

Maximum Likelihood Klassifikationsregel zur Bestimmung der akuten Toxizität

Sabine Glaser und Hartmut Hecker

Institut für Biometrie, Medizinische Hochschule Hannover

Zusammenfassung

Als Alternative zur Acute Toxic Class Methode (ATC Methode) wird ein einfaches, auf dem Maximum Likelihood Prinzip basierendes Verfahren für die Klassifikation in Toxizitätsklassen bei der Prüfung auf akute Toxizität vorgestellt. Sowohl in Bezug auf die benötigten Versuchstiere als auch hinsichtlich der Zuverlässigkeit der Klassifikation ergeben sich ähnliche Werte wie bei der ATC Methode. Im Bereich der nicht einstufigspflichtigen LD₅₀ Werte ist es sogar deutlich überlegen.

Summary: Maximum Likelihood classification rule for assessing acute toxicity

As an alternative to the Acute Toxic Class method a simple procedure for the classification of substances into toxicity classes based on the maximum likelihood principle is proposed. The number of experimental animals needed as well as the reliability of the classification is similar to that of the ATC method. In the case of true LD₅₀ values of 2000 mg/kg body weight and above it even is considerably better.

Keywords: LD₅₀ test, maximum likelihood principle, classification, ATC method

1 Einleitung

Das klassische Verfahren zur Abschätzung der akuten Toxizität von Chemikalien, der LD₅₀ Test, wird im Hinblick auf die exakte Bestimmung der LD₅₀ und der damit verbundenen hohen Anzahl benötigter Versuchstiere seit langem kritisiert (z.B. Zbinden und Flury-Roversi, 1981). Verschiedene alternative Verfahren wurden entwickelt und zum Teil in die Richtlinien der OECD aufgenommen. Kürzlich wurde das von einer Arbeitsgruppe des Bundesinstitutes für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) entwickelte Verfahren der *Acute Toxic Class* (ATC) Methode international anerkannt (ALTEX, 1995). Bei der ATC Methode handelt es sich um ein heuristisches, schrittweises Prüfverfahren, das zu einer wesentlichen Reduzierung der Versuchstiere führt. Die biometrische Evaluation und ein Vergleich mit dem klassischen LD₅₀ Test ist bei Diener et al. (1994) beschrieben.

Simulationsstudien (Bruder, 1995) zeigen, daß eine Reduktion der Tier-

zahl auch bei Verwendung der klassischen Probitmethode zur Schätzung der LD₅₀ möglich ist. Mit sechs statt zehn Tieren pro Dosis ergeben sich nur geringfügig schlechtere Klassifikationsraten. Bei einer weiteren Einschränkung der Anzahl, etwa auf drei Tiere pro Dosis, ist die Probitmethode nicht mehr geeignet. Alternativ bietet sich an, eine Klassifikationsregel durch direkte Zuweisung aller möglichen Ergebnisse der Testung von drei Tieren bei drei Dosierungen zu einer Klas-

2 Die Acute Toxic Class Methode

2.1 Die Testprozedur

Die *Acute Toxic Class* Methode verwendet als Kriterium zur Beurteilung der Toxizität wie der LD₅₀ Test die letale Wirkung, verzichtet aber auf eine exakte Bestimmung der LD₅₀. Es wird vielmehr anhand sequentieller Testungen eine Einstufung in eine Toxizitätsklasse vorgenommen. Das Chemikaliengesetz sieht folgende Bereiche vor (mg/kg Körpergewicht bei oraler Verabreichung):

mittlerer letaler Dosisbereich				Toxizitätsklasse	Abk.
25	<	LD ₅₀	≤ 25	sehr giftig	ATC3
200	<	LD ₅₀	≤ 200	giftig	ATC2
2000	<	LD ₅₀	≤ 2000	mindergiftig	ATC1
2000	<	LD ₅₀		nicht einstufigspflichtig	ATC0

se aufzustellen. Eine solche Regel, die unter Verwendung des Maximum Likelihood Prinzips entwickelt wurde, wird hier vorgeschlagen und der ATC Methode gegenübergestellt.

Auf jeder Stufe des schrittweisen Verfahrens werden drei Ratten desselben Geschlechts verwendet. Anhand des Ergebnisses jeden Schrittes wird entschieden, ob ein weiterer Schritt mit derselben Dosis und Tieren des anderen Geschlechts ausge-

führt wird, ob ein Schritt mit der nächst höheren oder niedrigeren Dosis durchgeführt wird, oder ob eine Einstufung ohne weitere Testung vorgenommen werden kann. Als Startdosen stehen 25, 200 oder 2000 mg/kg Körpergewicht zur Verfügung. Die Anzahl der benötigten Tiere hängt von der wahren LD_{50} , der Neigung der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung und der gewählten Startdosis ab. Das Minimum beträgt drei Tiere, spätestens nach Testung von 18 Tieren wird eine Klassifikation erreicht. Im Vergleich zu 30 Tieren beim LD_{50} Test bedeutet dies eine Reduktion zwischen 90% und 40% (Diener et al., 1994).

