

E. Elmshäuser
O. Mosbach-Schulz

**Wahrscheinlichkeitsrechnung als Hilfsmittel
zur Wirkungsabschätzung bei Arbeitnehmern:**

**Entwicklung eines probabilistischen Modells
Teil B: Methoden und Ergebnisse**

Diese Veröffentlichung ist ein Teilbericht für das Projekt „Wahrscheinlichkeitsrechnung als Hilfsmittel zur Wirkungsabschätzung bei Arbeitnehmern“ im Auftrag der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autoren.

Autoren: Eva Elmshäuser
Dr. Olaf Mosbach-Schulz

Universität Bremen
FB 03: Institut für Statistik
Bibliothekstraße, D-28359 Bremen

Herausgeber: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin
Friedrich-Henkel-Weg 1-25, D-44149 Dortmund
Telefon: (02 31) 90 71 - 0
Telefax: (02 31) 90 71 - 454
E-Mail: poststelle@baua.bund.de
Internet: www.baua.de

Berlin:
Nöldnerstr. 40-42, D-10317 Berlin
Telefon: (0 30) 5 15 48 - 0
Telefax: (0 30) 5 15 48 - 170

Dresden:
Proschhübelstr. 8, D-01099 Dresden
Telefon: (03 51) 80 62 - 0
Telefax: (03 51) 80 62 - 210

Alle Rechte einschließlich der fotomechanischen Wiedergabe und des auszugsweisen Nachdrucks vorbehalten.

Inhaltsverzeichnis

KURZREFERAT	5
ABSTRACT	6
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1 EINLEITUNG	9
2 EINFÜHRUNG IN DEN ANSATZ PROBABILISTISCHER MODELLIERUNG	11
2.1 UNTERSCHIEDUNG VON VARIABILITÄT IN VARIATION, UNSICHERHEIT UND VERSCHIEDENHEIT	11
2.1.1 UMGANG MIT VARIATION	12
2.1.2 UMGANG MIT UNSICHERHEIT	14
2.2 KONKRETER VERGLEICH: PROBABILISTISCHES VERSUS DETERMINISTISCHES MODELL .	16
2.3 GRUNDLAGEN PROBABILISTISCHER MODELLBILDUNG: EINGANGSVERTEILUNGEN, AUSGANGSVERTEILUNGEN, MONTE-CARLO-SIMULATIONEN	18
3 METHODIK UND KONKRETE ANWENDUNGEN IM PROJEKT	20
3.1 ENTWICKLUNG DES PROBABILISTISCHEN MODELLS IM PROJEKT	20
3.2 EINGANGSVERTEILUNGEN: ALLGEMEINE METHODEN DER VERTEILUNGSANPASSUNG ...	22
3.2.1 UMGANG MIT NICHT-REPRÄSENTATIVEN STICHPROBEN: DIE METHODE DER STANDARDISIERUNG	23
3.2.2 KRITERIEN BEI DER AUSWAHL EINER VERTEILUNG	24
3.2.3 SCHÄTZUNG DER PARAMETER EINER VERTEILUNG	26
3.2.4 PRÜFUNG DER GÜTE EINER VERTEILUNGSANPASSUNG	29
4 ENTWICKLUNG DER EINGANGSVERTEILUNGEN	32
4.1 BENCHMARK-DOSIS-MODELLIERUNG	32
4.2 EINGANGSVERTEILUNG: INTERSPEZIESEXPOLATION	34
4.3 EINGANGSVERTEILUNG: ZEITEXPOLATION	52
4.3.1 METHODE 1: ERMITTLUNG DER VERTEILUNG DER ZEITEXPOLATIONS- FAKTOREN AUF BASIS VON NOAEL/NOAEL-DOSISQUOTIENTEN	54
4.3.2 METHODE 2: ERMITTLUNG DER VERTEILUNG DES ZEITEXPOLATIONS- FAKTOREN AUF DER BASIS VON GEWICHTETEN NOAEL/NOAEL-DOSISQUOTIENTEN	63
4.3.3 METHODE 3: BESCHREIBUNG DER UNSICHERHEIT BEI DER ERMITTLUNG DER VERTEILUNG DES ZEITEXPOLATIONSFAKTOREN BEI EINGESCHRÄNKTER DATENGRUNDLAGE	70
4.3.4 VERGLEICH DER ERGEBNISSE ZWISCHEN DEN METHODEN	77
4.4 EINGANGSVERTEILUNG: INTRASPEZIESEXPOLATION	91
4.4.1 ERGEBNISSE ZUR VERTEILUNG DES KINETIK-INTRASPEZIESEXPOLATIONS- FAKTORS	93

4.4.2 ERGEBNISSE ZUR VERTEILUNG DES DYNAMIK-INTRASPEZIESEXPOLATIONS-FAKTORS.....	101
5 BEISPIELRECHNUNGEN	109
5.1 MODELLANWENDUNG AM BEISPIEL TRIMETHYLPENTEN (TMP).....	109
5.2 BERECHNUNG DES GESAMTEXTRAPOLATIONSFAKTOREN	117
6 UNSICHERHEITSANALYSE	120
7 DISKUSSION DER ERGEBNISSE	130
8 ZUSAMMENFASSUNG	134
9 AUSBLICK	137
10 LITERATUR	138
ANHANG:	140
A-1 GRUNDBEGRIFFE DER STOCHASTIK.....	140
A-2 THEORETISCHE VERTEILUNGEN.....	144
B INTERSPEZIESEXPOLATION.....	154
C ZEITEXPOLATION	161
D INTRASPEZIESEXPOLATION	176

Wahrscheinlichkeitsrechnung als Hilfsmittel zur Wirkungsabschätzung bei Arbeitnehmern: Entwicklung eines probabilistischen Modells Teil B: Methoden und Ergebnisse

Kurzreferat

Ziel des Teilprojekts F1824 war die Entwicklung eines adäquaten probabilistischen Modells zu Übertragung tierexperimenteller Daten auf die Risikoabschätzung bei Arbeitnehmern.

Der vorliegende Bericht führt dazu im ersten Abschnitt in die grundlegende Methodik ein und erklärt Begriffe und Annahmen. In den folgenden Abschnitten werden für alle Einflussvariablen des multiplikativen Extrapolationsmodells Verteilungen an die empirischen Daten angepasst. Hierbei werden Alternativen verglichen und Kriterien zur Auswahl einer Referenzverteilung für jeden Extrapolationsschritt hergeleitet.

Im Ergebnis wurden für die drei Extrapolationsschritte: Interspeziesextrapolation, Zeitextrapolation und Intraspeziesextrapolation jeweils Lognormalverteilungen bestimmt, die in die probabilistische Risikoabschätzung bei Arbeitnehmern einfließen können.

Am Beispiel von 2,4,4-Trimethylpenten (TMP) wurden die Ergebnisse in einer typischen Risikobewertung erprobt und mit dem herkömmlichen Vorgehen des EU Risk Assessment Reports verglichen. Es zeigen sich deutliche Informationsgewinne durch die probabilistische Methodik.

Eine Unsicherheitsanalyse der Verteilungsanpassungen vervollständigt den Bericht.

Schlagwörter:

Benchmark-Dosis, Interspeziesextrapolation, Intraspeziesextrapolation, Probabilistische Modellierung, Risikoabschätzung, Unsicherheitsanalyse, Variabilität, Verteilungsanpassung, Zeitextrapolation.

Uncertainty analysis in workplace effect assessment: Development of a probabilistic model

Part B: Methods and results

Abstract

The aim of this part (F 1824) of the project was the development of a probabilistic model, which uses the results from animal experiments for occupational risk assessment.

The first chapter of this report introduces basic concepts and defines notions and assumptions of probabilistic modelling. In the next chapters different distributions for each input variable of the multiplicative extrapolation model were fitted to empirical data. The alternatives were compared and criteria for the choice of a reference distribution for each extrapolation step were developed.

This was done for the extrapolations steps: interspecies extrapolation, time extrapolation and intraspecies extrapolation. As a result the parameters of log-normal distributions were estimated for the use in a probabilistic occupational risk assessment.

A comparison of the probabilistic approach with the deterministic results of the risk assessment report of the European Community for the substance 2,4,4-trimethylpentene highlights the advantages of probabilistic modelling.

Finally, an uncertainty analysis of the input distributions completes this text.

Keywords:

Benchmark dose, estimation of distributions, interspecies extrapolation, intraspecies extrapolation, probabilistic modelling, risk assessment, time extrapolation, uncertainty analysis.

Abkürzungsverzeichnis

AD	Anderson-Darling-Test, Gütetest zur Beurteilung der Verteilungsanpassung (siehe 3.2.4)
ARW	Arbeitsplatzrichtwert
AUC	area under curve, toxikokinetische Messgröße
BMD_p	(Wahrscheinlichkeitsverteilung der Benchmarkdosis) zum Effektniveau p
BMDL	5 %-Quantil der Benchmarkdosis
C_{max}	Maximale Plasmakonzentration, toxikokinetische Messgröße
ED_p	Effektive Dosis zum Effektniveau p
ED₀₅	Effektive Dosis zum Effektniveau 5 %.
EF_H	(Verteilung des) Intraspeziesextrapolationsfaktors
EF_T	(Verteilung des) Interspeziesextrapolationsfaktors
EF_Z	(Verteilung des) Zeitextrapolationsfaktors
E(X)	Erwartungswert der Zufallsvariablen X
GM	Geometrischer Mittelwert
GSD	Geometrische Standardabweichung
HD	Humandosis (critical effect level)
KS	Kolmogoroff-Smirnov-Test, Gütetest zur Beurteilung der Verteilungsanpassung (siehe 3.2.4)
LOAEL	Lowest observed adverse effect level (Niedrigste Dosisgruppe, in der sich im Tierversuch ein Effekt zeigt)
Me	Median
Minimal MOS	Minimaler Margin of Safety
ML-Methode	Maximum-Likelihood-Methode (siehe 3.2.3)
NOAEL	No observed adverse effect Level, Höchste Dosisgruppe, in der sich im Tierversuch kein Effekt zeigt.
N	Größe der Stichprobe
P-P-Plot	Probability-Probability-Plot (siehe 3.2.4)
Q-Q-Plot	Quantil-Quantil-Plot (siehe 3.2.4)
TMP	2,4,4-Trimethylpenten, Beispielstoff (siehe 5)
T_{1/2}	Halbwertszeit, toxikokinetische Messgröße
TR-Nr	Technical Report Nummer
V_d	Verteilungsvolumen, toxikokinetische Messgröße

1 Einleitung

Die Übertragung tierexperimenteller Daten auf die Risikoabschätzung im Arbeitsschutz erfordert den Umgang mit unvollständigem Wissen. Da gesicherte Erkenntnisse zu für den Menschen unschädlichen Schadstoffdosen/-konzentrationen in der Regel nicht vorliegen, werden Extrapolationen vorgenommen, um fehlendes stoffspezifisches Wissen durch biologisch plausible Annahmen zu ersetzen.

Hierbei soll im vorliegenden Endbericht zum Vorhaben F1824 (Entwicklung eines adäquaten probabilistischen Modells) aufgezeigt werden, wie der Einsatz probabilistischer Methoden im Rahmen der Risikoabschätzung durchgeführt werden kann. Aufgabe des Teilprojektes F 1824 war es, ein Modell zu erstellen, mit dem probabilistische Risikoabschätzungen möglich werden. Hierbei werden sämtliche Eingangsvariablen durch Verteilungen beschrieben und in den Berechnungen entsprechend zusammengeführt.

Als Basis der Risikoabschätzung sollte ein Modell mit multiplikativen Extrapolationsfaktoren angenommen werden, in dem eine tierexperimentell ermittelte, wirksame Dosis (BMD) durch ein Produkt verschiedener Extrapolationsfaktoren (EF) dividiert wird.

$$HD_p = \frac{BMD_p}{EF_Z \cdot EF_T \cdot EF_H} \quad (1/1)$$

mit

HD_p ,	Humandosis, z.B. ADI, TDI, RfD zum Effektniveau p
BMD_p ,	Benchmarkdosis zum Effektniveau p .
EF_Z	Verteilung des Zeitextrapolationsfaktoren
EF_T	Verteilung des Interspeziesextrapolationsfaktoren
EF_H	Verteilung des Intraspeziesextrapolationsfaktoren

Diesem Ansatz liegt die vereinfachende Annahme zu Grunde, dass substanz- und effektspezifische Eigenschaften der Dosis-Wirkungs-Beziehung von der Extrapolation vom Tierexperiment zum Humanrisiko abgetrennt werden können. Die Größen der rechten Seite (BMD, EF) bilden die Einflussvariablen, die über das obere Modell die Zielvariable der linken Seite bestimmen.

Als Zielvariable soll im folgenden die Dosis (D_p) betrachtet werden, die im Mittel bei einem vorgegebenen Anteil p der Population (Arbeitnehmer) einen Schaden erwarten lässt. Das Modell betrachtet hierzu fünf Einflussvariablen, die jeweils aus unterschiedlichen Datenquellen/Tierexperimenten entstammen können und unterschiedliche Variationen und Unsicherheiten enthalten.

Die zugehörige, wirksame Dosis (BMD_p) beschreibt die Schadstoffdosis, die im Tierexperiment im Mittel den vorgegebenen Anteil p an unerwünschten Effekten erzeugt. Obwohl dieser Wert sowohl spezifisch für den untersuchten Schadstoff als auch für den betrachteten Effekt ist, unterliegt er dabei der Variation über die möglichen Versuchsanordnungen und der statistischen Unsicherheit des konkreten Versuchsergebnisses.

Zur Extrapolation der Ergebnisse der Tierexperimente auf das Humanrisiko werden verschiedene Extrapolationsfaktoren modelliert. In Ermangelung spezifischer Daten für den betrachteten Schadstoff und Wirkmechanismus geben die Extrapolationsfaktoren jeweils auch Variation und Unsicherheit über verschiedene Schadstoffe und Wirkmechanismen wieder. Im konkreten Einzelfall ist es daher auch sinnvoll spezifische Datenquellen heranzuziehen und in die Modellierung aufzunehmen. Im Allgemeinen werden die Extrapolationsfaktoren nicht in Abhängigkeit von der Schadenswahrscheinlichkeit p betrachtet.

Folgende Extrapolationsfaktoren werden in die Modellierung eingeschlossen:

- Zeitextrapolation (EF_Z): Dieser Extrapolationsfaktor dient zur Übertragung kurzzeitiger Belastungen (akut, subakut, subchronisch) im Tierversuch auf die chronische oder lebenslange Belastung der Arbeitnehmer.
- Interspeziesextrapolation (EF_T): Dieser Extrapolationsfaktor dient zur Übertragung von Wirkdaten im Organismus des Tieres auf den des Menschen.
- Intraspeziesextrapolation (EF_H): Dieser Extrapolationsfaktor dient zur Übertragung von Ergebnissen aus relativ einheitlichen Versuchstierstämmen auf die mehr heterogene menschliche Population.

Bevor auf die konkreten Aufgabenstellungen der Datenauswertung eingegangen wird, soll in Kapitel 2 eine Einführung in den Ansatz probabilistischer Modellierung gegeben werden. Anschließend wird die im Projekt verwendete Methodik dargestellt (Kapitel 3).

Im Kapitel 4 wird für jede Eingangsvariable das Verfahren zur Bestimmung einer passenden Verteilungsannahme für die Variation beschrieben und durchgeführt. Damit ist die probabilistische Modellierung abgeschlossen und kann – in diesem Teilprojekt zunächst exemplarisch – für eine Stoffbewertung angewandt werden (Kapitel 5). Zum Abschluss erfolgt die gesonderte Betrachtung der Unsicherheit für jede Eingangsvariable (Kapitel 6). Schließlich findet sich in Kapitel 7 die Diskussion der Methodik und der Ergebnisse.

2 Einführung in den Ansatz probabilistischer Modellierung

2.1 Unterscheidung von Variabilität in Variation, Unsicherheit und Verschiedenheit

Bei der Übertragung tierexperimenteller Daten auf den arbeitenden Menschen muss auf den verschiedensten Ebenen mit der Variabilität der Daten umgegangen werden. Variabilität findet sich zum Beispiel beim Messen der Reaktion auf eine Noxe innerhalb einer Population, in Art und Stärke der Reaktion zwischen verschiedenen Spezies oder auch verschiedenen Expositionsdauern.

Wesentlich ist dabei die Charakterisierung und Differenzierung der unterschiedlichen Arten von Variabilität. Die probabilistische Modellierung unterscheidet dabei drei verschiedene Arten von Variabilität: Verschiedenheit, Variation und Unsicherheit (Mosbach-Schulz, 1999). Um deren unterschiedliche Eigenschaften zu verdeutlichen, soll auf die Verteilung eines einfachen Merkmales zurückgegriffen werden: der Verteilung der Körpergröße in der Bevölkerung.

1. Verschiedenheit:

Es handelt sich um bekannte, zu berücksichtigende Absichtungen. Das Beispiel Körpergröße zeigt eine deutliche geschlechtsspezifische Abhängigkeit. Dies kann dazu führen, dass zwei Schichten gebildet werden und die beiden Geschlechter einzeln modelliert werden.

2. Variation

Es handelt sich um eine unbekannte, feste Variabilität in einer Grundgesamtheit. Diese Variation ist reell vorhanden und kann durch erhöhten Wissensgewinn, verbesserte Analysetechniken oder erhöhte Stichprobengröße nicht reduziert werden. Es ist wichtig Variationen adäquat zu berücksichtigen: variiert ein Merkmal stark in einer Population, muss eine entsprechend große Stichprobe gebildet werden, um gültige Aussagen machen zu können. Auch die Interpretation von Mittelwerten hängt stark von der vorliegenden Variation ab. Die Körpergröße variiert in der Bevölkerung. Ein Zuwachs an Wissen wirkt sich nicht auf die Variation dieses Merkmals in der Gesamtpopulation aus.

3. Unsicherheit

Es handelt sich um eine Variabilität auf Grund ungenügenden Wissens, welche durch erhöhten Wissensgewinn zu reduzieren wäre: typische Unsicherheiten liegen in der Qualität der Messinstrumente. Unsicherheiten können zu falschen oder verzerrten Ergebnissen führen.

Bezogen auf das einfache Beispiel Körpergröße bedeutet die Frage nach Unsicherheit: Wie wurden die Daten erhalten? Wurde nach der Körpergröße gefragt oder wurde sie (wie) gemessen? Eine Befragung der Personen anstelle einer standardisierten Messung brächte ein hohes Maß an Unsicherheit mit sich (vage Selbstangaben statt einheitlichem Messprinzip). Ein standardisiertes Messinstrument, eine verbesserte empirische Datenlage (bessere Versuchsbedingungen, größere Stichprobe) können die Unsicherheit verringern.

