

Verbundprojekt TOX-BOX: Gefährdungsbasiertes Risikomanagement für anthropogene Spurenstoffe zur Sicherung der Trinkwasserversorgung

Koordination: Umweltbundesamt

*Abschlussveranstaltung der BMBF-Fördermaßnahme
ewerk, Berlin, 10. – 11. Februar 2015*

Anthropogene Spurenstoffe



chemische Analytik!

← →

toxikologische Sicherheit?



Das GOW-Konzept für Schadstoffe im Trinkwasser

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch -
Gesundheitsschutz 2003 · 46:249-251
DOI 10.1007/s00103-002-0576-7

Empfehlung des Umweltbundesamtes

Bewertung der Anwesenheit von Schadstoffen
teil- oder nicht-trinktauglich
im Trinkwasser

**Paradigmenwechsel
in der Toxikologie**

Exposition

wissenschaftlicher Kenntnisstand

Das GOW-Konzept

GOW [$\mu\text{g/l}$]
0,01
0,1
0,3
1
3

Bioteests



Kenntnis des Wirkmechanismus
 +
zunehmende Datendichte

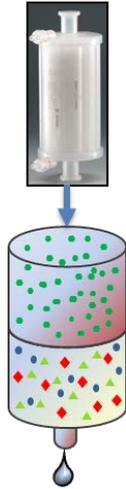


Modul: endokrine Wirkungen

TP 11: Incos Boté, Nieder-Olm
TP 12: RWTH, Aachen

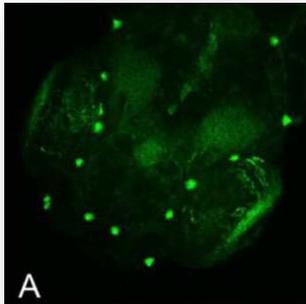
Modul: Exposition

TP 1: RheinEnergie, Köln
TP 2: UFZ, Leipzig



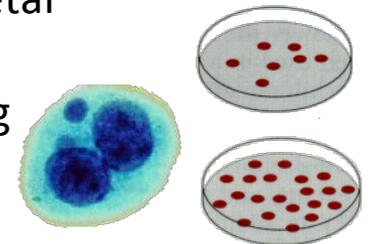
Modul: Neurotoxizität

TP 9: UBA, Bad Elster
TP 10: Universität Heidelberg



Modul: Gentoxizität

TP 3: RheinEnergie, Köln
TP 4: DLR, Köln
TP 5: Hydrotox GmbH, Freiburg
TP 6: DIfE, Nuthetal
TP 7: DLR, Köln
TP 8: UFZ, Leipzig



Koordination

UBA, Bad Elster

Stand der Arbeiten

- ➔ Auswahl der Testverfahren auf Basis der umfangreichen Stofftestung für die einzelnen bewertungsrelevanten Endpunkte
 - Gentoxizität
 - Neurotoxizität
 - endokrine Wirkungen
- ➔ Festschreibung der Testprotokolle einschließlich der **Bewertungskriterien**
- ➔ Ausformulierung der Vorgehensweise in der hierarchischen Stoffbewertung und Festschreibung von Handlungsoptionen auf regulativer Ebene

Modul Gentoxizität

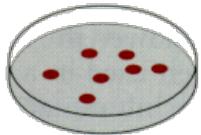
- **Gentoxizität** als prioritärer Endpunkt ausreichend entwickelt (mehr als 25 Jahre Grundlagenforschung)
- Orientierung an den Leitlinien der Chemikalien- und Arzneimittelzulassung
- Kombination von zwei *In vitro*-Testverfahren: Ames-Test und Mikrokerntest (*über 90 % der im Nagetier kanzerogenen Stoffe werden richtig detektiert*)

Modul Genotoxizität (Teilprojekt 3)

