

RIVM rapport 529102 010

**De invloed van eiwitbinding in de lever op de
lichaamsbelasting van de mens met dioxinen:
Een analyse m.b.v. PBPK modellering.**

M.J. Zeilmaker, D.C.M Fiolet en C.E.J. Cuijpers

Juni 1999

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, in het kader van project 529102, "Monitoring van contaminanten humaan", mijlpaal "Stand van zaken PBPK modellering dioxinen".

Inhoud

Samenvatting	3
Summary	4
1. Inleiding	5
2. Onderzoeksvraagstelling en onderzoeksopzet	7
3. Resultaten	8
3.1 Mechanisme achter de stapeling van dioxinen en furanen in de lever van de mens	8
3.2 Accumulatie van OCDD in de lever en het vetweefsel van mannen	8
3.3 Bijdrage van eiwitbinding in de lever aan de lichaamsbelasting van de mens met OCDD	11
4. Slotbeschouwing	12
Literatuur	13
Bijlage	14
Verzendlijst	19

Samenvatting

In een voorgaande studie is een “Physiologisch gebaseerd Pharmacokinetisch” (PBPK) model gebruikt om de hoeveelheid van dibenzo-*p*-dioxinen en dibenzo-*p*-furanen in moedermelk te beschrijven (Cuijpers *et al.*, 1997b). Hierbij zijn gehalten van dioxinen en furanen in moedermelk als maat genomen voor de totale hoeveelheid van deze stoffen in het lichaam (lichaamsbelasting of body burden). In het PBPK model wordt ervan uitgegaan dat de verdeling van dioxinen en furanen in het lichaam bepaald wordt door het lipide gehalte van het bloed en de verschillende organen. Echter, voor de lever is bekend dat de opname van dioxinen en furanen vanuit het bloed niet alleen bepaald wordt door de hoeveelheid lipide in dit orgaan maar ook door de binding aan eiwitten. Wanneer deze eiwitbinding wezenlijk bijdraagt aan de lichaamsbelasting van dioxinen en furanen dan zal genoemd PBPK model de body burden substantieel onderschatten.

Voor octachlorodibenzo-*p*-dioxine (OCDD) is onderzocht hoe groot de bijdrage van levereiwitbinding is aan de door een PBPK model voorspelde body burden van deze stof. OCDD is gekozen vanwege zijn eigenschap om specifiek in de lever van de mens te accumuleren. Voor het berekenen van de body burden is een PBPK model gebruikt dat de binding van OCDD aan levereiwit bevat (Zeilmaker en Van Eijkeren, 1997). Na levenslange blootstelling berekent het PBPK model dat de binding van OCDD aan levereiwit voor minder dan 6% bijdraagt aan de body burden. Aangezien van de dioxinen en furanen OCDD de duidelijkste stapeling in de lever te zien geeft mag verwacht worden dat dit percentage voor andere dioxinen en furanen nog kleiner is.

Geconcludeerd wordt dat, bij de mens, de bijdrage van de binding van dioxinen en furanen aan levereiwit aan de door een PBPK model voorspelde body burden van deze stoffen beperkt is.

Summary

In a previous study “Physiologically Based Pharmacokinetic” (PBPK) modeling was used to estimate the amount of dibenzo-*p*-dioxins and dibenzo-*p*-furans in mother’s milk. This amount is considered to reflect the total amount of dibenzo-*p*-dioxins and dibenzo-*p*-furans in the body (body burden, Cuijpers *et al.*, 1997b). In the PBPK model the distribution of dioxins and furans in the body is assumed to be determined by the lipid content of the blood and the organs. However, in the mammalian liver dioxins and furans not only accumulate by uptake in the liver’s lipid fraction but also by binding to hepatic proteins. When this binding substantially contributes to the body burden of dioxins and furans the mentioned PBPK model may underestimate the latter entity.

In this study the contribution of hepatic protein binding to the body burden of octachlorodibenzo-*p*-dioxin (OCDD), as predicted by PBPK modeling, was quantified. OCDD was chosen because of its property to preferentially accumulate in the human liver. The body burden of OCDD was simulated with a PBPK model which incorporates the binding of OCDD to hepatic proteins (Zeilmaier and Van Eijkeren, 1997). After life-long exposure the PBPK model calculates that the contribution of hepatic protein binding to the body burden of OCDD was less than 6%. As, of all dioxins and furans, OCDD shows the most prominent accumulation in the liver this percentage is expected to be even lower for other dioxins and furans.

It is concluded that, in humans, the contribution of hepatic protein binding to the PBPK predicted body burden of dioxins and furans is limited.

1. Inleiding

Voor stoffen die langzaam uit het lichaam verwijderd worden leidt een langdurige, regelmatige, blootstelling tot stapeling van de stof in het lichaam. Op deze manier kunnen zich hoeveelheden van stoffen in het lichaam ophopen die toxisch zijn. Lipofiele, persistente, stoffen als dibenzo-*p*-dioxinen en dibenzo-*p*-furanen, hierna te noemen dioxineachtigen, zijn voorbeelden van zulke stoffen.

In opdracht van het Ministerie van VWS verricht het RIVM onderzoek naar de tijdtrend van de stapeling van dioxineachtigen in de mens. In dit onderzoek, dat uitgevoerd wordt binnen het project "Monitoring Contaminanten Humaan", worden hoeveelheden dioxinen en furanen in moedermelk als maat genomen voor de totale hoeveelheid in het lichaam, d.w.z. de som van de hoeveelheid in het bloed, de lever, het vetweefsel en andere organen als de longen, de nieren, etc. (lichaamsbelasting of body burden). Zo zijn in 1988 en 1993 dibenzo-*p*-dioxinen en dibenzo-*p*-furanen in moedermelk bepaald. In 1993 gemeten gehalten bleken aanzienlijk lager te zijn dan in 1988 (Cuijpers *et al.*, 1997). Deze daling wordt verklaard uit de afname in emissies van dioxinen en furanen door vuilverbranding zoals die zich in Nederland sinds het einde van de jaren tachtig heeft voorgedaan en de hierdoor veroorzaakte daling in de blootstelling aan dioxineachtigen via de voeding (Liem en Theelen, 1997). Als gevolg hiervan zal de totale hoeveelheid dioxineachtigen in het lichaam van de mens geleidelijk afnemen.