Tab 2.1.: Arten von Variabilität.

Art	Beispiel	Methode
Verschiedenheit	Unterschiedliche Wirkungsmechanismen	Abschichtung
Variation	Reale chemische und individuelle Unterschiede	Probabilistische Modellierung: Verteilungsannahme
Unsicherheit	Begrenzttes Wissen, Ungenauigkeiten in Datenlage und Kenntnisstand	Probabilistische Sensitivitätsrechnung

Um zu verbesserten Schutzwerten zu gelangen, werden in der vorliegenden Studie vor allem drei Bereiche der Variabilität berücksichtigt und finden Eingang in die probabilistische Modellierung: die Variabilität der Reaktion zwischen verschiedenen Spezies (Interspeziesextrapolation), die Variabilität der Reaktion unter verschiedenen Expositionsdauern (Zeitextrapolation) sowie die Variabilität innerhalb der Population der Arbeitnehmer (Intraspeziesextrapolation).

Wie kann nun im Rahmen einer Risikoabschätzung mit diesen verschiedenen Variabilitäten umgegangen werden?

Die folgenden Abschnitte sollen einen Überblick über die Möglichkeiten der Behandlung von Variation und Unsicherheit geben und hervorheben, welches Vorgehen die probabilistische Modellierung kennzeichnet.

2.1.1 Umgang mit Variation

Es gibt verschiedene traditionelle Ansätze, mit einer realen Variation umzugehen: die Abschichtung der Variation, die Nutzung von Mittelwerten bzw. von Maximum/Minimumwerten (vgl. US-EPA, 1997, siehe Tab. 2.1). Diesem Spektrum soll unter Punkt 4 ein Ansatz, der in der probabilistischen Modellierung zum Tragen kommt, hinzugefügt werden.

1. Die Variation wird abgeschichtet

Es handelt sich hierbei um ein klassisches statistisches Verfahren. In der toxikologischen Risikoabschätzung entspräche eine Abschichtung einer Aufteilung der Dosisquotienten (zur Berechnung eines Extrapolationsfaktors) auf spezifische Arbeitnehmergruppen (Männer/Frauen etc.), auf spezifische Schadstoffe (wirkähnliche Chemikalien) oder spezifische Tierversuche (gleiche Versuchsbedingungen). In der vorliegenden Studie sprechen jedoch mehrere Aspekte gegen eine solche traditionelle Abschichtung:

- Eine Abschichtung benötigt ausreichendes Wissen über die gegebenen Unterschiede. Um zum Beispiel eine Abschichtung bzgl. spezifischer Schadstoffe zu machen, muss valides Wissen im Hinblick auf gleiche Wirkmechanismen verschiedener, daraufhin abzuschichtender Gruppen vorliegen. Bei der Bewertung von Chemikalien ist eine solche Einschätzung häufig schwierig.

- Werden zu kleine Subpopulationen gebildet, ist zwar die Variation vermindert, aber auch die statistische Aussagekraft. Die Verminderung der Variation führt zu einer Erhöhung der Unsicherheit (die im eigentlichen ja niedrig gehalten werden soll). Da in der toxikologischen Forschung überwiegend mit kleinen Stichprobenzahlen umgegangen wird, kann dies ein zwingender Grund sein, auf weitere Abschichtungen zu verzichten.
- Eine Abschichtung der Zielpopulation der ArbeitnehmerInnen ist aufgrund der Fragestellung nicht sinnvoll: letztlich soll ein Schutzwert abgeleitet werden und nicht mehrere, z.B. geschlechtsspezifische Werte.

2. Es werden Mittelwerte zur Darstellung eines variierenden Merkmals benutzt.

Wird ein Mittelwert (arithmetisches oder geometrisches Mittel, Median) herangezogen, um ein variierendes Merkmal darzustellen, wird die Variation auf einen einzelnen Wert zusammengefasst und somit ignoriert. Beim Einsatz traditioneller mathematischer Modelle ist dies die übliche Vorgehensweise. Das Einsetzen von Mittelwerten geht mit einem deutlichen Informationsverlust einher. Am ehesten lässt sich die Nutzung von Mittelwerten vertreten, wenn die vorhandene Variation gering ist. Mittelwerte sind besonders anfällig für Extremwerte, was berücksichtigt werden muss.

3. Maximum- oder Minimumwerte eines variierenden Merkmals werden benutzt.

Dieses Vorgehen findet sich häufig in der Risikoabschätzung und stellt einen konservativen (vorsichtigen) Ansatz dar. Wenn jedoch mehrere „worst-case“-Annahmen verknüpft werden, kann dies zu unrealistischen Abschätzungen führen. Auch hierbei wird die Variation des Merkmals ignoriert.

4. Der probabilistische Ansatz: Berücksichtigung der Variation.

In den Biowissenschaften dienen mathematische Modelle dazu, einen Teil der Realität abzubilden, um z.B. Risiken oder den Ausgang eines Versuches zu berechnen. Die in das Modell eingehenden Größen reduzieren die komplexe Realität auf bestimmte, interessierende quantifizierbare Teilaspekte und machen sie so berechenbar. Wie unter 2. und 3. beschrieben, werden in traditionellen Modellen variierende Größen durch feste Werte (Mittelwerte, Minima und Maxima, Quantile) dargestellt. Im Rahmen der probabilistischen Modellierung jedoch – und das ist das Entscheidende – werden wichtige variierende Größen (wie z.B. die Empfindlichkeit in einer Population auf eine Noxe) nicht als fest, sondern variabel in der Form einer Verteilung in das Modell integriert.

Die Verteilung einer Variablen ordnet den Realisierungen (Ausprägungen) der Variablen Wahrscheinlichkeiten für ihr Auftreten zu. Jedem möglichen Ergebnis wird eine reelle Zahl zugeordnet. Es können somit Aussagen über die Höhe der Wahrscheinlichkeit des Eintretens bestimmter Werte getroffen werden und die Streuung der Variablen wird abgebildet. Eine Verteilung wird typischerweise entweder als Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion oder als kumulative Wahrscheinlichkeitsverteilung dargestellt (siehe Anhang A).

Die Empfindlichkeit einer Population auf eine Noxe ist ein Beispiel für eine reale Variation. Im Rahmen der probabilistischen Modellierung wird nicht allein die mittlere Empfindlichkeit in das Modell aufgenommen, sondern als Verteilung die gesamte Streubreite: damit werden auch besonders empfindliche und besonders unempfindliche Mitglieder der Population erfasst.

Mit Hilfe dieser Vorgehensweise resultieren Aussagen für die gesamten (nicht abgeschichteten) Gruppen, deren statistische Aussagekraft aufgrund der größeren Fallzahlen höher ist.

Tab. 2.2: Ansätze mit Variation umzugehen (nach US-EPA, 1997, modifiziert).

Strategie	Beispiel	Anmerkungen
Die Variation wird abgeschichtet.	Es werden Untergruppen gebildet: Männer/Frauen; Kinder/Jugendliche/Erwachsene	Die Variation wird in jeder Gruppe reduziert, die Gesamt-Unsicherheit aber erhöht.
Nutzung von Mittelwerten	Die mittlere Körpergröße von Erwachsenen wird ins Modell eingesetzt.	Ist am ehesten nutzbar, wenn die Variation klein ist, diese wird hierbei ignoriert.
Maxima/Minima werden benutzt.	Der größte oder kleinste Wert der Stichprobe wird benutzt (z.T. auch ein hohes oder niedriges Quantil, z.B. 5% oder 95 %-Quantil.)	Konservativer (Vorsichtiger Ansatz), kann zu unrealistischen Abschätzungen führen, wenn mehrere „worst-case-Annahmen“ verknüpft werden.
Der probabilistische Ansatz: Die Variation wird mittels einer Verteilung ins Modell integriert.	Für das Merkmal Körpergröße wird eine Normalverteilung im Modell angenommen.	Die Variation wird vollständig berücksichtigt und es werden Aussagen über die Wahrscheinlichkeit des Auftretens bestimmter Werte getroffen.

2.1.2 Umgang mit Unsicherheit

Unsicherheiten zu quantifizieren und zu berücksichtigen ist notwendig, um nicht zu verzerrten und zu falschen, scheinbar jedoch eindeutigen Ergebnissen zu gelangen. Wegen der Tragweite der Ergebnisse ist dies insbesondere in der Risikoabschätzung wichtig (Morgan & Henrion, 1990).

In der toxikologischen Risikoabschätzung können drei Arten von Unsicherheiten unterschieden werden (vgl. US-EPA, 1997):

1. Die Szenario-Unsicherheit

Unsicherheit aufgrund von fehlendem, unvollständigem Wissen oder nicht-optimalem Vorgehen im Versuchsdesign.

2. Die Parameter-Unsicherheit

Unsicherheit bzgl. der in das Modell eingehenden Parameter aufgrund von Messfehlern oder Surrogatdaten, z.B. NOAEL statt BMD_p .

3. Die Modell-Unsicherheit

Fehler in der Modellauswahl und –interpretation, fehlerhafte Verknüpfung der variablen Größen, falsche Modellierung von Korrelationen.

Tab. 2.3: Unterschiedliche Arten von Unsicherheit (nach US-EPA, 1997, modifiziert).

Art der Unsicherheit	Quelle	Beispiel
Scenario-Unsicherheit (Datenlücken)	Deskriptive Fehler	Keine oder nur ungenügende Information für die Fragestellung
	Aggregations-Fehler	Fehlerhafte Zusammenfügung von Daten
	Beurteilungsfehler	Falsche Annahmen über die Realität
	Unvollständige Analyse	Datenlücken durch fehlende Betrachtung notwendiger Daten
Parameter-Unsicherheit	Messfehler	Unpräzise oder verzerrte Messungen
	Stichprobenfehler	Zu kleine oder nicht repräsentative Stichproben
	Vernachlässigte Variabilität	Variierende Merkmale werden als Punktwerte ins Modell genommen
	Surrogat-Daten	Hilfsweise Benutzung von Ersatzdaten
Modell-Unsicherheit	Fehler des Zusammenhangs	Falsche Schlussfolgerungen aufgrund fehlerhaft angenommener Korrelationen
	Modellierungsfehler	Anpassung einer nicht-optimalen Verteilung oder Modellgleichung.

Im ersten Schritt müssen die Quellen für Unsicherheit erkannt und benannt werden. Im weiteren kann es dann zu einer Quantifizierung der Unsicherheit kommen. In traditionellen Modellen werden Unsicherheiten häufig durch feste Fehlerterme berücksichtigt. Die probabilistische Modellierung jedoch setzt ebenfalls für Unsicherheiten Fehlerverteilungen ein. Es wird z. B. um die Parameter-Unsicherheit zu berücksichtigen, die Verteilung der Parameter angegeben.

Gerade Messfehler können häufig durch gesteigerten Aufwand vermindert werden: Eine Verbesserung der Parameter-Messmethodik, ein Wechsel zu unverzerrten Erhebungsmethoden, das Erheben von neuen Daten, die Erhöhung der Stichprobengröße oder die direkte Messung der interessierenden Größe in der Grundgesamtheit führen zur Verringerung der Parameter-Unsicherheit.

Vorerst bleibt jedoch häufig nur, mit Hilfe einer Sensitivitätsanalyse die Auswirkung der Variablen auf das Ergebnis zu beschreiben. Wird mit dieser Methode nachgewiesen, dass die Unsicherheit einer Variable einen starken Einfluss auf das Ergebnis aufweist, muss daran angesetzt werden, die Unsicherheit an dieser Stelle in Zukunft soweit wie möglich zu reduzieren (das Wissen zu erweitern, die Messinstrumente zu verbessern).

2.2 Konkreter Vergleich: Probabilistisches versus deterministisches Modell

Wie bereits erläutert werden in der toxikologischen Forschung Punktwerte als Einzelpunkt-Schätzungen der Variablen eines Modells verwendet, aus denen heraus dann ein Einzelergebnis berechnet wird. Ein solches Vorgehen wird als deterministisch bezeichnet, da alle (auch die variierenden) Größen so behandelt werden, als ob es sich um fest vorherbestimmbare Elemente (wie z.B. physikalische Konstanten, die nicht variieren und eindeutig bestimmt werden können) des Modells handelt. Dieser Sachverhalt soll anhand der Formel 2/1 veranschaulicht werden:

$$HD = \frac{NOAEL}{EF_1 \cdot EF_2 \cdot EF_3}$$

Modell für die Berechnung einer als tolerabel definierten Humandosis (2/1)

HD	Humandosis, z.B. ADI, TDI, RfD
NOAEL	No observed adverse effect Level, Niedrigste Dosisgruppe, in der sich im Tierversuch ein Effekt zeigt.
EF _k	Extrapolationsfaktoren, z. B. Interspezies-, Intraspezies- oder Zeitextrapolation.

Im Rahmen der toxikologischen Risikoabschätzung wird zur Bestimmung einer Humandosis, wie dem ARW (Arbeitsplatzrichtwert), ein Quotient aus NOAEL und verschiedenen Extrapolationsfaktoren gebildet (Bundesarbeitsblatt, 1998). Extrapolationsschritte finden sich für unterschiedliche Bedingungen zwischen vorhandenem Datenmaterial (Beispiel: NOAEL-Wert aus subchronischem Tierversuch) und den angenommenen Ziel-Bedingungen des Schutzwertes (z.B. der angenommenen chronischen Exposition des Menschen am Arbeitsplatz). Die Extrapolationsfaktoren selbst werden üblicherweise wiederum aus Quotienten von verschiedenen NOAEL- oder LOAEL-Werten aus unterschiedlichen Versuchen gebildet. In der Vergangenheit wurden nun bei der Annahme eines solchen Modells für alle einzugebenden Variablen Punktwerte angenommen. Jeder NOAEL-Wert, jeder Extrapolationsfaktor ging nur mit einem Einzelwert in die Berechnung ein. Gleichfalls wird auf diese Weise auch als Ergebnis lediglich ein Einzelwert erhalten.

Eine vorhandene Variation kann auf diese Weise nicht abgebildet werden, gegebene Unsicherheiten werden nicht berücksichtigt.

Dies stellt eine schwerwiegende Einschränkung dar, denn die ganze vorhandene Variabilität wird auf einzelne Werte reduziert. Die Missachtung vorhandener Variation und Unsicherheit kann zu fehlerhaften, verzerrten Schlussfolgerungen führen.

Der besondere Ansatz der probabilistischen Modellierung versucht nun in das mathematische Modell beides – Variation und Unsicherheit – getrennt aufzunehmen und zu berücksichtigen. Es können somit umfassendere und aussagekräftigere Ergebnisse erhalten werden.

Abb. 2.1 veranschaulicht die Vorgehensweise der probabilistischen Modellierung. Statt der Reduktion auf einzelne Punktwerte gehen nun ganze Verteilungen in das

Modell ein. Ein Punktwert geht mit einem Informationsverlust einher, eine Verteilung hingegen stellt alle Ausprägungen einer Variablen mit ihrer Wahrscheinlichkeit (annäherungsweise) dar und lässt sie in das Modell einfließen.

Somit wird die vorhandene Variation berücksichtigt, gegebene Informationen können besser genutzt werden und vollständiger einfließen. Als Extrapolationsfaktor geht nicht ein einzelner Quotient in das Modell ein, sondern eine ganze Verteilung von Dosisquotienten, welche die Streuung der vorhandenen Daten abbildet und die verfügbare Information darstellt.

Im erweiterten Modell wird als Zähler die Berechnung einer Benchmarkdosis zum Effektniveau p angenommen (BMD_p). Auch die Berechnung einer Benchmarkdosis geht mit einer Funktionsanpassung einher und nutzt die vorhandenen Informationen besser aus, als dies die Bestimmung eines NOAEL- oder LOAEL-Dosiswertes kann. Die Vorteile der Berechnung einer BMD werden in Abschnitt 4.1 besprochen.

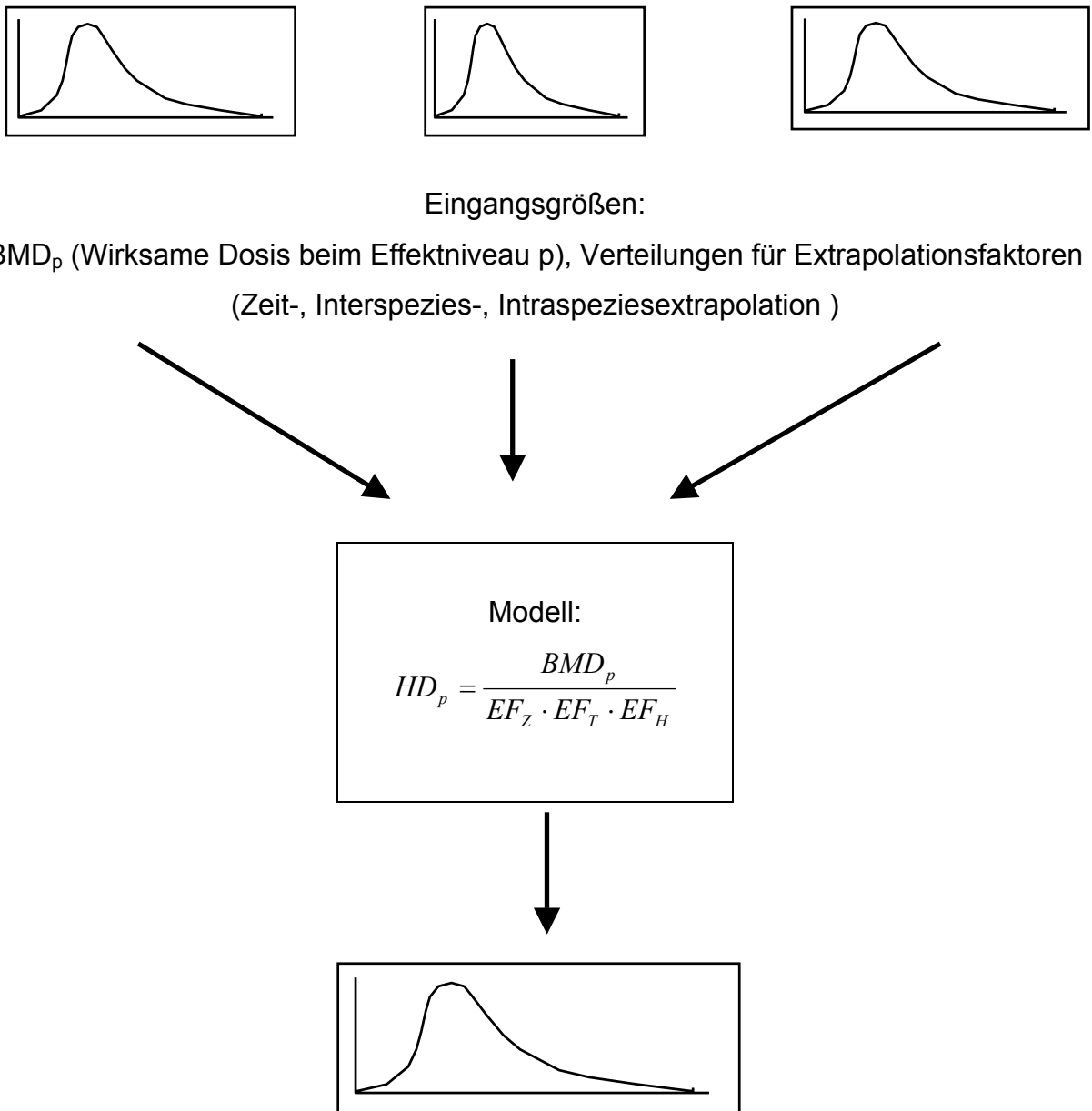


Abb. 2.1: Vorgehensweise der probabilistischen Modellierung.