2.2 Berechnung von Klassifikationswahrscheinlichkeiten

Zur Beschreibung des Zusammenhanges von Dosis und Wirkung verwendet man bei qualitativen Effekten üblicherweise Normalverteilungsfunktionen bei logarithmischer Dosenskala, das Probitmodell (Unkelbach und Wolf, 1985). Damit wird für eine Substanz mit der letalen Dosis LD_{50} und der Neigung b die Wahrscheinlichkeit p für den Tod eines Versuchstieres nach Verabreichung einer Dosis y beschrieben durch

$$p = \begin{cases} \Phi(\beta(\log(y) - \log(LD_{50}))) & \text{für } y > 0 \\ 0 & \text{für } y = 0 \end{cases} \quad (1)$$

wobei Φ die Verteilungsfunktion der Standardnormalverteilung bezeichnet.

Die Testung eines Tieres mit Dosis y läßt sich als Bernoulli-Experiment mit den Ausgängen Tod ($X_i=1$) bzw. nicht Tod ($X_i=0$) und Erfolgswahrscheinlichkeit p auffassen. p kann bei gegebenen LD_{50} - und β Werten gemäß (1) berechnet werden. Insgesamt sieht die ATC Methode die Testung von jeweils drei Tieren vor. Die Anzahl gestorbener Tiere, $X = \sum_{i=1}^3 X_i$, folgt also einer Binomialverteilung mit den Parametern 3 und p . Daraus lassen sich die Wahrscheinlichkeiten dafür, daß bei Dosis y höchstens ein Tier stirbt ($P(X \leq 1)$),

daß zwei oder mehr Tiere sterben ($P(X \geq 2)$) und die Wahrscheinlichkeit für drei ($P(X=3)$) bzw. für höchstens zwei Tode ($P(X \leq 2)$) berechnen. Die Wahrscheinlichkeit, eine Substanz in eine Klasse einzustufen, kann bestimmt werden, indem man die Wahrscheinlichkeit aller Wege der Testprozedur summiert, die zu der betrachteten Klasse führen. Die Wahrscheinlichkeit für einen solchen Weg erhält man durch Multiplikation der Wahrscheinlichkeiten der einzelnen Schritte, die bis zur Klassifikation nötig sind.

3 Klassifikationsregel nach ML Prinzip

Bei der Maximum Likelihood Klassifikationsregel wird von einer Prüfprozedur ausgegangen, bei der jeweils drei Tiere mit drei festgelegten Dosen getestet werden, so daß die Anzahl benötigter Versuchstiere mit neun festliegt. Die Testdosierungen sind 25, 200 und 2000 mg/kg Körpergewicht und entsprechen den Klassengrenzen der Toxizitätsklassen, außerdem auch den Dosierungen der ATC Methode. Bei jeder Dosis wird die Anzahl der gestorbenen Tiere registriert. Das Ergebnis kann bei drei behandelten Tieren 0, 1, 2 oder 3 betragen. Die Kombination der Anzahl verstorbener Tiere bei den drei Dosierungen wird als Responsekombination bezeichnet. $4^3 = 64$ mögliche Responsekombinationen gibt es. Die Kombination (0, 1, 2) entspricht beispielsweise dem Testergebnis „kein Tod bei Dosis 25 mg, ein Tod bei Dosis 200 mg und zwei gestorbene Tiere bei Dosis 2000 mg“.

3.1 Maximum Likelihood Prinzip

Die Maximum Likelihood Methode ist ein allgemeines Optimalitätsprinzip der statistischen Entscheidungstheorie. Im Fall von Schätzungen bestimmt die Maximum Likelihood Methode Schätzwerte als die Werte für unbekannte Parameter, die dem erhaltenen Stichprobenergebnis die größte Wahrscheinlichkeit des

Auftretens verleihen (z.B. Rasch, 1987).

3.2 Herleitung der Klassifikationsregel

Unter der Annahme eines wahren LD_{50} Wertes und einer wahren Neigung β läßt sich die Probit-Regressionsgerade zur Beschreibung der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung berechnen. Die Wahrscheinlichkeit für den Tod eines Tieres bei einer Testdosis y sowie die Wahrscheinlichkeiten für den Tod von 0, 1, 2 oder 3 Tieren bei der Testung von drei Tieren lassen sich wie im letzten Kapitel beschrieben ermitteln. Die Wahrscheinlichkeit, mit der eine der Responsekombinationen auftritt, ergibt sich wegen der Unabhängigkeit der Tests durch Multiplikation der Binomialwahrscheinlichkeiten.

Nach dem Maximum Likelihood Prinzip wird eine Responsekombination bei festgelegter Neigung β derjenigen Klasse zugeordnet, in der der Wert mit der größten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Kombination liegt. Auf diese Weise wird jedem möglichen Ergebnis des Tests eine Toxizitätsklasse zugewiesen.