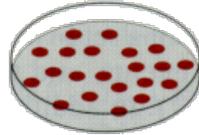
In-vitro-Kurzzeittest

Bakterieller Test

Ames I

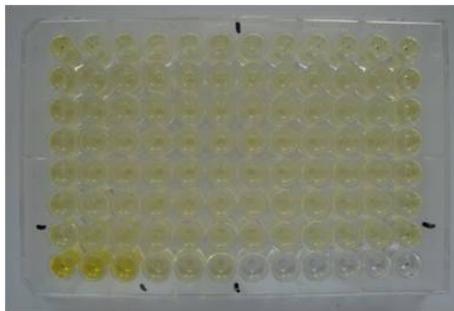


Control



Genotoxic

Umu



Zytotoxizität

Plating efficiency

Apoptose

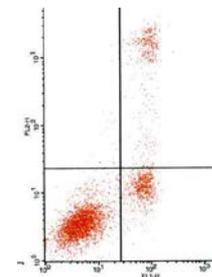
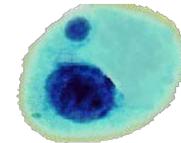
Neutralrot-Test

p53-Induktion

ROS

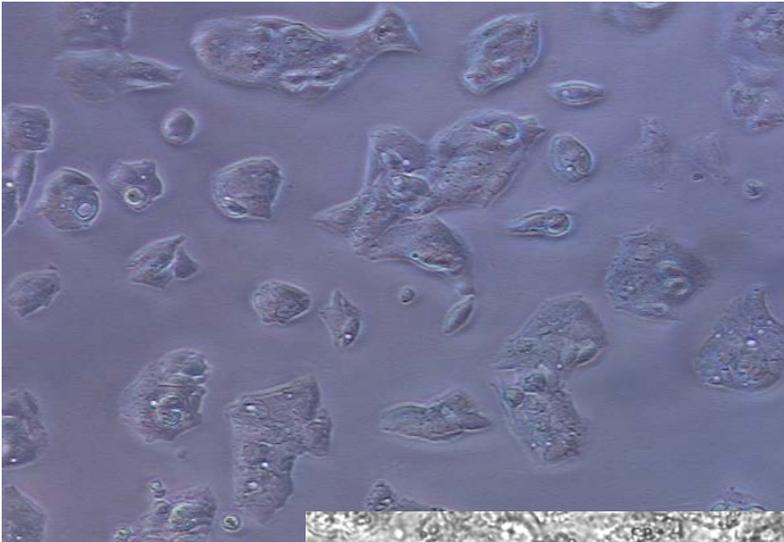
Zellkultur

Mikrokerne

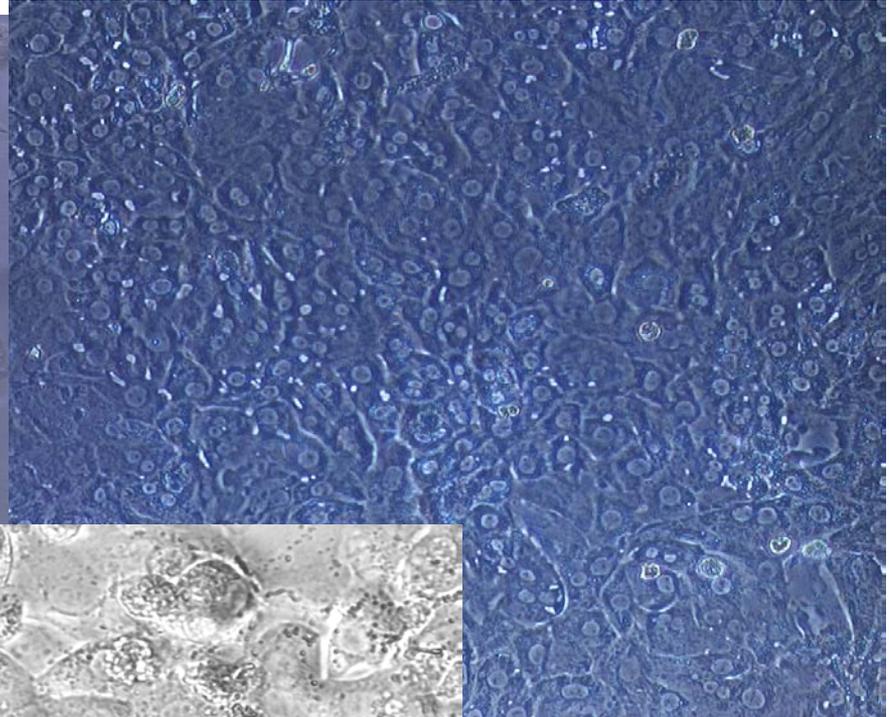


FACS

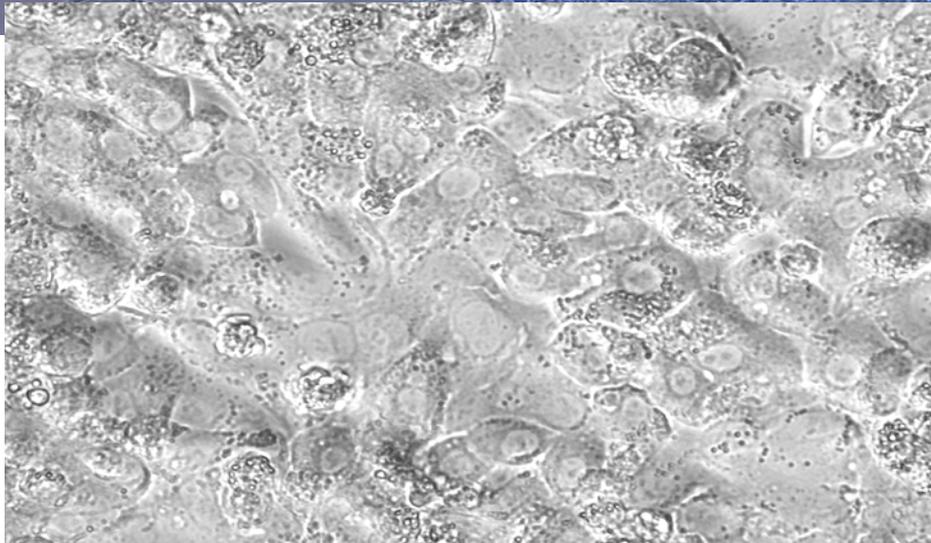
Einbeziehung des humanrelevanten Metabolismus



HepG2-Zellen



HepaRG™-
Zellen



Abschlussveranstaltung der BMBF-Fördermaßnahme RiSKWa

Modul Neurotoxizität (Teilprojekte 9 und 10)

- Auswahl der *In-vitro-Testverfahren*
 - neuartiges Themenfeld
 - hochkomplexe Systeme, aber dennoch Reduktion auf Schlüsselmechanismen möglich

- Verifikation auf der *Ebene intakter Organismen*
 - Bsp.: Hemmung der Acetylcholinesterase in Embryonen des Zebraquärlings
 - Bsp.: Schädigung des Seitenliniensystems des Zebraquärlings

Prüfung auf Neurotoxizität

Bestimmung der Neurotoxizität *in vitro*

Bestimmung der Neurotoxizität *in vivo*
(Fischembryonen)

Verstärkter Zelltod?
Apoptose / Nekrose

Sind Nervenzellen im Vergleich zu
Leberzellen besonders betroffen?

Zellulärer Stress?
Reaktive Sauerstoff-
spezies (ROS)

Hemmung Synapsen?
Acetylcholinesterase-
Test

Hemmung Seitenline?
Neuromasten-Assay

ja

Zellproliferation betroffen?
Humane Astrocyten (NHA)