Als Ergebnis wird eine Verteilung möglicher Schutzfaktoren (im Modell der Human-dosis HD_p) erhalten. Nun kann man die Wahrscheinlichkeiten bestimmen, mit der ein spezieller Wert unter- bzw. überschritten wird. Schließlich kann nun eine Setzung stattfinden, auf welches Quantil der zu definierende Grenzwert festgelegt werden soll.

2.3 Grundlagen probabilistischer Modellbildung: Eingangsverteilungen, Ausgangsverteilungen, Monte-Carlo-Simulationen

In Abb. 2.1 wird das Vorgehen der probabilistischen Modellierung dargestellt. Es stellen sich nun die Fragen: Woher stammen die Eingangsverteilungen? Und was passiert innerhalb des probabilistischen Modells, damit eine Ausgangsverteilung resultiert? Diese Fragen sollen im folgenden Abschnitt geklärt werden.

Eingangsverteilungen können bzgl. ihrer Herkunft in drei Kategorien eingeteilt werden:

- a) Sie bilden die vollständige Grundgesamtheit ab. Dies ist im Hinblick auf die Datenqualität der optimale Fall. Es muss kein Fehler aufgrund von Schätzverfahren berücksichtigt werden. Meist sind die vollständigen Daten der Grundgesamtheit jedoch nicht verfügbar und deren Erhebung würde einen nicht realisierbaren Aufwand bedeuten.
- b) Sie beruhen auf einer Stichprobe. Die Parameter der Verteilung bilden dann Schätzer für die zugrundeliegende „wahre“ Verteilung der Grundgesamtheit. Eine Stichprobe bringt Fehlerquellen mit sich: Die Frage nach der Repräsentativität der Stichprobe stellt sich, auch beim Schätzen (wird die richtige Verteilung angepasst, sind die Schätzer optimal berechnet) kann es zu Fehlern kommen. Es muss beachtet werden, dass ein Schätzer lediglich eine Annahme über die Wirklichkeit darstellt, der selbstverständlich einen inhärenten Fehler aufweist.
- c) Eingangsverteilungen können auch auf einer Expertenmeinung beruhen. Es fehlen in diesem Falle empirische Daten oder die Datenlage ist so unüberschaubar, dass auf Expertenmeinungen zurückgegriffen wird. Auch solche Meinungen können durch Annahme einer theoretischen Verteilung und subjektiver Schätzung der zugehörigen Parameter quantitativ in ein probabilistisches Modell überführt werden.

Im Fall b) und c) werden theoretische Verteilungen an das empirische Material (Stichprobe oder Expertenmeinung) angepasst. Ziel der probabilistischen Modellierung ist es nun, die passende Verteilung für eine variierende Eingangsgröße zu finden, so dass diese adäquat beschrieben wird. Dies bildet die wesentliche Grundlage der Modellierung. Mit Hilfe der Stichproben werden Schätzungen auf die wahren, zugrundeliegenden Verteilungen gemacht. Arbeitshypothesen und theoretische Annahmen helfen, das fehlende Wissen plausibel zu ergänzen. Aus Überlegungen zur physikalischen oder biologischen Entstehung der Eingangsgrößen lassen sich zunächst grundsätzliche Eigenschaften der Verteilungen wie stetig oder diskret, symmetrisch oder schief (links/rechts), beschränkt oder unbeschränkt, skalenunabhängig, sowie weitere Aspekte zur Form ableiten.

Innerhalb der vorliegenden Studie wurde die Auswahl und Anpassung der Eingangsverteilungen durchgeführt. Damit werden den zukünftigen Anwendern und Anwenderinnen des Modells die Eingangsverteilungen der Extrapolationsfaktoren für den Standardgebrauch zur Verfügung gestellt. Mögliche Modifikationen dieser Eingangsverteilungen werden im Kapitel 5 diskutiert. In der zukünftigen grundsätzlichen Anwendung des Modells ist es jedoch für die Anwender und Anwenderinnen nicht notwendig, Eingangsverteilungen der Extrapolationsfaktoren selbst anzupassen.

Wie berechnet nun das probabilistische Modell aus den Eingangsverteilungen die gesuchte Ausgangsverteilung?

Die Berechnung der Verteilung der Zielgröße, im vorliegenden Modell der Humandosis (HD_p), ist nur in Spezialfällen durch einfache Formeln berechenbar. Ein solcher Spezialfall ist die Annahme von Lognormalverteilungen für alle Einflussgrößen (Gaylor&Kodell, 2000). Werden für alle Eingangsgrößen Lognormalverteilungen angenommen, so kann aufgrund des multiplikativen Modells aus den angenommenen Eingangsverteilungen direkt eine erneut log-normalverteilte Ausgangsverteilung berechnet werden, deren Quantile explizit bestimmt werden können.

Die Hypothese, alle Eingangsverteilungen seien log-normalverteilt, bleibt jedoch eine Annahme und ist im vorliegenden Ansatz als vorab zu einschränkend zu bewerten. In der vorliegenden Studie wird daher für die in das Modell eingehenden Verteilungen der Extrapolationsfaktoren diese Annahme erneut geprüft und es werden vergleichend andere Verteilungen angepasst.

Die Schlüssel-Methode zum Erhalt der Ausgangsverteilung sind indessen Monte-Carlo-Simulationen. Im Rahmen einer Monte-Carlo-Simulation werden im Computer aus den Eingangsverteilungen (welche nicht zwangsweise log-normalverteilt sein müssen) entsprechend der festgelegten Anzahl von Iterationen (Wiederholungen) immer wieder andere, zufällige Wertekombinationen gezogen und das Modell wird mit diesen Variablenausprägungen durchgerechnet. Jeweils eine Kombination von Ausprägungen der Einflussgrößen erzeugt mittels der Modellgleichung eine Ausprägung der Zielgröße. Bei 100 Iterationen werden 100 Zielwerte berechnet. Es wird somit eine Verteilung von möglichen Ergebnissen generiert. Diese empirische Verteilung der Zielwerte bildet eine Schätzung der gesuchten Ausgangsverteilung.

3 Methodik und konkrete Anwendungen im Projekt

Die Methodik im vorliegenden Projekt beruht auf der Vorgehensweise der probabilistischen Modellierung. In Tab. 3.1 wird der allgemeine Ablauf der Entwicklung eines probabilistischen Modells skizziert, um anschließend die einzelnen Schritte genauer auszuführen und am Beispiel des im Projekt entwickelten Modells zu konkretisieren.

Tab. 3.1: Ablaufschema der Entwicklung eines probabilistischen Modells.

<p><u>1. Schritt: Entwicklung des Modells</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Definition des zu untersuchenden Problems bzw. der Situation. • Identifizieren der wesentlichen Einflussgrößen. • Definition von Datenquellen und Modell • Bei Bedarf Standardisierung wichtiger Variablen
<p><u>2. Schritt: Umgang mit Variabilität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Identifizieren von Variabilität (welche Größen variieren, wo befinden sich Quellen für Unsicherheit?) • Darstellung variabler Größen durch Wahrscheinlichkeitsverteilungen: Anpassung der Eingangsverteilungen
<p><u>3. Schritt: Analysieren des Modells durch Simulation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Implementation des Monte-Carlo-Algorithmus • Durchführung der Simulation • Testung der Simulation • Darstellung der Ergebnisverteilung
<p><u>4. Schritt: Probabilistische Sensitivitätsanalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation der wesentlichen Quellen für Unsicherheit • Durchführung der Sensitivitätsanalyse • Anpassung spezieller Verteilungen für einflussreiche unsichere Größen, Simulation • Diskussion von Grenzen der Analyse und Kennzeichnung des Forschungsbedarfs.

Die einzelnen Schritte werden im Folgenden methodisch ausgeführt und auf die Genese des hier entwickelten Modells angewandt.

3.1 Entwicklung des probabilistischen Modells im Projekt

Zu Beginn der Entwicklung eines statistischen Modells steht die klare Definition der Fragestellung, der Grundannahmen und der wesentlichen Einflussgrößen.

Nach dieser ersten Bestimmung müssen die (möglichst umfangreichen) Datenquellen sowie das Modell (die Berechnungsformel) festgelegt werden.

Welches sind nun die Ausgangspunkte für die Entwicklung des statistischen Modells im vorliegenden Projekt? Der folgende Abschnitt soll die notwendigen Basisdefinitionen im Überblick darstellen:

Fragestellung: Entwicklung eines adäquaten probabilistischen Modells für die Übertragung tierexperimenteller Daten auf den Menschen im Rahmen der Risikoabschätzung bei Arbeitnehmern.

Grundannahmen: Unterschiede zwischen den Bedingungen des Tierversuchs und der Situation des Menschen am Arbeitsplatz lassen sich mit Hilfe von Extrapolationsfaktoren quantifizieren; durch Dividieren mit solchen Extrapolationsfaktoren wird eine im Tierversuch ermittelte Dosis (NOAEL, LOAEL oder BMD) soweit vermindert, dass eine Gefährdung des Menschen am Arbeitsplatz ausgeschlossen oder als geringfügig eingestuft werden kann. Die Extrapolationsfaktoren werden als unabhängig voneinander (sich nicht gegenseitig in einer bestimmten Richtung beeinflussend) betrachtet.

Wesentliche Einflussgrößen: Wesentlichen Einfluss auf die Diskrepanz zwischen tierexperimentell ermittelter Dosis (hier empfohlen BMD, siehe 4.1) und der gesuchten, festzulegenden Humandosis haben Unterschiede zwischen Tier und Mensch (Interspeziesextrapolation), Unterschiede in der Expositionsdauer (bei nicht-chronischen Tierversuchen: Zeitextrapolation), sowie Unterschiede innerhalb der menschlichen Population. (Extrapolation auf besonders empfindliche Menschen, Intraspeziesextrapolation).

Datenquellen: Es stehen für die einzelnen Extrapolationsschritte unterschiedlich gute Datenquellen zur Verfügung. Für die Zeitextrapolation sind die Einzelversuche mit getesteten Versuchsdosen und Tieranzahlen dokumentiert; somit kann in diesem Bereich eine Unsicherheitsanalyse der NOAEL-/LOAEL-Werte erfolgen.

Im Rahmen der Interspeziesextrapolation wird ein Datensatz von Dosisquotienten bzgl. Zytostatika zwischen verschiedenen Spezies als Grundlage verwandt. Hier fehlen weitere Angaben zum Versuch und die Unsicherheitsanalyse beschränkt sich auf die Betrachtung der statistischen Schwankungen.

Die Verteilung des Intraspeziesextrapolationsfaktors wird mit Hilfe von Daten zur Variabilität innerhalb menschlicher Populationen erzeugt. Es wird eine Verteilung gebildet, die auf Kinetik-Parametern beruht, eine weitere, die Dynamik- und Kinetik-Anteile berücksichtigt.

Genauere Beschreibungen der Datenquellen finden sich unter den entsprechenden Abschnitten 4.2-4.4.

Das Modell: Das hier zugrundeliegende Modell wurde bereits unter 2.2 kurz vorgestellt (siehe Abb. 2.1).

In dem hier vorgestellten Modell findet sich im Gegensatz zu früheren, deterministischen Modellen kein Extrapolationsfaktor für Pfad zu Pfad, LOAEL-NOAEL oder weitere Faktoren zur Berücksichtigung verbleibender Unsicherheiten, z.B. bezüglich einer unvollständigen Datenlage. Zur adäquaten Entwicklung einer Verteilung fehlen passende Daten zur Pfad-zu-Pfad Extrapolation, der Extrapolationsschritt von einem LOAEL zu einem NOAEL entfällt bei Anwendung des Benchmark-Ansatzes.

Der Einsatz des hier vorgestellten Modells zur Berechnung einer Humandosis wie dem ADI, TDI oder RfD wird sich für die zukünftigen, potenziellen AnwenderInnen recht einfach gestalten: Der Nenner des Modells (die Verteilungen der Extrapolationsfaktoren) wird im Rahmen des Projektes entwickelt und diskutiert. Die Ergebnisse stehen dann zur Anwendung bereit. Zukünftig in das Modell eingesetzt werden muss damit lediglich der Zähler: hier wird empfohlen die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Benchmarkdosis zum Effektniveau p zu verwenden.

Auf die für den Zähler notwendige BMD-Modellierung wird im nächsten Kapitel unter 4.1 eingegangen. Die Entwicklung der Verteilungen der Extrapolationsfaktoren für den Nenner wird unter 4.2-4.4 dargestellt.

3.2 Eingangsverteilungen: Allgemeine Methoden der Verteilungsanpassung

Wie im zweiten Schritt der Tabelle 3.1 beschrieben, kommt nach Festlegung des Modells und der Datenquellen der probabilistische Ansatz zum Tragen: eingehende variierende Größen werden identifiziert und sollen mittels von Verteilungen in das Modell eingehen. Die Anpassung der Eingangsverteilungen ist ein elementarer Schritt und so soll diesem Vorgehen mittels einer grundsätzlichen methodischen Darstellung besonderes Augenmerk zukommen.

Im Abschnitt 2.3 wurden Eingangsverteilungen bzgl. ihrer Herkunft in drei Kategorien unterteilt: a) Sie bilden die vollständige Grundgesamtheit ab, b) Sie beruhen auf einer Stichprobe oder c) Sie beruhen auf einer quantifizierten Expertenmeinung.

Das Vorliegen der vollständigen Daten der Grundgesamtheit (a) stellt den optimalen Fall dar. Übertragen auf das vorliegende Modell der Berechnung eines Richt- oder Grenzwertes hieße eine optimale Datenlage, dass zu jedem Arbeitsstoff eine Berechnung des Extrapolationsfaktors vorläge. Da gerade die Übertragung der vorhandenen Information bewerteter Stoffe auf bisher nicht bewertete Stoffe das Ziel der Modellierung ist, tritt diese Situation nicht ein.

Expertenmeinungen (c) können als Grundlage einer Verteilungsanpassung herangezogen werden, wenn die Datenlage sehr schlecht ist: es existieren keine (passenden) oder nur schlecht auszuwertende empirische Daten. Soll eine Modellierung auf eine spezielle Stoffklasse eingeschränkt werden, zu der weder ausreichend Daten für eine Verteilungsanpassung vorliegen, noch eine Verwendung der allgemeinen Verteilung angemessen erscheint, kann eine Expertenmeinung zur Einschränkung der Variation in der Modellierung benutzt werden.

In der toxikologischen Risikoabschätzung liegt demnach im allgemeinen eine Datenlage gemäß b) vor: Die zur Verfügung stehenden Daten haben Stichprobencharakter. Im Tierexperiment handelt es sich um eine Stichprobe von Versuchstieren aus der Grundgesamtheit aller Labortiere dieser Spezies; die getestete, einzelne Chemikalie entstammt der Grundgesamtheit aller Chemikalien und die zur Verfügung stehenden Humandaten stellen Stichproben aus der zugrundeliegenden menschlichen Population dar.

Jeder Merkmalsträger einer Stichprobe weist nun bzgl. der untersuchten Variable eine Merkmalsausprägung auf. Die Ausprägungen in der Stichprobe bilden die empirische Verteilung. Aufgabe der Verteilungsanpassung ist es nun, von der repräsentativen Stichprobe auf die zu Grunde liegende Verteilung zu schließen. Man spricht von einer Verteilungsanpassung an die Daten.

3.2.1 Umgang mit nicht-repräsentativen Stichproben: Die Methode der Standardisierung

Nicht selten jedoch liegen Daten vor, die bzgl. der zu betrachtenden Grundgesamtheit nicht repräsentativ sind. Dies ist insbesondere der Fall, wenn Daten einer Teilpopulation oder fremden Population für das Modell benutzt werden sollen. Als Beispiel kann das Geschlechterverhältnis in einer Stichprobe herangezogen werden. Weicht dieses Verhältnis signifikant von der Grundgesamtheit ab, ist die Stichprobe bzgl. dieses Merkmals nicht repräsentativ.

Als Ausweg bietet sich die Standardisierung der vorliegenden Daten bezogen auf die Grundgesamtheit mittels einer passenden Gewichtung an. Dabei wird auf bestimmte, für die Beschreibung der Grundgesamtheit wesentliche, Variablen standardisiert. Für diese Variablen (wie z.B. das Geschlechterverhältnis oder auch die Altersverteilung in der Bevölkerung = Grundgesamtheit) sind die Verteilungen sowohl in der Grundgesamtheit wie auch in der Stichprobe bekannt. Die Verteilung des Merkmals in der Stichprobe wird nun durch Gewichtungsfaktoren mit der Verteilung in der Grundgesamtheit gleichgesetzt. Die Gewichte korrigieren den Fehler der nicht-repräsentativen Stichprobe und standardisieren diese.

Der Gewichtungsfaktor für jede Ausprägung der Variablen wird aus der Relation Soll (Grundgesamtheit) zu Ist (Stichprobe) entwickelt. Es werden üblicherweise Klassen gebildet und die Häufigkeit der Ausprägungen in den Klassen wird in Relation zueinander gesetzt.

