

Abstract

The exposure of humans to chemical mixtures is an emerging problem. While some legal requirements to assess the risk of chemical mixtures already exist, currently, risk assessment is mostly done for single compounds. However, at the moment there is no standard analysis framework on how to appropriately evaluate mixture effects. Therefore, the aim of this work was the investigation of different mixture data with mathematical models to highlight strengths and weaknesses, as well as discussing general aspects and future directions in the evaluation of mixtures. Common mathematical models to characterize combination effects were selected and compared to their performance to evaluate mixture effects. The models used were the theoretical additivity method, the concentration addition concept, the independent action concept, the Chou-Talalay method and the benchmark dose approach. The analysis revealed advantages and disadvantages of each model and the usage of more than one model is recommended for an appropriate conclusion on mixture effect evaluation. Furthermore, two experimental investigations on mixtures were performed *in vitro* for the liver specific endpoint steatosis. The first study was aimed to investigate combination effects of substances which share a common adverse outcome. A toxicodynamic interaction of liver-X-receptor and retinoid-X-receptor agonists was shown to increase triglyceride accumulation in HepaRG cells in a synergistic manner. The second mixture study was conducted to analyze combination effects of substances which do not share a common adverse outcome. This study revealed a toxicokinetic interaction of steatotic and non-steatotic pesticides causing a potentiation effect of triglyceride accumulation in HepaRG cells.

Zusammenfassung

Die Exposition von Menschen gegenüber Mischungen ist ein aufkommendes Problem. Es existieren zwar bereits einige Regularien für die Risikobewertung von Mischungen, jedoch wird meistens die Risikobewertung noch für Einzelsubstanzen durchgeführt. Im Moment gibt es noch keine standardisierte Rahmenbedingung mit Anweisungen für die adäquate Bewertung von Mischungseffekten. Daher ist das Ziel dieser Arbeit, die Bewertung verschiedener Mischungsdaten mit Hilfe von mathematischen Modellen um deren Stärken und Schwächen, sowie generelle Aspekte zur Bewertung von Mischungseffekten und zukünftige Wege für die Bewertung von Mischungen herauszuarbeiten. Gängige mathematische Modelle zur Charakterisierung von Mischungseffekten wurden ausgewählt und ihre Fähigkeit Mischungseffekte zu bewerten verglichen. Die verwendeten Modelle waren die *theoretical additivity*, *concentration addition*, *independent action*, Chou-Talalay und *benchmark dose* Methoden. Die Analyse hat gezeigt, dass jedes Modell seine eigenen Vor- und Nachteile besitzt und es daher empfohlen ist, mehr als ein mathematisches Modell zur Beurteilung von Mischungseffekten zu verwenden. Weiterhin wurden zwei *in vitro* Studien zu Mischungen durchgeführt. Ziel der ersten Studie war es, Kombinationseffekte von Substanzen die den gleichen Endpunkt haben zu untersuchen. Eine toxikodynamische Interaktion von *liver-X-receptor* und *retinoid-X-receptor* Agonisten verursachte eine synergistische Akkumulation von Triglyceriden in HepaRG Zellen. Die zweite Studie wurde durchgeführt um Kombinationseffekte von Substanzen, die nicht den gleichen Endpunkt teilen, zu untersuchen. In der Studie wurde eine toxikokinetische Interaktion von steatotischen und nicht steatotischen Pestiziden beobachtet, welche eine Potenzierung der Triglyceridakkumulation in HepaRG Zellen zur Folge hatte.