Wachstum von Neuriten?
Neurite Outgrowth Assay

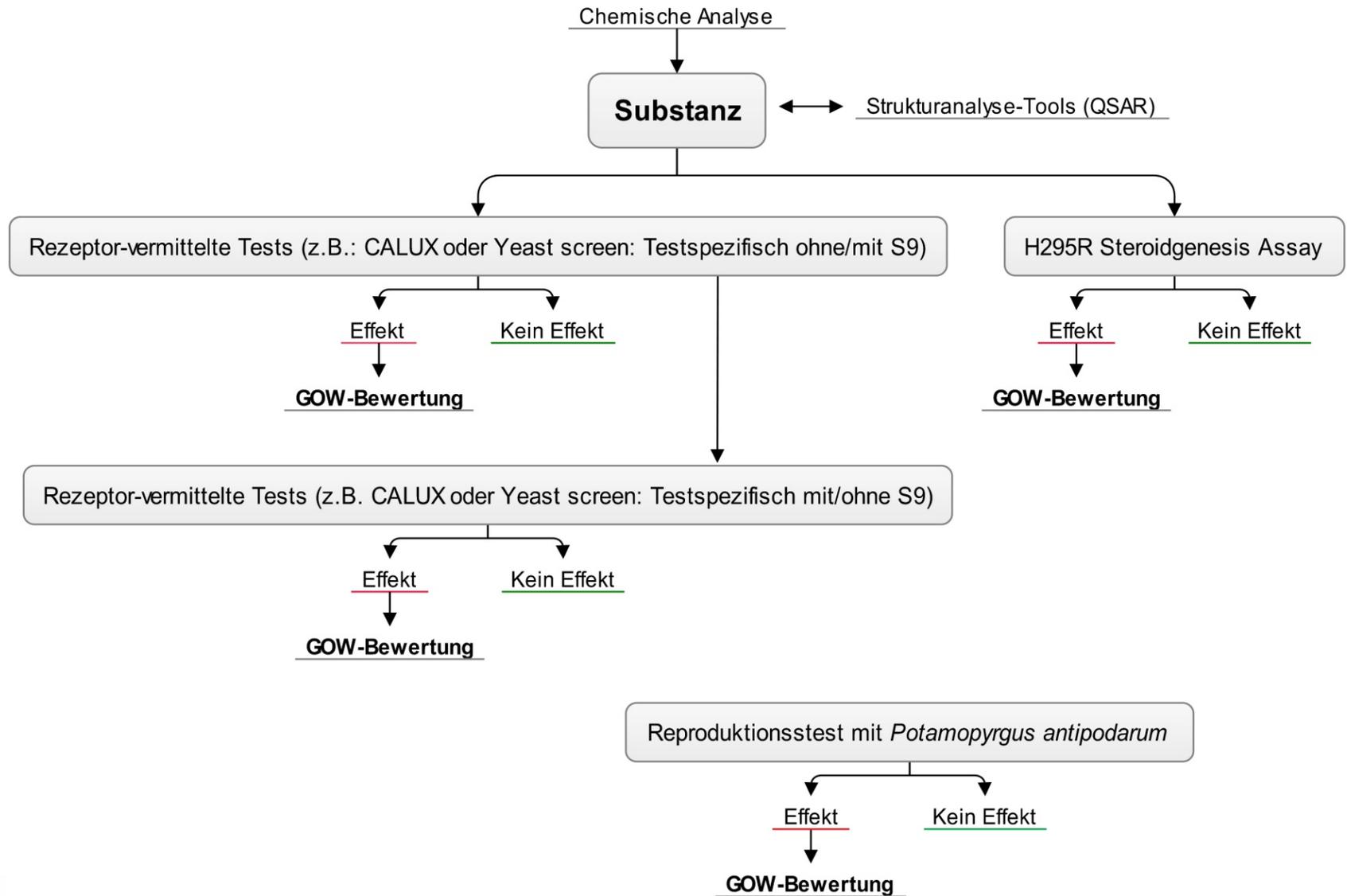
Störung von Neuriten?
Neuritenspezifischer
Enzym-Assay

Neurotoxisch ja/nein? Bewertung nach GOW-Konzept

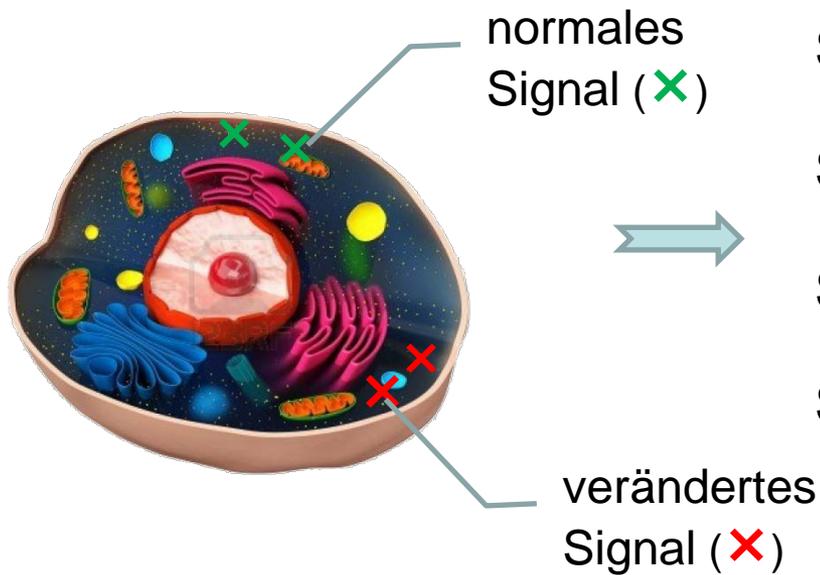
Modul endokrine Wirkungen (Teilprojekte 11 und 12)