Die Binomialwahrscheinlichkeiten für das Auftreten von i Toden bei Testung von drei Tieren seien mit $b_{25}(i)$, $b_{200}(i)$ und $b_{2000}(i)$ bezeichnet, wobei 25, 200 und 2000 die zugehörige Dosis angeben. Bei einer festgelegten wahren LD_{50} und wahren Steigung β ergibt sich als Wahrscheinlichkeit für die Responsekombination (0, 1, 2) beispielsweise

$$P[(0,1,2)] = b_{25}(0) \cdot b_{200}(1) \cdot b_{2000}(2).$$

Die konkreten Werte für die LD_{50}/β Kombination (10, 0,5) sind: $b_{25}(0) = 0,07469$, $b_{200}(1) = 0,14787$ und $b_{2000}(2) = 0,28705$, und damit $P[(0,1,2)] = 0,00317$. Für die LD_{50} Werte 100 (Klasse ATC2), 1000 (ATC1) und 5000 (ATC0) ergeben sich die folgenden Wahrscheinlichkeiten:

$$P_{ATC2}[(0,1,2)] = 0,03277,$$



$$P_{ATC1}[(0,1,2)]=0,08962,$$

$$P_{ATC0}[(0,1,2)]=0,08612.$$

Die größte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Kombination (0, 1, 2) besteht also für den LD_{50} Wert aus der Klasse ATC1 (bei festgelegter Steigung 0,5). Nach dem ML Prinzip führt das Testergebnis „kein Tier bei Dosis 25 verstorben, bei Dosis 200 ein Tier und bei Dosis 2000 zwei Tiere verstorben“ zur Einstufung in die Klasse ATC1 (mindergiftig).

Für verschiedene β Werte ergeben sich unterschiedliche Klassifikationsregeln. Da β in der Praxis unbekannt ist, ist eine von der Neigung unabhängige Regel erforderlich. Um dies zu erreichen, wird das ML Prinzip auf die Neigungswerte ausgeweitet. Pro Responsekombination wird das Paar (LD_{50} , β) bestimmt, das die größte Wahrscheinlichkeit liefert. Die oben beschriebenen Rechnungen zur Bestimmung des Maximums werden dabei auf mehr als einen LD_{50} Wert pro Klasse, nämlich $\log LD_{50}$ Werte zwischen 0 und 9 im Abstand von 0,01, und auf die β Werte 0,5, 1, 2, 3, 4, 5 und 6 ausgeweitet. Die Einstufung erfolgt in die Klasse, aus der der LD_{50} Wert stammt, der zur größten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Responsekombination geführt hat. Die daraus entstandene Klassifikationsregel wird als ML Regel bezeichnet. Welche Responsekombinationen zur Einstufung in die Toxizitätsklassen ATC3 bis ATC0 führen, gibt die Tabelle 1 an.

3.3 Klassifikationswahrscheinlichkeiten der ML Regel

Durch Summation über die Klassifikationswahrscheinlichkeiten pro Toxizitätsklasse erhält man die Korrektklassifikationswahrscheinlichkeit, wenn der wahre LD_{50} Wert zu dieser Klasse gehört, bzw. die Fehlklassifikationswahrscheinlichkeiten für LD_{50} Werte anderer Toxizitätsklassen. Berechnungen wurden für die Neigungswerte 0,5, 1, 2, 3, 4, 5 und 6 durchgeführt.

Die Güte des Verfahrens über einen großen Bereich möglicher LD_{50}

Tabelle 1: Maximum Likelihood Klassifikationsregel

Anzahl gestorbener Tiere bei Dosis			Einstufung in Klasse
25	200	2000	
0	0	0	ATC0
0	0	1	ATC0
0	0	2	ATC1
0	0	3	ATC1
0	1	0	ATC0
0	1	1	ATC0
0	1	2	ATC1
0	1	3	ATC1
0	2	0	ATC0
0	2	1	ATC1
0	2	2	ATC1
0	2	3	ATC2
0	3	0	ATC1
0	3	1	ATC1
0	3	2	ATC2
0	3	3	ATC2
1	0	0	ATC0
1	0	1	ATC0
1	0	2	ATC1
1	0	3	ATC1
1	1	0	ATC0
1	1	1	ATC1
1	1	2	ATC1
1	1	3	ATC2
1	2	0	ATC1
1	2	1	ATC1
1	2	2	ATC2
1	2	3	ATC2
1	3	0	ATC1
1	3	1	ATC2
1	3	2	ATC2
1	3	3	ATC2
2	0	0	ATC0
2	0	1	ATC1
2	0	2	ATC1
2	0	3	ATC2
2	1	0	ATC1
2	1	1	ATC1
2	1	2	ATC2
2	1	3	ATC3
2	2	0	ATC1
2	2	1	ATC2
2	2	2	ATC2
2	2	3	ATC3
2	3	0	ATC2
2	3	1	ATC2
2	3	2	ATC3
2	3	3	ATC3
3	0	0	ATC1
3	0	1	ATC1
3	0	2	ATC2
3	0	3	ATC2
3	1	0	ATC1
3	1	1	ATC2
3	1	2	ATC2
3	1	3	ATC3
3	2	0	ATC2
3	2	1	ATC2
3	2	2	ATC3
3	2	3	ATC3
3	3	0	ATC2
3	3	1	ATC3
3	3	2	ATC3
3	3	3	ATC3

Zu jedem der 64 Testergebnisse (Responsekombinationen) der Testung von je drei Tieren bei drei Dosierungen ist die zugehörige Toxizitätsklasse angegeben.

Werte, gemessen an der Wahrscheinlichkeit der Korrektklassifikation, lässt sich anhand der Abbildung 1 beurteilen. Die Wahrscheinlichkeiten wurden für $\log LD_{50}$ Werte zwischen 0 und 5 (d.h. LD_{50} zwischen 1 und 100000 mg/kg) im Abstand von 0,01 berechnet. Dargestellt sind die Ergebnisse für die Neigungswerte 0,5, 1, 2 und 3.