De boven geschetste onderzoeksmethodiek geeft een vrij globale beschrijving van de relatie tussen gehalten van persistente lipofiele stoffen in moedermelk en de hierbij horende body burden. Zo wordt er bijvoorbeeld vanuit gegaan dat een daling van de body burden ook tot een daling van de hoeveelheid in moedermelk leidt. Echter, of de daling van beide grootheden even groot, of ongelijk, is onduidelijk. Evenzo is het niet mogelijk om de absolute grootte van de body burden te schatten. Met name dit laatste beperkt de toepassing van de meetwaarden in moedermelk bij de risicoschatting van persistente stoffen. De genoemde beperkingen kunnen weggenomen worden door een puur kwantitatieve beschrijving te geven van de relatie tussen de blootstelling aan dioxineachtigen, hun body burden en hun gehalten in moedermelk. "Physiologically Based Pharmacokinetic" (PBPK) modellering geeft zo'n beschrijving. Uitgaande van de tijd-trend in de (orale) blootstelling aan dioxineachtigen beschrijft een PBPK model de opname van dioxineachtigen in het bloed, de verspreiding van deze stoffen vanuit het bloed naar de organen en de uitscheiding vanuit het lichaam (uitscheiding in de faeces en in moedermelk). PBPK modellering leent zich bij uitstek voor het doen van toekomstvoorspellingen over de mate en snelheid waarop ontwikkelingen in de blootstelling doorwerken op de body burden en de hieraan verbonden gezondheidskundige risico's van dioxineachtigen.

In een voorgaande studie is een PBPK model gebruikt om de gehalten van dioxineachtigen in moedermelk te beschrijven (Van der Molen *et al.*, 1996; 1998; Cuijpers *et al.*, 1997). In dit model wordt ervan uitgegaan dat de verdeling en de uitscheiding van dioxineachtigen in het lichaam bepaald wordt door de hoeveelheid lipide in het bloed en de organen. Op basis van een toxicokinetische overweging kan echter beredeneerd worden dat dit PBPK model de body burden van dioxineachtigen onderschat. Deze overweging is als volgt. In de lever van dieren (Abraham *et al.*, 1988; Leung *et al.*, 1990a,b) maar ook van de mens (Thoma *et al.*, 1990) stapelen dioxineachtigen niet alleen door opname in lipide maar ook door binding aan eiwitten. Een PBPK model dat geen rekening houdt met dit opnamemechanisme zal de hoeveelheid dioxineachtigen die in de lever accumuleert onderschatten. Wanneer deze laatste hoeveelheid wezenlijk bijdraagt aan de body burden van deze stoffen dan zal ook de body burden onderschat worden. Dit rapport beschrijft een analyse van de mate waarin

eiwitbinding in de lever bijdraagt aan de door een PBPK model voorspelde body burden van dioxineachtigen in de mens.

2. Onderzoeksvraagstelling en onderzoeksopzet

Om de bijdrage van eiwitbinding in de lever op de door een PBPK model voorspelde body burden van dioxineachtigen in de mens te schatten is een PBPK model nodig dat deze binding goed beschrijft. Een dergelijk model is, voor zowel proefdieren als de mens, beschreven in Zeilmaker en Van Eijkeren (1997; 1998). In het kort beschrijft dit model de opname van dioxineachtigen vanuit het voedsel in het bloed, het transport van deze stoffen via het bloedplasma naar de organen (lever, vetweefsel en de z.g.n. “Richly Perfused Organs” (RPO, compartiment bestaande uit longen, nieren, milt, etc.) en “Slowly Perfused Organs” (SPO, som spieren in rust, huid, bot, etc.) en de uitscheiding uit het lichaam via metabolisme in de lever. Met uitzondering van de lever gaat het model ervan uit dat de opname van dioxineachtigen door organen vanuit het bloed bepaald wordt door het lipidegehalte van de organen. In de lever gaat het model ervan uit dat, naast opname in orgaan lipide, dioxineachtigen uit het bloed opgenomen worden door binding aan eiwitten. Deze eiwitbinding bevat een basale en een door dioxineachtigen induceerbare component. Het PBPK model berekent de body burden als de som van de hoeveelheid dioxineachtigen in het bloed, de lever, het vetweefsel, het RPO en het SPO compartiment.

Een PBPK model dat uitgaat van opname van dioxineachtigen in orgaanlipide en hun binding aan (basaal en induceerbaar) levereiwit schat, in proefdieren, de body burden van het dioxine 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxine (TCDD) met een nauwkeurigheid van 93% (Zeilmaker en Slob, 1993).

Om de bijdrage van eiwitbinding in de lever aan de body burden van dioxineachtigen in de mens in te schatten zijn de volgende analyses uitgevoerd. Allereerst is met een PBPK model onderzocht of, bij voor de Nederlandse bevolking relevante blootstellingscondities, de stapeling van dioxineachtigen zoals die waargenomen wordt in de lever van de mens veroorzaakt wordt door binding aan basaal, dioxine onafhankelijk, eiwit en/of door binding aan induceerbaar, dioxine afhankelijk, eiwit. Vervolgens is onderzocht hoe nauwkeurig een PBPK model de stapeling van het dioxine octachlorodibenzo-*p*-dioxine (OCDD) in de lever en het vetweefsel van de mens beschrijft. Voor OCDD is gekozen omdat het van de dioxinen de duidelijkste stapeling in de lever van de mens te zien geeft (Thoma *et al.*, 1990).

