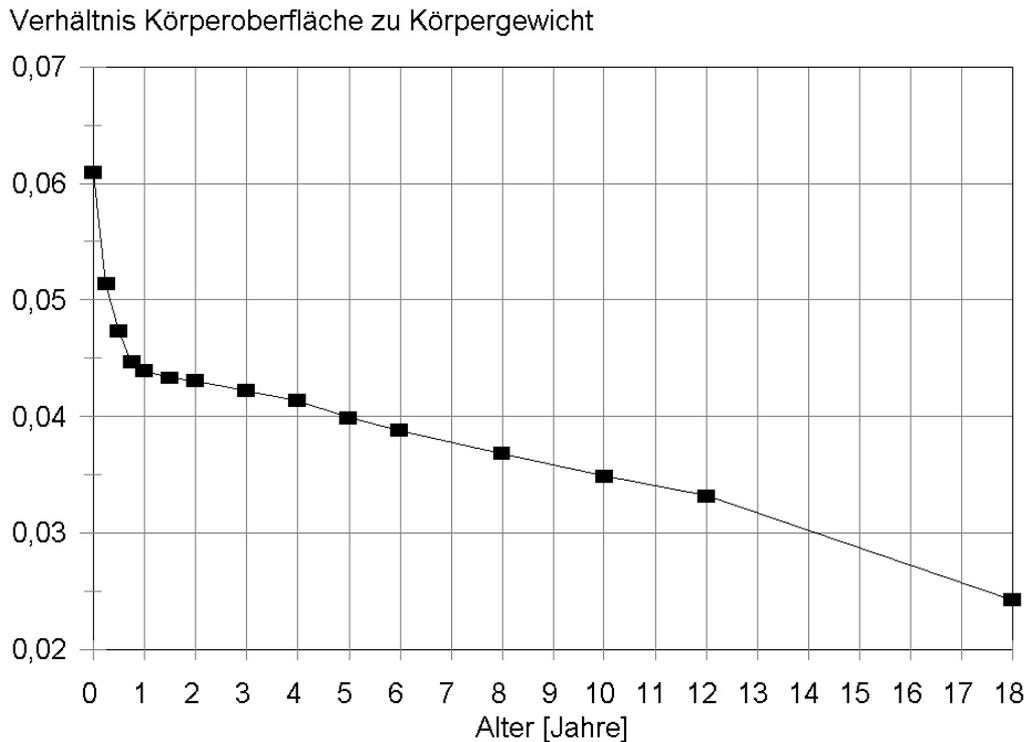


Abbildung 3-1: Altersabhängige Veränderungen des Verhältnisses Körperoberfläche zu Körpergewicht (Daten aus Renwick, 1998). Für Erwachsene wurde ein Alter von 18 Jahren eingetragen.

### 3.2.3 Organgewichte

#### Humandaten

Die relativen Organgewichte verändern sich z.T. mit zunehmendem Alter. Die Entwicklung des relativen Lebergewichts nach Haddad et al. (2001) ist in der folgenden Abbildung 3-2 dargestellt. Das relative Lebergewicht steigt vom Zeitpunkt der Geburt ab zunächst etwas an und nimmt dann bis zum Erwachsenen-Stadium um etwa den Faktor 1,4 (Frauen) – 1,5 (Männer) ab. Bei Pelekis et al. (2001) finden sich ebenfalls Vergleichsdaten zum relativen Lebergewicht. Hier wurde für ein Kind von 10 kg Gewicht, also etwa im Alter von 1 Jahr, ein Wert

von 2,5 % angegeben, für Erwachsene von 90 kg Gewicht 1,95 %, bei 50 kg Gewicht 2,6 %. Die Angaben der beiden Quellen unterscheiden sich also etwas.

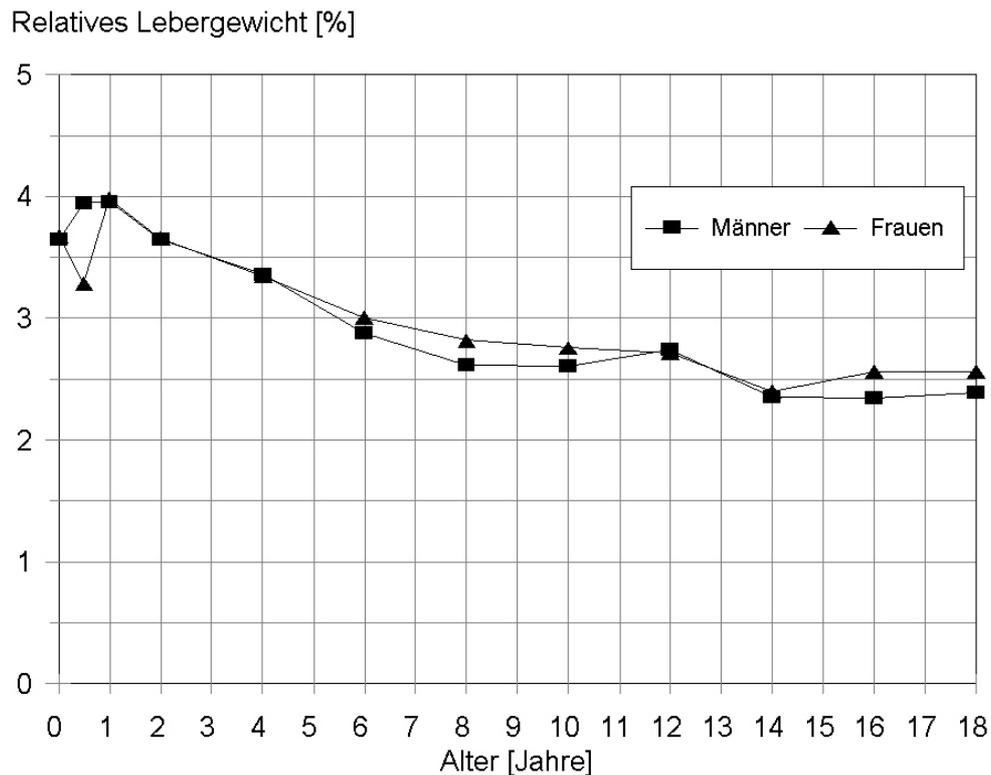


Abbildung 3-2: Veränderungen des relativen Lebergewichts mit zunehmendem Alter (Daten aus Haddad et al., 2001)

### 3.2.4 Anatomie der Lunge/Atemrate

Humandaten

Die Anzahl der Alveoli beträgt beim Neugeborenen ca.  $10^7$ , im Alter von ca. 8 Jahren werden mit  $3 \cdot 10^8$  Alveolen die Werte von Erwachsenen erreicht. Die Lungenoberfläche beträgt beim Neugeborenen ca.  $3 \text{ m}^2$  und beim Erwachsenen ca.  $75 \text{ m}^2$ . Die Größe der Austauschfläche ist vor allem bei kleinen Diffusionskoeffizienten von Relevanz. Allerdings zeigt sich bei Bezugnahme auf das Kör-

pergewicht, dass bei beiden Altersstufen näherungsweise ein konstantes Verhältnis von  $1 \text{ m}^2/\text{kg}$  vorliegt.

Aufgrund der schnellen Entwicklung des kindlichen Organismus (und auch wegen des größeren Quotienten Oberfläche : Gewicht, s.u.) ist der Energiebedarf im Vergleich zum Erwachsenen deutlich höher, was sich in einer höheren Atemrate niederschlägt. Die Angaben zur Atemrate liegen bei 40 Atemzügen/min bei Kindern und 15 Atemzügen/min bei Erwachsenen (Nielsen et al., 2001; Ostergaard und Knudsen, 1998; Snodgrass, 1992). Bei einem etwa gleichem Atemvolumen, bezogen auf kg Körpergewicht (10 ml/kg und Atemzug, keine Angabe zur Aktivität) resultiert damit für Kinder eine Atemrate von 400 ml/ min kg (24 l/h kg), für Erwachsene beträgt der Wert 150 ml/ min kg entsprechend 9 l/h kg (Snodgrass, 1992; Nielsen et al., 2001). Diese Werte decken sich in der Relation größenordnungsmäßig mit den von Pelekis et al. (2001) genannten Werten von 31,3 l/h kg für Kinder und 9,1 – 16,8 l/h kg für Erwachsene und entsprechen auch der von Bearer (1995) zitierten Relation des Sauerstoffverbrauches von 7 ml/kg (Kind) zu 3,5 ml/kg (Erwachsener).

Diese Angaben sind nicht nach unterschiedlicher körperlicher Aktivität aufgeschlüsselt. Der Grad der körperlichen Anstrengung hat jedoch wesentliche Änderungen der Atemrate zur Folge. ICRP (1994) gibt eine differenzierte Auflistung der Atemraten je nach unterschiedlicher Aktivität an. Kombiniert mit den Gewichtsangaben der Altersklassen nach Renwick (1998) ergeben sich Atemraten für Säuglinge je nach Aktivität (Ruhe oder leichte Aktivität von 15,8 – 33,3 l/h kg, für Kleinkinder 15,2 - 35,4 l/h kg, für Kinder 11,1 - 32,3 l/h kg, für Heranwachsende 6,9 – 23,9 l/h kg und für Erwachsene 5,8 – 20,8 l/h kg (Abbildung 3-3). Vergleichbare Daten berichten auch BAGS (1995) und EPA (1997).

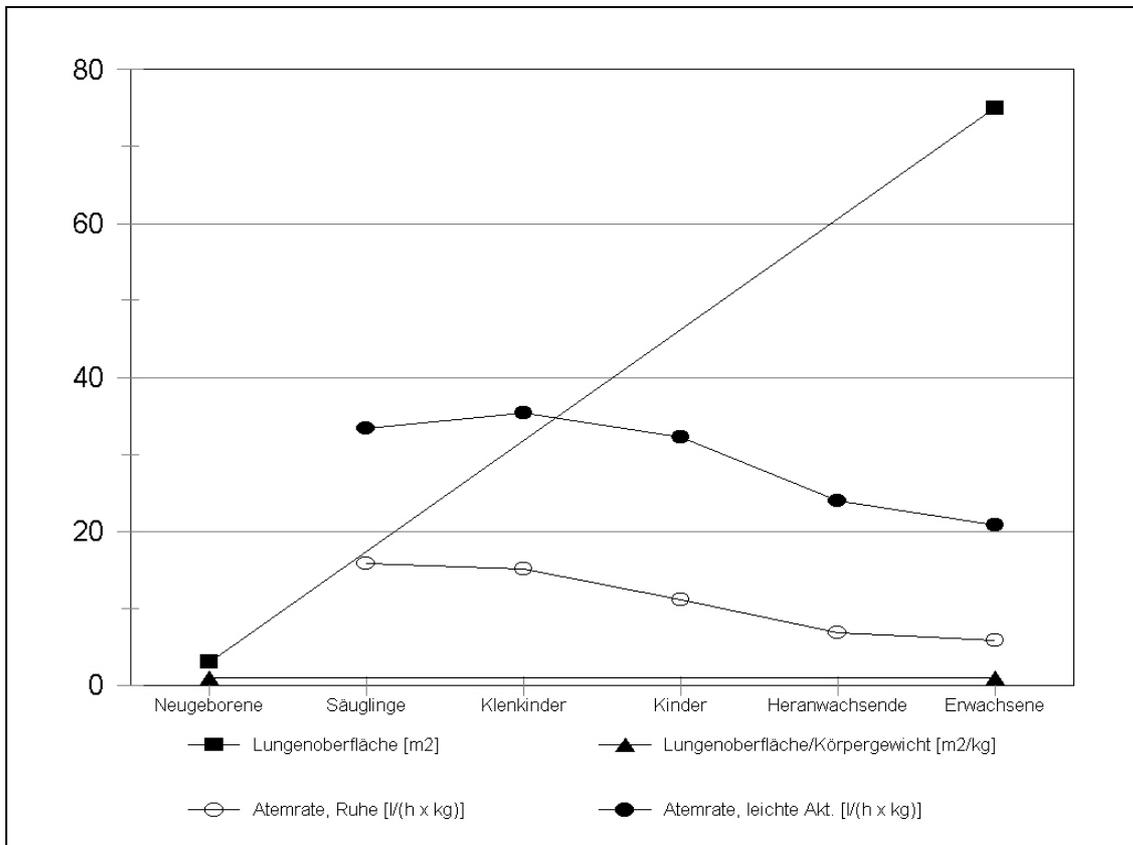


Abbildung 3-3: Altersabhängige Entwicklung der Lunge (Daten zu den Atemraten aus ICRP, 1994, Bezug auf das Körpergewicht unter Verwendung der Gewichtsangaben von Renwick, 1998).

### 3.2.5 Herzleistung, Organperfusion

#### Humandaten

Der Blutausschuss des Herzes ist bei Kindern in Relation zum Körpergewicht höher als bei Erwachsenen. Pelekis et al. (2001) berichten Werte von 22,6 l/h kg für Kinder und eine Spanne von 11,9 – 16,8 l/h kg für Erwachsene.

Der Blutfluss im Gehirn von Kindern ist (in Relation zum Gehirngewicht) etwas größer als bei Erwachsenen (50 l/min kg Hirngewicht gegenüber 40 l/min kg Hirngewicht; Snodgrass, 1992; Renwick, 1998).

Bezogen auf 1 g Nierengewicht nimmt der renale Blutfluss innerhalb der ersten 5 Monate zu und bleibt dann bis zum Erwachsenenstadium konstant. Für dieses Organ sind nur halbquantitative Angaben verfügbar (Nielsen et al., 2001; Plunkett, et al., 1992).

### **3.2.6 Resorption**

Neben den Unterschieden anatomisch-physiologischer Parameter wie der Atemrate zeigen sich weitere altersbedingte Einflüsse auf die Resorption. Die Daten stammen z.T. aus Tierversuchen, wobei nicht in allen Fällen entsprechende Belege für den Menschen vorliegen.

#### **3.2.6.1 Inhalative Resorption**

Tierexperimentelle Daten

Bei fettlöslichen Medikamenten waren bei Ratten keine Unterschiede bei der inhalativen Resorption in Abhängigkeit vom Alter zu beobachten. Bei hydrophilen Substanzen erfolgte bei jungen, 6 Tage alten Ratten die Resorption bei inhalativer Exposition gegenüber adulten Tieren schneller und war je nach Substanz bis zu ca. 2-fach erhöht. Als Ursache werden Unterschiede in der Membranporosität diskutiert. Entsprechende Humanuntersuchungen liegen nicht vor (Hoffmann, 1982; Calabrese, 1986; Plunkett et al., 1992; NRC, 1993).

#### **3.2.6.2 Orale Resorption**

Humandaten

Der bei Geburt hohe pH-Wert des Magens (6 – 8) erniedrigt sich innerhalb von Stunden nach Geburt, erreicht die pH-Werte eines Erwachsenen (pH 1) aber erst nach mehreren Monaten, evtl. sogar erst nach 2 Jahren. Hierdurch kann sich der Ionisierungsstatus von Xenobiotika und damit die Effizienz der Resorption im Magen-Darm-Trakt verändern. Schwache Säuren werden in saurem Mi-

lieu besser resorbiert als bei hohem pH, für schwache Basen gilt der umgekehrte Fall (Bearer, 1995; de Zwart et al., 2002; Morselli, 1989; Nielsen et al., 2001; Ostergaard und Knudsen, 1998; Oskarsson et al., 1998). Weitere Unterschiede betreffen die Verweilzeit im Magen-Darmtrakt und die Pinozytoseaktivität. Beides ist bei Neugeborenen höher, was die Resorption begünstigt (de Zwart et al., 2002; Hoffmann, 1982).

Unterschiede in der Resorption zwischen Kindern und Erwachsenen nach oraler Exposition sind von der Hydrophilie bzw. Lipophilie von Substanzen abhängig. Bei hydrophilen anorganischen Verbindungen, speziell Schwermetallen, wurde bei Kindern gegenüber Erwachsenen eine deutlich erhöhte Resorption festgestellt. Dieser Unterschied ist besonders ausgeprägt in frühkindlichen Stadien und verschwindet erst mit der Pubertät. Ein solcher Effekt wurde auch bei Tieren beobachtet, egalisiert sich aber in den meisten untersuchten Spezies im Gegensatz zum Menschen bereits nach dem Absetzen. Für Blei liegen ausführlichen Daten bei Mensch und Tier vor. Beim Menschen betrug der Unterschied Neugeborene/Erwachsene ca. den Faktor 4 – 5 (Abbildung 3-4), bei der Ratte noch etwas höher (Calabrese, 1986; Plunkett et al., 1992).

Die Resorption lipophiler Substanzen beim Säugling wird durch die unvollständige Reifung des Gallensäurestoffwechsels beeinflusst. Die Bildung von Gallensäuren ist bis zum Alter von einigen Monaten gegenüber Erwachsenen deutlich reduziert. Bis zu diesem Zeitpunkt ist die Fettverdauung vermindert, damit wird auch die Resorption von lipophilen Stoffen (z.B. DDT oder polychlorierte Biphenyle, PCB) negativ beeinflusst (de Zwart et al., 2002).

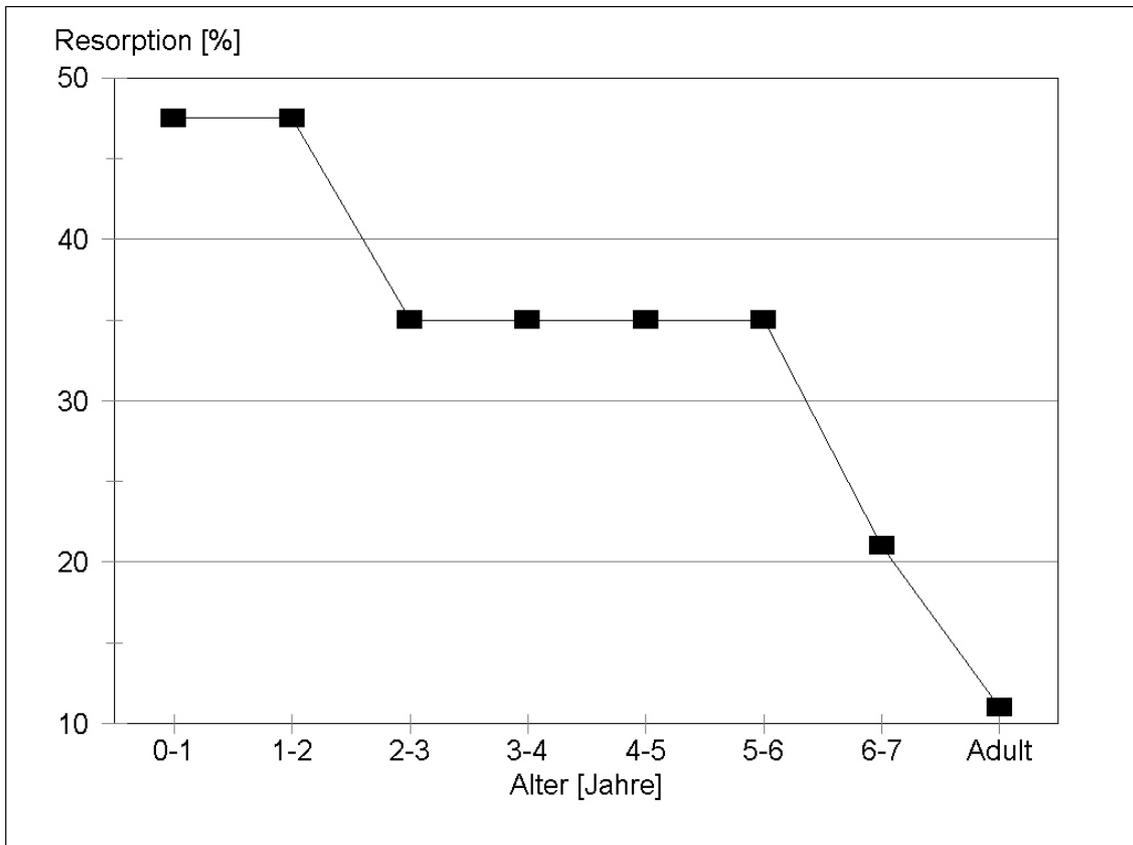


Abbildung 3-4: Abhängigkeit der oralen Resorption von Blei vom Alter (nach Plunkett et al., 1992; Mittel der angegebenen Spannen)

Heimann (1980) beobachtete bei Neugeborenen bei Gabe von verschiedenen Substanzen, auch Medikamenten, eine verlangsamte Resorption. Dies spiegelte sich auch in einer geringeren maximalen Absorptionsgeschwindigkeit und –affinität wider. Insgesamt waren laut Autor die Veränderungen aber im Vergleich zu den altersbedingten Veränderungen in Verteilung und Ausscheidung von untergeordneter Bedeutung. Bei Arabinose erreichte die Absorption, ausgehend von einem Wert von ca. 1/3 eines Erwachsenen bei Geburt im Alter von ca. 150 Tagen asymptotisch die Adultwerte. Bei Phenobarbital war bis zum Ende des Bestimmungszeitraumes im Alter von ca. 250 Tagen ein linearer Anstieg auf etwa das 3-fache des Wertes bei Geburt zu beobachten. Die interindividuellen Schwankungen hierbei waren allerdings jeweils beträchtlich. Heimann (1980) zeigte, dass die Effekte nicht wesentlich durch Unterschiede in

Magenleerung oder Darmaktivität beeinflusst waren und vermutete Veränderungen in der Permeabilität der Darmmukosa bei Neugeborenen im Vergleich zum Erwachsenen. Alle diese Beobachtungen betreffen die Geschwindigkeit der Resorption. Das Ausmaß der Resorption, also die Bioverfügbarkeit, zeigte bei diesen Studien (wiederum bei großer individueller Schwankungsbreite) keine Altersabhängigkeit. Bei kurzen Eliminations-Halbwertszeiten kann die verlangsamte Aufnahme möglicherweise zu verringerten Spitzenkonzentrationen im Organismus führen. Bei relativ langer Verweildauer im Körper hat nach Heimann (1980) eine veränderte Absorptionsgeschwindigkeit keinen Einfluss auf maximale Konzentrationen. Morselli (1989) berichtet übereinstimmend weitere Beispiele von Medikamenten (Valproinsäure, Diazepam, Digoxin, Theophyllin und weitere), bei denen die Absorption im Darm bei Neugeborenen weniger effizient als bei Säuglingen erfolgt.

#### Tierexperimentelle Daten

Die altersabhängige Varianz der Resorption von Metallverbindungen wurde bei Tieren für Blei und auch für andere Metalle wie Barium, Zink, Cadmium, Strontium, Cäsium und Plutonium gezeigt, wobei die Jungtiere je nach Substanz eine 9 – 100-fach bessere Resorption zeigten. Vermutlich hat die Milch in der Ernährung eine resorptionsbegünstigende Wirkung, jedoch sind die hierzu vorliegenden Daten widersprüchlich (Calabrese, 1986; Oskarsson et al., 1998; Plunkett et al., 1992).

Heimann (1980) berichtet von Studien an Nagern, bei denen Transportmechanismen für  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$  oder Aminosäuren in neonaten Tieren noch nicht voll entwickelt sind und erst mit der morphologischen Ausdifferenzierung von Strukturen der Darmwand zu voller Aktivität kommen. Andere tierexperimentelle Untersuchungen weisen allerdings darauf hin, dass die Resorption in frühen postnatalen Stadien höher sein kann als bei älteren Tieren, so gefunden für Antipyrin, Natriumsalicylat, Tetraethylammoniumchlorid und Phenosulfonphthalein in einem Rattendarm-ex-vivo-Modell, die alle eine 2- bis 3fache Penetration bei

10- im Vergleich zu 30-Tage alten Ratten zeigten. Bei letzteren war die Penetration wiederum höher als bei adulten Tieren (Hoffmann, 1982). Eine Untersuchung an Hunden mit Nitrazepam belegte eine wesentlich schnellere Resorption aus dem Magendarmtrakt im Alter von 1 Woche im Vergleich zu erwachsenen Hunden (Hoffmann, 1982).

Insgesamt ist die Datenlage von altersabhängigen Unterschieden in der Resorption organischer Substanzen aus dem Magen-Darmtrakt heterogen. Vermutlich tragen substanzspezifische Eigenschaften zur beobachteten Variabilität in der Resorption bei.

### **3.2.6.3 Dermale Resorption**

#### Humandaten

Wie bereits berichtet, ist die Körperoberfläche der Kinder relativ zum Körpergewicht größer als bei Erwachsenen. Wenn bei Kindern oder Erwachsenen prozentual gleich große Hautflächen exponiert sind, resultieren damit bei Kindern höhere Körperdosen auf der Basis Substanzmenge/kg Körpergewicht.

Experimentelle Untersuchungen zur Hautpermeabilität in Abhängigkeit vom Alter liegen kaum vor (Hoffmann, 1982). Morselli (1989) postuliert eine generell höhere dermale Absorption beim Neugeborenen infolge eines höheren Wassergehaltes der Haut und einer geringeren Dicke des Stratum Corneum, verwies aber im Widerspruch hierzu auf keine wesentlichen postnatalen Veränderungen der Dicke des Stratum Corneum. Die Angaben zur Permeabilität der Haut eines Neugeborenen sind in der Literatur nicht einheitlich: nach Calabrese (1986), Plunkett et al. (1992) sowie NRC (1993) soll die Hautpermeabilität eines voll entwickelten Neugeborenen keine Unterschiede zum Erwachsenen aufweisen, im Gegensatz zu Frühgeborenen mit erhöhter Hautdurchlässigkeit. Bearer (1995), Nielsen et al. (2001) sowie Ostergaard und Knudsen (1998) geben dagegen an, dass die Haut von Neugeborenen innerhalb von 3 – 5 Tagen nach

Geburt keratinisiert und während dieser Zeit die bei Geburt noch hohe Permeabilität auf Erwachsenenwerte absinkt.

### **3.2.7 Verteilung**

Neben anatomisch-physiologischen Unterschieden in Herzleistung, Organperfusion oder Verteilungsvolumina (s.o.) beeinflussen auch Faktoren wie Proteinbindung im Plasma, Effektivität der Blut-Hirnschranke oder unterschiedlich effiziente Speicherung in bestimmten Kompartimenten die Verteilung einer Substanz im Organismus.

#### **3.2.7.1 Verteilungsvolumina**

##### **Wasser- und Fettgehalt des Organismus**

Humandaten

Der kindliche Organismus weist gegenüber dem Erwachsenen einen höheren totalen und extrazellulären Wassergehalt auf. Der Wassergehalt beträgt beim Neugeborenen ca. 75 % der Körpermasse (bei Frühgeburten noch höher), im Alter von 4 Monaten wird der Wassergehalt des Erwachsenen von 50 – 60 % erreicht. Der extrazelluläre Flüssigkeitsanteil sinkt von 40 - 60 % bei Geburt erst rasch, dann allmählich auf die 20 % des Erwachsenen (Abbildung 3-5). Somit resultiert beim Kind für wasserlösliche Stoffe ein größeres relatives Verteilungsvolumen (l/kg Körpergewicht) als beim Erwachsenen, für lipophile Stoffe (wie DDT, PCB) entsprechend ein kleineres relatives Verteilungsvolumen (das absolute Verteilungsvolumen nimmt natürlich mit zunehmendem Körpergewicht zu) (de Zwart et al., 2002; Nielsen et al., 2001; NRC, 1993; Plunkett et al., 1992; Röper und Lauven, 1999; Warner, 1986). Der Fettanteil am Körpergewicht von Kindern beträgt durchschnittlich 15 % (bei Frühgeburten deutlich geringer), bei Erwachsenen zwischen 21 und 51 % (Kearns und Reed, 1989; Pelekis et al., 2001; Ostergaard und Knudsen, 1998; Oskarsson et al., 1998).

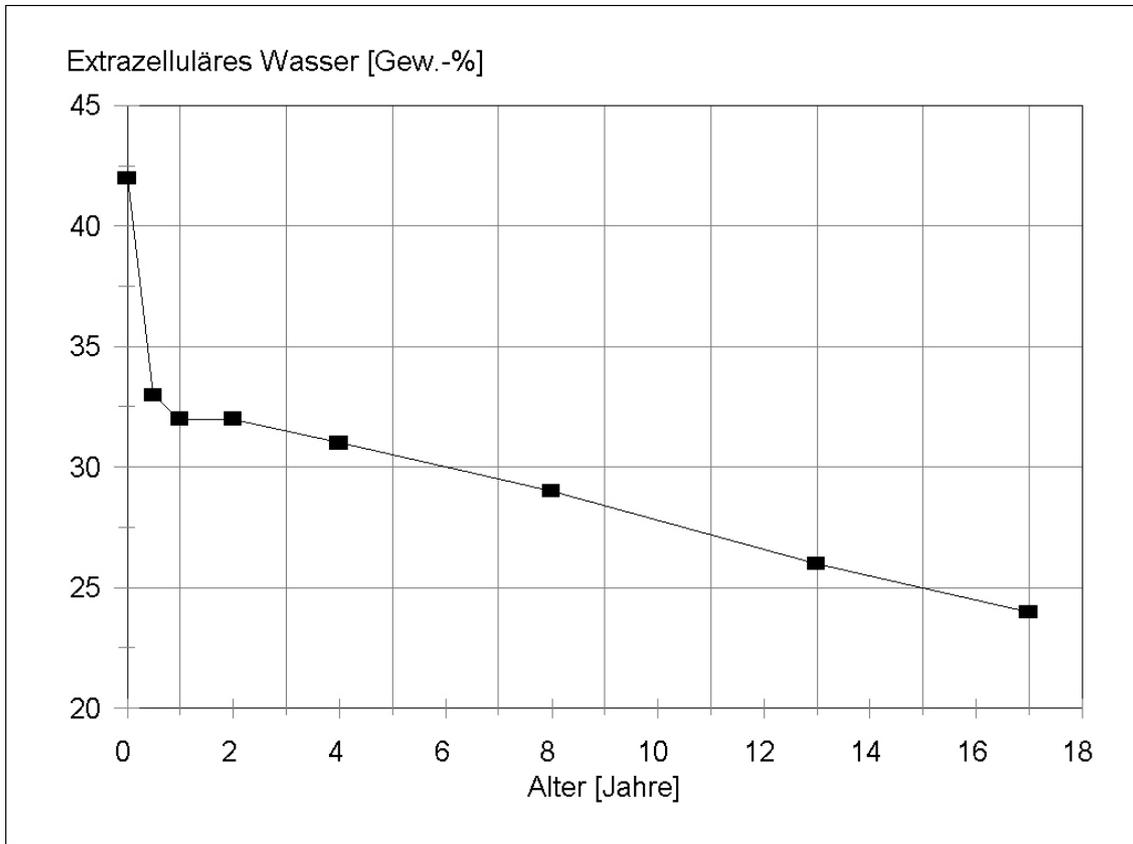


Abbildung 3-5: Altersabhängige Entwicklung des extrazellulären Wassergehaltes (Daten aus NRC, 1993)

## Proteinbindung

### Humandaten

Je effektiver die Proteinbindung von Xenobiotika im Blut ist, desto niedriger ist der frei verfügbare (und als toxikologisch relevant angesehene) Anteil der Substanz im Körper. Mehrere Studien fanden beim Vergleich von Nabelschnur- und Erwachsenenplasma einen höheren Anteil an nicht proteingebundenen Substanzen im Nabelschnurblut. Dies geht vermutlich auf eine unterschiedliche Proteinmenge, aber auch auf altersabhängig verschiedene Bindungseigenschaften zurück. Der Proteingehalt im Plasma von Kindern ist bis zum Alter von

ca. 2 – 3 Jahren geringer als der von Erwachsenen, bei Globulinen sogar bis zum Alter von 7 – 10 Jahren. Albumine von Neugeborenen zeigen eine geringere Bindungskapazität bei Medikamenten, die erst im Alter von 10 – 12 Monaten die Werte von Albumin von Erwachsenen erreicht. Die Bindungswerte von Kindern erreichen bei sauren Substanzen innerhalb des dritten Lebensjahres die Werte von Erwachsenen, bei basischen Substanzen (entscheidend: Globulinbindung) sogar erst mit 7 – 10 Jahren (Calabrese, 1986; Oskarsson et al., 1998; Morselli, 1989; Röper und Lauven, 1999; Snodgrass, 1992). Die geringere Proteinbindung führt zu einem höheren Anteil an freier Substanz im Plasma mit der Folge einer Verschiebung des Gleichgewichts zwischen Plasma und Gewebe in Richtung Gewebe. Die Gesamt-Plasmakonzentration sinkt dadurch, während die Gewebekonzentration steigt. Ergebnis der in kindlichen Stadien noch verringerten Proteinbindung ist damit ein größeres scheinbares Verteilungsvolumens. Im Plasma selbst vergrößert sich jedoch bei geringerer Proteinbindung der Quotient der freien Substanz zur proteingebundenen Substanzkonzentration und damit der wirksame relative Anteil der Substanz im Plasma.

### **3.2.7.2 Blut-Hirnschranke**

#### Humandaten

Die Blut-Hirnschranke entwickelt sich beim Menschen erst nach der Geburt vollständig. Die volle Ausbildung der Blut-Hirnschranke soll beim Menschen im Alter von 6 Monaten abgeschlossen sein.

#### Tierexperimentelle Daten

Auch bei Versuchstieren wird die Blut-Hirnschranke erst postnatal voll ausgebildet.

Exposition von Ratten gegenüber Digitoxin führte bei 1 Woche alten Tieren zu höheren Gewebekonzentrationen im Gehirn als bei 3 Wochen alten Tieren. Bei Tierstudien mit Morphin zeigte sich eine erhöhte Empfindlichkeit von Jungtieren,

bedingt durch einen höheren Gehirn-Blut-Verteilungskoeffizienten. Diese Effekte sind eine Folge der Unreife der Blut-Hirnschranke gegenüber hydrophilen Substanzen im neonaten Stadium. Auch Metalle reichern sich im juvenilen Gehirn von Ratten in größerem Ausmaß als bei erwachsenen Tieren an. Dies wurde für Blei, Cadmium und Quecksilber gezeigt. Bei lipophilen Stoffen zeigten sich keine Unterschiede der Anreicherung im Gehirn (Calabrese, 1986; 2001; Nielsen et al., 2001; Oskarsson et al., 1998; Renwick et al., 2000).

Auch eine neuere Untersuchung von Gupta et al. (1999) bei Ratten ergab eine zunehmende Effizienz der Blut-Hirnschranke bei 15 d alten Ratten im Vergleich zu 10 d alten Tieren. Als Indikator diente die Aufnahme von Natriumfluorescein ins Gehirn, die im Vergleich zu dem 10d-Wert um ca. 33 % abnahm. Die Autoren zeigten weiterhin, dass orale Exposition gegenüber 3 Pestiziden in relativ geringen Dosen (1/50 LD<sub>50</sub>) bei 10 d alten Tieren eine erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirnschranke verursachte (Quinalphos + 97 %, Cypermethrin + 37 % und Lindan +27 % im Vergleich zu den Kontrollen). Bei 15 d alten Tieren waren die Unterschiede für die 3 Testsubstanzen geringer ausgeprägt (+ 48 %, + 15 %, + 20 %). Bei erwachsenen Tieren waren auch bei doppelter Dosis (1/25 LD<sub>50</sub>) keine derartigen Effekte auf die Permeabilität der Blut-Hirnschranke zu beobachten.

### **3.2.8 Metabolismus**

Für einige fremdstoffmetabolisierende Enzyme wurden entwicklungsabhängige Änderungen in der Expression und/oder entwicklungsabhängige Aktivitätsunterschiede berichtet. Diese werden im Folgenden kurz dargestellt. Überwiegend beruhen die Daten auf in vitro-Untersuchungen von zellulären Subfraktionen von Gewebeproben (Mikrosomenfraktion, Zytoplasma, etc.), Ausnahmen (z.B. in vivo-Befunde) werden explizit genannt. Die Bezeichnung in vitro beinhaltet hier also nicht die in anderen Zusammenhängen (z.B. Untersuchungen auf Gentoxizität) gebräuchlichen Tests an kultivierten Zelllinien.

### 3.2.8.1 Alkohol-Dehydrogenase (ADH)

#### Humandaten

Im Verlauf der Ontogenese werden beim Menschen 3 Gene der ADH-Isoenzyme der Klasse I aktiviert und dann während des ganzen Lebens exprimiert. Die Expression der  $\alpha$ -ADH erfolgt bereits in der frühfetalen Leber, die der  $\beta$ -ADH erst beim Fetus in der Mitte der Schwangerschaft. Gegen Ende der Gestation ist das  $\beta$ -Protein die prädominant nachzuweisende fetale Form der ADH.  $\gamma$ -ADH ist erst 6 Monate nach der Geburt nachzuweisen. Vom frühen fetalen bis zum erwachsenen Stadium steigt die Expression der m-RNAs der Klasse I-Isoenzyme in der Leber des Menschen um ca. den Faktor 10 an. Entsprechend nimmt die Enzymkonzentration in der Leber (Pikkarainen und Rähä, 1969) und die (vor allem durch die Klasse I-Isoenzyme bestimmte) gesamte in vitro-ADH-Aktivität in der Leber gegenüber dem Substrat Ethanol vom Fetus bis zu einem Alter von 5 Jahren um ca. das 2- bis 10-fache zu (Basis units/g Lebergewicht und units/mg lösliches Protein), wobei beträchtliche individuelle Schwankungen beobachtet wurden (Pikkarainen und Rähä, 1967; Smith et al., 1971). Auch in der fetalen Niere ist bereits das  $\beta$ -ADH-Protein nachweisbar, das in der adulten Niere den Hauptanteil der ADH ausmacht. In der fetalen und früh-postnatalen Niere findet sich  $\gamma$ -ADH, auch im Verdauungstrakt in fetalem und im frühen postnatalen Darmgewebe. Es ist im adulten Magen das prädominante Isoenzym unter den ADH der Klasse I (Edenberg und Bosron, 1997; Kearns und Reed, 1989).

#### Tierexperimentelle Daten

In einer Untersuchung an männlichen Ratten verringerte sich die in vitro-ADH-Aktivität im Leberzytosol bei einem Vergleich von 2 und 12 Monate alten Tieren bezogen auf das Körpergewicht (also in  $\mu\text{mol}/\text{min kg}$  Körpergewicht) um das 1,3-fache, bei weiblichen Tieren zeigten sich dagegen keine Unterschiede (Seitz et al., 1989).

### Fazit

Beim Menschen ist unter Bezug auf die vorliegenden Daten keine verlässliche Aussage über die postnatalen Aktivitätsveränderungen der ADH möglich. Die Enzymexpression erfolgt offensichtlich bereits in fetalen Stadien, mit Ausnahme der  $\gamma$ -ADH in der Leber. Dieses Isoenzym scheint erst nach Geburt in der Leber aktiviert zu werden. Vom frühen fetalen Stadium (keine Aussage über postnatalen Zeitraum) bis zum Erwachsenen steigt die Expression der m-RNAs der Klasse I-Isoenzyme in der Leber um ca. den Faktor 10 an, entsprechend nimmt die gesamte Ethanol-oxidierende in vitro-ADH-Aktivität vom Fetus bis zu einem Alter von 5 Jahren um ca. das 12-fache zu.

### 3.2.8.2 Aldehyd-Dehydrogenase (ALDH)

#### Tierexperimentelle Daten

Es liegen nur Daten zur Altersabhängigkeit der Aktivität der ALDH bei jungen adulten im Vergleich zu älteren Tieren vor. Gegenüber dem Substrat Acetaldehyd war die in vitro-Aktivität in Lebermitochondrien von 2 Monate alten Ratten im Vergleich zu 19 Monate alten Tieren 4-fach höher bezogen auf den Proteingehalt in Lebermitochondrien ( $\mu\text{mol}/\text{min mg}$  Mitochondrienprotein) bzw. 5-fach höher bezogen auf das Körpergewicht ( $\mu\text{mol}/\text{min kg}$  Körpergewicht) (Seitz et al., 1989).

### Fazit

Humandaten zur ALDH liegen nicht vor. Einzelbefunde zur Aktivität in Ratten lassen lediglich auf eine Abnahme der Aktivität in der Leber von adulten Tieren mit dem Alter schließen.

### 3.2.8.3 Aldehydoxidase (AO)

#### Tierexperimentelle Daten

Huff und Chaykin (1967) untersuchten den Einfluss des Alters auf die AO-Aktivität in der Leber von C57Bl/6-Mäusen. Gegenüber dem Substrat N-Methylnicotinamid blieb die in vitro-Aktivität im Zytoplasma der Leber weiblicher Mäuse ( $\mu\text{mol}/\text{min mg}$  Zytosolprotein) im Alter von 15 d bis 70 d praktisch unverändert. Bei männlichen Mäusen war der Wert der 15 d alten Tiere genau so hoch wie bei den entsprechenden weiblichen Tieren im Alter von 15 d, um dann mit zunehmendem Alter bis auf fast das Dreifache anzusteigen, was auf hormonelle Kontrolle schließen lässt (Abbildung 3-6).

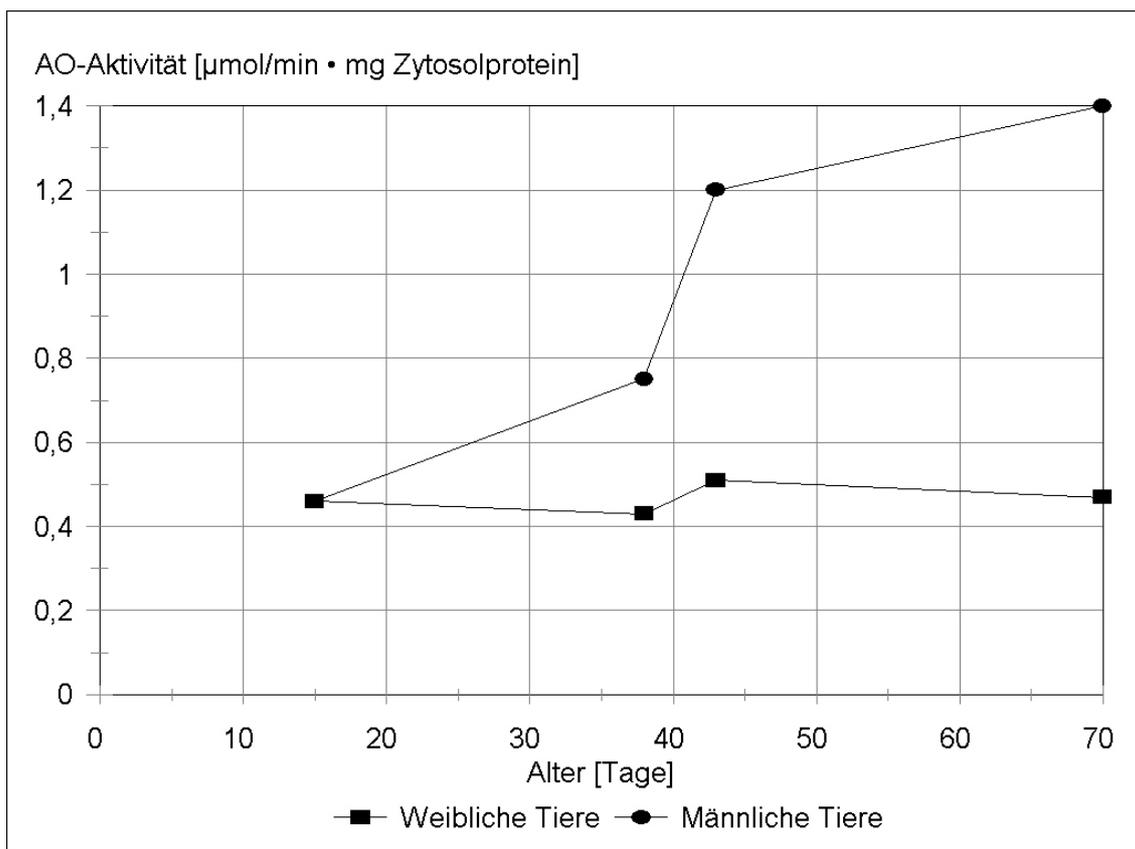


Abbildung 3-6: Entwicklung der AO-Aktivität in der Leber männlicher und weiblicher C57Bl/6-Mäuse (Daten aus Huff und Chaykin, 1967)

## Fazit

Humandaten zur AO liegen nicht vor. Bei C57Bl/6-Mäusen steht die in vitro-Aktivität der AO im Leberzytosol offensichtlich unter der Kontrolle der männlichen Sexualhormone und steigt im Vergleich zu 15 Tage alten Tieren mit der Geschlechtsreife um etwa den Faktor 3 an. Eine Aussage über neonate Stadien ist bei der Konzeption der Untersuchung nicht möglich.

### **3.2.8.4 Carboxylesterase (CE)**

#### Humandaten

Die Carboxylesteraseaktivität war in Lebergewebe von Neugeborenen in vitro gegenüber Chloramphenicolsuccinat als Substrat geringer als bei Kindern im Alter von 1 – 24 Monaten (3,9 gegenüber 6,4  $\mu\text{mol}/20 \text{ min} \cdot \text{g}$  Lebergewebe), welche bereits fast die Aktivitätswerte von Erwachsenen aufwiesen (7,0  $\mu\text{mol}/20 \text{ min} \cdot \text{g}$  Lebergewebe, Abbildung 3-7) (Renwick, 1998). Morselli (1989) berichtet übereinstimmend ein Erreichen der Adultwerte der in vitro-Aktivität der Esterase im Alter von 10 – 12 Monaten.

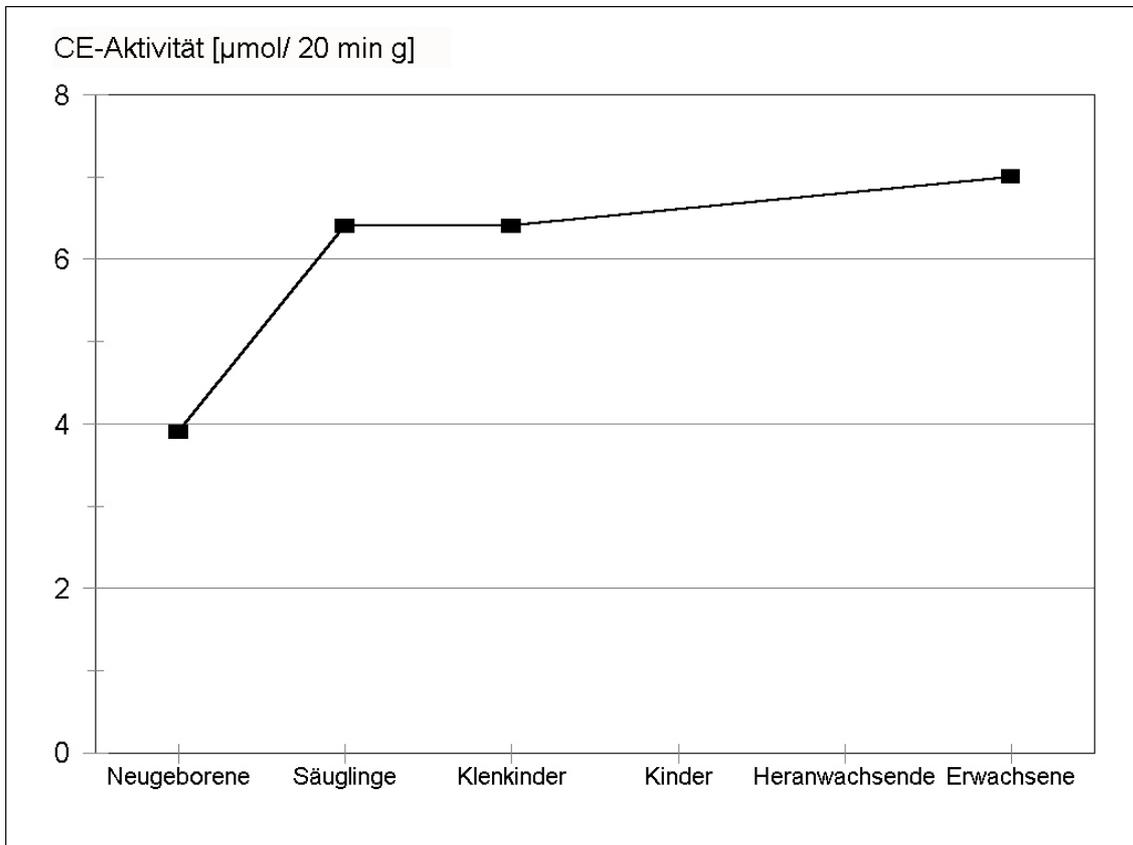


Abbildung 3-7: Altersabhängige Entwicklung der Carboxylesterase-Aktivität in der Leber beim Menschen (Daten aus Renwick, 1998)

#### Tierexperimentelle Daten

Offensichtlich wird die Expression der CE beim Tier von Sexualhormonen reguliert. Die *in vitro*-Totalaktivität der CE und die Aktivität der Isoenzyme Hydrolase A und B in Lebermikrosomen (in  $\mu\text{mol}/\text{min mg}$  Mikrosomenprotein) war bei Ratten beiderlei Geschlechts im Alter von 1 Woche niedrig und stieg nach dem Absetzen bis zum Erreichen der Pubertät an, um danach auf etwa diesem Niveau zu verbleiben. Die *in vitro*-Aktivitätssteigerung gegenüber dem Substrat *p*-Nitrophenol in Lebermikrosomen betrug dabei in adulten Ratten das 6,3- bzw. 8-fache (weibliche bzw. männliche Tiere) des Wertes von Tieren im Alter von 1 Woche (Morgan et al., 1994).

In anderen Untersuchungen an Ratten wurde, ebenfalls in beiden Geschlechtern, ein Anstieg der im Alter von 3 Tagen geringen *in vitro*-CE-Totalaktivität im Leberzytosol bis zur Pubertät beobachtet. Bei erwachsenen Ratten fiel gegenüber pubertären Tieren die *in vitro*-Aktivität für ein Isoenzym mit der Bezeichnung Es-15 (pI 5,0) im Leberzytosol ab, in männlichen Tieren stärker als in weiblichen (Sone und Wang, 1997).

Auch in Leber, Lunge und Plasma zeigte sich im Zusammenhang mit der Untersuchung der Sensitivität von Ratten unterschiedlichen Alters gegenüber Organophosphaten eine mit dem Alter ansteigende *in vitro*-CE-Aktivität (nmol/min mg Protein in Leber und Lunge sowie nmol/min ml Plasma). Die Aktivitäten adulter Tiere waren dabei ca. 11-fach (Leber) bzw. 4-fach (Lunge und Plasma) höher als in neonaten Tieren (Karanth und Pope, 2000). Diese Autoren beobachteten auch toxikologische Unterschiede in Form einer erhöhten Sensitivität von Jungtieren gegenüber akuten Letaleffekten der Organophosphate. Die erhöhte Sensitivität korrelierte bei Parathion vor allem mit den Unterschieden der *in vitro*-Aktivität der CE im Plasma, bei Chlorpyrifos in allen 3 Kompartimenten des Organismus (Leber, Lunge und Plasma). Es zeigte sich aber auch der Einfluss eines weiteren beteiligten Enzyms, der Oxonase (Karanth und Pope, 2000; Kap. 3.2.8.17).

#### Fazit

Zur CE liegt eine Fülle von Daten zur altersabhängigen Veränderungen vor. Beim Menschen scheint die Aktivität der CE bereits relativ früh voll entwickelt. Neugeborene hatten gegenüber Chloramphenicolsuccinat im Vergleich zu Kleinkindern nur eine 1,6-fach geringere *in vitro*-Enzymaktivität in der Leber. Bei Kleinkindern erreichte die Aktivität bereits die Werte von Erwachsenen, allerdings bestehen wegen der Auswahlkriterien des Kinderkollektives (Alter 1 – 24 Monate) Datenlücken bezüglich früher postnataler Stadien. Bei Nagern erfolgt die vollständige Reifung dieses Enzymsystems im Zusammenhang mit der Geschlechtsreife, also relativ zum Menschen später.

### 3.2.8.5 Cytochrom P450

#### Humandaten

Die auf Proteingehalt bezogene Enzymkonzentration an Cytochrom P450 (CYP) in der menschlichen Leber bleibt vom Fetus bis zu einem Alter von 12 Monaten etwa konstant, beim Erwachsenen (keine Daten zu weiteren Zwischenstufen) liegt sie 3-fach höher (Treluyer et al., 1997). Beim Menschen liegen systematische (immunologische) Untersuchungen vor, die die altersabhängigen Unterschiede in der Expression der Cytochrom P450-Isoenzyme in vivo betrachten. Berücksichtigt man die verschiedenen Lebensabschnitte des Menschen mit der Einteilung in Neugeborene (< 4 Wochen), Kleinkinder (< 12 Monate), Kinder und Heranwachsende (< 19 Jahre) und Erwachsene > 19 Jahre), so lassen sich unterschiedliche Entwicklungen der Enzymexpression in der Leber erkennen (Cresteil, 1998; de Zwart et al., 2002; Tanaka, 1998):

- „Fetale Cytochrome“: Die Isoenzyme dieser Gruppe werden bereits pränatal deutlich exprimiert (z.B. CYP3A7, CYP4A), steigen innerhalb von ca. 4 Wochen nach der Geburt sehr schnell bis zu einem Niveau, das vergleichbar mit dem in jungen/reifen Erwachsenen ist, an, und fallen dann zunächst langsam (und schließlich beim älteren Menschen schneller) ab. Allerdings ist das CYP4A weniger für den Fremdstoffmetabolismus, sondern für den Stoffwechsel endogener Substanzen (Arachidonsäure) von Relevanz.
- „Frühe neonate Cytochrome“: Diese Klasse von Isoenzymen ist bereits innerhalb von 1 – 7 Tagen nach der Geburt nachzuweisen, die Expression steigt dann allmählich an, um im Alter von bis zu einem 1 Jahr die Werte eines Erwachsenen zu erreichen (z.B. CYP2D6, CYP2E1, CYP2C, CYP3A4).
- „Späte Cytochrome“: Einige dieser Isoenzyme werden unmittelbar nach der Geburt noch wenig exprimiert und erreichen die Maxima der Expression erst bei jungen/reifen Erwachsenen. Danach fallen sie teilweise in

höherem Alter wieder ab. Ein typisches Beispiel für Enzyme, die diesen Verlauf aufweisen, ist CYP1A2. Weniger klar ausgeprägt (z.T. auch mit geringer früherer Expression) gilt dies aber auch für CYP2B6, CYP2A6.

Die zeitliche Entwicklung der Konzentration einzelner Isoenzyme in mikrosomalem Protein der Leber (in % der Konzentration bei Erwachsenen) sind in der folgenden Abbildung 3-8 wiedergegeben, wobei aber ersichtlich ist, dass die oben genannten Klassierungen z.T nicht exakt voneinander abzugrenzen sind und teilweise Überlappungen bedingen. Die Proteinkonzentrationen korrelierten mit Untersuchungen zu den Aktivitäten der entsprechenden Isoenzyme (Cresteil, 1998).