Aus der Abbildung 1 wird die Abhängigkeit der korrekten Einstufung von der wahren LD_{50} einerseits und von der Neigung der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung andererseits deutlich. Je steiler die Dosis-Wirkungskurve ist, desto zuverlässiger ist die Klassifikation mit der Maximum Likelihood Regel. Bei sehr flachen Kurven (Neigung 0,5) lässt sich kaum eine vernünftige Klassifikation vornehmen, die Wahrscheinlichkeiten für richtige Einstufungen liegen bei etwa 50%. Davon ausgenommen sind nur Fälle von extremen LD_{50} Werten unter 10 und über 10000 mg/kg KG. Bei einer Steigung von 1 ist die Klassifikation deutlich besser, hier liegen die Wahrscheinlichkeiten für richtige Einstufung fast immer über 50%, Werte über 70% werden aber wieder nur bei extremen LD_{50} Werten erreicht. Für die Neigungen 2, 3, 4, 5 und 6 verbessert sich das Klassifikationsergebnis weiter.

Die Einstufung ist außerdem stark abhängig von der Lage des tatsächlichen LD_{50} Wertes in Bezug auf die Testdosierungen, die den Klassengrenzen entsprechen. Am besten lassen sich Stoffe klassifizieren, deren wahre letale Dosis in der Mitte einer der Toxizitätsklassen liegt. Dort werden für Neigungen ab 2 Korrektklassifikationswahrscheinlichkeiten von 85% bis 100% erreicht. Mit zunehmender Steigung wird der gut klassifizierbare Bereich immer breiter. An den Klassengrenzen 25, 200 und 2000 mg wird allerdings unabhängig von β nur mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 50% richtig klassifiziert.

Die Wahrscheinlichkeit für eine falsche Einstufung lässt sich als Differenz zwischen dem Wert 1 und der

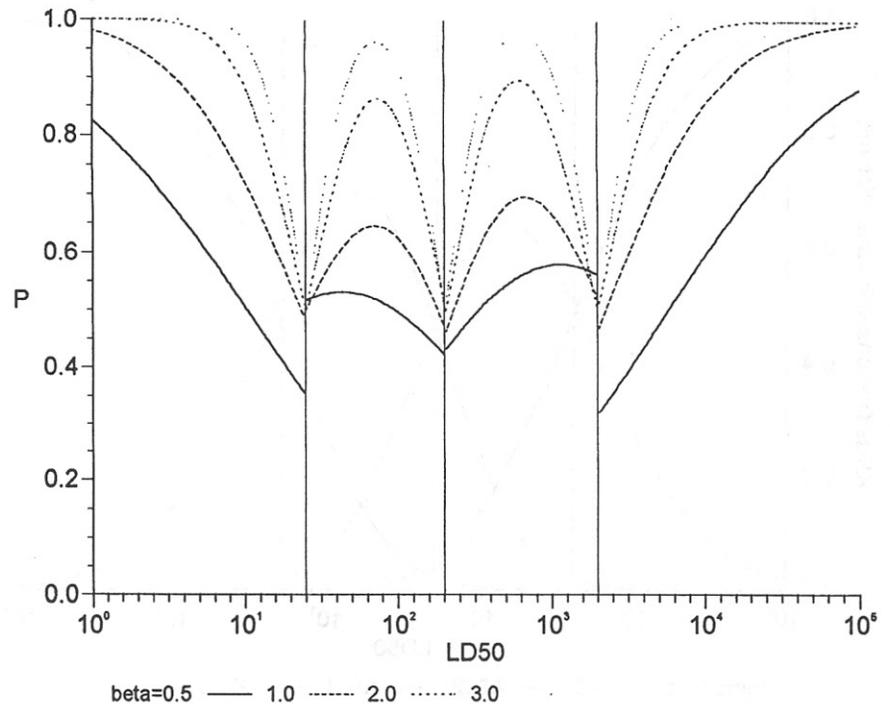


Abbildung 1: Korrektclassifikationswahrscheinlichkeiten der ML Regel für Neigungen 0,5, 1, 2, 3

Korrektclassifikationswahrscheinlichkeit aus der Abbildung 1 ablesen. Von Interesse ist aber auch, in welche Klasse im Fall einer Fehlklassifikation eingestuft wird. Dies lässt sich aus den Abbildungen 2 und 3 entnehmen, die die Situation für die Neigungswerte 1 und 3 darstellen. Jede der vier Kurven gibt die Wahrscheinlichkeit für die Einstufung in eine der Klassen ATC3, ATC2, ATC1 und ATC0 für alle LD_{50} Werte zwischen 1 und 10^5 an. In der zugehörigen richtigen Klasse ist diese Wahrscheinlichkeit jeweils am höchsten, in den übrigen Bereichen, wo sie eine Fehlklassifikation darstellt, nimmt sie mit zunehmender Entfernung von der wahren Klasse ab. Aus dem Verlauf der Kurven innerhalb einer Toxizitätsklasse kann abgelesen werden, wie hoch die Wahrscheinlichkeit für eine Zuordnung zu einer zu niedrigen oder zu hohen Klasse ist. Als Beispiel sei die Klasse ATC2 ($25 \approx 10^{1,4}$ bis $200 \approx 10^{2,3}$) in Abbildung 2 betrachtet. In der Nähe der Klassengrenze 25 wird mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit in die toxischere Klasse, hier ATC3, einge-