Tenslotte is onderzocht hoe groot de bijdrage is van eiwitbinding in de lever aan de door het PBPK model voorspelde body burden van OCDD. Bij deze laatste analyse is gebruik gemaakt van twee varianten van het PBPK model. In de eerste variant wordt ervan uitgegaan dat de verdeling van OCDD in het lichaam alleen bepaald wordt door het lipide gehalte van het bloed plasma en de organen. In een tweede variant wordt ervan uitgegaan dat er in de lever naast opname in lipide ook binding aan eiwitten optreedt.

Broncode en technische specificaties van de getoonde simulaties zijn vermeld in de bijlage.

3. Resultaten

3.1 Mechanisme achter de stapeling van dioxinen en furanen in de lever van de mens

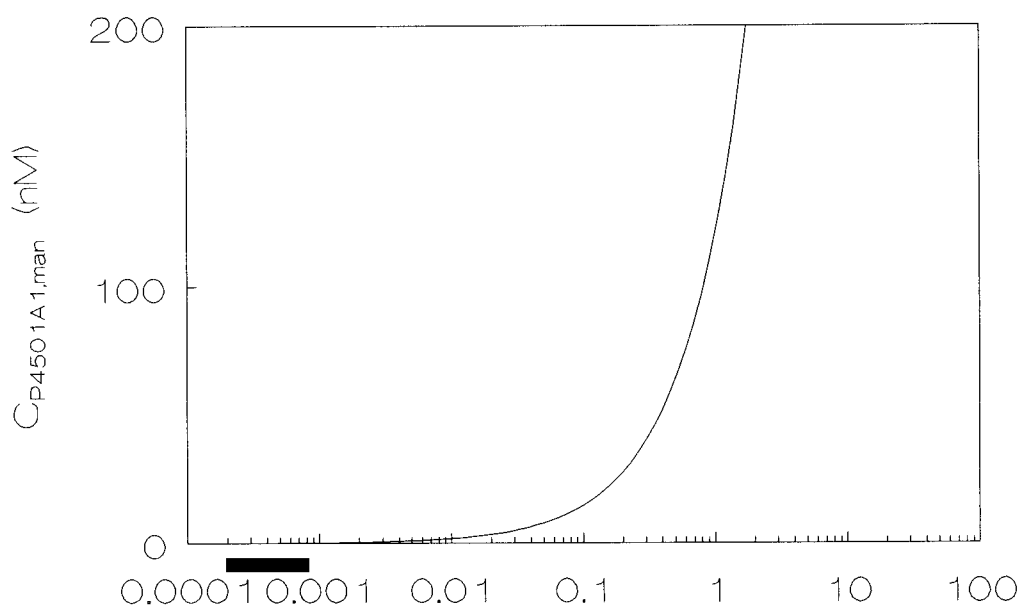
In het algemeen vindt de stapeling van dioxineachtigen in organen plaats door de opname van deze stoffen in de vetfractie van organen en door de binding aan eiwitten. Deze eiwitbindingscapaciteit bestaat uit twee delen: een constant, basaal, deel en een variabel, door dioxinen induceerbaar, deel. Het induceerbare deel wordt gereguleerd door de interacties van dioxinen met een eiwit in de cel, de z.g.n. Ah-receptor. Deze interactie leidt tot het verschijnen van (een verhoogde mate van) P450 eiwitten in de levercel. Door binding aan deze eiwitten kunnen dioxinen in de levercel stapelen. Onderzoek bij proefdieren heeft aangetoond dat, bij relatief hoge doses, het variabele deel van deze eiwitbinding verantwoordelijk is voor de stapeling van dioxinen in, met name, de lever. Hoe dit mechanisme in de lever van proefdieren te modelleren, te parametriseren en van proefdier naar de mens te schalen is voor het dioxine 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-*p*-dioxine (TCDD) uitgebreid beschreven in Zeilmaker en Van Eijkeren (1997; 1998, zie ook Appendix 3).

De vraag nu is in hoeverre onder voor de mens relevante blootstellingscondities Ah-receptor afhankelijke stapeling van dioxinen optreedt in de lever. Voor TCDD kan deze vraag beantwoord worden door, na levenslange blootstelling, de dosis-effect curve voor TCDD afhankelijke P450 inductie te vergelijken met de range van de huidige en de historische blootstelling van de Nederlandse bevolking aan TCDD. Deze vergelijking is in Figuur 1 getoond voor het Ah-receptor gereguleerde P450 eiwit 1A1. Zoals in de figuur zichtbaar is het onwaarschijnlijk dat de blootstelling van de Nederlandse bevolking aan TCDD, nu en in het verleden, leidt of heeft geleid tot de inductie van TCDD bindende P450 eiwitten in de lever van de mens. Wezenlijke inductie van deze eiwitten is pas te verwachten bij chronische, levenslange, blootstellingsniveaus die 50 maal hoger zijn dan de huidige Nederlandse blootstelling aan TCDD (≈ 0.2 pg TCDD/kg/dag). Aangezien van de dioxineachtigen TCDD de meest efficiënte P450 inducer is geldt deze conclusies naar alle waarschijnlijkheid ook voor andere dioxineachtigen.