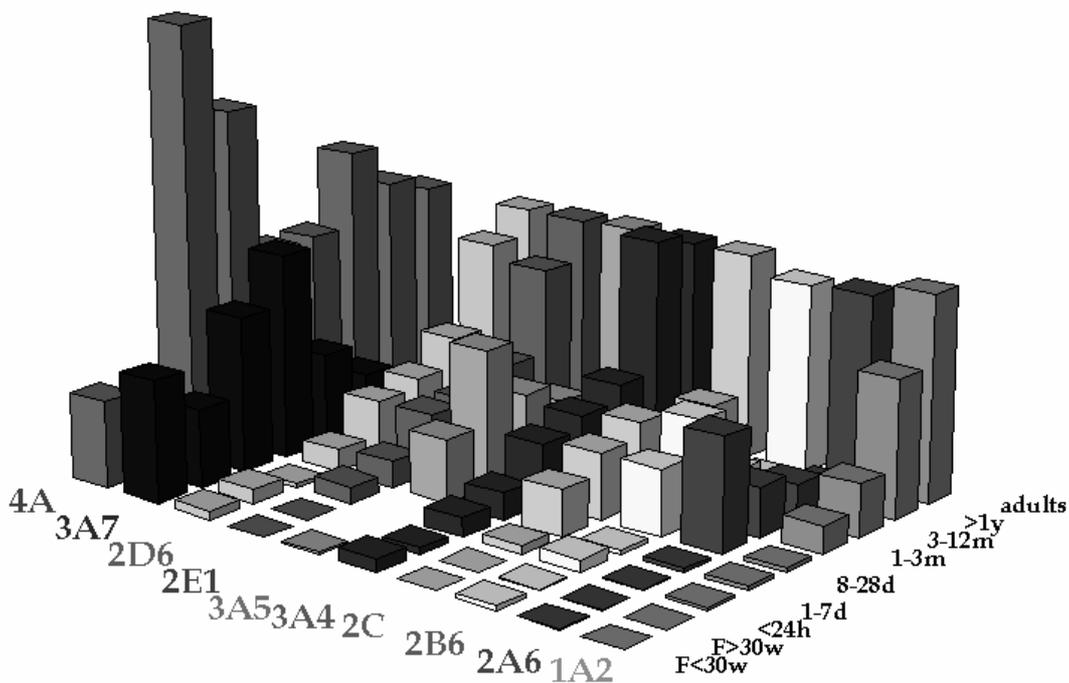


Abbildung 3-8: Entwicklungsabhängige Veränderungen der Cytochrom-Isoenzym-Konzentrationen in menschlichen Lebermikrosomen relativ zum Erwachsenen; die Enzymkonzentration von Erwachsenen entspricht 100 %; die ersten beiden Reihen betreffen Feten < bzw. > 30 Wochen Alter, im weiteren sind Zeitpunkte nach Geburt angegeben (Grafik mit aktualisierten Daten übermittelt von Dr. Thierry Cresteil, Institut Gustave-Roussy, Villejuif, Frankreich, November 2001)

#### Tierexperimentelle Daten

Auch in Tierstudien zeigten sich in Abhängigkeit von der Entwicklung Expressions- bzw. Aktivitätsunterschiede. Die totale Cytochrom P450-Konzentration war in der fetalen Leber von Ratten ca. 10-fach geringer als in der Leber von neonaten (4 d alten) und adulten Ratten, die vergleichbare Enzymkonzentrationen aufwiesen. Dies spiegelte sich auch im Metabolismus von CYP-Substraten wider. Bei Geburt sind einige, aber nicht alle Isoenzyme noch gering exprimiert, postnatal erfolgen z.T. schnelle in vitro-Aktivitätsanstiege in Lebermikrosomen

(Ethoxyresorufin-O-deethylase, EROD; Aminopyrin-N-demethylase, APD), bei anderen (z.B. Arylhydrocarbon-hydroxylase, AHH) etwas langsamer (Renwick, 1998). Der Aktivitätsanstieg einzelner Isoenzyme erfolgte dabei in unterschiedlichen Zeitstadien und in unterschiedlichem Ausmaß: Die EROD (überwiegende Aktivität von CYP 1A1 und 1A2) wies sehr geringe in vitro-Aktivitäten in der Leber neugeborener Ratten auf. Innerhalb von 10 d stieg die Aktivität auf 42 pmol/min mg Zytosolprotein an. Bei der APD (mehrere Isoenzyme) erfolgte ein gleichartiger Anstieg von sehr geringen Werten in Lebermikrosomen bei Geburt auf knapp 30 pmol/min mg Protein innerhalb von 5 Tagen post partum, um dann innerhalb von 30 Tagen leicht auf eine Aktivität von 20 pmol/min mg Protein abzufallen. Die Aktivität der AHH (überwiegende Aktivität von CYP 1A1) stieg von sehr geringen Werten bei Geburt allmählich (mit einem Sprung bei 20 Tagen) auf eine Aktivität von ca. 22 pmol/min mg Protein (Renwick, 1998)

An anderer Stelle wird berichtet, dass die CYP2A1-Expression in der Leber der Ratte bei beiden Geschlechtern vom Entwicklungsstand abhängig ist und die höchste Aktivität bei 3-Wochen alten Tieren beobachtet wurde. Dies ist ähnlich dem Verlauf der Aktivität des „fetalen“ CYP3A7 in der menschlichen Leber (Yamazaki et al., 1994).

#### Fazit

Es liegen relativ detaillierte Untersuchungen zur entwicklungsabhängigen Aktivierung der Cytochrome beim Menschen vor. In Abhängigkeit vom betrachteten Isoenzym ergeben sich ontogenetisch zeitliche Unterschiede, die je nach dem Zeitpunkt der Aktivierung als fetale, frühe und späte Isoenzyme bezeichnet werden. Die fetalen Cytochrome werden z.T. bereits pränatal exprimiert, steigen innerhalb von ca. 4 Wochen nach der Geburt sehr schnell bis zu einem Niveau, das vergleichbar mit dem in jungen/reifen Erwachsenen ist, an, und fallen dann wieder ab. Die sog. frühen Cytochrome sind innerhalb von 1 – 7 Tagen nach Geburt nachzuweisen, die Expression steigt dann allmählich an, um im Alter von > 1 Jahr die Werte von Erwachsenen zu erreichen. Die späten Cytochrome

werden unmittelbar nach der Geburt gering exprimiert, erreichen Maxima erst bei jungen/reifen Erwachsenen und fallen dann teilweise in höherem Alter ab.

### **3.2.8.6 Cytochrom-Reduktase**

Humandaten

Morselli (1989) und Warner (1986) berichten übereinstimmend von einer halb so hohen in vitro-Aktivität der Cytochrom-Reduktase in der Leber von Neugeborenen im Vergleich zu Erwachsenen.

Fazit

Die wenigen vorliegenden Daten berichten bei Neugeborenen eine halb so hohe Aktivität der Cytochrom-Reduktase wie bei Erwachsenen.

### **3.2.8.7 Epoxidhydrolase (EH)**

#### **Mikrosomale EH (mEH)**

Humandaten

Die in vitro-Enzymaktivität der Leber von Erwachsenen ist auf Basis der  $V_{max}$ , bezogen auf mikrosomalen Proteingehalt (nmol/min mg Mikrosomenprotein) gegenüber der eines 2-jährigen Kindes um den Faktor 1,5 - 2,2 höher (Robbins et al., 1992). Dieser Vergleich basiert nur auf wenigen Individuen (2 Erwachsene, 1 Kind). Cresteil (1998) berichtet einen Anstieg von fetaler zu adulter in vitro-EH-Aktivität in Lebermikrosomen um den Faktor 2.

Tierexperimentelle Daten

Inoue et al. (1993) zeigten bei Nagern unterschiedlichen Alters geschlechtsspezifische Unterschiede: in männlichen Mäusen war etwa ab der 3. Lebenswoche eine gegenüber Weibchen erhöhte in vitro-CE-Aktivität in Lebermikrosomen zu beobachten, die ca. in der 8. Woche ein Maximum erreichte und dann wieder

abnahm (Tabelle 3-2 und Abbildung 3-9). Die Autoren fanden auch eine höhere Aktivität bei männlichen als bei weiblichen Ratten, allerdings war der Unterschied nicht so ausgeprägt wie bei den Mäusen. Einen geschlechtsspezifischen Unterschied beobachteten auch Lock und Reed (1998) in der Niere von Mäusen.

Tabelle 3-2: Altersabhängige Veränderung der in vitro-Enzymaktivitäten der mEH in Lebermikrosomen von Mäusen (Substrat Glycidolcoumarin, in nmol/min mg Mikrosomenprotein; Daten aus Inoue et al., 1993)

<b>mEH-Aktivität in vitro (Mausleber) (nmol/min mg Mikrosomenprotein)</b>					
<b>Alter</b>	<b>3 w</b>	<b>5 w</b>	<b>8 w</b>	<b>13 w</b>	<b>26 w</b>
Männchen	3,6	7,1	7,7	5,9	5,3
Weibchen	2,5	4,7	4,2	3,3	3,7

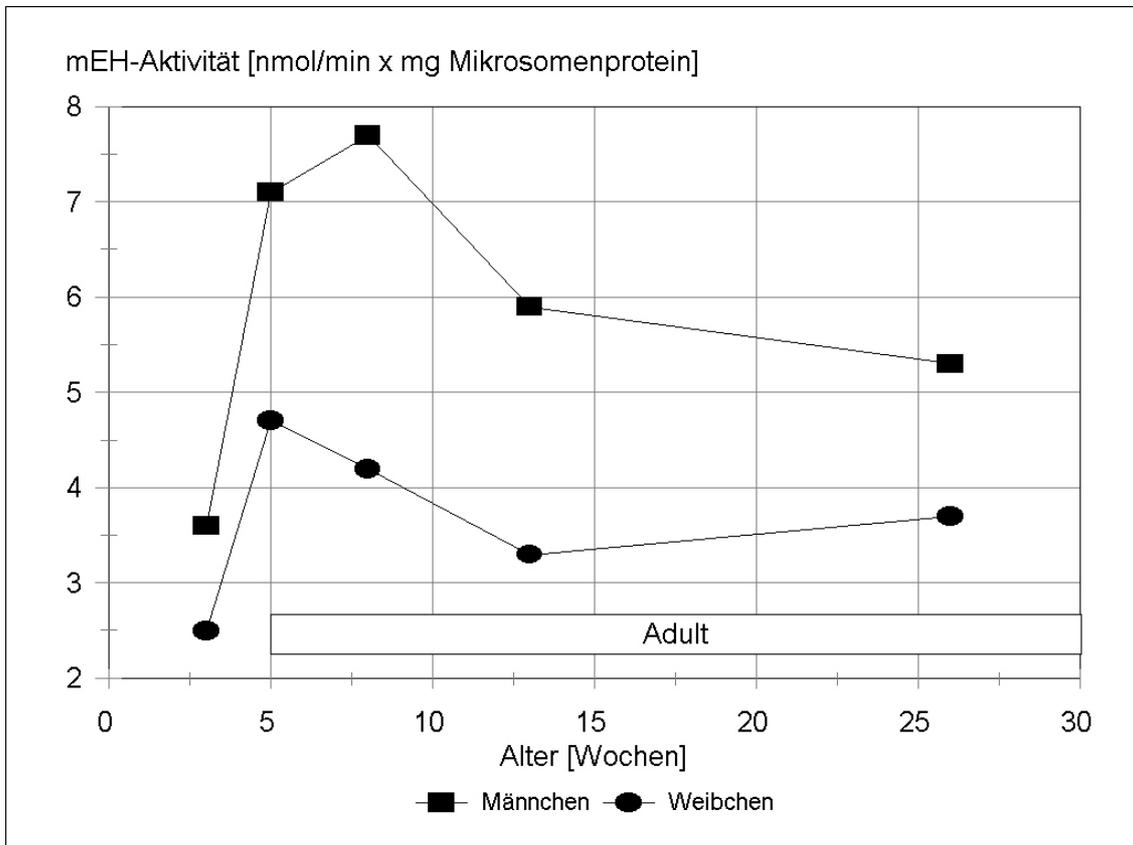


Abbildung 3-9: Altersabhängige Veränderung der in vitro-Enzymaktivitäten der mEH in Lebermikrosomen von Mäusen (Daten aus Inoue et al., 1993)

#### Fazit

Zu mEH liegen Daten aus verschiedenen Spezies vor. Beim Menschen und in Nagern wurde im Laufe der Entwicklung ein altersabhängiger Anstieg der Enzymaktivitäten in der Leber um etwa den Faktor 2 beobachtet. Der Vergleich der Humandaten von Robbins et al. (1992) und Cresteil (1988) ergibt jeweils einen Faktor von etwa 2 für in vitro-Aktivitätsunterschiede bei 2-Jährigen vs. Erwachsenen und Feten vs. Erwachsenen. Allem Anschein nach ist also die Zunahme der mEH von Fetalstadien zu Kindern im Alter von 2 Jahren gering. Bei Mäusen macht der altersabhängige Anstieg ebenfalls einen Faktor ca. 2 aus.

## Zytosolische oder lösliche EH (sEH)

### Humandaten

Zu diesem Enzym liegen beim Menschen nur Vergleichsdaten von fetalen und adulten Geweben vor, wobei die individuellen Schwankungen beträchtlich waren. Pacifici et al. (1988) berichten einen in vitro-Aktivitätsanstieg der sEH im Zytosol von Leber und Niere (Basis pmol/min mg Zytosolprotein) auf das 5,5- und 1,9-fache des Fetalwertes. In der Lunge war dagegen eine Abnahme der Aktivität auf ca. 20 % des Wertes des Fetalgewebes zu beobachten. Die Enzymaktivität in den fetalen Geweben war dabei unabhängig von deren Entwicklungsstadium (untersuchte Altersspanne: 14 – 27 Wochen). Die Daten sind in der Tabelle 3-3 zusammengefasst.

Tabelle 3-3: Altersabhängige Entwicklung der sEH-Aktivität in verschiedenen menschlichen Organen in vitro (Pacifici et al., 1988)

<b>sEH-Aktivität in vitro (Mensch) (pmol/min mg Zytosolprotein)</b>		
	<b>Feten</b>	<b>Erwachsene</b>
Lunge	43,2	8,5
Leber	55,2	303,2
Niere	69,4	131,2

### Fazit

Es liegen nur wenige Daten zur sEH vor. Menschliches fetales Leber- bzw. Nierengewebe zeigte 5,5-fach bzw. 1,9-fach geringere in vitro-Aktivitäten als entsprechende Gewebe von Erwachsenen, während die Aktivität in der Lunge bei Feten höher war als bei Erwachsenen.

### **3.2.8.8 Flavin-abhängige Monooxygenase (FMO)**

#### Humandaten

Das Isoenzym FMO1 ist unabhängig vom Geschlecht immunologisch in der fetalen menschlichen Leber im Vergleich zum adulten Gewebe in hoher Gewebekonzentration nachzuweisen. Es ist in der adulten Leber nur noch in Spuren vorhanden, hier ist FMO3 das hauptsächlich exprimierte Isoenzym, welches wiederum nicht in der fetalen Leber nachweisbar war (Cashman, 1997; Yeung et al., 2000). Wann der Abfall der FMO1-Expression und der Anstieg der FMO3 im Rahmen der Entwicklung in der Leber erfolgen, geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor.

#### Tierexperimentelle Daten

In der Rattenleber steht FMO unter positiver Regulation von Testosteron, während Östradiol die Expression reprimiert. Östradiol scheint auch die Aktivität der Enzyme in Lungen- und Nierengewebe zu regeln (Cashman, 1995, 1997; Falls et al., 1997).

Die Daten von Hui et al. (1988) zeigen eine Verringerung der in vitro-Enzymaktivität im Leberzytosol bei männlichen erwachsenen gegenüber männlichen juvenilen Swiss-Mäusen um etwa den Faktor 2,5 (negative Testosteron-Regulation). Bei Weibchen dagegen war nur eine geringe altersabhängige Veränderung bei Erreichen der Geschlechtsreife zu beobachten (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Geschlechtsspezifische Veränderung der in vitro-Enzymaktivität der FMO in der Leber von Mäusen mit zunehmendem Alter (Substrat N,N-Dimethylanilin, in nmol/min mg Zytosolprotein; aus Hui et al., 1988)

<b>FMO-Enzymaktivität in vitro (Mausleber) (nmol/min mg Zytosolprotein)</b>		
	<b>Männliche Tiere</b>	<b>Weibliche Tiere</b>
3 w alt	3,27	2,5
30 w alt	1,28	2,75

#### Fazit

Zu altersabhängigen Veränderungen der FMO liegen Daten aus verschiedenen Spezies vor. Beim Menschen findet eine ontogenetische, zeitlich aber nicht weiter präzisierbare Verschiebung des Isoenzym-Expressionsmusters statt, wobei FMO1 nur in fetaler, FMO3 nur in adulter Leber exprimiert wird. Bei Ratten steht FMO unter positiver, bei Mäusen unter negativer Testosteronregulation (Verringerung der Enzymaktivität um den Faktor ca. 2,5 bei adulten Mäusen).

#### **3.2.8.9 Glucuronosyltransferase (UDP- Glucuronosyltransferase, UGT)**

##### Humandaten

Die bei Geburt noch nicht voll entwickelte Kapazität zu Glucuronidierung manifestiert sich z.B. im "gray baby syndrome", einer verringerten Elimination und erhöhten Toxizität von Chloramphenicol bei Kleinkindern. Ebenfalls wegen der geringeren Glucuronidierungsleistung sind Kinder gegenüber Morphin weniger empfindlich als Erwachsene, da ein Glucuronid des Morphins pharmakologisch wesentlich aktiver ist als die Muttersubstanz. Die Morphinclearance erreichte erst im Alter von 6 Monaten die Werte von Erwachsenen, die etwa um den Faktor 3 über den Werten für Neugeborene lagen. Die in frühen Stadien noch nicht vollständige Kapazität zur Glucuronid-Konjugation führt auch zu längeren Halbwertszeiten der Umwandlung von Trichlorethanol zum entsprechenden Glucu-

ronid. Sie beträgt bei Neugeborenen 30 h, bei Erwachsenen 7 h. Eine geringere Konjugationskapazität durch UGT kann aber beispielsweise nach der Gabe von Ritodrin durch erhöhte Sulfatierung kompensiert werden. Im Urin von Neugeborenen fand sich nur 23 % der verabreichten Dosis als Glucuronid, im maternalen Urin 38 %. Der sulfatierte Anteil im Urin betrug dagegen 66 % beim Neugeborenen bzw. 45 % bei der Mutter (Burin und Saunders, 1999; Renwick, 1998; Warner, 1986).

Ein weiteres Beispiel einer Verschiebung der relativen Aktivitäten von Konjugationsreaktionen zeigt der Metabolismus von Acetaminophen (Paracetamol). Bei etwa gleich bleibendem Anteil unmetabolisierter Substanz über die verschiedenen Altersstufen (ca. 5 %) nahm der Anteil der Glucuronidierung mit dem Alter zu: bei Neugeborenen war das Verhältnis Glucuronidierung zu Sulfatierung im Urin 0,27 - 0,34, bei 3 – 9-jährigen Kindern 0,75, bei Kindern im Alter von 12 Jahren 1,61 und bei Erwachsenen 1,8 – 2,1 (Rumore und Blailock, 1992).

Die Expression verschiedener UGT beginnt während der Entwicklung des Menschen zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Leakey et al. (1987) zeigten, dass die in vitro-Enzymaktivitäten in der Leber gegenüber den Substraten Bilirubin, Androsteron, Testosteron, 1-Naphthol, 2-Aminophenol und 4-Nitrophenol bei Feten und Neugeborenen (Entwicklungsalter 16 - 25 bzw. 37 - 41 Wochen)  $\leq$  15 % der entsprechenden Aktivitätswerte in der adulten Leber betragen. So war z.B. die Bilirubin-konjugierende Aktivität in der fetalen Leber praktisch noch nicht vorhanden, nach der Geburt betrug sie erst ca. 6 % der UGT-Aktivität von Erwachsenen. Die Estron-UGT hatte dagegen in den fetalen und kindlichen Geweben bereits ca. 30 % der Aktivitätswerte von Erwachsenen, die UGT-Aktivität gegenüber dem Substrat 5-Hydroxytryptamin war in allen Entwicklungsstadien etwa gleich hoch ausgeprägt (vgl. Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Altersabhängige Entwicklung der in vitro-UGT-Aktivität gegenüber verschiedenen Substraten in der menschlichen Leber (in nmol/min mg Mikrosomenprotein, aus Leakey et al., 1987)

<b>UGT-Aktivität in vitro (Humanleber) (nmol/min mg Mikrosomenprotein)</b>			
	<b>Fetus, 16 – 21 w</b>	<b>Neugeborene, 37 – 41 w</b>	<b>Erwachsene</b>
Bilirubin	0,001	0,059	1,08
Androsteron	0,023	0,12	0,89
Testosteron	0,069	0,096	0,62
Estron	0,030	0,031	0,101
5-Hydroxytryptamin	0,61	0,68	0,56
1-Naphthol	0,34	0,64	7,46
2-Aminophenol	0,114	0,110	1,84
4-Nitrophenol	1,61	1,80	16,08

In Renwick (1998) zitierte Untersuchungen zur Aktivität von UGT beim Menschen decken sich mit obigen Daten: Gegenüber den Substraten 1-Naphthol und Morphin war die in vitro-Aktivität in fetalen Lebermikrosomen deutlich geringer als bei Erwachsenen (1-Naphthol: 0,07 vs. 7,98 nmol/min · mg Mikrosomenprotein; Morphin: 0,23 vs. 1,85 nmol/min · mg Mikrosomenprotein). Zu neonaten oder juvenilen Geweben liegen keine Angaben vor.

#### Tierexperimentelle Daten

Leakey et al. (1987) berichten UGT-Daten von Ratten und Affen. Bei diesen Spezies waren die in vitro-UGT-Aktivitäten gegenüber 1-Naphthol, 2-Aminophenol und 4-Nitrophenol bereits ab der Geburt voll ausgeprägt. Auch Galinsky et al. (1986, 1990) fanden bei Ratten im Alter von 5 bis 22 Monaten keine wesentlichen Unterschiede in der Aktivität der UGT gegenüber dem Substrat 1-Naphthol in Lebermikrosomen.

Bei der Ratte liegen differenzierte Untersuchungen zur UGT-Regulation in neonaten Tieren vor. Es lassen sich insgesamt 4 Subgruppen von UGT unterscheiden:

- Die 3-Methylcholanthren-induzierbaren UGT (Substrate: planare Phenole, z.B. 1-Naphthol) erreichen ihr Aktivitätsmaximum 1 - 5 Tage vor Geburt. Dieses Niveau bleibt konstant und fällt erst im hohen Alter der Tiere ab.
- Die Phenobarbital-induzierbare Gruppe der UGT (Substrate: planare und sperrige Phenole wie Chloramphenicol, Morphin etc.) weist ein Aktivitätsmaximum bei etwa 5 Tagen post partum auf.
- Eine dritte Gruppe weist ein Maximum bei der Pubertät der Ratte im Alter von etwa 1 Monat auf. Auch die Aktivität dieser Isoenzyme bleibt dann konstant bis zu einem Abfall in höherem Alter. Die Induktoren dieser letztgenannten Gruppe sind polychlorierte Naphthaline und Spirolacton, die Substrate Bilirubin und Digitoxigenin Monodigitoxosid, das CYP-Oxidationsprodukt von Digitoxin.
- Auch die Aktivität der 4. Gruppe erreicht die maximale Aktivität bei etwa 1 Monat Lebensalter, im Unterschied zur 3. Gruppe wird sie durch Peroxisomenproliferatoren wie Clofibrat induziert und konjugiert auch Bilirubin, aber nicht Monodigitoxosid (Burchell et al., 1997; Chengelis, 1988; Klaassen, 1995; Renwick, 1998).

#### Fazit

Die ontogenetischen Veränderungen der UGT sind ausführlich untersucht. Die Reifung einiger UGT-Isoenzyme ist offensichtlich bei Säugern bei der Geburt nicht abgeschlossen, sondern dauert je nach Spezies bis zu mehrere Monate. Daraus resultiert eine verringerte Konjugationskapazität (und Clearance) bei Kleinkindern, was je nach Substrat zu erhöhter (z.B. bei Chloramphenicol) oder verminderter Sensitivität (z.B. Morphin) führen kann. Die altersbedingten Aktivitätsunterschiede betragen beim Menschen je nach betrachtetem Substrat einen Faktor von bis zu ca. 20.

### **3.2.8.10            Glutathion-Reduktase (GR)**

#### Tierexperimentelle Daten

Unmittelbar vor Geburt betrug die in vitro-GR-Aktivität in der Leber von Ratten etwa 65 % des Adultwertes und erreichte dann bis zum Tag 2 – 3 post partum ein Maximum, das leicht über dem Wert von erwachsenen Tieren lag. Am Tag 16 fiel die in vitro-Enzymaktivität auf 60 %, um ab Tag 20 wieder leicht anzusteigen, bis im Alter von 40 Tagen der Wert von erwachsenen Tieren erreicht wurde (Calabrese, 1986; Plunkett et al., 1992).

#### Fazit

Zur GR liegen keine Humandaten und nur wenige Tierdaten vor. Die Aktivität der GR beträgt bei Ratten bei der Geburt in der Leber etwa 65 % des Adultwertes und steigt schnell an, fällt dann wieder ab und erreicht im Alter von 40 Tagen den Wert der erwachsenen Tiere.

### **3.2.8.11            Glutathion-Peroxidase (GP)**

#### Tierexperimentelle Daten

Die in vitro-Aktivität der GP in fetaler Rattenleber betrug 35 % des Wertes adulter Tiere. Ab der Geburt stieg sie bis zum Alter von 55 Tagen an, wo die Aktivität erwachsener Tiere erreicht wurde (Plunkett et al., 1992).

#### Fazit

Auf Basis einer Studie an Ratten beträgt die GP-Aktivität in fetaler Rattenleber 35 % des Wertes adulter Tiere und steigt nach der Geburt bis zum Alter von 55 Tagen an.

### 3.2.8.12      **Glutathion-S-Transferase (GST)**

#### Humandaten

Während der humanen fetalen Entwicklung zeigen sich in Leber, Niere, Nebenniere und Milz keine Veränderungen der GST-Gesamtaktivität (Faulder et al., 1987).

Alle Enzyme der Alpha-Klasse sind beim Menschen sowohl in der fetalen als auch in der adulten Leber immunologisch nachweisbar. GSTP1 wird in relativ hohen Mengen in fetalen Geweben exprimiert, der Gehalt nimmt jedoch in späteren Entwicklungsstadien ab und ist in der humanen adulten Leber kaum noch nachweisbar. Enzyme der Theta-Klasse werden in der Leber humaner Feten noch nicht exprimiert, sind dann jedoch in der Leber von Erwachsenen nachzuweisen. Die Enzyme der My-Klasse sind dagegen sowohl in der Leber von Feten als auch bei Erwachsenen präsent (Eaton und Bammler, 1999). Die in den zitierten Quellen (Mera et al., 1994; Mathew et al., 1992) verwendeten Methoden (Immunhistochemie bzw. –blot) erlauben keine quantitativen Vergleiche.

Beim Menschen wurde während der Entwicklung auch eine Veränderung des Enzymmusters in der Niere beschrieben. So werden die Isoenzyme der Klasse Alpha bis zur Geburt kaum exprimiert und erreichen erst im Alter von ca. 40 Wochen ähnlich hohe Spiegel wie im Erwachsenenalter. Dagegen nimmt die Expression der Pi-Klasse-Isoenzyme ab der 40-sten Woche nach der Geburt beim Menschen ab, während die Expression der Isoenzyme der My-Klasse sich kaum während der Entwicklung verändert (Faulder et al., 1987; Lock und Reed, 1998; Ostergaard und Knudsen, 1998).

#### Tierexperimentelle Daten

Gregus et al. (1985) untersuchten die in vitro-GST-Aktivität in Leberzytosol von Ratten und Mäusen. Die Studie umfasste mehrere Substrate (Dinitrochlorbenzol, Ethacrynsäure, Dichlornitrobenzol, trans-Phenylbutanon, Sulfobromphthalein, 1,2-Epoxy-3-(p-nitrophenoxy)-propan) bei Tiergruppen im Alter von 1 bis

zu 120 Tagen. Bezogen auf die Proteinmenge (nmol/min mg Zytosolprotein) wurde generell eine wesentlich geringere Aktivität bei neonaten Tieren im Vergleich zu späteren Altersstufen beobachtet. Die Enzymaktivitäten stiegen ab Geburt an, um bei einem Alter von 30 – 60 d ein Maximum zu erreichen und dann meistens wieder leicht abzufallen (120 d Alter). Lediglich in zwei Fällen (1,2-Epoxy-3(p-nitrophenoxy)-propan bei der Maus und trans-Phenylbutanon bei der Ratte) zeigte sich ein weiterer leichter Anstieg bis zum Alter von 120 d. In Abhängigkeit vom verwendeten Substrat lagen die quantitativen Unterschiede meist in einem Bereich von 5- bis 10-fach, in einem Fall bei etwa 25-fach. Der geometrische Mittelwert für altersbedingte Unterschiede lag bei etwa 4 (Maus, Leber) bzw. 6 (Ratte, Leber). Bei einer Paralleluntersuchung an Kaninchen zeigte sich unabhängig vom Substrat ein kontinuierlicher Anstieg von der Geburt bis zum Alter von 120 d. Bei Meerschweinchen überwog dieser Trend ebenfalls, jedoch gab es bei 2 Substraten auch einen Abfall der Enzymaktivität bei den späteren Bestimmungen.

Im Darm der Ratte wurde das Isoenzym GSTA1/2 vom Fetalstadium bis zum Tag 21 post partum in nahezu konstanten Mengen exprimiert (immunologischer Nachweis des Proteins), dann erfolgte ein Konzentrationsanstieg (3,4-fach an Tag 27 gegenüber Tag 21). Die Expression der GSTA4 war im fetalen und postnatalen Darmgewebe hoch und zeigte dann eine Abnahme (am Tag 27 Reduktion auf ca. 30 %). Dagegen war GSTA3 ohne Verabreichung eines Induktors weder im fetalen noch postnatalen Darm bei Ratten bis Tag 27 immunologisch nachweisbar, konnte aber durch 3-Methylcholanthren induziert werden (Patel et al., 1998).

Untersuchungen an Mäusen ergaben, dass die GST-Isoenzyme auch in der Lunge in Abhängigkeit vom Alter unterschiedlich stark exprimiert werden. Die Isoenzyme Alpha und My waren vor der Geburt nur in geringen Mengen nachzuweisen, wurden dann in großen Mengen am Tag 7 post partum gefunden. An den Tagen 14-21 nach der Geburt waren die Enzymmengen wieder niedrig und erreichten am Tag 28 post partum dann wieder hohe Spiegel, die die Enzym-

mengen erwachsener Tiere nur gering unterschritten. Das Isoenzym Pi ist am Tag 18 der Trächtigkeit sowie am Tag 4 post partum in sehr hohen Mengen immunchemisch nachweisbar, jedoch nicht mehr im Alter von 21 Tagen. Bei erwachsenen Tieren wird es wieder in hohen Mengen exprimiert (Fanucchi et al., 2000).

#### Fazit

Für die GST liegen zahlreiche Daten zu altersbedingten Veränderungen der Expression und Aktivität vor. In der Leber des menschlichen Fetus wird von den alpha-Isoenzymen GSTP1 gegenüber der adulten Leber vermehrt exprimiert, die Enzyme der My-Klasse etwa in gleichem Ausmaß, während die Theta-Klasse nur in der adulten Leber nachzuweisen waren. Auch in der Niere ergeben sich Verschiebungen der Expression. Die alpha-Isoenzyme werden beim Menschen vor der Geburt kaum exprimiert, die Adultwerte erst ab Woche 40 erreicht. Ab diesem Zeitpunkt nimmt die Expression der Isoenzyme der Pi-Klasse ab, die der My-Klasse bleibt weitgehend unverändert. Bei Nagern zeigte sich bei verschiedenen Substraten ab der Geburt ein Anstieg der in vitro-Aktivitäten in der Leber, üblicherweise um den Faktor 5 – 10. Im Alter von 30 – 60 Tagen wurde das Maximum erreicht.

#### **3.2.8.13 Methämoglobinreduktase (MR)**

##### Humandaten

Die Erythrozyten-MR wird beim Menschen erst innerhalb der ersten 3 – 4 Lebensmonate voll induziert. Bei Geburt weist die Aktivität dieses Enzyms erst ca. 50 % des Erwachsenenwertes auf. Dies führt zu einer erhöhten Empfindlichkeit von Säuglingen gegenüber Methämoglobin-bildenden Stoffen wie Nitrit (Calabrese, 1988; 2001).

Fazit

Bei Geburt weist die MR-Aktivität beim Menschen erst ca. 50 % des Erwachsenenwertes auf, die Reifung erfolgt innerhalb der ersten Lebensmonate.

#### **3.2.8.14 Methyltransferasen (MT)**

Humandaten

Die in vitro-Aktivität der Thiol-MT (nmol/min mg Mikrosomenprotein) in der humanen fetalen Leber erreichte vor der 14. Schwangerschaftswoche bereits die Werte der späteren fetalen Entwicklungsstadien. Verglichen mit den Fetalwerten stieg die Aktivität dieses Enzyms in der adulten menschlichen Leber um den Faktor 6 an, wobei große individuelle Schwankungen berichtet sind (Pacifici et al., 1991). Die Aktivität der Thiopurin-MT war in fetalen Erythrozyten 50 % höher als bei Erwachsenen (Renwick, 1998).

Fazit

Die in vitro-Aktivität der Thiol-MT stieg im Vergleich zu den Fetalwerten in der adulten menschlichen Leber um den Faktor 6 an, dagegen war die Aktivität der Thiopurin-MT in fetalen Erythrozyten 50 % höher als bei Erwachsenen (Renwick, 1998). Weitere Daten liegen nicht vor.

#### **3.2.8.15 Monoaminoxidasen (MAO)**

Humandaten

Während der Entwicklung von Säugern sind in den meisten Geweben von den beiden Isoenzymen zuerst MAO A und dann später MAO B nachzuweisen.

- MAO A ist bei Geburt bereits in in vitro-Aktivitäten in der Größenordnung von Werten von Erwachsenen präsent und erhöht sich postnatal dann nur noch ca. um den Faktor 1,5 - 2. (Cashman, 1997; Weyler et al., 1990)

- Die Aktivität von MAO B steigt in den meisten Organen erst nach der Geburt an, z.B. 2- bis 5-fach im Gehirn (was mit einer postnatalen Entwicklung von Astrozyten korreliert wird). Die Konzentration und die Aktivität an MAO B im Gehirn nimmt beim Menschen mit dem Alter weiter zu. Teilweise wurde dies auch für MAO A dokumentiert, hier sind die Befunde aber widersprüchlich. (Cashman, 1997; Weyler et al., 1990).

#### Tierexperimentelle Daten

Im Gehirn von Ratten ist die Aktivitätssteigerung der MAO A ähnlich wie in Geweben des Menschen (ca. 1,5 – 2-fach höher als bei Geburt). Dagegen steigt im Herz von Ratten die MAO A-Aktivität nach der Geburt stärker. Innerhalb von 3 - 8 Wochen nach Geburt nahm die *in vitro* im Herzen gemessene MAO A-Aktivität ca. um das 30-fache zu (Weyler et al., 1990).

Auch bei Ratten und Mäusen war nach der Geburt in den meisten Geweben eine Zunahme der MAO B-Aktivität zu beobachten, am stärksten (2- bis 5-fach) im Gehirn (Weyler et al., 1990).

#### Fazit

Entwicklungsbedingte Veränderungen der *in vitro*-Enzymaktivitäten sind in Mensch und Tier berichtet. MAO A ist bei neonaten Säugern bereits in Aktivitäten in der Größenordnung von Werten von Erwachsenen oder erwachsenen Tieren präsent und erhöht sich postnatal dann nur noch um ca. den Faktor 1,5 - 2. Die Aktivität von MAO B steigt nach der Geburt in den meisten Organen an, z.B. 2- bis 5-fach im Gehirn.

### **3.2.8.16 N-Acetyltransferase (NAT)**

#### Humandaten

Neugeborene haben eine eingeschränkte Kapazität zur Acetylierung von z.B. Sulfonamiden *in vivo*. Allerdings ist bei etwas späteren Stadien eine gegenteili-

ge Beobachtung dokumentiert, nach der Säuglinge p-Aminobenzoat ca. 3-fach effektiver als ältere Kinder acetylierten (Calabrese, 1988; Plunkett et al., 1992). Ob dies eine Folge eines Aktivitätsmaximums oder unterschiedlicher Substrate ist, geht aus der Quelle nicht hervor. Nach Kearns und Reed (1989) erreicht die Acetylierung im Alter von ca. 3 Wochen die volle Kapazität.

#### Tierexperimentelle Daten

Smolen und Mitarbeiter (1993) untersuchten die NAT-Aktivität in Nierenzytosol von Mäusen mit dem Substrat p-Aminobenzoessäure (nmol/min mg Zytosolprotein). Die renale Enzymaktivität bei Jungtieren war für beide Geschlechter etwa gleich hoch. Bei Männchen stieg dann die Aktivität im Nierenzytosol ab einem Alter von  $\geq 30$  Tagen bis zur Geschlechtsreife an. Die Werte waren dann etwa 2-fach höher als im Alter von 10 – 19 Tagen. Vermutlich erfolgt die Regulation der Enzymaktivität durch männliche Sexualhormone. Die Werte für erwachsene Weibchen verblieben auf dem Niveau der Jungtiere (die für beide Geschlechter etwa gleich hoch waren).

#### Fazit

Beim Menschen ist die Datenlage widersprüchlich, es liegen Berichte zu verminderter (Neugeborene, Sulfonamide) und gegenüber älteren Kindern höherer (Säuglinge, p-Aminobenzoat) Aktivität vor. Bei Mäusen ist die Aktivität in der Niere vermutlich unter positiver Testosteronkontrolle, die resultierende Aktivitätssteigerung mit zunehmendem Alter ca. 2-fach.

### **3.2.8.17 Oxonase**

#### Tierexperimentelle Daten

Im Säugerorganismus werden Organophosphate durch Carboxylesterase (CE, Kap. 3.2.8.4) und eine weitere Esterase inaktiviert, wobei es sich bei letzterer möglicherweise um mehrere distinkte Enzyme handelt. Es handelt sich um  $\text{Ca}^{2+}$ -abhängige A-Esterase(-n). Aus den Phosphothiolester-Insektiziden Chlor-

pyrifos, Malathion und Parathion entstehen unter Oxidation Chlorpyrifos-Oxon, Malaoxon oder Paraoxon. Diese werden von A-Esterase (je nach Substrat auch als Chlorpyrifos-Oxonase, Malaoxonase oder Paraoxonase bezeichnet) gespalten.

In 4 Tage alten Ratten betrug die Oxonase-Aktivität im Plasma ( $\mu\text{mol}/\text{min ml}$  Plasma) und in der Leber ( $\mu\text{mol}/\text{min g}$  Organgewicht)  $1/11$  bzw.  $1/2$  der entsprechenden Aktivitäten in erwachsenen Tieren (im Gehirn war bei beiden Altersstufen keine Aktivität nachweisbar). Die erhöhte Enzymaktivität in adulten Tieren korrelierte mit einer verringerten Sensitivität des Organismus gegenüber Intoxikationen (Mortensen et al., 1996).

Karanth und Pope (2000) verglichen die Empfindlichkeit gegenüber Organophosphaten (Chlorpyrifos und Parathion) in neonaten (7 Tage alt), juvenilen (21 Tage alt) und erwachsenen (3 Monate alt) Ratten, zusätzlich auch noch in Tieren hohen Alters (24 Monate). Neonate und juvenile Tiere zeigten bei beiden Verbindungen im Vergleich zu jungen erwachsenen Tieren eine erhöhte Sensitivität für akute Letaleffekte (siehe auch bei Carboxylesterasen, Kapitel 3.2.8.4). Hierbei war auch ein Einfluss der Oxonaseaktivität ersichtlich. Die akute Sensitivität korrelierte mit einer generell in neonaten Jungtieren gegenüber Erwachsenen geringeren in Aktivität der Chlorpyrifos-Oxonase in Leber, Lunge und Plasma. So stieg die *in vitro*-Oxonase-Aktivität ( $\text{nmol}/\text{min mg}$  Mikrosomenprotein) für das Substrat Chlorpyrifos in den Mikrosomenfraktionen von Leber und Lunge von der neugeborenen zur adulten Ratte um den Faktor 5,5 bzw. 8, im Plasma ( $\text{nmol}/\text{min ml}$  Plasma) um den Faktor 12,5 an. Bei Parathion war die Änderung der Empfindlichkeit vor allem mit dem Anstieg der CE-Aktivität im Plasma korreliert (Faktor 11 auf Basis der Aktivität in  $\text{nmol}/\text{min ml}$  Plasma), in Leber und Lunge war ein Aktivitätsanstieg um den Faktor 2 bzw. 3 ( $\text{nmol}/\text{min mg}$  Mikrosomenprotein) zu beobachten.

## Fazit

Veränderungen der Oxonase-Aktivitäten sind nur im Tier untersucht. In neonaten Ratten war die Oxonase-Aktivität im Plasma, Leber und Lunge deutlich niedriger als in erwachsenen Tieren (bis zu einem Faktor von ca. 10). Die erhöhte Enzymaktivität in adulten Tieren korrelierte mit einer verringerten Sensitivität des Organismus gegenüber Intoxikation mit Organophosphaten.

### **3.2.8.18 Sulfotransferasen (ST)**

#### Humandaten

Nach einigen Untersuchungen soll die Sulfatierungskapazität beim Menschen bei der Geburt bereits voll entwickelt sein. Es liegen hierzu aber auch widersprüchliche Daten vor, nach denen möglicherweise die Sulfatkonjugation bei Neugeborenen noch defizient ist (Calabrese, 1988; Morselli, 1989).

Nach Gabe von Ritodrin wurde eine erhöhte in vivo-Sulfatierungskapazität bei Neugeborenen beschrieben. Der sulfatierte Anteil im Urin betrug 66 % der verabreichten Dosis beim Neugeborenen im Vergleich zu 45 % bei der Mutter. Der glucuronidierte Anteil im Urin von Neugeborenen war dagegen geringer. Die in vitro-Aktivität einer Sulfotransferase gegenüber dem Substrat 1-Naphthol (Phenol-Sulfotransferase) in Lebermikrosomen von humanem fetalem Gewebe war, bezogen auf die Proteinmenge, allerdings geringer als bei Erwachsenen (0,18 vs. 0,63 nmol/min · mg Mikrosomenprotein) (Renwick, 1998). Da keine Angaben zu anderen Altersgruppen vorliegen, ist unklar, ob der Aktivitätsanstieg vor oder nach der Geburt erfolgt.

#### Tierexperimentelle Daten

In der Rattenleber nahm die in vitro-Aktivität der Sulfatierung ( $\mu\text{g Phenolsulfat/h g Lebergewicht}$ ) von p-Nitrophenol ab der Geburt bis zum Alter von 90 Tagen (dem Ende des Testzeitraumes) zu. Die Sulfatierung von Dihydroepiandrosteron (DHEA) durch die sog. DHEA-Sulfotransferase ( $\mu\text{g Konjugat/h g Leberge-$

wicht) erreichte bereits im Alter von 30 Tagen die Werte erwachsener Tiere. Der Unterschied zwischen neonataler und adulter Aktivität betrug für beide Substrate etwa den Faktor 4 (Calabrese, 1986).

#### Fazit

Es liegen nur wenige Daten zu Phenol-Sulfotransferasen vor. Neugeborene besitzen eine ausgeprägte Kapazität zur Sulfatierung, da sie 1,5-fach mehr Sulfatmetaboliten als die Mutter ausscheiden. In der menschlichen Leber war die in vitro-Aktivität bei Feten ca. 4-fach geringer als bei Erwachsenen (keine Aussage zu Neugeborenen möglich). Bei Ratten zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg der in vitro-Aktivität der Sulfatierung bis zum Alter von mehreren Wochen.

### 3.2.8.19 Xanthin-Oxidoreduktase (XOR)

#### Tierexperimentelle Daten

Die Untersuchung von Prajda et al. (1981) belegt eine kontinuierliche Zunahme der in vitro-Enzymaktivität der XOR in Nierenzytosol von Ratten mit steigendem Alter. Von Lebenstag 1 bis 60 stieg die in vitro gemessene Aktivität um den Faktor 14,5 an. In dieser Untersuchung wurden Tiere beiderlei Geschlechts gemeinsam getestet (Tabelle 3-6 und Abbildung 3-10).

Tabelle 3-6: Altersabhängige Zunahme der in vitro-Aktivität der XOR in der Rattenniere (in nmol/min mg Zytosolprotein, aus Prajda et al., 1981)

<b>XOR -Aktivität in vitro (Rattenniere) (nmol/min mg Zytosolprotein)</b>							
<b>Alter</b>	<b>1 d</b>	<b>7 d</b>	<b>18 d</b>	<b>25 d</b>	<b>36 d</b>	<b>40 d</b>	<b>60 d</b>
Aktivität	3,34	6,68	8,35	28,39	38,41	43,42	48,43

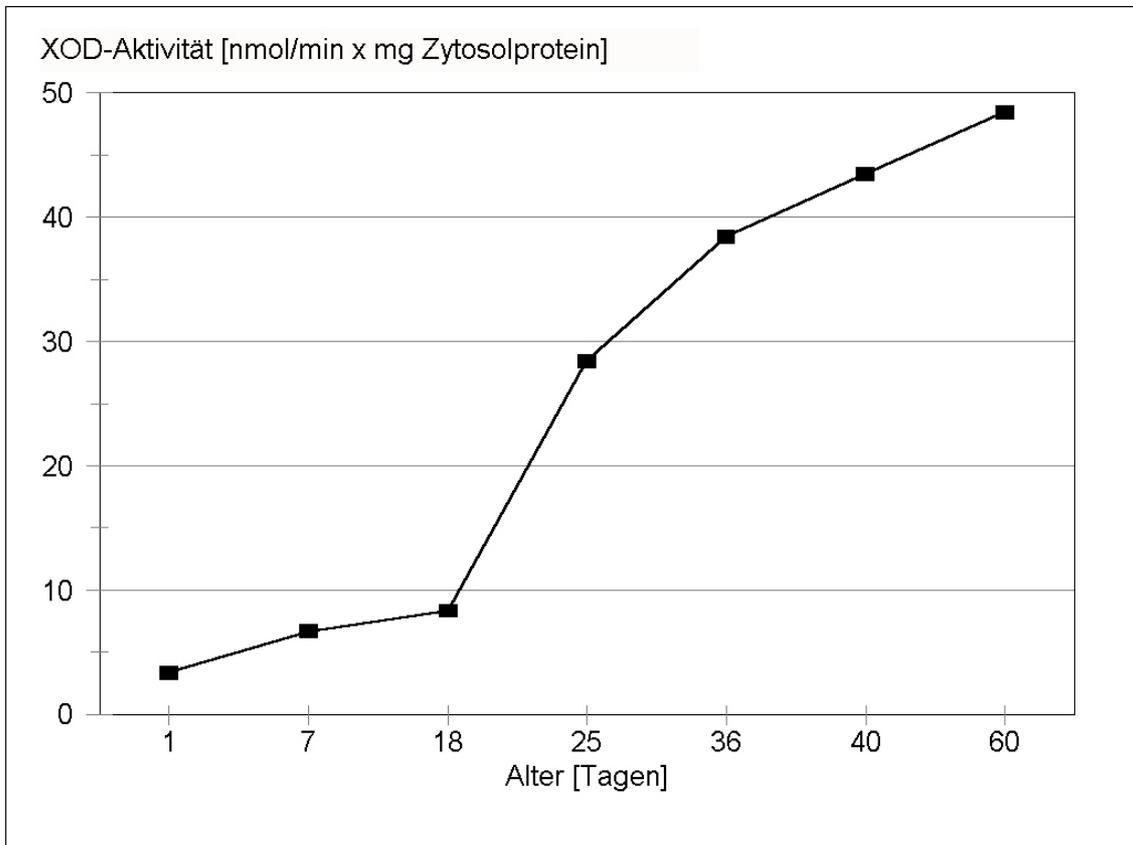


Abbildung 3-10: Altersabhängige Entwicklung der XOR in der Rattenniere (Daten aus Prajda et al., 1981)

#### Fazit

In einer vorliegenden Studie an Ratten stieg die in vitro-Aktivität der XOR in der Rattenniere ausgehend von den Werten neugeborener Tiere bis zum Tag 60 ca. um den Faktor 15 an.

### 3.2.8.20 Metabolismus des Gastrointestinal-Traktes

#### Humandaten

Die Stoffwechselaktivität des Gastrointestinal-Traktes korreliert mit der Entwicklung der Mikroflora. Diese bildet sich innerhalb der ersten Lebenswochen und –monate aus (Morselli, 1989).

### Tierexperimentelle Daten

Singh et al. (1998) untersuchten die Altersabhängigkeit der Azoreduktase-(AR)-Aktivität des Blinddarminhalt bei Ratten, jedoch erfolgte keine Untersuchung neonater Tiere. Mit dem Substrat Metanil Yellow, einem Azofarbstoff, zeigten (bei jeweils 9 h Inkubationszeit) 3 Wochen alte Tiere 60 % reduktive Umsetzung des eingesetzten Substrates, dann erreichte die AR-Aktivität bei 8 Wochen alten Ratten mit fast 90 % Metabolisierung ein Maximum, bei 14 Wochen alten Tieren betrug sie noch ca. 53 %.

### Fazit

Die Stoffwechselaktivität des Gastrointestinal-Traktes korreliert mit der Entwicklung der Mikroflora, die sich innerhalb der ersten Lebenswochen und –monate ausbildet.

## **3.2.9 Ausscheidung und Elimination**

### **3.2.9.1 Biliäre Exkretion**

#### Humandaten

Während des ersten Lebensmonats hat der Säugling eine verringerte Fähigkeit zur biliären Schadstoffausscheidung. So erreicht die Plasma-Clearance von Sulfobromphthalein (die beim Menschen im Wesentlichen von der Fähigkeit biliärer Ausscheidung und nicht von der Konjugationskapazität bestimmt ist) erst im Alter von ca. 1 Monat die Werte von Erwachsenen. Bei Cefoperazon wurde bei Neugeborenen eine erhöhte Halbwertszeit im Plasma beobachtet. Nachdem dieses Antibiotikum unverändert mit der Galle ausgeschieden wird, ist dies ein Indiz für eine verminderte biliäre Exkretion. Möglicherweise spielt bei der langsameren Ausscheidung aber auch noch das sich verändernde apparente Verteilungsvolumen des Neugeborenen eine Rolle. Durch die eingeschränkte Ausscheidungskapazität mit der Galle wird ein höherer Anteil von Substanzen

aus den Hepatozyten wieder in die systemische Zirkulation zurückgeführt (Gregus, 1991; Nielsen et al., 2001).

#### Tierexperimentelle Daten

In mehreren Untersuchungen an verschiedenen Tierspezies wurde gezeigt, dass neonate Tiere für Substanzen, die überwiegend mit der Galle ausgeschieden werden (z.B. Ouabain und andere Herzglykoside sowie Methylquecksilber) eine niedrigere Eliminationskapazität besitzen. Dies wird auch als die Ursache der erhöhten Toxizität von Ouabain oder Colchicin bei neugeborenen Ratten angesehen (Nielsen et al., 2001; Plunkett et al., 1992; Gregus, 1991). Bei der Ratte korreliert die Ausscheidungskapazität für Sulfobromphthalein und Indocyanin grün mit der Ausscheidungsrate für Gallesäuren. Da diese beim neonaten Tier noch nicht voll ausgebildet ist, ist auch die biliäre Ausscheidung der zwei Farbstoffe vermindert. Bei der im Vergleich zum erwachsenen Meerschweinchen verringerten Elimination von Sulfobromphthalein beim neonaten Tier ist allerdings die noch nicht voll entwickelte Kapazität der Glucuronidierung der limitierende Faktor, da die Substanz überwiegend als Konjugat über die Galle eliminiert wird (Gregus, 1991).

#### **3.2.9.2 Renale Clearance**

##### Humandaten

Beim Menschen ist bei Geburt die Nephrogenese bereits abgeschlossen (Calabrese, 1986; 2001). Dennoch ist auch die menschliche Niere bei der Geburt funktionell noch nicht voll entwickelt. Die Fähigkeit zur Urinkonzentration ist erst mit 16 Monaten voll ausgebildet. Die glomeruläre Filtrationsrate der Niere beträgt bei der Geburt nach den Angaben der meisten Autoren 30 – 40 % der Werte von Erwachsenen (nach Warner, 1986 sogar nur 2 – 3 %) und steigt innerhalb der ersten Tage deutlich an, um dann im Alter von ca. 6 – 12 Monaten die Werte von Erwachsenen zu erreichen.

Die tubuläre Sekretionsleistung (Anionenausscheidung) zeigt einen ähnlichen Verlauf. Sie beträgt bei Neonaten 20 – 30 % im Vergleich zum Erwachsenen, die Reifung zu Adultwerten dauert 5 – 8 Monate. Die tubuläre Reabsorptionskapazität ist vermutlich bereits bei Geburt voll entwickelt.

#### Tierexperimentelle Daten

Bei jungen Ratten ist, im Gegensatz zu Schaf und Meerschweinchen, bei denen die Nephrogenese bei Geburt beendet ist, die Anzahl der Nephronen bis zum Alter von ca. 4 – 6 Wochen noch geringer als die von adulten Tieren (Calabrese, 1986; 2001). Bei 10 Tage alten Ratten beträgt die glomeruläre Filtrationsrate ca. 50 % des Wertes erwachsener Tiere, der etwa im Alter von 7 Wochen erreicht wird. Ähnliche Verhältnisse liegen beim renalen Blutfluss bezogen auf das Nierengewicht vor (Nielsen et al., 2001; Ostergaard und Knudsen, 1998; Oskarsson et al., 1998; Röper und Lauven, 1999; Warner, 1986).

Eine bei neugeborenen Ratten beobachtete geringere Sensitivität gegenüber Nierenschäden durch Methylquecksilber geht möglicherweise auf anfänglich noch geringe Spiegel an Metallothionein und/oder eine geringere Anzahl von Nephronen zurück. Die Empfindlichkeit, also vermutlich auch die Reife von Transportsystem und Enzymausstattung, wird erst im Alter von 2 – 3 Wochen vergleichbar der von adulten Tieren (Calabrese, 2001).

### **3.2.10 Zusammenfassung**

#### **Resorption**

Kinder haben pro kg Körpergewicht etwa die gleiche Lungenoberfläche, aber ein ca. 2-3-fach höheres Atemminutenvolumen als Erwachsene. Sie nehmen also über den inhalativen Pfad pro kg Körpergewicht mehr luftbürtige Substanzen auf als ein Erwachsener. Die Resorption wird durch weitere Faktoren wie die Größe der Luftaustauschfläche und Unterschiede im Totraumvolumen zwischen Neugeborenen und Erwachsenen beeinflusst. Die Resorption wasserlös-

licher, nicht jedoch lipophiler Verbindungen erfolgte im Jungtier nach inhalativer Exposition schneller als beim adulten Tier.

Für den oralen Pfad zeigte sich für hydrophile Stoffe (z.B. Schwermetallsalze) eine deutlich erhöhte Resorption bei Kindern, für lipophile Stoffe (DDT, PCB) eine verminderte Resorption. Während die Unterschiede in der Resorption wasserlöslicher Stoffe bis zur Pubertät nachweisbar sind, egalisieren sie sich bei lipophilen Stoffen, parallel mit der Entwicklung der Gallensäuresekretion (Fettverdauung) innerhalb der ersten Lebensmonate. Untersuchungen zur Resorption bei Arzneimitteln an jungen oder adulten Tieren ergaben kein einheitliches Bild, vermutlich haben die physiko-chemischen Eigenschaften der Substanzen hierbei (mit) einen Einfluss.

Bei dermalen Exposition ist wegen der im Vergleich zu Erwachsenen in Relation zum Gewicht größeren Körperoberfläche bei Kindern mit höheren Körperdosen zu rechnen, wenn prozentual gleiche Flächen exponiert sind. Eine erhöhte Penetration der Haut ist nach den vorliegenden (unzureichenden) Daten allerdings auf die unmittelbare perinatale Phase (bis 5 Tage postnatal) beschränkt.

### **Verteilung**

Das relative Verteilungsvolumen (pro kg Körpergewicht) des menschlichen kindlichen Organismus für wasserlösliche Stoffe ist höher als bei Erwachsenen, für lipophile Stoffe jedoch häufig geringer. Diese Unterschiede gleichen sich in der Kindheit mit der Anpassung der relativen Fett- und Wasseranteile an die Werte der Erwachsenen an.

Die Proteinbindung im Plasma ist (quantitativ und qualitativ) bei Kindern bei vielen Stoffen geringer und führt damit zur Verlagerung in Richtung Gewebe und zu höheren Verteilungsvolumina. Ein höheres relatives Verteilungsvolumen kann zu niedrigeren Plasmakonzentrationen, aber auch zu verlängerten Eliminations-Halbwertszeiten, führen.

Die Blut-Hirnschranke entwickelt sich erst nach der Geburt vollständig. Eine Folge der Unreife der Blut-Hirnschranke im neonaten Stadium sind höhere Konzentrationen von hydrophilen Substanzen (z.B. Schwermetalle) im Gehirn. Dies führt auch zu erhöhten Empfindlichkeiten von Jungtieren. Bei lipophilen Stoffen zeigten sich keine Unterschiede. Verschiedene Stoffe verursachten in neonaten, nicht aber in adulten Tieren eine Erhöhung der Permeabilität der Blut-Hirnschranke.

### **Fremdstoffmetabolismus**

Verschiedene Enzymsysteme sind bei Geburt noch nicht vollständig ausgebildet und reifen erst im Verlauf der weiteren Entwicklung. Dies kann substanzabhängig zu höherer oder geringerer Toxizität im Vergleich zum Erwachsenen führen, je nachdem ob die Metabolisierung zur Giftung oder Entgiftung der Substanz führt. Die Reifung findet insbesondere im ersten Lebensjahr statt. Im Falle einzelner Enzyme wie z.B. der Glucuronosyltransferase steigt die Aktivität noch später auf Erwachseneniveau an.

