

Computersysteme zur Vorhersage und Beurteilung toxischer Effekte chemischer Stoffe

B. Simon-Hettich, T. Steger-Hartmann, H. Foth, R. Kahl, P.-J. Kramer, W. Lilienblum, D. Schrenk, T. Schulz, H. Schweinfurth

Die anstehende Neuordnung der europäischen Chemikalienbewertungspolitik (REACH) hat zu kontroversen Diskussionen hinsichtlich der zusätzlich erforderlichen Tierversuche geführt. Um steigende Tierversuchszahlen zu vermeiden sowie zur Zeit- und Kostenersparnis, werden tierversuchsfreie Alternativen zur Erfassung toxischer Effekte befürwortet. Der Entwurf der Verordnung vom 29. Oktober 2003 (EU, 2004) sieht einen Einsatz derartiger Methoden vor, ohne sie allerdings genauer zu spezifizieren. Insbesondere im Bereich der kosmetischen Mittel wird seit 1986 auf EU-Ebene das Ziel verfolgt, Alternativen zu Tierversuchen zu entwickeln und so das Leiden und die Zahl der benötigten Tiere zu verringern. Tierversuche sollen durch "wissenschaftlich zufrieden stellende Alternativen" ersetzt werden, wenn sie den Verbrauchern ein "gleichwertiges Schutzniveau" bieten (EU 1986; EU 1993; EU, 2003). Mit der Änderungsrichtlinie 2003/15/EG werden vom Europäischen Parlament und vom Rat Termine festgeschrieben, bis zu denen Tierversuche gänzlich durch alternative Methoden ersetzt werden sollen: Tierversuche im Zusammenhang mit Toxizität nach wiederholter Verabreichung, Reproduktionstoxizität und Toxikokinetik bis März 2013, alle anderen bis März 2009 (EU, 2003).

Die DGPT-Beratungskommission hat diese aktuelle Diskussion zum Anlass genommen, eine Stellungnahme zum Thema computergestützte Vorhersagesysteme in der Toxikologie zu verfassen. Es soll dabei zunächst eine Begriffsbestimmung vorgenommen werden, um dann auf Einsatzgebiete derartiger computergestützter Vorhersagemodelle, deren Grenzen und mögliche zukünftige Entwicklungen einzugehen.

Begriffsbestimmungen

Neben dem Begriff "computergestützte Vorhersagemodelle" werden synonym auch die Bezeichnungen "in silico toxicology" oder "predictive tools" verwendet. Allen hierunter zusammengefassten Modellen liegt die Erstellung einer Struktur-Aktivitätsbeziehung (structure-activity relationship, SAR) zugrunde, also die Feststellung von Zusammenhängen zwischen chemischen Strukturen von Substanzen oder Substanzklassen und den durch diese in biologischen Systemen ausgelösten Effekten. Eine genauere Betrachtung der Funktionsweise der Modelle erlaubt die Differenzierung in Expertensysteme einerseits, welche in ihrer Reinform lediglich qualitative Vorhersagen treffen, (Ja/Nein Antwort) und quantitative Struktur-Aktivitäts-basierte Systeme (QSAR) andererseits, welche die Größe des zu erwartenden Effektes vorhersagen. Expertensysteme beziehen ihren Namen aus der Tatsache, dass hier Fachwissen in ein computerisierbares Regelwerk überführt wurde. Die Vorgehensweise ist dabei vergleichbar mit der Erstellung eines Gutachtens über eine bestimmte Substanz- oder Strukturklasse: Verfügbare Information wird gesammelt, bewertet und gewichtet und dann nach struktureller Ähnlichkeit der Substanzen sortiert. Danach wird die Strukturinformation in eine maschinenlesbare Sprache übersetzt und mit den entsprechenden Informationen über die Substanzen zu einer Datenbank verknüpft ("knowledge base"). Das System ist dann in der Lage neue Substanzen auf das Vorkommen von toxikologisch relevanten Strukturen zu überprüfen. Auf der Basis des gesammelten Vorwissens geben Expertensysteme meistens auch Auskunft über den Mechanismus eines Effektes.

Der Nutzer ist daher auf der Basis dieser Informationen in der Lage die Relevanz des Warnhinweises, der vom System gegeben wird, zu bewerten. Eine Aussage über das quantitative Ausmaß eines Effektes liefern Experten-Systeme jedoch in der Regel nicht.

QSAR-Systeme hingegen beruhen auf einer statistischen Korrelation zwischen der chemischen Struktur eines Moleküls und dessen biologischen Effekten. Dabei wird bestimmten chemischen oder physikochemischen Eigenschaften, die aus der Struktur der Substanz abzuleiten sind (sogenannte Deskriptoren wie z.B. Elektronendichteverteilung, Polarität, Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizient u.ä.), das quantitative Ausmaß eines biologischen bzw. toxischen Effektes zugeordnet und daraus eine Korrelationskurve oder Regressionsgerade errechnet. Im Gegensatz zu Expertensystemen liefern QSAR-Systeme daher eine quantitative Aussage über das Ausmaß eines Effektes. Eine Übersicht über derzeit marktgängige Systeme beider Kategorien findet sich in Greene (2002) und ECETOC (2003).

Beiden Kategorien ist gemeinsam, dass sie auf Datensätzen basieren, die zuvor aus entsprechenden experimentellen *in vitro* oder *in vivo* Prüfungen oder entsprechenden Beobachtungen an Menschen für den jeweiligen toxikologischen Endpunkt gewonnen wurden. Die Qualität dieser Datensätze beeinflusst damit unmittelbar die Güte der Vorhersage. Vorhersagesysteme, die aus Datensätzen minderer Qualität abgeleitet werden, resultieren zwangsläufig in mäßigen oder falschen Vorhersagen.

In der Toxikologie wird in der Regel von *in vitro* oder tierexperimentellen *in vivo* Prüfungen auf Effekte am Menschen extrapoliert, d.h. bereits hier wird eine Vorhersage getroffen, deren Trefferwahrscheinlichkeit keine 100 % erreichen wird. Im Falle von Industriechemikalien verbieten sich toxikologische Prüfungen am Menschen in der Regel aus ethischen Gründen. Aus prinzipiellen Überlegungen ist daher davon auszugehen, dass die Trefferwahrscheinlichkeit eines computergestützten Vorhersagemodells im Idealfall lediglich den Wert des entsprechenden experimentellen Systems zur Vorhersage von Effekten am Menschen annehmen kann. In der Realität wird sie mehr oder weniger deutlich darunter liegen.