3.2 Accumulatie van OCDD in de lever en het vetweefsel van mannen

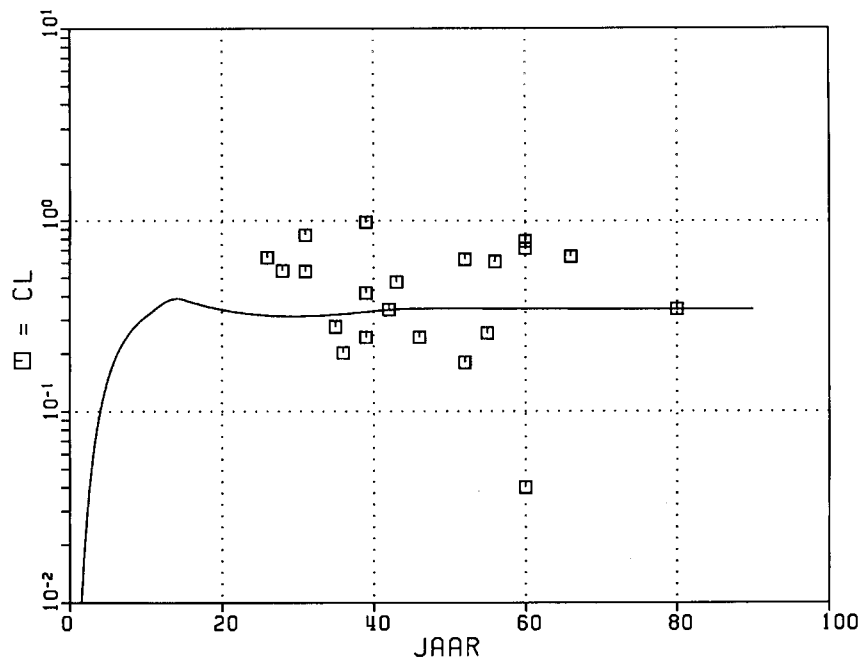
Uit de in de vorige paragraaf gepresenteerde analyse kan geconcludeerd worden dat de stapeling van dioxineachtigen in de lever van de mens veroorzaakt wordt door opname in de lipidefractie van dit orgaan en door binding aan basaal levereiwit. De nauwkeurigheid waarmee een PBPK model, waarin opname van OCDD in de lever optreedt door opname in lipide en door binding aan basaal eiwit, de accumulatie van OCDD in de lever en het vetweefsel beschrijft wordt getoond in Figuur 2. In deze simulatie is ervan uitgegaan dat de blootstelling aan OCDD tijdens het leven constant is en gemiddeld een waarde heeft van 4 ng/dag (range: 2-8 ng/dag, Van der Molen, 1998, ofwel 57 pg/kg/dag voor een volwassene van 70 kg).

Merk op dat het model representatief is voor de *gemiddelde* mens. Het model geeft geen beschrijving van de inter-individuele variatie in de gemeten gehalten in de lever en het vetweefsel.



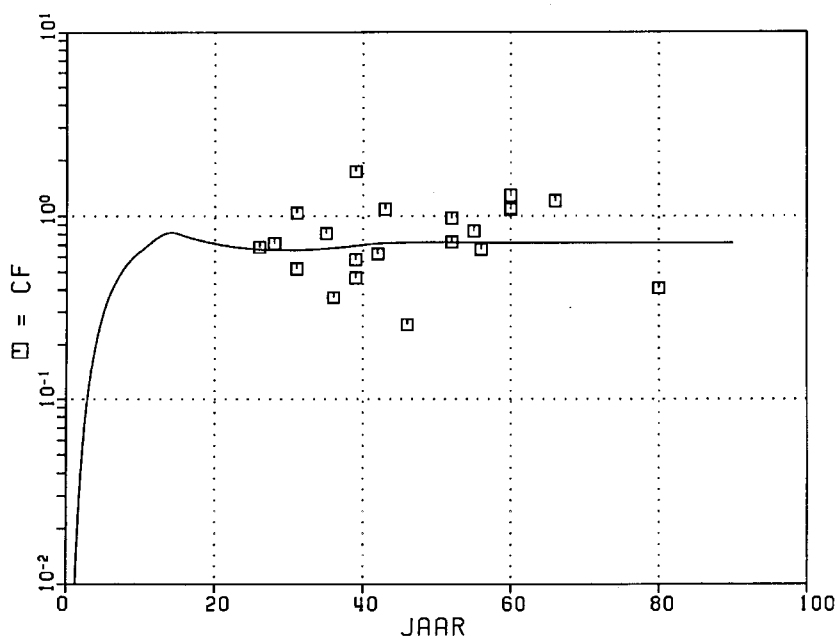
Figuur 1 PBPK simulatie van de inductie van het P450 eiwit 1A1 in de lever van mannen die levenslang aan 2,3,7,8-tetrachloro-*p*-dioxine (TCDD) blootgesteld zijn.

Y-as: $C_{P4501A1,man}$: geïnduceerde concentratie van het P450 eiwit 1A1 (nM); X-as: gemiddelde. levenslange, d.w.z. 90 jarige, inname van TCDD (ng/kg/dag). Balk: range voor de huidige en de historische blootstelling aan TCDD in Nederland ($\approx 14-56$ pg/dag, 70 kg volwassene: 0.2-0.8 pg/kg/dag, Van der Molen, 1998).



Figuur 2.1 PBPK simulatie van de accumulatie van OCDD in de lever van mannen die levenslang zijn blootgesteld aan 4 ng OCDD/dag.

X-as: leeftijd in jaren. Y-as: Cl: concentratie van OCDD in de lever (nM). □ : data naar Thoma et al.(1990).



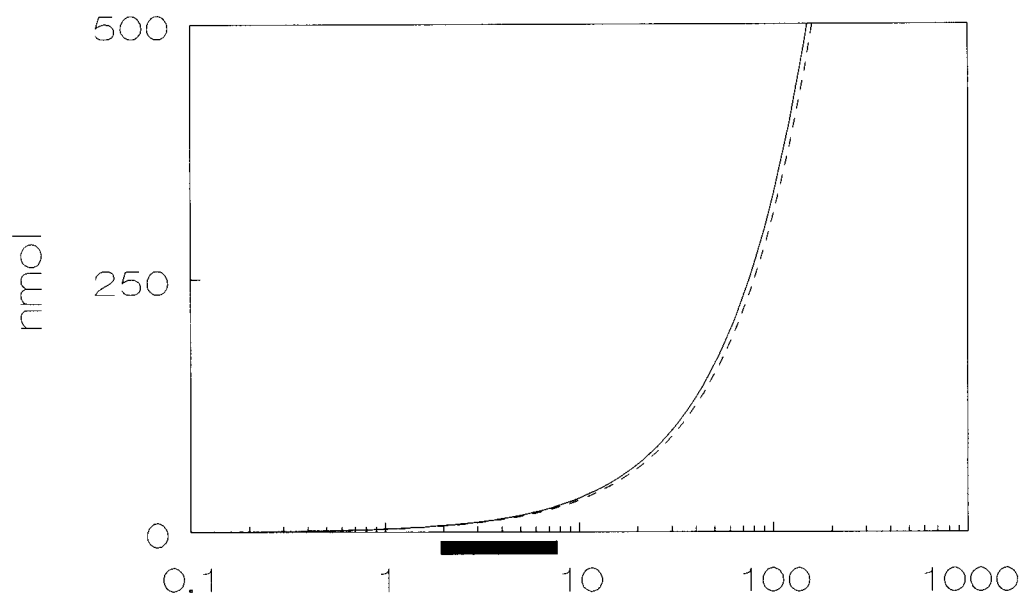
Figuur 2.2 PBPK simulatie van de accumulatie van OCDD in het vetweefsel van mannen die levenslang zijn blootgesteld aan 4 ng OCDD/dag.