Dies lässt sich mit einer einfachen Formel ausdrücken:

$$g_n = \frac{p_k}{\hat{p}_k} \quad g_n = \frac{\text{Soll}}{\text{Ist}} \quad \text{Berechnung eines Gewichtungsfaktors (3/2)}$$

Mit g_n , dem Gewichtungsfaktor
 p_k , dem relativen Anteil der Kategorie k in der Grundgesamtheit
 \hat{p}_k , dem relativen Anteil der Kategorie k in der Stichprobe.

Liegt z.B. in der Grundgesamtheit der Anteil der Geschlechter bei 47,1 % Männer und 52,9 % Frauen; in der Stichprobe jedoch bei 56,3 % Männer und 43,8 % Frauen, so berechnen sich die Gewichtungsfaktoren:

$$g_M = \frac{47,1}{56,3} = 0,84 \quad g_F = \frac{52,9}{43,8} = 1,21 \quad \text{Gewichtungsbeispiel (3/3)}$$

mit g_M , dem Gewichtungsfaktor für die Männer und g_F , dem Gewichtungsfaktor für die Frauen.

Mit Hilfe der Standardisierung lassen sich auch nicht-repräsentative Stichproben so modifizieren, dass nachfolgend eine Verteilungsanpassung an die Daten durchgeführt werden kann.

Im vorliegenden Projekt wurde im Rahmen der Zeitextrapolation für die chemischen Substanzen auf die Variablen Löslichkeit und Molekulargewicht standardisiert. Diese Standardisierung erfolgt nicht im Hinblick auf die Grundgesamtheit der Chemikalien, sondern auf die größte vorliegende Stichprobe hin. Mittels dieser Standardisierung soll das wichtige Konzept vorgeführt werden; es wird unter Abschnitt 4.3 erläutert und diskutiert.

3.2.2 Kriterien bei der Auswahl einer Verteilung

Wie bereits unter Abschnitt 2.3 dargestellt, sollte man bei einer Verteilungsanpassung in der Auswahl der Verteilung vorhandenes Wissen zum entsprechenden Merkmal berücksichtigen und daraus grundsätzliche Eigenschaften der anzupassenden Verteilung ableiten.

Dabei können folgende Kennzeichen einer Verteilung herangezogen werden:

- **Die Unterscheidung zwischen kontinuierlichen und diskreten Merkmalen**

Ein Merkmal heißt diskret, wenn es nur abzählbar viele Werte annehmen kann. Quantale Daten beruhen z.B. auf binären, diskreten Variablen: eine Reaktion hat bei einer bestimmten Dosis d stattgefunden ($r(d) = 1$) oder hat nicht stattgefunden ($r(d) = 0$). Als spezielle, diskrete Verteilungen können z. B. Binomial-, Poisson- oder diskrete Gleichverteilung angepasst werden (siehe Anhang A).

Bei kontinuierlichen (stetigen) Daten, wie der dosisabhängigen Änderung des Körpergewichts oder aber der Verteilung eines Extrapolationsfaktors, können alle Werte innerhalb eines bestimmten Intervalls eintreffen. Typische stetige Verteilungen sind z. B. Normal-, Lognormal-, Weibull- und Gammaverteilung (siehe Anhang A).

- **Der Wertebereich der Merkmalsausprägungen**

Wenn ein absoluter Nullpunkt vorhanden ist, wie bei Körpergewicht, Körpergröße sowie bei vielen anderen biologischen Größen, können nur positive Messwerte auftreten. Auch bei einem Extrapolationsfaktor gilt ein positiver Wertebereich, da er aus Dosisquotienten (keine negativen Ausprägungen möglich) gebildet wird. Es wird üblicherweise eine positive Verteilung angepasst, wie z.B. die Lognormalverteilung, die Gammaverteilung oder auch die Weibull-Verteilung (Verallgemeinerung der Exponentialverteilung). Die Verwendung einer dieser zwei-parametrischen, kontinuierlichen und positiven Verteilungen findet sich häufig im biomedizinischen und toxikologischen Bereich (vgl. EPA, 2000) und wird auch im vorliegenden Projekt zur Verteilungsanpassung der Extrapolationsfaktoren geprüft.

- **Die Symmetrie bzw. Asymmetrie einer Verteilung**

Diese wird beschrieben durch das Formmaß der Schiefe. Wenn sich positive und negative Abweichungen vom Mittelwert gleichen, ist die Verteilung symmetrisch (bzgl. ihres Mittelwertes). Das bekannteste Beispiel einer symmetrischen Verteilung ist die Normalverteilung. Ihre Dichte wird durch die bekannte Gauß'sche Glockenkurve dargestellt. Per Definition verläuft der Wertebereich der Normalverteilung von $-\infty$ bis $+\infty$. Somit liegt ein bestimmter Teil der Wahrscheinlichkeitsmasse immer unter dem Nullpunkt. Dennoch werden viele Merkmale, darunter auch biologische Größen wie die Körpergröße als „normalverteilt“ bezeichnet. Es muss dabei beachtet werden, dass es keine reale Größe gibt, die vollkommen normalverteilt ist. Es handelt sich dann um Merkmale, die approximativ normalverteilt sind. Bei Anpassung mit einer Normalverteilung ist die Wahrscheinlichkeitsmasse unterhalb des Nullpunktes so gering, dass sie vernachlässigt werden kann.

Viele medizinisch oder toxikologisch relevante Merkmale sind rechtsschief verteilt (z. B. das Körpergewicht oder Blutdruckwerte der erwachsenen Bevölkerung). Die Dichtefunktion hat einen Gipfel an der linken Seite und einen langen Ausläufer

rechts. Häufig ist es möglich, durch eine logarithmische Transformation der Originaldaten eine angenäherte Normalverteilung zu erhalten: man bezeichnet die Ursprungsverteilung als annäherungsweise lognormalverteilt.

Linksschiefe Verteilungen findet man in den Biowissenschaften eher selten. Diese Verteilungen zeigen einen Gipfel am rechten Rand.

• **Beschränkte/Unbeschränkte Verteilungen**

Weist das betrachtete Merkmal eine untere und/oder obere Beschränkung auf, so muss dies bei der Verteilungsanpassung bedacht werden. Eine untere Beschränkung ist z. B. ein natürlicher Nullpunkt (wie bei Größe und Gewicht), so dass es keine negativen Messwerte geben kann. Eine beidseitige Beschränkung ergibt sich z. B., wenn Verhältniszahlen betrachtet werden. Dies führt zu einem beschränkten Definitionsbereich der angepassten Verteilung. Man kann in diesem Fall entweder auf eine einseitig beschränkte Verteilung zurückgreifen und eine obere Grenze festlegen, die Verteilung also stützen. Besser ist es jedoch, eine zweiseitige Beschränkung direkt mit einer zweiseitig beschränkten Verteilung zu modellieren: eine solche ist z. B. die Beta-Verteilung (siehe Anhang A).

• **Die Skalenunabhängigkeit einer Verteilung**

Als skalenunabhängig gilt eine Verteilung, wenn sie bei Umrechnung in eine andere Maßeinheit (z. B. von mg in g) noch mit der gleichen Familie von Verteilungen modelliert werden kann. Insbesondere Dosis-Werte sollten skalenunabhängig modelliert werden. Bei den in diesem Projekt geprüften Verteilungen ist diese Eigenschaft gegeben.

• **Die Anzahl der Parameter einer Verteilung**

Die Anzahl der Parameter ist ein entscheidendes Merkmal von Verteilungen. So wie Maßzahlen (wie arithmetisches Mittel oder Standardabweichung) eine Stichprobe beschreiben, charakterisieren Parameter die Grundgesamtheit und die zugrundeliegende Verteilung. Es gibt z. B. Parameter wie den Erwartungswert μ und den Median für die Lokalisation der Verteilung, wie die Varianz σ^2 für die Streuung der Verteilung sowie Parameter für die Schiefe (Symmetrie oder Asymmetrie), die Wölbung einer Verteilung oder die Steigung.

Bei einer zweiparametrischen Verteilung können damit die Lokalisation und die Variation mit Hilfe der zwei freien Parameter an die empirischen Daten angepasst werden. Die beobachtete Schiefe gibt dann eine Möglichkeit zwischen den verschiedenen theoretischen Verteilungen zu wählen. Allgemeiner geben Anpassungsmaße und –tests (siehe 3.2.4) einen Eindruck über die Güte der Verteilungsanpassung.

Grundsätzlich gilt, je mehr Parameter eine Verteilung hat, desto besser kann sie an die empirisch zur Verfügung stehenden Daten angepasst werden. Andererseits muss die Anzahl der Parameter auch mit der empirisch vorhandenen Datenqualität korrespondieren. Wählt man so viele freie Parameter wie Datenpunkte, bildet die Verteilung die empirischen Daten mit ihrer Variabilität nach. Die Einschränkung auf weniger Parameter stabilisiert die Schätzung und korrigiert die empirischen Daten in Richtung auf die angenommene theoretische Verteilung.

Im Allgemeinen ist die empirische Datengrundlage nicht ausreichend, der Annahme einer zweiparametrischen Verteilung zu widersprechen. In der Modellierung wird in diesen Fällen das einfachere Modell gewählt. Hierbei dient die dreiparametrische, generalisierte, transformierte Gamma-Verteilung, die je als spezielle Fälle die Weibull-, Lognormal- und die einfache Gamma-Verteilung enthält als übergeordnete Verteilung, mit der die Spezialfälle getestet werden können (Kalbfleisch & Prentice, 1980).

3.2.3 Schätzung der Parameter einer Verteilung

Wenn nun an empirische Daten eine Verteilung angepasst wird, wie werden die Parameter dieser theoretischen Verteilung festgelegt? Die Parameter der angepassten Verteilung sollen, basierend auf den Daten der Stichprobe, den unbekannt Parameter der Grundgesamtheit schätzen. Beispiel: Eine Lognormalverteilung wird durch die Parameter μ und σ^2 charakterisiert. Die logarithmisch transformierte Lognormalverteilung ist gerade eine Normalverteilung mit den Parametern μ und σ^2 . Daraus resultiert sowohl für den Median wie auch für das geometrische Mittel der Lognormalverteilung die Beziehung

Geometrischer Mittelwert (GM) = Median (Me) = e^μ

Wie wird nun der Wert für μ und σ geschätzt? Als am häufigsten angewandtes Schätz-Verfahren gelten die Momenten-Methode, die Maximum-Likelihood-Methode und das Prinzip der kleinsten Quadrate. Diese Methoden sollen kurz in ihren Grundprinzipien und ihren Hauptanwendungsfeldern beschrieben werden. Es handelt sich bei allen drei Prinzipien um Methoden zur Punktschätzung der Parameter einer Verteilung.

• Die Momenten-Methode

Die Momenten-Methode kann als das natürliche Schätzprinzip aufgefasst werden, denn sie geht von der Idee aus, dass der Mittelwert der Daten als Analogon zum Erwartungswert der Zufallsvariablen (die in der angepassten Verteilung dargestellt wird) aufgefasst werden kann (Kreienbrock & Schach, 2000).

Als erstes Moment wird der Erwartungswert der Verteilung bezeichnet. Dieser wird durch das arithmetische Mittel \bar{x} in der Stichprobe geschätzt. Als zweites Moment gilt die Varianz der Verteilung, sie wird wiederum durch die quadratische Streuung s^2 in der Stichprobe geschätzt. Somit werden die deskriptiven Maßzahlen der Stichprobe als Momenten-Schätzer für die entsprechenden Parameter der Grundgesamtheit genutzt. Dies erscheint als einfaches Verfahren, dessen Ergebnisse jedoch häufig keine guten formalen statistischen Eigenschaften aufweisen. Allgemein kann man sagen, dass der Nachteil der Momenten-Schätzer darin besteht, dass sie stärker variieren als z.B. die Maximum-Likelihood-Schätzer, da sie nur aggregierte (zusammengefasste) Informationen der Stichprobe nutzen.

Angewandt auf die Lognormal-Verteilung kann festgestellt werden: bei Verwendung der Momenten-Methode werden für die Schätzung der Parameter der Lognormalverteilung zwei Maßzahlen der Stichprobe herangezogen: das arithmetische Mittel \bar{x} sowie die quadratische Streuung der Stichprobe s^2 .

Liegen Quantile oder andere Kennzahlen vor, reichen in der Regel zwei Angaben aus, um daraus die zwei freien Parameter der Verteilung zu schätzen.

• Die Maximum-Likelihood-Methode

Bei der Maximum-Likelihood-Methode handelt es sich um eine universell einsetzbare Methode, die in vielen wichtigen Aspekten optimale Eigenschaften besitzt und deshalb eine weite Verbreitung gefunden hat.

Der Grundgedanke dieser Methode zur Parameterschätzung besagt, dass diejenige Größe als guter Schätzwert des Parameters gelten soll, die das realisierte Studienergebnis „am wahrscheinlichsten“ macht.

Hierzu betrachtet man für eine zu Grunde liegende Variable X die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten von Ereignissen bzw. bei stetigen Variablen (wie z.B. der Verteilung eines Extrapolationsfaktors) die Dichtefunktion. Sieht man diese Funktion nicht mehr in Abhängigkeit von möglichen Realisationen bei Vorliegen eines Parameters, sondern umgekehrt als Funktion des Parameters bei gegebener Studienrealisation, so spricht man von der Likelihood-Funktion. Diese Likelihood-Funktion muss daraufhin maximiert werden, was den Namen Maximum-Likelihood- (kurz ML-) Methode erklärt (Kreienbrock&Schach, 2000). Die Parameter einer Verteilung werden somit so gewählt, dass sie die beobachteten Daten mit maximaler Wahrscheinlichkeit belegen.

Die Maximum-Likelihood-Methode findet sich im vorliegenden Projekt bei der Anpassung der Verteilung der Extrapolationsfaktoren und im Rahmen der Monte-Carlo-Simulationen.

Es liegen jeweils stetige Verteilungen vor, so dass die Likelihood der Dichtefunktion betrachtet wird.

Die Methode kann auch auf Verteilungen mit mehr als einem Parameter angewandt werden. Dann ist die Likelihood-Funktion eine Funktion mehrerer Variablen. Der ML-Schätzer kann bestimmt werden, in dem die Likelihoodfunktion oder ihr Logarithmus maximiert werden.

Bei einer Maximum-Likelihood-Schätzung der Parameter einer Lognormalverteilung liegt der Vorteil wie oben dargestellt, in der geringeren Variation der Schätzer. Jedoch sind die geschätzten Parameter verzerrt. Es existieren aber erwartungstreue Modifikationen. Die angepasste Verteilung liefert auch im Mittel nicht die korrekten ersten zwei Momente der wahren Verteilung. Dagegen liefern die entsprechenden Momente der Stichprobe (arithmetischer Mittelwert und Varianz) unverzerrte Schätzer für die ersten zwei Momente. Wenn es wichtiger erscheint, dass der Schätzer eine kleine Varianz aufweist, so sollte das ML-Prinzip angewandt werden. Sollen jedoch die Momente (Mittelwert und Varianz) der Stichprobe erhalten bleiben, so ist dies mit der Momenten-Methode zu erreichen.

Das Maximum-Likelihood-Verfahren ist das am weitesten verbreitete Schätzprinzip. Dies begründet sich einerseits durch die anschauliche Wahrscheinlichkeitsforderung; insbesondere aber auch durch seine guten asymptotischen Eigenschaften. So kann für ausreichend große Studenumfänge von einer Normalverteilung des ML-Schätzers ausgegangen werden, was für die Berechnung von Konfidenzintervallen und Tests von großer Bedeutung ist. Als ausreichend große Stichprobe gilt in vielen Anwendungsfällen laut EPA (2000) ein Umfang von $n \geq 30$.

ML-Schätzer sind asymptotisch erwartungstreu und repräsentieren bei einer ausreichend großen Stichprobe den unbekannt Parameter angemessen.

Das ML-Schätzprinzip ist aber abhängig von der Angabe einer Likelihoodfunktion, so dass eine Voraussetzung dieser Methode ist, dass man eine Vorstellung über die Verteilung der betrachteten Zufallsvariablen hat.

- **Methode der gewichteten kleinsten Quadrate (weighted least squares)**

Bei einer Verteilungsanpassung auf Basis der kleinsten Quadrate wird diejenige Verteilung ausgewählt, welche die quadrierten Abstände zwischen der theoretischen Verteilungsfunktion und den empirischen Datenpunkten minimiert. Diese Herangehensweise berücksichtigt jedoch nicht, dass die empirische Verteilungsfunktion im mittleren Bereich stärker variiert als an den Rändern. Dies führt zur Methode der gewichteten kleinsten Quadrate. Hierbei werden, ähnlich der Vorgehensweise der Anderson-Darling-Statistik (s.u.), die Abstände in der Verteilungsmitte niedriger gewichtet, jene an den Rändern höher gewichtet.

- **Berücksichtigung der Unsicherheit der geschätzten Parameter**

Mit den soeben dargestellten Methoden zur Angabe eines Schätzers für einen unbekannt Parameter wurde eine Punktschätzung durchgeführt, die als Repräsentant für den Parameter der Grundgesamtheit gelten kann. Der wahre Wert wird jedoch mehr oder weniger von dieser Schätzung entfernt sein, denn der Schätzer beruht auf einer Stichprobe, welche zufällig und demzufolge variabel ist. Es handelt sich lediglich um eine Schätzung. So werden mit Hilfe eines Konfidenzintervalls um den Punktschätzer gewisse Grenzen gelegt, in denen der wahre Parameter der Grundgesamtheit mit bekanntem Konfidenzniveau $(1-\alpha)$ zu vermuten ist.

Um ein Konfidenzintervall zu einem Schätzer anzugeben, muss bekannt sein, welche Wahrscheinlichkeitsverteilung ihm zu Grunde liegt.

Kann man von einer Normalverteilung des Schätzers ausgehen, wie bei der Maximum-Likelihood-Methode oder auch dem Prinzip der gewichteten kleinsten Quadrate, so ist das Konfidenzintervall recht einfach zu konstruieren. Die Normalverteilung des Schätzers wird auf eine Standardnormalverteilung transformiert; für diese sind die Quantile bekannt.

Als Beispiel für ein eindimensionales Konfidenzintervall soll die Konstruktion eines Konfidenzintervalls zum arithmetischen Mittelwert \bar{x} dienen: So kann man die Punkte $\bar{x} \pm z_{1-\alpha/2}$ ermitteln, zwischen denen mit Wahrscheinlichkeit $(1-\alpha)$ die standardisierte Variable liegen wird. Für $\alpha = 5\%$ ergibt sich $\pm z_{1-\alpha/2} = 1,96$.