stuft. Zur Klassenmitte hin fällt diese Wahrscheinlichkeit ab, und wird dann von der Kurve der Einstufung in die nächstniedrigere Klasse (ATC1) übertroffen, die mit Annäherung an die Grenze 200 weiter zunimmt. Ähnlich verhält es sich auch für die Toxizitätsklasse „mindergiftig“ (ATC1). Für die beiden äußeren Klassen kommt als Fehlklassifikation jeweils nur eine zu niedrige (bei ATC3) bzw. zu hohe (bei ATC0) Bewertung vor. Für höhere Neigungswerte ergibt sich dasselbe Muster, wie aus der Abbildung 3 ersichtlich ist. Die Kurvenverläufe werden aber insgesamt steiler, worin sich die zunehmende Korrektclassifikation und abnehmende Falschklassifikation widerspiegelt.

4 Vergleich von ML Regel und ATC Methode

Für die Neigungswerte 1 und 2 sind in den Abbildungen 2 und 3 jeweils die Kurven für die Korrektclassifikationswahrscheinlichkeiten von ML Regel und ATC Methode gegenüber-

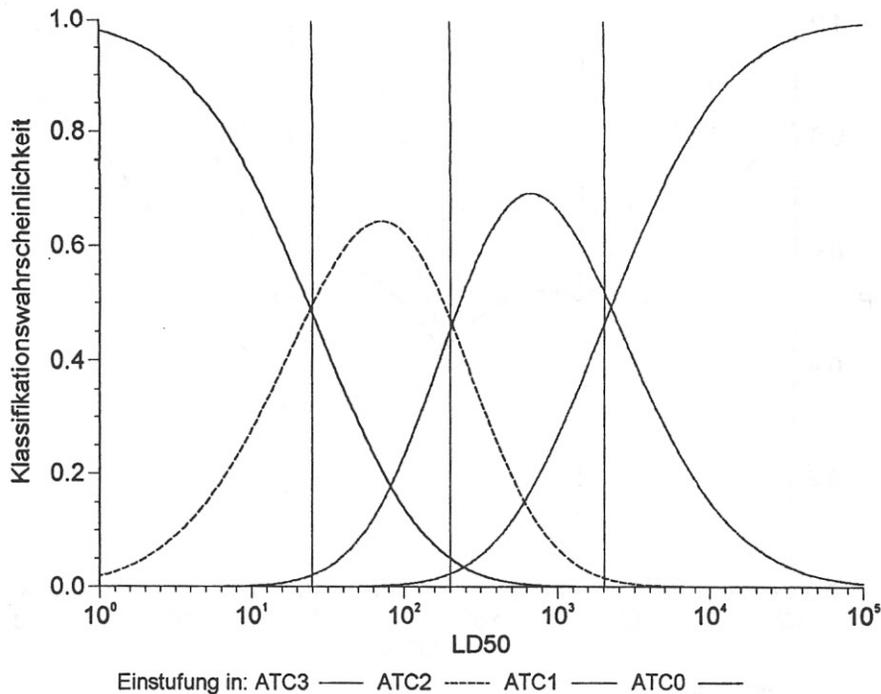


Abbildung 2: Klassifikationswahrscheinlichkeiten der ML Regel bei Neigung 1. Jede Kurve gibt die Wahrscheinlichkeit der Einstufung in eine der Klassen ATC3, ATC2, ATC1 und ATC0 für den Dosisbereich von 1 bis 10^5 an, d.h. in jeweils drei der vier Bereiche handelt es sich um eine Falschklassifikationswahrscheinlichkeit. Die senkrechten Linien markieren die Grenzen zwischen den Toxizitätsklassen (von links nach rechts ATC3, ATC2, ATC1, ATC0).