X-as: leeftijd in jaren. Y-as: Cf: concentratie van OCDD in het vetweefsel (nM). □ : data naar Thoma et al.(1990).

3.3 Bijdrage van eiwitbinding in de lever aan de lichaamsbelasting van de mens met OCDD

Figuur 3 toont de body burden van OCDD zoals berekend met een PBPK met en zonder binding van OCDD aan basaal levereiwit. Zoals zichtbaar berekenen beide modellen, na levenslange blootstelling, een nagenoeg gelijke accumulatie van OCDD in de mens. De verklaring hiervoor is dat de voorspelde hoeveelheid aan levereiwit gebonden OCDD minder dan 6 % is van de gesimuleerde body burden. Ter vergelijking: de voorspelde hoeveelheid OCDD in het vetweefsel en de extrahepatische organen bedraagt meer dan 80 % respectievelijk 14 % van de berekende body burden.

Geconcludeerd kan worden dat, bij voor de mens relevante blootstellingscondities, de binding van OCDD aan levereiwit weinig bijdraagt aan de lichaamsbelasting van de mens met deze stof. Aangezien van de dioxinen en furanen OCDD de duidelijkste stapeling in de lever te zien geeft geldt deze conclusie waarschijnlijk ook voor andere dioxinen en furanen.



Figuur 3 PBPK simulaties van de body burden van OCDD in mannen na levenslange blootstelling.

Y-as: Gesimuleerde hoeveelheid OCDD in het lichaam (nmol) na levenslange, dagelijkse, blootstelling aan deze stof (body burden); X-as: gemiddelde, levenslange inname van OCDD (ng/dag). In deze studie is 90 jaar genomen als (worst case) tijdsduur voor een levenslange blootstelling. Balk: range voor de huidige en de historische blootstelling aan OCDD in Nederland ($\approx 29-114$ pg/kg/dag, ofwel 2-8 ng/dag voor een volwassene van 70 kg, Van der Molen, 1998). Gestippelde lijn: PBPK model zonder eiwitbinding van OCDD in de lever (model als in Figuur 2, m.u.v. $p_{fat} = 5$ i.p.v. 82.8, zie Bijlage, Technische Specificaties); Getrokken lijn: PBPK model met eiwitbinding van OCDD in de lever (model als in Figuur 2).

4. Slotbeschouwing

Dit rapport laat zien dat de opname in een PBPK model van de binding van dioxinen en furanen aan eiwitten noodzakelijk is voor het beschrijven van de accumulatie van deze verbindingen in de lever van de mens. Zoals zichtbaar in Figuur 2 geeft een PBPK model dat met dit opnamemechanisme rekening houdt een goede beschrijving van de accumulatie van, in dit geval, het dioxine OCDD in de *gemiddelde* mens. Het in Figuur 2 gebruikte model houdt echter geen rekening met inter-individuele verschillen in de inname van dioxineachtigen en hun gehalten in het lichaam. In een vervolgstudie zal het PBPK model geschikt gemaakt worden voor opname van inter-individuele verschillen in de inname van dioxineachtigen en de verdelingskinetiek van deze stoffen zoals die tussen mensen bestaan. Hierdoor zal het mogelijk worden om de tijdtrend van de door het PBPK model voorspelde body burden van dioxineachtigen niet alleen voor de gemiddelde mens, maar ook voor de gehele humane populatie te beschrijven

Literatuur

- Abraham, K., Krowke, R. and D. Neubert. (1988) *Pharmacokinetics and biological activity of 2,3,7,8-tertachlorodibenzo-p-dioxin. 1. Dose-dependent tissue distribution and induction of hepatic ethoxyresorufin-o-deethylase in rats following a single injection.* Arch. Toxicol., **62**, 359-368.
- Cuijpers, C.E.J., Liem, A.K.D., Albers, J.M.C., Kreis, A. en E. Lebet. (1997a) *Verontreiniging van moedermelk met gechlloreerde koolwaterstoffen in Nederland, 1993.* RIVM rapport 529102.004.
- Cuijpers, C.E.J., Zeilmaker, M.J., Van der Molen, G.W., Slob, W. en E. Lebet. (1997b) *Developments in infant exposure to dioxins, furans and PCBs in breast milk and potential health consequences in the Netherlands.* RIVM rapport 529102.007
- Liem, A.K.D. en R.M.C. Theelen. (1997) *Dioxins: Chemical analysis, exposure and risk assessment.* Proefschrift Rijksuniversiteit Utrecht.
- Leung, H.W., Paustenbach, D.J., Murray, F.J. and M.E. Andersen. (1990a) *A physiological pharmacokinetic description of the tissue distribution and enzyme inducing properties of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat.* Toxicol. Appl. Pharmacol., **103**, 399-410.
- Leung, H.W., Poland, A., Paustenbach, D.J., Murray, F.J. and M.E. Andersen. (1990b) *Pharmacokinetics of [¹²⁵I]-2-iodo-3,7,8-trichlorodibenzo-p-dioxin in mice: Analysis with a physiological modeling approach.* Toxicol. Appl. Pharmacol., **103**, 411-419.
- Molen, G.W. van der, S.A.L.M. Kooijman en W. Slob. (1996) *A generic toxicokinetic model for persistent lipophilic compounds in humans: An application to TCDD.* Fund. Appl. Toxicol., **31**, 83-94.
- Molen, G.W. (1998) *A Physiologically-Based Mathematical Model for the Long-Term Kinetics of Dioxins and Furans in Humans.* Thesis, Vrije Universiteit, Amsterdam.
- Thoma, H., Mücke, W. en G. Kauert. (1990) *Comparison of the polychlorinated dibenzo-p-dioxin and dibenzo-p-furan in human tissue and human liver.* Chemosphere, **20**, 433-442.
- Zeilmaker, M.J. en W. Slob. (1993) *Physiologically based modeling of dioxins. I. Validation of a rodent toxicokinetic model.* RIVM rapport 770501.007.
- Zeilmaker, M.J. en J.C.H. van Eijkeren. (1997) *Modeling of Ah-receptor dependent P450 induction I. Cellular model definition and its incorporation in a PBPK model of 2,3,7,8-TCDD.* RIVM rapport 604138.001
- Zeilmaker, M.J. en J.C.H. van Eijkeren. (1998) *The calculation of human toxicity thresholds of 2,3,7,8-TCDD: A Physiologically Based Pharmacokinetic modeling approach.* RIVM rapport 601503.010.