Mit einer Wahrscheinlichkeit von $(1-\alpha)$, bei einem $\alpha = 5\%$ also mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% , erhält man ein Intervall, das den unbekannt Parameter μ enthält. Die Wahrscheinlichkeit, dass das so konstruierte Konfidenzintervall links oder rechts vom gesuchten Parameter liegt, beträgt jeweils $2,5\%$.

3.2.4 Prüfung der Güte einer Verteilungsanpassung

Wurde eine Verteilung angepasst stellt sich die Frage nach der Güte dieser Anpassung. Wie gut kann die ausgewählte Verteilung die Daten anpassen bzw. welche der Verteilungen passt die gegebenen Daten am Besten an?

Die Statistik bietet sowohl mit Hilfe von Anpassungstests wie auch mit graphischen Anpassungsbeurteilungen eine Antwort auf diese Fragen. Ein Anpassungstest überprüft dabei mit einem bestimmten Signifikanzniveau (meist $\alpha = 5\%$) die Nullhypothese, ob die Stichprobenverteilung mit der angepassten, theoretischen Verteilung übereinstimmt, so z. B. ob die Stichprobenverteilung statistisch als von lognormalverteilten Beobachtungen erzeugt gelten kann. Programme wie @RISK nutzen Anpassungstests um ein Ranking verschiedener Verteilungen bzgl. der Güte ihrer Anpassung zu machen.

Im vorliegenden Projekt werden zwei der gängigen Anpassungstests verwendet (Kolmogorov-Smirnov und Anderson-Darling) sowie graphische Methoden zur Anpassungsbeurteilung. Diese sollen im Folgenden beschrieben werden. Außerdem wird der wohl bekannteste Anpassungstest, der Chi-Quadrat-Anpassungstest als Methode, die auch bei diskreten Daten Verwendung finden kann, beschrieben.

• Der Chi-Quadrat-Anpassungstest

Dieses ist die bekannteste Methode zur Prüfung der Güte einer Anpassung. Ein Chi-Quadrat-Anpassungstest kann bei diskreten wie bei stetigen Daten Verwendung finden. Die Daten müssen jedoch erst kategorisiert werden (es müssen Klassen gebildet werden) und der Test gibt keine Vorgaben für die Anzahl der Klassen und deren genaue Position. Dies kann dazu führen, dass es je nach Abgrenzung der Klassen zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen kann. Der Chi-Quadrat-Test vergleicht nun die beobachtete Häufigkeit in jeder Klasse mit der laut der theoretischen Verteilung erwarteten Häufigkeit (Wahrscheinlichkeit) in der Klasse.

Dabei ergibt sich ein um so größerer Chi-Quadrat-Wert, je größer die Differenzen in jeder Klasse in Relation zur erwarteten Klassenwahrscheinlichkeit sind. Differenzen in dünn besetzten Klassen wirken sich besonders aus. So ist dann auch eine Faustregel zur Anwendung des Chi-Quadrat-Anpassungstests, dass die erwarteten Häufigkeiten mindestens 5 betragen.

Überschreitet die Chi-Quadrat-Prüfgröße einen bestimmten Wert, so wird die Nullhypothese, dass die empirischen Daten der angepassten Verteilung folgen, verworfen.

Auf den (in Tabellen nachlesbaren) Grenzwert wirkt sich auch noch die Anzahl der Freiheitsgrade aus. Die Anzahl der Freiheitsgrade beträgt $f = k-1-r$. Die Anzahl der Klassen wird um 1 reduziert, weil generell eine Restriktion durch den Stichprobenumfang gegeben ist (die Summe aller Häufigkeiten muss n ergeben). Außerdem wird zusätzlich die Anzahl der Parameter der angepassten Verteilung abgezogen. Somit erhält man für eine Lognormalverteilung $f = k-3$. (Weiss, 2002).

• Der Kolmogorov-Smirnov-(KS-)Anpassungstest

Dieser Test verlangt im Gegensatz zum Chi-Quadrat-Test stetige Daten. Statt dessen lässt er sich auch auf kleine Stichproben anwenden und benötigt keine kategorisierten Daten. Da wir es im vorliegenden Projekt mit stetigen Daten (den Dosisquotienten) zu tun haben, bietet der Test deutliche Vorteile gegenüber dem Chi-Quadrat-Test.

Die Idee des KS-Tests besteht darin, die empirische Verteilungsfunktion $F_n(x)$ mit der angepassten Verteilungsfunktion $\hat{F}(x)$ zu vergleichen. Es werden also die kumulierte empirische sowie die kumulierte erwartete (theoretische) Häufigkeitsverteilung verglichen. In die Prüfgröße geht dabei die größte Differenz zwischen beiden Verteilungen (D_{max}) sowie der Stichprobenumfang n ein. Da eine Verteilungsanpassung bei den mittleren Werten die größten Differenzen aufweist, wird dieser Bereich mit der KS-Statistik stärker berücksichtigt und die Randbereiche werden vernachlässigt.

Überschreiten die absoluten Abweichungen einen kritischen Wert, so wird die Nullhypothese (die empirischen Daten folgen der angepassten Verteilung) verworfen.

Der K-S-Test ist bei gleichzeitiger Schätzung der Parameter zu modifizieren. Für die wichtigsten Anwendungen stehen entsprechende Tests im Statistik-Programmpaket SAS zur Verfügung.

• Der Anderson-Darling-Anpassungstest

Auch der Anderson-Darling (AD-)Test benötigt stetige Daten und erfordert keine Aufteilung in Klassen. Ebenso vergleicht der AD-Test empirische und theoretische Verteilungsfunktion. Im Unterschied zum KS-Test werden jedoch die Abstände gemittelt und mit ihrer inversen Varianz gewichtet, d.h., Differenzen in den Randbereichen werden höher gewichtet, Unterschiede in der Verteilungsmitte niedriger gewichtet. Der AD-Test beachtet dabei, dass die Variation in der Verteilungsmitte deutlich höher als in den Randbereichen ausfällt. Auch hierbei führt die Überschreitung eines kritischen Wertes dazu, dass die Nullhypothese (die empirischen Daten folgen der angepassten Verteilung) verworfen wird.

Auch der Anderson-Darling-Anpassungstest ist bei gleichzeitiger Schätzung der Parameter zu modifizieren. Für die wichtigsten Anwendungen stehen wieder entsprechende Tests im Statistik-Programmpaket SAS zur Verfügung.

• Graphische Methoden zur Anpassungsbeurteilung

Wie so häufig ergibt gerade eine graphische Darstellung einen guten Eindruck, auch im Hinblick auf die Güte einer Anpassung. Alle hier behandelten grafischen Methoden lassen sich auch mit dem Programm @RISK anwenden.

Als einfachste Methode bietet sich ein Vergleichsgrafik an, die beide Verteilungen: die empirische wie auch die angepasste theoretische, überlagert darstellt. Eine solche überlagerte Darstellung lässt sich sowohl für Dichte- wie auch für Verteilungsfunktionen durchführen. Hierbei kann ein erster Eindruck vermittelt werden, ob die Verteilung in bestimmten interessierenden Bereichen (z. B. bei niedrigen Werten oder im mittleren Bereich) besonders gut „passt“. Differenzen in den Quantilen werden sichtbar.

Desweiteren kann ein P-P-Plot oder ein Q-Q-Plot erstellt werden. Bei einem P-P-Plot (Probability-Probability-Plot) wird die Wahrscheinlichkeitsverteilung der empirischen Verteilung mit der Wahrscheinlichkeitsverteilung der angepassten Verteilung verglichen. Eine gute Anpassung zeichnet sich darin aus, dass der Plot fast linear entlang der Diagonalen erscheint.

Durch Q-Q-Plots (Quantil-Quantil-Plots) werden, wie der Name sagt, die Quantile der empirischen Verteilung mit den Quantilen der angepassten Verteilung verglichen. Eine gute Anpassung zeichnet sich auch hier dadurch aus, dass der Plot fast linear entlang der Diagonalen erscheint.

Bei beiden Grafiktypen zeigt also die Nähe der Punkte zur Diagonalen eine gute Anpassung (siehe Abb. 4.3 und 4.4, Abschnitt 4.2).

4 Entwicklung der Eingangsverteilungen

4.1 Benchmark-Dosis-Modellierung

Die Benchmarkdosis-Modellierung nutzt das Prinzip der statistischen Kurvenanpassung zur Beschreibung einer wahrscheinlichen Dosis-Wirkungskurve bei dosisabhängigen Versuchsergebnissen. Dabei ist es nicht von Belang, ob die Wirkung quantal als Verhältnis von Anzahl der reagierenden zu allen Versuchstieren einer Dosisgruppe bestimmt, oder stetig als Mittelwert eines kontinuierlichen Parameters gemessen wird.

Folgende Vorteile zeichnen die Benchmarkdosis-Modellierung aus:

- Die resultierende Dosis-Wirkungskurve interpoliert zwischen den einzelnen Versuchen und nutzt dabei die Information aller Dosispunkte.
- Die zu betrachtende Zielgröße kann als charakterisierende Eigenschaft (Parameter) der Dosis-Wirkungskurve formuliert werden und ist damit unabhängig vom Versuchsdesign, dass jedoch zu ihrer Schätzung benötigt wird.
- Die statistische Theorie der nicht-linearen Kurvenanpassung erlaubt die Schätzung der Kurvenparameter inklusive einer statistischen Beschreibung der Genauigkeit z.B. durch Konfidenzintervalle oder approximative Schätzerverteilungen.

Im Projekt soll mit Hilfe der Benchmarkdosis-Modellierung die Dosis BMD_p bestimmt werden, bei der die Versuchstiere ein p -prozentiges Risiko für eine unerwünschte Reaktion haben bzw. bei jener der unerwünschte Effekt eine p -prozentige Abweichung vom Kontrollniveau ausmacht. Dazu wird im ersten Schritt eine Dosis-Wirkungs-Beziehung bestimmt, die einen funktionalen Zusammenhang zwischen der Dosis im Tierexperiment und der beobachtenden Wirkung beschreibt. Bei der Auswahl der Funktion wird deren Komplexität (Anzahl der freien Parameter) und die Anpassung an die Versuchsergebnisse berücksichtigt. Dies geschieht in der Regel durch eine statistische Schätzung der Parameter der Funktion.

Ist die passende Funktion bestimmt, kann durch Umkehrung der Dosis-Wirkungsbeziehung an der Stelle der p -prozentigen Wirkung die Dosis BMD_p gefunden werden, die einen p -prozentigen Effekt bewirkt. Durch Umparametrisieren der Funktionsgleichung kann erreicht werden, dass die gesuchte effektive Dosis BMD_p selbst neuer Parameter der Funktion wird. Damit ist sie direkt über statistische Verfahren (z.B. über eine nicht-lineare Regression) schätzbar. Für geeignete Stichprobenumfänge ist der Schätzer approximativ normalverteilt. In der Regel findet die Modellierung mit logarithmisch transformierten Dosen statt, bei denen die einseitige Restriktion auf positive Werte aufgehoben ist. Damit ergibt sich eine approximative log-Normalverteilung auf den untransformierten Werten. Weitere Ansätze existieren zur Bestimmung von geeigneten Konfidenzintervallen für die effektive Dosis BMD_p . Die untere Grenze des Konfidenzintervalls zum 95%-Niveau wird auch als Benchmarkdosis bezeichnet.

Die im Modell formulierten Extrapolationsfaktoren können ebenfalls als Quotienten von effektiven Dosen zum gleichen Effektniveau p zweier Versuche mit unterschiedlichen Spezies, Applikationsdauern oder sensitiven Untergruppen definiert werden. Da Extrapolationsfaktoren als Grundannahme unabhängig vom Effektniveau sind, be-

deutet dies für die Benchmarkdosis-Modellierung, dass die Dosis-Wirkungskurven für logarithmierte Dosen parallel bzgl. einer Verschiebung in Richtung der Dosisachse verlaufen müssen. Der Abstand zwischen den Kurven entspricht der Differenz der logarithmierten Dosen und damit dem gesuchten Dosisquotienten für jedes Effektniveau. Damit wird der Extrapolationsfaktor wieder zu einer charakterisierenden Eigenschaft und damit zu einem Parameter in der parallelen Kurvenanpassung bei simultaner Auswertung zweier Versuche. Das zuvor beschriebene statistische Verfahren erlaubt also auch hier die statistische Schätzung des Extrapolationsfaktors bei gemeinsamer Auswertung der experimentellen Daten. Hierbei ergibt sich der Extrapolationsfaktor als Parameterschätzer der nicht-linearen Kurvenanpassung inklusive der statistischen Beschreibung der Unsicherheit der Schätzung durch eine Verteilung bzw. ein Konfidenzintervall.

Im vorliegenden Projekt lagen die Versuchsdaten im Allgemeinen nicht zur gemeinsamen Modellierung der Dosis-Wirkungskurven vor, so dass die nachfolgend betrachteten Extrapolationsfaktoren nicht über eine statistische Parameterschätzung bestimmt werden konnten.

Im Fall der Zeitextrapolation wurde aber durch eine grobe Annäherung an die Benchmark-Modellierung versucht, die Unsicherheit bei der Bestimmung der Extrapolationsfaktoren unter größtmöglicher Ausnutzung der vorhandenen Information analog über eine log-normale Schätzerverteilung zu beschreiben. Dieses Verfahren kann eine gemeinsame Auswertung der experimentellen Urdaten nicht ersetzen, zeigt aber in welche Richtung eine Verzerrung durch Nutzung eingeschränkter Datenlagen möglich ist.

4.2 Eingangsverteilung: Interspeziesextrapolation

Bei der Übertragung von Tierversuchsdaten auf die Risikoabschätzung beim Menschen müssen Speziesunterschiede hinsichtlich Größe, Form, Gewicht, Stoffwechselprozessen etc. beachtet werden. Traditionell wurden Schadstoffdosen auf Basis des Körpergewichts umgerechnet und in mg pro kg Körpergewicht ausgedrückt. Für dennoch verbleibende Speziesunterschiede (größere Tiere sowie Menschen erscheinen auf dieser Basis empfindlicher) wurde ein Interspeziesextrapolationsfaktor von bis zu 10 eingesetzt, mit dessen Höhe und möglichen Differenzierungen sich eine Vielzahl von Studien beschäftigen (EPA, 1996, WHO 1994). Im Zusammenhang mit dem Wunsch nach einer differenzierteren Annäherung schlägt die WHO vor, diesen Faktor in zwei Anteile aufzugliedern: Faktor 2,5 für toxikodynamische Speziesunterschiede, Faktor 4 für toxikokinetische Unterschiede (WHO, 1994).

Der scheinbare Unterschied, größere Tiere wie auch Menschen zeigten eine höhere Empfindlichkeit verschwindet, wenn als Vergleichseinheit zwischen den Spezies der Grundumsatz gewählt wird. Allometrische Scalingverfahren finden in den letzten Jahren zunehmend Interesse.

Im Rahmen des F+E-Vorhabens 201 65 202 (Schneider et al., 2002) für das Umweltbundesamt wurde das Konzept des allometrischen Scalings nach kalorischem Grundumsatz im Rahmen der Interspeziesextrapolation ausführlich erläutert und die empirische und theoretische Plausibilität des Konzepts diskutiert.

Als Quintessenz wird bei fehlenden stoffspezifischen Daten im Rahmen einer Risikobewertung ein Scaling nach kalorischem Grundumsatz empfohlen. Im vorliegenden Projekt wird ein solches Scaling durchgeführt. Nach der Korrektur durch Scaling verbleibt eine Variation der Dosisquotienten über die betrachteten Substanzen. Diese Variation kann als Variation der Interspezies-Unterschiede (toxikokinetischer wie toxikodynamischer Natur), variierend von Substanz zu Substanz, verstanden werden.

Diese verbleibende Variabilität wird als Verteilung des Interspeziesextrapolationsfaktors ins Modell integriert.

Die Interspeziesextrapolation findet somit im vorliegenden Projekt in zwei Schritten statt:

1. Um systematische Einflüsse der Körpergröße zu berücksichtigen findet ein Scaling nach Grundumsatz statt.
2. Die nach Korrektur durch Scaling verbleibende Variation der Dosisquotienten über die betrachteten Substanzen wird als Verteilung des Interspeziesextrapolationsfaktors in das Modell aufgenommen.

• **Scaling nach Grundumsatz**

Als Basisschritt zur Interspeziesextrapolation wird ein Scaling nach Grundumsatz durchgeführt. Hierbei wird der Kalorienverbrauch einer Spezies im Ruhezustand betrachtet. Dieser kalorische Grundumsatz korreliert mit dem Körpergewicht mit der Potenz 0,75. (Davidson et al., 1986). Daraus ergibt sich folgende Formel für die Berechnung einer äquipotenten Dosis:

$$\text{Äquipotente Dosis (in mg/kg)} = a \cdot KG^{0,75} \quad (4/1)$$

mit a , einer Proportionalitätskonstante sowie KG , dem Körpergewicht

Für die körperrgewichtbezogene Dosis in mg/kg ergibt sich

$$D_{KG} = \frac{D}{KG} = a \cdot \frac{KG^{0,75}}{KG} = a \cdot KG^{-0,25} \quad (4/2)$$

Zusätzlich mit

D_{KG} , der körperrgewichtbezogenen Dosis

Es ergibt sich somit bei größerem Körpergewicht eine kleinere Dosis (in mg/kg), um gleiche Effektstärke zu erreichen (vgl. Schneider et al., 2002).

Um einen Scalingfaktor abzuleiten, müssen die äquipotenten Dosen (jene Dosen, bei denen von gleicher Effektstärke ausgegangen wird) der beiden Spezies verglichen werden. Bei einer Interspeziesextrapolation von einer Tierspezies zum Menschen entspricht dies der folgenden Formel:

$$\frac{D_{KG-Tier}}{D_{KG-Mensch}} = \left(\frac{KG_{Tier}}{KG_{Mensch}} \right)^{-0,25} \quad (\text{Berechnung des Scalingfaktors, 4/3})$$

mit $D_{KG-Tier}$ bzw. $Mensch$, der äquipotenten körperrgewichtbezogenen Dosis (in mg/kg) für die Spezies Tier bzw. Mensch
 KG_{Tier} bzw. $Mensch$, dem Körpergewicht der Spezies Tier bzw. Mensch

Die in einem Interspeziesvergleich ermittelten Dosisquotienten werden durch den Scalingfaktor dividiert, um so eine Äquivalenz auf Basis des Grundumsatzes zu erhalten.

• Datengrundlage

Um Scalingfaktoren zu berechnen, wird die Formel (4/3) verwendet. Die hierfür notwendigen Tiergewichte können entweder als Standardtiergewichte eingesetzt werden oder aber, wenn studienspezifische Tiergewichte bekannt sind, direkt übernommen werden.