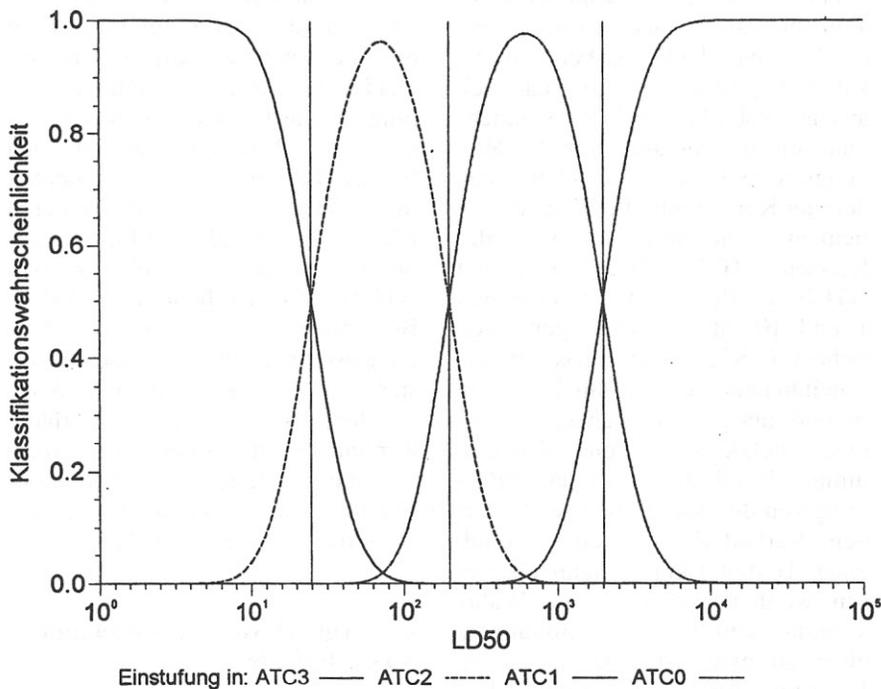


Abbildung 3: Klassifikationswahrscheinlichkeiten der ML Regel bei Neigung 3. Jede Kurve gibt die Wahrscheinlichkeit der Einstufung in eine der Klassen ATC3, ATC2, ATC1 und ATC0 für den Dosisbereich von 1 bis 10^5 an, d.h. in jeweils drei der vier Bereiche handelt es sich um eine Falschklassifikationswahrscheinlichkeit. Die senkrechten Linien markieren die Grenzen zwischen den Toxizitätsklassen (von links nach rechts ATC3, ATC2, ATC1, ATC0).

gestellt. Dabei wurde die ATC Methode mit der Startdosis 200 mg betrachtet.

Bei der ATC Methode ist ebenfalls eine starke Abhängigkeit von der Neigung β und dem zugrundeliegenden wahren LD_{50} Wert zu beobachten. Generell gibt es Bereiche von LD_{50} Werten, in denen die Einstufung nach der ATC Methode besser ist, und solche, in denen die Klassifikation mit der ML Regel überlegen ist. Unabhängig von β ist die Einstufung für Substanzen der giftigsten Klasse mit der ATC Methode zuverlässiger. Umgekehrt verhält es sich bei nichteinstufungspflichtigen Stoffen, bei denen die ML Regel deutlich besser ist. In den Klassen 25–200 mg und 200–2000 mg ist die Zuverlässigkeit bei der ML Regel in der Klassenmitte am höchsten, während die ATC Methode die beste Einstufung für LD_{50} Werte am rechten Rand der Klasse liefert. Bei Werten nahe dem linken Klassenrand ist die Klassifikation dafür relativ schlecht.

Diener et al. (1994) schlagen als Maß für die Qualität einer Klassifikationsprozedur die Fläche oberhalb des Graphen der Korrektklassifikationswahrscheinlichkeiten vor. Bei einem guten Verfahren sollte diese Fläche möglichst klein sein. Es werden für die Neigungen 1, 2 und 6 die Werte 2,23, 1,17 bzw. 0,39 angegeben. Für die Klassifikationsergebnisse der Maximum Likelihood Regel wurde die Fläche approximativ bestimmt. Dabei wurden $\log LD_{50}$ Werte zwischen 0 und 9 zugrundegelegt. Die mit der gleichen Approximation berechneten Flächen für die ATC Methode unterscheiden sich von den angegebenen Werten nur geringfügig. In Tabelle 2 sind die Werte für die Neigungen 0,5, 1, 2 und 6 verzeichnet.

5 Anzahl benötigter Tiere

Bei der ATC Methode ist die Anzahl benötigter Versuchstiere außer von der wahren LD_{50} und der Neigung auch abhängig von der verwendeten

Startdosis. Für die Startdosis 25 mg/kg Körpergewicht werden mindestens 3 und höchstens 18 Tiere gebraucht, für die Startdosis 200 mg/kg KG zwischen 6 und 12 Tiere und für die höchste Startdosis (2000 mg/kg KG) zwischen 6 und 18 Tiere. Im Mittel ist die erwartete Anzahl bei der niedrigsten Startdosis 10,52, 11,10 und 11,42 für die Neigungen 1, 2 bzw. 6. Für die mittlere Startdosis werden die Mittelwerte 8,93, 9,04 und 9,13 für die Neigungen 1, 2 bzw. 6, und bei der höchsten Startdosis 9,91, 9,26 und 8,77 angegeben. Bei sehr kleinen LD_{50} Werten werden die wenigsten Tiere benötigt. Mit zunehmender wahrer LD_{50} steigt die Anzahl bis auf 18 bei Startdosis 25 bzw. 12 bei Startdosis 200 an. Für die Startdosis 2000 ergibt sich kein monotoner Verlauf, die niedrigste Tierzahl (6 Tiere) wird bei hohen LD_{50} Werten benötigt, das Maximum von 12 Tieren ist für LD_{50} Werte im Bereich der Klasse ATC2 erforderlich. Bei Werten aus dem Bereich 0 bis etwa 25 mg/kg KG steigt die Zahl von minimal 9 auf 12 an (Diener et al., 1994).

Die Maximum Likelihood Regel benötigt unabhängig von den wahren Parametern neun Versuchstiere. Im Mittel stimmen die Anzahlen also etwa überein.

6 Diskussion

Die vorgestellten Ergebnisse zeigen, daß mit einer geringen Zahl von neun Versuchstieren eine der ATC Methode vergleichbare Klassifikation in Bezug auf die akute Toxizität erreicht werden kann. Dabei ist die Anzahl der benötigten Tiere im Mittel etwa gleich.

