

Verleihung des BMVEL Tierschutzforschungspreises 2002

16. Dezember 2003

**Die Entwicklung biometrischer Modelle zur
sicherheitstoxikologischen Klassifizierung chemischer Stoffe mit
Hilfe von tierversuchsfreien Methoden**

Elke Genschow
ZEBET im BfR

Deutschland 1989

Biometrie in Validierungsstudien

Der Bundesminister für Forschung und Technologie (BMFT)

Bekanntmachung am 8. Mai 1989 über die Förderung von Forschungs- und Entwicklungsvorhaben auf dem Gebiet

„Ersatzmethoden zum Tierversuch“

1. Es ist ausführlich darzulegen, welcher Tierversuch ersetzt werden soll..
2. Die *in vitro* Methode ist im Rahmen moderner quantitativer Planungs- und Auswertungsverfahren darzustellen. Sowohl für Tierexperimente als auch für *in vitro* Untersuchungen ist der prognostische Wert abzuschätzen. Bei Simulationsrechnungen und anderen Modellen ist das Risiko von falsch negativen und falsch positiven Aussagen zu bestimmen.

OECD 2002 In-Vitro-Phototoxizitäts-Test

- **Extended Expert Consultations
on Phototoxicity and Skin Corrosion
at the BgVV in Berlin, Germany,
on October 30-31 and November 1-2, 2001**

OECD 2003

OECD TG No. 34

Draft guidance document on the validation and international acceptance of new or update test methods for hazard assessment

- **A data interpretation procedure is used to determine how well the results from the test predict or model the biological effect of interest.**
 - **specific purpose**
 - **all possible results**
 - **procedure that converts test results into a prediction**
 - **indication of the accuracy of the prediction**

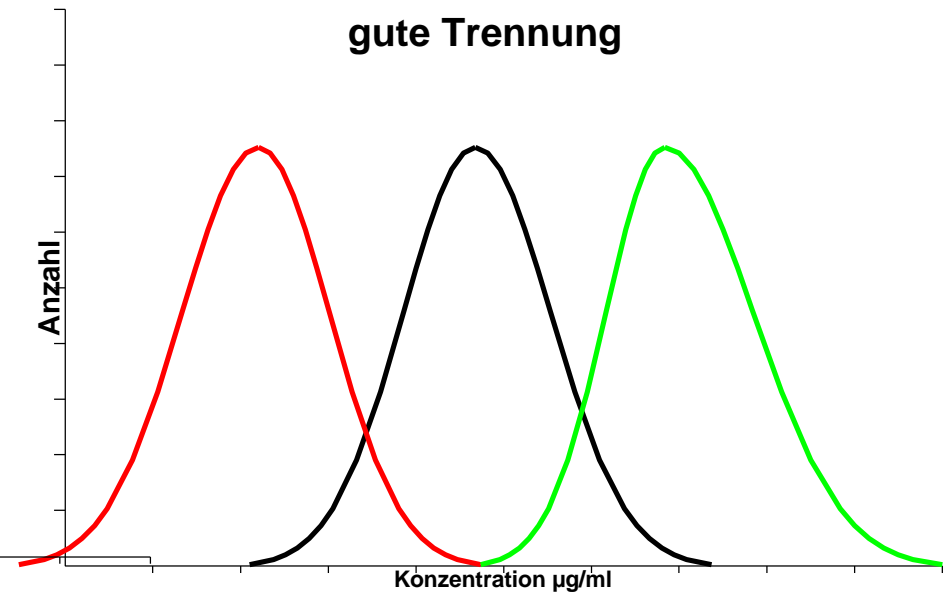
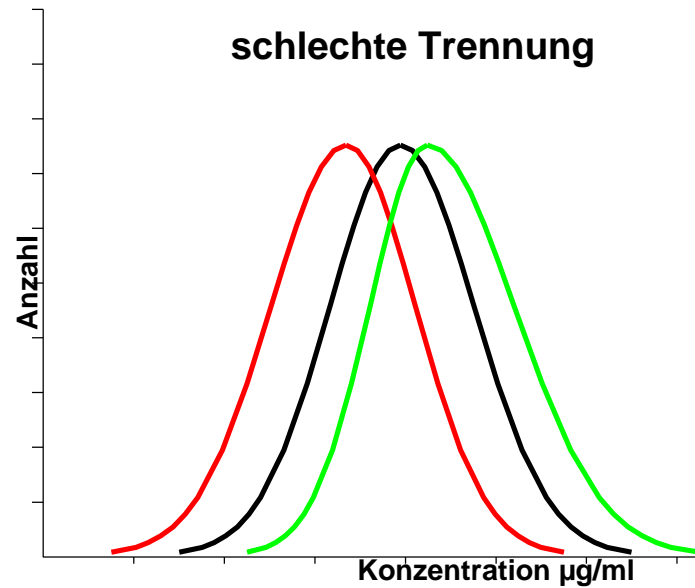
OECD 2004