Bijlage

Documentatie van PBPK modellen

Deze Appendix bevat de documentatie van de in dit rapport gebruikte computermodellen voor TCDD en OCDD.

PBPK model voor TCDD

Zeilmaker en van Eijkeren (1997) bevat een beschrijving (wiskundig model en modelparameters) van een PBPK model voor tetrachlorodibenzo-*p*-dioxine (TCDD) in de rat. Dit model beschijft de opname van TCDD vanuit het bloed naar de organen als resultante van opname in orgaan lipide en, in de lever, door binding aan de Ah-receptor en aan basaal en induceerbaar P450 eiwit. Dit laatste mechanisme staat onder de controle van de Ah-receptor. Zeilmaker en van Eijkeren (1998) beschrijft de parametrisering van dit PBPK model voor de mens (man en vrouw). Het wiskundige model is geïmplementeerd in SimuSolv/ACSL versie 2.0. De source code van het hierbij horende computer model voor de man, man.acsl, is bijgevoegd.

```
PROGRAM man.acsl
VARIABLE Jaar
CONSTANT Pf=800.,Ps=12.5, pr=5,...
  Vrelb0=0.102,Vrelf0=0.125,Vrelf1=0.350,...
  Vrels0=0.569,Vrelr0=0.16,Vrelr1=0.041,Vrell0=0.044,...
  Vpl=.54,...
  Qrelf=0.085,Qrels=0.262,...
  Qrelr=0.383,Qrell=0.27,...
  KdLA=0.124, KdLAX=114, ...
  KMLP1=56.,KMLP2=1.,KMLP3=56.,...
  A0=6.0,P0b1=0.,P0b2=0.,P0b3=0.062,...
  dMIN=.0135,dMAX=.03, ...
  Bw0=3.25,Bw1=70.0,...
  VImaf1=1830840.,VImaf2=1584320.,VImaf3=0.,...
  Km1=0.0,Km2=0.0,Km3=306600.,...
  kmP1=306.6,kmP2=306.6,kmP3=306.6,...
  A10=0., Ar0=0., As0=0., Ab0=0., ...
  Afb0=0.,Afw0=0.,...
  P0i10=0.,P0i20=0.,P0i30=0., ...
  vbl=0.15,vil=0.0,beta=.05,gamma=.03,...
  vbf=0.05,kapfac=0.25,...
  fbu=1.,fiu=1.,...
  Fabs=1.,Vbfat=0.0062,...
  pfat=5.,fcutol=0.001,...
  Tenyr=10,Twenyr=20,Year=8760.,Molw=320.,Day=24.,...
  Jstop=90,Nout=1800.
MERROR Al=1.e-5,Afb=1.e-5,Afw=1.e-5,Ar=1.e-5,As=1.e-5,Ab=1.e-5
XERROR Al=1.e-7,Afb=1.e-7,Afw=1.e-7,Ar=1.e-7,As=1.e-7,Ab=1.e-7
INITIAL
  Cint=Jstop/Nout
  vcl=1.-vbl-vil
  fcu=1./(1.+pfat+A0/KdLA+P0b1/KMLP1+P0b2/KMLP2+P0b3/KMLP3)
  P0t1=P0b1+P0i10 $ P0t2=P0b2+P0i20 $ P0t3=P0b3+P0i30
  mu=KdLA*KdLAX/(A0+KdLAX)
  VImax1=VImaf1*A0/(KdLAX+A0) $ VImax2=VImaf2*A0/(KdLAX+A0)
```

```

VImax3=VImaf3*A0/(KdLAX+A0)
IF (P0b3.EQ.0.) VImax3=0.
IF (P0b3.EQ.0.) write(6,11) A0,P0b3
11..FORMAT(2e12.5)
dMINcu=dMIN**(1./3.) $ dMAXcu=dMAX**(1./3.)
Bw0cub=Bw0**(1./3.) $ Bw1cub=Bw1**(1./3.)
Vr0cub=Vrelr0**(1./3.) $ Vr1cub=Vrelr1**(1./3.)
Pl=fbu*(vbl/fbu+vll/fiu+vcl/fcu)
END
DYNAMIC
DERIVATIVE evolut
PROCEDURAL (Intake,Vb,Vl,Vr,Vs,Vfb,Vfw,Vlc,Ql,Qr,Qs,Qf,kappa = Jaar)
Intake=(dMAXcu+(dMINcu-dMAXcu)*EXP(-0.20*Jaar))**3*(Year/Day/Molw)
Bw=(Bw1cub+(Bw0cub-Bw1cub)*EXP(-0.1*Jaar))**3
CALL Bodfat(Jaar,Vrelf)
Vrelr=(Vr1cub+(Vr0cub-Vr1cub)*EXP(-0.1*Jaar))**3
'Vrelr=Vrelr0+(Vrelr1-Vrelr0)*Jaar/Jstop'
Vrelb=Vrelb0*(1.-(Vrelf+Vrelr-Vrelf0-Vrelr0)...
/(Vrelb0+Vrell0+Vrels0))
Vrell=Vrell0*(1.-(Vrelf+Vrelr-Vrelf0-Vrelr0)...
/(Vrelb0+Vrell0+Vrels0))
Vrels=Vrels0*(1.-(Vrelf+Vrelr-Vrelf0-Vrelr0)...
/(Vrelb0+Vrell0+Vrels0))
Vrelt=Vrelf+Vrelr+Vrelb+Vrell+Vrels
Vb=Vpl*Vrelb*Bw
Vl=Vrell*Bw $ Vr=Vrelr*Bw
Vs=Vrels*Bw $ Vfb=Vrelf*Bw
Vfw=vbf*Vf $ Vfw=(1.-vbf)*Vf
Vt=Vb+Pf*Vfw+Vfb+Ps*Vs+pfat*Vr+Pl*Vl
Disp=Pl*Vl/Vt
Vlc=vcl*Vl
Qc=Year*60.*Vb
Ql=Qrell*Qc $ Qr=Qrelr*Qc
Qs=Qrels*Qc $ Qf=Qrelf*Qc
kappa=kapfac*Qf
END

Cb=Ab/Vb
Cfb=Afb/Vfb
Cfw=Afw/Vfw
Cr=Ar/Vr
Cs=As/Vs
Cl=Al/Vl

PROCEDURAL(fcu = Cl)
REPETE..fcuold=fcu
Fu=1./(vbl/fbu+vll/fiu+vcl/fcuold)
fcu=1./(1.+pfat+A0/(KdLA+Fu*Cl))+...
P0t1/(KMLP1+Fu*Cl)+P0t2/(KMLP2+Fu*Cl)+...
P0t3/(KMLP3+Fu*Cl)
IF (abs(fcu-fcuold).gt.fcutol*fcu) go to REPETE
Pl=fbu*(vbl/fbu+vll/fiu+vcl/fcu)
END

dAfbdt=Qf*(Cb-Cfb)-kappa*(fbu*Cfb-Cfw/Pf)
dAfwdt=kappa*(fbu*Cfb-Cfw/Pf)
dArdt=Qr*(Cb-Cr/pr)
dAsdt=Qs*(Cb-Cs/Ps)
dAldt=Ql*(Cb-Cl/Pl)-...