In den folgenden Tabellen werden die o.g. Daten zur Reifung der verschiedenen Enzyme tabellarisch zusammengefasst. Aus Gründen der Übersicht werden hier nicht sämtliche Details gezeigt. Die Nennung des Enzyms fasst die Befunde unabhängig vom Organ und von der Höhe der Aktivitätszunahme zusammen, bei Daten zu einzelnen Isoenzymen wird die gesamte Gruppe aufgeführt. Die Zuordnung zu den Altersstufen ist je nach Qualität der Daten mit geringen Unsicherheiten behaftet. Bei zu großen Unsicherheiten (z.B. sEH, zu der nur humane Fetal- und Adultwerte, aber keine Zwischenwerte existieren) wurde auf eine Aufnahme in die Tabellen verzichtet. In einigen Fällen wurden auch Abnahmen von Enzym-Expression und/oder -aktivität bei älteren im Vergleich zu jungen adulten Tieren beobachtet (z.B. die Verringerung der ALDH-Aktivität bei Ratten); im Falle der „fetalen CYPs“, die für den Fremdstoffmetabolismus von geringer Bedeutung sind, nimmt die Konzentration in der humanen Leber

vom Fetus zum Erwachsenen ab. Diese Reduktionen der Enzymexpression bzw. -aktivität werden nicht in den Tabellen aufgeführt.

Tabelle 3-7: Zeitprofil der Enzymreifung (Humandaten)

Reifung bis zum Alter von	Enzym
7 Tage post partum	Carboxylesterase, Monoaminoxidase, Methyltransferase
6 Monaten	frühe Cytochrom P450, Methämoglobin-Reduktase, Glutathion-S-Transferase, N-Acetyltransferase
2 Jahren	UDP-Glucuronosyltransferase, späte Cytochrom P450
> 2 Jahre	Alkoholdehydrogenase

Nicht zu datieren: Anstieg der sEH, ST zwischen Fetus und Erwachsenen

Tabelle 3-8: Zeitprofil der Enzymreifung (Nagerdaten)

Reifung bis zum Alter von	Enzym
2 Wochen	mEH, UGT, NAT
4 Wochen	GST, Oxonase
6 Wochen	AO (nur männl. Mäuse), CE, CYP, GP, XOR

Tabelle 3-9: Größenordnungsmäßiger Anstieg der Enzymkonzentration und/oder Enzymaktivitäten in der Leber (M: Mensch; N: Nager)

Enzym	Faktor adult/juvenil
ADH	10 (M)
AO	2 (N)
CE	2 (M) 7 (N)
CYP	> 10, je nach Isoenzym (M, N)
mEH	2 (M, N)
sEH	6 (M, fetal -> Erw.)
UGT	> 10, je nach Substrat (M)
GP	3 (N)
GST	> 10, je nach Substrat (N)
MAO	2 (M, N)
Oxonase	2 (N)
ST	3 (M, fetal -> Erwachsene) 4 (N, fetal -> Erwachsene)

Tabelle 3-10: Größenordnungsmäßiger Anstieg der Enzymkonzentration und/oder Enzymaktivitäten in anderen Organen (M: Mensch; N: Nager)

Enzym	Faktor adult/juvenil
MR	2 (M, Erythrozyten)
NAT	2 (M, N, Niere)
Oxonase	10 (N, Plasma)
XOR	> 10 (N, Niere)

Die Aktivität fremdstoffmetabolisierender Enzyme kann sich demnach in Abhängigkeit vom Alter um bis zu eine Größenordnung und darüber unterscheiden. Diese vornehmlich auf in vitro-Bestimmungen in aufbereitetem Gewebe beruhenden Aussagen sind jedoch nicht dahingehend zu interpretieren, dass Unterschiede in dieser Höhe in jedem Fall auch in vivo wieder gefunden werden.

Dies ist nur in den Fällen zu erwarten, in denen die fragliche Umsetzung auch in vivo den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt.

## Ausscheidung

Die Fähigkeit der Ausscheidung mit der Galle ist beim Säugling noch nicht voll ausgebildet. Die biliäre Exkretion erreicht nach ungefähr einem Monat die Werte von Erwachsenen. Deshalb können Substanzen, die überwiegend über diesen Pfad eliminiert werden, höhere Plasmakonzentrationen und längere Halbwertszeiten im Körper von Neugeborenen und Säuglingen aufweisen.

Bei Geburt ist die menschliche Niere funktionell noch nicht voll entwickelt. Die Fähigkeit zur Urinkonzentration ist erst mit 16 Monaten voll ausgebildet. Die glomeruläre Filtrationsrate und die tubuläre Sekretionsleistung (Anionenausscheidung) der Niere erreichen erst im Alter von mehreren Monaten die Werte von Erwachsenen. Die renale Clearance ist entsprechend beim Säugling geringer als bei Erwachsenen.

Die nachfolgende Tabelle fasst die wichtigsten Einflussparameter zusammen.

Tabelle 3-11: Wesentliche 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 Erwachsenenenniveau
Orale Absorption	höher (Metalle)	mehrere Jahre
Perkutane Absorption (pro Flächeneinheit)	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

### **3.3 Unterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber Kanzerogenen**

#### Zusammenfassung vorliegender Auswertungen

Die Entwicklung von Tumoren ist ein mehrstufiger Prozess über lange Zeiträume. Mögliche Unterschiede in der Kanzerogenese bei Kindern beruhen vor allem auf Unterschieden

- in der Toxikokinetik
- durch das Organwachstum und die damit verbundene hohe Zellteilungsrate.

Der Fremdstoffmetabolismus ist in den ersten Lebensjahren noch nicht ausgereift (Kap. 3.2); allerdings kann die Metabolisierung zur Entgiftung, aber auch zur Entstehung krebsauslösender Metaboliten führen. Generelle Aussagen hinsichtlich einer erhöhten oder geringeren Empfindlichkeit sind deswegen nicht möglich.

Die mögliche Konsequenz hoher Zellteilungsraten besteht in der Fixierung prämutagener DNA-Schädigungen und in der Vermehrung prämaligener Zellen. Der Zellproliferation aufgrund des Organwachstums kommt damit eine promovierende Funktion zu. Eine bedeutende Wirkung ist folglich insbesondere im Zusammenspiel mit genotoxischen Kanzerogenen zu erwarten.

Humandaten zur Bewertung des Einflusses des Alters auf die Tumorentstehung durch Umweltschadstoffe liegen kaum vor (McBride, 1998). Lediglich aus Untersuchungen zu strahlenbelasteten Kollektiven gibt es einige Erkenntnisse (Miller, 1995). Verschiedene Auswertungen von tierexperimentellen Kanzerogenitätsstudien mit Exposition unterschiedlicher Altersgruppen kamen zu unterschiedlichen Einschätzungen. Eine in NRC (1993) diskutierte Zusammenstellung von Anisimow (1983) ergab in einzelnen Fällen eine erhöhte, in anderen Fällen eine geringere Empfindlichkeit junger Tiere im Vergleich zu älteren. Allerdings verwendeten alle aufgeführten Studien Tiere, die 1 Monat und älter waren und somit die potentiell empfindlichen Stadien nicht umfassten. Außer-

dem wurde keine mechanistische Differenzierung nach gentoxischen Stoffen vorgenommen. Auch eine aktuelle und ergänzende Diskussion dieser Daten versucht nicht, diese methodischen Schwächen der Auswertung zu beheben und kommt entsprechend bezüglich der Empfindlichkeit gegenüber Kanzerogenen zur Aussage, dass keine Unterschiede zwischen jungen und alten Tieren zu erkennen sind (Charnley und Putzrath, 2001).

McConnell (1992) kommt in einer Übersichtsarbeit zu dem Schluss, dass die tierexperimentellen Daten eine hohe Empfindlichkeit in frühen Lebensphasen belegen. Diese Aussage bezieht der Autor unabhängig vom Mechanismus auf verschiedenste Substanzen. Teilweise beinhaltet die Auswertung jedoch Fehlklassifikationen von Stoffen bezüglich ihrer gentoxischen Aktivität (z.B. werden Safrol und Estragol als nicht-gentoxisch gewertet) bzw. berücksichtigt nicht hinreichend quantitative Aspekte hinsichtlich der beobachteten Unterschiede in den altersspezifischen Tumorinzidenzen (bezüglich einer ausführlicheren Diskussion wird auf Schneider, 2001, verwiesen).

Eine neuere Aufstellung von Anderson et al. (2000) wertet verfügbare Studien mit perinataler Exposition aus. In der Mehrzahl der Studien fand die Exposition in utero statt. Mechanistische Faktoren, die von den Autoren einbezogen wurden, sind die Anzahl der betroffenen Zielzellen, Zellteilungsrate, metabolische und DNA-Reparatur-Aktivität, Anwesenheit von Stammzellen und klonale Expansion initiiertter Zellen. Die Autoren verwenden die Daten, um kritische Fenster besonderer Empfindlichkeit und die Prädiktivität der Tiermodelle für den Menschen zu diskutieren. Sie betonen, dass für verschiedene Substanzen tierexperimentelle Hinweise auf eine hohe Empfindlichkeit bei in utero- und perinataler Exposition vorliegen. Die genannten Einflussfaktoren wurden bislang jedoch kaum untersucht und adäquate Humandaten für chemische Stoffe fehlen aus methodischen Gründen weitgehend.

Tatsächlich gibt es nur wenige Substanzen, für die die Tumorentstehung unter vergleichbaren experimentellen Bedingungen für verschiedene postnatale Altersstufen mit der Kanzerogenese bei erwachsenen Tieren verglichen wurde.

Rice und Wilbourn (2000) stellten in einer Übersicht zur Entstehung von Tumoren des Nervensystems fest, dass für einige Kanzerogene (z.B. Nitrosamine) eine drastisch höhere Empfindlichkeit des fetalen und neonatalen Nervensystems zu beobachten ist. Allerdings beruhen ihre Schlussfolgerungen überwiegend auf Studien mit transplazentarer Exposition. Schneider (1999; 2001) kam in einer Auswertung von Studien mit postnataler und adulter Exposition im Rahmen eines F+E-Vorhabens des Umweltbundesamtes (F+E 29574124) zu dem Schluss, dass für einige genotoxische Kanzerogene tatsächlich eine erhöhte Sensitivität des juvenilen Organismus zu belegen ist. Die relative Empfindlichkeit im Vergleich zum adulten Organismus kann bei einer Substanz organspezifisch unterschiedlich sein; die mechanistischen Erkenntnisse deuten auf eine entscheidende Rolle der Zellproliferation während des Organwachstums bei der Wirkungsverstärkung hin. Die nachfolgende Liste gibt Stoffe an, für die nach dieser Auswertung hinreichende tierexperimentelle Ergebnisse vorliegen, um von einer höheren kanzerogenen Wirkung bei Kindern auszugehen.

Tabelle 3-12: Gentoxische Kanzerogene mit stärkerer krebserzeugender Wirkung im juvenilen Organismus (modifiziert nach Schneider, 2001)

<b>Substanz</b>	<b>Zielorgan/Tumorart</b>
Ionisierende Strahlung	Leukämie, Mamma- und Schilddrüsentumore
Vinylchlorid	Hämangiosarkome, Lebertumore
Nitrosamine und -amide	Tumore der Leber und des Nervensystems
Benzidin	Lebertumore
Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe	Leber- und Lungentumore (nicht: Magen, lymphoretikuläre Tumoren, Haut)
2-Acetylaminofluoren	Lebertumoren (nicht: Blasentumoren)
Aflatoxin B <sub>1</sub>	Lebertumoren
Cycasin und Methylazoxymethanol	Leiomyosarkome der Niere
Urethan	Leukämie, Lymphome, Tumoren von Lunge, Haut und Leber (nicht: Mamma)

Auch eine Arbeitsgruppe des Risk Science Institute des International Life Science Institute kam zu entsprechenden Schlussfolgerungen auf Basis der existierenden Daten. Tierexperimentelle Ergebnisse aus Langzeitstudien und aus dem „neonatal mouse assay“ weisen nach Ansicht der Arbeitsgruppe auf eine höhere Empfindlichkeit des juvenilen Organismus gegenüber gentoxischen Kanzerogenen hin, während insbesondere die NTP-Studien mit nicht-gentoxischen Kanzerogenen mit bzw. ohne zusätzliche perinatale Exposition keinen Hinweis ergaben, dass die perinatale Exposition zu einer deutlichen Steigerung der Tumorinzidenz führt (ILSI, 1996). Wegen der begrenzten Datenlage formulierte die Arbeitsgruppe verschiedene Forschungsnotwendigkeiten:

- Daten zum Zusammenhang zwischen Zielorgankonzentration in Kindern und Erwachsenen
- Verbessertes Verständnis zur altersabhängigen Änderung der Aktivität fremdstoffmetabolisierender Enzyme
- Daten zur Zellproliferation in verschiedenen Geweben als Funktion des Alters
- Daten zur altersabhängigen Veränderung von DNA-Reparatur
- Entwicklung von Biomarkern für Kanzerogenität bei Kindern und Erwachsenen
- Mechanistische Studien zu altersabhängigen Effekten von nicht-gentoxischen Kanzerogenen
- Vergleichende Untersuchung von Expositionssituationen mit gegebener Exposition gegenüber Kanzerogenen (z.B. Chemotherapie)
- Entwicklung von epidemiologischen Methoden zur Erkennung von Empfindlichkeitsunterschieden zwischen Kindern und Erwachsenen.

### 3.4 Literatur

- Anderson, L. M., Diwan, B. A., Fear, N. T., Roman, E., 2000  
Critical windows of exposure for children's health: cancer in human epidemiological studies and neoplasms in experimental animal models  
Environmental Health Perspectives, Vol. **108**, Suppl. 3, 2000, S. 573-594
- Anisimov, V. N., 1983  
Role of age in host sensitivity to carcinogens  
in: Turusov, V., Montesano, R., IARC Scientific Publication No. 51. Modulators of Experimental Carcinogenesis, IARC, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1983, S. 99-112, zitiert nach NRC, 1993
- BAGS, Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales, Hamburg, 1995  
Standards zur Expositionsabschätzung. Bericht des Ausschusses für Umwelthygiene  
Arbeitsgemeinschaft der leitenden Medizinalbeamtinnen und -beamten der Länder, 1995
- Barnett, J. B., 1997  
Age-related susceptibility to immunotoxicants: animal data and human parallels  
Environmental Toxicology and Pharmacology, Vol. **4**, 1997, S. 315-321
- Bearer, C. F., 1995  
How Are Children Different from Adults?  
Environmental Health Perspectives Supplement, Vol. 103, 1995, S. 7-12
- Burchell, B., McGurk, K., Brierley, C. H., Clarke, D. J., 1997  
UDP-glucuronosyltransferases  
in: Sipes et al., 1997, S. 401-435
- Burin, G. J., Saunders, D. R., 1999  
Addressing human variability in risk assessment - The robustness of the intraspecies uncertainty factor  
Regulatory Toxicology and Pharmacology, Vol. **30**, 1999, S. 209-216
- Calabrese, E. J., 1986  
Age and Susceptibility to Toxic Substances  
John Wiley & Sons, 1986
- Calabrese, E. J., 2001  
Assessing the default assumption that children are always at risk  
Human and Ecological Risk Assessment, Vol. **7**, 2001, S. 37-59
- Cashman, J. R., 1995  
Structural and catalytic properties of the mammalian flavin-containing monooxygenase  
Chemical Research in Toxicology, Vol. **8**, 1995, S. 165-181
- Cashman, J. R., 1997  
Monoamine Oxidase and Flavin-containing Monooxygenases  
In: Sipes et al., 1997, S. 69-96
- Charnley, G., Putzrath, R. M., 2001  
Children's health, susceptibility, and regulatory approaches to reducing risks from chemical carcinogens  
Environmental Health Perspectives, Vol. **109**, 2001, S. 187-192
- Chengelis, C. P., 1988  
Age- and sex-related changes in epoxide hydrolase, UDP-glucuronosyl transferase, glutathione S-transferase, and PAPS sulphotransferase in Sprague-Dawley rats  
Xenobiotica, Vol. **18**, 1988, S. 1225-1237
- Cresteil, T., 1998  
Onset of xenobiotic metabolism in children: toxicological implications  
Food Additives and Contaminants, Vol. 15, 1998, S. 45-51

- 
- de Zwart, L. L., Haenen, H. E. M. G., Versantvoort, C. H. M., Sips A.J.A.M., 2002  
Pharmacokinetics of ingested xenobiotics in children: A comparison with adults  
RIVM report 623860011/2002, 2002, PO Box 1, 3720 BA Bilthoven. NL
- Dietert, R. R., Etzel, R. A., Chen, D., Halonen, M., Holladay, S. D., Jarabek, A. M., Landreth, K., Peden, D. B., Pinkerton, K., Smialowicz, R. J., Zoetis, T., 2000  
Workshop to identify critical windows of exposure for children's health: immune and respiratory systems work group summary  
Environmental Health Perspectives, Vol. 108, Suppl. 3, 2000, S. 483-490
- Eaton, D. L., Bammler, T. K., 1999  
Concise review of the glutathione S-transferases and their significance to toxicology  
Toxicological Sciences, Vol. 49, 1999, S. 156-164
- Edenberg, H. J., Bosron, W. F., 1997  
Alcohol Dehydrogenases  
in: Sipes et al., 1997, S. 119-131
- EPA, Environmental Protection Agency, 1997  
Exposure Factors Handbook  
U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 1997
- Falls, J. G., Cherrington, N. J., Clements, K. M., Philot, R. M., Levi, P. E., Rose, R. L., Hodgson, E., 1997  
Molecular cloning, sequencing, and expression in Escherichia coli of mouse flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3): comparison with the human isoform  
Archives of Biochemistry and Biophysics, Vol. 347, 1997, S. 9-18
- Fanucchi, M. V., Buckpitt, A. r., Murphy, M. E., Storms, D. H., Hammock, B. D., Plopper, C. G., 2000  
Development of phase II xenobiotic metabolizing enzymes in differentiating murine clara cells  
Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. 168, 2000, S. 253-267
- Faulder, G. C., Hirrell, P. A., Hume, R., Strange, R. C., 1987  
Studies of the development of basic, neutral and acidic isoenzymes of glutathione S-transferase in human liver, adrenal, kidney and spleen  
Biochemical Journal, Vol. 241, 1987, S. 221-228
- Galinsky, R. E., Kane, R. E., Franklin, M. R., 1986  
Effect of aging on drug-metabolizing enzymes important in acetaminophen elimination  
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 237, 1986, S. 107-113
- Galinsky, R. E., Johnson, D. H., Kane, R. E., Franklin, M. R., 1990  
Effect of aging on hepatic biotransformation in female Fischer 344 rats: changes in sulfotransferase activities are consistent with known  
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 255, 1990, S. 577-583
- Golub, M. S., 2000  
Adolescent health and the environment  
Environmental Health Perspectives, Vol. 108, 2000, S. 355-362
- Graeter, L. J., Mortensen, M. E., 1996  
Kids are different: developmental variability in toxicology  
Toxicology, Vol. 111, 1996, S. 15-20
- Gregus, Z., 1991  
Ontogenic development of biliary excretory function  
In: C.-P. Siegers; J. B. Watkins: Biliary Excretion of Drugs and other Chemicals. Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology, Vol. 8, Nr. 4, S. 401-415, 1991

- 
- Gregus, Z., Varga, F., Schmelás, A., 1985  
Age-development and inducibility of hepatic glutathione S-transferase activities in mice, rats, rabbits and guinea pigs  
Comparative Biochemistry and Physiology, Vol. **80 C**, 1985, S. 85-90
- Gupta, A., Agarwal, R., Shukla, G. S., 1999  
Functional impairment of blood-brain barrier following pesticide exposure during early development in rats  
Human and Experimental Toxicology, Vol. **18**, 1999, S. 174-179
- Guzelian, P. S., Henry, C. J., Olin, S. S., 1992  
Similarities and Differences between Children and Adults: Implications for Risk Assessment  
ILSI Press, Washington, DC, 1992
- Haddad, S., Restieri, C., Krishnan, K., 2001  
Characterization of age-related changes in body weight and organ weights from birth to adolescence in humans  
Journal of Toxicology and Environmental Health, Vol. **64**, 2001, S. 453-464
- Heimann, G., 1980  
Enteral absorption and bioavailability in relation to age  
European Journal of Clinical Pharmacology, Vol. **18**, 1980, S. 43-50
- Hoffmann, H., 1982  
Absorption of drugs and other xenobiotics during development in experimental animals  
Pharmacological Therapy, Vol. **16**, 1982, S. 247-260
- Holladay, S. D., Smialowicz, R. J., 2000  
Development of murine and human immune system: differential effects of immunotoxicants depend on time of exposure  
Environmental Health Perspectives, Vol. **108**, Suppl. 3, 2000, S. 463-473
- Huff, S. D., Chaykin, S., 1967  
Genetic and androgenic control of N<sup>1</sup>-methylnicotinamide oxidase activity in mice  
Journal of Biological Chemistry, Vol. **242**, 1967, S. 1265-1270
- Hui, Q. Y., Armstrong, C., Laver, G., Iverson, F., 1988  
Monooxygenase-mediated metabolism and binding of ethylene thiourea to mouse liver microsomal protein  
Toxicology Letters, Vol. **41**, 1988, S. 231-237
- ICRP, International Commission on Radiological Protection, 1994  
Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection. ICRP Publication 66  
Pergamon Press, 1994
- ILSI, International Life Sciences Institute, 1996  
Research Needs on Age-Related Differences in Susceptibility to Chemical Toxicants  
A report prepared by an ILSI Risk Science Institute Working Group, 1996
- Inoue, N., Yamada, K., Imai, K., Aimoto, T., 1993  
Sex hormone-related control of hepatic epoxide hydrolase activities in mice  
Biological & Pharmaceutical Bulletin, Vol. **16**, 1993, S. 1004-1007
- Karanth, S., Pope, C., 2000  
Carboxylesterase and A-esterase activities during maturation and aging: relationship to the toxicity of chlorpyrifos and parathion in rats  
Toxicological Sciences, Vol. **58**, 2000, S. 282-289
- Kearns, G. L., Reed, M. D., 1989  
Clinical pharmacokinetics in infants and children  
Clinical Pharmacokinetics, Vol. **17**, 1989, S. 29-67

- 
- Kimmel, C. A., Kavlock, R. J., Francis, E. Z., 1992  
Animal models for assessing developmental toxicity  
In: Guzelian et al., 1992, S. 43-65
- Klaassen, C. D., 1995  
Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons  
McGraw-Hill, 1995
- Leakey, J. E., Hume, R., Burchell, B., 1987  
Development of multiple activities of UDP-glucuronyltransferase in human liver  
Biochemical Journal, Vol. **243**, 1987, S. 859-861
- Lock, E. A., Reed, C. J., 1998  
Xenobiotic metabolizing enzymes of the kidney  
Toxicologic Pathology, Vol. **26**, 1998, S. 18-25
- Mathew, J., Cattan, A. R., Hall, A. G., Hines, J. E., Nelson, R., Estham, E., Burt, A. D., 1992  
Glutathione S-transferases in neonatal liver disease  
Journal of Clinical Pathology, Vol. **45**, 1992, S. 679-683
- McBride, M. L., 1998  
Childhood cancer and environmental contaminants  
Canadian Journal of Public Health, Vol. **89**, Suppl. 1, 1998, S. S53-S62
- McConnell, E. E., 1992  
Comparative responses in carcinogenesis bioassays as a function of age at first exposure  
in: Guzelian, P. S., Henry, C. J., Olin, S. S.: Similarities and Differences between Children  
and Adults: Implications for Risk Assessment, ILSI Press, Washington, DC, 1992, S. 66-78
- Mera, N., Ohmori, S., Itahashi, K., Kiuchi, M., Igarashi, T., Rikihisa, T., Kitada, M., 1994  
Immunochemical evidence for the occurrence of Mu class glutathione S-transferase in hu-  
man fetal livers  
Journal of Biochemistry, Vol. **116**, 1994, S. 315-320
- Miller, R. W., 1995  
Special susceptibility of the child to certain radiation-induced cancers  
Environmental Health Perspectives, Vol. **103**, Suppl. 6, 1995, S. 41-44
- Morgan, E. W., Yan, B., Greenway, D., Parkinson, A., 1994  
Regulation of two rat liver microsomal carboxylesterase isozymes: species differences, tis-  
sue distribution, and the effects of age, sex, and xenobiotic treatment of rats  
Archives of Biochemistry and Biophysics, Vol. **315**, 1994, S. 513-526
- Morselli, P. L., 1989  
Clinical pharmacology of the prenatal period and early infancy  
Clinical Pharmacokinetics, Vol. **17**, 1989, S. 13-28
- Mortensen, S. R., Chanda, S. M., Hooper, M. J., Padilla, S., 1996  
Maturational differences in chlorpyrifos-oxonase activity may contribute to age-related sensi-  
tivity to chlorpyrifos  
Journal of Biochemical Toxicology, Vol. **11**, 1996, S. 279-287
- Nielsen, E., Thorup, I., Schnipper, A., Hass, U., Meyer, O., Ladefoged, O., Larsen, J. C., Oster-  
gaard, G., Larsen, P. B., 2001  
Children and the unborn child. Exposure and susceptibility to chemical substances - an  
evaluation  
Danish Environmental Protection Agency, Environmental Project No. 589, Miljøprojekt, 2001
- NRC, National Research Council, 1993  
Pesticides in the Diets of Infants and Children  
National Academy Press, Washington, DC, 1993

- 
- Olney, J. W., Farber, N. B., Wozniak, D. F., Jevtovic-Todorovic, V., Ikonomidou, C., 2000  
Environmental agents that have the potential to trigger massive apoptotic neurodegeneration  
in the developing brain  
Environmental Health Perspectives, Vol. **108**, Suppl. 3, 2000, S. 383-388
- Oskarsson, A., Palminger Hallén, I., Sundberg, J., Petersson Grawé, K., 1998  
Risk assessment in relation to neonatal metal exposure  
The Analyst, Vol. **123**, 1998, S. 19-23
- Ostergaard, G., Knudsen, I., 1998  
The applicability of the ADI (Acceptable Daily Intake) for food additives to infants and children  
Food Additives and Contaminants, Vol. **15**, 1998, S. 63-74
- Pacifici, G. M., Temellini, A., Giuliani, L., Rane, A., Thomas, H., Oesch, F., 1988  
Cytosolic epoxide hydrolase in humans: development and tissue distribution  
Archives of Toxicology, Vol. **62**, 1988, S. 254-257
- Pacifici, G. M., Santerini, S., Giuliani, L. et al., 1991  
Thiol methyltransferase in humans: development and tissue distribution  
Developmental Pharmacology and Therapeutics, Vol. **17**, 1991, S. 8-15
- Patel, H. R. H., Hewer, A., Hayes, J. D., Phillips, D. H., Campbell, F. C., 1998  
Age-dependent change of metabolic capacity and genotoxic injury in rat intestine  
Chemico-Biological Interactions, Vol. **113**, 1998, S. 27-37
- Pelekis, M., Gephart, L. A., Lerman, S. E., 2001  
Physiological-model-based derivation of the adult and child pharmacokinetic intraspecies  
uncertainty factors for volatile organic compounds  
Regulatory Toxicology and Pharmacology, Vol. **33**, 2001, S. 12-20
- Pikkarainen, P. H., Rähä, N. C. R., 1967  
Development of alcohol dehydrogenase activity in the human liver  
Pediatric Research, Vol. **1**, 1967, S. 165-168
- Pikkarainen, P. H., Rähä, N. C. R., 1969  
Change in alcohol dehydrogenase isoenzyme pattern during development of human liver  
Nature, Vol. **222**, 1969, S. 563-564
- Pinkerton, K. E., Joad, J. P., 2000  
The mammalian respiratory system and critical windows of exposure for children's health  
Environmental Health Perspectives, Vol. **108**, Suppl. 3, 2000, S. 457-462
- Plunkett, L. M., Turnbull, D., Rodricks, J. V., 1992  
Differences between adults and children affecting exposure assessment  
In : Guzelian et al., 1992, S. 79-94
- Porterfield, S. P., 2000  
Thyroidal dysfunction and environmental chemicals - potential impact on brain development  
Environmental Health Perspectives, Vol. **108**, Suppl. 3, 2000, S. 433-438
- Prajda, N., Donohue, J. P., Weber, G., 1981  
Increased amidophosphoribosyltransferase and decreased xanthine oxidase activity in human and rat renal cell carcinoma  
Life Sciences, Vol. **29**, 1981, S. 853-860
- Pryor, J. L., Hughes, C., Foster, W., Hales, B. F., Robaire, B., 2000  
Critical windows of exposure for children's health: the reproductive system in animals and humans  
Environmental Health Perspectives, Vol. **108**, Suppl. 3, 2000, S. 491-504
- Renwick, A. G., 1998  
Toxicokinetics in infants and children in relation to the ADI and TDI  
Food Additives and Contaminants, Vol. **15**, 1998, S. 17-35

- 
- Renwick, A. G., Dorne, J. L., Walton, K., 2000  
An analysis of the need for an additional uncertainty factor for infants and children  
Regulatory Toxicology and Pharmacology, Vol. **31**, 2000, S. 286-296
- Rice, D., Barone, S., 2000  
Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models  
Environmental Health Perspectives, Vol. **108**, Suppl. 3, 2000, S. 511-534
- Rice, J. M., Wilbourn, J. D., 2000  
Tumors of the nervous system in carcinogenic hazard identification  
Toxicologic Pathology, Vol. **28**, 2000, S. 202-214
- Rikans, L. E., Hornbrook, K. R., 1997  
Age-related susceptibility to hepatotoxicants  
Environmental Toxicology and Pharmacology, Vol. **4**, 1997, S. 339-344
- Robbins, D. K., Wedlund, P. J., Elsberg, S., Oesch, F., Thomas, H., 1992  
Interaction of valproic acid and some analogues with microsomal epoxide hydrolase  
Biochemical Pharmacology, Vol. **43**, 1992, S. 775-783
- Rodier, 1995  
Developing brain as a target of toxicity  
Environmental Health Perspectives, Vol. **103**, 1995, Suppl. 6, S. 73-76
- Röper, A., Lauen, P. M., 1999  
Pharmakokinetik bei Neugeborenen und Säuglingen  
Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie, Vol. **34**, 1999, S. 616-625
- Rumore, M. M., Blaiklock, R. G., 1992  
Influence of age-dependent pharmacokinetics and metabolism in acetaminophen hepatotoxicity  
Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. **81**, 1992, S. 203-207
- Schettler, T., 2001  
Toxic threats to neurologic development of children  
Environmental Health Perspectives, Vol. **109**, 2001, Suppl. 6, S. 813-816
- Schneider, K., 1999  
Unterschiede in der Empfindlichkeit von Kindern gegenüber krebserzeugenden Stoffen im Vergleich zu Erwachsenen  
Umweltmedizin in Forschung und Praxis, Vol. **4**, 1999, S. 155-162
- Schneider, K., 2001  
Zur Frage von Unterschieden in der Empfindlichkeit von Kindern gegenüber krebserzeugenden Stoffen im Vergleich zu Erwachsenen  
in: Eikmann, T., Heinrich, U., Heinzow, B., Konietzka, R.: Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen. Ergänzbare Handbuch toxikologischer Basisdaten und ihre Bewertung, Kennziffer B 100, 5. Erg.-Lfg. 10/01, Erich Schmidt Verlag, Berlin, 2001
- Schroeder, S. R., 2000  
Mental retardation and developmental disabilities influenced by environmental neurotoxic insults  
Environmental Health Perspectives, Vol. **108**, Suppl. 3, 2000, S. 395-400
- Seitz, H. K., Meydani, M., Ferschke, I., Simanowski, U. A., Boesche, J., Bogusz, M., Hoepker, W. W., Blumberg, J. B., Russell, R. M., 1989  
Effect of ageing on in vivo and in vitro ethanol metabolism and its toxicity in F344 rats  
Gastroenterology, Vol. **97**, 1989, S. 446-456
- Selevan, S. G., Kimmel, C. A., Mendola, P., 2000  
Identifying critical windows of exposure for children's health  
Environmental Health Perspectives, Vol. **108**, Suppl. 3, 2000, S. 451-456

- Singh, S., Das, M., Khanna, S. K., 1998  
Azo reductase activity of microbial population from gastrointestinal tract segments of various animals species  
Indian Journal of Experimental Biology, Vol. **36**, 1998, S. 99-103
- Sipes, I. G., McQueen, C. A., Gandolfi, A. J., 1997  
Comprehensive Toxicology. Vol. 3 – Biotransformation  
Elsevier Science Ltd., Oxford, 1997
- Smith, M., Hopkinson, D. A., Harris, H., 1971  
Developmental changes and polymorphism in human alcohol dehydrogenase  
Annals of Human Genetics, Vol. **34**, 1971, S. 251-271
- Smolen, T. N., Brewer, J. A., Weber, W. W., 1993  
Testosterone modulation of N-acetylation in mouse kidney  
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. **264**, 1993, S. 854-858
- Snodgrass, W. R., 1992  
Physiological and biochemical differences between children and adults as determinants of toxic response to environmental pollutants  
In: Guzelian et al., 1992, S. 35-43
- Sone, T., Wang, C. Y., 1997  
Microsomal amidases and carboxylesterases  
In: Sipes et al., 1997, S. 265-281
- Tanaka, E., 1998  
In vivo age-related changes in hepatic drug-oxidizing capacity in humans  
Journal of Clinical and Pharmaceutical Therapy, Vol. **23**, 1998, S. 247-255
- Tilson, H. A., 1998  
Developmental neurotoxicology of endocrine disruptors and pesticides: identification of information gaps and research needs  
Environmental Health Perspectives, Vol. **106**, Suppl. 3, 1998, S. 807-811
- Treluyer, J. M., Gueret, G., Cheron, G., Sonnier, M., Cresteil, T., 1997  
Developmental expression of CYP2C and CYP2C-dependent activities in the human liver: in-vivo/in-vitro correlation and inducibility  
Pharmacogenetics, Vol. **7**, 1997, S. 441-452
- Warner, A., 1986  
Drug use in the neonate: interrelationships of pharmacokinetics, toxicity and biochemical maturity  
Clinical Chemistry, Vol. **32**, 1986, S. 721-727
- Weyler, W., Hsu, Y. P., Breakefield, X. O., 1990  
Biochemistry and genetics of monoamine oxidase  
Pharmacology and Therapeutics, Vol. **47**, 1990, S. 391-417
- Yamazaki, H., Mimura, M., Sugahara, C., Shimada, T., 1994  
Catalytic roles of rat and human cytochrome P450 2A enzymes in testosterone 7 alpha- and coumarin 7-hydroxylations  
Biochemical Pharmacology, Vol. **48**, 1994, S. 1524-1527
- Yeung, C. K., Lang, D. H., Thummel, K. E., Rettie, A. E., 2000  
Immunoquantitation of FMO1 in human liver, kidney, and intestine  
Drug Metabolism and Disposition, Vol. **28**, 2000, S. 1107-1111

## **4 Empirische Auswertungen**

### **4.1 Beispiele für toxikodynamische Empfindlichkeitsunterschiede beim Menschen und beim Versuchstier**

#### **4.1.1 Methodisches Vorgehen**

Im folgenden Kapitel werden altersabhängige, ganz oder teilweise toxikodynamisch bedingte Empfindlichkeitsunterschiede anhand von quantifizierbaren stoffspezifischen Beispielen dokumentiert. Hierbei werden sowohl Humandaten als auch tierexperimentelle Daten und in vitro-Untersuchungen einbezogen. Eine stoffbezogene Bewertung ist nicht beabsichtigt. Die dokumentierten tierexperimentellen Beispiele sind nicht mit der Aussage verknüpft, dass diese Empfindlichkeitsunterschiede in Art und Höhe ebenso auch beim Menschen zu erwarten sind. Das Ziel dieser Ausarbeitungen ist es, die Relevanz toxikodynamischer Unterschiede hinsichtlich

- Häufigkeit
- quantitativer Folgen
- betroffener Zielorgane

beim Säugerorganismus einzuordnen. Die dargestellten Beispiele erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit und Repräsentativität.

Die Auswahl der Beispiele erfolgte nach folgenden Kriterien:

- Es müssen quantifizierbare Angaben für toxische Effekte in unterschiedlichen Altersgruppen vorliegen.
- Es wurden Daten für den Menschen, von Versuchstieren oder aus Studien mit Geweben bzw. Zellkulturen in vitro ausgewertet. Die unterschiedlichen Arten von Daten werden bei der Diskussion der Beispiele kenntlich gemacht.

- Die Unterschiede müssen (zumindest teilweise) auf toxikodynamisch bedingte Ursachen (d.h. Unterschiede in der Empfindlichkeit des Zielgewebes) zurückgeführt werden können. Der Nachweis vergleichbarer Zielgewebeskonzentrationen kann dabei toxikokinetische Einflüsse unwahrscheinlich machen. Teilweise liegen bei den diskutierten Beispielen sowohl dynamische als auch kinetische Einflüsse vor.

Die Suche nach geeigneten Beispielen erfolgte in Literaturdatenbanken sowie durch gezieltes Nachrecherchieren von Hinweisen aus Übersichtsquellen.

### 1. Datenbankrecherche

Die Recherche in den Datenbanken Medline (PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) und Toxline (<http://toxnet.nlm.nih.gov>) erfolgte ohne zeitliche Einschränkung mit den verknüpften Suchbegriffen:

(age-depend\* or age-relat\*) and (child\* or infant\* or juvenile or neonat\* or newborn or young) and (suscept\* or sensitive\*)

Die Vielzahl der erhaltenen Hits wurde nach den obigen Kriterien geprüft und relevante Publikationen im Original ausgewertet.

### 2. Hinweise aus Übersichtsquellen

Wenn in Übersichtsarbeiten Hinweise auf geeignete Beispiele vorlagen, wurden die benannten Literaturstellen im Original ausgewertet. Je nach Ergiebigkeit und Aussagekraft wurde evtl. zum Thema in Literaturdatenbanken nachrecherchiert.

### 3. „Klassische“ Beispiele

Bei etablierten Beispielen wie Methämoglobinbildung durch Nitrat oder Neurotoxizität von Blei basiert die Darstellung auf geeigneten Übersichtsarbeiten.

#### 4. Autorenkontakte

In Einzelfällen wurde Hinweisen durch Kontakt mit Autoren nachgegangen, um mechanistische und Literaturhinweise zu erhalten (Dr. von Keutz, Bayer AG, zu chondrotoxischen Effekten von Fluorchinolonen).

Die Besprechung der Beispiele erfolgt gegliedert nach den betroffenen Zielorganen.

#### **4.1.2 Nervensystem**

##### **4.1.2.1 DDT (tierexperimentelle Daten)**

Eriksson et al. (1992) behandelten NMRI-Mäuse im Alter von 3, 10 sowie 19 Tagen mit einer einmaligen oralen Dosis in Höhe von 0,5 mg/kg Körpergewicht DDT. Es wurden keine Veränderungen im Körpergewicht im Vergleich zu der Kontrollgruppe und keine klinischen Symptome festgestellt. Im Alter von 4 Monaten wurden die Tiere einem Verhaltenstest unterzogen. Nur die Tiere, die im Alter von 10 Tagen DDT erhalten hatten, unterschieden sich signifikant von der Kontrollgruppe und zeigten eine erhöhte Gesamtaktivität (Fortbewegung, Aufrichten). Bei diesen Tieren wurde eine signifikant niedrigere Dichte an muskarinischen Rezeptoren im zerebralen Cortex festgestellt. Die Autoren erklären die Verhaltensänderung mit der Interferenz von DDT mit der muskarinischen cholinergen Neurotransmission (Synapsenbildung). Die Substanzwirkung geht mit einer zeitlich begrenzten Sensitivität in der Entwicklungsphase um den 10. Lebensstag einher.

Massive neurotoxische Symptome (Tremor, Krämpfe) werden bei erwachsenen Nagern nach einmaliger oraler Gabe ab 50 mg/kg beobachtet (ATSDR, 1994). Sobotka (1971) stellte fest, dass 24 Stunden nach oraler Applikation von DDT in einer Dosis von 25 mg/kg Körpergewicht bei adulten Albinomäusen eine signifikante Verzögerung der Gewöhnung an eine neue Umgebung und eine erhöhte Aktivität im Open-Field-Test auftrat. Diese Gewöhnungsreaktion basiert auf

zentralen hemmenden Systemen sowie auf einem adäquat funktionierenden cholinergen System. Bei einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht zeigten die Mäuse eine signifikant verminderte passive Vermeidungsreaktion nach einem Elektroschock. Peterle und Peterle (1971) berichten Wirkungen auf das Verhalten nach subakuter oraler Exposition gegenüber DDT. Adulte Swiss-Webster Mäuse zeigten in dieser Studie nach oraler Gabe von 0,9 mg/kg Körpergewicht DDT über einen Zeitraum von 20 Tagen eine Verhaltensänderung in Form eines verminderten Abwehrverhaltens gegenüber Aggressionen unbehandelter Kontrolltiere (Peterle und Peterle, 1971). Effekte bei adulten Tieren wurden bei diesen niedrigen Dosen allerdings nicht durch andere Untersuchungen bestätigt.

#### **Schlussfolgerung hinsichtlich DDT**

Bei den neonaten, 10-Tage alten Mäusen traten schon bei einer Dosis von 0,5 mg/kg DDT entwicklungs-neurotoxische Effekte auf, wobei die Empfindlichkeit in dem Fall an diese spezielle Entwicklungsphase gekoppelt war. Bei adulten Mäusen traten Verhaltensänderungen nach einmaligen, oralen Dosen ab 10 mg/kg auf, massive neurotoxische Symptome ab 50 mg/kg. Es ergeben sich somit Empfindlichkeitsunterschiede von etwa Faktor 20.

#### **4.1.2.2 Blei (Humandaten)**

Kinder sind generell empfindlicher als Erwachsene gegenüber den toxischen Wirkungen von Blei. Die korrespondierenden LOAEL (lowest observed adverse effect level) liegen bei Kindern bezüglich unterschiedlicher Endpunkte niedriger im Vergleich zu Erwachsenen (Tabelle 4-1, Davis und Grant, 1992).

Tabelle 4-1: Lowest observed adverse effect level (LOAEL)<sup>1</sup> für Blei-induzierte gesundheitliche Effekte (Daten aus EPA 1986, 1990, modifiziert nach Davis und Grant, 1992)

Symptome	Erwachsene	Kinder
Enzephalopathie	100-200	80-100
Anämie	80	70
reduziertes Hämoglobin	50	40
erhöhtes Erythrozytenporphyrin	25-30	15
reduzierte Nervenleitungsgeschwindigkeit	30	20
gestörte ZNS-Funktion	40	≤ 10
erhöhter Blutdruck	< 10	?

<sup>1</sup> Blut-Pb-Konzentrationen in µg/dl

Das Nervensystem ist gegenüber Blei besonders empfindlich. Bei Kindern wurden neuropsychologische Veränderungen beobachtet, die sich als persistierende, möglicherweise irreversible Intelligenzdefizite und psychomotorische Defizite äußern. Schon bei Konzentrationen unterhalb von 10 µg Blei/dl Blut wurden kognitive Entwicklungsstörungen bei Säuglingen und Kindern festgestellt. Bei Erwachsenen wurden Störungen der ZNS-Funktion ab Bleikonzentrationen von etwa 40 µg/dl Blut nachgewiesen (EPA, 1986, 1990; Davis und Grant, 1992).

### Schlussfolgerung hinsichtlich Blei

Kinder und Säuglinge reagieren schon bei niedrigen Blutbleikonzentrationen mit Funktionsstörungen des peripheren und des Zentralnervensystems. Ausgehend von den LOAEL (Blut-Bleiwerte) ergibt sich für Störungen des Zentralnervensystems eine höhere Sensitivität von mindestens Faktor 4, bei der hämatotoxischen Wirkung eine höhere Sensitivität von etwa Faktor 2 bei den Kindern im Vergleich zu Erwachsenen.

#### 4.1.2.3 n-Hexan

n-Hexan wirkt bei Mensch und Tier neurotoxisch. Nach Metabolisierung zum aktiven Metaboliten 2,5-Hexandion führt es zu peripheren Neuropathien.

Howd et al. (1983) exponierten 21 Tage alte (entwöhnte) sowie 80 Tage alte (junge adulte) Ratten gegenüber 1000 ppm n-Hexan über 11 Wochen (24 h/d, 6 d/w). Beide Altersgruppen zeigten ein gegenüber den Kontrollen verringertes Körpergewicht und entwickelten Anzeichen einer Neuropathie (Lähmungen der hinteren Extremitäten, verringerte Griffstärken). Die Effekte waren jedoch bei den älteren Tieren wesentlich ausgeprägter und setzten früher ein. Während diese sich bei den entwöhnten Ratten innerhalb des Erholungszeitraums (5 Wochen nach Expositionsende) wieder den Kontrollen anglich, erholten sich die älteren Tiere nur langsam. Mortalität wurde bei den jungen adulten, nicht aber bei den entwöhnten Tieren beobachtet. Zum Expositionsende wurde die Konzentration von 2,5-Hexandion im Blut bestimmt. Die Konzentration war mit 74 µg/ml in den entwöhnten Ratten höher als bei den älteren Ratten (49 µg/ml). Als Erklärung für die Empfindlichkeitsunterschiede diskutieren die Autoren die bei den jungen Tieren kürzeren Axone oder das schnellere Wachstum bzw. eine schnellere Reparatur der peripheren Nerven.

### **Schlussfolgerungen zu n-Hexan**

Junge, entwöhnte Ratten waren gegenüber der neurotoxischen Wirkung von n-Hexan weniger empfindlich als junge adulte Tiere (Dosisunterschied vermutlich < 10).

#### **4.1.2.4 Alkohole (in vitro-Untersuchungen, Ratten)**

Candura et al. (1991) untersuchten den Effekt von Alkoholen, die in neonaten Ratten eine Mikroenzephalie induzieren (Ethanol, Propanol, Butanol), auf die Carbachol-stimulierte Akkumulation von [<sup>3</sup>H]Inositolphosphaten in vitro. Membranphosphoinositide spielen eine primäre Rolle bei der Synaptogenese, Gliazellproliferation und Differenzierung des Zentralnervensystems (brain growth spurt), da sie als sekundäre Boten über Proteinkinasen regulierend in das Zellgeschehen eingreifen. Sie sind daher ein Ziel für Substanzen, die eine Entwicklungsneurotoxizität bewirken, indem sie den Metabolismus der Phosphoino-

sitide stören. Deren Metabolismus wird stimuliert durch die Aktivierung von muskarinischen Rezeptoren. Es wurde die Hemmung der durch Carbachol (Parasympathomimetikum) stimulierten Akkumulation von Phosphoinositiden in Gewebeschnitten des zerebralen Cortex von Ratten nach Inkubation mit kurzkettigen Alkoholen untersucht (Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Hemmung der durch Carbachol stimulierten Akkumulation von Phosphoinositiden im zerebralen Cortex von jungen und adulten Ratten (Candura et al., 1991)

Alkohol	7-Tage alt		Adult	
	10 Minuten Inkubation	90 Minuten Inkubation	10 Minuten Inkubation	90 Minuten Inkubation
	MEC (mM)	MEC (mM)	MEC (mM)	MEC (mM)
Methanol	KSI	500	KSI	KSI
Ethanol	150	50	KSI	KSI
Iso-Propanol	150	30	500	150
n-Propanol	75	50	300	300
t-Butanol	50	15	300	75

MEC: minimale effektive Konzentration; KSI: Keine signifikante Inhibition bei 500 mM.

Alle Alkohole inhibierten die durch Carbachol stimulierte Akkumulation zeit- und dosisabhängig. Den stärksten Effekt zeigte Butanol. Die minimal wirksamen Konzentrationen bei den neonaten Ratten waren vergleichbar mit Blutkonzentrationen, die in vivo entwicklungsneurotoxische Effekte hervorrufen. Mit Ausnahme des Methanols, das im Test generell kaum wirksam war, war die Inhibition in allen Fällen bei den adulten Tieren weniger stark ausgeprägt. Der Mechanismus der altersabhängigen Empfindlichkeit ist laut Autoren nicht vollständig geklärt.

### **Schlussfolgerung hinsichtlich Alkoholen**

Bei der Hemmung der durch Carbachol stimulierten Akkumulation von Phosphoinositiden in vitro durch kurzkettige Alkohole ergab sich bei Betrachtung der minimal wirksamen Konzentrationen eine erhöhte Empfindlichkeit des zerebralen Cortex von neonaten Ratten von Faktor 3-6 im Vergleich zu adulten Ratten.

### **4.1.3 Reproduktionssystem**

#### **4.1.3.1 Phthalate (tierexperimentelle Daten und in vitro-Untersuchungen)**

Sjöberg et al. (1986) fütterten Sprague-Dawley-Ratten unterschiedlichen Alters (25-Tage, 40-Tage und 60-Tage alt) mit Di(2-ethylhexyl)-phthalat (DEHP, jeweils 1,0 und 1,7 g/kg Körpergewicht, 2 Wochen lang). Die jüngsten Tiere zeigten reduzierte Hodengewichte und schwere histopathologische Veränderungen des Hodengewebes in beiden Dosisgruppen, die 40-Tage alten Tiere zeigten ähnliche Effekte in schwächerem Maße, während die älteren Tiere keine Effekte aufwiesen. Nach Gabe von <sup>14</sup>C-markiertem DEHP fanden sich doppelte Mengen an radioaktiven Metaboliten im Urin der 25 Tage alten Tiere im Vergleich zu den 60 Tage alten Tieren. Im Blutplasma wurde MEHP, der primäre Metabolit von DEHP, bei den jüngsten Tieren mit einer doppelt so hohen AUC (area under curve) im Vergleich zu den beiden anderen Altersgruppen gemessen, DEHP wurde kaum nachgewiesen. Nach intravenöser Gabe von DEHP wurde keine erhöhte Empfindlichkeit bei den jüngeren Tieren beobachtet. Die Autoren gehen von einer höheren Resorption von DEHP aus dem Magen-Darm-Trakt bei den jüngeren Tieren und somit von einer höheren Exposition gegenüber MEHP, dem für die Hodenschädigung verantwortlichen Metaboliten, aus und machen toxikokinetische Unterschiede zumindest mitverantwortlich für den altersabhängigen Empfindlichkeitsunterschied.

Dostal et al. (1988) beobachteten Verringerungen der Testesgewichte bei männlichen Ratten unterschiedlichen Alters nach oraler Gabe von 10 bis 2000

mg/kg über 5 Tage. Bei Tieren die zu Beginn 6 oder 14 Tage alt waren, waren die Testesgewichte ab einer Dosierung von 1000 mg/kg signifikant und massiv gegenüber den nicht exponierten Kontrollen verringert. Bei Tieren, deren Exposition im Alter von 21 Tagen begonnen wurde, waren die Testesgewichtsveränderungen bereits bei 100 mg/kg signifikant. Ratten, die zu Beginn 42 oder 86 Tage alt waren, hatten nur in der obersten Dosisgruppe (2000 mg/kg) signifikant verringerte Testesgewichte. Diese Dosis war für die jüngeren Tiere bereits letal.

Li et al. (1998) untersuchten den direkten Einfluss von MEHP auf testikuläre Zellen. Sie behandelten Kokulturen neonater Sertolizellen (Stütz- und Ernährungsfunktion für die reifenden Samenzellen) und Gonozyten (Vorläuferzellen von Spermatogonien) von Ratten mit der Substanz in vitro. MEHP erzeugte eine dosisabhängige Ablösung der Gonozyten von den Sertolizellen und eine Proliferationshemmung der Sertolizellen bei einer Konzentration von 0,1  $\mu\text{M}$  (niedrigste wirksame Dosis). Chapin et al. (1988) untersuchten die Wirkung von MEHP auf Sertolizellen von 18 Tage alten Ratten (präpubertär) und stellten eine Abnahme des zellulären ATP, eine abnehmende Aktivität der mitochondrialen Succinatdehydrogenase sowie andere Abweichungen des Zellmetabolismus bei einer niedrigsten effektiven Konzentrationen von 3-10  $\mu\text{M}$  fest. Heindel und Chapin (1989) wiesen bei Sertolizellen von 18 Tage alten Ratten bei einer niedrigsten MEHP-Konzentration von 100  $\mu\text{M}$  eine Abnahme der FSH (follikelstimulierendes Hormon)-induzierten Produktion von cAMP nach, das als „Second Messenger“ eine zentrale Rolle in der hormonalen Regulation des Zellstoffwechsels spielt. Nach Angaben von Li et al. (1998) entsprechen diese Ergebnisse einer, je nach betrachtetem Endpunkt, 10-1000-fach niedrigeren effektiven Dosis für die Beeinflussung kokultivierter Sertolizellen im Vergleich zu Zellen präpubertärer Ratten.

### **Schlussfolgerung hinsichtlich Phthalate**

Die altersabhängige schädigende Wirkung von DEHP, bzw. seines aktiven Metaboliten MEHP, auf Zellen des Hodengewebes kann zum Teil mit toxikokinetischen Unterschieden und zum Teil mit Unterschieden in der Empfindlichkeit des

Zielgewebes erklärt werden. Zellen neonater Tiere zeigten bei Vergleich der effektiven Konzentrationen für unterschiedliche Endpunkte in vitro eine um Größenordnungen erhöhte Empfindlichkeit im Vergleich zu Zellen präpubertärer Tiere.

#### **4.1.3.2 Cadmium (tierexperimentelle Daten)**

Wong und Klaassen (1980) injizierten 70-Tage- und 4-Tage-alten Sprague-Dawley-Ratten einmalig Cadmiumchlorid (intravenös) in einer Dosis von 1 mg Cd/kg Körpergewicht. Die adulten Tiere zeigten eine Hodenatrophie mit ausgeprägten Nekrosen auch noch 3 Monate nach Behandlung, während die neonaten Tiere keine Verminderung des Hodengewichtes oder histopathologische Veränderungen aufwiesen. Im Gegensatz zu den mit 4 Tagen behandelten Tieren waren alle adult behandelten Tiere infertil. Die Konzentrationen an Metallothionein, dem Bindungsprotein für Cadmium als Schutz vor Cadmium induzierten Schäden, zeigten keine Unterschiede in den Testes der beiden Altersgruppen. In einem Parallelversuch war die Cadmiumkonzentration identisch behandelter Tiere in den Testes von 4-Tage alten Ratten 2 Stunden nach Applikation 5-fach höher als bei den 70-Tage alten Tieren (1,0 bzw. 0,2 µg/g Gewebe). Weitergehende Untersuchungen zeigten degenerative Effekte von Cadmium auf die Testes, wenn die Applikation im Alter von 3 Wochen und älter erfolgte, bei den 2 Wochen alten und noch jüngeren Ratten ließ sich kein Effekt nachweisen. Der Mechanismus der verminderten Empfindlichkeit der jüngeren Tiere gegenüber Cadmium konnte nicht aufgedeckt werden. Da Cadmium in den Hoden entweder durch eine direkte Schädigung des Gefäßendothels oder durch eine Verdrängung von Zink in zinkhaltigen Enzymen wirkt, wurde von den Autoren eine verminderte Empfindlichkeit der Gefäße bei den jüngeren Tieren oder die Möglichkeit, dass zinkhaltige Enzyme erst zu einem späteren Zeitpunkt der Spermatogenese von Bedeutung sind, als Ursache für die altersabhängige Empfindlichkeit gegenüber Cadmium diskutiert.

### **Schlussfolgerung hinsichtlich Cadmium**

Cadmium bewirkte bei adulten Ratten eine Hodenatrophie mit ausgeprägten Nekrosen und nachfolgender Infertilität. Diese adversen Effekte wurden bei neonaten und 2 Wochen alten Ratten nicht beobachtet.

#### **4.1.3.3 Ethandimethansulfonat (EDS) (tierexperimentelle Daten und in vitro-Untersuchungen)**

Kelce et al. (1991) untersuchten die Wirkung von Ethandimethansulfonat (EDS) auf die Leydigzellen des Hodens von nicht geschlechtsreifen (30 Tage alten) und adulten (90 Tage alten) Ratten in vivo und in vitro. 4 Tage nach einer einmaligen intraperitonealen Injektion von 85 mg EDS/kg Körpergewicht waren im Hoden der adulten Tiere keine Leydigzellen mehr nachweisbar, während bei den jungen Tieren keine Zerstörung dieser Zellen erfolgte. Wurden die Hoden der adulten Tiere mit EDS (94 µg/ml) perfundiert, sank die LH-stimulierte Testosteronsekretion der Hoden um 90 % gegenüber den Kontrolltieren. Bei den nicht geschlechtsreifen Tieren wurde die Androgenproduktion nicht durch EDS beeinflusst. EDS induzierte einen dosisabhängigen Abfall der LH-stimulierten Androgenproduktion von frisch aus den Hoden der adulten und jungen Tiere isolierten Leydigzellen, wobei die EC<sub>50</sub> bei den Zellen der adulten Tiere 94 µg/ml und bei den Zellen der unreifen Tiere 407 µg/ml betrug. EDS hatte nur auf die Leydigzellen der adulten Tiere einen dosisabhängigen zytotoxischen Effekt, was mit Hilfe der [<sup>35</sup>S]Methionin-Inkorporation in de novo synthetisierte Proteine nachgewiesen wurde. Die EC<sub>50</sub> betrug 140 µg/ml im Vergleich zu >1000 µg/ml bei den unreifen Tieren.