**OECD Meeting on data interpretation procedure in 2004
BfR, the Bundesinstitut für Risikobewertung,
will hold an OECD Workshop on
"The Data Interpretation Procedure (DIP)"**

Warum Statistik?

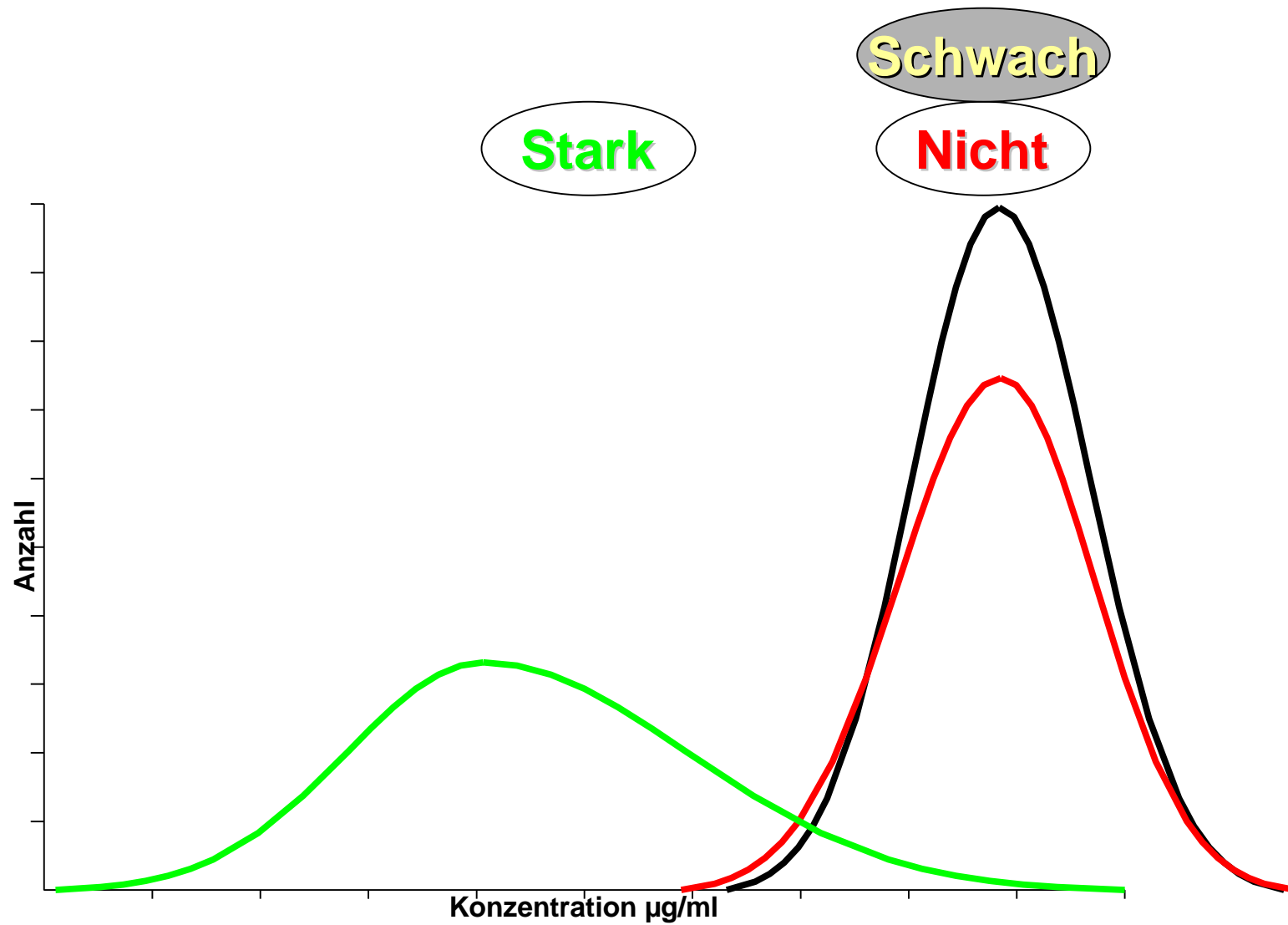
S Schwach **ht**

Stark Schwach **Nicht**

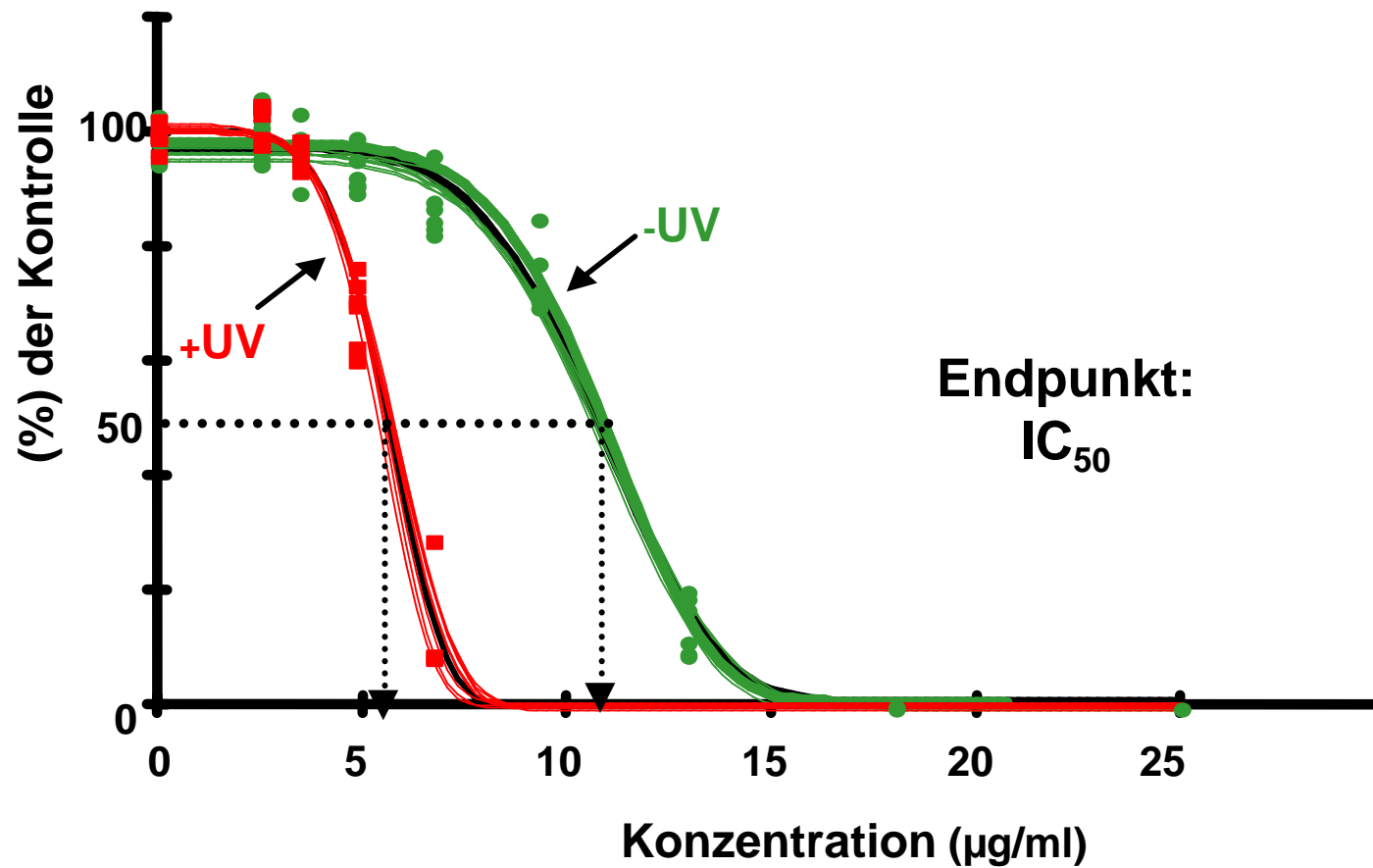


Verändert nach Portier, 2001

Klassifizierung: 1 Endpunkt



Konzentrations-Wirkungs-Kurven



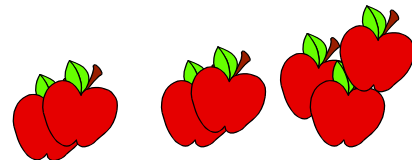
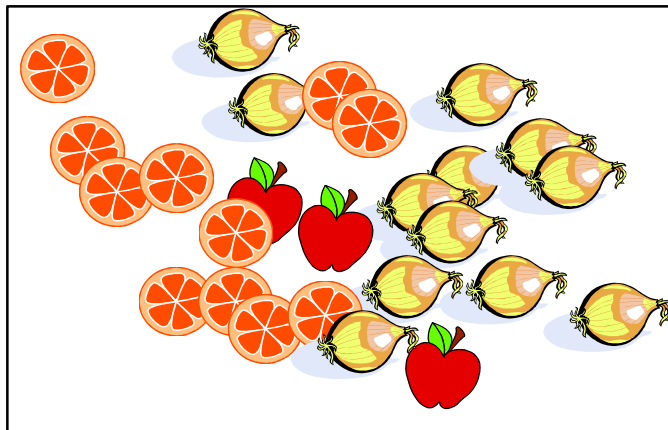