Im Projekt wird als erster Schritt ein Scaling nach Grundumsatz durchgeführt. Die hierzu verwendeten Scalingfaktoren entstammen dem bereits erwähnten F+E-Vorhaben 201 65 202 (Schneider et al., 2002). Die in Formel (4/3) eingegangenen Tiergewichte stammen aus Studien zur Toxizität von Zytostatika. Als Scalingfaktoren werden verwendet:

Maus	Faktor 7,4
Hamster	Faktor 5,9
Ratte	Faktor 4,9
Affe	Faktor 2,2
Hund	Faktor 1,7

Der gleiche Datensatz, eine Zusammenstellung von Studien zum Speziesvergleich bzgl. der toxischen Wirkung von Zytostatika, dient in Anschluss an das Scaling nach Grundumsatz zur Bildung der Verteilung des Extrapolationsfaktoren. Die verwendeten Dosisquotienten beruhen auf folgenden Dosen:

- Für die Humandaten: Maximale tolerierte Dosen (**MTD**) pro Tag. Diese wurden u.a. vom National Cancer Institute (NCI) der USA aus klinischen Kurzzeitstudien ermittelt. Sie beziehen sich in der Regel auf einen Verabreichungszeitraum von 5 Tagen.

Die MTD ist die Dosis, bei der bei einer oder keiner Person einer Gruppe von ca. 6 PatientInnen toxische, dosislimitierende Wirkungen beobachtet werden (leicht bis mittelschwere, subletale Effekte), während bei der nächsthöheren Dosis bei mindestens zwei Individuen der Kohorte entsprechende Wirkungen auftreten (Schneider et al., 2002).

- Die tierexperimentellen Daten, die den Humandaten gegenüber gestellt werden, stammen aus präklinischen, experimentellen Kurzzeitstudien mit verschiedenen Spezies. Die auf diese Weise tierexperimentell ermittelten Daten liegen vor als:

-Für Mäuse, Hamster und Ratten: **LD₁₀**, (Tägliche Dosis, die nach mehrtägiger Exposition zum Tod von 10 % der Testgruppe führt.)

-Für Hunde und Affen: **TDL** (Toxic Dose Low, niedrigste Dosis, die pathologische Veränderungen bewirkt. Die doppelte Dosis sollte keine Letalität verursachen.

-Hunde und Affen: **MTD** (Maximal tolerierte Dosis im Tierversuch, Dosis, die pathologische Veränderungen, aber keine letalen Effekte bewirkt. Die doppelte Dosis verursacht bereits Letalität. Zum Teil wird in den Studien auch der Begriff **TDH** – Toxic Dose High- synonym verwandt.)

Die somit sehr heterogene Datenlage, die die Frage nach Vergleichbarkeit der gewählten Bezugsgrößen aufwirft, muss beachtet werden. Eine breitere Diskussion dieser Daten findet sich bei Schneider et al. (2002).

Der Datensatz ist im Anhang dargestellt (siehe Anhang B, Tab. B-1). Er umfasst eine Stichprobengröße von $N = 187$ Dosisquotienten.

• **Zielsetzung**

Die nach Scaling noch verbleibende Variation der Dosisquotienten über die Substanzen soll als empirische Verteilung dargestellt, durch eine angepasste, theoretische Verteilung verallgemeinert und in das Modell integriert werden.

• **Zwischenergebnis: empirische Verteilung des Interspeziesextrapolationsfaktoren**

Jeder dieser Dosisquotienten, der einen Dosisvergleich zwischen zwei Spezies (Tier/Mensch) zu einem bestimmten Stoff darstellt, wurde mit dem speziesspezifischen Scalingfaktor umgerechnet. Die nach Scaling bereinigten Dosisquotienten bilden die empirische Verteilung des Interspeziesextrapolationsfaktoren. Bei einem optimalen Scaling, welches gegebene Interspeziesunterschiede bestmöglichst herausrechnet, müsste eine Verteilung mit einem Geometrischen Mittel von 1 resultieren. Die Verteilung beschreibt damit allein die Variation der Dosisquotienten über die Substanzen. Tab. 4.1 stellt die Quantile der empirischen Verteilung dar:

Tab. 4.1: Quantile der empirischen Verteilung des Interspeziesextrapolationsfaktoren

Quantil	Wert	Konfidenzintervall (nicht-parametrisch)	
		untere Grenze	obere Grenze
Minimum	0,02727		
1 %	0,04118		
5 %	0,14706	0,08235	0,18235
10 %	0,22712	0,15294	0,31364
25 %	0,45455	0,37027	0,61176
50 % Median	0,96351	0,86486	1,17647
75 %	1,94091	1,45455	2,40169
90 %	3,90000	3,04054	6,90000
95 %	7,09545	4,12941	10,81081
99 %	50,67568		
Maximum	61,76471		

Tab. 4.2: Kenngrößen der empirischen Verteilung des Interspeziesextrapolationsfaktoren.

Kenngröße	Wert
Mittelwert (AM) ^a	2,20860
Median	0,96351
Standardabweichung ^b	6,00193
Mittelwert (GM) ^c	0,96635
Interquartilsperiode	1,48636
Variationskoeffizient	2,71753
Schiefe	8,23676
Kurtosis	74,49477

^a Arithmetischer Mittelwert

^b Arithmetische Standardabweichung

^c Geometrischer Mittelwert

Wie in Abb. 4.1 ersichtlich, sowie aus den Quantilen der Tab. 4.1 ablesbar, zeichnet sich die empirische Verteilung des Extrapolationsfaktoren auf den ersten Blick durch ihre rechtsschiefe Form aus. Die meisten Werte liegen im Bereich bis zu einem Dosisquotienten von 7. Hier findet sich das 95 %-Quantil (genau: 7,09545). 185 der 187 Werte liegen bis zu einem Wert von 10,811. Es fallen zwei besonders hohe Werte auf (50,676 und 61,765). Sie entstammen der selben Studie (Grieshaber & Marsoni, 1986) zum selben Stoff (Fludarabin), mit unterschiedlichen Spezieskombinationen (50,676: Maus/Mensch, 61,765 Hund/Mensch). Bei genauerer Prüfung der Studie durch unseren Projektpartner FoBiG erschienen die Werte dennoch plausibel und wurden somit in der Auswertung belassen.

Der Median der Auswertung liegt bei 0,96351. Das Konfidenzintervall (95 %-KI: 0,8649-1,1765), umschließt also den Wert 1. Die Interquartilsperiode (Wertebereich zwischen dem 25 %- und dem 75 %-Quantil) beträgt 1,49. Auch diese Angabe zeigt, dass der Hauptteil der Werte nah beieinander liegt. Ein Variationskoeffizient (Standardabweichung/Arithmetischer Mittelwert) von 2,71 deutet auf eine breite Streuung mit Extremwerten hin. Die Schiefe als Formmaß der Symmetrie bzw. Assymetrie zeigt durch ihren positiven Wert (mit 8,2 deutlich) eine rechtsschiefe Verteilung an. Eine Kurtosis (Wölbung) von 74,5 zeigt durch ihren hohen, positiven Wert eine schmale, steilgipflige Verteilung.

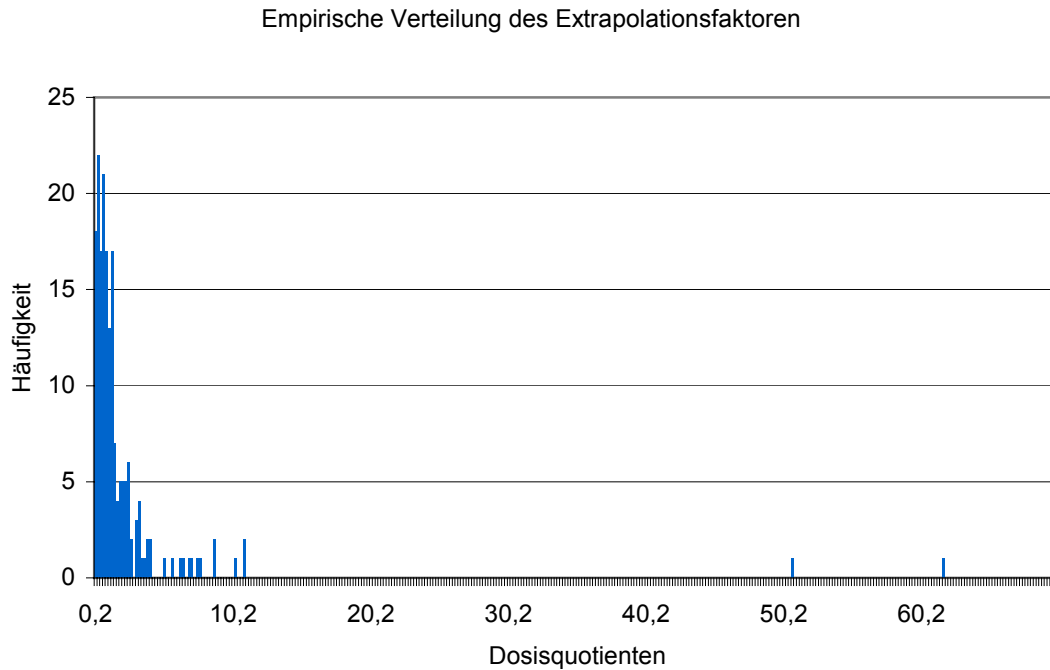


Abb. 4.1.: Empirische Verteilung des Interspeziesextrapolationsfaktoren.

• Anpassung einer theoretischen Verteilung

Bisher besitzen wir die empirische Verteilung des Interspeziesextrapolationsfaktors. Im Rahmen der probabilistischen Methodik werden nun an diese empirische Verteilung theoretische Verteilungen angepasst und jene Verteilung gesucht, welche die empirischen Daten am Besten nachbildet.

Wozu eine theoretische Verteilung, wenn doch eine empirische, die unsere Daten direkt widerspiegelt, vorliegt?

Die empirische Verteilung zeigt als Spannweite der Daten lediglich den Bereich zwischen minimalem und maximal vorliegendem Wert. Aussagen über den Stichprobenbereich hinaus sind somit nicht möglich. Genauso einschränkend gibt die empirische Verteilung lediglich die einzelnen Stichprobenwerte als Punkte an. In der Darstellung einer Verteilungsfunktion ergibt sich eine Treppenfunktion. Dies bedeutet, dass alle Werte zwischen den Stichprobenwerten durch die empirische Verteilung nicht abgedeckt sind.

Eine theoretische Verteilung schließt sowohl die Lücken zwischen den einzelnen Stichprobenwerten, wie auch über den Stichprobenbereich hinaus.

Eine Verteilungsanpassung wurde für folgende Verteilungen geprüft:

- Exponentialverteilung
- Weibullverteilung
- Gammaverteilung
- Lognormalverteilung

Diese Verteilungen wurden entsprechend der unter 3.2.2 aufgeführten Kriterien zur Verteilungsanpassung ausgewählt.

Es handelt sich bei allen geprüften Verteilungen um positive Verteilungen, d.h. sie besitzen am Nullpunkt eine untere Beschränkung und bilden nur positive Werte ab. Da Extrapolationsfaktoren nur positive Werte aufweisen können, liegt die Anpassung einer positiven Verteilung nahe. Ebenso sind, entsprechend des untersuchten Merkmals (Dosisquotienten), alle angepassten Verteilungen stetig. Weiterhin sind alle geprüften Verteilungen skalenunabhängig, d.h., sie modellieren ein Merkmal so, dass auch nach Umrechnung in eine andere Maßeinheit (z.B. von mg in g), das Merkmal weiterhin mit dem gleichen Verteilungstyp modelliert werden kann. Ein lognormalverteiltes Merkmal bleibt somit auch nach Umrechnung in eine andere Maßeinheit lognormalverteilt.

Bis auf die Exponentialverteilung besitzen alle aufgeführten Verteilungen zwei Parameter. Die Weibullverteilung stellt die Verallgemeinerung der Exponentialverteilung (die nur einen Parameter hat) dar. Durch den zusätzlichen Parameter ist die Weibullverteilung flexibler und besitzt gleichzeitig mehr Freiheitsgrade. Da der zusätzliche Parameter der Weibullverteilung im Schätzverfahren auf 1 geschätzt wurde, sind die Verteilungen der Exponential- und Weibullverteilung identisch. Die Exponentialverteilung wird aus diesen Gründen hier nicht weiter dargestellt. Gamma-, wie Lognormalverteilung besitzen je einen Skalenparameter und einen Formparameter, was bedeutet, dass mit diesen Parametern Lokalisation und Streuung der Verteilung modelliert werden können.

Die Tabelle 4.3 vergleicht Kenngrößen und Quantile der empirischen Verteilung mit den entsprechenden Größen der angepassten, theoretischen Verteilungen.

Die Schiefe der empirischen Verteilung deutet im vorliegenden Fall bereits auf eine Lognormalverteilung hin.

Zur Schätzung der Parameter der angepassten Verteilungen wird das unter 3.2.3 beschriebene Maximum-Likelihood-Prinzip verwendet. Der Erwartungswert der angepassten Verteilung wird dabei also (entgegen dem Prinzip des Momentenschätzers) nicht aus dem Erwartungswert der empirischen Verteilung geschätzt, sondern aus dem wahrscheinlichsten Wert bei gegebener empirischer Datenlage. Dies zeigt sich bei der Abweichung des Erwartungswertes der Lognormalverteilung von dem Erwartungswert der empirischen Verteilung (siehe Tab. 4.3).

Tab. 4.3: Vergleich der Kenngrößen zwischen empirischer und den angepassten theoretischen Verteilungen.

Kenngröße	Empirische Verteilung	Weibull- verteilung	Gamma- verteilung	Lognormal- verteilung
1. Parameter	---	2,20860	3,03655	-0,03415
2. Parameter	---	1,00000	0,72734	1,17458
Minimum	0,02727	0,00000	0,00000	0,00000
1 %	0,04118	0,02220	0,32634	0,06287
5 %	0,14706	0,11329	0,60841	0,13999
10 %	0,22712	0,23270	0,81790	0,21450
25 %	0,45455	0,63537	1,27738	0,43763
50 % Median	0,96351	1,53088	1,97146	0,96643
75 %	1,94091	3,06176	2,88347	2,13420
90 %	3,90000	5,08548	3,90801	4,35415
95 %	7,09545	6,61636	4,61890	6,67158
99 %	50,67568	10,17096	6,15888	14,85472
Mittelwert (AM) ^a	2,20860	2,20860	2,20860	1,92642
Standardabw. ^b	6,00193	2,20860	2,25897	3,32186
Mittelwert (GM)	0,96635			0,96643

^b Arithmetische Standardabweichung

^c Zweiparametrische Verteilung

^a Arithmetischer Mittelwert

Bereits im tabellarischen Vergleich der angepassten Verteilungen mit der empirischen Verteilung ergibt sich der Eindruck, dass die Lognormalverteilung die gegebenen Daten am Besten anpasst.

Die Lognormalverteilung reagiert von den getesteten Verteilungen am besten auf die hohen Werte. Die anderen Verteilungen bieten nicht die Möglichkeit hohe Werte mit einer entsprechenden Wahrscheinlichkeit zu belegen, ohne insgesamt (z.B. mit dem Median) in Richtung hoher Werte verschoben zu sein.

Der tabellarische Vergleich der Kenngrößen der angepassten Verteilungen mit jenen der empirischen Verteilung gibt einen ersten Eindruck der Anpassungsgüte. Wie unter Abschnitt 3.2.4 dargestellt, lässt sich als nächster Schritt zur Beurteilung der Anpassungsgüte ein grafischer Vergleich vollziehen. Abschließend werden dann Anpassungsgütetests durchgeführt.

Als grafische Methoden werden verwandt:

- **Vergleichsgrafiken:** Überlagern bildlich die empirische mit der angepassten theoretischen Verteilungsfunktion.
- **P-P-Plots** (Probability-Probability-Plots) vergleichen die Wahrscheinlichkeitsverteilung der empirischen Verteilung mit der Wahrscheinlichkeitsverteilung der angepassten Verteilung.

- **Q-Q-Plots** (Quantil-Quantil-Plots) vergleichen Quantile der empirischen Verteilung mit den Quantilen der angepassten Verteilung

Für die drei Vergleichspaare sind in den Abb.4.2 bis 4.4 jeweils die grafischen Methoden gegenübergestellt.

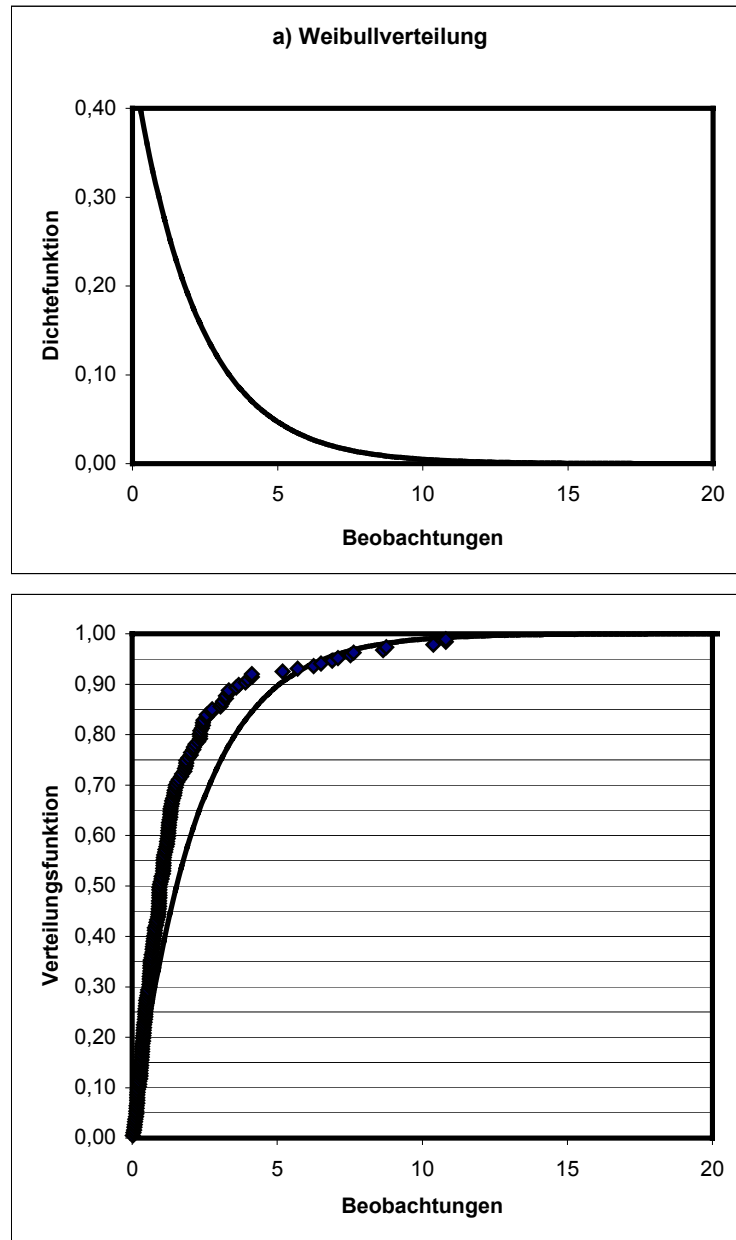


Abb. 4.2 a): Vergleichsgrafik für die Verteilungsanpassung der Weibullverteilung an die empirische Verteilung.