- noch nicht Bestandteil des GOW-Konzeptes
- Implementierung über den Endpunkt Reproduktionstoxizität notwendig
- in Anlehnung an internationale Entwicklungen in der Stoffbewertung mit ausgewählten *In vitro*-Testverfahren umsetzbar

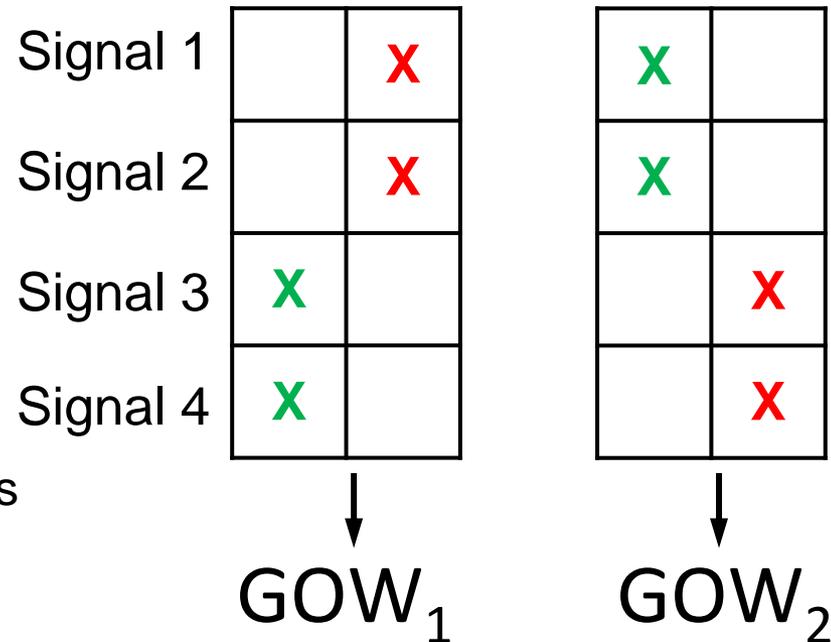
Modul Endokrine Wirkungen - Teststrategie