Der Vorteil der ML Methode ist, daß die Dauer der Testprozedur im voraus festliegt, da jeweils drei Tiere bei drei Dosierungen getestet werden. Die Klassifikationsregel läßt sich außerdem leicht handhaben, da sie in Form einer Liste angegeben werden kann, in der zu jedem möglichen Ergebnis die Toxizitätsklasse verzeichnet ist.

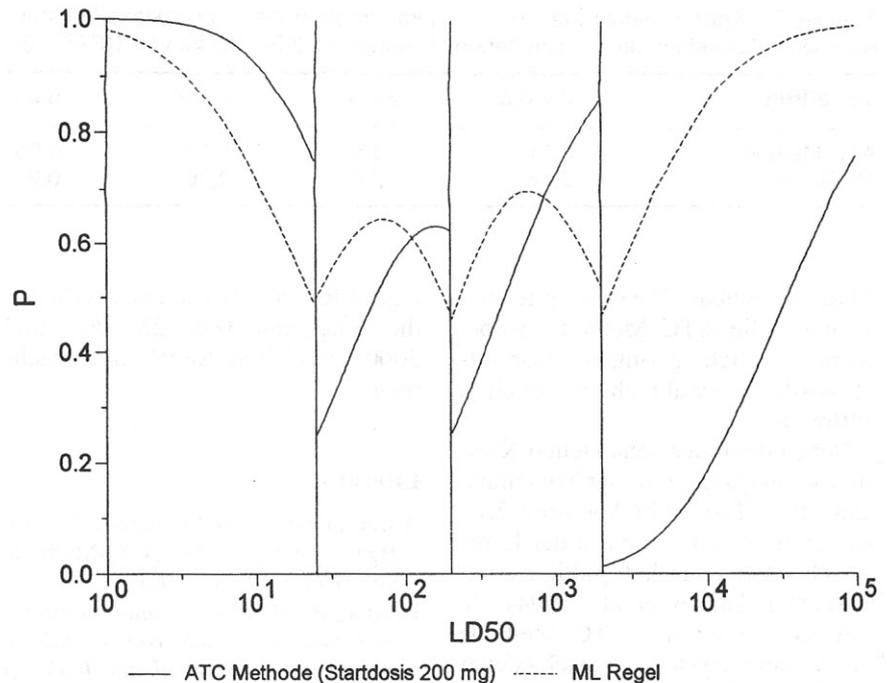


Abbildung 4: Korrektclassifikationswahrscheinlichkeiten der ML Regel und der ATC Methode bei Neigung 1

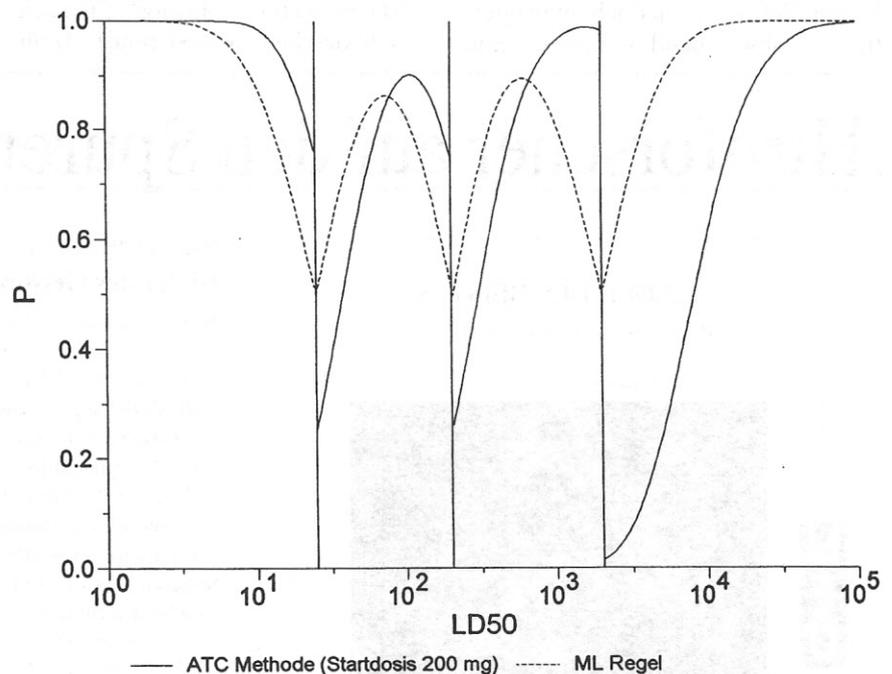


Abbildung 5: Korrektclassifikationswahrscheinlichkeiten der ML Regel und der ATC Methode bei Neigung 2

Ähnlich wie die ATC Methode ist die ML Regel vom wahren LD_{50} Wert und der wahren Neigung ab-

hängig. So ist die Klassifikation bei wenig ausgeprägten Dosis-Wirkungs-Beziehungen (etwa $\beta=0,5$)

Tabelle 2: Approximative Fläche über dem Graphen der Korrektklassifikationswahrscheinlichkeiten bei verschiedenen Neigungen b (LD_{50} -Werte von 10^0 bis 10^9)

Verfahren	$\beta = 0,5$	$\beta = 1$	$\beta = 2$	$\beta = 6$
ATC Methode	3,91	2,23	1,17	0,39
ML Regel	2,16	1,29	0,76	0,27

kaum brauchbar. Dasselbe gilt aber auch für die ATC Methode, wobei sogar deutlich geringere Korrektklassifikationswahrscheinlichkeiten auftreten.