### **Schlussfolgerung hinsichtlich EDS**

Die Leydigzellen des Hodens von noch nicht geschlechtsreifen Ratten erwiesen sich als weniger empfindlich gegenüber der zytotoxischen Wirkung von EDS im Vergleich zu Leydigzellen von adulten Tieren. Ausgehend von der EC<sub>50</sub> waren die Zellen der adulten Tiere um den Faktor 4 bis >7 empfindlicher.

#### 4.1.4 Blut/Herz-Kreislaufsystem

##### 4.1.4.1 Nitrat (Methämoglobinbildner) (Humandaten)

Die Fähigkeit des Hämoglobins, Sauerstoff leicht reversibel zu binden, ist geknüpft an das zentrale zweiwertige Eisenatom ( $\text{Fe}^{2+}$ ) im Häm-Komplex. Ändert das Eisen seine Wertigkeit von  $\text{Fe}^{2+}$  nach  $\text{Fe}^{3+}$  (Methämoglobin), ist ein Sauerstofftransport nicht mehr möglich. Nitrat, das im menschlichen Darm mikrobiell zu Nitrit umgewandelt wird, führt zur Methämoglobinbildung, wobei Neugeborene und Kleinkinder eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Nitrat als Erwachsene besitzen. Diese erhöhte Sensitivität hat sowohl toxikokinetische als auch toxikodynamische Ursachen. Eine toxikokinetische Ursache ist die höhere nitratreduzierende Kapazität im Darm bei Kleinkindern, infolgedessen mehr Methämoglobin-bildendes Nitrit entsteht. Wichtiger sind in diesem Zusammenhang die toxikodynamischen Ursachen. Einerseits ist das fetale Hämoglobin leichter oxidierbar als adultes Hämoglobin, andererseits ist die Methämoglobinreduktase, ein an Erythrozyten gebundenes Enzym, das Methämoglobin in Hämoglobin zurückverwandelt, in den ersten Lebensmonaten nicht voll entwickelt. In der Vergangenheit waren Methämoglobinämien bei Säuglingen (Säuglings-Blausucht), z.B. durch nitratreiches Brunnenwasser keine Seltenheit. Bei Trinkwasserkonzentrationen unterhalb des geltenden Grenzwertes (50 mg Nitrat/l) wurden keine Fälle von Methämoglobinämien bei Säuglingen bekannt (Petri, 1991). Bei wenig höheren Konzentrationen wurden zahlreiche Fälle berichtet (Bruning-Fann und Kaneene, 1993). Beim Erwachsenen ist die Methämoglobinbildung durch Nitrat aus dem Trinkwasser nicht relevant. Erste Symptome, wie Reizwirkungen im Magen-Darmbereich werden ab einer Konzentration von 500 mg/l berichtet, schwere Vergiftungserscheinungen erst bei wesentlich höheren Konzentrationen (Petri, 1991). Auf genetisch bedingte Enzymdefekte, die bei der Empfindlichkeit gegenüber Methämoglobinbildnern eine Rolle spielen können, wird an dieser Stelle nicht weiter eingegangen. Die erhöhte Empfindlichkeit von Kleinkindern gegenüber Nitrat ist in erster Linie auf die Methämoglobinbildung

zurückzuführen. Ähnliche höhere Empfindlichkeiten ergeben sich somit auch gegenüber anderen Methämoglobinbildnern wie z.B. aromatischen Amino- und Nitroverbindungen, zu denen auch Medikamente wie Sulfonamide und Phenacetin gehören.

#### **Schlussfolgerung hinsichtlich Nitrat (Methämoglobinbildnern)**

Neugeborene und Kleinkinder sind empfindlicher gegenüber Nitrat als Erwachsene. Selbst unter Einbeziehung anderer Effekte als Methämoglobinbildung ist von einem Sensitivitätsunterschied von mindestens einem Faktor 10 auszugehen.

#### **4.1.4.2 Chlorparaffine (Blutgerinnung) (tierexperimentelle Daten)**

K-Vitamine (Phyllochinone) haben eine essentielle Rolle in der Blutgerinnung und werden zur Bildung des Prothrombinkomplexes benötigt. Säuglinge reagieren empfindlich auf eine Unterversorgung mit Vitamin K mit Störungen der Blutgerinnung und Hämorrhagien. Bei Säuglingen mit Vitamin K-Mangel können intrakranielle Blutungen auftreten (Sutor et al., 1999).

In einer Studie an Ratten wurde bei Jungtieren, die über die Muttermilch gegenüber Chlorparaffinen exponiert wurden, eine erhöhte Letalität aufgrund von Hämorrhagien festgestellt (Hart et al., 1985). Nur in utero exponierte Tiere oder die Muttertiere wiesen keine derartigen Effekte auf. Bei den in der Laktation exponierten Tieren war der neonatale Gerinnungsfaktor X verringert und die Prothrombinzeit verlängert (Hart et al., 1985; Serrone et al., 1987).

#### **Schlussfolgerung hinsichtlich Chlorparaffinen**

Nach den vorliegenden Untersuchungen stören Chlorparaffine in der ersten Lebensphase den Vitamin K-Haushalt und die Blutgerinnung. In der Folge traten Blutungen und erhöhte Letalität auf. Bei den untersuchten Dosierungen traten diese Effekte bei nur pränataler Exposition und bei den Muttertieren nicht auf.

## 4.1.5 Leber

### 4.1.5.1 Tetracycline (tierexperimentelle Daten)

Estler und Böcker (1981) untersuchten die hepatotoxische Wirkung von Rolitetra-cyclin an Mäusen unterschiedlichen Alters und Geschlechts. Tetracycline führen in hohen Dosen zu reversiblen Leberverfettungen mit einer erhöhten Freisetzung von Serum-Transaminasen, Serum-Bilirubin und einer gestörten Leberfunktion. Im Unterschied zur Ratte sind diese Wirkungen sowohl beim Menschen als auch bei der Maus bei weiblichen Tieren verstärkt ausgeprägt. Adulte (Körpergewicht 25-30 g) und präpubertäre (Körpergewicht 12-15 g) Mäuse beider Geschlechter erhielten Rolitetra-cyclin einmalig in einer Dosis von 50 mg/kg intravenös. Im Abstand von 2 und 4 Stunden nach der Applikation wurden die Tetracyclin- und Triglyceridgehalte in der Leber sowie die Konzentrationen an Fettsäureestern im Serum bestimmt (Tabelle 4-3).

Rolitetra-cyclin hat im Organismus eine kurze Halbwertszeit (0,5 h), da durch das Abspalten des Pyrrolidonmethylrestes Tetracyclin entsteht. Die Konzentrationen an Tetracyclin im Serum (nicht aufgeführt) und in der Leber waren in den einzelnen untersuchten Kollektiven vergleichbar mit Ausnahme einer etwas höheren Serumkonzentration bei den adulten weiblichen Mäusen nach 4 Stunden. Bei den adulten weiblichen Mäusen kam es sowohl zu einer deutlichen Erhöhung der Triglyceridgehalte in der Leber als auch zu einem deutlichen Abfall der Fettsäureester im Serum (hepatische Steatose). Bei den juvenilen Tieren waren alle Werte unauffällig, bei den adulten männlichen Tieren lagen die Werte im oberen Bereich der physiologischen Variabilität. In weitergehenden Untersuchungen wurde bei den adulten weiblichen Tieren eine deutliche (95%ige) Verminderung der hepatischen Lipidsekretion festgestellt im Vergleich zu einer 20-30%igen Verminderung bei den adulten männlichen und bei den juvenilen Tieren. Die adulten weiblichen Mäuse waren somit gegenüber den hepatotoxischen Effekten dieser Substanz wesentlich empfindlicher als die anderen untersuchten Kollektive. Als Ursache sowohl für die erhöhte Sensitivität von

weiblichen adulten Tieren gegenüber männlichen, als auch für die verminderte Sensitivität von präpubertären Tieren im Vergleich zu weiblichen adulten geben die Autoren eine in vorhergehenden Studien festgestellte Verstärkung der hepatotoxischen Wirkung von Tetracyclinen in Wechselwirkung mit Östradiol an. Sie verweisen darüber hinaus auf andere, bei weiblichen Tieren hepatotoxischen Arzneimittel wie Halothan und Chlorpromazin, die bei Kindern nur in seltenen Fällen zu Leberschäden führen.

Tabelle 4-3: Tetracyclin- und Triglyceridkonzentrationen in der Leber und Fettsäureestergehalt im Serum nach Gabe von Rolitetraacyclin an adulte und juvenile Mäuse (Estler und Böcker, 1981)

Grup- pe		Tetracyclin		Triglyceride		Fettsäureester	
		Leber ( $\mu\text{g/g}$ )		Leber ( $\text{mg/g}$ )		Serum ( $\text{mmol/l}$ )	
		2 h	4 h	2 h	4 h	2 h	4 h
<b>Männliche Tiere</b>							
Adult	Kontrolle			$16,2 \pm 1,3$	$13,0 \pm 1,3$	$14,2 \pm 0,8$	$11,4 \pm 0,4$
	RTC	$117,6 \pm 24,2$	$75,1 \pm 28,9$	$18,2 \pm 1,6$	$18,3 \pm 1,1$	$12,4 \pm 0,6$	$11,8 \pm 1,1$
Juvenil	Kontrolle			$16,8 \pm 2,7$	$18,6 \pm 2,0$	$8,3 \pm 0,9$	$12,9 \pm 0,4$
	RTC	$100,3 \pm 35,6$	$55,3 \pm 10,2$	$17,5 \pm 1,8$	$20,9 \pm 1,8$	$8,4 \pm 0,8$	$11,3 \pm 0,4$
<b>Weibliche Tiere</b>							
Adult	Kontrolle			$18,1 \pm 1,4$	$13,8 \pm 1,1$	$10,5 \pm 0,4$	$10,7 \pm 0,3$
	RTC	$104,7 \pm 20,5$	$53,7 \pm 12,9$	$21,8 \pm 1,1$	$29,8 \pm 1,5^*$	$10,1 \pm 0,5$	$8,1 \pm 0,3^*$
Juvenil	Kontrolle			$17,8 \pm 1,6$	$13,4 \pm 1,2$	$8,9 \pm 1,1$	$12,6 \pm 0,4$
	RTC	$96,7 \pm 19,9$	$40,6 \pm 16,0$	$15,7 \pm 1,4$	$14,8 \pm 0,8$	$10,6 \pm 0,7$	$11,5 \pm 0,5$

\*  $p \leq 0,05$

Nach Autorenangaben entsprechen die Schwankungen in den Kontrollen für die Untersuchungen nach 2 bzw. 4 Stunden der Variabilität zwischen verschiedenen Tagen, da aufgrund unterschiedlicher Versuchslängen die entsprechenden Untersuchungen an unterschiedlichen Tagen durchgeführt wurden.

### Schlussfolgerung hinsichtlich Tetracyclinen

Adulte weibliche Mäuse sind gegenüber den hepatotoxischen Effekten von Rolitetraacyclin empfindlicher als adulte männliche Tiere und juvenile Tiere beiderlei

Geschlechts. Die Ursache ist laut Autoren eine Interaktion mit Östradiol. Eine genaue Quantifizierung des Sensitivitätsunterschiedes ist nicht möglich (Dosisunterschied vermutlich  $< 10$ ).

#### 4.1.6 Atemtrakt

##### 4.1.6.1 Furosemid (ex vivo-Untersuchungen, Meerschweinchen)

Furosemid, üblicherweise als Diuretikum eingesetzt, erniedrigt die bronchiale Hyperreagibilität bei Erwachsenen. Stevens et al. (1992) untersuchten die relaxierende Wirkung von Furosemid auf die glatte Muskulatur des Atemtraktes und der Gefäße von Meerschweinchen (Hartley Albino) unterschiedlichen Alters. Sie isolierten dafür Ringsegmente von extrathorakaler Trachea, Stammbronchus, Arteria pulmonalis und Aorta von Feten (55-60. Trächtigkeitstag), Neugeborenen (2-5 Tage alt) und adulten Tieren (6 Wochen alt). Die Präparate wurden mit Konstriktoren wie Histamin und Acetylcholin (Atemwege, jeweils  $ED_{35-70}$ ) bzw. Noradrenalin (Gefäße,  $ED_{40-100}$ ) vorbehandelt und die relative Änderung der Kontraktion nach Applikation von Furosemid (30  $\mu$ M am Atemtrakt, 300  $\mu$ M an den Gefäßen) im Vergleich zur Kontraktion nach der Vorbehandlung gemessen (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Prozentuale Änderung der Kontraktion von Segmenten glatter Muskulatur von Atemtrakt und Gefäßen nach Furosemid-Applikation (Maximalwert nach 35 Minuten) (Stevens et al., 1992)

	<b>Trachea</b>	<b>Trachea</b>	<b>Bronchus</b>	<b>A. pulmonalis</b>	<b>Aorta</b>
vorbehandelt mit	Histamin	Acetylcholin	Histamin	Noradrenalin	Noradrenalin
Feten	183 $\pm$ 28 %	95 $\pm$ 3 %	156 $\pm$ 14 %	49 $\pm$ 10 %	20 $\pm$ 5 %
Neonate	123 $\pm$ 15 %	61 $\pm$ 12 %	137 $\pm$ 11 %	72 $\pm$ 10 %	35 $\pm$ 10 %
Adulte	40 $\pm$ 4 %	42 $\pm$ 6 %	90 $\pm$ 8 %	102 $\pm$ 13 %	nicht signifikant

An den Segmenten von Trachea und Stammbronchus ist bei den Feten und bei den Neugeborenen eine deutlich stärkere relaxierende Wirkung von Furosemid zu verzeichnen. Die Konzentration von 30  $\mu\text{M}$  Furosemid wurde gewählt, weil diese Konzentration nach intravenöser Gabe von 1 mg/kg (übliche Dosierung) im Blutplasma von Neugeborenen gemessen wird. An der glatten Muskulatur der Gefäße wurde eine zehnfach höhere Konzentration an Furosemid gewählt, da diese Muskulatur insgesamt weniger empfindlich auf die relaxierende Wirkung von Furosemid reagiert. Die relaxierende Wirkung von Furosemid war an der Arteria pulmonalis bei den adulten Tieren etwas stärker ausgeprägt als bei den neonaten und juvenilen Tiere.

Der genaue Mechanismus der Wirkung von Furosemid auf die glatte Muskulatur des Atemtraktes ist nicht bekannt. Eine mögliche Erklärung ist, laut Autoren, die hemmende Wirkung von Furosemid auf den  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Kotransport in der Muskulatur. Eine Beteiligung der Epithelfunktion (Freisetzung von relaxierenden oder kontrahierenden Faktoren) schließen die Autoren aus, da nach Entfernen des Epithels keine signifikante Änderung der relaxierenden Wirkung auftrat.

#### **Schlussfolgerung hinsichtlich Furosemid**

An den Segmenten von Trachea und Stammbronchus von Feten und neonaten Meerschweinchen ist eine stärkere relaxierende Wirkung von Furosemid gegenüber Segmenten von adulten Meerschweinchen nachzuweisen (Dosisunterschied vermutlich < 10).

#### **4.1.6.2 Ketamin (ex vivo-Untersuchungen, Schwein)**

Ketamin, ein Anästhetikum, ist eine potenter Bronchodilatator. Hodgson et al. (1995) untersuchten die Wirkung von Ketamin an isolierten Präparaten des Musculus trachealis von neugeborenen (0-5 Tage alt) und adulten (über 3 Monate alt) Schweinen. Es wurden jeweils Kontraktionen durch die Gabe von Acetylcholin (Stimulation der muskarinischen Rezeptoren der glatten Muskelzelle), durch eine Elektrofeldstimulation (Stimulation des postganglionären Vagus-

nervs) oder durch die Gabe von Dimethyl-phenyl-piperazinium (DMPP, Stimulation der nikotinischen Rezeptoren des intramuralen Ganglions) induziert und die durch die Applikation von Ketamin verursachten Reduktionen der Kontraktionen gemessen.

Bei der Applikation von Ketamin in einer Konzentration von  $10^{-4}$  mol/l kam es bei den Muskelpräparaten der neonaten Tiere zu einer Reduktion von 63 % der durch Acetylcholin induzierten Kontraktionen und von 97 % der durch Elektrostimulation induzierten Kontraktionen im Vergleich zu 45 % bzw. 56 % bei den Präparaten der adulten Tiere. In der genannten Konzentration wurden die durch DMPP induzierten Kontraktionen sowohl bei den neonaten als auch bei den adulten Tieren vollkommen unterdrückt, bei Verringerung der Konzentration auf  $10^{-5}$  mol/l lagen die Werte bei 80 bzw. 55 % Reduktion bei den neonaten und adulten Tieren.

Da Ketamin eine Reduktion aller an unterschiedlichen Ansatzpunkten induzierten Kontraktionen bewirkte, schließen die Autoren einen Effekt von Ketamin auf die glatten Muskelzellen, postganglionären Fasern und die nikotinischen Rezeptoren des intramuralen Ganglions nicht aus. Der genaue Mechanismus der unterschiedlichen Empfindlichkeit gegenüber Ketamin ist nicht geklärt.

### **Schlussfolgerung hinsichtlich Ketamin**

An isolierten Präparaten des Musculus trachealis vom Schwein ist bei den neonaten Tieren eine stärkere kontraktionsmindernde Wirkung (Faktor < 10) von Ketamin gegenüber den adulten Tieren zu verzeichnen.

## **4.1.7 Zähne/Knochen**

### **4.1.7.1 Fluoride (Humandaten)**

Bei längerer Zufuhr von Fluor kann sich bei Kindern während der Mineralisation der Zähne vor allem vom 2. bis zum 9. Lebensjahr eine Dentalfluorose mit erhöhter Schmelzporosität und Braunfärbung der Zähne entwickeln. Erste Anzei-

chen einer Dentalfluorose in Form von Zahnverfärbungen treten bei Kindern bereits ab Trinkwasserkonzentrationen von 1 mg F/l (entsprechend einer Körperdosis von ca. 0,06 mg/kg täglich) auf. Bei Erwachsenen findet man dieses Krankheitsbild nicht, da die Mineralisation der Zähne bereits abgeschlossen ist. Der Mechanismus der Dentalfluorose ist nicht geklärt. Fluorid wirkt in der Zahnschmelzbildungsphase sowohl auf die Ameloblasten als auch auf die Zahnschmelzmatrix ein (UBA, 1996).

Darüber hinaus können Fluoride zu einer Skelettfluorose mit einer erhöhten Brüchigkeit der Knochen führen. Für die Effekte von Fluor auf die Knochen wird sein Einbau (im Austausch gegen Hydroxylgruppen der mineralischen Knochensubstanz Hydroxyapatit) in das Knochengewebe verantwortlich gemacht. Darüber hinaus kann die Störung der Calciumhomöostase durch Fluorid von Bedeutung sein.

Bei inhalativer Exposition traten am Arbeitsplatz Knochenveränderungen (Osteosklerose) bei einer Konzentration von 2,4 mg F/m<sup>3</sup>, entsprechend einer täglichen Aufnahme von 0,11 mg F/kg, auf (Kaltreider et al., 1972). In tropischen Ländern traten bei einer vergleichbaren Aufnahme (0,1 mg F/kg täglich) Fluorosteopathien (Osteosklerose) mit neurologischen Folgeerscheinungen auf. Bei Kindern werden ähnliche Effekte in Gebieten mit endemischer Fluorose beschrieben (Pettifor et al., 1989), allerdings ohne Angabe von Expositionskonzentrationen. Nach einer Fallstudie in Tanzania führte eine hohe Fluoridbelastung des Trinkwassers (21 ppm Fluorid) zu Knochendeformationen, begleitet von Schmerzen, bei der lokalen Bevölkerung. Die Knochendeformationen traten fast ausschließlich bei Kindern auf (Christie, 1980).

### **Schlussfolgerung hinsichtlich Fluoriden**

Symptome einer Dentalfluorose treten bei Kindern nach längerer Zufuhr von Fluor während der Zahnmineralisation (2. bis 9. Lebensjahr) auf. Erwachsene zeigen aufgrund der abgeschlossenen Mineralisation keine vergleichbaren Effekte. Skelettfluorose kommt sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen vor,

es können jedoch aufgrund fehlender Angaben zur Exposition bei Kindern keine eindeutigen Aussagen zu Sensitivitätsunterschieden gemacht werden.

#### **4.1.7.2 Fluorchinolone (tierexperimentelle Daten)**

Fluorchinolone, wirkungsvolle Breitbandantibiotika, wirken bei juvenilen Tieren (Hund, Ratte, Kaninchen, Marmoset-Affen) arthrotoxisch. Sie führen während der Wachstumsphase zu Schäden an den Gelenkknorpeln (von Keutz und Christ, 1997; Burkhardt et al., 1997). Als Mechanismus der arthrotoxischen Wirkung wird eine Chelatbildung der Chinolone mit Magnesium, das über Integrin-Rezeptoren an der Chondrozyten-Matrix-Interaktion beteiligt ist, diskutiert (Stahlmann et al., 1997).

Die Altersabhängigkeit der chondrotoxischen Wirkung der Chinolone wurde in verschiedenen Tiermodellen mit unterschiedlichen Substanzen gezeigt, wobei die toxischen Dosen von Tierart zu Tierart und von Substanz zu Substanz variieren. Während für andere Substanzen keine Belege für entsprechende Wirkungen im adulten Tier vorliegen, verursachte Perfloxacin nach chronischer Exposition von Hunden auch bei adulten Tieren Knorpelschädigungen (von Keutz und Christ, 1997). Gravierende Auswirkungen auf die Knochen von mit Chinolonen behandelten Kindern sind trotz intensivem therapeutischen Einsatz bislang nicht bekannt geworden (Burkhardt et al., 1997).

12 Wochen alte Hunde entwickelten Arthropathien nach oraler Gabe von Pipemidsäure (100 mg/kg Körpergewicht), diese Effekte wurden nicht bei Hunden nachgewiesen, die jünger als 2 Wochen oder älter als 12 Monate waren (Tatsumi et al., 1978).

Ofloxacin bewirkte bei 6 Wochen alten Ratten bei oraler Applikation von 900 mg/kg Körpergewicht über 7 Tage Chondrozytendegenerationen an Humerus und Femur, bei Verabreichung ab einem Alter von 8 Wochen traten keine Effekte am Knorpel auf (Kato und Onodera, 1988).

In vitro-Versuche an Knorpelzellen unterschiedlicher Spezies (Hund, Affe, Mensch) zur zytotoxischen Wirkung von Moxifloxacin zeigten eine 30%ige Wachstumshemmung bei einer Konzentration von 30 mg/l bei allen untersuchten Spezies, wobei der Hund insgesamt mit einer etwas höheren Empfindlichkeit als die anderen Spezies auf Moxifloxacin reagierte (von Keutz und Schlüter, 1999).

### **Schlussfolgerung hinsichtlich Fluorchinolonen**

Die durch Chinolone induzierte Arthropathie ist bei juvenilen Tieren nachzuweisen und scheint auf bestimmte Entwicklungsphasen begrenzt zu sein. Bei erwachsenen Tieren waren bislang mit der Ausnahme Perfloroxacin entsprechende Effekte nicht nachzuweisen. Die in den juvenilen Tieren notwendigen Dosierungen unterscheiden sich von Spezies zu Spezies (empfindlichste Spezies: Hund) und von Substanz zu Substanz.

#### **4.1.7.3 Tetracycline (Humandaten)**

Tetracycline sind eine Gruppe von bakteriostatischen Antibiotika mit verschiedenen Nebenwirkungen. Die hepatotoxische Wirkung wurde bereits erwähnt. Daneben besitzen Tetracycline auch adverse Wirkungen auf Knochen und Zähne. Bei Tetracyclingabe während der Schwangerschaft sowie bei Früh- und Neugeborenen werden Tetracycline in den Knochen eingebaut und hemmen die Verkalkung und verzögern das Knochenwachstum. Applikation von 25 mg/kg alle 6 Stunden über 9 bis 12 Tage an frühgeborene Säuglinge führte zu einem um etwa 40 % reduziertem Wachstum des Wadenbeins. Bei einer Dosis von 7 mg/kg alle 6 Stunden betrug die Wachstumsreduzierung etwa 25 % (Demers et al., 1968).

Tetracycline werden auch in die Zähne eingelagert. Tetracyclingabe bis zum Zahnwechsel führt zu Gelb- bis Braunfärbung der Zähne, Störung des Zahnschmelzaufbaus und irreversiblen Zahndefekten. Diese Effekte treten bei Exposition von Erwachsenen nicht auf (Demers et al., 1968; Warner, 1986). Bei ab-

soluten Dosen von 120 bis 750 mg zeigten alle frühgeborene Säuglinge (n=46), die Tetracyclin in den ersten Wochen nach der Geburt erhielten, Zahnanomalitäten (Demers et al., 1968). Die Gelbfärbung der Zähne durch postnatale Tetracyclingabe war auch in den permanenten Zähnen zu beobachten und dort sogar stärker ausgeprägt als bei den Milchzähnen (Demers et al., 1968). Verfärbungen der Zähne wurden auch bei Kindern beobachtet, die in späteren Altersstufen exponiert waren. Demers et al. (1968) geben den empfindlichen Zeitraum mit dem 4. Schwangerschaftsmonat bis zum 6. Lebensjahr an.

### **Schlussfolgerungen hinsichtlich Tetracyclinen**

Die Wirkungen von Tetracyclinen auf Zähne und Knochen bei Kindern sind ein seit langem bekanntes Beispiel für eine besondere Empfindlichkeit während der Zahn- und Knochenwachstumsphase. Qualitative Unterschiede in der Empfindlichkeit zwischen Kindern und Erwachsenen bezüglich dieser Effekte sind belegt.

#### **4.1.8 Immunsystem**

##### **4.1.8.1 Dioctylzinndichlorid (tierexperimentelle Daten)**

Smialowicz et al. (1988) untersuchten die Immunfunktion nach oraler Verabreichung von Dioctylzinndichlorid (DOTC) an Ratten unterschiedlichen Alters. Die jüngeren Tiere wurden vom 3. Lebenstag bis zum 24. Lebenstag dreimal wöchentlich (insgesamt 10 Dosen von jeweils 5-15 mg/kg Körpergewicht) mit DOTC behandelt und ihre Immunfunktion anschließend bis zum Alter von 12 Wochen wiederholt untersucht. Die älteren Tiere wurden ab der 8. Lebenswoche nach dem gleichen Schema (insgesamt 10 Dosen von jeweils 10-20 mg/kg Körpergewicht) mit DOTC behandelt und die Immunfunktion 3 Tage, 4 und 8 Wochen nach der letzten Behandlung getestet.

Bei den Tieren, die bis zur dritten Lebenswoche mit 10 mg/kg DOTC behandelt wurden, wurde in der 8. Lebenswoche eine deutliche Verminderung der lym-

lymphoproliferativen Antwort der Milzlymphozyten auf Stimulierungen mit den T-Zellmitogenen Phytohämagglutinin (PHA-P) und Concanavalin A (Con A) sowie mit dem die T-Zellen und B-Zellen stimulierenden Pokeweed-Mitogen (PWM) um 55-75 % gegenüber den Kontrolltieren nachgewiesen, ohne dass Milz- und Thymusgewichte reduziert waren. Wurde die lymphoproliferative Antwort schon im Alter von drei Wochen gemessen, d.h. direkt im Anschluss an die Behandlung mit DOTC, wurde eine Verminderung um bis zu 90 % festgestellt, die mit einer signifikanten Reduzierung des Thymusgewichtes und in der höchsten Dosisgruppe auch mit einer Reduzierung des Milzgewichtes einherging. Eine Erhöhung der Dosis auf 15 mg/kg brachte ansonsten keine wesentlich anderen Ergebnisse. Im Alter von 12 Wochen hatten sich die Werte wieder normalisiert.

Bei den adulten Tieren wurde 3 Tage nach der letzten Dosis in beiden Dosisgruppen eine signifikante Reduzierung der Thymusgewichte festgestellt. In der niedrigen Dosisgruppe (10 mg/kg) war die lymphoproliferative Antwort um 40-43 % und in der hohen Dosisgruppe (20 mg/kg) um 43-55 % reduziert. 4 Wochen nach der letzten Gabe waren sämtliche Werte wieder im Normbereich.

### **Schlussfolgerung hinsichtlich Dioctylzinndichlorid**

Eine Exposition gegenüber der immuntoxischen Verbindung DOTC verursachte bei den neonaten Tieren eine höhere und länger andauernde Immunsuppression als bei den adulten Tieren. Während bei ersteren deutliche Effekte noch bis zu 7 Wochen nach der letzten Exposition nachweisbar waren, zeigten die adulten Tiere bereits nach 4 Wochen Normalwerte. Bei einer Dosis von 10 mg DOTC/kg kam es bei den neonaten Tieren zu einer bis zu 90%igen Reduzierung der lymphoproliferativen Antwort im Vergleich zu einer 40-43%igen Reduzierung bei adulten Tieren.

Aufgrund oben genannter Ergebnisse ist von einer erhöhten Empfindlichkeit (geschätzter Dosisunterschied  $< 10$ ) der juvenilen Tiere gegenüber der immuntoxischen Wirkung von Dioctylzinndichlorid (DOCT) im Vergleich zu den adulten Tieren auszugehen. Als Grund für die erhöhte Empfindlichkeit der juvenilen Tie-

re gegenüber DOCT deuteten die Autoren eine verminderte Reservekapazität des unreifen Immunsystems an.

#### **4.1.8.2 Tributylzinnoxid (TBTO) (tierexperimentelle Daten)**

Smialowicz et al. (1990) untersuchten die Immunfunktion nach oraler Verabreichung von Tributylzinnoxid (TBTO) an Ratten unterschiedlichen Alters. Die jüngeren Tiere wurden vom 3. Lebenstag bis zum 24. Lebenstag dreimal wöchentlich (insgesamt 10 Dosen von jeweils 2,5-10 mg/kg Körpergewicht), die adulten Tiere (9 Wochen alt) nach dem gleichen Schema (insgesamt 10 Dosen von jeweils 5-20 mg/kg Körpergewicht) mit TBTO behandelt. Anschließend wurde die lymphoproliferative Antwort der Milzlymphozyten auf unterschiedliche mitogene Stimulationen (u.a. Phytohämagglutinine, Concanavalin A, Salmonella typhimurium Mitogen, Mixed Lymphocyte Reaction) und die Aktivität der NK-Zellen (natural killer cells) getestet. Die juvenilen Tiere zeigten eine Abnahme des Körpergewichtes bei einer Dosis von 10 mg TBTO/kg Körpergewicht, die auch 10 Wochen nach der letzten Applikation von TBTO noch nachzuweisen war. Bei einer Dosis von 5 mg/kg kam es in beiden Altersgruppen zu einer Abnahme des Thymusgewichtes. Die lymphoproliferative Antwort war bei den adulten Tieren bei einer Dosis ab 10 mg TBTO/kg Körpergewicht reduziert (bei der Stimulation mit Concanavalin A schon bei 5 mg/kg), bei den juvenilen Tieren erfolgte eine Reduktion der lymphoproliferativen Antwort schon ab 5 mg TBTO/kg Körpergewicht. Bei den juvenilen Tieren wurde darüber hinaus bei 10 mg TBTO/kg Körpergewicht eine deutlich reduzierte Aktivität der NK-Zellen festgestellt, die bei den adulten Tieren nicht beobachtet wurde. Innerhalb von 3 Wochen nach der letzten Applikation lagen alle Parameter bei den adulten Tieren wieder im Normbereich, während die juvenilen Tiere auch 7 Wochen nach Behandlungsende noch eine reduzierte lymphoproliferative Antwort zeigten.

Vergleichbare Unterschiede in der Empfindlichkeit wurden auch bei Dioctylzinnchlorid (DOCT) festgestellt (Smialowicz et al. (1988)).

### Schlussfolgerung hinsichtlich Tributylzinnoxid

Ausgehend von den oben genannten Werten ist von einer erhöhten Empfindlichkeit (Faktor 2) der juvenilen Tiere gegenüber der immuntoxischen Wirkung von Tributylzinnoxid (TBTO) im Vergleich zu den adulten Tieren auszugehen.

#### 4.1.8.3 3,3',4,4'-Tetrachlorazoxybenzol (TCAOB) (tierexperimentelle Daten)

Olson et al. (1984) untersuchten die immuntoxische Wirkung von 3,3',4,4'-Tetrachlorazoxybenzol (TCAOB), einem isosterischen Analog des TCDD, an 25 Tage alten (entwöhnten) und 56 Tage alten (adulten) Ratten. Innerhalb von 17 Tagen bekamen die Tiere beider Altersgruppen TCAOB an 4 Tagen (im Fünftagesabstand) in einer Dosis von 25 mg/kg intraperitoneal appliziert (Tabelle 4-5). Die Untersuchungen wurden unmittelbar nach der letzten Applikation durchgeführt.

Tabelle 4-5: Effekte von TCAOB auf Körper- und Organgewichte und Immunfunktion von jungen und adulten Ratten (Olson et al., 1984)

Parameter	Junge Ratten		Adulte Ratten	
	Kontrolle	TCAOB	Kontrolle	TCAOB
Körpergewicht (g)	152,3	120,5	287,7	272,4
Milz ( $\times 10^{-3}$ ) *	4,0	3,5	2,1	2,5
Leber ( $\times 10^{-2}$ ) *	5,2	7,7	4,7	6,6
Thymus ( $\times 10^{-3}$ ) *	3,2	1,1	1,7	0,7
Mesenteriallymphknoten ( $\times 10^{-3}$ ) *	1,5	1,0	1,7	1,4
Lunge ( $\times 10^{-3}$ ) *	6,6	9,0	4,6	6,2
BMNCs/g Femur ( $\times 10^7$ )	48	12	29	12
Makrophagen Chemilumineszenz (% der Kontrolle)	100	4	100	5
PFCs/ $10^6$ lebensfähige Milzlymphozyten	292	27	37	4
Hämolysetiter (% der Kontrolle)	100	7	100	31

\* Organgewicht pro g Körpergewicht

BMNCs - zellkernhaltige Zellen im Knochenmark des Femur (bone marrow nucleated cells)

PFCs - Plaques bildende Zellen (plaque forming cells, Nachweis von Antikörper bildenden Zellen)

Bei den jungen Tieren wurde ein auf 79 % der Kontrollen reduziertes Körpergewicht festgestellt, während relative Thymus-, Milz- und Lymphknotengewichte 34%, 87 % bzw. 67 % der Kontrollen betragen. Bei den erwachsenen Tieren war das Körpergewicht nur geringgradig reduziert. Bei den Organen war lediglich das Thymusgewicht gegenüber den Kontrollen um ca. 60 % geringer, Leber- und Lungengewichte erhöht, das Gewicht der Lymphknoten unauffällig. Im Makrophagen-Chemilumineszenz-Assay betragen die Werte in beiden Altersgruppen nur noch 4-5 % der Kontrolle. Die Plaques-bildenden Zellen (PFC) waren in beiden Altersgruppen um etwa 90 % reduziert. Der Hämolysetiter nach Zugabe von Schaferythrozyten war bei den jungen Tieren um 93 %, bei den adulten Tieren um 69 % gesenkt. Auch im BMNC Assay zeigten die jüngeren Tiere einen stärkeren Abfall der Zellzahlen (74 %) als die adulten Tiere (58 %).

#### **Schlussfolgerung hinsichtlich 3,3',4,4'-Tetrachlorazoxybenzol**

Bei beiden Altersgruppen führte TCAOB zu einer schweren Depression der T-Zell-vermittelten Immunantwort (PFC und Hämolysetiter), einer reduzierten Phagozytosefähigkeit der peritonealen Makrophagen, einer Thymusatrophie als dem Ort der T-Zellreifung sowie einer Depression der Knochenmarkzellen als Vorläufer der Blutzellen. Die Effekte sind bei den jüngeren Tieren ausgeprägter als bei den adulten Tieren, was besonders an der Depression der Knochenmarkzellen sowie am reduzierten Hämolysetiter deutlich wird (Dosisunterschied vermutlich < 10).

#### **4.1.8.4 Dexamethason (in vitro-Untersuchungen)**

Kavelaars et al. (1995) untersuchten die Wirkung von Dexamethason, einem Glukokortikoid, auf humane Leukozyten von Neugeborenen und Erwachsenen (25-45 Jahre alt) in vitro. In Vollblutkulturen, die mit PHA (Phytohämagglutinine) sowie unterschiedlichen monoklonalen Antikörpern stimuliert wurden, wurde durch die Behandlung mit Dexamethason mit Hilfe der [<sup>3</sup>H]-Thymidin-Inkorporation eine Inhibition der proliferativen Antwort nachgewiesen. Dieser

Effekt war bei den neonaten Zellen wesentlich deutlicher ausgeprägt als bei den adulten Zellen ( $ED_{50} 1 \pm 0,8$  nM bzw.  $ED_{50} 221 \pm 135$  nM). Versuche mit isolierten mononukleären Zellen des peripheren Blutes brachten vergleichbare Ergebnisse. In weitergehenden Versuchen wurde festgestellt, dass die Zugabe von IL-2 (Interleukin 2), das verantwortlich ist für die T-Zellproliferation, bei den neonaten Zellen im Gegensatz zu den adulten Zellen zu einer völligen Wiederherstellung der proliferativen Antwort führte. Die Autoren gehen davon aus, dass das primäre Ziel der Dexamethasonwirkung bei den neonaten Zellen die IL-2 Produktion darstellt, während bei den adulten Zellen andere Mechanismen für die beobachtete Wirkung verantwortlich gemacht werden.

### **Schlussfolgerung hinsichtlich Dexamethason**

Leukozyten von Neugeborenen reagieren im Vergleich zu Leukozyten von Erwachsenen in vitro mit einer 200-fachen Empfindlichkeit auf die immunsuppressive Wirkung von Dexamethason. Da die Nebennieren bei Neugeborenen noch nicht voll entwickelt sind, was sich in niedrigeren Plasmaspiegeln an Cortisolen widerspiegelt, gehen die Autoren davon aus, dass die erhöhte Empfindlichkeit der Leukozyten auf die Wirkung von Glukokortikoiden eine Anpassung des Organismus darstellt.

#### **4.1.9 Zusammenfassung zu den Beispielen für toxikodynamische Empfindlichkeitsunterschiede**

Es wurden Daten zu 18 Stoffen oder Stoffgruppen ausgewertet. Diese Stoffe stammen aus unterschiedlichen chemischen Klassen und Anwendungsgebieten.

Die Suche nach Beispielen gestaltete sich schwierig, weil nur in wenigen Fällen von beobachteten altersbedingten Empfindlichkeitsunterschieden eine toxikodynamische Ursache zweifelsfrei belegt ist und nur wenige Studien Daten liefern, die einen Vergleich zwischen Altersgruppen zulassen.

Die oben beschriebenen Beispiele belegen quantitative und qualitative Unterschiede in der Empfindlichkeit von Zielorganen zwischen dem juvenilen und adulten Organismus. Der kindliche Organismus kann dabei empfindlicher oder weniger empfindlich reagieren als der erwachsene. Für diese Beispiele sind die mechanistischen Zusammenhänge soweit verstanden, dass die beobachteten Unterschiede tatsächlich zumindest teilweise auf toxikodynamische Ursachen zurückzuführen sind.

Die Auswahl der Beispiele ist nicht repräsentativ. Auch die Verteilung der Beispiele hinsichtlich höherer oder geringerer Empfindlichkeit im Vergleich zu Erwachsenen sollte nicht als repräsentativ angesehen werden. Die Beispiele wurden sowohl durch Hinweise aus Übersichtsarbeiten als auch durch Datenbankrecherchen gefunden. 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 4-1):

- 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).

Diese Einteilung dient nur der Veranschaulichung und Übersichtlichkeit. Qualitative Unterschiede bedeuten hier, 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. Veränderun-

gen des Zahnschmelzes durch zu hohe Fluoridbelastung sind nur in den Zahnwachstumsphasen möglich.

Abbildung 4-1 verdeutlicht, dass neben den häufig genannten Organen Nervensystem, Reproduktionsorgane und Immunsystem, die in der Entwicklung Phasen erhöhter Empfindlichkeit aufweisen, auch z.B. Blut (Methämoglobinbildung, Blutgerinnung) oder Knochen teilweise sehr markante Empfindlichkeitsunterschiede aufweisen können.

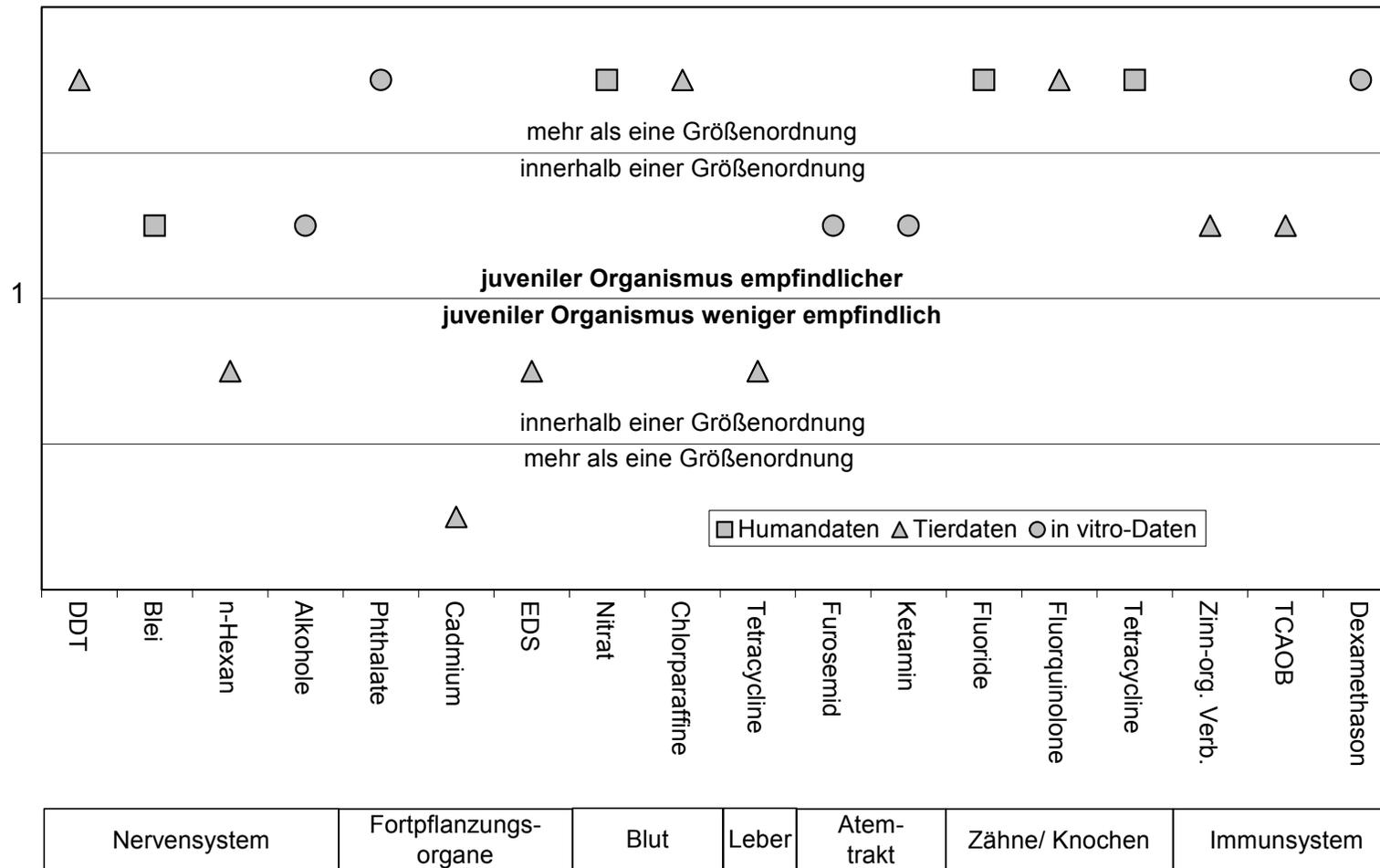


Abbildung 4-1: Beispiele für toxikodynamisch begründete Unterschiede zwischen juvenilen und erwachsenen Organismen: Schadstoffe, Zielorgane und quantitative Einordnung (EDS: Ethandimethansulfonat; TCAOB: 3',4,4'-Tetrachlorazoxybenzol)

## 4.2 Auswertung klinischer Studien zur Toxikokinetik von Pharmaka

### 4.2.1 Methodisches Vorgehen

Im Rahmen von klinischen Studien der Phase I zur Arzneimittelerprobung wurden für viele Wirkstoffe die pharmakokinetischen Daten für verschiedene Altersgruppen erhoben. Der Vergleich dieser Daten erlaubt Aussagen darüber, welche Art von allometrischer Beziehung zum Körpergewicht bei den verschiedenen kinetischen Parametern vorliegt.

Für den Vergleich wurde in Anlehnung an die Klassifikation pädiatrischer Patienten bezüglich der Dosiswahl (Butler et al., 1994) und in weitgehender Übereinstimmung mit der Auswertung von Hattis et al. (2001) folgende Altersgruppen-Einteilung verwendet (Anhang 1):

Frühgeborene: nicht in die Bewertung eingeschlossen

Neugeborene: Tag 1 bis 7 nach der Geburt

Säuglinge: Tag 8 bis 6 Monate

Kleinkinder: 6 Monate bis 2 Jahre

Kinder: 2 bis 12 Jahre

Heranwachsende: 12 bis 18 Jahre

Erwachsene: > 18 Jahre.

In der Datenbank PUBMED (Medline, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) wurden Publikationen recherchiert, die für verschiedene Altersgruppen einschließlich von Erwachsenen Daten zu einem der folgenden Parameter lieferten:

- Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve (AUC, area under curve)
- Gesamt-Clearance  $CL_{tot}$
- Halbwertszeit  $t_{1/2}$
- relatives Verteilungsvolumen  $V_d$  (in l/kg).

Es wurde folgende Recherchestrategie angewendet:

- pharmacokinetic\* OR kinetic\* OR toxicokinetic\* in Verbindung mit den MeSH Subheadings: pharmacokinetics und human
- AND (child OR children\* OR juvenil\* OR newborn\* OR infant\* OR adolescent\* OR pediatric\*)/TI
- AND adult\*
- AND (plasma concentration OR C<sub>max</sub> OR AUC OR area under curve OR volume of distribution OR clearance OR half life)

Eine zeitliche Einschränkung wurde nicht vorgenommen. Aufgrund des Recherchezeitpunktes III. Quartal 2001 und der Aktualisierungsfrequenz der Datenbank ist anzunehmen, dass Literatur bis zum Frühjahr 2001 erfasst wurde.

Anhand von Titel und Zusammenfassung wurde unter den erhaltenen Hits eine Vorauswahl getroffen und die ausgewählten Fundstellen im Original beschafft. Anhand des Originals wurde entschieden, ob die Daten auswertbar waren.

Für die maximale Plasmakonzentration  $C_{\max}$  wurden zu wenig Daten gefunden, um eine aussagekräftige Auswertung zuzulassen. Die ausgewerteten Stoffe, die Art der Primärdaten und die entsprechenden Quellenangaben sind in Anhang 3 aufgeführt. Es wurden Originalstudien ausgewählt, die mindestens für Erwachsene und eine weitere Altersgruppe einen der oben genannten Parameter ermittelten. Weiterhin wurden aus Übersichtsarbeiten (z.B. Renwick, 1998) kinetische Daten übernommen, wenn aus der Darstellung plausibel die Vergleichbarkeit der Werte für verschiedene Altersgruppen hervorging.

Soweit angegeben, lagen die Gruppengrößen in den verwendeten Studien häufig bei bis zu 10 Individuen, in einigen Fällen darüber (10 bis 30), in einigen wenigen Fällen beruhten die Aussagen auf sehr wenigen Individuen (n=2-3).

Die Applikation der Substanzen erfolgte in der Regel oral oder parenteral, in einigen Fällen waren die Aussagen in den Publikationen nicht eindeutig. Die Applikation erfolgte in den meisten Fällen als Einmalapplikation, in seltenen Fällen über mehrere Tage.

Die Auswertung erfolgt durch Vergleich der jeweiligen Altersgruppe mit der Erwachsenenengruppe innerhalb der Studie und Bildung der Verhältniswerte. Die Daten wurden zur statistischen Auswertung in Excel-Tabellen übernommen. Zur Prüfung der Abweichung des Mittels vom Erwartungswert 1 für das Verhältnis Altersgruppe X zu Erwachsenen wurde der t-Test (Einstichprobenproblem, zweiseitig,  $p < 0,05$ ) angewendet. Zur Prüfung der Signifikanz der Medianwerte wurde das Konfidenzintervall berechnet und mit dem Erwartungswert 1 verglichen (Analyze-it<sup>®</sup>, Version 1.63).

#### 4.2.2 Auswertung

Es wurden insgesamt 57 Publikationen mit Daten zu 91 Substanzen ausgewertet. 192 Datensätze wurden in Excel-Tabellen übernommen. Dabei besteht ein Datensatz aus Angaben zu einem kinetischen Parameter zu einer Substanz aus einer Studie zu Erwachsenen und mindestens einer Kindergruppe. Die meisten Untersuchungen enthielten Angaben zu mehreren kinetischen Parametern. Die nachfolgende Tabelle gibt die Anzahl von Datenpunkten für den Vergleich eines Parameters in einer Altersgruppe mit der Gruppe der Erwachsenen an (insgesamt:  $n=300$ ).

Tabelle 4-6: Anzahl von Datensätzen für verschiedene kinetische Parameter und Altersgruppen

Altersgruppe	AUC	CL <sub>tot</sub>	t <sub>1/2</sub>	V <sub>d</sub>	Summe
Neugeborene	0	19	44	11	74
Säuglinge	0	18	24	12	54
Kleinkinder	0	17	18	9	44
Kinder	11	36	50	14	111
Heranwachsende	5	4	8	0	17
Erwachsene	11	56	94	29	
Summe					300

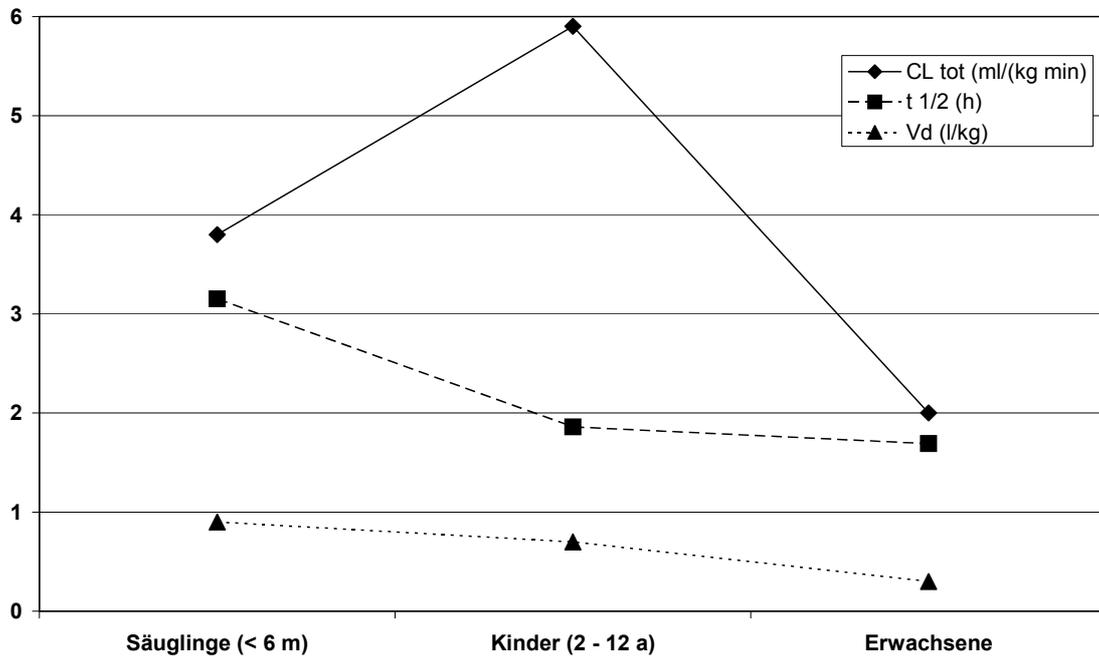


Abbildung 4-2: Auswertungsbeispiel: Gesamt-Clearance ( $CL_{tot}$ ), Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) und Verteilungsvolumina ( $V_d$ ) von Milrinon bei verschiedenen Altersgruppen (Daten aus Ramamoorthy et al., 1998)

Abbildung 4-2 zeigt beispielhaft Daten zu Milrinon, einem Phosphodiesterase-Inhibitor zur Stabilisierung der Herzfunktionen. Aus den Daten zu den verschiedenen Altersgruppen werden für alle Parameter jeweils die Verhältniswerte der Kindergruppen zu Erwachsenen errechnet, z.B.  $CL_{tot}$  Säuglinge zu  $CL_{tot}$  Erwachsene.

Nachfolgend sind die Ergebnisse für die einzelnen toxikokinetischen Parameter tabellarisch aufgeführt. Da wegen der Art der Auswertung (Bildung der Verhältniswerte Altersgruppe X zu Erwachsene) keine Werte  $< 0$  resultieren können, werden schiefe Verteilungen erhalten. Die arithmetischen Mittelwerte liegen jeweils etwas höher als der geometrische Mittelwert oder der Median. Da in die-

sem Fall den letzteren beiden Werten die höhere Bedeutung beigemessen wird, wurden sie in den Tabellen durch Fettdruck hervorgehoben.

Tabelle 4-7: AUC von Pharmaka bei verschiedenen Altersgruppen im Vergleich zum Erwachsenen:  $AUC_{\text{Altersgruppe } i} / AUC_{\text{Erwachsene}}$

Altersgruppe	n	AM	SD	GM	Median	5 - 95 Perz.
Neugeborene	0	-	-	-	-	-
Säuglinge	0	-	-	-	-	-
Kleinkinder	0	-	-	-	-	-
Kinder	11	0,84	0,32	<b>0,78</b>	<b>0,73</b>	0,42-1,21
Heranwachsende	5	0,91	0,78	<b>0,90</b>	<b>0,89</b>	0,78-1,04

Tabelle 4-8: Gesamt-Clearance von Pharmaka bei verschiedenen Altersgruppen im Vergleich zum Erwachsenen:  $CL_{\text{tot Altersgruppe } i} / CL_{\text{tot Erwachsene}}$

Altersgruppe	n	AM	SD	GM	Median	5 - 95 Perz.
Neugeborene	19	0,88	0,84	<b>0,52</b>	<b>0,51</b>	0,07-2,31
Säuglinge	18	1,3	0,6	<b>1,16</b>	<b>1,25</b>	0,53-2,37
Kleinkinder	17	1,91 *	0,85	<b>1,71</b>	<b>2,0 **</b>	0,77-3,3
Kinder	36	2,06 *	1,53	<b>1,75</b>	<b>1,5 **</b>	1,0-5,38
Heranwachsende	4	1,41	0,43	<b>1,36</b>	<b>1,33</b>	1,01-1,91

\* statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) verschieden von 1 (t-Test, zweiseitig)

\*\* 95% Konfidenzintervall des Medians oberhalb von Erwartungswert 1

Tabelle 4-9: Halbwertszeit von Pharmaka bei verschiedenen Altersgruppen im Vergleich zum Erwachsenen:  $t_{1/2 \text{ Altersgruppe } i} / t_{1/2 \text{ Erwachsene}}$

Altersgruppe	n	AM	SD	GM	Median	5 - 95 Perz.
Neugeborene	44	3,1 *	2,66	<b>2,39</b>	<b>2,84 **</b>	0,64-5,74
Säuglinge	24	1,38 *	0,77	<b>1,19</b>	<b>1,22</b>	0,47-2,66
Kleinkinder	18	0,97	0,49	<b>0,87</b>	<b>0,81</b>	0,5-1,84
Kinder	50	0,87 *	0,36	<b>0,81</b>	<b>0,8 ***</b>	0,45-1,65
Heranwachsende	8	0,92	0,16	<b>0,9</b>	<b>1,0</b>	0,66-1,06

\* statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) verschieden von 1 (t-Test, zweiseitig)

\*\* 95% Konfidenzintervall des Medians oberhalb von Erwartungswert 1

\*\*\* 95% Konfidenzintervall des Medians unterhalb von Erwartungswert 1

Tabelle 4-10: Relatives Verteilungsvolumen  $V_d$  von Pharmaka bei verschiedenen Altersgruppen im Vergleich zum Erwachsenen:  $V_{d \text{ Altersgruppe}} / V_{d \text{ Erwachsene}}$

Altersgruppe	N	AM	SD	GM	Median	5 - 95 Perz.
Neugeborene	11	5,35	9,91	<b>2,58</b>	<b>1,9 **</b>	0,91-20,18
Säuglinge	12	2,12 *	1,04	<b>1,87</b>	<b>2,02 **</b>	0,89-3,67
Kleinkinder	9	2,18 *	0,86	<b>2,04</b>	<b>2,08 **</b>	1,32-3,51
Kinder	14	1,62 *	0,62	<b>1,5</b>	<b>1,56 **</b>	0,83-2,5
Heranwachsende	0	-	-	-	-	-

\* statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) verschieden von 1 (t-Test, zweiseitig)

\*\* 95% Konfidenzintervall des Medians oberhalb von Erwartungswert 1

Unabhängig von der gewählten Auswertungsgröße ergibt sich im Mittel für die Kinetik der ausgewerteten Pharmaka ein charakteristisches Bild:

- Das relative Verteilungsvolumen ist in allen Altersgruppen höher als bei Erwachsenen (keine Daten für Heranwachsende).
- Die Eliminations-Halbwertszeit ist für Neugeborene und Kleinkinder höher als bei den Erwachsenen, nimmt aber mit zunehmendem Alter stark ab und ist bei Kleinkindern und Kindern niedriger als bei Erwachsenen.
- Die Clearance zeigt erwartungsgemäß eine umgekehrte Tendenz: sie ist bei Neugeborenen deutlich niedriger, steigt dann an und ist in der Gruppe Kleinkinder und Kinder am höchsten, um dann wieder abzufallen.
- Für die AUC liegen nur wenige Daten vor, die auf eine geringere innere Belastung bei Kindern und Heranwachsenden hinweisen.
- Die Streuung der Daten ist in der Gruppe der Neugeborenen für alle Parameter deutlich höher als bei den anderen Altersgruppen.