```

```

Km1*Vlc*P0t1*fbu*Cl/Pl/(KMLP1+fbu*Cl/Pl)-...
Km2*Vlc*P0t2*fbu*Cl/Pl/(KMLP2+fbu*Cl/Pl)-...
Km3*Vlc*P0t3*fbu*Cl/Pl/(KMLP3+fbu*Cl/Pl)+...
Fabs*Intake
dAbdt=-Qf*(Cb-Cfb)-Qr*(Cb-Cr/pr)-Qs*(Cb-Cs/Ps)-...
Ql*(Cb-Ci/Pl)
dP01dt=VImax1*fbu*Cl/Pl/(mu+fbu*Cl/Pl)-kmP1*P0i1
dP02dt=VImax2*fbu*Cl/Pl/(mu+fbu*Cl/Pl)-kmP2*P0i2
dP03dt=VImax3*fbu*Cl/Pl/(mu+fbu*Cl/Pl)-kmP3*P0i3

```

```

Afb=INTEG(dAfbdt,Afb0)
Afw=INTEG(dAfwdt,Afw0)
Ar=INTEG(dArdt,Ar0)
As=INTEG(dAsdt,As0)
Al=INTEG(dAldt,Al0)
Ab=INTEG(dAbdt,Ab0)
P0i1=INTEG(dP01dt, P0i10) $ P0t1=P0b1+P0i1
P0i2=INTEG(dP02dt, P0i20) $ P0t2=P0b2+P0i2
P0i3=INTEG(dP03dt, P0i30) $ P0t3=P0b3+P0i3

```

END

```

dAtdt=Km1*Vlc*P0t1*fbu*Cl/Pl/(KMLP1+fbu*Cl/Pl)+...
Km2*Vlc*P0t2*fbu*Cl/Pl/(KMLP2+fbu*Cl/Pl)+...
Km3*Vlc*P0t3*fbu*Cl/Pl/(KMLP3+fbu*Cl/Pl)
Atot=Afb+Afw+Ar+As+Al+Ab
IF (Jaar.EQ.0.) Halfw=ALOG(2.)/(Km3*Vlc*P0b3*fbu)*Pl*V1*KMLP3
IF (Jaar.NE.0.) Halfw=ALOG(2.)*Atot/dAtdt
IF (Jaar.EQ.0.) Halfs=ALOG(2.)/(Km3*Vlc*P0b3*fbu)*Pl*V1*KMLP3
IF (Jaar.NE.0.) Halfs=ALOG(2.)*Al/dAtdt
ksjaar=ALOG(2.)/Halfs
IF (Jaar.EQ.0.) ratbl=0.
IF (Jaar.NE.0.) ratbl=Pl*Cb/Cl
Clcu=Fu*Cl $ Clc=Clcu/fcu
Cf=(Vfb*Cfb+Vfw*Cfw)/Vf
cbfat=Cb*Molw/Vbfat
Erod=beta*(P0t1+gamma*P0t2)
TERMT(Jaar.EQ.Jstop)

```

END

END

SUBROUTINE Bodfat(Jaar,Vrelf)

real Jaar

c

```

d1=-.00005
c1=-.00025-15.*d1
b1=.005
a1=.125

```

c

```

d2=.05/62.5
c2=-7.5*d2
b2=0.
a2=.175

```

c

```

a3=.125
b3=0.
d3=-.137/(12.7*625)
c3=-37.7*d3

```

c

```

alpha=.125**(1./5.)
beta=.262**(1./5.)