Neben dem hier behandelten Klassifikationssystem mit vier Toxizitätsklassen (s. Tabelle in Abschnitt 2.1), wie es für Chemikalien in der Europäischen Gemeinschaft gültig ist, untersuchten Diener et al. (1994) die Verwendbarkeit der ATC Methode für weitere Systeme verschiedener Länder und Organisationen.

Die Anwendbarkeit bzw. Leistungsfähigkeit der Maximum Likelihood Klassifikationsregel für diese Systeme wurde nicht untersucht. Vermutlich ist es jedoch günstiger, für ein abweichendes System eine

eigene Regel aufzustellen, als die für die Klassengrenzen 25, 200 und 2000 hergeleitete Regel zu übernehmen.

Literatur

- Anon. (1995). OECD erkennt die von BgVV entwickelte ATC-Methode an. *ALTEX* 12, 165–166.
- Bruder, R. (1995). *Rechnersimulationen zum Vergleich von Verfahren zur Bestimmung der akuten Toxizität im Tierversuch*. Dissertation an der Medizinischen Hochschule Hannover.
- Diener, W., Siccha, L., Mischke, U., Kayser, D. und Schlede, E. (1994). The biometric evaluation of the acute-toxic-class method (oral). *Archives of Toxicology* 68, 599–610.

- Rasch, D. (Hrsg.) (1987). *Biometrisches Wörterbuch*. Berlin: VEB Deutscher Landwirtschaftsverlag, Berlin.
- Unkelbach, H.D. und Wolf, T. (1985). *Qualitative Dosis-Wirkungs-Analysen*. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag.
- Zbinden, G. und Flury-Roversi, M. (1981). Significance of the LD_{50} -test for the toxicological evaluation of chemical substances. *Archives of Toxicology* 47, 77–99.

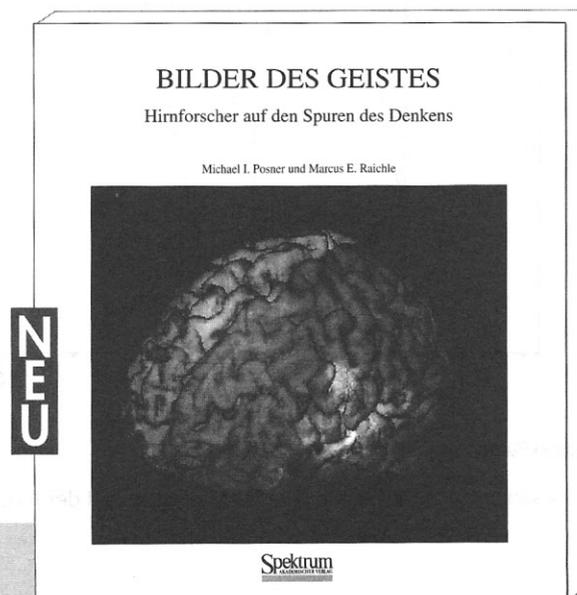
Danksagung

Diese Arbeit wurde gefördert durch das Bundesministerium für Forschung und Technologie, BMFT Forschungsvorhaben 0319 307B.

Korrespondenzadresse

Dipl. Stat. Sabine Glaser
Institut für Biometrie, OE 8410
Medizinische Hochschule
D-30623 Hannover
e-mail: gla@biometrie.mh-hannover.de

Hirnforscher auf den Spuren des Denkens



Michael I. Posner / Marcus E. Raichle

Bilder des Geistes

Neueste technische Entwicklungen – vor allem die Positronenemmissionstomographie (PET) – versetzen uns in die Lage, bestimmte Aspekte der Gehirnaktivität sichtbar zu machen und ermöglichen erstmals einen Einblick in die Beziehung zwischen Gehirn und Geist. Auf diesem Weg werden ebenfalls zwei bisher getrennt arbeitende Forschungszweige zusammengeführt, nämlich Kognitionsforschung und die Neurowissenschaft. Michael Posner und Marcus Raichle als führende Vertreter dieser beiden faszinierenden Disziplinen beschreiben anschaulich und mit vielen Bildern, welche Hirnareale bei bestimmten kognitiven Leistungen – zum Beispiel beim Sehen oder Sprechen – aktiv sind oder wo in diesem Netzwerk die Ursachen für seelische Krankheiten zu suchen sind.

282 S., 135 Abb., geb.
DM 68,-/öS 497,-/sFr 65,-
ISBN 3-86025-283-6

„Dieses Buch ist eine Feier zu Ehren der Kognitionswissenschaften.“ Nature

Zeit sparen - bequem bestellen

☐ Eine Bestellkarte finden Sie in diesem Heft.

☎ Telefon 07071-935360 ☎ Fax 07071-935393

e-mail: shop@spektrum-verlag.com, http://www.spektrum-verlag.com

Spektrum
AKADEMISCHER VERLAG

Vangerowstr. 20, D-69115 Heidelberg