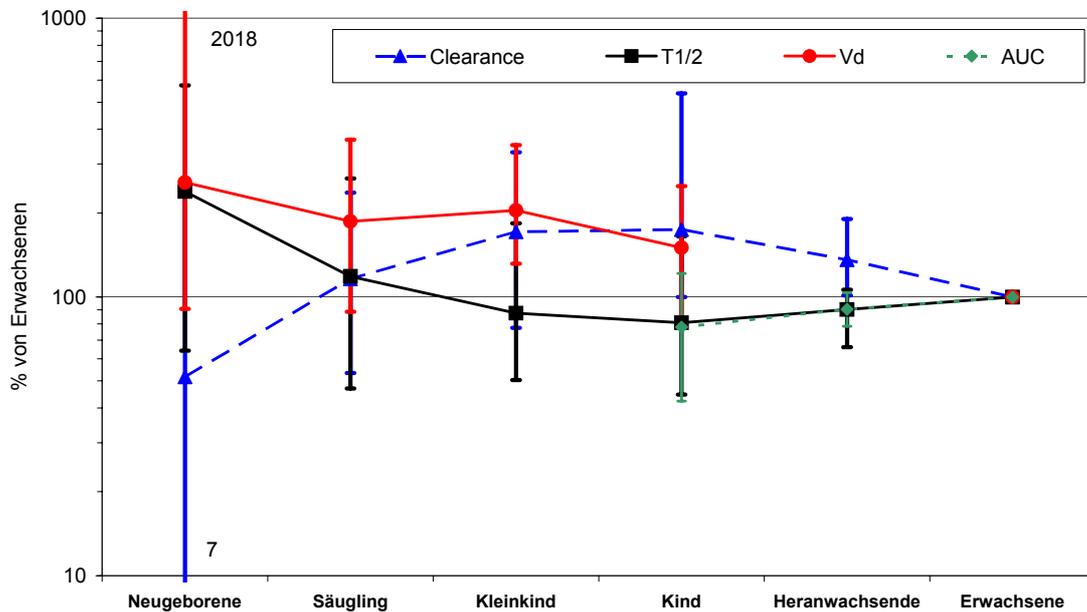


Abbildung 4-3: Geometrische Mittelwerte (sowie 5- und 95-Perzentile) für die Verhältnswerte von kinetischen Parametern bei verschiedenen Altersgruppen im Vergleich zu Erwachsenen

### 4.2.3 Diskussion

Die quantitative Auswertung der pharmakokinetischen Phase I-Studien bestätigt wesentliche Unterschiede in der Kinetik zwischen Kindern und Erwachsenen, die bereits in Kapitel 3.2 beschrieben wurden. Neugeborene weisen eine deutlich geringere Clearance als alle anderen Altersgruppen auf. Verantwortlich hierfür dürften im Wesentlichen die unreife Niere und die damit einhergehende geringere renale Clearance sein. Aber auch die teilweise geringere Aktivität fremdstoffmetabolisierender Enzyme wie z.B. der Glucuronosyltransferase trägt in einzelnen Fällen zu einer geringeren Eliminationsleistung bei. Die Gesamt-Clearance steigt mit dem Alter an und erreicht bei Kleinkindern und Kindern ein Maximum. Sie liegt in diesen Phasen (etwa 1 bis 12 Jahre) um den Faktor 2 über der Clearance der Erwachsenen. Dieser Unterschied lässt sich vermutlich

durch den Bezug auf das Körpergewicht erklären: der höhere Grundumsatz, gekennzeichnet durch eine höhere Herzleistung und Organdurchblutung, führt, bezogen auf das Körpergewicht, zu einer höheren Ausscheidung (Renwick, 1998).

Erwartungsgemäß umgekehrt verhält sich die Eliminations-Halbwertszeit. Allerdings ist sie bei größeren Kindern nicht im gleichen Ausmaß niedriger wie die Clearance höher ist. Dies lässt sich mit einer weiteren Beobachtung erklären: das Verteilungsvolumen ist in allen Altersgruppen (mit Ausnahme der Heranwachsenden, für die keine Daten vorliegen) höher als bei Erwachsenen. Nach Kapitel 3.2 sind vor allem zwei Gründe hierfür verantwortlich:

- der extrazelluläre Wasseranteil und damit das Volumen, in dem wasserlösliche Substanzen gelöst werden, ist bei Kindern höher als bei Erwachsenen
- die Plasma-Proteinbindung ist bei Kindern niedriger als bei Erwachsenen.

Das größere Verteilungsvolumen bewirkt eine längere Verweildauer der Stoffe im Organismus, was bei mehrjährigen Kindern der durch die erhöhte Clearance bedingten Verkürzung der Halbwertszeit entgegenwirkt.

Daten zur inneren Belastung in Form der AUC oder der maximalen Plasmakonzentration  $C_{\max}$  liegen für kleinere Kinder nicht vor. In die Auswertung wurden einige Daten zur AUC bei größeren Kindern und Heranwachsenden aufgenommen. In Übereinstimmung mit den Daten zur Clearance und Halbwertszeit ergibt sich daraus, dass die innere Belastung bei den größeren Kindern und Heranwachsenden etwas geringer ist als bei den Erwachsenen.

Bezüglich der Streuung der Daten zeigt sich für alle kinetischen Parameter ein ähnliches Verhalten. Die Variabilität der Einzeldaten ist bei den Neugeborenen wesentlich höher als in allen anderen Altersgruppen. Diese hohe Variabilität steht vermutlich in Verbindung mit der Vielfalt an Faktoren, die sich beim Neugeborenen vom Erwachsenen unterscheiden und Einfluss auf die kinetischen Faktoren haben können:

- Ausmaß der enteralen Resorption
- Lipo-/Hydrophilie des Stoffes und korrespondierend dazu die Größe des Verteilungsvolumens
- Art und Ausmaß der Proteinbindung im Plasma
- Art und Aktivität des Haupt-Metabolismusweges.

Je nach der Kombination stoffspezifischer Merkmale und physiologischer Bedingungen kann das toxikokinetische Verhalten der einzelnen Substanzen im Neugeborenen stark oder wenig von dem des Erwachsenen abweichen. Am Beispiel des Diazepams wird das Zusammenwirken verschiedener Einflussgrößen deutlich. Diazepam verursacht bei Neugeborenen das so genannte „floppy baby syndrome“ (floppy: schlaff). Dieses wird hervorgerufen durch ein kleines Verteilungsvolumen (wegen der hohen Lipophilie der Substanz und dem geringeren Fettgewebsanteil der Neugeborenen), Verdrängung des Diazepams aus Plasma-Proteinbindungen durch hohe Konzentrationen freier Fettsäuren und eine lange Halbwertszeit durch einen inaktiven Fremdstoffmetabolismus und daraus resultierend höheren Zielgewebkonzentrationen (NRC, 1993). Die oben dargestellten Auswertungen kennzeichnen das durchschnittliche Verhalten der Stoffe und deren Streubreite.

Die erhaltenen Ergebnisse stehen im Einklang mit den Tendenzaussagen, die Renwick (1998) aufgrund verschiedener Einzelbeispiele tätigte. Danach ist die Periode der unreifen Fremdstoffmetabolisierung und -elimination überwiegend auf die ersten Lebensmonate beschränkt. Renwick weist darauf hin, dass für zahlreiche Stoffe die Eliminationsleistung bei älteren Kindern höher ist als bei Erwachsenen.

Hattis und Mitarbeiter (Hattis et al., 2001; Ginsberg et al., 2002) führten eine ähnliche Auswertung von pharmakokinetischen Studien durch und kamen zu vergleichbaren Ergebnissen (Abbildung 4-4). Für die in dieser Auswertung zusätzlich aufgenommenen Daten zu Frühgeborenen werden noch deutlichere

Unterschiede zu den Erwachsenen beobachtet (zur Einteilung der Altersgruppen bei Hattis et al., 2001 siehe Anhang 1).

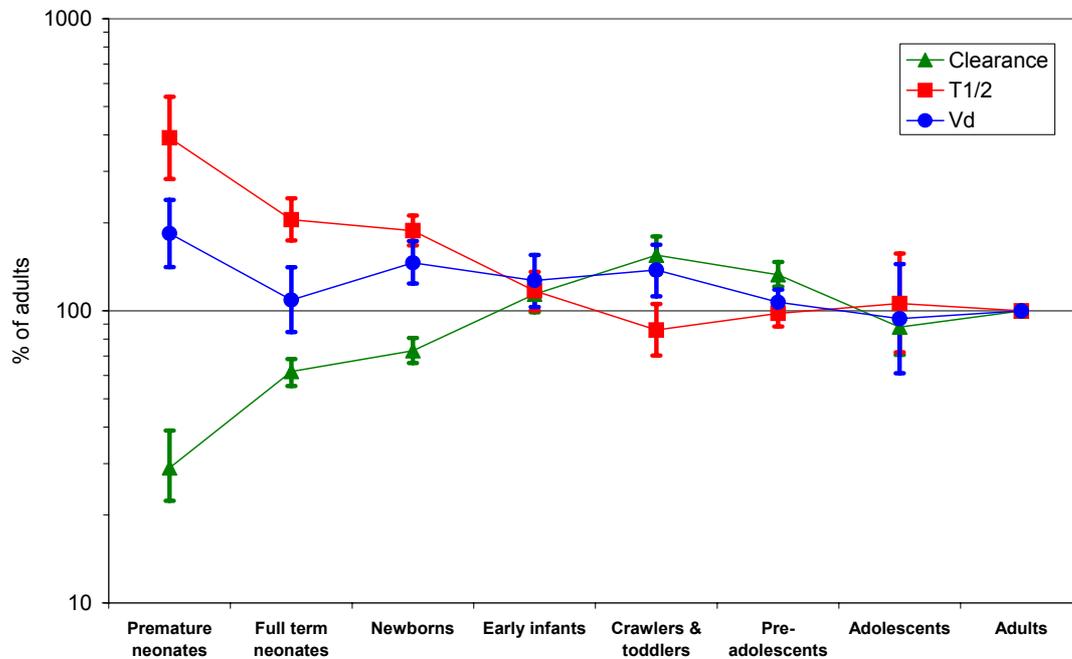


Abbildung 4-4: Verhältniszahlen Altersgruppe X zu Erwachsene für Clearance, Verteilungsvolumen und Halbwertszeit: Mittelwerte und Standardfehler für 35 Pharmaka der Auswertung von Hattis et al. (2001)

Nach den Angaben zur Substanzauswahl in Hattis et al. (2001) ist die Überschneidung der Datensätze gering. Nur 15 Stoffe sind in beiden Datensätzen gleichzeitig vorhanden. Bei der etwas erweiterten Datenbasis der Autoren in Ginsberg et al. (2002) mit 45 Substanzen sind 17 der 45 Stoffe auch in unserer Auswertung mit 91 Substanzen enthalten.

### 4.3 Erfahrungen aus der pädiatrischen Anwendung von Zytostatika

#### 4.3.1 Fragestellung

Aus der klinischen Praxis gibt es jahrzehntelange Erfahrungen bezüglich der Dosierung von Zytostatika bei der Therapie von Tumoren bei Kindern. In der Regel wird hierbei zur Dosisfindung ein Scaling nach Körperoberfläche durchgeführt. Diese Vorgehensweise beruht auf einer frühen Beobachtung in der Pädiatrie, dass tolerierbare und therapeutisch sinnvolle Dosen bei Kindern, bezogen auf das Körpergewicht (als mg/kg), höher sind als beim Erwachsenen.

Ein Scaling nach Körperoberfläche führt bei einem 5-jährigen Kind im Vergleich zum Erwachsenen zu einer etwa 1,5fachen Dosis (Tabelle 4-11).

Tabelle 4-11: Scalingfaktoren nach Körperoberfläche (Daten zu Körpergewicht und Körperoberfläche aus Renwick, 1998)

Alter (Jahre)	Körpergewicht (kg)	Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	Körperoberfläche/ Körpergewicht	Kind/ Erwachsener
0	3,4	0,207	0,0609	2,3
0,5	7,4	0,350	0,0473	1,8
1	9,9	0,434	0,0439	1,6
2	12,4	0,534	0,0431	1,6
5	19,1	0,763	0,0399	1,5
10	32,3	1,129	0,0349	1,3
Erwachsene (♀♂gemittelt)	66,2	1,778	0,0270	1

Verschiedene Autoren haben die klinischen Erfahrungen mit der pädiatrischen Dosisfindung für Zytostatika aus Phase I-Studien ausgewertet und die maximal tolerierbaren therapeutischen Dosen (MTD) bei Kindern und bei Erwachsenen verglichen:

- Glaubiger et al. (1982) mit auswertbaren Angaben für 11 Zytostatika (12 Datensätze)

- Marsoni et al. (1985) mit auswertbaren Angaben für 14 Zytostatika (teilweise mit Daten sowohl zur Behandlung von soliden Tumoren und von Leukämie, insgesamt 25 Datensätze) für den Zeitraum bis 1985
- Carlson et al. (1996) mit auswertbaren Angaben für 17 Substanzen (20 Datensätze) für den Zeitraum von 1975 bis 1995.

Es gibt keine Überschneidungen bezüglich der Substanzen zwischen den Arbeiten. Die maximal tolerierbaren Dosen (MTD) wurden in allen Arbeiten bis auf wenige Ausnahmen bezogen auf die Körperoberfläche in  $\text{mg}/\text{m}^2$  angegeben.

Diese Daten werden nachfolgend bezüglich Dosisunterschieden zwischen Kindern und Erwachsenen ausgewertet. In unsere Auswertung fanden nur Daten mit Bezug auf die Körperoberfläche Eingang. Daten mit Angaben  $>$  oder  $<$  wurden nicht aufgenommen. Die Namen der Pharmaka, die zu Grunde liegenden Daten und die Auswertergebnisse selbst sind im Anhang 4 dargestellt.

#### 4.3.2 Auswertung

Abbildung 4-5 und Tabelle 4-12 geben die Ergebnisse der Auswertung wieder. Danach liegt in allen drei Auswertungen auch nach Bezug auf die Körperoberfläche die maximal tolerierbare Dosis bei den Kindern höher als bei den Erwachsenen (arithmetischer Mittelwert über alle Daten: 1,25).

Tabelle 4-12: Auswertung der MTD-Verhältnisse (Kinder zu Erwachsenen) für Angaben zu Zytostatika aus den Studien von Glaubiger et al. (1982), Marsoni et al. (1985) und Carlson et al. (1996)

	<b>Glaubiger et al., 1982</b>	<b>Marsoni et al., 1985</b>	<b>Carlson et al., 1996</b>	<b>Alle</b>
n	12	25	20	57
AM	1,3	1,16	1,34	1,25
SD	0,38	0,44	0,65	0,51
GM	1,25	1,1	1,19	1,16

AM: arithmetischer Mittelwert, SD: Standardabweichung, GM: geometrischer Mittelwert

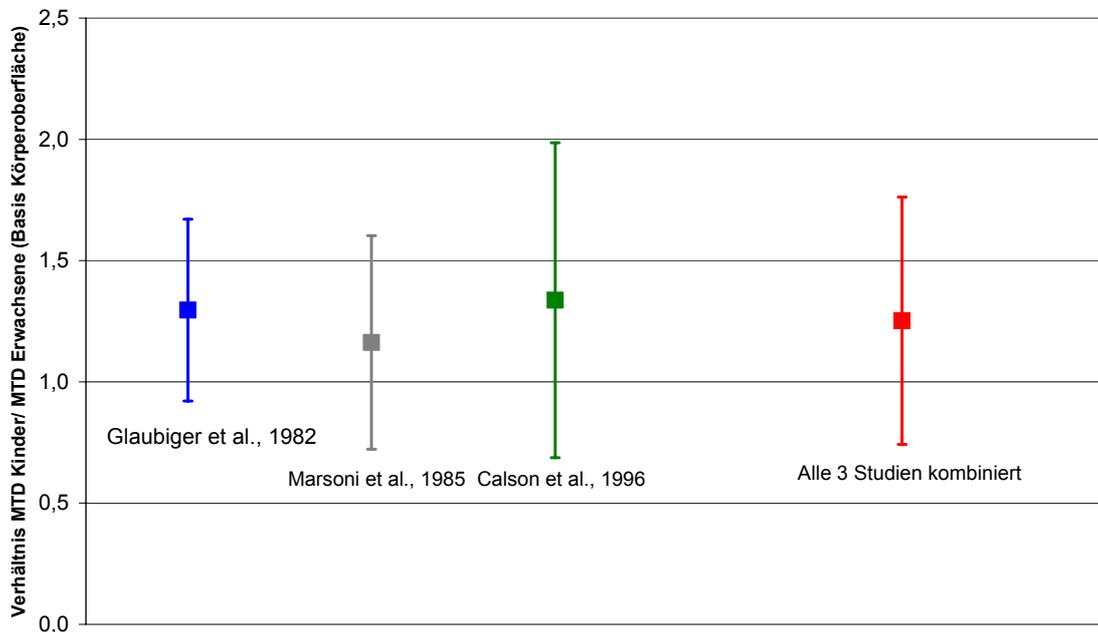


Abbildung 4-5: Arithmetische Mittelwerte (und Standardabweichungen) für die MTD-Verhältnisse (Kinder zu Erwachsenen, auf Basis der Körperoberflächen-bezogenen Dosen) (Daten aus Glaubiger et al., 1982; Marsoni et al., 1985 und Carlson et al., 1996)

### 4.3.3 Diskussion

Die Altersspezifika der Patienten sind in den Studien nicht angegeben. Es kann davon ausgegangen werden, dass eine breite Verteilung über die Altersgruppen vorliegt. Ausgehend von Tabelle 4-11 ergibt sich für ein 2 - 5jähriges Kind im Vergleich zu Erwachsenen für die körperrgewichtbezogene Dosis eine um etwa einen Faktor 2 ( $1,6 \times 1,25$ ) höhere tolerierbare Dosis.

Damit liegen die beobachteten Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen für diese Auswertung der maximal tolerablen Dosen für Zytostatika noch höher als es nach den allometrischen Beziehungen nach Grundumsatz zu erwarten wäre. Ursachen hierfür können evtl. sein:

- Geringere toxikodynamische Empfindlichkeit: Evtl. tolerieren die Kinder eine weitergehende Depletion der Knochenmarkszellen bei der Leukämietherapie besser als Erwachsene bzw. erholen sich schneller von den Nebenwirkungen der Therapie.
- Zusammensetzung der Probanden in den Phase I-Studien: die Vorbehandlung der Patienten hat offensichtlich einen Einfluss auf die tolerierte Dosis. Nach Aussagen von Carlson et al. (1996) sind in neueren Studien jedoch eher die erwachsenen Patienten in geringerer Masse vortherapiert und tolerieren deshalb relativ höhere Dosierungen.

In welchem Umfang Säuglinge in den untersuchten Kollektiven vorhanden waren, geht aus den Publikationen nicht hervor. Da es sich um klinische Studien der Phase I handelte, ist zu vermuten, dass ihre Anzahl gering war. Eine Studie zu Methotrexat mit Patienten von 3 bis 39 Jahren zeigt in Übereinstimmung zu den obigen Ergebnissen eine höhere Neurotoxizität bei Erwachsenen im Vergleich zu Kindern (Bleyer, 1977). Methotrexat zeigt hingegen bei Säuglingen eine höhere Toxizität (McLeod et al., 1992), die mit der geringeren Clearance begründet wird (NRC, 1993).

Zusammenfassend bestätigt sich in den Auswertungen die Erfahrung aus der pädiatrischen Krebstherapie, nach der Kinder höhere Dosen von Zytostatika pro kg Körpergewicht tolerieren als Erwachsene.

#### **4.4 Vergleich von Letaldosen bei Versuchstieren unterschiedlichen Alters**

##### **4.4.1 Fragestellung**

Verschiedene Autoren verglichen Letaldosen ( $LD_{50}$ -Werte) bei verschiedenen Altersgruppen bei mehreren Spezies. Die nachfolgend diskutierten Auswertungen differieren stark in der Anzahl der untersuchten Stoffe und in der Datendokumentation. Eine wichtige Unterscheidung in der Auswertung betrifft das Alter

der Tiere, die mit den adulten Tieren verglichen werden. Es liegen sowohl Vergleiche von adulten Tieren mit neugeborenen als auch mit entwöhnten Tieren vor. Ratten und Mäuse, die die meisten der vorliegenden Daten repräsentieren, sind beim Absetzen nahezu erwachsen und können in der Entwicklung nicht mit Kindern gleichgesetzt werden.

Nachfolgend werden die vorliegenden Studien kurz beschrieben:

Padilla et al. (1985) ermittelten die LD<sub>50</sub>-Werte von 6 Pestiziden nach oraler Administration bei entwöhnten, noch nicht geschlechtsreifen (28 Tage alten) und adulten (67 Tage alten) Ratten. Die Bestimmung der LD<sub>50</sub>-Werte erfolgte nach täglicher Kontrolle über einen Zeitraum von 14 Tagen.

Goldenthal (1971) verglich die LD<sub>50</sub>-Werte von 214 Substanzen (überwiegend Medikamente) von neonaten und adulten bzw. entwöhnten Tieren (Ratte, Maus, Kaninchen, Hund, für die beiden letzteren Spezies nur 1 bzw. 2 Werte). Die Daten wurden sowohl der Literatur, als auch Datensätzen der Food and Drug Administration der USA entnommen. In einigen Fällen wurden die Werte in eigenen Versuchen ermittelt. Es handelt sich dabei um unterschiedliche Aufnahmewege (oral, intraperitoneal, subkutan, intramuskulär, intravenös). Lediglich die Daten zu Ratte und Maus fanden Eingang in die Auswertung (n=212). Es wurden die LD<sub>50</sub>-Werte der adulten (ab 6 Wochen alten) und der neonaten Tiere (bis zu einem Alter von 7 Tagen) verglichen. Angaben mit > und < wurden nicht verwendet.

Gaines und Linder (1986) ermittelten die LD<sub>50</sub>-Werte von 28 Pestiziden nach oraler Verabreichung bei entwöhnten (4-6 Wochen alten) und adulten (mindestens 90 Tage alten) Ratten unterschiedlichen Geschlechts. Die Tiere wurden mindestens über einen Zeitraum von 14 Tagen nach Verabreichung der Substanz bzw. bis zur Erholung von Vergiftungssymptomen beobachtet.

Brodeur und DuBois (1963) bestimmten die LD<sub>50</sub>-Werte für 16 Pestizide (Organophosphate) bei entwöhnten (23 Tage alten) und adulten männlichen Holtz-

man-Ratten. Die Applikation erfolgte intraperitoneal. Die Nachbeobachtungsperiode betrug 14 Tage.

Done (1964) verglich die LD<sub>50</sub>-Werte von 39 Arzneimitteln bei adulten und neonaten (1-10 Tage alten, in 2 Fällen 14 Tage alten) sowie bei entwöhnten (4 Wochen alten) und adulten Tieren (Ratte, Maus, Kaninchen, Meerschweinchen). Die Daten wurden der Literatur entnommen. Es handelte sich um unterschiedliche Aufnahmewege (subkutan, intraperitoneal, intravenös).

Sheehan und Gaylor (1990) überprüften die Faktoren der Inter- und Intraspeziesextrapolation anhand von LD<sub>50</sub>-Werten für adulte und neonate Säugetiere für 238 Chemikalien. Für das Verhältnis der LD<sub>50</sub>-Werte der adulten zu den neonaten Tieren ergab sich ein Medianwert von 2,6. 14 % der Werte überstiegen einen Faktor von 10. Die Einzeldaten sind aus der Kurz-Veröffentlichung nicht zu entnehmen, die Studie wird deshalb in die nachfolgenden Darstellungen nicht einbezogen.

#### **4.4.2 Auswertung**

In den einzelnen Studien wird das Verhältnis der LD<sub>50</sub>-Werte der adulten Tiere zu den LD<sub>50</sub>-Werten der entwöhnten bzw. der neonaten Tiere angegeben. Ein Wert von > 1 bedeutet, dass in diesem Fall die adulten Tiere einen höheren LD<sub>50</sub>-Wert haben und somit weniger empfindlich sind als die entwöhnten bzw. die neonaten Tiere (Tabelle 4-13 und Abbildung 4-6).

Tabelle 4-13: Verhältnis der LD<sub>50</sub>-Werte von adulten und entwöhnten bzw. neonaten Tieren aus unterschiedlichen Studien

	<b>Padilla et al., 1985</b>	<b>Gaines u. Linder, 1986</b>	<b>Brodeur u. DuBois, 1963</b>	<b>Done, 1964</b>	<b>Done, 1964</b>	<b>Goldenthal, 1971</b>
	<b>Adulte zu entwöhnte Tieren</b>				<b>Adulte zu neonaten Tieren</b>	
Applikationspfad	oral	oral	parenteral (ip)	parenteral (ip, sc)	parenteral (ip, iv, sc)	oral (n=150), parenteral (n=62, ip, iv, sc, im)
Spezies	Ratte	Ratte	Ratte	Ratte, Maus	Ratte, Maus, Kaninchen, Meer-schweinchen	Ratte, Maus
Anzahl Stoffe/ Datenpunkte	6	28	16	6	30	212 (210)
Geometrischer Mittelwert	1,04	0,68	1,59	0,95	1,93	2,79 (2,66)
Geometrische Standardabw.	1,25	1,74	1,92	4,52	2,51	3,53 (3,20)
Arithmetischer Mittelwert	1,06	0,79	1,84	2,92	2,86	9,70 (4,98)
Arithmetische Standardabw.	0,23	0,47	0,94	5,45	2,86	54,4 (6,85)
Median	1	0,625	1,59	0,76	2,0	2,7 (2,7)

ip: intraperitoneal, sc: subkutan, iv: intravenös, im: intramuskulär

Aus den Auswertungen werden schiefe Verteilungen erhalten, da die Verhältnswerte nicht kleiner 0 werden können. Einzelne hohe Werte (Maximalwert bei Done, 1964: 14; bei Goldenthal, 1971: 750) führen zu deutlichen Unterschieden zwischen arithmetischem und geometrischem Mittelwert. Da das geometrische Mittel gegenüber Ausreißern stabiler ist, wird in Abbildung 4-6 das geometrische Mittel und (wegen der überwiegend kleinen Stichproben) das 25- und 75-Perzentil dargestellt.

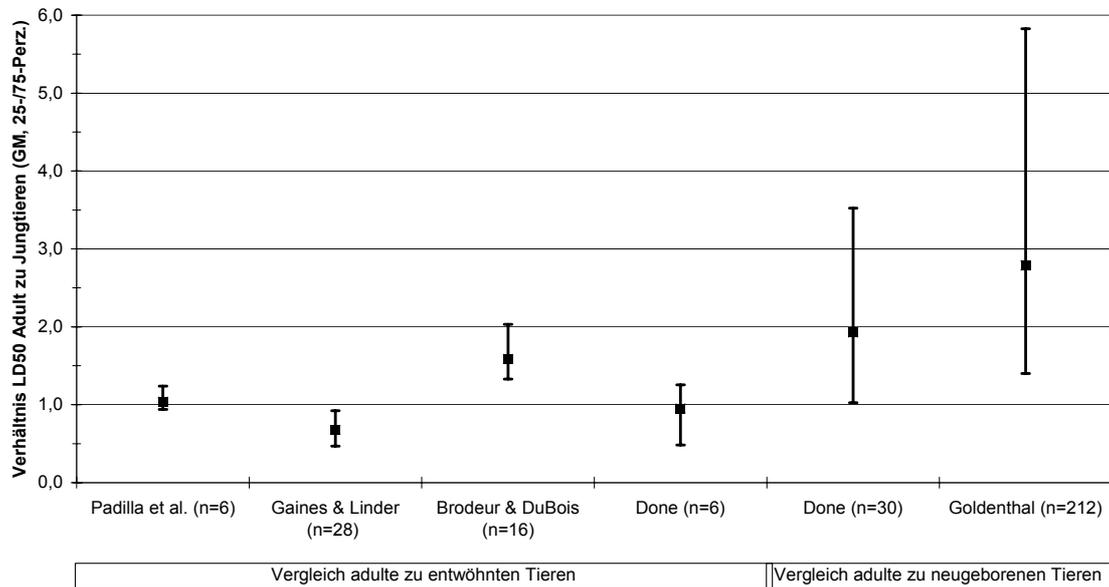


Abbildung 4-6: Geometrische Mittelwerte und 25-/75-Perzentile für die Auswertung von  $LD_{50}$ -Verhältnissen für adulte versus entwöhnte bzw. neonate Tiere (Daten aus Padilla et al., 1985; Gaines und Linder, 1986; Brodeur und DuBois, 1963; Done, 1964 und Goldenthal, 1971)

#### 4.4.3 Diskussion

Die Auswertung ergibt unterschiedliche Resultate für den Vergleich adulter Tiere mit entwöhnten und den Vergleich adulter mit neonaten Tieren. Entwöhnte Tiere sind mit geometrischen Mittelwerten von 0,69 bis 1,09 bezüglich der Letaldosen ähnlich bis weniger empfindlich als adulte Tiere. Ausgenommen hiervon sind allerdings die Beobachtungen von Brodeur und DuBois (1963), die für 16 Organophosphat-Insektizide auch bei den entwöhnten Tieren eine etwas höhere Empfindlichkeit im Vergleich zu den adulten feststellten ( $GM=1,59$ ). Die entwöhnten Tiere waren mit 23 Tagen in dieser Studie etwas jünger als in den anderen (ca. 28 Tage).

Dagegen scheinen neonate Tiere nach diesen Angaben um einen Faktor 2 und mehr empfindlicher zu sein als adulte Tiere. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen einer weiteren umfangreichen (n=238), allerdings nur zusammenfassend veröffentlichten Studie von Sheehan und Gaylor (1990). Diese Autoren berichten einen Medianwert von 2,6 für den Vergleich adulter mit neonaten Tieren (zum Vergleich für adult versus neonat: Mediane aus Done, 1964: 2,0; aus Goldenthal, 1971: 2,7).

Die numerischen Ergebnisse bezüglich der arithmetischen Mittelwerte werden z.T. stark von einzelnen abweichenden Daten beeinflusst. So führt ein einzelner Wert von 14 für das Verhältnis von adulten zu entwöhnten Tieren bei Done (1964) zu einem etwa um den Faktor 2 höheren arithmetischen als geometrischen Mittelwert.

In dem Datensatz von Goldenthal (1971) sind zwei extreme Werte von 750 (Digitoxin) bzw. 260 (Proscillaridin) für zwei Herzglykoside enthalten, die ebenfalls zu deutlichen Unterschieden zwischen arithmetischem und geometrischem Mittelwert und zu großen arithmetischen Standardabweichungen führen. Die extremen Unterschiede in der Empfindlichkeit beruhen in diesem Fall vermutlich auf einer hohen Toxizität im Gehirn der neonaten Tiere, da bei diesen die Blut-Hirnschranke noch nicht ausgebildet ist und die Herzglykoside Zutritt zum Zentralnervensystem haben. In Tabelle 4-13 sind in Klammern zum Vergleich die Auswertungsergebnisse ohne diese beiden Datenpunkte angegeben.

Der Verabreichungsweg scheint für die Unterschiede keine ausgeprägte Rolle zu spielen. Auswertungen von Studien mit oraler Applikation ergeben ähnliche Resultate wie solche zu parenteralen Untersuchungen. Die Datenzusammenstellung von Goldenthal (1971) beinhaltet überwiegend (71 %) orale LD<sub>50</sub>-Werte und der entsprechende geometrische Mittelwert liegt mit 2,79 geringfügig höher als der aus der Done-Auswertung von parenteralen LD<sub>50</sub>-Werten. Werden die oralen LD<sub>50</sub>-Werte (n=150) aus Goldenthal (1971) getrennt ausgewertet (nicht gezeigt), so ergibt sich ein noch etwas höherer geometrischer Mittelwert von 3,75 gegenüber einem geometrischen Mittelwert von 1,31 für die restlichen

Werte mit parenteraler Verabreichung (n=62). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (Zweistichproben t-Test, zweiseitig,  $p > 0,05$ ), was angesichts der großen Streuung der Einzelwerte nicht verwundert.

Insgesamt ergeben die Auswertungen der LD<sub>50</sub>-Vergleiche, bei hoher Streuung, im Mittel eine höhere Empfindlichkeit neonater Tiere um den Faktor 2 - 3. Hingegen wird zwischen adulten und entwöhnten Tieren kein markanter Unterschied sichtbar. Auffällig ist die generell höhere Streuung der Daten beim Vergleich neonater mit adulten Tieren im Gegensatz zu den Vergleichen mit den Daten entwöhnter Tiere.

Bezüglich der Relevanz dieser Beobachtungen für den Menschen ist die im Vergleich zum Menschen generelle geringere Reife der Nager bei der Geburt von Bedeutung (NRC, 1993). Danach könnte vermutet werden, dass entsprechende Empfindlichkeitsunterschiede bezüglich letaler Effekte beim Menschen in geringerem Umfang auftreten. Dieser Schlussfolgerung stehen allerdings Beobachtungen aus einem Vergiftungsfall mit Parathion in Jamaika aus dem Jahr 1976 entgegen. 79 Personen wurden durch Parathion-haltiges Mehl vergiftet. 19 Personen verstarben, dabei war die Letalität in der Gruppe der Neugeborenen bis 4-jährigen mit 40 % am höchsten (Diggory et al., 1977).

## 4.5 Literatur

- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1994  
Toxicological Profile for DDT, DDE, and DDD (update)  
U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1994
- BK Tox, Beraterkreis Toxikologie des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS) beim Bundesarbeitsministeriums zur Frage der Einstufung von Chlorparaffinen, Stand: 15.02.2002
- Bleyer, A. W., 1977  
Clinical pharmacology of intrathecal methotrexate. II. An improved dosage regimen derived from age-related pharmacokinetics  
Cancer Treatment Report, Vol. **61**, 1977, S. 1419-1425, zitiert nach NRC, 1993
- Brodeur, J., DuBois, K. P., 1963  
Comparison of acute toxicity of anticholinesterase insecticides to weanling and adult male rats  
Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, Vol. **114**, 1963, S. 509-511
- Bruning-Fann, C. S., Kaneene, J. B., 1993  
The effects of nitrate, nitrite and N-nitroso compounds on human health: a review  
Veterinary and Human Toxicology, Vol. **35**, 1993, S. 521-538
- Burkhardt, J. E., Walterspiel, J. N., Schaad, U. B., 1997  
Quinolone arthropathy in animals versus children  
Clinical Infectious Diseases, Vol. **25**, 1997, S. 1196-1204
- Butler, D. R., Kuhn, R. J., Chandler, M. H. H., 1994  
Pharmacokinetics of anti-infective agents in pediatric patients  
Clinical Pharmacokinetics, Vol. **26**, 1994, S. 374-395
- Candura, S. M., Balduini, W., Costa, L. G., 1991  
Interaction of short chain aliphatic alcohols with muscarinic receptor-stimulated phosphoinositide metabolism in cerebral cortex from neonatal and adult rats  
Neurotoxicology, Vol. **12**, 1991, S. 23-3
- Carlson, L., Ho, P., Smith, M., Reisch, J., Weitman, S., 1996  
Pediatric phase I drug tolerance: a review and comparison of recent adult and pediatric phase I trials  
Journal of Pediatric Hematology - Oncology, Vol. **18**, 1996, S. 250-256
- Chapin, R. E., Gray, T. J., Phelps, J. L., Dutton, S. L., 1988  
The effects of mono-(2-ethylhexyl)-phthalate on rat Sertoli cell-enriched primary cultures  
Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. **92**, 1988, S. 467-479
- Christie, D. P., 1980  
The spectrum of radiographic bone changes in children with fluorosis  
Radiology, Vol. **136**, 1980, S. 85-90
- Davis, J. M., Grant, L. D., 1992  
The sensitivity of children to lead  
In: Guzelian, 1992, S. 150-162
- Demers, P., Fraser, D., Goldbloom, R. B., Haworth, J. C., LaRochelle, J., MacLean, R., Murray, T. K., 1968  
Effects of tetracyclines on skeletal growth and dentition. A report by the Nutrition Committee of the Canadian Paediatric Society  
Can. Med. Assoc. J., Vol. **99**, S. 849-854
- Diggory, H.J., Landrigan, P. J., Latimer, K. P., Ellington, A. C., Kimbrough, R. D., Liddle, J. A., Cline, R. E., Smrek, A. L., 1977  
Fatal parathion poisoning caused by contamination of flour for international commerce  
American Journal of Epidemiology, Vol. **106**, 1977, S. 145-153, zitiert nach NRC, 1993

- Done, A. K., 1964  
Developmental pharmacology  
Clinical Pharmacology & Therapeutics, Vol. **5**, 1964, S. 432-479
- Dostal, L. A., Chapin, R. E., Stefanski, S. A., Harris, M. W., Schwetz, B. A., 1988  
Testicular toxicity and reduced Sertoli cell numbers in neonatal rats by di(2-ethylhexyl)phthalate and the recovery of fertility as adults  
Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. **95**, 1988, S. 104-121
- EPA, Environmental Protection Agency, 1986  
Air Quality Criteria for Lead  
Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office, EPA Report EPA-600/8-83-028aF-dF. Research Triangle Park, NC, 1986
- EPA, Environmental Protection Agency, 1990  
Air Quality Criteria for Lead: Supplement to the 1986 Addendum  
Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office, EPA Report EPA-600/8-89-049F, Research Triangle Park, NC
- Eriksson, P., Ahlbom, J., Frederiksson, A., 1992  
Exposure to DDT during a defined period in neonatal life induces permanent changes in brain muscarinic receptors and behavior in adult mice  
Brain Research, Vol. **582**, 1992, S. 277-281
- Estler, C., Böcker, R., 1981  
Age dependency of rolitetracycline hepatic steatosis  
Developmental Pharmacology and Therapeutics, Vol. **3**, 1981, S. 189-196
- Gaines, T. B., Linder, R. E., 1986  
Acute toxicity of pesticides in adult and weanling rats  
Fundamental and Applied Toxicology, Vol. **7**, 1986, S. 299-308
- Ginsberg, G., Hattis, D., Sonawane, B., Russ, A., Banati, P., Kozlak, M., Smolenski, S., Goble, R., 2002  
Evaluation of child/adult pharmacokinetic differences from a database derived from the therapeutic drug literature  
Toxicological Sciences, Vol. **66**, 2002, S. 185-200
- Glaubiger, D. L., von Hoff, D. D., Holcenberg, J. S., Kamen, B., Pratt, C., Ungerleider, R. S., 1982  
The relative tolerance of children and adults to anticancer drugs  
Frontiers of Radiation Therapy and Oncology, Vol. **16**, 1982, S. 42-49
- Goldenthal, E. I., 1971  
A compilation of LD<sub>50</sub> values in newborn and adult animals  
Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. **18**, 1971, S. 185-207
- Guzelian, P. S., Henry, C. J., Olin, S. S., 1992  
Similarities and Differences between Children and Adults: Implications for Risk Assessment  
ILSI Press, Washington, DC, 1992
- Hart, D., Wickramaratne, G., De, S., Banham, P., Chart, I., Gaskell, B., 1985  
Chlorinated paraffin (52% chlorination of intermediate chain length n-paraffins): Investigation into the possible mechanism of haemorrhage in offspring rats  
Report Numer CTL/P/1293. ICI Central Toxicology Laboratory, Alderley Park, Cheshire, UK, 1985, zitiert nach BK Tox, 2002
- Hattis, D., Russ, A., Ginsberg, G., Banati, P., Kozlak, M., Goble, R., 2001  
Newborns, older children, and adults – comparisons of pharmacokinetics and pharmacokinetic variability Human Interindividual variability in parameters related to susceptibility for toxic effects. <http://www.clarku.edu/faculty/dhattis/>, 2001

- Heindel, J. J., Chapin, R. E., 1989  
Inhibition of FSH-stimulated cAMP accumulation by mono(2-ethylhexyl) phthalate in primary rat Sertoli cell cultures  
*Toxicology and Applied Pharmacology*, Vol. **97**, 1989, S. 377-385
- Hodgson, P. E., Rehder, K., Hatch, D. J., 1995  
Comparison of the pharmacodynamics of ketamine in the isolated neonatal and adult porcine airway  
*British Journal of Anaesthesia*, Vol. **75**, 1995, S. 71-79
- Howd, R. A., Rebert, C. S., Dickinson, J., Pryor, G. T., 1983  
A comparison of the rates of development of functional hexane neuropathy in weanling and young adult rats  
*Neurobehavioral Toxicology and Teratology*, Vol. **5**, 1983, S. 63-68
- Kaltreider, N. L., Elder, M. J., Cralley, L. V., Colwell, M. O., 1972  
Health survey of aluminium workers with special reference to fluoride exposure  
*Journal of Occupational Medicine*, Vol. **14**, 1972, S. 531-541
- Kato, M., Onodera, T., 1988  
Morphological investigation of cavity formation in articular cartilage induced by ofloxacin in rats  
*Fundamental and Applied Toxicology*, Vol. **11**, 1988, S. 110-119
- Kavelaars, A., Zijlstra, J., Bakker, J. M., van Rees, E. P., Visser, G. H., Zegers, B. J., Heijnen, C. J., 1995  
Increased dexamethasone sensitivity of neonatal leukocytes: different mechanisms of glucocorticoid inhibition of T cell proliferation in adult and neonatal cells  
*European Journal of Immunology*, Vol. **25**, 1995, S. 1346-1351
- Kelce, W. R., Zirkin, B. R., Ewing, L. L., 1991  
Immature rat Leydig cells are intrinsically less sensitive than adult Leydig cells to ethane dimethanesulfonate  
*Toxicology and Applied Pharmacology*, Vol. **111**, 1991, S. 189-200
- Li, L. H., Jester, W. F., Orth, J. M., 1998  
Effects of relatively low levels of mono-(2-ethylhexyl) phthalate on cocultured Sertoli cells and gonocytes from neonatal rats  
*Toxicology and Applied Pharmacology*, Vol. **153**, 1998, S. 258-265
- Marsoni, S., Ungerleider, R. S., Hurson, S. B., Simon, R. M., Hammershaimb, L. D., 1985  
Tolerance to antineoplastic agents in children and adults  
*Cancer Treatment Reports*, Vol. **69**, 1985, S. 1263-1269
- McLeod, H. L., Relling, M. V., Crom, W. R., Silverstein, K., Groom, S., Rodman, J.-H., Rivera, G. K., Crist, W. M., Evans, W. E., 1992  
Distribution of antineoplastic agents in the very young child  
*British Journal of Cancer*, Vol. **66**, Suppl., 1992, S. 523-529, zitiert nach NRC, 1993
- NRC, National Research Council, 1993  
Pesticides in the Diets of Infants and Children  
National Academy Press, Washington, DC, 1993
- Olson, L. J., Hsia, M. T. S., Kreamer, B. L., Hinsdill, R. D., 1984  
Immunosuppression in weanling and adult Sprague-Dawley rats induced by acute exposure to 3,3',4,4'-tetrachloroazoxybenzene  
*Toxicology*, Vol. **32**, 1984, S. 287-296
- Padilla, S., MacPhail, R., Reiter, L., 1985  
Neurotoxic Potential of Pesticides: Age-related Effects of Pesticides Relevant to Youth in Agriculture  
Neurotoxicology Division, Health Effects Research Laboratory, Research Triangle Park, NC, 1985

- 
- Peterle, A. F., Peterle, T. J., 1971  
The effect of DDT on aggression in laboratory mice  
Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, Vol. **6**, 1971, S. 401-405
- Petri, H., 1991  
Nitrat und Nitrit (einschl. N-Nitroso-Verbindungen)  
In: Aurand, K., Hässelbarth, U., Lange-Asschenfeldt, H., Steuer, W., 1991  
Die Trinkwasserverordnung, 3. neubearbeitete Auflage, Erich Schmidt Verlag Berlin, S. 221-258, 1991
- Pettifor, J. M., Schnitzler, C. M., Ross, F. P., Moodley, G. P., 1989  
Endemic skeletal fluorosis in children: hypocalcemia and the presence of renal resistance to parathyroid hormone  
Bone Miner, Vol. **7**, 1989, S. 275-288
- Ramamoorthy, C., Anderson, G. D., Williams, G. D., Lynn, A. M., 1998  
Pharmacokinetics and side effects of milrinone in infants and children after open heart surgery  
Anesthesia & Analgesia, Vol. **86**, 1998, S. 283-289
- Renwick, A. G., 1998  
Toxicokinetics in infants and children in relation to the ADI and TDI  
Food Additives and Contaminants, Vol. **15**, 1998, S. 17-35
- Renwick, A. G., 1998  
Toxicokinetics in infants and children in relation to the ADI and TDI  
Food Additives and Contaminants, Vol. **15**, 1998, S. 17-35
- Serrone, D. M., Birtley, R. D. N., Weigand, W., Millischer, R., 1987  
Toxicology of chlorinated paraffins  
Food and Chemical Toxicology, Vol. **25**, 1987, S. 553-562
- Sheehan, D. M., Gaylor, D. W., 1990  
Analysis of the adequacy of safety factors  
Teratology, Vol. **41**, 1990, S. 590-591
- Sjöberg, P., Lindqvist, N. G., Plöen, L., 1986  
Age-dependent response of the rat testes to di(2-ethylhexyl)phthalate  
Environmental Health Perspectives, Vol. **65**, 1986, S. 237-242
- Smialowicz, R. J., Riddle, M. M., Rogers, R. R., Rowe, D. G., Luebke, R. W., Fogelson, L. D., Copeland, C. B., 1988  
Immunologic effects of perinatal exposure of rats to dioctyltin dichloride  
Journal of Toxicology and Environmental Health, Vol. **25**, 1988, S. 403-422
- Smialowicz, R. J., Riddle, M. M., Rogers, R. R., Luebke, R. W., Copeland, C. B., 1990  
Immunotoxicity of tributyltin oxide in rats exposed as adults or pre-weanlings  
Toxicology, Vol. **57**, 1990, S. 97-111
- Sobotka, T. J., 1971  
Behavioral effects of low doses of DDT  
Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, Vol. **137**, 1971, S. 952-955
- Stahlmann, R., Chahoud, I., Thiel, R., Klug, S., Förster, C., 1997  
The developmental toxicity of three antimicrobial agents observed only in nonroutine animal studies  
Reproductive Toxicology, Vol. **11**, 1997, S. 1-7
- Stevens, D. L., Uyehara, C. F., Southgate, W. M., Nakamura, K. T., 1992  
Furosemide differentially relaxes airway and vascular smooth muscle in fetal, newborn, and adult guinea pigs  
American Review of Respiratory Diseases, Vol. **146**, 1992, S. 1192-1197

- Sutor, A.H., von Kries, R., Cornelissen, E. A., McNinch, A. W., Andrew, M., 1999  
Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. ISTH Pediatric/Perinatal Subcommittee. International Society on Thrombosis and Haemostasis.  
Thromb. Haemost. Vol. **81**, S. 456-61
- Tatsumi, H., Senda, H., Yatera, S., Takemoto, Y., Yamayoshi, M., Ohnishi, K., 1978  
Toxicological studies on pipemidic acid. V. Effect on diarthrodial joints of experimental animals  
Journal of Toxicological Sciences, Vol. **3**, 1978, S. 357-367
- UBA, Umweltbundesamt, 1996  
Stoffbericht Fluoride  
FoBiG, Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH, i.A. des Umweltbundesamtes, Berlin, F+E Vorhaben 203 40 815, 1996
- von Keutz, E., Christ, W., 1997  
Toxicology and safety pharmacology of quinolones  
in: Kuhlmann, J., Dalhoff, A., Zeiler, H.-J.: Quinolone Antibacterials, Springer Verlag, S. 297-337, 1997
- von Keutz, E., Schlüter, G., 1999  
Preclinical safety evaluation of moxifloxacin, a novel fluoroquinolone  
Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Vol. **43**, 1999, S. 91-100
- Warner, A., 1986  
Drug use in the neonate: interrelationships of pharmacokinetics, toxicity and biochemical maturity  
Clinical Chemistry, Vol. **32**, 1986, S. 721-727
- Wong, K., Klaassen, C., 1980  
Age difference in the susceptibility to cadmium-induced testicular damage in rats  
Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. **55**, 1980, S. 456-466

## **5 Besonderheiten der kindlichen Exposition**

### **5.1 Einleitung**

Gesundheitlich begründete Standards für Umweltmedien bedürfen neben der toxikologischen Beurteilung der Stoffe einer Abschätzung der zu erwartenden Exposition. Da die Expositionsbedingungen vom Umweltmedium und der Zielsetzung der Standardsetzung mitbestimmt werden, kann kein allgemein gültiges Schema entwickelt werden. Es existieren jedoch neben anatomischen und physiologischen Faktoren Besonderheiten der kindlichen Exposition, die bei der Standardsetzung berücksichtigt werden sollten. Nachfolgend werden für die einzelnen Expositionspfade Charakteristika der kindlichen Exposition beschrieben und der Einfluss altersspezifischer Aktivitäts- und Verhaltensmuster auf die Exposition verdeutlicht.

### **5.2 Orale Exposition**

#### **5.2.1 Exposition über die Muttermilch**

Der Säugling nimmt über die Muttermilch unterschiedliche Fremdstoffe auf. Im Vordergrund stehen hierbei Substanzen wie etwa chlororganische Verbindungen, die vornehmlich über die Nahrung aufgenommen werden, sich aufgrund ihrer ausgeprägten Lipophilie und Persistenz im Fettgewebe anreichern und bei der Laktation in die Milch abgegeben werden. Auf der diesjährigen Tagung der Weltgesundheitsversammlung wird Muttermilch als alleiniges Lebensmittel von der Geburt an bis zum Alter von 6 Monaten empfohlen (BgVV, 2001a), wobei bei einem 4 Monate alten Säugling von einer täglichen Aufnahmemenge von durchschnittlich 820 ml Muttermilch ausgegangen wird (BgVV, 1999a).

Seit 1980 sind in der Bundesrepublik Deutschland die mittleren Gehalte an chlororganischen Verbindungen erheblich zurückgegangen. Die von der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes 1999 abgeleiteten

Referenzwerte für  $\beta$ -HCH, HCB, DDT und PCB wurden in Frauenmilchproben aus dem Jahre 1997 in einigen Fällen (ca. 1-5% der Proben) überschritten. Auch die Gehalte an Polychlorierten Dioxinen und Furanen (PCDD/PCDF) sind in den letzten 10 Jahren um 60 % auf einen Gehalt an 12,9 pg I-TEQ/g Fett gesunken. Für einen 4 Monate alten, voll gestillten Säugling berechnen die Autoren daraus eine mittlere tägliche Dioxin-Aufnahme von 57 pg I-TEQ/kg Körpergewicht. Der von der WHO 1998 abgeleitete TDI-Wert von 1-4 pg TEQ/kg Körpergewicht wird demnach für die Dauer des Vollstillens deutlich überschritten (BgVV, 1999a). Ähnliche Daten liegen aus Dänemark vor, wo für Säuglinge eine tägliche Aufnahme an PCB und Dioxinen von 150 pg TEQ/kg Körpergewicht errechnet wurde (Nielsen et al., 2001).

Synthetische Moschusverbindungen (Nitromoschus- und polycyclische Moschusverbindungen), eingesetzt als Duftstoffe in Kosmetika, Wasch- und Körperpflegemitteln sowie UV-Filtersubstanzen, die u.a. in Kosmetika verwendet werden, werden in Frauenmilch in ähnlicher Größenordnung wie Organochlorverbindungen gefunden. Diese lipophilen Substanzen werden offenbar in erster Linie perkutan aufgenommen. Die gesundheitliche Relevanz dieser Verbindungen ist noch nicht abschließend geklärt. Dies gilt auch für die seit Mitte der 80er Jahre in Frauenmilch ansteigenden Konzentrationen an polybromierten Diphenylethern (PBDE), die als Flammschutzmittel in Computern, Elektronikteilen und Textilien eingesetzt werden (BgVV, 1999a, Nielsen et al., 2001).

Obwohl in den letzten Jahren eine Abnahme an persistenten Organochlorverbindungen in der Muttermilch zu verzeichnen ist, ist der Säugling nach wie vor über diese Nahrungsquelle einer Vielzahl von chemischen Verbindungen ausgesetzt, deren gesundheitliche Relevanz bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht abschließend geklärt ist.

## **5.2.2 Exposition über Nahrungsmittel und Getränke**

### **Säuglingsnahrung**

Muttermilchersatzprodukte, die auf Kuhmilcheiweiß oder Sojabohneneiweißisolat basieren, werden entweder als alleiniges Lebensmittel in den ersten 4-6 Lebensmonaten oder neben Beikostprodukten im ganzen ersten Lebensjahr gefüttert. Sowohl für Säuglingsflaschennahrung als auch für Beikostprodukte gelten in der EU strenge gesetzliche Regelungen in Bezug auf die Zusammensetzung, die Verwendung von Zusatzstoffen, die bakteriologischen Anforderungen und Grenzwerte für Rückstände und Schadstoffe. Bei Fertigprodukten ist somit nicht mit einer erhöhten Schadstoffaufnahme zu rechnen. Lediglich bei einer Zubereitung unter Beimischung von Trinkwasser können im Haushalt unerwünschte Verbindungen in die Säuglingsnahrung gelangen (BgVV, 2001b).

### **Trinkwasser**

Säuglinge und Kleinkinder nehmen, bezogen auf das Körpergewicht, etwa fünfmal mehr Wasser auf als Erwachsene (Lawrie, 1998). Trinkwasser kann eine Vielzahl an chemischen Verbindungen wie Fluoride, Kupfer, Nitrat und Pestizide enthalten, wobei eine genaue Abschätzung der Schadstoffaufnahme schwierig ist, da die Konzentrationen der chemischen Substanzen je nach geographischer Lage und Trinkwasserquelle variieren. Auf mögliche Zahnverfärbungen und Skelettveränderungen aufgrund erhöhter Fluoridkonzentrationen sowie auf die Gefahr einer Methämoglobinbildung aufgrund erhöhter Nitratgehalte im Trinkwasser wurde bereits an anderer Stelle eingegangen (Kapitel 4.1.4). Auch Kupfer aus Wasserrohren und Installationen kann zu einer gesundheitlichen Beeinträchtigung des kindlichen Organismus (Childhood Cirrhosis) führen, da dieser, anders als bei Erwachsenen, seine Mechanismen zur Steuerung der Homöostase noch nicht vollständig entwickelt hat (Nielsen et al., 2001).