Die angepasste Weibullverteilung besitzt die Parameter

$$\text{Lambda} = 2,208596$$

$$C = 1$$

und entspricht damit einer Exponentialverteilung.

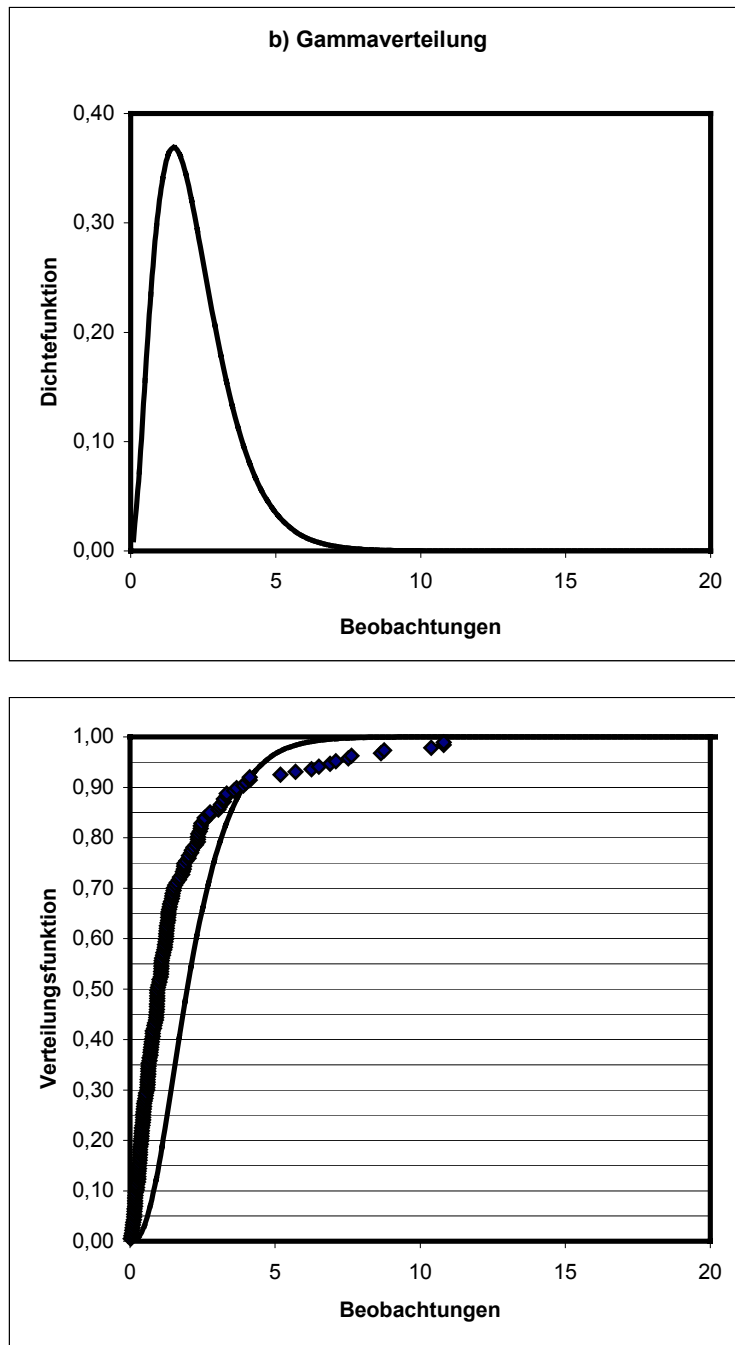


Abb. 4.2 b): Vergleichsgrafik für die Verteilungsanpassung der Gammaverteilung an die empirische Verteilung.

Die angepasste Gammaverteilung besitzt die Parameter

Formparameter $\alpha = 3,036551$

Skalenparameter $\beta = 0,727337$

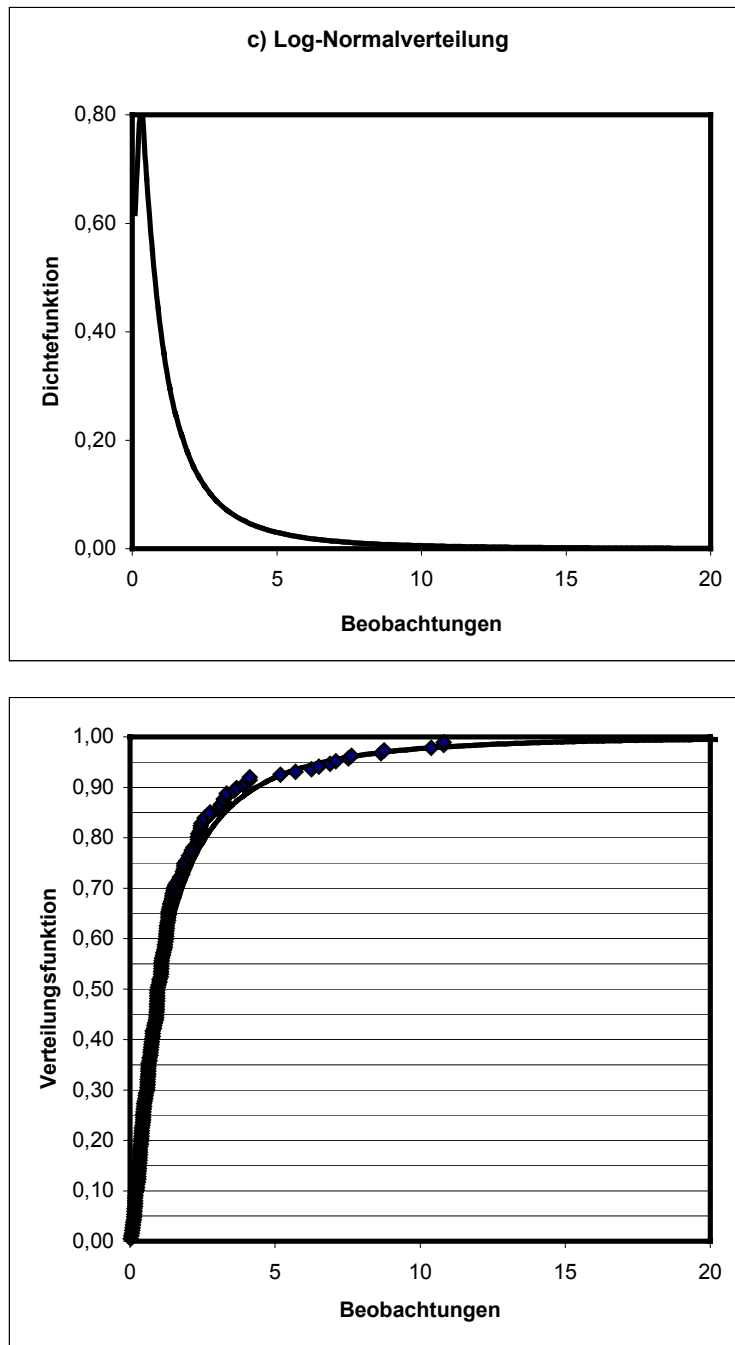


Abb. 4.2 c): Vergleichsgrafik für die Verteilungsanpassung der Lognormalverteilung an die empirische Verteilung.

Die angepasste Lognormalverteilung besitzt die Parameter

Lokalisation $\mu = -0,03415$

Streuung $\sigma = 1,174577$

In den Abbildungen 4.2 a)-c) sind jeweils im oberen Bild die angepasste Verteilung als Dichtefunktion dargestellt und im unteren Bild angepasste und empirische Verteilung als Verteilungsfunktion. Die Skalen beider Grafiken entsprechen sich, so dass Werte wie Modalwert oder Median direkt zwischen den Grafiken übertragen werden können.

Die obere Grafik zeigt, wie die spezielle angepasste Verteilung die empirischen Daten aufgreift und sie darstellt. Die Weibullverteilung (= Exponentialverteilung) zeigt z.B. keinen Anstieg der Wahrscheinlichkeit für niedrige Werte, d. h. auch besonders kleine Werte gelten direkt als hoch wahrscheinlich. Die Gammaverteilung zeigt hingegen einen im Vergleich zur Lognormalverteilung längeren Anstieg der Wahrscheinlichkeit.

Die unteren Grafiken stellen angepasste und empirische Verteilung als kumulative Verteilungsfunktion dar. Die Abstände zwischen beiden Verteilungen erscheinen bei der Lognormalverteilungsanpassung am geringsten.

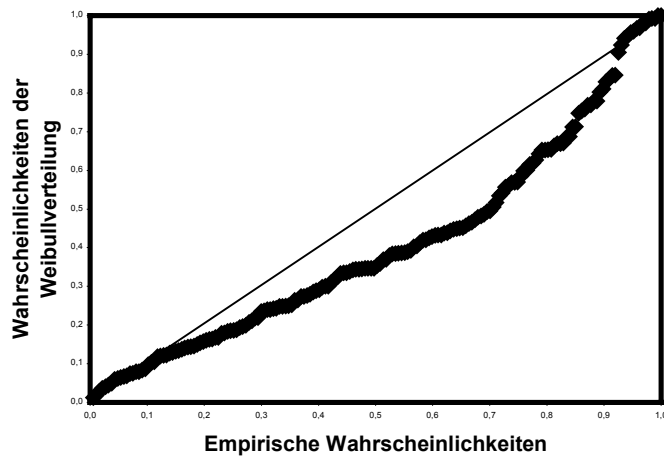
Für genauere Aussagen lohnt es sich, die P-P-Plots (Abb. 4.3) und Q-Q-Plots (Abb. 4.4) der Verteilungsanpassungen zu betrachten.

P-P-Plots vergleichen die Wahrscheinlichkeitsverteilung zwischen angepasster und empirischer Verteilung. Die Skala geht entsprechend der möglichen Wahrscheinlichkeiten von 0 bis 1 (entspricht 0 bis 100 %). Die Achsen sind somit beschränkt, der Plot ist an den Polen 0 und 1 fixiert (festgelegt). Deshalb bietet ein P-P-Plot vor allen Dingen eine gute Beurteilung des mittleren Bereichs, dem ohnehin schwankungsstärksten Bereich.

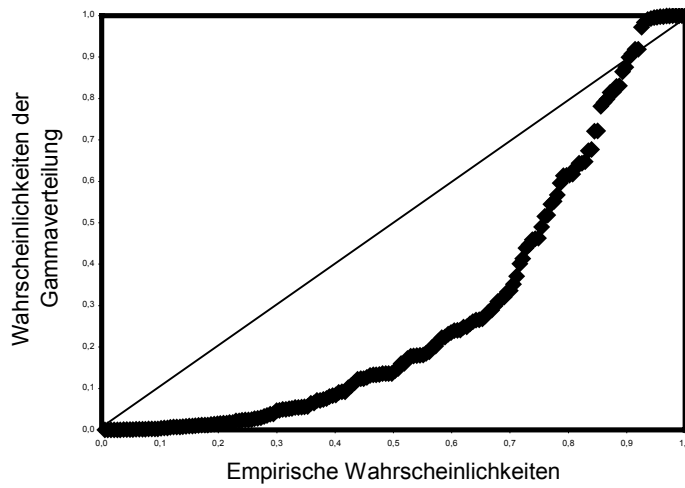
Allgemein liegen die Kreuzungspunkte der Wahrscheinlichkeiten beider Verteilungen umso näher an der dünn eingezeichneten Diagonale, je besser die theoretische Verteilung die empirische Verteilung anpasst.

Bei dieser Darstellung schneidet die Lognormalverteilung eindeutig am Besten ab.

a) P-P-Plot Weibullverteilung-Empirische Verteilung



b) P-P-Plot Gammaverteilung-empirische Verteilung



c) P-P-Plot Lognormalverteilung-empirische Verteilung

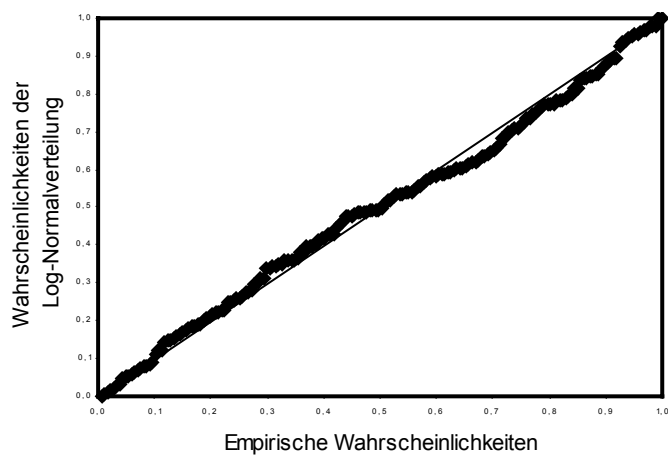


Abb. 4.3: P-P-Plots für die Verteilungsanpassung der a) Weibull-, b) Gamma- und c) Lognormalverteilung an die empirische Verteilung.

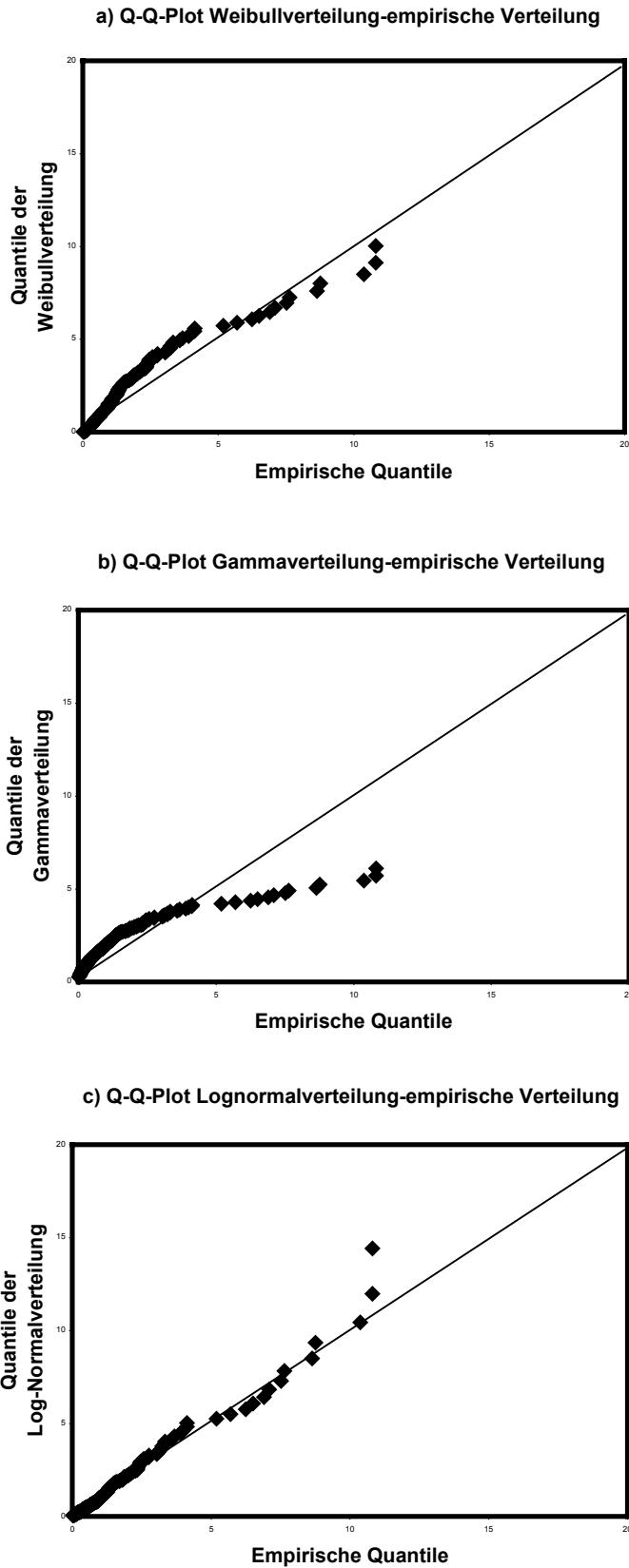


Abb. 4.4: Q-Q-Plots für die Verteilungsanpassung der a) Weibull-, b) Gamma- und c) Lognormalverteilung an die empirische Verteilung.

Bei den Q-Q-Plots werden die Quantile der beiden Verteilungen miteinander verglichen. Das heißt, der Wert beim jeweiligen Quantil der theoretischen Verteilung wird mit dem Wert an diesem Quantil der empirischen Verteilung verglichen. Die Skala stellt somit die Werte (hier: der Dosisquotienten) dar. Es gibt keine obere Beschränkung wie bei einem P-P-Plot. Fixiert ist die Grafik am unteren Ende, dem Nullpunkt (da es keine negativen Dosisquotienten gibt). Eine gute Anpassung zeigt sich in einer möglichst großen Nähe zur Diagonalen. Q-Q-Plots beurteilen durch die fehlende obere Beschränkung besser die oberen Ränder der Verteilungen. In diesem hohen Bereich gibt es weniger Datenpunkte. Uns interessiert vor allem der hohe Bereich bis zum 95 %-Quantil, aufgrund des gegebenen Sicherheitsanspruchs. Hier zeigt wiederum die Lognormalverteilung die beste Anpassung (da die beiden höchsten Werte, die durchaus abweichen, über dem 95 %-Quantil gelegen sind).