```



```
gamma=.085
c
IF (Jaar.LE.10.) THEN
  Vrelf=a1+b1*Jaar+c1*Jaar**2+d1*Jaar**3
ELSEIF (Jaar.LE.15.) THEN
  tJaar=Jaar-10.
  Vrelf=a2+b2*tJaar+c2*tJaar**2+d2*tJaar**3
ELSEIF (Jaar.LE.40.) THEN
  tJaar=Jaar-15.
  Vrelf=a3+b3*tJaar+c3*tJaar**2+d3*tJaar**3
ELSE
  Vrelf=.262
END IF
c
RETURN
END
c
c
SUBROUTINE udobjf(objfun)
$
DOUBLE PRECISION objfun
c
INTEGER maxdat,numres
PARAMETER (maxdat=100,numres=3)
c
INTEGER numdat,i,j
DOUBLE PRECISION obs,pred,stdev
LOGICAL error
CHARACTER*12 respon
DIMENSION obs(1:maxdat),pred(1:maxdat),respon(1:numres)
c
DATA respon /'CL      ','CF      ','CBFAT    '/
c
c
c
objfun=0.d0
DO 200 j=1,numres
  CALL GETDAT(respon(j),obs,pred,maxdat,numdat,error)
  DO 100 i=1,numdat
    objfun=objfun+(obs(i)-pred(i))**2
100 CONTINUE
200 CONTINUE
c
RETURN
END
```

Technische specificaties van simulaties

Figuur 1

Het hierboven vermelde computermodel voor TCDD is gebruikt om de totale hoeveelheid van het P450 1A1 (*pot1*, nM) in de lever te simuleren na een 90 jaar durende, dagelijkse, inname van 0.00049 ($d_{min} = 0.0135$ ng/day; $d_{max} = 0.030$ ng/day), 0.0049, 0.049, 0.49, 0.98 en 1.96 ng TCDD/kg/dag. Het verband tussen (de logaritme van) de dagelijkse TCDD inname en de berekende hoeveelheid 1A1 bleek aan het getoonde exponentiële verband te voldoen.

Figuur 2

Het in Zeilmaker en van Eijkeren (1997) beschreven PBPK model is generiek van aard. Dit wil zeggen dat het, mits voorzien van congener specifieke parameters, ook gebruikt kan worden voor dioxineachtigen anders dan TCDD. Van deze eigenschap is gebruik gemaakt om het PBPK model voor octachlorodibenzo-*p*-dioxine (OCDD) te verkrijgen. Hierbij zijn in boven vermelde source code voor TCDD de volgende, OCDD specifieke, veranderingen aangebracht: intrinsieke capaciteit van de lever om OCDD te metaboliseren ($km_3 \cdot pob_3$) 18304 nmol/jaar/liter leverweefsel; partiticoëfficiënt voor vetweefsel ten opzichte van bloed plasma (p_f) 157.2; partiticoëfficiënt voor de lever ten opzichte van bloed plasma (p_{fat}) 82.8 (opmerking: een waarde voor p_{fat} groter dan 5 wijst op opname van OCDD door binding aan eiwitten in de lever); molecuulgewicht ($molw$) OCDD 456, de concentratie van de Ah-receptor in de lever (a_0) 0 nM, $d_{min} = 0$ ng/dag; $d_{max} = 5$ ng/dag.

Figuur 3

Variant met eiwitbinding van OCDD in de lever: als in Figuur 2. Variant zonder eiwitbinding in de lever: Als in figuur 2, met uitzondering van $p_{fat} = 5$. In beide varianten is de totale hoeveelheid OCDD in het lichaam berekend als de som van de hoeveelheid in het vetweefsel, de lever, het "richly perfused" compartiment, het "slowly perfused" compartiment en het bloed plasma na 90 jaar, dagelijkse OCDD inname aan 0.5 (model parameters $d_{min} = 0$ ng/dag; $d_{max} = 0.5$ ng/dag); 5; 50 en 500 ng OCDD/dag. Voor beide varianten bleek het verband tussen (de logaritme van) de dagelijkse OCDD inname en de berekende "Body Burden" aan het getoonde exponentiële verband te voldoen.

Verzendlijst

- 1 Hoofdinspecteur voor de Gezondheidszorg
- 2 Directeur-Generaal Volksgezondheid
- 3 Directeur-Generaal Milieubeheer
- 4 Plv. Directeur-Generaal Milieubeheer
- 5 Hoofdinspecteur Gezondheidsbescherming
- 6 Prof. Dr. W. Seinen, RITOX
- 7 Dr. M. van den Berg, RITOX
- 8 Dr. J.H. van Wijnen, GG en GD Amsterdam
- 9 J.J.L. Pieters, arts, VWS/IGZ
- 10 Drs. N.B. Lucas Luijkx, VWS/GZB
- 11 Dr. J.A. van Zorge, VROM/SVS
- 12 Voorzitter van de Gezondheidsraad, Rijswijk
- 13 Depôt voor Nederlandse Publicaties en Nederlandse Bibliografie
- 14 Directie RIVM
- 15 Dr. ir. G. de Mik, Directeur sector 3/4
- 16 Dr.ir. E. Lebret, Hoofd LBM
- 17 Dr. A. van der Giessen, Hoofd CIM
- 18 Dr. M.P. van Veen, LBM
- 19 Drs. J.C.H. van Eijkeren, LBM
- 20 Dr. W. Slob, LEO
- 21 Dr. A.K.D. Liem, LOC
- 22-24 Auteurs
- 25 SBD/Voorlichting & Public Relations
- 26 Bureau Rapportenregistratie
- 27 Bibliotheek RIVM
- 28-43 Bureau Rapportenbeheer
- 44 Archief LBM
- 45-60 Reserve exemplaren