### **Andere Lebensmittel und Getränke**

Kleinkinder und Kinder haben, bezogen auf das Körpergewicht, einen 2- bis 5-fach höheren Bedarf an Energie, Proteinen und Wasser im Vergleich zu Erwachsenen. Bei den Hauptnahrungsmitteln wie Früchten, Gemüse, Brot, Getreideprodukten, Fleisch, Fisch und Eiern haben sie einen 1,7 bis 2,7-fach höheren Verzehr, Milchprodukte (inkl. Käse, Yoghurt, ohne Milchkonsum), Pudding und Süßigkeiten werden in 5-fach höherer Menge aufgenommen, Soft Drinks je nach Ernährungsgewohnheiten bis zur 16-fachen Menge, jeweils bezogen auf das Körpergewicht (Lawrie, 1998). Der Milchkonsum liegt, einer dänischen Untersuchung zufolge, etwa bei der 9-fachen Menge eines Erwachsenen (National Food Agency, 1996). Die im Vergleich zum Erwachsenen erheblich höhere Aufnahme an Soft Drinks und Fruchtsäften bedingt eine erhöhte Exposition gegenüber Lebensmittelzusatzstoffen, künstlichen Süßstoffen und Farbstoffen.

Während Kuhmilch mit Chlororganika oder Rückständen aus Tierarzneimitteln belastet sein kann, handelt es sich bei Getreide, Früchten und Gemüse in erster Linie um Belastungen mit Pestizidrückständen. Bei einzelnen "kinderspezifischen Früchten", wie z.B. Äpfeln kann die Aufnahme bis zu etwa 20-fach höher sein als bei Erwachsenen (bezogen auf das Körpergewicht). Die Berechnung einer möglichen Exposition eines 4 Monate alten Kindes gegenüber Rückständen auf Äpfeln ergab bei einem Verzehr von 100 g/Tag und bei der Annahme einer Belastung in Höhe der jeweiligen Rückstand-Höchstmengen (MRL; maximum residue level) bei 37 der aufgeführten 55 Pestizide, die einen Codex-MRL für Äpfel haben, eine Überschreitung der ADI-Werte (BgVV 1999b).

Schwermetalle wie z.B. Cadmium können sich in Getreide anreichern. In einer schwedischen Studie (Eklund und Oskarsson, 1999) betrug die höchste tägliche Cadmiumaufnahme aus auf Getreide und Milchprodukten basierenden Nahrungsmitteln bei einem 6 Monate alten Kind 0,44 µg/kg Körpergewicht. Sie lag damit unterhalb des PTWI-Wertes (Provisionally Tolerable Weekly Intake) der WHO von 7 µg/kg Körpergewicht.

Auch wenn sich die Nahrungszusammensetzung bei Kindern je nach Alter unterscheidet, ist sie insgesamt im Vergleich zu Erwachsenen von geringerer Variabilität. Eine limitierte Nahrungszusammensetzung beinhaltet ein potentielles Risiko der Exposition gegenüber bestimmten Umweltschadstoffen, wie etwa die erhöhte Aufnahme an Pestiziden durch Fruchteverzehr (Cohen Hubal et al., 2000).

### **5.2.3 Exposition über nicht diätetische Ingestion**

#### **Vergiftungen**

Kinder erkunden ihre Umgebung, indem sie Objekte in den Mund nehmen (mouthing). Eine mögliche Folge dieser oralen Exploration sind Vergiftungen, wobei etwa zwei Drittel aller Vergiftungen in der BRD Kinder unter 4 Jahren betreffen. Akute Intoxikationen werden durch Haushaltschemikalien, organische Lösemittel, Medikamente, Reizgase sowie giftige Pflanzen und Pilze verursacht. In den Jahren 1994-1996 wurden, um nur ein Beispiel zu nennen, in der BRD jährlich 250-300 Fälle chemisch bedingter Pneumonien durch die orale Aufnahme von gefärbten und parfümierten Lampenölen bekannt. Die Abgabe dieser Produkte mit niedriger Viskosität und Grenzflächenspannung wurde daher in der EU verboten (BgVV, 2000).

#### **Spielzeug**

Eine Exposition gegenüber Schadstoffen kann ebenso über belastetes Spielzeug oder über Schnuller und Sauger erfolgen. Beispiel hierfür ist die Migration von Mercaptobenzothiazol, einem Stoff mit hautsensibilisierender Wirkung und Verdacht auf kanzerogene Effekte, aus Naturkautschuk sowie die Migration von Phthalaten (Stoffe mit reproduktionstoxischer Wirkung) aus Weich-PVC-Spielzeug. In Dänemark und den Niederlanden wurden bei der Untersuchung von Beißringen Phthalatmengen gemessen, die eine deutliche Überschreitung der TDI-Werte (Tolerable Daily Intake) für die entsprechenden Substanzen erwarten ließen. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch in der BRD festgestellt (Nielsen et al., 2001; BgVV, 1997).

### **Boden und Staub**

Die Aufnahme von Bodenmaterial und Staub wird im Wesentlichen durch die Hand-zu-Mund und Objekt-zu-Mund Aktivität verursacht, die im Lebensalter von 1 bis 3 Jahren besonders ausgeprägt ist. Die Aufnahmemengen können von Kind zu Kind erheblich differieren. Eine Studie mit dänischen Kindern im Alter von 2 bis 4 Jahren ergab eine durchschnittliche tägliche Aufnahme an Bodenmaterial und Staub in Höhe von 105 mg (23-362 mg täglich). Im Vergleich dazu wird bei Erwachsenen von einer täglichen Boden- und Staubaufnahme in Höhe von durchschnittlich 25-50 mg ausgegangen (Nielsen et al., 2001). Boden und Staub sind in erster Linie potentielle Aufnahmequellen für Schwermetalle (z.B. Blei) und Pestizide. Stäube von kontaminierten Oberflächen im Innenraum (u.a. Teppiche, Möbel) können höhere Konzentrationen an Pestiziden im Vergleich zum Boden aufweisen, da einige Pestizide (z.B. Chlorpyrifos) durch den Einfluss von Sonnenlicht wesentlich schneller abgebaut werden als im Innenraum (BgVV, 2001c).

### **Pica-Verhalten**

Kinder, die in erhöhtem Maße Dinge oral aufnehmen, die nicht zu den Nahrungsmitteln gehören, müssen gesondert betrachtet werden, da es sich hierbei um eine Verhaltensauffälligkeit handelt. So kann die Aufnahme von Bodenmaterial (Geophagie) bei diesen Kindern stark erhöht sein (Verschlucken von mehreren Gramm Boden pro Tag). Die betroffenen Kinder sind hinsichtlich einer Exposition gegenüber Schadstoffe besonders gefährdet, genaue Untersuchungen hierzu wurden bislang nicht durchgeführt (Faustman et al., 2000).

### **5.3 Inhalative Exposition (Außen- und Innenraumluft)**

Kinder haben im Vergleich zu Erwachsenen, bezogen auf das Körpergewicht, eine höhere Inhalationsrate, sowohl in Ruhe als auch während ihrer aktiven Phase (siehe auch Kap. 3.2.4). Die tägliche Atemrate beträgt im Durchschnitt bei Kindern (Alter < 1 bis 8 Jahre alt) 0,4 - 0,6 m<sup>3</sup> pro kg Körpergewicht im Ver-

gleich zu 0,15 - 0,2 m<sup>3</sup> pro kg Körpergewicht bei Erwachsenen (Nielsen et al., 2001). Allerdings sind diese Daten im Kontext der resultierenden inneren Belastung zu sehen (siehe Kap. 6).

Kinder sind sowohl im Innen- als auch im Außenraum einer Schadstoffexposition über die Atemwege ausgesetzt. Im Innenraum handelt es sich vorwiegend um Tabakrauch, Emissionen aus Baumaterialien und Einrichtungsgegenständen sowie um Pestizide. Eine Studie der U.S. EPA ergab, dass 85% der täglichen Exposition gegenüber luftgetragenen Pestiziden im Innenraum erfolgt (Immerman und Schaum, 1990). Im Außenraum stehen Schadstoffe wie Stickoxide, Ozon und PAK im Vordergrund. In vielbefahrenen Strassen werden Kinder schon aufgrund ihrer Körpergröße stärker als Erwachsene gegenüber Fahrzeugabgasen exponiert.

#### **5.4 Demale Exposition**

Bei Kindern besteht die Gefahr einer erhöhten dermalen Absorption von chemischen Substanzen, da das Verhältnis der Hautoberfläche im Vergleich zum Körpergewicht bei Kindern höher ist als bei Erwachsenen (bei Neugeborenen etwa um Faktor 2) (Cohen Hubal, 2000). Eine erhöhte Hautpermeabilität scheint bei Neugeborenen lediglich in den ersten 3-5 Lebenstagen vorzuliegen (Bearer, 1995, siehe auch Kapitel 3.2.6.3).

Kosmetika wie Pflege- oder Wundcremes werden gegebenenfalls mehrmals am Tag auf relativ große Hautflächen aufgetragen. Unter Okklusivbedingungen, wie sie bei dem Tragen von Windeln vorliegen, und bei vorgeschädigter Haut kann es zu einer erhöhten Absorption der einzelnen Inhaltsstoffe kommen. Babypflegecremes werden schon seit Jahren auf schädliche Inhaltsstoffe hin untersucht. In einem aktuellen Test wurden in zwei Produkten halogenorganische Verbindungen nachgewiesen. Formaldehyd oder synthetische Moschusverbindungen wurden nicht festgestellt (Ökotest, 2001a). Auch Hygieneartikel für Kleinkinder sind nicht unbedingt frei von gesundheitsschädlichen Verbindungen. In Baby-

feuchttüchern wurden als konservierende Verbindungen sowohl Formaldehyd als auch halogenorganische Verbindungen nachgewiesen (Ökotest, 2001b).

Intensiven Hautkontakt haben Kinder auch beim Spielen mit Finger- und Gesichtsfarben. In Fingerfarben (17 untersuchte Produkte) wurden vereinzelt chemische Verbindungen wie Formaldehyd, Phenole sowie Schwermetalle wie Blei festgestellt. In 12 Produkten wurden geringe Konzentrationen an halogenorganischen Verbindungen nachgewiesen (Ökotest, 2000). Intensiver Hautkontakt besteht auch während des Spielens im Freien zu anhaftendem Boden und dessen Inhaltsstoffen.

### **5.5 Aktivitäts- und Aufenthaltsmuster in unterschiedlichen Altersgruppen**

Unterschiedliche Aktivitäts- und Aufenthaltsmuster in den einzelnen Altersgruppen können die Aufnahme von Schadstoffen beeinflussen. Während die Entwicklung der Grob- und Feinmotorik sowie die kognitive und soziale Entwicklung maßgeblich sind für die orale und dermale Exposition, beeinflussen Grobmotorik, Aktivitätslevel und das Atmungsverhalten (Mund- oder Nasenatmung) die inhalative Exposition (Tabelle 5-1).

Die Zuordnung bestimmter Verhaltensweisen zu Altersklassen ist nicht immer sinnvoll, da Kinder in ihrer Entwicklung sehr variabel sind (Früh- und Spätentwickler). Das erste Auftreten bestimmter Verhaltensmuster ist dabei wesentlich einfacher zu bestimmen als das Ende spezifischer Aktivitäten, zumal die Entwicklung neuer Aktivitäten nicht einen völligen Ersatz alter Verhaltensweisen bedingt. Der Einfluss von ethnischen, kulturellen und sozioökonomischen Faktoren auf die Verhaltensmuster in unterschiedlichen Altersklassen ist bislang noch ungenügend untersucht. Die Zuordnung von Verhaltensmustern zu Altersklassen sollte daher nicht zur Entwicklung eines generalisierenden Modells verwendet werden, da sie hinsichtlich der Charakterisierung der kindlichen Ent-

wicklung nur begrenzte Aussagen liefert. Sie kann aber als Leitfaden zur Entwicklung von Expositionsszenarien dienen (U.S. EPA, 2000).

Tabelle 5-1: Charakteristische Verhaltensweisen mit Einfluss auf die orale, dermale und inhalative Aufnahme von Schadstoffen bei Kindern (aus U.S. EPA 2000, modifiziert)

<b>Alters-klasse</b>	<b>Charakteristika mit Einfluss auf die orale und dermale Exposition</b>	<b>Charakteristika mit Einfluss auf die inhalative Exposition</b>
0-2 Monate	Muttermilch und Flaschenfütterung, Hand-zu-Mund-Aktivitäten, schnelles Wachstum	Lange Schlafzeiten
3-5 Monate	Beifütterung von fester Nahrung, Oberflächenkontakte und Objekt-zu-Mund Aktivitäten steigen	Atmung in Bodennähe (Sitzen auf dem Boden, Laufgitter)
6-11 Monate	Steigender Nahrungsmittelkonsum, erhöhte Mobilität (Kriechen), nicht diätetische Ingestion nimmt zu	Entwicklung eigener Staubwolken durch gesteigerte Mobilität
12-23 Monate	Konsum des kompletten Nahrungsmittelspektrums, Muttermilch- und Flaschenfütterung enden, erhöhte Spielaktivität und Neugierde	Aktivitäten wie Laufen, Rennen, Klettern, ausgedehntes Aktionsfeld
2-5 Jahre	Kleidungsstil wechselt, Hand-zu-Mund Aktivität nähert sich Erwachsenenverhalten an	Gesteigerte Außenraumaktivitäten
6-10 Jahre	Abnehmende Hand-zu-Mund und Objekt-zu-Mund Aktivität, abnehmender Objekt-zu-Haut-Kontakt	Aufenthalt in Schulumgebung, Sportaktivitäten
11-15 Jahre	Evtl. Beginn des Rauchens, gesteigerter Nahrungsmittelkonsum	Gesteigerte Unabhängigkeit, evtl. Arbeitsaufnahme außerhalb der elterlichen Wohnung
16-20 Jahre	Gesteigerter Nahrungsmittelkonsum hält an	Führerschein, ausgedehnte Arbeitsaktivitäten

In Expositionsmodellen wird die Umgebung, in der ein Kind sich aufhält, als Mikroumgebung bezeichnet. Hierbei handelt es sich um einen dreidimensionalen Raum mit einer über einen spezifischen Zeitraum relativ homogenen, definierten Schadstoffkonzentration (z.B. elterliche Wohnung, Schule). Aktivitäten werden unterteilt in Makroaktivitäten wie z.B. Essen, Spielen etc. und in Mikroaktivitäten wie z.B. die Hand-zu-Mund Aktivität. Um eine inhalative Exposition

abzuschätzen werden die Expositionen für jede Mikroumgebung und Makroaktivität, die zu einer Änderung der Inhalationsrate führen, getrennt betrachtet. Daten zur Aufenthaltsdauer in den unterschiedlichen Mikroumgebungen und zu den typischen Makroaktivitäten werden für die verschiedenen Altersklassen mittels Umfragen erhoben. Die U.S. EPA hat hierzu eine umfangreiche Datenbasis angelegt (National Exposure Research Laboratory Consolidated Human Activity Database, CHAD). Die Methode der Mikroaktivität erfordert sehr viel detaillierte Informationen. Bei der Abschätzung der dermalen Exposition wird zum Beispiel die Exposition beim Berühren eines bestimmten Gegenstandes unter Einbeziehung von Kontakthäufigkeit und -dauer sowie Oberfläche des Objektes abgeschätzt. Hierzu existieren bislang noch wenige, zumeist mittels Videoaufnahmen erhobene Daten (Cohen Hubal et al., 2000; BgVV, 2001c). In einer in den Niederlanden durchgeführten Studie zum so genannten Mouthing (Hand-zu-Mund, Objekt-zu-Mund) bei Kindern in vier unterschiedlichen Altersgruppen, betrug die tägliche Dauer dieses Verhaltens durchschnittlich 9,3 bis 44 Minuten, und damit am längsten in der Altersgruppe der 6-12 Monate und am kürzesten in der Altersgruppe der 18-36 Monate alten Kinder (Groot et al., 1998).

## **5.6 Möglichkeiten der Expositionsabschätzung**

### **5.6.1 Direkte Expositionsabschätzung**

#### **Externes Expositionsmonitoring**

Direkte Messungen können in externen Umweltmedien vorgenommen werden, wie beispielsweise die Bestimmung von Luftschadstoffen mittels Probenahmepumpen oder Passivsammlern, die von den zu überwachenden Personen getragen werden (Personenmonitoring). Für eine Reihe von chemischen Verbindungen existieren validierte Probenahmeverfahren mit entsprechenden Referenzkonzentrationen. Der Nachteil dieses Verfahrens ist, dass zwar die inhalative Exposition, nicht aber die Exposition über den oralen oder dermalen Pfad berücksichtigt wird. Es wird die aktuelle Konzentration der chemischen Verbindungen

dung in der Luft bestimmt, eine zuverlässige Abschätzung der internen Dosis bietet diese Methode nicht. Techniken zur Bestimmung der dermalen Exposition, wie sie am Arbeitsplatz verwendet werden, eignen sich nicht zur Messung der Exposition bei Kindern. Aufgrund technischer Probleme wird das Personenmonitoring bei Kindern nach wie vor selten durchgeführt (Weaver et al., 1998; Cohen Hubal et al., 2000).

### **Biologisches Monitoring**

Das biologische Monitoring kann entweder über die Bestimmung der internen Dosis, das heißt über die Messung der chemischen Verbindung oder eines Metaboliten im Körper oder über die Bestimmung der biologisch effektiven Dosis und somit über die Messung der chemischen Verbindung oder eines Metaboliten nach Interaktion mit zellulären Makromolekülen des Zielorgans oder Zielgewebes erfolgen. Beispiel für einen Biomarker, der die interne Dosis beschreibt, ist der Blutbleispiegel. Biomarker haben den Vorteil, dass sie sämtliche Expositionspfade berücksichtigen, was bei Substanzen, die sowohl über Luft, als auch über Wasser und Nahrung aufgenommen werden, von besonderer Wichtigkeit ist. Allerdings gibt es bislang nur für eine sehr begrenzte Anzahl von Verbindungen gut validierte Assays. Die biologisch effektive Dosis wird beispielsweise durch die Bestimmung von Carboxyhämoglobin nach Kohlenmonoxidexposition oder durch die Bestimmung von DNA-Addukten nach Aflatoxinexposition ermittelt. Auch in diesem Bereich wurden erst wenige Tests entwickelt, die zum Teil recht zeitaufwendig sind. Die meisten Biomarker beschreiben eine Kurzzeitexposition, die keine Information über vorangegangene Expositionen liefert. Biomarker Assays sind sinnvoll, wenn für die jeweilige chemische Verbindung mehrere Expositionspfade in Betracht kommen, wenn signifikante Mengen dermal oder per Ingestion aufgenommen werden oder die betreffenden Personen aufgrund eingeschränkter physischer oder kognitiver Fähigkeiten nicht in der Lage sind, an einem Umweltmonitoring teilzunehmen. Biomarkerstudien zur Expositionsabschätzung bei Kindern wurden bislang für chemische Verbindungen wie Blei, Arsen, Chrom, Pestizide und Benzol durchgeführt (Weaver et al.,

1998; Cohen Hubal et al., 2000). In Deutschland wurden im Rahmen des „Umwelt-Surveys 1990/92“ umfangreiche Daten zur Belastung mit verschiedenen Spurenelementen, z.B. Arsen, Blei, Cadmium und Quecksilber, erhoben. Die Konzentrationen wurden hierbei in den Körpermedien Blut, Urin und Kopfhair bei rund 700 Kindern im Alter von 6-14 Jahren bestimmt (Krause et al., 1996a; 1996b).

### **5.6.2 Indirekte Expositionsabschätzung**

Bei der indirekten Expositionsabschätzung kommen Modelle zur Anwendung, die verschiedene Expositionsfaktoren wie Schadstoffkonzentration, Kontaktrate, Schadstofftransfer und -aufnahme und Aktivitätsmuster berücksichtigen. Die Schwierigkeit besteht darin, Expositionsfaktoren wie Schadstoffaufnahme und Schadstofftransfer für Kinder zu entwickeln und zu verifizieren. Um das Aktivitätsmuster bei Kindern zu erfassen werden Videoaufnahmen durchgeführt, wobei unterschiedliche Entwicklungsstadien erfasst werden müssen. Den unterschiedlichen Alterstufen werden bestimmte Entwicklungsstadien zugeordnet, was aufgrund der hohen Variabilität zwischen den Kindern mit Unsicherheiten behaftet ist (Cohen Hubal et al., 2000).

## **5.7 Zusammenfassung und Ausblick**

Es wird deutlich, dass die Exposition von Kindern gegenüber Umweltkontaminanten durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst wird, die je nach Alter und Entwicklungsstand des Kindes erheblich variieren können. Von besonderer Wichtigkeit sind hierbei die verschiedenen alters- und entwicklungsbedingten Aktivitäts- und Verhaltensmuster. Die aktuelle Datenlage zur kindlichen Exposition und zu kindlichen Verhaltensmustern ist noch unzureichend, um eine angemessene Bewertung von Mehrpfadexpositionen gegenüber Umweltschadstoffen zu gewährleisten, wie sie für die Standardsetzung in Umweltmedien notwendig ist.

Nachfolgend werden einige Vorschläge für die weitere Forschungsarbeit aufgeführt, wie sie u.a. in einem Workshop der U.S. EPA zur Expositionsabschätzung bei Kindern formuliert wurden.

### **Verbesserung der Datenlage zur Exposition von Kindern gegenüber Schadstoffen (U.S. EPA, 2000)**

- Es fehlen Daten zu Transferraten lipophiler und nicht lipophiler Stoffe von der Muttermilch in den neonatalen Verdauungstrakt unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Entwicklungsstadien. Die aktuellen Modelle berücksichtigen im Wesentlichen lipophile Substanzen. Aufgrund der pH-Differenz zwischen Plasma und Muttermilch wirkt die Muttermilch als Senke für chemische Verbindungen, so dass auch andere Faktoren außer der Lipidlöslichkeit bei der Exposition des Säuglings gegenüber Schadstoffen aus der Muttermilch berücksichtigt werden sollten.
- Es sollten Daten zur Wasser- und Nahrungsmittelaufnahme in den unterschiedlichen Altersgruppen erhoben werden. Der Erfassungszeitraum sollte mehr als 2 Tage betragen und ist auf die einzelnen Altersgruppen abzustimmen, da Art und Zusammensetzung der Nahrung mit steigendem Alter zunehmend variiert.
- Es fehlen Daten zur Exposition in den Altersgruppen der 0-6 Monate alten Kinder, insbesondere zur inhalativen Exposition, und der 6-12 Monate alten Kinder, insbesondere zur nicht diätetischen Ingestion.
- Die Daten zur Bedeutung der Ingestion von Bodenmaterial und Hausstaub sind in allen Altersgruppen unzureichend.
- Es fehlen Daten zur Aufnahme von Arzneimitteln aus der Volksheilkunde oder anderen pflanzlichen Arzneimitteln, da diese u.a. Schwermetalle wie Blei enthalten können.

- Es fehlen Daten zur Exposition von Kindern gegenüber Schadstoffen in unterschiedlichen sozioökonomischen und ethnischen Bevölkerungsgruppen.

### **Methoden der Expositionsabschätzung**

- Bei der direkten Expositionsabschätzung sollten die Methoden des externen Expositionsmonitorings und des Biomonitorings auf die Verwendbarkeit bei Kindern abgestimmt werden. Beim Biomonitoring sind schmerzlose nicht invasive Methoden vorzuziehen, z.B. die Erfassung von Biomarkern in Speichel, Urin, Atemluft oder mittels Haaranalysen. Methoden zur direkten Abschätzung der dermalen und nicht diätetischen Ingestion fehlen noch gänzlich (Weaver et al., 1998).
- Bei der indirekten Expositionsabschätzung sollten sowohl alters- als auch entwicklungspezifische Charakteristika einbezogen werden. Um Expositionsfaktoren wie Kontaktrate und Schadstofftransfer zu verifizieren, müssen neue Methoden des Monitorings kinderspezifischer Exposition und Aktivität entwickelt und validiert werden. Es werden mehr Daten benötigt zu Makro- und Mikroaktivitäten in allen Altersgruppen insbesondere im Hinblick auf die Abschätzung der dermalen Exposition, der nicht diätetischen Ingestion und der Kontamination von Nahrungsmitteln (Cohen Hubal et al., 2000).
- Die Aufteilung in unterschiedliche Altersgruppen ist nicht immer sinnvoll, da die Entwicklung und damit die spezifischen Aktivitätsmuster bei Kindern stark variieren können (Früh- und Spätentwickler). Langfristiges Ziel sollte es daher sein, ein variables Modell zu entwickeln, das die Aufteilung in Altersklassen ersetzt (U.S. EPA, 2000).

## 5.8 Literatur

- Bearer, C. F., 1995  
How Are Children Different from Adults?  
Environmental Health Perspectives, Vol. 103, Suppl. 6, 1995, S. 7-12
- BgVV, Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, 1997  
Weichmacher in Spielzeug für Kleinkinder deutlich minimieren oder alternative Materialien einsetzen. Pressedienst 30/97, Berlin 1997.
- BgVV, Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, 1999a  
Trends der Rückstandsgehalte in Frauenmilch der Bundesrepublik Deutschland - Aufbau der Frauenmilch- und Dioxin-Humandatenbank am BgVV.  
<http://www.bgvv.de/lebensmittel/sauglingsnaehrung.htm>
- BgVV, Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, 1999b  
Pestizid-Rückstände in Babynahrung, Vortrag, gehalten auf dem BgVV Kolloquium "Aspekte der Lebensmittelsicherheit" im Oktober 1999.  
<http://www.bgvv.de/lebensmittel/sauglingsnaehrung.htm>
- BgVV, Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, 2000  
BgVV und ESPED führen Studien zu Vergiftungen mit Lampenölen durch. Pressedienst 09/2000, Berlin 2000.
- BgVV, Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, 2001a  
Arbeit an internationalen Standards für Säuglingsnahrung und an Richtlinien für Nahrungsergänzungsmittel auf gutem Weg. Pressemitteilung 38/2001 vom 4. Dezember 2001  
[http://www.bgvv.de/presse/2001/pr\\_01\\_38.htm](http://www.bgvv.de/presse/2001/pr_01_38.htm)
- BgVV, Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, 2001b  
Säuglingsnahrung. <http://www.bgvv.de/lebensmittel/sauglingsnaehrung.htm>
- BgVV, Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, 2001c  
Exposure of children to substances used as ingredients of Pesticides. Workshop, held under the auspices of the Federal Action Programme "Environment and Health", Berlin, 27-29, September 2001.
- Cohen Hubal, E. A., Sheldon, L. S., Burke, J. M., McCurdy, T. R., Berry, M. R., Rigas, M. L., Zartarian, V. G., Freeman, N. C. G., 2000  
Children's exposure assessment: a review of factors influencing children's exposure, and the data available to characterize and assess that exposure  
Environmental Health Perspectives, Vol. **108**, 2000, S. 475-486
- Eklund, G., Oskarsson, A., 1999  
Exposure of cadmium from infant formulas and weaning foods  
Food Additives and contaminants, Vol. **16**, 1999, S. 509-519, zitiert nach Nielsen et al., 2001
- Faustman, E. M., Silbernagel, S. M., Fenske, R. A., Burbacher, T. M., Ponce, R. A., 2000  
Mechanisms underlying children's susceptibility to environmental Toxicants  
Environmental Health Perspectives, Vol. **108**, Suppl. 1, 2000, S. 13-21
- Goldman, L. R., 1995  
Children - unique and vulnerable. Environmental risks facing children and recommendations for response  
Environmental Health Perspectives, Vol. **103**, Suppl. 6, 1995, S. 13-18
- Groot, M. E., Lekkerkerk, M. C., Steenbekkers, L. P. A., 1998  
Mouthing behavior of young children: an observational study  
Wageningen, The Netherlands: Agricultural University Wageningen, 1998, zitiert nach Cohen Hubal et al., 2000

- Immerman, F. W., Schaum, J. L., 1990  
Nonoccupational pesticides exposure study  
Document No. 600/S3-90/003  
U.S. Environmental Protection Agency, Washington, 1990, zitiert nach Goldman, 1995
- Krause, C.; Babisch, W.; Becker, K.; Bernigau, W.; Helm, D.; Hoffmann, K.; Nöllke, P.; Schulz, C.; Schwabe, R.; Seifert, M.; Thefeld, W., 1996a  
Umwelt-Survey 1990/92 Band Ia: Studienbeschreibung und Human-Biomonitoring: Deskription der Spurenelementgehalte in Blut und Urin der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland  
Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes, WaBoLu-Hefte 1/96, 1992
- Krause, C.; Schulz, C.; Becker, K.; Bernigau, W.; Hoffmann, K.; Nöllke, P.; Schwabe, R.; Seifert, M., 1996b  
Umwelt-Survey 1990/92 Band Ib: Human-Biomonitoring: Deskription der Spurenelementgehalte im Haar der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland  
Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes, WaBoLu-Hefte 2/96, 1992
- Lawrie, C. A., 1998  
Diffeent dietary patterns in the relation to age and the consequences for intake of food chemicals  
Food Additives and Contaminants, Vol. **15**, Suppl., 1998, zitiert nach Nielsen et al., 2001
- National Food Agency, 1996  
Danskernes kostvaner 1995, zitiert nach Nielsen et al., 2001
- Nielsen, E., Thorup, I., Schnipper, A., Hass, U., Meyer, O., Ladefoged, O., Larsen, J. C., Ostergaard, G., Larsen, P. B., 2001  
Children and the unborn child. Exposure and susceptibility to chemical substances - an evaluation  
Danish Environmental Protection Agency, Environmental Project No. 589, Miljøprojekt, 2001
- Ökotest, 2000  
Ratgeber Kleinkinder 1/2000. Fingerfarben.  
<http://www.oekotest.de/cgi/ot/otgs.cgi?suchtext=fingerfarben&doc=10226>
- Ökotest, 2001a  
Ratgeber Kleinkinder 2: Oktober 2001. Babycremes, Pflegecremes.  
<http://www.oekotest.de/cgi/ot/otgs.cgi?suchtext=babycreme&doc=20600>
- Ökotest, 2001b  
Ratgeber Kleinkinder 1: Juni 2001. Babyfeuchttücher.  
<http://www.oekotest.de/cgi/ot/otgs.cgi?suchtext=windeln&doc=19740>
- U.S. EPA, 2000  
Summary Report of the Technical Workshop on Issues Associated with Considering Developmental Changes in Behavior and Anatomy when Assessing Exposure to Children. Risk Assessment Forum. EPA/630/R-00/005, Washington, December 2000.
- Weaver, V. M., Buckley, T. J., Groopman, J. D., 1998  
Approaches to environmental exposure assessment in children  
Environmental Health Perspectives, Vol. **106**, Suppl. 3, 1998, S. 827-832

## **6 Diskussion und Schlussfolgerungen für die Regulation**

### **6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse aus Kapitel 4**

#### **6.1.1 Toxikodynamisch begründete Unterschiede**

Bezüglich der toxikodynamisch begründeten Unterschiede in der Empfindlichkeit wurde mit den in Kapitel 4.1 beschriebenen Beispielen ein Eindruck zu Art und Ausmaß möglicher Unterschiede gegeben. Die Beispiele erheben keinen Anspruch auf Repräsentativität. Auch sind Überlagerungen der toxikodynamischen Ursachen mit toxikokinetischen Einflüssen nicht immer auszuschließen. Allerdings machen die Beispiele folgendes deutlich:

- Entwicklungsvorgänge können Unterschiede bedingen, die den kindlichen Organismus empfindlicher oder weniger empfindlich gegenüber Schadwirkungen von chemischen Stoffen machen (Abbildung 4-1).
- Die Empfindlichkeitsunterschiede können bezüglich der Unterschiede in der effektiven Dosis qualitativer oder quantitativer Natur sein: in vielen Beispielen liegen die beobachteten Unterschiede innerhalb einer Größenordnung, in einigen Fällen machen sie mehr als eine Größenordnung aus. Bei mehreren Beispielen sind die beobachteten Unterschiede jedoch qualitativer Natur. Die Effekte treten hier typischerweise nur im sich entwickelnden Organsystem auf und sind im erwachsenen Organismus nicht zu beobachten.
- Neben den häufig erwähnten Organsystemen mit potentiell hoher Empfindlichkeit des Kindes (Nervensystem, Immunsystem, Reproduktionsorgane) treten bei den Beispielen weitere Organsysteme markant hervor: Blut (unterschiedliche Effekte wie Methämoglobinbildung und Wirkung auf das Gerinnungssystem), Knochen und Zähne.
- Für die Perioden besonderer Empfindlichkeit sind entsprechend keine organübergreifenden Aussagen zu machen. Vielmehr sind für die jeweili-

gen Organe bestimmte Entwicklungsvorgänge als potentielle Ursachen mit jeweils spezifischen Phasen auszumachen. So stellen z.B. für die Wirkung von Substanzen auf die Zähne die Phasen intensiver Zahnschmelzbildung die empfindlichen Perioden dar.

Eine systematische Strategie zur Berücksichtigung toxikodynamisch bedingter Unterschiede in der Standardsetzung müsste diesen Umständen dadurch Rechnung tragen, dass durch geeignete Testsysteme altersspezifische Effekte beobachtbar werden. Diese Strategie wird auch z.B. durch Entwicklung des Testdesigns des „Developmental Neurotoxicity Test“ (DNT) verfolgt (Selevan et al., 2000). Bei der konkreten Stoffbewertung sind zumindest die vorliegenden Toxizitätsstudien bezüglich Hinweisen auf Wirkungen auf bestimmte Organentwicklungsphasen zu prüfen. Dass in absehbarer Zeit die Mehrzahl der entwicklungspezifischen Toxizitätsmechanismen erkannt werden können, ist aber nicht zu erwarten. Z.B. konnte die Wirkung von Chlorparaffinen auf die Blutgerinnung nach postnataler, nicht aber nach pränataler Exposition (Kap. 4.1.4.2) zwar in einer Mehrgenerationenstudie entdeckt werden. Eine Teratogenitätsstudie wäre hier jedoch vermutlich ohne Befund geblieben. Angesichts der geringen Anzahl von Stoffen, für die eine derartige Untersuchungsdichte überhaupt vorliegt, verbleibt für eine Vielzahl von Stoffen ein relativ hohes Maß an Unsicherheit.

### **6.1.2 Toxikokinetische Unterschiede und vergleichende Betrachtung der Ergebnisse aus Kap. 4.2 bis 4.4**

Die Analyse pharmakokinetischer Daten beim Menschen (Kapitel 4.2) belegt eine starke Abhängigkeit der beobachteten toxikokinetischen Unterschiede von der jeweils betrachteten Altersgruppe. Markante Unterschiede zum Erwachsenen werden vor allem für Neugeborene und Säuglinge sichtbar. Diese besitzen im geometrischen Mittel aller ausgewerteten Stoffe eine geringere Clearance und längere Halbwertszeit (Faktor 2 bis 3 für Neugeborene, < Faktor 2 für Säuglinge) als ältere Kinder (ab ca. 6 Monate) und Erwachsene (Tabelle 4-8

und 4-9). Eine geringere Clearance geht mit einer höheren AUC einher und muss daher mit einer höheren inneren Belastung der Kinder gleichgesetzt werden.

Bedeutsam ist auch die Beobachtung einer höheren substanzspezifischen Streuung der Werte bei Neugeborenen und Säuglingen im Vergleich zu älteren Kindern und Erwachsenen. Das 5-Perzentil der für verschiedene Substanzen beobachteten Verhältnisse der Clearance von Neugeborenen zu Erwachsenen beträgt 0,07 (d.h. Clearance mehr als 10fach geringer). Danach wäre der üblicherweise angewendete Faktor 10 für innerartliche Variabilität gerade geeignet, um etwa 90 % der beobachteten Fälle (Substanzen) zu berücksichtigen. Das 95-Perzentil für die Halbwertszeit liegt bei 5,74 (d.h. Halbwertszeit ca. Faktor 6 höher) (Tabelle 4-8; 4-9).

Bei den mittleren Altersgruppen (Kleinkinder und Kinder: Altersspanne 6 Monate bis 12 Jahre) wird hingegen bezogen auf gleiche Dosen in mg/kg eine gering, aber statistisch signifikant höhere Clearance im Vergleich zu Erwachsenen beobachtet. Die Unterschiede betragen im Mittel etwa Faktor 2 (Tabelle 4-8). Damit einhergehend wird eine etwas geringere Halbwertszeit beobachtet. Diese ist allerdings nur geringfügig von der der Erwachsenen verschieden (Tabelle 4-9).

Die relativ zum Erwachsenen bestimmte Clearance und Halbwertszeit verhalten sich entsprechend ihrer Definition gegenläufig (Abbildung 4-3). Allerdings weicht die Halbwertszeit bei den älteren Kindern geringer (nach unten) von der der Erwachsenen ab als die Clearance (nach oben). Dies kann mit dem bei allen Kindern beobachteten, im Vergleich zu Erwachsenen größeren Verteilungsvolumen erklärt werden. Die weitergehende Verteilung im Gewebe verlangsamt die Elimination und erhöht die Halbwertszeit.

Diese Ergebnisse der Auswertung empirischer Daten sind nach dem im Grundlagenkapitel zur Toxikokinetik (Kap. 3.2) Gesagten plausibel: Die renale Clearance und weitere, die Verteilung und Ausscheidung beeinflussende Körperfunktionen, sind unmittelbar nach der Geburt unreif und steigern ihre Kapazität

in den ersten Lebensmonaten erheblich. Die beobachtete hohe Streuung in Abhängigkeit von der untersuchten Substanz ist danach ebenfalls plausibel. Einige, jedoch nicht alle fremdstoffmetabolisierenden Enzyme sind in ihrer Kapazität bei Neugeborenen wesentlich niedriger als bei Erwachsenen. Im gleichen Sinne betreffen altersabhängige Unterschiede z.B. bezüglich des extrazellulären Wasseranteils oder der Proteinbindung manche Substanzen in stärkerem Ausmaß als andere.

Die beobachtete höhere Clearance bei älteren Kindern steht im Einklang mit allometrischen Grundsätzen<sup>3</sup>, wonach der metabolische Grundumsatz pro kg Körpergewicht bei kleinen Organismen größer ist als bei großen. Kinder haben bezogen auf das Körpergewicht ein höheres Atemminutenvolumen, einen höheren Blutaustoß des Herzens, eine stärkere Organdurchblutung und damit einhergehend auch eine höhere Clearance. Wird die Clearance nicht auf das Körpergewicht, sondern auf den metabolischen Grundumsatz bezogen (praktisch kann das durchgeführt werden, in dem der Bezug auf das Körpergewicht in der  $\frac{3}{4}$  ten Potenz erfolgt), zeigen diese Altersgruppen im Mittel die gleiche Clearance wie Erwachsene (Anderson et al., 1997). Dieser Zusammenhang zum Körpergewicht ist in gleicher Weise wie für die größeren Kinder auch für die Neugeborenen und Säuglinge anzunehmen. Bei diesen überdeckt allerdings der stärkere Einfluss der nicht voll ausgebildeten Kapazität zur Fremdstoffmetabolisierung und Elimination die allometrische Abhängigkeit der Clearance von der Körpergröße.

Eine höhere Clearance bei älteren Kindern steht auch in Übereinstimmung mit Beobachtungen aus der pädiatrischen Chemotherapie. Danach tolerieren Kinder im Durchschnitt höhere Dosen an Zytostatika als Erwachsene (Kapitel 4.3). Bezüglich der Auswertung von bei Versuchstieren ermittelten Letaldosen gegenüber einer Vielzahl von Chemikalien wurden Unterschiede zwischen neuge-

---

<sup>3</sup> Allometrie: Abhängigkeit von anatomischen oder physiologischen Parametern von der Körpergröße

borenen und erwachsenen Tieren sichtbar (Kapitel 4.4). Während neugeborene Tiere eine etwas höhere Empfindlichkeit als erwachsene aufweisen (im geometrischen Mittel Faktor 2 - 3), ist bei gerade entwöhnten Tieren kein Unterschied zu erwachsenen Tieren zu beobachten. Gleichzeitig wird wiederum bei den neugeborenen Tieren eine hohe substanzspezifische Streuung sichtbar. Einschränkung muss zu den Auswertungen in Kapitel 4.3 und 4.4 allerdings gesagt werden, dass sie endpunktbezogene Daten erfassen und somit sowohl toxikokinetische als auch toxikodynamische Ursachen von Empfindlichkeitsunterschieden subsumieren. Die Übereinstimmung dieser wirkungsbezogenen Daten mit den Ergebnissen der Auswertung der pharmakokinetischen Daten lassen aber den Schluss zu, dass die im Mittel beobachteten Unterschiede überwiegend auf toxikokinetischen Ursachen basieren.

Renwick (1998) präsentierte in einer Übersicht eine Vielzahl von Daten zur Kinetik von Pharmaka bei Kindern (die teilweise in die Auswertung in Kap. 4.2 eingeflossen sind) und kam zu vergleichbaren Schlüssen. Die Phase der unreifen Elimination von Fremdstoffen erstreckt sich nach Renwick (1998) auf die Säuglingsphase. Ältere Kinder hingegen haben auch nach seiner Analyse häufig eine höhere Clearance als Erwachsene. Vergleichbare Ergebnisse erhielten auch Hattis und Mitarbeiter (Hattis et al. 2001; Ginsberg et al., 2002) aus der Auswertung pädiatrischer pharmakokinetischer Daten (Kap. 4.2).

Aufgrund des direkten (umgekehrt proportionalen) Zusammenhangs der totalen Clearance mit der AUC ist die Clearance unter den ausgewerteten als der wichtigste Parameter anzusehen. Vorschläge zur Berücksichtigung von Unterschieden in der Kinetik bei der Standardsetzung (siehe unten) basieren auf den Beobachtungen zur Clearance.

## **6.2 Abhängigkeit altersbedingter Unterschiede von der Dosishöhe und von der Expositionsdauer**

### **6.2.1 Abhängigkeit altersbedingter Unterschiede von der Dosishöhe**

Die empirischen Auswertungen weisen auf Empfindlichkeitsunterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen, zumindest bezüglich bestimmter Altersgruppen, Zeitfenster bzw. Organsysteme hin. Zur Berücksichtigung der beschriebenen Daten bei der Standardsetzung kommt der Frage nach der Dosisabhängigkeit beobachteter Unterschiede wesentliche Bedeutung zu. Treten prägnante Unterschiede nur bei hohen Dosierungen auf, sind sie evtl. für die üblicherweise vorliegenden Bewertungssituationen niedriger Umweltkonzentrationen nicht relevant. Zur Dosisabhängigkeit altersbedingter Unterschiede liegen allerdings nur wenige Untersuchungen vor.

Tierexperimentelle Untersuchungen zu den Pflanzenschutzmitteln Chlorpyrifos und Deltamethrin und Erkenntnisse daraus zur Dosisabhängigkeit von altersabhängigen Unterschieden in der Empfindlichkeit wurden in Anhang 5 zusammengefasst. Diese Beispiele belegen unterschiedliche Alterseinflüsse in Abhängigkeit vom Verabreichungsschema (einmalige oder wiederholte Verabreichung) und vom Endpunkt (Letalität, Körpergewichtsveränderungen, Verhaltensänderungen). Klare Aussagen zur Abhängigkeit vom Dosisbereich lassen sich daraus nicht gewinnen.

Da nur wenige, nicht repräsentative Daten zur Dosisabhängigkeit altersbedingter Empfindlichkeitsunterschiede vorliegen, werden diese um folgende theoretische Betrachtungen ergänzt.

Im Falle von toxikokinetisch bedingten Unterschieden in der Empfindlichkeit gegenüber Erwachsenen können verschiedene Ursachen vorliegen.

- Evtl. sind die Unterschiede auf ein unreifes fremdstoffmetabolisierendes Enzym und auf eine dadurch bedingte geringere Entgiftungsleistung zurückzuführen. Für den Fall, in dem diese Entgiftungsreaktion im Gesamt-

organismus geschwindigkeitsbestimmend für die Elimination des Schadstoffs ist, wird der Unterschied beobachtbar (z.B. in Form unterschiedlicher Plasmakonzentrationen). Ist der Unterschied quantitativer Natur (geringere Enzymaktivität im Kind) und nicht qualitativ (alternativer Ausscheidungsweg), so besteht die Wahrscheinlichkeit, dass bei hinreichend geringer Exposition die Kapazitätsgrenze des juvenilen Enzyms unterschritten wird und damit die vorhandene Umsetzungsgeschwindigkeit ausreicht, um das angelieferte Substrat zu entgiften. Der Unterschied in der Empfindlichkeit gegenüber Erwachsenen sollte damit mit abnehmender Exposition geringer werden. Allerdings liegen keine Stoffbeispiele vor, in denen dies gezeigt wurde. Das von Sheets (2000) dahingehend interpretierte Beispiel Deltamethrin zeigt eine lineare Beziehung der äußeren Exposition zur Zielgewebeskonzentration, was gegen eine Sättigung der Entgiftung im relevanten Konzentrationsbereich spricht.

- Nach den Ausführungen in Kap. 3 und 4 kommen als weitere mögliche Ursachen für altersbedingte Empfindlichkeitsunterschiede eine höhere Resorption oder auch eine geringere renale Clearance in Betracht. Soweit diese Unterschiede wiederum nicht selbst dosisabhängig sind, wofür bislang keine Hinweise vorliegen, sollten sie zu einer beim Kind höheren Belastung führen, was über den gesamten Dosisbereich von Bedeutung wäre.

Die Auswertung der pharmakokinetischen Daten in Kapitel 4.2 beruht auf Humanen Daten aus klinischen Studien der Phase I. Therapeutische Dosen sind erfahrungsgemäß höher als übliche Umweltkonzentrationen. Jedoch lagen sie mit Dosierungen von (häufig) bis zu einigen mg/kg nicht weit von dem Bereich entfernt, der in konkreten Belastungssituationen auch bei Schadstoffen erwartet werden kann. Insofern sind die in diesen Studien beobachteten Unterschiede in toxikokinetischen Parametern als Indiz zu werten, dass toxikokinetisch bedingte Empfindlichkeitsunterschiede auch bei umweltrelevanten Konzentrationen bedeutsam sein können.

Im Falle toxikodynamisch bedingter Unterschiede ist zu erwarten, dass unterschiedliche Schwellen- oder Effektbereiche für unterschiedliche Altersgruppen vorliegen. Das Auftreten von Wirkungen ist davon abhängig, ob die jeweilige innere kritische Belastungshöhe erreicht wird.

### **6.2.2 Aussagekraft der Ergebnisse für die chronische Exposition**

Die vorliegenden Datenauswertungen zu kinetischen Unterschieden bei Pharmaka beziehen sich auf Verabreichungsschemata mit akuter bis subakuter Exposition. Entsprechende Untersuchungen mit chronischer Exposition liegen nicht vor. Aufgrund der Art der ausgewerteten kinetischen Parameter ist jedoch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf chronische Expositionssituationen anzunehmen. Die Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeitkurve, die Eliminationshalbwertszeit und insbesondere die Gesamt-Clearance charakterisieren das toxikokinetische Verhalten von Stoffen auch bei wiederholter Exposition. Die Gesamt-Clearance, die in der Auswertung in den Vordergrund gestellt wurde, gilt als aussagekräftiger Parameter für die innere Belastung bei chronischer Exposition. Obwohl natürlich wünschenswert ist, die Beobachtungen zu den kinetischen Unterschieden bei Pharmaka auch für chronische Expositionsszenarien zu bestätigen, erscheint es nicht realistisch, derartige Untersuchungen bei Kindern unterschiedlicher Altersgruppen (einschließlich Säuglingen) in ausreichender Zahl zu erhalten. Die Übertragung der erhaltenen Ergebnisse anhand der Clearance auf die chronische Exposition ist in dieser Situation als plausible Vorgehensweise anzusehen.

### **6.3 Schlussfolgerungen für die Standardsetzung**

#### **6.3.1 Die Risikogruppe Kind in Relation zur Variabilität innerhalb der Gesamtbevölkerung**

Betrachtungen zur innerartlichen Variabilität in der menschlichen Bevölkerung verfolgen grundsätzlich zwei methodische Wege, die sich allerdings nicht gegenseitig ausschließen (Price et al., 1999):

- Untersuchung der Unterschiede zwischen Risikogruppen (Kranke, alte Menschen, Kinder) und der gesunden erwachsenen Normalbevölkerung
- Untersuchung der Variabilität innerhalb der Gesamtbevölkerung oder von Teilgruppen daraus.

Dieser Bericht folgt dem ersten Prinzip und untersucht die Empfindlichkeitsunterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen. Das Prinzip ist in Abbildung 6-1 dargestellt.

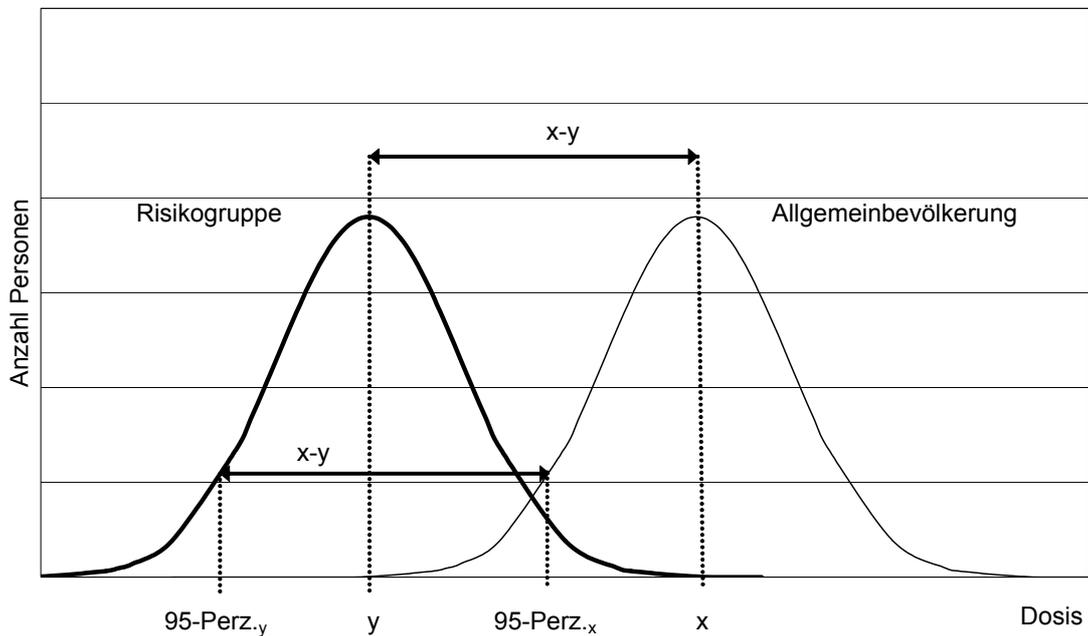


Abbildung 6-1: Prinzipdarstellung der theoretischen Beziehung einer Risikogruppe zur gesunden, erwachsenen Bevölkerung

Bezüglich der toxikokinetischen Unterschiede und übertragen auf die Risikogruppe Neugeborene entspricht die Differenz  $X - Y$  aus Abbildung 6-1 (Mittelwert der Allgemeinbevölkerung - Mittelwert der Risikogruppe) dem im Mittel beobachteten Unterschied in der Clearance dieser Gruppe im Vergleich zu Erwachsenen. Ausgedrückt als Verhältniszerte  $\text{Clearance}_{\text{Neugeborene}}/\text{Clearance}_{\text{Erwachsene}}$  ergab sich aus den Auswertungen in Kap. 4.2 ein Median von 0,51 (Faktor 2).

Für die Einordnung dieser Beobachtungen sind die Unterschiede zwischen Risikogruppe und Normalbevölkerung in Relation zur Variabilität in der Allgemeinbevölkerung von großer Bedeutung (Verknüpfung der methodischen Ansätze 1 und 2, siehe oben).

Zur Variabilität innerhalb der Allgemeinbevölkerung liegen nur wenig aussagekräftige Auswertungen vor. Anhand der Datenpräsentationen von Hattis et al.

(1999a;b) sowie Renwick und Lazarus (1998) kann geschlossen werden, dass die innerartliche Variabilität bezüglich toxikokinetischer und -dynamischer Faktoren in der Gruppe gesunder Erwachsener größer ist als die toxikokinetischen Unterschiede, die zwischen Neugeborenen und Erwachsenen beobachtet wurden. Um die Verbindung zwischen Risikogruppe und Allgemeinbevölkerung anschaulich zu machen, wird nachfolgend für Abbildung 6-2 angenommen, dass der Abstand zwischen dem Mittelwert und dem 95-Perzentil der gesunden erwachsenen Bevölkerung Faktor 7 beträgt.

Abbildung 6-2 gibt diese Verhältnisse unter folgenden Randbedingungen wieder:

- es wird angenommen, dass die unbekannte Variabilität in der Risikogruppe (hier Neugeborene) der Variabilität in der Gruppe der gesunden Erwachsenen entspricht
- beide Verteilungen sind normiert (gleiche Fläche).

Die letztere Bedingung ist notwendig, wenn das regulatorische Ziel darin besteht, ein bestimmtes, zu definierendes **Perzentil der Risikogruppe** einzubeziehen. Dieses Vorgehen wäre unter Umständen dann angemessen, wenn die Risikogruppe „Kind“ nachgewiesenermaßen das empfindlichste Schutzgut in der Gesamtbevölkerung wäre. Dieses Ziel kann dadurch erreicht werden, dass, ausgehend vom gewünschten Perzentilwert der gesunden Erwachsenenengruppe der beobachtete Unterschied zwischen Risiko- und Erwachsenenengruppe ( $x - y$ ) berücksichtigt wird.

Abbildung 6-2 zeigt, dass unter diesen Bedingungen der Unterschied zwischen der Risikogruppe Neugeborene und der Erwachsenenengruppe in Relation zur Variabilität innerhalb der Allgemeinbevölkerung geringer ist, als die Prinzipdarstellung in Abbildung 6-1 suggeriert.

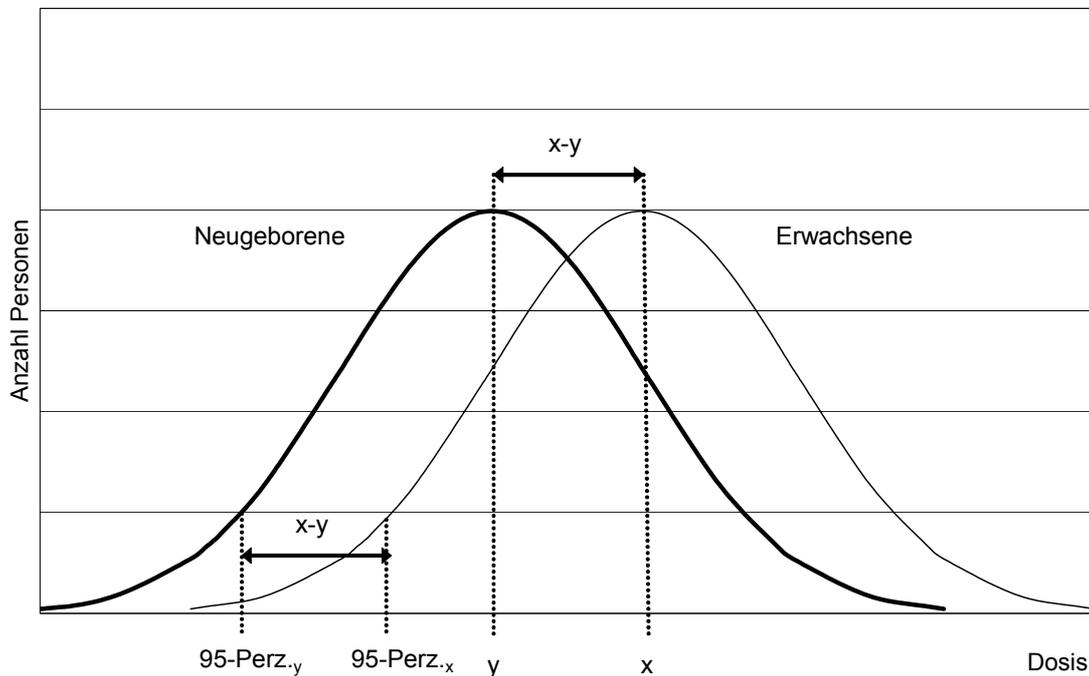


Abbildung 6-2: Beziehung der Risikogruppe Neugeborene zur gesunden, erwachsenen Bevölkerung (Basis: beobachteter Unterschied in der Gesamt-Clearance zwischen Neugeborenen und Erwachsenen, sowie grobe Abschätzung der innerartlichen Variabilität auf Basis von Hattis et al., 1999a)

Besteht hingegen das regulatorische Ziel darin, ein bestimmtes **Perzentil der Gesamtbevölkerung**, also einschließlich der Risikogruppe „Kind“, einzubeziehen, ist ein anderer Umgang mit den erhobenen Daten notwendig. In diesem Fall muss der zahlenmäßige Anteil der Risikogruppe an der Gesamtbevölkerung berücksichtigt werden. Abbildung 6-3 stellt wiederum das Prinzip dar. Aufgrund der im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung geringen Anzahl von Individuen werden Unterschiede zwischen der Risikogruppe Neugeborene und Erwachsenen den zu definierenden Perzentilwert in seiner Lage kaum beeinflussen. Bei Verwendung der tatsächlichen Bevölkerungszahlen für Neugeborene und Erwachsene wären die Verhältnisse graphisch gar nicht mehr darstellbar.