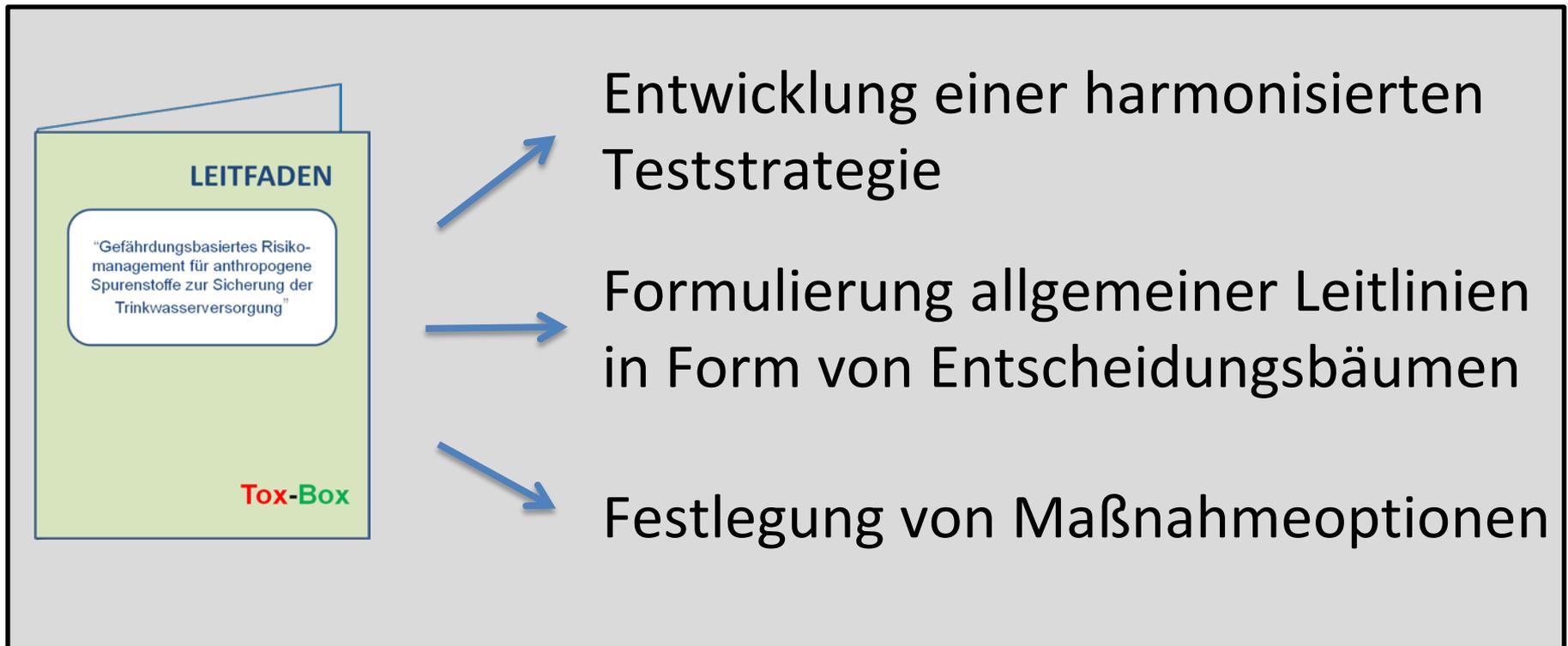
Bewertung in Bezug zum theoretischen GOW-Konzept



Mode of Action



Weiterentwicklung des GOW-Konzeptes im Rahmen des Verbundvorhabens Tox-Box (Förderkennzeichen: 02WRS1282A)



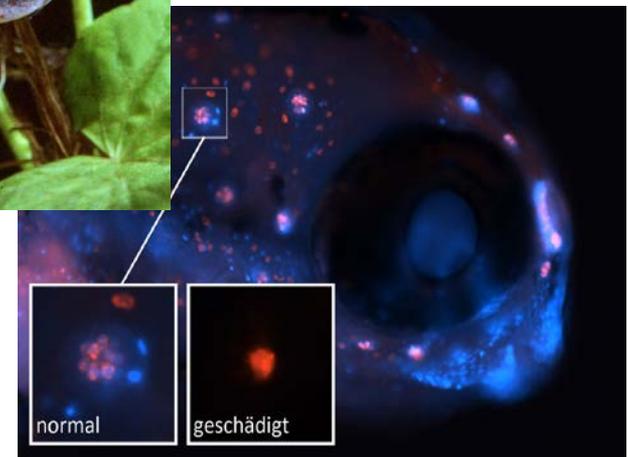
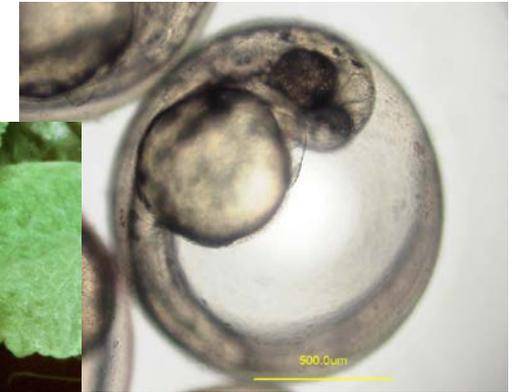
Verknüpfung mit ökosystemaren Ansätzen durch In-vivo-Verfahren (Teilprojekte 8 und 10)

Gentoxizität:

- der Zebrafisch

Neurotoxizität:

- Hemmung der Neurogenese und Neurodegeneration



Weiterentwicklung in Bezug zu komplexen Gemischen und Absicherung von Negativbefunden (Teilprojekte 1 und 3)



Mobiler Prototyp für die vollautomatische Festphasenextraktion von bis zu 1000 Litern Wasserprobe

Abschlussveranstaltung der BMBF-Fördermaßnahme RiSKWa

Was nun?