Biometrisches Prädiktionsmodell (PM)

Ziel

- Berechnung von Klassifizierungsregeln
- Analyse mehrerer Endpunkte gleichzeitig

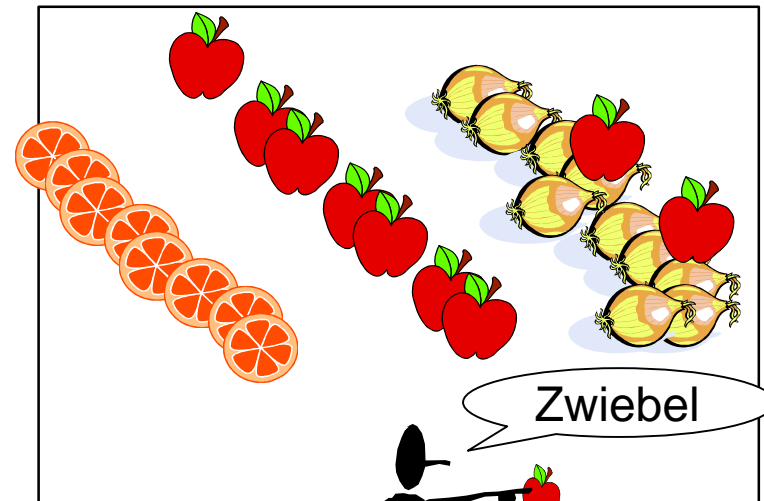
Test Performance: Was bedeutet das?

**Identifizierung
(Sensitivität, Spezifität)**



Prädiktivität

Orange Apfel Zwiebel



Bewertung der Klassifizierung

2 Klassen: 50% zufällig

		Prädiktivität	
		--	++
In Vivo	--	a	b
	++	c	d

3 Klassen: 33% zufällig

		Prädiktivität		
		--	O	++
In Vivo	--	a	b	c
	O	d	e	f
	++	g	h	i

Test-Set und Validierungs-Set

- **Entwicklung des Prädiktionsmodelles (PM)**

- **2 Laboratorien**
- **10-20 Substanzen**

- **Validierung des PM**

- **4 Laboratorien**
- **20 neue Substanzen**

Flexibilität der Methoden?

- **Akzeptanzkriterien**

- Technische Anforderungen (z.B. UV Lampe etc.)
- Morphologische Funktionen der neuen Zellen

- **Performance-Kriterien**

- Anwendung des Prädiktionsmodelles
- Kalibrierung mit Referenzchemikalien
- Anforderungen an korrekte Klassifizierung

Phototoxizität