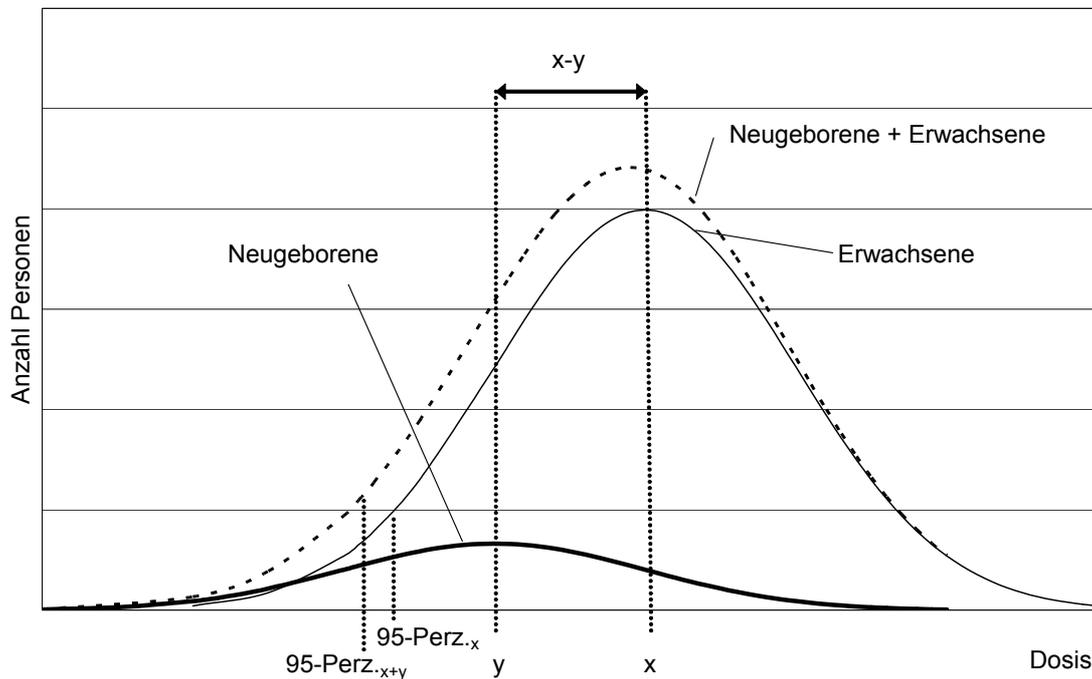


Abbildung 6-3: Beziehung der Risikogruppe Neugeborene zur gesunden, erwachsenen Bevölkerung bei schematischer Berücksichtigung unterschiedlicher Individuenzahlen (Basis: wie Abb. 6-2)

Aus diesen Betrachtungen kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass eine exakte Definition des Schutzziels Voraussetzung für eine adäquate Verwendung der Daten ist.

### 6.3.2 Schutzniveau in Bezug auf die Anzahl der Fälle

Die obigen Betrachtungen und Darstellungen beziehen sich auf innerartliche Variabilitäten (innerhalb der Gruppen und zwischen den Gruppen), die in empirischen Auswertungen im Mittel aller Fälle, d.h. substanzspezifischen Beobachtungen gefunden wurden. Das bedeutet, dass bei 50 % der Substanzen die zu beobachtenden Unterschiede bzw. Variabilitäten größer sind als dargestellt und bei 50 % der Stoffe kleiner.

Im Mittel der Substanzen beträgt der Unterschied zwischen der Gruppe der Neugeborenen und der der gesunden Erwachsenen bezüglich der Clearance

etwa Faktor 2 (Median: 0,51, GM: 0,52). Das 95-Perzentil der Beobachtungen ist hingegen größer als Faktor 10 (95-Perzentil der Clearance-Verhältnisse Neugeborene zu Erwachsene: 0,07). Da bei der Auswertung in Kap. 4.2 die Mittelwerte der jeweiligen Altersgruppen mit dem Mittelwert der Gruppe der gesunden Erwachsenen verglichen wurden, berücksichtigen diese Daten nicht die interindividuellen Unterschiede innerhalb der Gruppen.

Abbildung 6-4 gibt die Verteilung der gegenüber Erwachsenen beobachteten Empfindlichkeitsunterschiede bezüglich der Clearance bei Neugeborenen über die Anzahl der Substanzen wieder (Basis: Auswertung Kap. 4.2). Ebenso weisen auch die Daten von Hattis et al. (1999a;b) sowie Renwick und Lazarus (1998) zur interindividuellen Variabilität bei Erwachsenen eine Verteilung bezüglich der Anzahl der Substanzen auf.

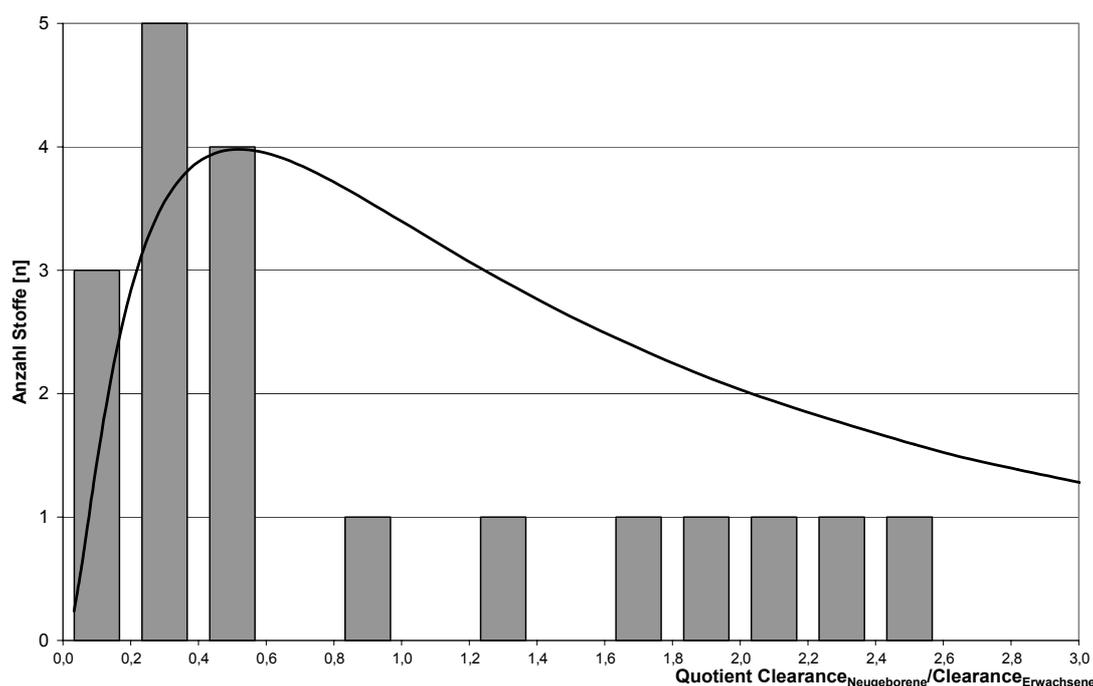


Abbildung 6-4: Beobachtete Häufigkeitsverteilung sowie Dichtefunktion für die Verteilung von toxikokinetischen Unterschieden bezüglich der Gesamt-Clearance bei Neugeborenen (Funktion parametrisch: log-Normalverteilung mit GM=0,52,  $\sigma=0,50$ )

Damit wird eine weitere Variable in die Verteilungen eingeführt. Wir erhalten auf Basis der empirischen Auswertungen eine dreidimensionale Beschreibung der Verteilung der Empfindlichkeitsunterschiede. Die zwei Variablen

- Anzahl der einbezogenen Personen (über das gewählte Perzentil der berücksichtigten Bevölkerung) (Ordinate der Abbildungen 6-1 bis 6-3) sowie
- Anzahl der Stoffe (über das Perzentil der berücksichtigten Stoffe) (Ordinate der Abbildung 6-4)

bedingen die Höhe der Empfindlichkeitsunterschiede (dritte Dimension) in den empirischen Auswertungen.

### **Schlussfolgerung**

Zur Berücksichtigung der innerartlichen Unterschiede auf Basis der genannten empirischen Daten muss definiert werden

- welches Perzentil der Bevölkerung in die Betrachtungen einbezogen wird,
- ob sich dieses Perzentil auf die Gesamtbevölkerung oder auf die Risikogruppe bezieht und
- welche statistische Sicherheit bezüglich der Abweichung des stoffspezifischen Verhaltens vom Mittelwert berücksichtigt wird: Soll die Abschätzung das Substanzverhalten im Mittel adäquat wiedergeben oder ein höheres Perzentil der Fälle und Stoffe einbeziehen?

Diese Festlegungen sind notwendig, um eine quantitative Berücksichtigung der innerartlichen Variabilität zu ermöglichen. Da sie gesellschaftliche Wertungen beinhalten, können sie nur von den für die regulatorischen Entscheidungen Verantwortlichen getroffen werden.

### **6.3.3 Diskussion bestehender Vorschläge zur Regulation**

Wie in Kapitel 2.1 dargestellt, erfolgt im Rahmen der gegenwärtigen regulatorischen Praxis keine differenzierte, quantitative Betrachtung einzelner Risikogruppen. Der häufig angewendete Faktor 10 für innerartliche Variabilität ist in der Höhe nur unzureichend begründet (Renwick, 1993). Nachfolgend wird die gegenwärtige regulatorische Praxis im Kontext der Ergebnisse dieses Berichtes diskutiert.

#### **Toxikodynamik**

Aus den in diesem Bericht beschriebenen Beispielen folgt, dass eine systematische Berücksichtigung toxikodynamischer Unterschiede basierend auf den quantitativen Ergebnissen der Auswertung analog zur Toxikokinetik zurzeit nicht möglich ist. Der von der WHO (1999) vorgeschlagene Teilfaktor 3,2 für toxikodynamische Unterschiede in der Gesamtbevölkerung wurde mit Daten zu Unterschieden bei Erwachsenen begründet (Renwick, 1993, siehe Kap. 2.1). Ein spezieller Faktor für toxikodynamische Empfindlichkeitsunterschiede bei Kindern würde zwar die Konservativität eines Standards erhöhen, seine Höhe wäre allerdings mit den vorliegenden Daten nicht plausibel zu begründen. Eine Aussage zur Anzahl der berücksichtigten Fälle oder zum verbleibenden Risiko, das mit der Wahl eines bestimmten Faktors verbunden ist, ist nicht möglich.

#### **Toxikokinetik**

Bezüglich der Unterschiede in der Toxikokinetik müssen Neugeborene und Säuglinge im Vergleich zu gesunden Erwachsenen als Risikogruppe angesehen werden. Nach der Auswertung pharmakokinetischer Daten in Kap. 4.2 ist der häufig angewendete Faktor 10 für innerartliche Unterschiede insgesamt ausreichend, um für diese Altersgruppe bei ca. 90 % der Datensätze die im Gruppenmittel gegenüber Erwachsenen beobachteten Unterschiede bezüglich der Clearance als wichtigstem Parameter hinreichend zu berücksichtigen.

Hierbei sind bezüglich der Repräsentativität der ausgewerteten Pharmaka für die Grundgesamtheit der Chemikalien Einschränkungen zu machen: Akkumulierende Stoffe ebenso wie Anorganika (z.B. Metallsalze) sind in der Auswertung nicht repräsentiert. Es ist zu erwarten, dass in der Grundgesamtheit der Chemikalien die Verteilung über die Anzahl der Substanzen (Abbildung 6-3) eher breiter wäre.

Der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO, 1999) vorgeschlagene Teilfaktor 4,0 für toxikokinetisch verursachte Empfindlichkeitsunterschiede in der Gesamtbevölkerung erscheint nach den vorliegenden Auswertungen für Neugeborene und Säuglinge nicht ausreichend, wenn ein hohes Perzentil der Stoffe einbezogen werden soll.

Bezüglich toxikokinetischer Unterschiede bei älteren Kindern ergibt die Auswertung der pharmakokinetischen Daten hingegen ein anderes Bild: Im Mittel war bei Kindern ab einem Alter von etwa 1 Jahr die Clearance von Pharmaka nach oraler oder parenteraler Gabe um den Faktor 2 höher als bei Erwachsenen.

#### **Berücksichtigung des höheren Atemminutenvolumens von Kindern - Methodik der Ad-hoc-AG Innenraumlufthygiene**

Die Auswertung auf Basis gleicher (oral oder parenteral) verabreichter körperrgewichtbezogener Dosen (in mg/kg Körpergewicht) ergab, dass ältere Kinder eine höhere Clearance und dementsprechend eine geringere innere Belastung aufweisen als Erwachsene. Im ungünstigen Fall, repräsentiert durch das 95-Perzentil der Beobachtungen, war die Clearance etwa gleich groß wie im Mittel bei Erwachsenen.

Bezüglich des inhalativen Aufnahmepfades ist zu beachten, dass bei Kindern das Atemminutenvolumen und die damit bei gleicher Atemluftkonzentration aufgenommene Schadstoffmenge pro kg Körpergewicht etwa um den Faktor 2 hö-

her ist als bei Erwachsenen<sup>4</sup> (Kap. 3.2.4). Vergleichsdaten zu kinetischen Parametern für Kinder und Erwachsene nach Inhalation liegen nicht vor. Aus der auf das Körpergewicht bezogenen höheren Schadstoffaufnahme lässt sich aber die relative Empfindlichkeit im Vergleich zu Erwachsenen auch für die inhalative Belastung abschätzen (Tabelle 6-1).

Tabelle 6-1: Empfindlichkeitsunterschiede in Abhängigkeit vom Aufnahmeweg und Alter

Vergleichsbasis	Aussage
<b>ältere Kinder</b>	
oral/parenteral: gleiche körpergewichtsbezogene Dosis	im Mittel Faktor 2 weniger empfindlich als Erwachsene
inhalativ: gleiche Luftkonzentration	(abgeschätzt anhand der größeren inhalierten Schadstoffmenge pro kg Körpergewicht) im Mittel gleich empfindlich wie Erwachsene
<b>Neugeborene</b>	
oral/parenteral: gleiche körpergewichtsbezogene Dosis	im Mittel Faktor 2 empfindlicher als Erwachsene
inhalativ: gleiche Luftkonzentration	(abgeschätzt anhand der größeren inhalierten Schadstoffmenge pro kg Körpergewicht) im Mittel Faktor 4 empfindlicher als Erwachsene

<sup>4</sup> Tatsächlich liegt wohl sowohl der bei Kindern höheren Atemrate als auch höheren Clearance entsprechend allometrischer Prinzipien die gleiche Abhängigkeit vom Körpergewicht zu Grunde und zeigt paralleles Verhalten. Durch den Bezug der Dosisangaben auf das Körpergewicht erscheinen physiologische, zeitabhängige Parameter wie Atemminutenvolumen, Blutaussstoß des Herzens oder Clearance beim kleineren Organismus höher als bei Erwachsenen.

Somit ergibt sich für einen Vergleich der inneren Belastung zwischen Kindern und Erwachsenen ein unterschiedliches Ergebnis, je nachdem, ob

- bei inhalativer Exposition gleiche Luftkonzentrationen zu Grunde gelegt werden, oder
- bei oraler oder parenteraler Exposition gleiche körperlgeichtsbezogene Dosen die Basis bilden.

Wenn auf Basis von gleichen körperlgeichtsbezogenen Dosen verglichen wird (oder ein Standard abgeleitet wird), resultiert für das ältere Kind im Vergleich zum Erwachsenen im Mittel eine um den Faktor 2 geringere innere Belastung und für das Neugeborene eine um den Faktor 2 höhere innere Belastung. Auf Basis gleicher Luftkonzentrationen hingegen wird für das ältere Kind im Mittel die gleiche innere Belastung wie für den Erwachsenen abgeschätzt, beim Neugeborenen ist sie dagegen um den Faktor 4 höher als beim Erwachsenen.

Dieser systematische Unterschied zwischen den Expositionspfaden kann vermieden werden, wenn

- für systemische Effekte die Körperdosis unter Berücksichtigung der Atemrate bei Kindern berechnet wird

oder

- bei Verwendung der Luftkonzentration als Bewertungsbasis die höhere Atemrate der Kinder durch einen Faktor 2 berücksichtigt wird.

Die Ad-hoc-AG Innenraumlufthygiene hat in ihrer Ableitungsmethodik für Innenraumluftwerte wegen des höheren Atemminutenvolumens von Kindern einen zusätzlichen Faktor 2 zur Berücksichtigung der dadurch entstehenden Dosisunterschiede vorgesehen (Ad-hoc-AG Innenraumlufthygiene, 1996).

### **6.3.4 Vorschläge zur Umsetzung der Ergebnisse bei der Standardsetzung**

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

Aus der obigen Diskussion resultieren folgende Schlussfolgerungen für die Betrachtung der Risikogruppe Kind:

##### **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 deshalb bezüglich toxikodynamisch begründeter organspezifischer Empfindlichkeitsunterschiede 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.

Eine weitergehende systematisch-quantitative Betrachtung der Risikogruppe Kind auf Basis der vorliegenden Auswertung ist prinzipiell möglich. Eine Substitution des Intraspeziesfaktors erfordert jedoch die analoge quantitative Betrachtung weiterer Aspekte der innerartlichen Variabilität und ihre adäquate Verknüpfung (siehe unten). Unter dieser Voraussetzung können die kinetischen Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen wie folgt beschrieben werden:

- Für toxikologisch begründete Standards zum Schutz der menschlichen Gesundheit, die die Gruppe von Neugeborenen und Säuglingen (etwa bis zum 6. Lebensmonat) einbeziehen, sollten die geringeren Eliminati-

Leistungen der Kinder dieser Altersgruppe berücksichtigt werden. Dies kann anhand von Verteilungsfunktionen auf Basis der Datenauswertungen aus Kapitel 4.2 erfolgen. Abbildung 6-4 stellt die Häufigkeitsverteilung und eine darauf basierte log-normalverteilte Dichtefunktion für die Unterschiede bezüglich der Clearance zwischen Erwachsenen und Neugeborenen dar.

- Für andere Altersgruppen von Kindern ist im Mittel der betrachteten 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 dem Postulat, dass die ausgewerteten Pharmaka ausreichend repräsentativ für die Grundgesamtheit der zu bewertenden Chemikalien sind. Sie sollten deshalb Gegenstand einer regelmäßigen Überprüfung sein. Die Vorschläge zielen auf den Bewertungsfall, in dem weitergehende Kenntnisse zum speziellen Verhalten der Substanz bei Kindern fehlen.

Wie gesagt können diese differenzierten quantitativen Betrachtungen allerdings erst dann in regulatorische Konsequenzen münden, wenn quantitative Betrachtungen auch zu anderen Aspekten innerartlicher Variabilität vorliegen. Um den gegenwärtig verwendeten pauschalen Intraspeziesfaktor durch differenziertere Ansätze ersetzen zu können, ist es erforderlich, die besondere Empfindlichkeit von weiteren Risikogruppen wie Kranke und alte Menschen sowie interindividuelle Unterschiede bei gesunden Erwachsenen einer quantitativen Analyse zu unterziehen. Die Verknüpfung dieser verschiedenen Aspekte innerartlicher Variabilität wird im Folgenden skizziert.

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

Im Rahmen der deterministischen Standardsetzung, d.h. der Ableitung von Punktschätzungen für tolerable Körperdosen, zulässige Luftkonzentrationen oder vergleichbare Werte, werden Kinder üblicherweise zusammen mit anderen Risikogruppen im Rahmen der „Intraspeziesextrapolation“ berücksichtigt. Als weitere Risikogruppen werden genannt:

- kranke Menschen
- Schwangere
- alte Menschen sowie
- sonstige Individuen, die aufgrund der genetischen Disposition (z. B. im Hinblick auf genetische Polymorphismen von fremdstoffmetabolisierenden Enzymen), Ernährung oder anderer Faktoren Empfindlichkeitsunterschiede aufweisen.

Quantitative Betrachtungen zu Empfindlichkeitsunterschieden, wie sie im Rahmen dieses Berichtes für die Risikogruppe Kind durchgeführt wurden, fehlen für diese Risikogruppen weitgehend. Ebenso sind die interindividuellen Unterschiede bei gesunden Erwachsenen unzureichend charakterisiert. Im Rahmen eines Projektes des Umweltbundesamtes stellten Kalberlah und Schneider (1998) Daten zusammen, um eine erste quantitative Einordnung vorzunehmen. Diese Arbeiten werden im Rahmen eines laufenden Forschungsprojektes im Auftrag der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin zu probabilistischen Methoden<sup>5</sup> der Risikobewertung (F1824-1826) weitergeführt. In diesem Projekt wird unter anderem der Ansatz verfolgt, die innerartliche Variabilität bei

---

<sup>5</sup> Probabilistische Verfahren verwenden Verteilungsfunktionen zur Beschreibung einzelner Extrapolationsschritte und verknüpfen diese mit mathematischen Verfahren wie Monte-Carlo-Analyse.

Arbeitnehmern durch Verteilungsfunktionen zu beschreiben. Im Vordergrund steht die Beschreibung von Unterschieden aufgrund des Geschlechts, des Alters (ältere Menschen versus junge Erwachsene), von genetischen Polymorphismen sowie innerhalb der Gruppe gesunder Erwachsener. Bezüglich letzterem sind Zusammenstellungen zu pharmakokinetischen und effektbezogenen Daten hilfreich, die von Renwick und Lazarus (1998) sowie Hattis und Mitarbeitern (1999a;b) durchgeführt wurden.

Für eine differenzierte, quantitative Berücksichtigung der Risikogruppe Kind in ihrem Verhältnis zur Variabilität und Empfindlichkeit der Gesamtbevölkerung ist damit Folgendes erforderlich:

- Es sind Festlegungen bezüglich des Schutzniveaus notwendig (zu schützender Anteil der Bevölkerung/Bevölkerungsgruppe; Aussage zum Schutzniveau bezüglich des Perzentils einzubeziehender Fälle/Stoffe)
- Andere Risikogruppen sowie die innerartliche Variabilität in der Allgemeinbevölkerung müssen in vergleichbarer Weise quantitativ untersucht werden.

Für die Risikogruppe Kind wären zudem Daten hilfreich, die die interindividuelle Variabilität innerhalb der Altersgruppe charakterisieren. Solange solche Daten nicht vorliegen, ist es plausibel anzunehmen, dass diese sich nicht wesentlich von der bei Erwachsenen unterscheidet.

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 auch in Kombination abzuschätzen. Sie sind deswegen zur Verknüpfung der unterschiedlichen Risikogruppen und Einflussfaktoren anhand ihrer Verteilungsfunktionen geeigneter. Auf einen adäquaten 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 bei allen Risikogruppen auf.

Konkrete Daten zur Verknüpfung von Risikogruppen und -faktoren liegen nur wenige vor. Untersuchungen zu Atemwegsreaktionen von asthmatischen Kindern auf inhalative Exposition gegenüber Reizstoffen sind ein singuläres, aber eindruckliches Beispiel. Nach verschiedenen Studien (zusammengefasst in Falke, 2001) reagieren Kinder unterschiedlicher Altersstufen von 1 bis 17 Jahren und Erwachsene in vergleichbarer Weise auf Atemwegsirritantien (Endpunkt Methacholin-Reaktivität), d.h. es ergab sich kein Einfluss des Alters auf die Schwere der Reaktion. Hingegen korrelierte die Schwere der asthmatischen Erkrankung (eingeteilt in die Kategorien leicht, mittel, schwer) bei Kindern und Erwachsenen unabhängig vom Alter mit der Schwere der Reaktion auf die Reizung der Atemwege, Asthmatiker reagierten stärker als gesunde, egal welcher Altersgruppe sie angehörten. Damit agieren in diesem Beispiel die Einflussfaktoren Alter und Vorerkrankung unabhängig. Asthmatische Kinder ab 1 Jahr sind gegenüber diesen Wirkungen nicht stärker gefährdet als asthmatische Erwachsene, während Asthmatiker für diese Wirkungen die Risikogruppe darstellen, weil sie stärker reagieren als Gesunde.

Die unter Kap. 6.3.4.1 gemachten Vorschläge zur Identifizierung toxikodynamisch bedingter Suszeptibilitäten bei Kindern gelten unabhängig von der Methodik zur Berücksichtigung toxikokinetischer Unterschiede.

#### **6.3.4.3 Verknüpfung mit anderen Extrapolationsschritten**

Bei der Verknüpfung der Intraspeziesextrapolation mit anderen Extrapolationsschritten wird in der Regel von der Unabhängigkeit der Einzelschritte ausgegangen. Dies ist jedoch nicht generell gewährleistet (Calabrese und Gilbert, 1993). Z. B. ist bezüglich der Extrapolation auf chronische Expositionszeit und

der Berücksichtigung von Unterschieden zwischen alten Menschen und jungen Erwachsenen eine Überschneidung denkbar.

Bezüglich der Berücksichtigung von Kindern als Risikogruppe wären analoge Überlegungen jedoch nur dann anzustellen, wenn die kritischen Studien, die zur Beurteilung eines Stoffes zu Grunde gelegt werden, die relevanten postnatalen Stadien beinhalten. Eine spezifische Berücksichtigung der Datenlage ist bei der Anwendung eines pauschalen Intraspeziesfaktors jedoch kaum möglich.

## 6.4 Literatur

- Ad-hoc-Arbeitsgruppe aus Mitgliedern der Innenraumlufthygiene-Kommission (IRK) des Umweltbundesamtes und des Ausschusses für Umwelthygiene des AGLMB, 1996  
Richtwerte für die Innenraumluft: Basisschema  
Bundesgesundheitsblatt, Vol. **39**, 1996, S. 422-426
- Anderson, B. J., Holford, N. H., Wollard, G. A., 1997  
Aspects of theophylline clearance in children  
Anaesthesia and Intensive Care, Vol. **25**, 1997, S. 497-501
- Calabrese, E. J., Gilbert, C. E., 1993  
Lack of total independence of uncertainty factors (UFs): Implications for the size of the total uncertainty factor  
Regulatory Toxicology and Pharmacology, Vol. **17**, 1993, S. 44-51
- Falke, E., 2001  
White paper to the NAC/AEGL committee: The relative susceptibility of childhood asthmatics and adult asthmatics to acute exposures to irritant chemicals  
June, 6<sup>th</sup>, 2001, unpublished report
- Ginsberg, G., Hattis, D., Sonawane, B., Russ, A., Banati, P., Kozlak, M., Smolenski, S., Goble, R., 2002  
Evaluation of child/adult pharmacokinetic differences from a database derived from the therapeutic drug literature  
Toxicological Sciences, Vol. **66**, 2002, S. 185-200
- Hattis, D., Banati, P., Goble, R., 1999a  
Distributions of individual susceptibility among humans for toxic effects  
Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. **895**, 1999, S. 286-316
- Hattis, D., Banati, P., Goble, R., Burmaster, D. E., 1999b  
Human interindividual variability in parameters related to health risks  
Risk Analysis, Vol. **19**, 1999, S. 711-726
- Hattis, D., Russ, A., Ginsberg, G., Banati, P., Kozlak, M., Goble, R., 2001  
Newborns, older children, and adults – comparisons of pharmacokinetics and pharmacokinetic variability Human Interindividual variability in parameters related to susceptibility for toxic effects. <http://www.clarku.edu/faculty/dhattis/>, 2001
- Kalberlah, F., Schneider, K., 1998  
Quantifizierung von Extrapolationsfaktoren. Endbericht des Forschungsvorhabens Nr. 116 06 113 des Umweltbundesamtes  
Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund, Fb 796  
Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven, 1998
- Pope, C. N., Liu, J., 1997  
Age-related differences in sensitivity to organophosphorus pesticides  
Environmental Toxicology and Pharmacology, Vol. **4**, 1997, S. 309-314
- Price, P. S., Russell, E. K., Schwab, B., 1999  
Defining the interindividual (intraspecies) uncertainty factor  
Human and Ecological Risk Assessment, Vol. **5**, 1999, S. 1023-1033
- Renwick, A. G., 1993  
Data-derived safety factors for the evaluation of food additives and environmental contaminants  
Food Additives and Contaminants, Vol. **10**, 1993, S. 275-305
- Renwick, A. G., 1998  
Toxicokinetics in infants and children in relation to the ADI and TDI  
Food Additives and Contaminants, Vol. **15**, 1998, S. 17-35

- Renwick, A. G., Lazarus, N. R., 1998  
Human variability and noncancer risk assessment - An analysis of the default uncertainty factor  
Regulatory Toxicology and Pharmacology, Vol. **27**, 1998, S. 3-20
- Selevan, S. G., Kimmel, C. A., Mendola, P., Suppl. 3, 2000  
Identifying critical windows of exposure for children's health  
Environmental Health Perspectives, Vol. **108**, Suppl. 3, 2000, S. 451-456
- Sheets, L. P., 2000  
A consideration of age-dependent differences in susceptibility to organophosphorus and pyrethroid insecticides  
Neurotoxicology, Vol. **21**, 2000, S. 57-63
- Sheets, L. P., Doherty, J. D., Law, M. W., Reiter, L. W., Crofton, K. M., 1994  
Age-dependent differences in the susceptibility of rats to deltamethrin  
Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. **126**, 1994, S. 186-190
- Whitney, K. D., Seidler, F. J., Slotkin, T. A., 1995  
Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: cellular mechanisms  
Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. **134**, 1995, S. 53-62
- WHO, World Health Organization, 1999  
Environmental Health Criteria 210, Principles for the Assessment of Risks to Human Health from Exposure to Chemicals  
IPCS, International Programme on Chemical Safety; World Health Organization, Geneva, 1999
- Zheng, Q., Olivier, K., Won, Y. K., Pope, C. N., 2000  
Comparative cholinergic neurotoxicity of oral chlorpyrifos exposures in preweanling and adult rats  
Toxicological Sciences, Vol. **55**, 2000, S. 124-132

## **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.

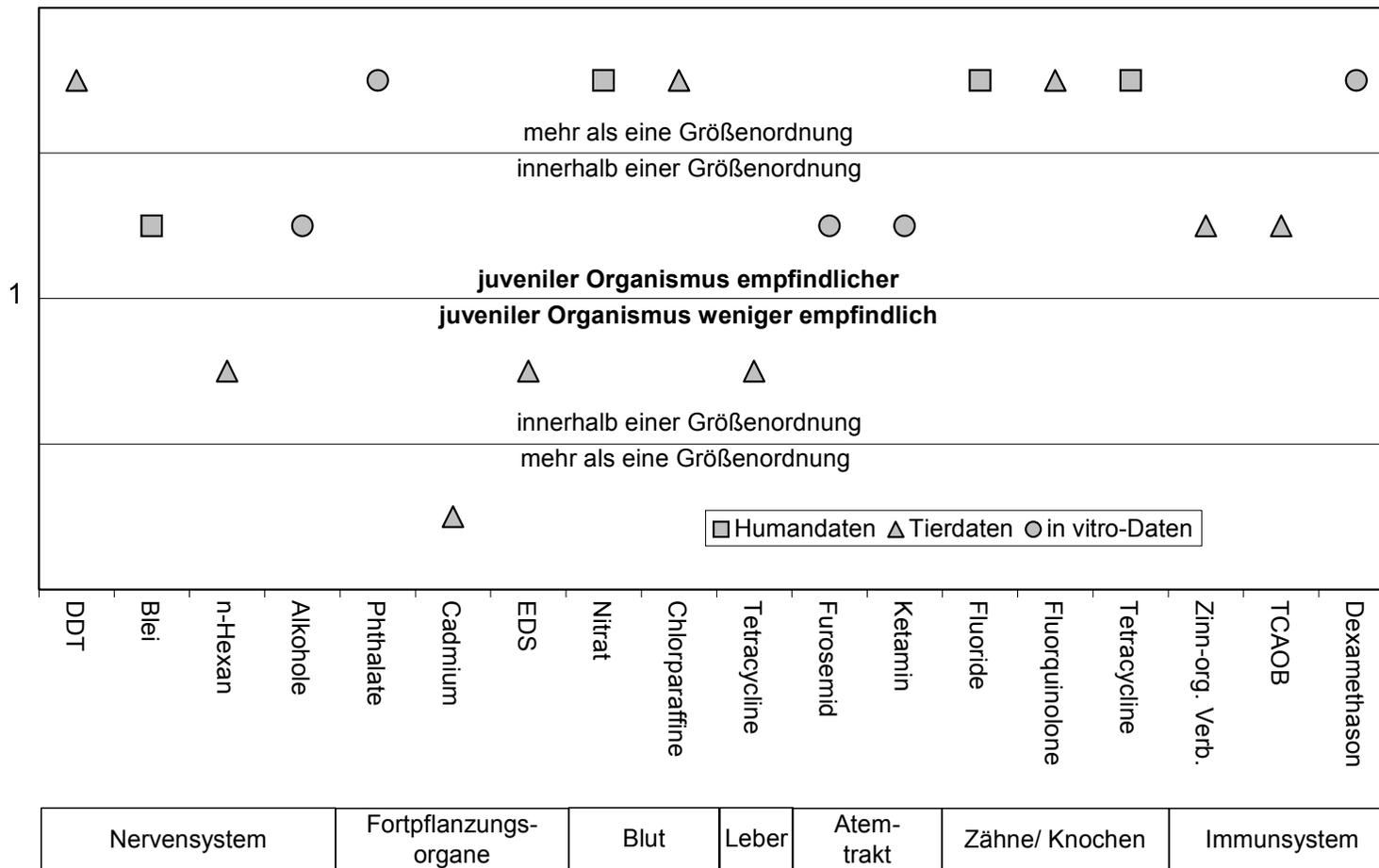


Abbildung 7-1: Beispiele für toxikodynamisch begründete Unterschiede zwischen juvenilen und erwachsenen Organismen: Schadstoffe, Zielorgane und quantitative Einordnung (EDS: Ethandimethansulfonat; TCAOB: 3',4,4'-Tetrachlorazoxybenzol)

### **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.

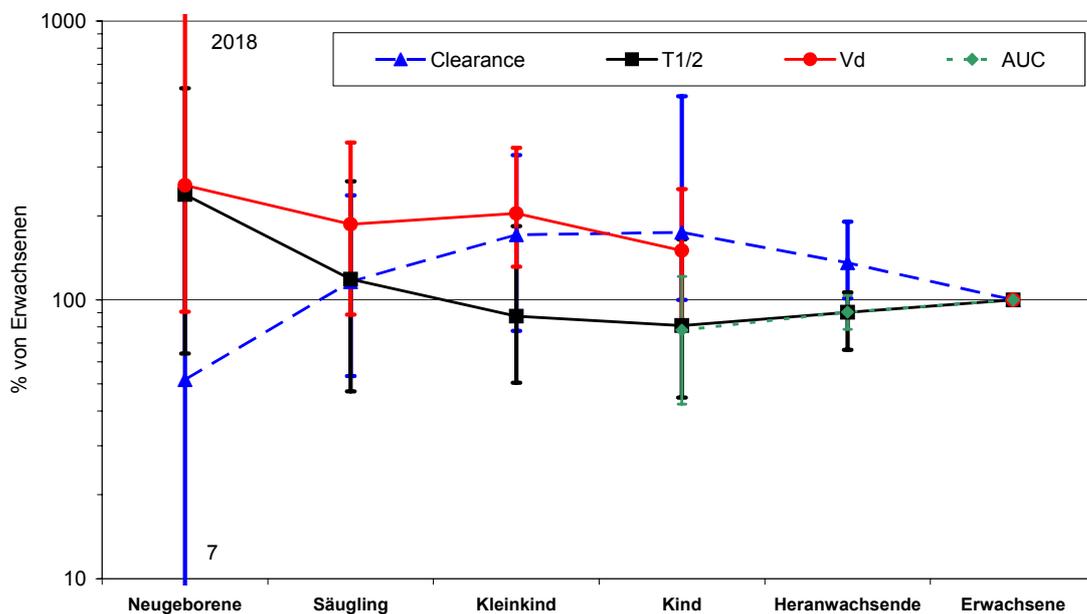


Abbildung 7-2: Geometrische Mittelwerte (sowie 5- und 95-Perzentile) für die Verhältnismerte von kinetischen Parametern bei verschiedenen Altersgruppen im Vergleich zu Erwachsenen

#### **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.

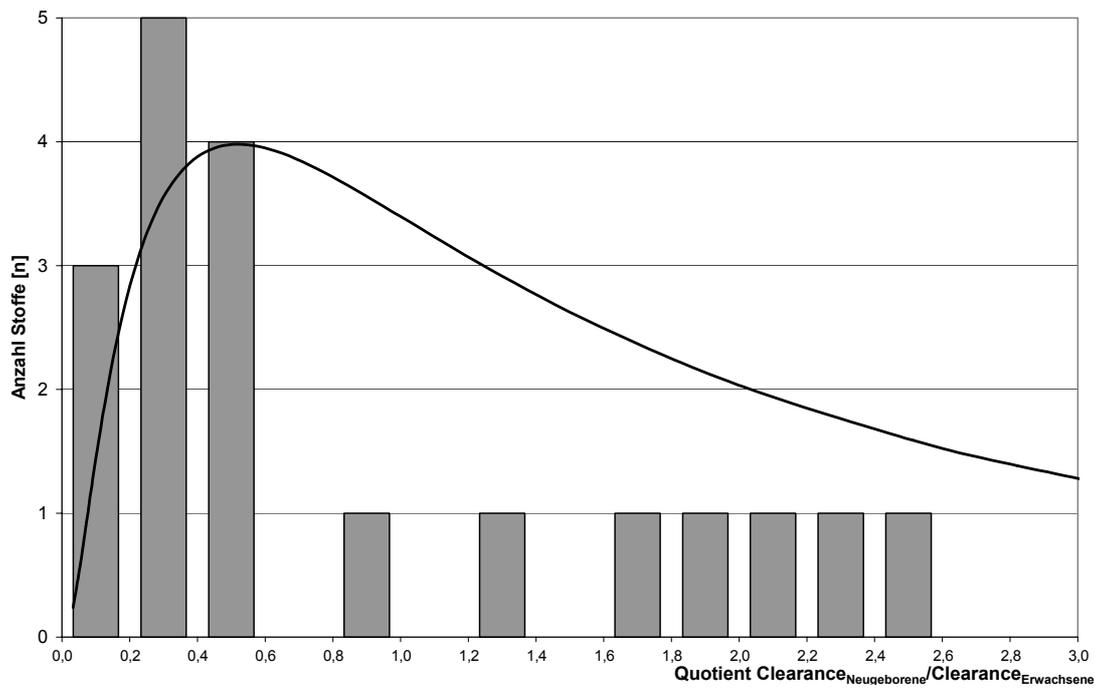


Abbildung 7-3: Beobachtete Häufigkeitsverteilung sowie Dichtefunktion (log-Normalverteilung mit  $GM=0,52$ ,  $\sigma=0,50$ ) für Unterschiede zwischen Neugeborenen und Erwachsenen bezüglich der Gesamt-Clearance

- 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.

## 8 Summary

### 8.1 Background and task of the project

When considering risk groups in standard setting, children are of special importance:

- for scientific reasons: because of a suspected higher susceptibility of children as compared to adults
- for social reasons: because children are in need of protection and because of the responsibility of adults in making decisions affecting the children entrusted to them.

Several activities during the last couple of years were concerned with the question of whether children are especially at risk and how they could be adequately protected against the exposure and the effects of chemicals:

- In Germany, several activities on children's health have taken place within the framework of the action programme "Environment and Health".
- In the USA, the Clinton administration announced a national agenda for the protection of children's health in 1996. In the same year, the („Food Quality Protection Act“, FQPA) was passed which requires an additional margin of safety for children in the assessment of pesticide contaminants in food. Also in the USA, the "Voluntary Children's Chemical Evaluation Program" (VCCEP) was started on EPA's initiative. According to this initiative, the data base for 23 selected substances shall be enhanced by voluntary industrial activities. Additionally, it will be evaluated to what extent these chemicals pose a threat to the health of children.
- The European Commission has made children's health and chemical effects a key issue for the coming years. The report entitled „Children's Health and Environment: A review of evidence", recently published by

the WHO European Centre for Environment and Health and the European Environment Agency (EEA), has to be seen in this context.

Currently, diverse organizations use so-called intraspecies factors for consideration of interindividual differences in susceptibility, when deriving a standard for substances with non-cancer endpoints. These factors are justified, among other things, with a possible higher susceptibility of children compared to adults. Quantitative statements on susceptibility differences in children or other population groups do not form the basis of the intraspecies factors chosen (often factor 10, in the case of the World Health Organization (WHO) divided into sub-actors of 3.2 each for toxicokinetic and toxicodynamic differences). Within the framework of standard setting, specific factors or procedures for children are usually not applied. Solely the “Ad-hoc Working Group Indoor Air Hygiene” (Ad-hoc Arbeitsgruppe Innenraumlufthygiene) uses a separate factor of 2 in the derivation of indoor air guideline values, in order to allow for the higher minute volume of children compared to adults. Individual substance-specific data on a higher susceptibility of children are, however, considered case-by-case in the derivation of limit and guidance values, e.g. in the German ordinance for drinking-water.

This project pursues the question, to what extent children do indeed show differences in susceptibility compared to adults and what the possible causes for these differences might be. By evaluating different data (pharmacokinetic parameters, effect data) for numerous xenobiotics, we try to quantify differences observed and to gain statistically secured results. On the basis of these results, proposals for the consideration of children as a risk group in standard setting will be formulated.

## **8.2 Toxicodynamically-based susceptibility differences**

In principle, the stages of intensive organ development are believed to be especially susceptible to disturbance. Chemical influences during childhood and their mechanistic fundamentals are, however, still inadequately studied for many or-

gans. For example, the immune system is often reported as being especially susceptible. This special susceptibility, however, was mostly proven in studies with prenatal exposure while there are only a few investigations using postnatal exposure.

Developmental processes are basically similar in experimental animals and humans. In principle, animal experiments are therefore suitable to study injuries during early life stages with relevance for humans. Species differences need to be considered, however, when interpreting these data: for example, the rodent brain is less mature at birth than the human one and neuronal cell division is taking place in rodents after birth, but not so in humans. Specific mechanisms of actions can therefore take place in different periods in different species.

Disturbances of developmental processes are often irreversible because lesions, once introduced while organ development is ongoing, cannot be corrected at a later time. They can thus lead to enduring changes still present in adult animals. In some cases, the effect is bound to an exposure during particular periods. For example, DDT-induced disturbances of synaptogenesis in 10 day old rats result in neurological changes persisting into adult life. Developmental neurotoxic effects are known to occur in humans due to, among others, lead exposure. The immaturity of the organs, however, can in certain cases lead to a lower susceptibility of the child's organism as well. Thus, administration of cadmium led to testes atrophy and infertility in adult rats but not in 4 day old animals.

Target organs and endpoints, for which a higher susceptibility of young animals and children, respectively, has been determined on the basis of developmental processes are the nervous system, the immune system, the reproductive organs, but also the respiratory tract, teeth and bones, blood coagulation and the oxygen transport capacity of the blood (methemoglobinemia). Examples showing susceptibility differences due to age-dependent toxicodynamic differences were taken from the published literature and described. The selection of these examples does not claim to be representative. Similarly, the distribution of these

examples in relation to either a higher or a lower susceptibility of the immature organism compared to adults should not be regarded as being representative. Both human as well as data from experimental animals were considered. The following figure summarizes the examples described and classes them according to the relative toxicodynamic susceptibility into the following categories (Figure 7-4):

- juvenile organism more susceptible (dose differences of more than one order of magnitude or qualitative difference)
- juvenile organism more susceptible (dose differences within one order of magnitude)
- juvenile organism less susceptible (dose differences within one order of magnitude)
- juvenile organism less susceptible (dose difference of more than one order of magnitude or qualitative difference)

Qualitative difference in this context means that comparable effects are not observed in the adult (or, correspondingly, in the juvenile) organism. One example is the occurrence of dental fluorosis in children. Changes in dental enamel caused by excessive fluoride exposure are only observed in stages of dental growth.

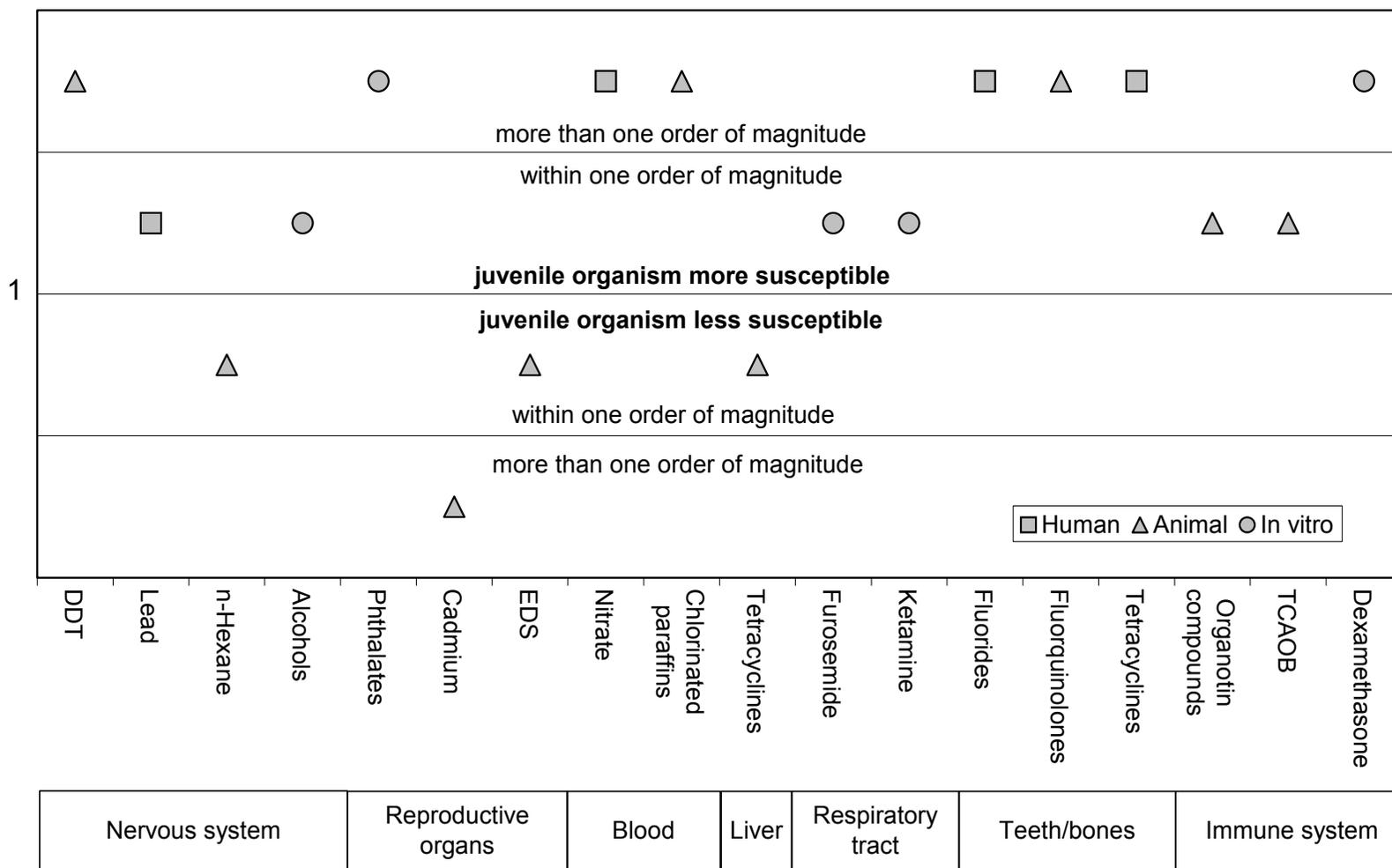


Figure 8-1: Examples for toxicodynamically-based differences between juvenile and adult organisms: chemicals, target organs and quantitative classification (EDS: Ethanedimethanesulfonate; TCAOB: 3',4,4'-Tetrachloroazoxybenzene)

### **8.3 Toxicokinetically-based susceptibility differences**

Children differ from adults in a number of characteristics which have an influence on the toxicokinetics of chemicals. Thus, inhalative (water-soluble substances) or oral (heavy metal compounds) absorption can be higher in children while dermal absorption is already similar to that of adults a few days after birth. If large parts of the body are exposed, however, the intake per kg body weight can be higher compared to adults because the surface area is larger on a body weight basis. The blood-brain-barrier is not fully developed after birth and renders the brain of children more susceptible to neurotoxicants.

In relation to a lot of water-soluble substances, children of all age groups show a higher volume of distribution on a body weight basis. This is caused by an increased proportion of extracellular water and/or reduced protein binding compared to adults.

In addition, several enzymatic systems are not fully developed at birth and only mature during the child's development (e.g. different cytochrome P450 enzymes, UDP glucuronosyl transferase). Depending on the substance considered, this can either lead to increased or decreased toxicity compared to adults. Maturation of these enzymatic systems is taking place in the first year of life in particular.

Biliary and renal clearance do not reach the functional capacity of the adult organism until one or several months after birth, respectively.

Table 8-1: Factors which might lead to differences in the toxicokinetics of xenobiotica between children and adults

Parameter	Level compared to adults	Time needed to adapt to adult level
Oral absorption	Higher (metals)	Several years
Dermal absorption	Higher or equal	Few postnatal days
Inhalative absorption	Higher or equal (few data)	?
Relative volume of distribution (per kg body weight)	Higher	Several years
Blood-brain-barrier	Immature	6 months
Xenobiotic metabolism	Partly lower activity (depending on the enzyme)	6 months to 2 years (depending on the enzyme)
Biliary excretion	Lower	1 month
Renal excretion	Lower	6 months to 1 year

Studies on drugs produced valuable data which facilitate the assessment of age-dependent influences on the kinetics of xenobiotica. Pharmacokinetic studies on 91 substances with data on children of different ages and adults were evaluated and results for several kinetic parameters (elimination half-life  $t_{1/2}$ , area under the plasma-concentration-versus-time curve AUC, relative volume of distribution  $V_d$  and total clearance  $CL_{tot}$ ) compared between age groups. This comparison leads to the following conclusions (Figure 8-2):

- The relative volume of distribution is higher in all age groups of children compared to adults (no data for adolescents).
- Compared to adults, the elimination half-life is higher in neonates and infants but declines with increasing age and is slightly lower in toddlers and children before it reaches adult levels.
- As can be expected, the clearance shows the reverse trend: it is substantially lower in neonates and is highest in toddlers and children. It then declines to the adult level.

- There are only limited data for the AUC. These, however, point to a slightly lower internal load in older children and adolescents compared adults.
- Variability of the ratios between substances is considerably higher for neonates than in any other age group.
- Based on the data for total clearance of the substances considered here, this analysis shows that the body burden is higher in neonates by a factor of approximately 2 (geometric mean). In more than 5 % of the cases (i.e., substances), the clearance was lower by one order of magnitude.

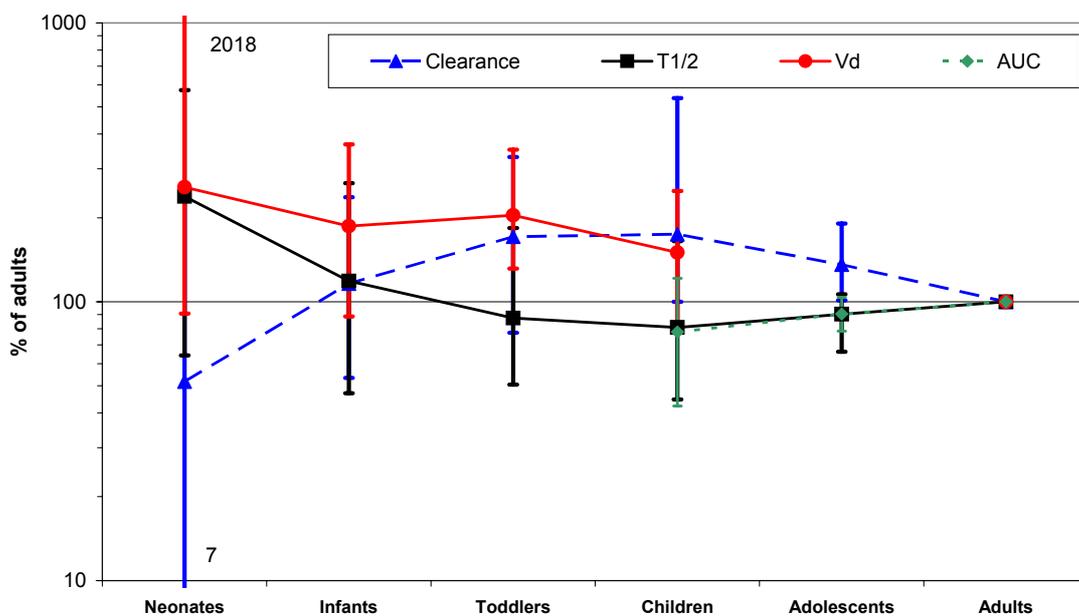


Figure 8-2: Geometric means (and 5- and 95-percentiles) for the ratios of kinetic parameters in different age groups compared to adults

#### 8.4 Additional data analyses

The paediatric use of cytostatic agents in tumour therapy provides further data suitable for a comparison between age groups. For a total of 57 of these agents, MTDs (maximum tolerable dose) for children and adults were compiled

in several publications. In paediatrics, MTDs are usually expressed in relation to body surface area which leads to arithmetic and geometric means of the MTD ratio children to adults of 1.25 and 1.16, respectively. On a body weight basis, tolerable doses are approximately 2-fold higher indicating a lower susceptibility of (older) children compared to adults. This difference can be explained by the higher clearance on a body weight basis (see above) and might be additionally influenced by a lower toxicodynamic susceptibility of children towards these antineoplastic agents.

From animal experiments, LD<sub>50</sub> values are available which were determined for large numbers of substances in animals of different ages. The analysis of these data from several publications shows that neonate and adult rodents differ in their susceptibility by a factor of 2 (geometric mean, lower LD<sub>50</sub> values and thus a higher susceptibility were observed in neonates). The comparison of weanling with adult animals, however, does not show any difference. In the comparison with adult values, the substance-dependent variance is much more pronounced in neonates than in weanling animals.

### **8.5 Differences in susceptibility in relation to carcinogenic effects**

Within the framework of this project, carcinogenic effects were not considered in detail. Previous research, e.g. animal experiments with vinyl chloride and nitrosamines or epidemiological studies on the effects of radioactivity, has indicated that the high proliferation rate in growing tissues might support the carcinogenic activity of genotoxic substances. This could pose children at a higher risk than adults when exposed to genotoxic carcinogens in diverse target organs, even when exposure is assumed to be equal.

### **8.6 Particularities of child exposure**

The possibility and frequency of infant exposure show several particularities. In this context, the various age- and development-dependent activity and behav-

our patterns are of prime importance. Thus, hand-to-mouth activity is especially marked in the first two years of life. Additional particularities refer to an often intensive dermal exposure due to playing behaviour, differences in food composition (breast milk, baby food) and handling child-specific objects (toys etc.).

## **8.7 Proposals for the consideration of susceptibility differences between children and adults in standard setting**

### **8.7.1 Children as a risk group in current regulatory practice**

#### **1. Consideration of differences in toxicodynamics**

A systematic, data-based consideration of differences in organ susceptibility is hardly possible. An extrapolation factor for toxicodynamic differences would have to be applied for all age groups of children. It would increase the conservative nature of a standard and thus the level of protection. A plausible level cannot be derived on the basis of existing data because the observed differences were partly small, partly in excess of one order of magnitude and partly qualitative, i.e. comparable effects were not seen at all in adults. Such a factor would thus be similar to an additional factor for an inadequate data base, e.g. due to lacking studies on reproductive toxicity (corresponding approximately to the “modifying factor” used by US EPA).

Therefore, efforts in relation to toxicodynamically-based differences in organ susceptibility should be put into the following:

- critically check existing studies for indications of a toxicodynamically-based higher susceptibility of children within the context of any risk assessment for a specific chemical,
- if necessary, demand experimental studies which encompass the relevant developmental stages,
- develop and use test systems appropriate in detecting specific developmental failures (e.g. DNT, “Developmental Neurotoxicity Test”).

## 2. Consideration of differences in toxicokinetics

- The analyses have shown that an intraspecies factor of 10, as generally applied, seems to adequately consider toxicokinetic differences for the most susceptible age group of neonates at a large percentile of cases (i.e. substances). Because an analogous analysis does not exist for other risk groups within the general population, it cannot be judged to what extent these other groups are represented in this factor.
- In relation to inhalation exposure, the higher minute volume of children per kg body weight compared to adults should be considered. Otherwise, treatment of inhalation would systematically diverge from other exposure routes. The higher minute volume can either be taken into account by calculating the absorbed dose or by using an additional factor of 2.