→ ereignisbezogen - schnell

- unmittelbare Gefährdung der menschlichen Gesundheit abschätzbar
- Einzelsubstanztestung notwendig zur Identifizierung des Wirkmechanismus



→ regulatorisch – (vorerst) dauerhaft

- Minimierungsgebot z.B. Handlungsempfehlungen auch ohne rechtsverbindlich gesetzte Standards

Handlungsoptionen

- vorgelagerter Regelungsbereich
 - REACH, Zulassungsverfahren für Arzneimittel (AM) und Pflanzenschutzmittel (PSM)

- gesamthygienisches Konzept für Trinkwasser
 - Vorsorgeprinzip, Minimierungsgebot, Ressourcenschutz

- risikokompetente Bürger

Öffentlichkeitsarbeit

national:

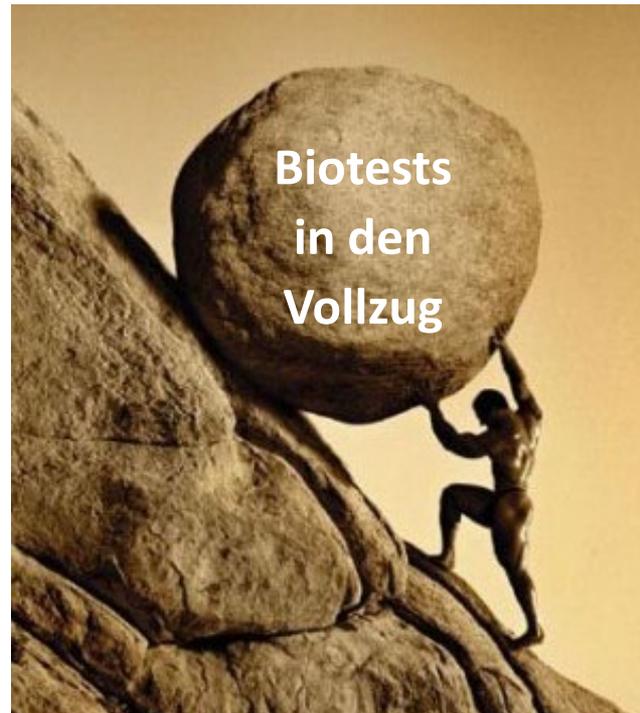
- ➔ Fachgespräch für Anwender (Behörden, Wasserversorger) im III. Quartal 2015

international:

- ➔ 4. Internationales Symposium
22./23.10.2015 in Aachen



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.



Vielen Dank

dem BMBF für die finanzielle Unterstützung,
der DECHEMA e.V. für die logistische
Unterstützung.

Bildquellennachweis für Bilder, die nicht aus dem Verbund stammen:

Seite 2:

<http://www.bellevitalis.de/Carbonit-Wasserfilter-SANUNO-Classic>

http://www.antik-und-laden.de/images/spiegel/spiegelneu/VenetiaGold50_80_2.jpg

<https://www.adlershop.ch/p53252/ibuprofen-sandoz-ret-filmtabl-800-mg-50-stk>

<http://www.preisvergleich.eu/suche44308.html>

<http://www.schulbilder.org/bild-zahnbuerste-mit-zahncreme-i22323.html>

<http://www.messeshop-deutschland.de/Reinigungsbedarf/Reiniger/Glasreiniger/Marke-Frosch-Spiritus-Glasreiniger.html>

<http://www.testberichte.de/p/rossmann-sun-ozon-tests/sonnenmilch-lsf-30-testbericht.html>

Seite 14:

<http://www.dreamstime.com/illustration/organelle.html>

Seite 21:

<http://coconutheadsets.com/2009/12/29/sisyphus-for-startups/>