### 8.7.2 Integration into a quantitative, statistical treatment of intraspecies variability

A data-based treatment of intraspecies variability within the framework of standard setting, which does not use a general intraspecies factor, requires:

- analogous quantitative analyses for other risk groups and aspects of intraspecies variability

as well as in relation to the quantitative consideration of children as a risk group:

- set definitions in relation to regulatory goals:

Which percentile of the population (general population or special risk group) is considered in relation to intraspecies variability?

Which percentile of substances (in relation to the deviation from the average substance) should be considered?

Based on empirical data, intraspecies differences in susceptibility can be estimated as points of a three-dimensional matrix, in which the difference in dose

between the susceptible group and average individuals is determined by the percentile of subjects and substances considered.

As part of this sophisticated analysis of intraspecies variability, children as a risk group can then be described in the following way:

- For toxicologically-based standards for the protection of human health, which encompass neonates and infants, the lower clearance of these age groups should be considered. In order to do this, the distribution function developed on the basis of pharmacokinetic data can be used. Figure 8-3 shows the frequency distribution and the resulting log-normal density function for the differences in the clearance of adults and neonates. Such distribution functions can be used in the framework of probabilistic risk assessments.
- For other age groups of children, a higher toxicokinetic susceptibility compared to adults has not been observed based on the average of observations (i.e. substances). When standards are derived for instances excluding an exposure of neonates and infants, a special consideration of susceptibility differences in kinetic aspects can be neglected.

These statements are based on current knowledge and the assumption that the drugs evaluated here are sufficiently representative of the total of chemicals to be assessed. In this respect, the data base should be subject to regular review. The proposals are aimed at an assessment in which detailed information on the effects of the respective substance in children is not available.

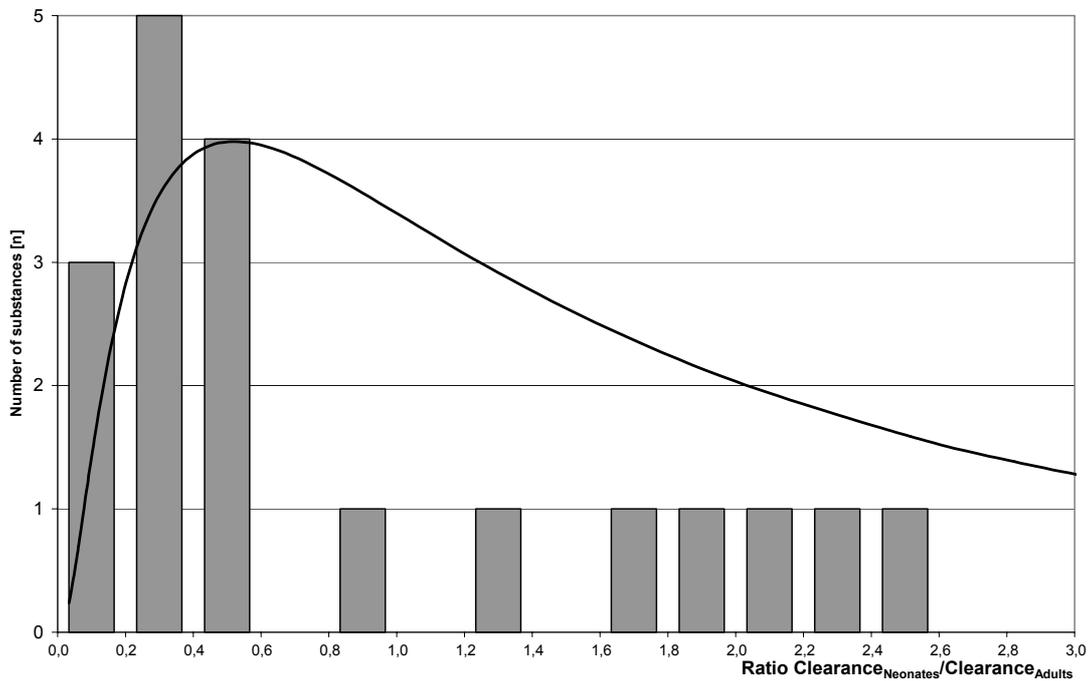


Figure 8-3: Observed frequency distribution and density function (log-normal distribution with geometric mean=0,52,  $\sigma=0,50$ ) for differences between neonates and adults in relation to total clearance

- Multiplicative combination of cautious point estimates for the individual groups and influences can potentially lead to very conservative summary statements if they represent upper percentiles of the underlying distributions. Probabilistic procedures can realistically consider the probabilities of certain characteristics to occur. They are therefore the most appropriate tools for combining the different risk groups and influences within the human population with their distribution functions. However, attention should be paid to an appropriate algorithm for integration. This results from the description of the individual characteristics. Not all groups are allowed to be combined with each other: children cannot simultaneously be old or pregnant. On the other hand, genetic polymorphisms and diseases can obviously occur in children as well.

- The proposals for the identification of toxicodynamically-based susceptibilities in children are independent of the ways in which toxicokinetic differences are considered.

## Anhang 1 - Definitionen von Altersgruppen

Altersgruppe	BgVV, 2002	Butler et al., 1994	Hattis et al., 2001	dieser Be- richt
Frühgeborene	(< 36 w)	-	1 - 7 d	-
Neugeborene	1 - 28 d	1 - 30 d	1 - 7 d (neonate) 7 d - 2 m (newborn)	1-7 d
Säuglinge	29 d - 1a	1 m - 2 a	2 - 6 m	8 d - 6 m
Kleinkinder	1 - 6 a		6 m - 2 a	6 m - 2 a
Kinder	6 - 14 a	2 - 13 a	2 - 12 a	2 - 12 a
Heranwachsende	14 - 18 a	13 - 17	12 - 18 a	12 - 18 a
Erwachsene	> 18 a	> 18 a	> 18 a	> 18 a

d: Tag; w: Woche; m: Monat; a: Jahr; - : nicht betrachtet

BgVV/UBA, Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, 2002  
Bericht über den Workshop "Exposure of children to substances used as ingredients of Pesticides", vom 27.-29. September 2001, Berlin, im Auftrag des Umweltbundesamtes (FKZ 201 61 218/01)

Butler, D. R., Kuhn, R. J., Chandler, M. H. H., 1994  
Pharmacokinetics of anti-infective agents in pediatric patients  
Clinical Pharmacokinetics, Vol. **26**, 1994, S. 374-395

Hattis, D., Russ, A., Ginsberg, G., Banati, P., Kozlak, M., Goble, R., 2001  
Newborns, older children, and adults – comparisons of pharmacokinetics and pharmacokinetic variability Human Interindividual variability in parameters related to susceptibility for toxic effects. <http://www.clarku.edu/faculty/dhattis/>, 2001

## Anhang 2 - Körpergewicht, Größe und Körperoberfläche in Abhängigkeit vom Alter

Nach Renwick (1998)

Alter (Jahre)	Körpergewicht (kg)	Körpergröße (cm)	Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )
0	3,4	50,4	0,207
0,25	5,7	60,0	0,293
0,5	7,4	65,8	0,350
0,75	8,9	70,6	0,398
1	9,9	74,7	0,434
1,5	11,3	81,4	0,489
2	12,4	87,1	0,534
3	14,5	96,0	0,613
4	16,5	103,3	0,682
5	19,1	110,5	0,763
6	21,5	116,8	0,835
8	26,8	129,0	0,985
10	32,3	139,5	1,129
12	39,0	150,7	1,293
Erwachsene			
Männer	72,1	175,3	1,874
Frauen	60,3	167,6	1,681

Renwick, A. G., 1998

Toxicokinetics in infants and children in relation to the ADI and TDI  
Food Additives and Contaminants, Vol. 15, 1998, S. 17-35

### Anhang 3 - Phase I-Toxikokinetikstudien

Quelle	Pfad	Substanz	Parameter	Einheit
Alderman et al., 1998	vermutl. oral	Desmethylsertralin	AUC pro mg Substanz und kg KG	(pg h) /ml (mg kg)
Alderman et al., 1998	vermutl. oral	Desmethylsertralin	Halbwertszeit	h
Alderman et al., 1998	vermutl. oral	Sertralin	AUC pro mg Substanz und kg KG	(pg h) /ml (mg kg)
Alderman et al., 1998	vermutl. oral	Sertralin	AUC pro mg Substanz und kg KG	(pg h) /ml (mg kg)
Alderman et al., 1998	vermutl. oral	Sertralin	Halbwertszeit	h
Anderson et al., 1997	n.a.	Theophyllin	Clearance	ml/h kg
Anderson et al., 1997	n.a.	Theophyllin	Verteilungsvolumen	l/kg
Anderson et al., 1999	n.a.	Coffein	Clearance	l/h kg
Butler et al., 1994	n.a.	Aminoglykoside	Verteilungsvolumen	l/kg
Butler et al., 1994	i.v.	Amphotericin B	Clearance	ml/min kg
Butler et al., 1994	i.v.	Amphotericin B	Verteilungsvolumen	l/kg
Butler et al., 1994	i.v.	Fluconazol	Halbwertszeit	h
Butler et al., 1994	i.v.	Fluconazol	Verteilungsvolumen	l/kg
Butler et al., 1994	n.a.	Ganciclovir	Clearance	l/h kg
de Graaf et al., 1995	i.v.	Vincristin	Clearance	ml/min kg
de Graaf et al., 1995	i.v.	Vincristin	Halbwertszeit	min
D'Incalci et al., 1982	i.v.	VP16-213	Halbwertszeit	h
Dorne et al., 2001	oral	Coffein	Clearance	ml/min kg
Dorne et al., 2001	i.v.	Coffein	Clearance	ml/min kg
Dorne et al., 2001	oral	Theophyllin	Clearance	ml/min kg
Dorne et al., 2001	i.v.	Theophyllin	Clearance	ml/min kg
Frenkel et al., 2000	oral	Ganciclovir	AUC pro mg Substanz und kg KG	(µg h)/ml (mg kg)
Frenkel et al., 2000	oral	Ganciclovir	AUC pro mg Substanz und kg KG	(µg h)/ml (mg kg)
Gaedicke et al., 1996	i.v.	Tropisetron	AUC pro mg Substanz und kg KG	(pg h)/ml (mg kg)
Gaedicke et al., 1996	oral	Tropisetron	AUC pro mg Substanz und kg KG	(pg h)/ml (mg kg)
Gaedicke et al., 1996	i.v.	Tropisetron	Clearance	l/h kg
Gaedicke et al., 1996	oral	Tropisetron	Clearance	l/h kg
Gaedicke et al., 1996	i.v.	Tropisetron	Halbwertszeit	h
Gaedicke et al., 1996	oral	Tropisetron	Halbwertszeit	h
Garnett, 1997	oral	Lamotrigin, in Verbin- dung mit Enzyminduk- toren	Clearance	ml/min kg
Garnett, 1997	oral	Lamotrigin, in Verbin- dung mit Enzym- induktoren	Halbwertszeit	h
Garnett, 1997	oral	Lamotrigin, in Verbin- dung mit Enzym- inhibitoren	Clearance	ml/min kg

Garnett, 1997	oral	Lamotrigin, in Verbindung mit Enzym-inhibitoren	Halbwertszeit	h
Gibbs et al., 1997	oral	Busulfan	Clearance	ml/min kg
Gibbs et al., 1997	oral	Busulfan	Halbwertszeit	min
Guzelian et al., 1992	oral	Acetaminophen	Halbwertszeit	h
Guzelian et al., 1992	vermutl. oral	Retrovir	Clearance	ml/min kg
Guzelian et al., 1992	i.v. und oral	Retrovir	Clearance	ml/min kg
Guzelian et al., 1992	vermutl. oral	Retrovir	Halbwertszeit	h
Guzelian et al., 1992	i.v. und oral	Retrovir	Halbwertszeit	h
Guzelian et al., 1992	i.v. und oral	Retrovir	Verteilungsvolumen	l/kg
Kearns und Reed, 1989	n.a.	Cefotaxim	Clearance	l/h kg
Kearns und Reed, 1989	n.a.	Cefotaxim	Halbwertszeit	h
Kearns und Reed, 1989	n.a.	Cefotaxim	Verteilungsvolumen	l/kg
Kearns und Reed, 1989	n.a.	Cefoxitin	Clearance	l/h kg
Kearns und Reed, 1989	n.a.	Cefoxitin	Halbwertszeit	h
Kearns und Reed, 1989	n.a.	Cefoxitin	Verteilungsvolumen	l/kg
Kearns und Reed, 1989	n.a.	Ceftriaxon	Clearance	l/h kg
Kearns und Reed, 1989	n.a.	Ceftriaxon	Halbwertszeit	h
Kearns und Reed, 1989	n.a.	Ceftriaxon	Verteilungsvolumen	l/kg
Kearns und Reed, 1989	n.a.	Cefuroxim	Clearance	l/h kg
Kearns und Reed, 1989	n.a.	Cefuroxim	Halbwertszeit	h
Kearns und Reed, 1989	n.a.	Cefuroxim	Verteilungsvolumen	l/kg
Kearns und Reed, 1989	n.a.	Digoxin	Verteilungsvolumen	l/kg
Kearns und Reed, 1989	n.a.	Trimethoprin	Clearance	l/h kg
Kearns und Reed, 1989	n.a.	Trimethoprin	Halbwertszeit	h
Knorr et al., 2000	oral	Montelukast	AUC pro mg Substanz und kg KG	(ng h)/ml (mg kg)
Knorr et al., 2000	oral	Montelukast	AUC pro mg Substanz und kg KG	(ng h)/ml (mg kg)
Knorr et al., 2000	oral	Montelukast	AUC pro mg Substanz und kg KG	(ng h)/ml (mg kg)
Knorr et al., 2000	oral	Montelukast	Halbwertszeit	h
Knorr et al., 2000	oral	Montelukast	Halbwertszeit	h
McConville et al., 2000	oral	Quetiapin-Fumarat	Halbwertszeit	h
Morselli et al., 1980	i.m.	Amikacin	Halbwertszeit	h
Morselli et al., 1980	i.m.	Amikacin	Verteilungsvolumen	l/kg
Morselli et al., 1980	n.a.	Amoxycillin	Halbwertszeit	h
Morselli et al., 1980	n.a.	Ampicillin	Halbwertszeit	h
Morselli et al., 1980	n.a.	Ampicillin	Verteilungsvolumen	l/kg
Morselli et al., 1980	n.a.	Benzylpenicillin	Halbwertszeit	h
Morselli et al., 1980	n.a.	Bupivacain	Halbwertszeit	h
Morselli et al., 1980	oral	Carbamazepin	Halbwertszeit	h
Morselli et al., 1980	oral	Carbamazepin	Verteilungsvolumen	l/kg
Morselli et al., 1980	n.a.	Carbenicillin	Halbwertszeit	h

Morselli et al., 1980	n.a.	Carbenicillin	Verteilungsvolumen	l/kg
Morselli et al., 1980	vermutl. oral	Cephalexin	Halbwertszeit	h
Morselli et al., 1980	vermutl. i.m.	Cephaloridin	Halbwertszeit	h
Morselli et al., 1980	vermutl. i.m.	Cephalothin	Halbwertszeit	h
Morselli et al., 1980	vermutl. i.m.	Cephalothin	Verteilungsvolumen	l/kg
Morselli et al., 1980	oral/i.m.	Diazepam	Verteilungsvolumen	l/kg
Morselli et al., 1980	vermutl. oral	Digoxin	Halbwertszeit	h
Morselli et al., 1980	oral	Erythromycin	Halbwertszeit	h
Morselli et al., 1980	n.a.	Etidocain	Halbwertszeit	h
Morselli et al., 1980	n.a.	Furosemid	Clearance	ml/h kg
Morselli et al., 1980	n.a.	Furosemid	Verteilungsvolumen	l/kg
Morselli et al., 1980	i.m.	Gentamycin	Halbwertszeit	h
Morselli et al., 1980	i.m.	Gentamycin	Verteilungsvolumen	l/kg
Morselli et al., 1980	n.a.	Indomethacin	Halbwertszeit	h
Morselli et al., 1980	i.m.	Kanamycin	Halbwertszeit	h
Morselli et al., 1980	i.m.	Kanamycin	Verteilungsvolumen	l/kg
Morselli et al., 1980	n.a.	Lidocain	Verteilungsvolumen	l/kg
Morselli et al., 1980	n.a.	Mepivacain	Verteilungsvolumen	l/kg
Morselli et al., 1980	n.a.	Methicillin	Halbwertszeit	h
Morselli et al., 1980	n.a.	Nafcillin	Halbwertszeit	h
Morselli et al., 1980	n.a.	Nafcillin	Verteilungsvolumen	l/kg
Morselli et al., 1980	oral	Rifampicin	Halbwertszeit	h
Morselli et al., 1980	oral	Theophyllin	Halbwertszeit	h
Morselli et al., 1980	oral	Valproat	Verteilungsvolumen	l/kg
NRC, 1993	n.a.	Aminophyllin	Halbwertszeit	h
NRC, 1993	n.a.	Amylobarbiton	Halbwertszeit	h
NRC, 1993	n.a.	Carbamazepin	Halbwertszeit	h
NRC, 1993	n.a.	Coffein	Halbwertszeit	h
NRC, 1993	n.a.	Diazepam	Halbwertszeit	h
NRC, 1993	n.a.	Lidocain	Halbwertszeit	h
NRC, 1993	n.a.	Mepiridin	Halbwertszeit	h
NRC, 1993	n.a.	Mepivacain	Halbwertszeit	h
NRC, 1993	n.a.	Morphin	Halbwertszeit	h
NRC, 1993	n.a.	Nortriptylin	Halbwertszeit	h
NRC, 1993	n.a.	Phenobarbiton	Halbwertszeit	h
NRC, 1993	n.a.	Phenytoin	Halbwertszeit	h
NRC, 1993	n.a.	Propoxyphen	Halbwertszeit	h
NRC, 1993	n.a.	Tolbutamid	Halbwertszeit	h
Ramamoorthy et al., 1998	vermutl. i.v.	Milrinon	Clearance	ml/min kg
Ramamoorthy et al., 1998	vermutl. i.v.	Milrinon	Halbwertszeit	h
Ramamoorthy et al., 1998	vermutl. i.v.	Milrinon	Verteilungsvolumen	l/kg

Reed, 1998	i.v.	Clavulansäure	Clearance	ml/min kg
Reed, 1998	i.v.	Clavulansäure	Halbwertszeit	h
Reed, 1998	i.v.	Clavulansäure	Verteilungsvolumen	l/kg
Reed, 1998	i.v.	Ticarcillin	Clearance	ml/min kg
Reed, 1998	i.v.	Ticarcillin	Halbwertszeit	h
Reed, 1998	i.v.	Ticarcillin	Verteilungsvolumen	l/kg
Renwick, 1998	n.a.	Alfentanil	Clearance	ml/min kg
Renwick, 1998	n.a.	Alfentanil	Clearance	ml/min kg
Renwick, 1998	n.a.	Atracurium	Clearance	ml/min kg
Renwick, 1998	n.a.	Aztreonam	Clearance	ml/min kg
Renwick, 1998	n.a.	Buprenorphin	Clearance	l/h kg
Renwick, 1998	n.a.	Busulfan	Clearance	ml/min kg
Renwick, 1998	n.a.	Ceftriaxon	Clearance	l/h kg
Renwick, 1998	n.a.	Chlorpheniramin	Clearance	ml/min kg
Renwick, 1998	n.a.	Chlorpromazin	Clearance	l/h kg
Renwick, 1998	n.a.	Ciprofloxacin	Halbwertszeit	h
Renwick, 1998	n.a.	Desacetylcefotaxim	Halbwertszeit	h
Renwick, 1998	n.a.	Dexamethason	Clearance	ml/min kg
Renwick, 1998	n.a.	Digoxin	Clearance	l/h kg
Renwick, 1998	n.a.	Fluconazol	Clearance	ml/min kg
Renwick, 1998	n.a.	Ganciclovir	Clearance	ml/min kg
Renwick, 1998	n.a.	Gentamycin	Halbwertszeit	h
Renwick, 1998	n.a.	Hydroxyzin	Clearance	l/h kg
Renwick, 1998	n.a.	Methotrexat	Clearance	l/h kg
Renwick, 1998	n.a.	Morphin	Clearance	ml/min kg
Renwick, 1998	n.a.	Pipecuronium	Clearance	ml/min kg
Renwick, 1998	n.a.	Trichlorethanol	Halbwertszeit	h
Renwick, 1998	n.a.	Trichlorethanol	Halbwertszeit	h
Renwick, 1998	n.a.	Trichlorethanol-Glukuronid	Halbwertszeit	h
Rodvold et al., 1997	vermutl. i.v.	Vancomycin	Clearance	l/h kg
Röper und Lauen, 1999	n.a.	Alfentanil	Clearance	ml/min kg
Röper und Lauen, 1999	n.a.	Alfentanil	Halbwertszeit	h
Röper und Lauen, 1999	n.a.	Bupivacain	Clearance	ml/min kg
Röper und Lauen, 1999	n.a.	Bupivacain	Halbwertszeit	h
Röper und Lauen, 1999	n.a.	Fentanyl	Clearance	ml/min kg
Röper und Lauen, 1999	n.a.	Fentanyl	Halbwertszeit	h
Röper und Lauen, 1999	n.a.	Lidocain	Clearance	ml/min kg
Röper und Lauen, 1999	n.a.	Mepivacain	Clearance	ml/min kg
Röper und Lauen, 1999	n.a.	Mepivacain	Halbwertszeit	h
Röper und Lauen, 1999	n.a.	Morphin	Clearance	ml/min kg
Röper und Lauen, 1999	n.a.	Morphin	Halbwertszeit	h
Röper und Lauen, 1999	n.a.	Remifentanil	Clearance	ml/min kg
Röper und Lauen, 1999	n.a.	Remifentanil	Halbwertszeit	h
Röper und Lauen, 1999	n.a.	Sufentanil	Clearance	ml/min kg
Röper und Lauen, 1999	n.a.	Sufentanil	Halbwertszeit	h
Rosenfeld et al., 1999	vermutl. oral	Carbamazepin	Halbwertszeit	h

Rosenfeld et al., 1999	vermutl. oral	Phenytoin	Halbwertszeit	h
Rosenfeld et al., 1999	oral	Topiramat, mit Enzyminduktoren	Clearance	ml/min kg
Rosenfeld et al., 1999	oral	Topiramat, ohne Enzyminduktoren	Clearance	ml/min kg
Rosenfeld et al., 1999	vermutl. oral	Valproat	Halbwertszeit	h
Salvà und Costa, 1995	n.a.	Zolpidem	AUC, pro mg/kg (eigene Auswertung)	( $\mu\text{g h}$ )/l (mg kg)
Skowronski und Abdel-Rahman, 2001	i.v.	Atenolol	Clearance	l/h kg
Skowronski und Abdel-Rahman, 2001	i.v.	Atenolol	Halbwertszeit	h
Skowronski und Abdel-Rahman, 2001	i.v.	Atenolol	Verteilungsvolumen	l/kg
Skowronski und Abdel-Rahman, 2001	i.v.	Bumetamid	Halbwertszeit	h
Skowronski und Abdel-Rahman, 2001	i.v.	Bumetamid	Clearance (renal)	ml/min kg
Skowronski und Abdel-Rahman, 2001	i.v.	Bumetamid	Verteilungsvolumen	l/kg
Skowronski und Abdel-Rahman, 2001	i.v.	Furosemid	Clearance	ml/min kg
Skowronski und Abdel-Rahman, 2001	i.v.	Furosemid	Halbwertszeit	h
Skowronski und Abdel-Rahman, 2001	i.v.	Furosemid	Verteilungsvolumen	l/kg
Skowronski und Abdel-Rahman, 2001	oral	Ibuprofen	Halbwertszeit	h
Skowronski und Abdel-Rahman, 2001	oral	Naproxen	Halbwertszeit	h
Waltz und Pohlmann-Eden, 1999	vermutl. oral	Brom	Halbwertszeit	d
Waltz und Pohlmann-Eden, 1999	vermutl. oral	Carbamezin	Halbwertszeit	h
Waltz und Pohlmann-Eden, 1999	vermutl. oral	Clobazam	Halbwertszeit	h
Waltz und Pohlmann-Eden, 1999	vermutl. oral	Clonazepam	Halbwertszeit	h
Waltz und Pohlmann-Eden, 1999	vermutl. oral	Ethosuximid	Halbwertszeit	h
Waltz und Pohlmann-Eden, 1999	vermutl. oral	Gabapentin	Halbwertszeit	h
Waltz und Pohlmann-Eden, 1999	vermutl. oral	Lamotrigin	Halbwertszeit	h
Waltz und Pohlmann-Eden, 1999	vermutl. oral	Phenobarbital	Halbwertszeit	h
Waltz und Pohlmann-Eden, 1999	vermutl. oral	Phenytoin	Halbwertszeit	h
Waltz und Pohlmann-Eden, 1999	vermutl. oral	Primidon	Halbwertszeit	h

---

Waltz und Pohlmann-Eden, 1999	vermutl. oral	Sultiam	Halbwertszeit	h
Waltz und Pohlmann-Eden, 1999	vermutl. oral	Tiagabin	Halbwertszeit	h
Waltz und Pohlmann-Eden, 1999	vermutl. oral	Topiramate	Halbwertszeit	h
Waltz und Pohlmann-Eden, 1999	vermutl. oral	Valproat	Halbwertszeit	h
Waltz und Pohlmann-Eden, 1999	vermutl. oral	Vigabatin	Halbwertszeit	h

### Literatur für Anhang 3

- Alderman, J., Wolkow, R., Chung, M., Johnston, H. F., 1998  
Sertraline treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder or depression: pharmacokinetics, tolerability, and efficacy  
Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Vol. 37, 1998, S. 386-394
- Anderson, B. J., Holford, N. H., Wollard, G. A., 1997  
Aspects of theophylline clearance in children  
Anaesthesia and Intensive Care, Vol. 25, 1997, S. 497-501
- Anderson, B. J., Gunn, T. R., Holford, N. H., Johnson, R., 1999  
Caffeine overdose in a premature infant: clinical course and pharmacokinetics  
Anaesthesia and Intensive Care, Vol. 27, 1999, S. 307-311
- Butler, D. R., Kuhn, R. J., Chandler, M. H. H., 1994  
Pharmacokinetics of anti-infective agents in pediatric patients  
Clinical Pharmacokinetics, Vol. 26, 1994, S. 374-395
- de Graaf, S. S., Bloemhof, H., Vendrig, D. E., Uges, D. R., 1995  
Vincristine disposition in children with acute lymphoblastic leukemia  
Medical and Pediatric Oncology, Vol. 24, 1995, S. 235-240
- D'Incalci, M., Farina, P., Sessa, C., Mangioni, C., Conter, V., Masera, G., Rocchetti, M., Pisoni, M. B., Piazza, E., Beer, M., Cavalli, F., 1982  
Pharmacokinetics of VP16-213 given by different administration methods  
Cancer Chemotherapy and Pharmacology, Vol. 7, 1982, S. 141-145
- Dorne, J. L. C. M., Walton, K., Renwick, A. G., 2001  
Uncertainty factors for chemical risk assessment: Human variability in the in vivo pharmacokinetics of CYP1A2 substrates  
Food and Chemical Toxicology, Vol. 39, 2001, S. 681-696
- Frenkel, L. M., Capparelli, E. V., Dankner, W. M., Xu, J., Smith, I. L., Ballow, A., Culnane, M., Read, J. S., Thompson, M., Mohan, K. M., Shaver, A., Robinson, C. A., Stempien, M. J., Burchett, S. K., Melvin, A. J., Borkowsky, W., Petru, A., Kovacs, A., Yogev, R., Goldsmith, J., McFarland, E. J., Spector, S. A., 2000  
Oral ganciclovir in children: pharmacokinetics, safety, tolerance, and antiviral effects  
Journal of Infectious Diseases, Vol. 182, 2000, S. 1616-1624
- Gaedicke, G., Ertmann, R., Henze, G., Hartmann, W., Drechsler, S., Grass, P., Faerber, L., Kutz, K., 1996  
Pharmacokinetics of the 5HT3 receptor antagonist tropisetron in children  
Pediatric Hematology and Oncology, Vol. 13, 1996, S. 405-416
- Garnett, W. R., 1997  
Lamotrigine: Pharmacokinetics  
Journal of Child Neurology, Vol. 12, 1997, S. 10-15
- Gibbs, J. P., Murray, G., Risler, L., Chien, J. Y., Dev, R., Slattery, J. T., 1997  
Age-dependent tetrahydrothiophenium ion formation in young children and adults receiving high-dose busulfan  
Cancer Research, Vol. 57, 1997, S. 5509-5516
- Guzelian, P. S., Henry, C. J., Olin, S. S., 1992  
Similarities and Differences between Children and Adults: Implications for Risk Assessment  
ILSI Press, Washington, DC, 1992
- Kearns, G. L., Reed, M. D., 1989  
Clinical pharmacokinetics in infants and children  
Clinical Pharmacokinetics, Vol. 17, 1989, S. 29-67

- Knorr, B., Holland, S., Rogers, J. D., Nguyen, H. H., Reiss, T. F., 2000  
Montelukast adult (10-mg film-coated tablet) and pediatric (5-mg chewable tablet) dose selections  
*Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Vol. 106, 2000, S. 171-178
- McConville, B. J., Arvanitis, L. A., Thyrum, P. T., Yeh, C., Wilkinson, L. A., Chaney, R. O., Foster, K. D., Sorter, M. T., Friedman, L. M., Brown, K. L., Heubi, J. E., 2000  
Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of quetiapine fumarate: an open-label trial in adolescents with psychotic disorders  
*Journal of Clinical Psychiatry*, Vol. 61, 2000, S. 252-260
- Morselli, P. L., Franco-Morselli, R., Bossi, L., 1980  
Clinical pharmacokinetics in newborns and infants  
*Clinical Pharmacokinetics*, Vol. 5, 1980, S. 485-527
- NRC, National Research Council, 1993  
Pesticides in the Diets of Infants and Children  
National Academy Press, Washington, DC, 1993
- Ramamoorthy, C., Anderson, G. D., Williams, G. D., Lynn, A. M., 1998  
Pharmacokinetics and side effects of milrinone in infants and children after open heart surgery  
*Anesthesia & Analgesia*, Vol. 86, 1998, S. 283-289
- Reed, M. D., 1998  
A reassessment of ticarcillin/clavulanic acid dose recommendations for infants, children and adults  
*The Pediatric Infectious Disease Journal*, Vol. 17, 1998, S. 1195-1199
- Renwick, A. G., 1998  
Toxicokinetics in infants and children in relation to the ADI and TDI  
*Food Additives and Contaminants*, Vol. 15, 1998, S. 17-35
- Rodvold, K. A., Everett, J. A., Pryka, R. D., Kraus, D. M., 1997  
Pharmacokinetics and administration regimens of vancomycin in neonates, infants and children  
*Clinical Pharmacokinetics*, Vol. 33, 1997, S. 32-51
- Röper, A., Lauen, P. M., 1999  
Pharmakokinetik bei Neugeborenen und Säuglingen  
*Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*, Vol. 34, 1999, S. 616-625
- Rosenfeld, W. E., Doose, D. R., Walker, S. A., Baldassarre, J. S., Reife, R. A., 1999  
A study of topiramate pharmacokinetics and tolerability in children with epilepsy  
*Pediatric Neurology*, Vol. 20, 1999, S. 339-344
- Salvà, P., Costa, J., 1995  
Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem  
*Clinical Pharmacokinetics*, Vol. 29, 1995, S. 142-153
- Skowronski, G. A., Abdel-Rahman, M. S., 2001  
Relevance of the 10X uncertainty factor to the risk assessment of drugs used by children and geriatrics  
*Human and Ecological Risk Assessment*, Vol. 7, 2001, S. 139-152
- Waltz, S., Pohlmann-Eden, B., 1999  
Antiepileptische Pharmakotherapie bei Kindern und Erwachsenen  
*Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie*, Vol. 67, 1999, S. 122-130

## Anhang 4 - Zytostatika

In den zitierten Studien ausgewertete Substanzen:

### **Glaubiger et al., 1982**

m-AMSA  
Anhydro-5-fluorocycloctidin  
5-Azacytidine  
Cycloctidine  
Dianhydrogalactitol  
Diglycoaldehyde  
Dihydroxyanthracenedione  
3-Deazauridine  
Piperazinedione  
TIC Mustard  
VP16-213

### **Marsoni et al., 1985**

Alanosine  
Amsacrine  
Anhydro-ara-F cytidine  
5-Azacytidine  
Bisantrene  
Carboplatin  
Chlorozotocin  
Cycloctidine  
3-Deazauridine  
Dianhydrogalactitol  
Diaziquone  
Diglycoaldehyde  
DON  
ICRF-187  
Indicine-N-oxide  
Mitoxantrone  
Teniposide  
Zorubicin

**Calson et al., 1996**

Alanosine

AZQ

Bisantrene

CBDCA

Cyclocytidine

3-Deazauridine

DON

Fazarabine

ICRF-187

Mitoxantrone

Piritrexim

Rubidazone

Spirohydantoin

Taxol

Tiazofurin

Trimetrexate

Topotecan

## **Anhang 5 - Dosisabhängigkeit altersbedingter Unterschiede**

### **Tierexperimentelle Untersuchungen zu Chlorpyrifos und Deltamethrin**

Die akute Letalität von Chlorpyrifos zeigt eine starke Altersabhängigkeit. Zheng et al. (2000) untersuchten sowohl die letale Wirkung von Chlorpyrifos als auch die Toxizität bei wiederholter oraler Verabreichung an neonaten (7 Tage alt), juvenilen (21 Tage alt) und adulten (90 Tage alt) Ratten. Hinsichtlich der letalen Wirkung waren die neonaten Tiere um den Faktor 9 empfindlicher als die adulten Tiere. Die LD<sub>10</sub>-Werte betragen 15 mg/kg für die neonaten, 47 mg/kg für die juvenilen und 136 mg/kg für die adulten Tiere. Die Autoren beobachteten für die durch Chlorpyrifos verursachte akute Letalität bei Ratten parallele Dosis-Wirkungsbeziehungen, d.h. die altersbedingten Unterschiede blieben über den untersuchten Dosisbereich (3 - 400 mg/kg) konstant.

Bei mehrmaliger Applikation von Chlorpyrifos über 14 Tage an 7- bzw. 90-Tage alte Ratten wurden geringere Dosierungen (0,15 bis 15 mg/kg d) angewendet als zur Prüfung auf akute Letalität. Wiederum unterschieden sich die Altersgruppen in ihrer Empfindlichkeit gegenüber letalen Effekten: in der höchsten Dosisgruppe (15 mg/kg) verstarben alle neonaten Tiere sowie 1 von 6 adulten Tieren. Klinische Symptome (unfreiwillige Bewegungen, Krämpfe) waren ebenfalls bei neonaten Tiere häufiger und bei niedrigerer Konzentration zu beobachten (Unterschied der NOAEL um Faktor 1,7, Tabelle A5-1). Die Körpergewichtsentwicklung war bei den neonaten Tieren bei geringeren Dosen verzögert als bei den adulten (Zheng et al., 2000).

Hingegen wurde bezüglich der Inhibition der Cholinesteraseaktivität oder verschiedener neurochemischer Effekte nur im Gehirn eine etwas höhere Empfindlichkeit der neonaten Tiere beobachtet (Tabelle A5-1). Die Autoren erklären dies mit der gegenläufigen Tendenz einer höheren Empfindlichkeit der juvenilen

Acetylcholinesterase (AChE) und einer schnelleren Neusynthese des Enzyms im juvenilen Organismus (Pope und Liu, 1997; Zheng et al., 2000).

Nach diesen Untersuchungen sind die Unterschiede in den Beobachtungen nach einmaliger hoher Dosierung und wiederholter, niedriger Dosierung nicht primär auf eine Dosisabhängigkeit der Effekte zurückzuführen, sondern auf die Tatsache, dass bei wiederholter Applikation sich die AChE-Aktivität schneller erholt. Demnach gleichen sich hier zwei Faktoren, die die toxikodynamischen Empfindlichkeitsunterschiede beeinflussen, aus.

Tabelle A5-1: NOEL (no observed effect level, mg/kg Körpergewicht täglich) für unterschiedliche Endpunkte nach oraler Verabreichung von Chlorpyrifos bei neonaten und adulten Ratten (Daten aus Zheng et al., 2000)

	KG	Symp- tome	ChE- Inhibition Gehirn	ChE- Inhibition Erythroz.	ChE- Inhibition Plasma	QNB	Epi- batidin
	NOEL	NOEL	NOEL	NOEL	NOEL	NOEL	NOEL
<b>einmalige Verabreichung</b>							
Neonat			1,5	0,75	0,15		
Adult			≥ 15	0,75	1,5		
<b>Adult/Neonat</b>			<b>≥ 10</b>	<b>1</b>	<b>10</b>		
<b>wiederholte Verabreichung</b>							
Neonat	1,5	4,5	0,75	0,75	0,75	4,5	4,5
Adult	7,5	7,5	1,5	0,15	0,45	4,5	4,5
<b>Adult/Neonat</b>	<b>5</b>	<b>1,7</b>	<b>2</b>	<b>0,2</b>	<b>0,6</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

QNB - muskarinische Rezeptor(<sup>3</sup>H]quinuclidinyl-benzilat)-Bindung

Epibatidin - nikotinische Rezeptor(<sup>3</sup>H]epibatidin)-Bindung

KG - verringerte Körpergewichtsentwicklung

Whitney et al. (1997) zeigten, dass die Effekte von Chlorpyrifos auf das Gehirn im Niedrigdosisbereich nicht auf die Hemmung der Cholinesterase beschränkt sind. 1- oder 8-Tage alte Ratten erhielten eine einmalige Dosis von 2 mg/kg subkutan. Bei den neonaten Ratten führte dies zu einer massiven Inhibition der DNA- und Proteinsynthese in weiten Gehirnbereichen. Bei den etwas älteren Ratten war die Hemmung der DNA-Synthese regional begrenzt und die Proteinsynthese nur wenig beeinträchtigt.

Ebenso wie Zheng et al. (2000) für Chlorpyrifos beobachteten auch Sheets et al. (1994) eine hohe Empfindlichkeit neonater Ratten und einen parallelen Verlauf der jeweiligen Dosis-Wirkungsbeziehungen für verschiedene Altersgruppen bezüglich der letalen Effekte des Insektizids Deltamethrin. 11-, 21- und 72-Tage alte Ratten zeigten bezüglich der akuten Letalität Empfindlichkeitsunterschiede im Verhältnis 16 : 7 : 1. Über den untersuchten Dosisbereich (2 - 16 mg/kg im Falle der 11- und 21-Tage alten Ratten, 60 - 140 mg/kg bei den adulten Tieren) blieben die Empfindlichkeitsunterschiede konstant. Der Autor berichtet in einer weiteren Veröffentlichung auch für Cypermethrin (Empfindlichkeit von 11 Tage alten Ratten gegenüber erwachsenen Tieren um Faktor 24 höher), nicht aber im Falle von Cismethrin oder Permethrin große Unterschiede zwischen jungen und alten Tieren bezüglich der LD<sub>50</sub>-Werte (Sheets, 2000).

Sheets et al. (1994) untersuchten auch die toxischen Wirkungen (akustische Schreckreaktion, ASR, acoustic startle response) bei niedrigeren Dosen von Deltamethrin (1-6 mg/kg) bei 21- und 72 Tage alten Tieren und bestimmten gleichzeitig für einige der Dosisgruppen die Konzentration an Deltamethrin im Gehirn (Tabelle A5-2).

Tabelle A5-2: Toxizität und Zielgewebkonzentrationen nach einmaliger Gabe von Deltamethrin an junge und adulte Ratten (Daten aus Sheets et al., 1994)

Alter/Dosisgruppe (mg/kg)	sichtbare Zeichen von Toxizität	Abnahme der ASR im Vergleich zur Kontrolle (in %)	Konzentration im Gehirn (µg/g) (nach ca. 120 min)
21 Tage: 1 mg/kg	-	18	nb
21 Tage: 2 mg/kg	geringe Speichelbildung	39	nb
21 Tage: 4 mg/kg	Speichel, Schreie, Verstecken	59	0,052
21 Tage: 12 mg/kg	ca. 50 % Letalität	nb	0,129 *
72 Tage: 1 mg/kg	-	nb	nb
72 Tage: 2 mg/kg	-	34	nb
72 Tage: 4 mg/kg	-	41	0,023
72 Tage: 6 mg/kg	geringe Speichelbildung, Verstecken	64	nb
72 Tage: 80 mg/kg	ca. 50 % Letalität	nb	0,145

\*: nach 32 - 89 min, nb: nicht bestimmt

Unterschiede in der akuten Toxizität bleiben offensichtlich auch bei subletalen Dosen bestehen, wenn auch nicht in dem Umfang, der bei den LD<sub>50</sub>-Werten beobachtet wurde: LOAEL für äußere Zeichen der Toxizität bei 21-Tage alten Tieren war 2 mg/kg, bei den 72-Tage alten Tieren 6 mg/kg, 11-Tage alte Tiere wurden in diesem Versuch nicht untersucht. Die jeweiligen Effekte korrelierten mit der Deltamethrin-Konzentration im Gehirn. Damit sind die beobachteten altersbedingten Empfindlichkeitsunterschiede wahrscheinlich durch kinetische Unterschiede bedingt. Die Deltamethrin-Konzentration nimmt dabei nicht überproportional mit steigender Konzentration zu, was gegen eine Sättigung des entgiftenden Metabolismus spricht, wie sie von Sheets (2000) als Ursache der Empfindlichkeitsunterschiede vermutet wurde. Die akustische Schreckreaktion zeigt hingegen keine altersbedingten Unterschiede in Dosisbereichen, in denen Unterschiede bezüglich akuter toxischer Symptome auftreten. Unterschiede in der Sensitivität sind auch bei Deltamethrin offensichtlich endpunktspezifisch.

## Anhang 6 - Teilnehmer des Fachgesprächs

### Anwesende zum Fachgespräch zur

### „Berücksichtigung der Risikogruppe Kind bei der Ableitung gesundheitsbezogener Umweltstandards“ (FKZ 201 61 215)

2. Juli 2002, Umweltbundesamt, Berlin, Corrensplatz 1, Raum 140 (Hörsaal)

1.	Appel Dr. K. E.	Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV)	Thielallee 88-92 14195 Berlin
2.	Aulmann Dr. W.	Cognis Deutschland GmbH & Co. KG	Henkelstraße 67 40589 Düsseldorf
3.	Banduhn Dr. N.	Henkel KgaA VTB-Toxikologie	40191 Düsseldorf
4.	Böse-O'Reilly Dr. S.	Ökologischer Ärztenbund e.V.	Lindenschmitstr. 35 81371 München
5.	Däumling Frau Ch.	Umweltbundesamt	Postfach 33 00 22 14191 Berlin
6.	Dieter Dr. H.H.	Umweltbundesamt	Postfach 33 00 22 14191 Berlin
7.	Dürkop Frau Dr. J.	Umweltbundesamt	Postfach 33 00 22 14191 Berlin
8.	Englert Dr. N.	Umweltbundesamt	Postfach 33 00 22 14191 Berlin
9.	Griem Dr. P.	Wella AG Produktsicherheit/Toxikologie	Berliner Allee 65 64274 Darmstadt
10.	Gundert-Remy, Frau Prof. Dr. U.	Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV)	Thielallee 88-92 14195 Berlin
11.	Heinemeyer, Dr. G.	Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV)	Thielallee 88-92 14195 Berlin
12.	Herr Frau Dr.	Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Justus-Liebig Universität Gießen	Friedrichstraße 16 35385 Gießen
13.	Jahraus H.	Bundesanstalt für Strahlenschutz APUG, Geschäftsstelle der Risikokommission	Postfach 11 08 85758 Oberschleißheim

14.	Jung Dr. Th.	Bundesanstalt für Strahlenschutz Institut für Strahlenhygiene	Postfach 11 08 85758 Oberschleißheim
15.	Kalberlah Dr. F.	Forschungs- und Beratungsinstitut Ge- fahrstoffe FoBiG GmbH	Werderring 16 79098 Freiburg
16.	Koch Dr. T.	Procter & Gamble Service GmbH	Sulzbacher Str. 40 65823 Schwalbach am Taunus
17.	Konietzka R.	Umweltbundesamt	Postfach 33 00 22 14191 Berlin
18.	Luecke-Brunk Frau Dr. G.	Bayer AG, KS-QUS-PST Geb. 9115	51368 Leverkusen
19.	Mangelsdorf Frau Dr. I.	Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung Pharmaforschung und Klinische Inhalation / Chemikalienbewer- tung	Nikolai-Fuchs-Strasse 1 30625 Hannover
20.	Meder Dr. M.	Verband der Chemischen Industrie, VCI	Karlstraße 21 60329 Frankfurt/M.
21.	Moeller Dr. T.	Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV)	Thielallee 88-92 14195 Berlin
22.	Neisel Frau Dr.	Niedersächsisches Landesgesundheits- amt Abteilung Umweltmedizin/Epidemiologie	Roesebeckstr. 4-6 30449 Hannover
23.	Ollroge Frau Dr. I.	Behörde für Umwelt und Gesundheit Amt für Gesundheit und Verbraucher- schutz Fachabteilung Gesundheit und Umwelt	Adolph-Schönfelder-Str. 5 22083 Hamburg
24.	Redding Frau H.	EBRC Consulting GmbH	Leisewitzstraße 37 30175 Hannover
25.	Pfeil, Dr. R.	Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV)	Thielallee 88-92 14195 Berlin
26.	Richter- Reichhelm Prof. Dr. H.	Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV)	Thielallee 88-92 14195 Berlin
27.	Riepe Dr. A.	Procter & Gamble Service GmbH	Sulzbacher Str. 40 65823 Schwalbach am Taunus
28.	Rosskamp Frau Dr. E.	Umweltbundesamt	Postfach 33 00 22 14191 Berlin
29.	Sandring Frau S.	Bundesministerium für Gesundheit Referat 313 / 326, Dienstsitz Berlin	Mohrenstr. 62 10117 Berlin
30.	Schneider Dr. K.	Forschungs- und Beratungsinstitut Ge- fahrstoffe FoBiG GmbH	Werderring 16 79098 Freiburg
31.	Schreiber Frau Dr. H.	Umweltbundesamt APUG, Geschäftsstelle	Postfach 33 00 22 14191 Berlin

---

32.	Schwenk Prof. Dr. M.	Landesgesundheitsamt	Wiederhodstr. 15 70174 Stuttgart
33.	Siegers Prof. Dr. C.-P.	Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie des UKL	Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck
34.	Springer Frau S.	Umweltbundesamt APUG, Geschäftsstelle	Postfach 33 00 22 14191 Berlin
35.	Strecker Frau S.	Bundesministerium für Gesundheit Referat 328	53108 Bonn
36.	Stropp Frau Dr. G.	Bayer AG, Forschungszentrum IC Toxikologie, Geb. 431	42096 Wuppertal
37.	von der Trenck Dr. K. T.	Landesanstalt für Umweltschutz Baden- Württemberg, Ref. Biologische Umwelt- beobachtung	Griesbachstr. 1 D-76185 Karlsruhe
38.	Wilhelm Prof. Dr. M.	Abteilung für Hygiene, Sozial- u. Um- weltmedizin Ruhr-Universität Bochum	44780 Bochum
39.	Witten Frau Dr. J.	Hessisches Sozialministerium Referat VIII3A	Dostojewskistr. 4 65187 Wiesbaden

## Anhang 7 – Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

### Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 2-1:	Faktoren zur Berücksichtigung der innerartlichen Variabilität in der Allgemeinbevölkerung (modifiziert nach Kalberlah und Schneider, 1998).....	12
Tabelle 3-2:	Altersabhängige Veränderung der in vitro-Enzymaktivitäten der mEH in Lebermikrosomen von Mäusen .....	50
Tabelle 3-3:	Altersabhängige Entwicklung der sEH-Aktivität in verschiedenen menschlichen Organen in vitro .....	52
Tabelle 3-4:	Geschlechtsspezifische Veränderung der in vitro-Enzymaktivität der FMO in der Leber von Mäusen mit zunehmendem Alter .....	54
Tabelle 3-5:	Altersabhängige Entwicklung der in vitro-UGT-Aktivität gegenüber verschiedenen Substraten in der menschlichen Leber .....	56
Tabelle 3-6:	Altersabhängige Zunahme der in vitro-Aktivität der XOR in der Rattenniere.	67
Tabelle 3-7:	Zeitprofil der Enzymreifung (Humandaten) .....	74
Tabelle 3-8:	Zeitprofil der Enzymreifung (Nagerdaten) .....	74
Tabelle 3-9:	Größenordnungsmäßiger Anstieg der Enzymkonzentration und/oder Enzymaktivitäten in der Leber .....	75
Tabelle 3-10:	Größenordnungsmäßiger Anstieg der Enzymkonzentration und/oder Enzymaktivitäten in anderen Organen .....	75
Tabelle 3-11:	Wesentliche Faktoren, die zu Unterschieden in der Toxikokinetik von Fremdstoffen zwischen Kindern und Erwachsenen führen können .....	76
Tabelle 3-12:	Gentoxische Kanzerogene mit stärkerer krebserzeugender Wirkung im juvenilen Organismus .....	79
Tabelle 4-1:	Lowest observed adverse effect level (LOAEL) für Blei-induzierte gesundheitliche Effekte .....	92
Tabelle 4-2:	Hemmung der durch Carbachol stimulierten Akkumulation von Phosphoinositiden im zerebralen Cortex von jungen und adulten Ratten .....	94
Tabelle 4-3:	Tetracyclin- und Triglyceridkonzentrationen in der Leber und Fettsäureestergehalt im Serum nach Gabe von Rolitetraacyclin an adulte und juvenile Mäuse (Estler und Böcker, 1981).....	102
Tabelle 4-4:	Prozentuale Änderung der Kontraktion von Segmenten glatter Muskulatur von Atemtrakt und Gefäßen nach Furosemid-Applikation .....	103
Tabelle 4-5:	Effekte von TCAOB auf Körper- und Organgewichte und Immunfunktion von jungen und adulten Ratten (Olson et al., 1984).....	112

Tabelle 4-6:	Anzahl von Datensätzen für verschiedene kinetische Parameter und Altersgruppen .....	120
Tabelle 4-7:	AUC von Pharmaka bei verschiedenen Altersgruppen im Vergleich zum Erwachsenen: $AUC_{\text{Altersgruppe}} / AUC_{\text{Erwachsene}}$ .....	122
Tabelle 4-8:	Gesamt-Clearance von Pharmaka bei verschiedenen Altersgruppen im Vergleich zum Erwachsenen: $CL_{\text{tot Altersgruppe}} / CL_{\text{tot Erwachsene}}$ .....	122
Tabelle 4-9:	Halbwertszeit von Pharmaka bei verschiedenen Altersgruppen im Vergleich zum Erwachsenen: $t_{1/2 \text{ Altersgruppe}} / t_{1/2 \text{ Erwachsene}}$ .....	122
Tabelle 4-10:	Relatives Verteilungsvolumen $V_d$ von Pharmaka bei verschiedenen Altersgruppen im Vergleich zum Erwachsenen: $V_d \text{ Altersgruppe} / V_d \text{ Erwachsene}$ ...	123
Tabelle 4-11:	Scalingfaktoren nach Körperoberfläche .....	128
Tabelle 4-12:	Auswertung der MTD-Verhältnisse (Kinder zu Erwachsenen) für Angaben zu Zytostatika .....	129
Tabelle 4-13:	Verhältnis der $LD_{50}$ -Werte von adulten und entwöhnten bzw. neonaten Tieren aus unterschiedlichen Studien.....	134
Tabelle 5-1:	Charakteristische Verhaltensweisen mit Einfluss auf die orale, dermale und inhalative Aufnahme von Schadstoffen bei Kindern.....	151
Tabelle 6-1:	Empfindlichkeitsunterschiede in Abhängigkeit vom Aufnahmeweg und Alter .....	176
Tabelle 7-1:	Faktoren, die zu Unterschieden in der Toxikokinetik von Fremdstoffen zwischen Kindern und Erwachsenen führen können .....	193
Table 8-1:	Factors which might lead to differences in the toxicokinetics of xenobiotica between children and adults.....	208
Tabelle A5-1:	NOEL für unterschiedliche Endpunkte nach oraler Verabreichung von Chlorpyrifos bei neonaten und adulten Ratten .....	229
Tabelle A5-2:	Toxizität und Zielgewebkonzentrationen nach einmaliger Gabe von Deltamethrin an junge und adulte Ratten.....	231

## Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 3-1:	Altersabhängige Veränderungen des Verhältnisses Körperoberfläche zu Körpergewicht.....	26
Abbildung 3-2:	Veränderungen des relativen Lebergewichts mit zunehmendem Alter.....	27
Abbildung 3-3:	Altersabhängige Entwicklung der Lunge.....	29
Abbildung 3-4:	Abhängigkeit der oralen Resorption von Blei vom Alter.....	32
Abbildung 3-5:	Altersabhängige Entwicklung des extrazellulären Wassergehaltes.....	36
Abbildung 3-6:	Entwicklung der AO-Aktivität in der Leber männlicher und weiblicher C57Bl/6-Mäuse.....	41
Abbildung 3-7:	Altersabhängige Entwicklung der Carboxylesterase-Aktivität in der Leber beim Menschen.....	43
Abbildung 3-8:	Entwicklungsabhängige Veränderungen der Cytochrom-Isoenzym-Konzentrationen in menschlichen Lebermikrosomen relativ zum Erwachsenen.....	47
Abbildung 3-9:	Altersabhängige Veränderung der in vitro-Enzymaktivitäten der mEH in Lebermikrosomen von Mäusen.....	51
Abbildung 3-10:	Altersabhängige Entwicklung der XOR in der Rattenniere.....	68
Abbildung 4-1:	Beispiele für toxikodynamisch begründete Unterschiede zwischen juvenilen und erwachsenen Organismen: Schadstoffe, Zielorgane und quantitative Einordnung.....	117
Abbildung 4-2:	Auswertungsbeispiel: Gesamt-Clearance ( $CL_{tot}$ ), Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) und Verteilungsvolumina ( $V_d$ ) von Milrinon bei verschiedenen Altersgruppen.....	121
Abbildung 4-3:	Geometrische Mittelwerte (sowie 5- und 95-Perzentile) für die Verhältniswerte von kinetischen Parametern bei verschiedenen Altersgruppen im Vergleich zu Erwachsenen.....	124
Abbildung 4-4:	Verhältniswerte Altersgruppe X zu Erwachsene für Clearance, Verteilungsvolumen und Halbwertszeit: Mittelwerte und Standardfehler für 35 Pharmaka der Auswertung von Hattis et al. (2001).....	127
Abbildung 4-5:	Arithmetische Mittelwerte (und Standardabweichungen) für die MTD-Verhältnisse (Kinder zu Erwachsenen, auf Basis der Körperoberflächenbezogenen Dosen).....	130
Abbildung 4-6:	Geometrische Mittelwerte und 25-/75-Perzentile für die Auswertung von $LD_{50}$ -Verhältnissen für adulte versus entwöhnte bzw. neonate Tiere.....	135
Abbildung 6-1:	Prinzipdarstellung der theoretischen Beziehung einer Risikogruppe zur gesunden, erwachsenen Bevölkerung.....	168

---

Abbildung 6-2:	Beziehung der Risikogruppe Neugeborene zur gesunden, erwachsenen Bevölkerung.....	170
Abbildung 6-3:	Beziehung der Risikogruppe Neugeborene zur gesunden, erwachsenen Bevölkerung bei schematischer Berücksichtigung unterschiedlicher Individuenzahlen.....	171
Abbildung 6-4:	Beobachtete Häufigkeitsverteilung sowie Dichtefunktion für die Verteilung von toxikokinetischen Unterschieden bezüglich der Gesamt-Clearance bei Neugeborenen.....	172
Abbildung 7-1:	Beispiele für toxikodynamisch begründete Unterschiede zwischen juvenilen und erwachsenen Organismen: Schadstoffe, Zielorgane und quantitative Einordnung.....	191
Abbildung 7-2:	Geometrische Mittelwerte (sowie 5- und 95-Perzentile) für die Verhältniszahlen von kinetischen Parametern bei verschiedenen Altersgruppen im Vergleich zu Erwachsenen.....	194
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.....	200
Figure 8-1:	Examples for toxicodynamically-based differences between juvenile and adult organisms: chemicals, target organs and quantitative classification.....	206
Figure 8-2:	Geometric means (and 5- and 95-percentiles) for the ratios of kinetic parameters in different age groups compared to adults.....	209
Figure 8-3:	Observed frequency distribution and density function (log-normal distribution with geometric mean= $0,52$ , $\sigma=0,50$ ) for differences between neonates and adults in relation to total clearance.....	214