Graphische Methoden sind zur Beurteilung einer Anpassung sehr wichtig, da sie von der Größe der Stichprobe unabhängig sind. Bei den folgenden Anpassungstests muss beachtet werden, dass sich die Stichprobengröße auf die Beurteilung der Ergebnisse auswirkt. Wenn nur wenig Daten vorliegen, sind Anpassungstests nicht scharf genug. Sie trennen dabei nur ungenügend zwischen verschiedenen Verteilungen. Liegen jedoch sehr viele Datenpunkte vor, liefert der Anpassungstest meist das Ergebnis, dass keine Verteilung mehr passt, da die Summe der Abweichungen letztlich die Testgröße immer übersteigt. Hier zeigt sich, dass letztendlich keine empirische Stichprobe genau einer theoretischen Verteilung entspricht. Für die Modellierung kann diese Abweichung aber unbedeutend sein.

Für die vorliegende Stichprobe mit $N = 187$ Datenpunkten können die folgenden Anpassungstests jedoch durchgeführt werden. Dies wird ersichtlich aus dem Umstand, dass nicht grundsätzlich alle Verteilungen angenommen oder abgelehnt werden.

Als Anpassungstests werden durchgeführt:

- Kolmogoroff-Smirnov
- Andersen-Darling
- Beurteilung über die generalisierte Gamma-Verteilung
- Likelihood-Quotienten-Test

Die Ergebnisse der Tests sind in Tab. 4.4 dargestellt.

Tab. 4.4: Ergebnisse der Anpassungstests zu den geprüften theoretischen Verteilungen.

Anpassungsstatistik	Weibullverteilung		Gammaverteilung		Lognormalverteilung	
	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert
Kolmogoroff-Smirnov	0,2049	---	0,1605	---	0,0522	>0,150
Andersen-Darling	11,5833	<0,010	7,3574	---	0,5824	0,133
Likelihood-Quotienten-Test	55,1886	0,0000	---	---	0,5879	0,4433

Die Werte-Spalten der Tabelle 4.4 geben die Testgrößen wieder. Bei den beiden bereits unter 3.2.4 besprochenen Tests Kolmogoroff-Smirnov und Anderson-Darling fällt die Testgröße umso höher aus, je größer die Abstände zwischen theoretischer und empirischer Verteilung in der Berechnung ausfallen. Da es sich jedoch um angepasste, geschätzte Verteilungen handelt, muss die Verteilung der Teststatistik korrigiert werden. Entsprechende Korrekturen sind nicht in jedem Fall in den Programmpaketen verfügbar. Die p-Werte geben die Wahrscheinlichkeit für die korrigierten Verteilungen an. Meist wird ein Signifikanzniveau von 5 % angenommen. Bei einem p-Wert oberhalb von 0,05 wird die Nullhypothese beibehalten: die empirische Verteilung kann durch die getestete theoretische Verteilung angenähert werden.

Fehlen die p-Werte, konnte keine korrigierte Verteilung der Teststatistik berechnet werden. Es können hier lediglich unter Vorbehalt die Absolutwerte der Testgrößen miteinander verglichen werden (hier spaltenweise). Für die Lognormalverteilung sticht heraus, dass die Testgröße im Vergleich zu den anderen Verteilungen am kleinsten ausfällt und die p-Werte für die Beibehaltung der Nullhypothese sprechen, d.h. darstellen, dass die empirischen Daten durch die Lognormalverteilung angepasst werden können.

Der Likelihood-Quotienten-Test (LQT) vergleicht die Ergebnisse von Maximum-Likelihoodschätzungen bei hierarchischen Verteilungen, d. h. bei Verteilungen, die einander enthalten. So sind die einparametrischen Exponentialverteilungen in der Klasse der zweiparametrischen Weibullverteilungen enthalten.

Aus den maximal erreichten Wahrscheinlichkeiten werden Quotienten gebildet, wobei der Wert für die Verteilung mit der geringeren Parameteranzahl im Nenner steht. Das Ergebnis wird einem Chi-Quadrat-Test unterzogen, der eine Aussage bietet, ob die Verteilung mit der geringeren Anzahl an Parametern die Daten unter Beachtung der Zufälligkeit genauso gut anpasst.

Da alle von uns getesteten theoretischen Verteilungen (Weibull-, Gamma- und Lognormalverteilung) zweiparametrische Verteilungen sind, wurden sie im Rahmen des LQT mit der dreiparametrischen generalisierten Gamma-Verteilung als Überverteilung verglichen. Die generalisierte Gamma-Verteilung enthält die getesteten theoretischen Verteilungen als Sonderfälle. In der gewählten Parametrisierung ist die einfache Gammaverteilung allerdings nicht durch Fixieren eines Parameters darzustellen, so dass hier die Schätzung unter einfacher Restriktion entfällt. Die Überprüfung der Konfidenzintervalle der Parameter der generalisierten Gammaverteilung bietet hier eine Alternative.

Auch die Ergebnisse des LQT für Weibull- und Lognormalverteilung sind deutlich: Für die Lognormalverteilung kann die Nullhypothese beibehalten werden, für die Weibullverteilung wird sie hochsignifikant verworfen. Auch der LQT besagt damit, dass die Daten durch die Lognormalverteilung angepasst werden können.

Die bereits erwähnte generalisierte Gamma-Verteilung bietet als Überverteilung noch eine weitere Möglichkeit der Einschätzung, welche der Unterverteilungen am besten passt. Für die Parameter der generalisierten Gamma-Verteilung gilt:

- Liegt der Formparameter bei 1 handelt es sich um eine Weibull-Verteilung.
- Liegt der Formparameter bei 0 handelt es sich um eine Lognormalverteilung.
- Liegt die Differenz zwischen Skalen- und Formparameter bei 0, handelt es sich um eine Gammaverteilung.

Der Formparameter vermittelt also zwischen Weibull- und Lognormalverteilung und gibt hier ein Entscheidungskriterium.

Die Tabelle 4.5 zeigt die Parameter der generalisierten Gamma-Verteilung mit den geschätzten 95 %- Konfidenzintervallen.

Tab. 4.5: Parameter der generalisierten Gamma-Verteilung mit Angabe der 95 %-Konfidenzintervalle.

Parameter	Wert	95 %-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
3. Parameter	-0,09970	-0,33680	0,13740
Skalenparameter	1,16710	1,05430	1,29210
Formparameter	-0,11210	-0,39970	0,17550
Skalenparameter- Formparameter	1,27920	0,97543	1,58297

Auch Tabelle 4.5 zeigt mit einem Formparameter von -0,11210 und einem Konfidenzintervall, das den Wert 0 umschließt, dass die Lognormalverteilung die Daten am besten anpasst.

• **Fazit**

Als in das Modell eingehende Verteilung des Interspeziesextrapolationsfaktoren resultiert eine Lognormalverteilung mit den Parametern $\mu = -0,03415$ sowie $\sigma = 1,17458$.

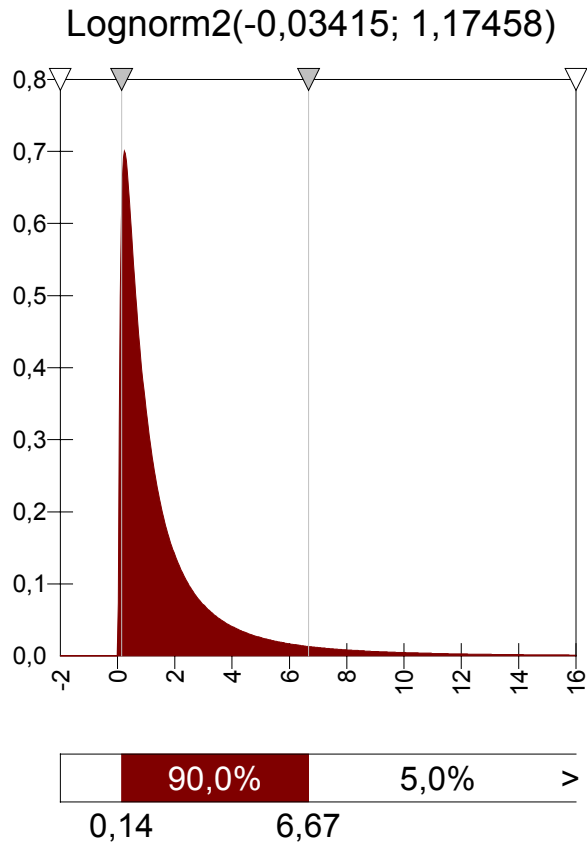


Abb. 4.5: Eingangverteilung Interspeziesextrapolation.

Abb. 4.5 zeigt die Eingangverteilung als rechtsschiefe Lognormalverteilung. Der Parameter $\mu = -0,03415$ entspricht einem Median ($= e^\mu$) von 0,966; der Parameter $\sigma = 1,17458$ entspricht einem GSD von 3,24 (gemäß der Beziehung $GSD = e^\sigma$).

4.3 Eingangsverteilung: Zeitextrapolation

Im Rahmen der Zeitextrapolation wird aus Studien mit unterschiedlicher Zeitdauer ein Extrapolationsfaktor berechnet, der zur Extrapolation der Bedingungen nicht-chronischer Tierversuchsstudien auf eine dauerhafte Arbeitsplatzbelastung dient. Üblicherweise wird zur Bestimmung des Extrapolationsfaktors ein Quotient aus NOAEL- bzw. LOAEL-Werten zweier Studien mit unterschiedlicher Zeitdauer gebildet. Dieser Quotient berücksichtigt nicht die Unsicherheit der Punktwerte NOAEL und LOAEL. Im Rahmen der Zeitextrapolation werden drei verschiedene Methoden verwendet, um eine Verteilung des Zeitextrapolationsfaktors aus den gegebenen Daten abzuleiten.

Methode 1 nutzt zur Ermittlung der Verteilung des Zeit-Extrapolationsfaktors EF_z entsprechend der Vorgehensweise in der Interspeziesextrapolation NOAEL/NOAEL-Dosisquotienten. Dies stellt die einfachste Herangehensweise dar.

Nun gibt es jedoch für manche Substanzen eine Vielzahl von Studien (bzw. mögliche Endpunktkombinationen), bei anderen Substanzen nur einzelne Studien bzw. Endpunkte. Um zu gewährleisten, dass jede Substanz mit dem gleichen Gesamtgewicht in die Verteilung eingeht, kann eine Gewichtung eingeführt werden. Erforderlich ist auch, dass vergleichbare Gruppen betrachtet werden. Um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten wird das Prinzip der Standardisierung angewandt (siehe Abschnitt 3.2.1). **Methode 2** nutzt somit gewichtete und auf Molekulargewicht und Wasserlöslichkeit standardisierte NOAEL/NOAEL-Quotienten zur Ermittlung der Verteilung des Zeit-Extrapolationsfaktors EF_z .

Schließlich wird innerhalb der **Methode 3** zur Bildung einer Verteilung des Zeitextrapolationsfaktors die vorhandene, über die NOAEL-Quotienten hinausgehende Datenlage ausgenutzt. Wir verfügen über NOAEL-, wie auch LOAEL-Quotienten, zuzüglich der Versuchstierzahlen. Auf dieser Basis kann mittels einer Vereinfachung des Benchmark-Dosen-Konzepts zum Gebrauch bei eingeschränkter Datengrundlage eine Unsicherheitsanalyse der NOAEL- und LOAEL-Werte durchgeführt werden. Hier werden unter der Annahme einer tolerierbaren Effektwahrscheinlichkeit mit Hilfe weiterer Approximationen Verteilungen von Effektdosen berechnet, aus welchen nachfolgend zur Bestimmung des Zeit-Extrapolationsfaktors - analog zur üblichen Berechnung - ein Quotient gebildet wird. Es handelt sich hierbei also nicht wie bei der einfachen Vorgehensweise der NOAEL-Quotienten um einen Quotienten aus Punktwerten, sondern um einen Quotienten aus Verteilungen. Dieser ergibt wiederum eine Verteilung. Von dieser Verteilung wird schließlich eine Kenngröße genommen (Median oder arithmetisches Mittel, beides wird kurz dargestellt). Abschließend bildet die Gesamtheit der so ermittelten Kenngrößen über die verschiedenen Substanzen hinweg die Verteilung des Zeitextrapolationsfaktors; der somit die Variation des Extrapolationsfaktors in der Grundgesamtheit der Arbeitsstoffe beschreibt. Die hierbei gebildeten Verteilungen des Zeitextrapolationsfaktors beinhalten deutlich mehr Informationen als die mit Methode 1 und 2 erhaltenen. Insbesondere gehen ebenfalls die LOAEL-Quotienten und die Tierzahlen mit in die Berechnungen ein.

Im Folgenden werden die verschiedenen Herangehensweisen zur Bildung der Verteilung des Zeitextrapolationsfaktors nochmals beschrieben und verglichen. Von Methode 1 bis 3 steigt dabei die Menge an verarbeiteter Information. In das hier behandelte Gesamtmodell werden daher letztlich die mit Methode 3 ermittelten Verteilungen des Zeitextrapolationsfaktors mit dem höchsten vorhandenen Informationsgehalt integriert.

- **Allgemeine Datengrundlage**

Die Datengrundlage bildet eine im Rahmen des Forschungsberichts Fb 796 (Kalberlah & Schneider, 1998) durchgeführte Zusammenstellung aus NTP-Studien zum selben Stoff mit unterschiedlicher Expositionsdauer. Diese Daten wurden von unserem Projektpartner FoBiG um Detailangaben zu den verwendeten Dosisgruppen und Tierzahlen in den Versuchen sowie um Molekulargewicht und Wasserlöslichkeit der untersuchten Substanzen ergänzt.

- **Zielsetzung**

Die Extrapolation auf dauerhafte Arbeitsplatzbelastung muss für subakute wie für subchronische Tierversuchsstudien stattfinden. Insofern wird je eine Verteilung subakut-chronisch wie auch subchronisch-chronisch gebildet. Der Vollständigkeit halber wird auch die Verteilung für den Extrapolationsschritt subakut-subchronisch gebildet und dargestellt. Dies erlaubt eine Betrachtung, wie stark sich Änderungen bereits im Kurzzeitversuchen zu mittleren Versuchslängen auswirken im Vergleich von mittlerer Versuchslänge zu Langzeitversuchen.

Mit den drei verwendeten Methoden sollen jeweils für die Extrapolationsebenen subakut-subchronisch, subchronisch-chronisch sowie subakut-chronisch Verteilungen des Zeitextrapolationsfaktors aus dem vorhandenen Datenmaterial abgeleitet werden.

- **Allgemeine Vorgehensweise**

Die Struktur der Vorgehensweise lässt sich mit der Interspeziesextrapolation vergleichen. Gleichwohl liegt in der Zeitextrapolation das umfangreichste Datenmaterial vor. Wir verwenden 3 verschiedene Methoden für 3 verschiedene Extrapolationsebenen. Dies führt zur neunfachen Menge an empirischen Verteilungen, Verteilungsanpassungen und Anpassungstests im Vergleich zur Interspeziesextrapolation. So wird nicht alles Datenmaterial in voller Breite dargestellt, sondern mitunter auf den Anhang oder Zwischenberichte verwiesen. Dennoch wird versucht, die Datenlage und Vorgehensweise transparent und nachvollziehbar zu machen.

Innerhalb jeder der drei Methoden wurde durchgeführt:

- Auswahl und Beschreibung der verwendeten Daten und deren Aufbereitung
- Entwicklung der empirischen Verteilung für jede Extrapolationsebene
- Anpassung von theoretischen Verteilungen an die empirischen.
- Zur Anpassungsgütebeurteilung grafische Methoden (Vergleichsgrafiken, P-P-Plots, Q-Q-Plots) sowie mehrere Anpassungsgütetests je nach Datenniveau.

4.3.1 Methode 1: Ermittlung der Verteilung der Zeitextrapolationsfaktoren auf Basis von NOAEL/NOAEL-Dosisquotienten

• Datenaufbereitung

Aufgrund der oben dargestellten Datenbasis werden innerhalb der Methode 1 aus je zwei Studien (mit unterschiedlicher Expositionsdauer zum selben Stoff mit der selben Spezies) NOAEL/NOAEL-Dosisquotienten berechnet. Dabei werden auch unterschiedliche Endpunkte miteinander verglichen. Für alle Endpunktkombinationen zwischen den korrespondierenden Studien werden Dosisquotienten abgeleitet.

Die berechneten Dosisquotienten werden, getrennt nach Extrapolationsebene, im Anhang C, Tabelle C-1 dargestellt.

Aus den Dosisquotienten kann nun für jede Extrapolationsebene (subakut-subchronisch, subchronisch-chronisch und subakut-chronisch) die empirische Verteilung gebildet werden. Dies geschieht analog zur Vorgehensweise in der Inter-speziesextrapolation.

• Empirische Verteilungen

Für die verschiedenen Extrapolationsebenen liegen unterschiedliche Anzahlen von möglichen Endpunktkombinationen und somit unterschiedlich große Stichproben vor. Tabelle 4.6 stellt die Kenngrößen der resultierenden empirischen Verteilungen dar.

Tab. 4.6: Kenngrößen der empirischen Verteilungen für die Extrapolationsebenen subakut-subchronisch, subchronisch-chronisch und subakut-chronisch auf Basis aller verfügbaren Dosiskombinationen aus NOAEL/NOAEL-Quotienten.

Kenngröße	Extrapolation Subakut- Subchronisch	Extrapolation Subchronisch- Chronisch	Extrapolation Subakut- Chronisch
Stichprobengröße N	97	45	32
Arithmetisches Mit- tel E (X)	3,243	2,637	5,512
Median	2,000	2,000	4,000
Standardabwei- chung	3,848	1,857	6,338
Interquartilspanne	2,667	1,500	3,671
Variationskoeffi- zient	1,186	0,704	1,150
Schiefe	4,920	1,853	4,404
Kurtosis	33,108	4,057	22,167
Minimum	0,5	0,446	1,042
Maximum	32,051	9,4	37,5

Anhand der Kenngrößen der Verteilungen lässt sich bereits ablesen, dass es sich bei allen drei Extrapolationsebenen um rechtsschiefe Verteilungen handelt. Sichtbar ist dies zum Einen durch die positiven Werte beim Schiefemaß (mit 4,9 Subakut-Subchronisch und 4,4 Subakut-Chronisch deutlich, sowie mit 1,85 bei Subchronisch-Chronisch). Es ist weiterhin zu erkennen, dass die arithmetischen Mittel jeweils höher ausfallen als die Mediane der Verteilungen – eine Eigenschaft von rechtsschiefen Verteilungen.

Allgemein ist die Verteilung für die Extrapolationsebene Subchronisch-Chronisch am wenigsten prägnant, die Änderungen zwischen den NOAEL-Werten aus den subchronischen zu den chronischen Werten fallen am geringsten aus mit gleichzeitig geringster Streuung.

Die stärksten Änderungen zwischen den NOAEL-Werten findet sich – wie zu erwarten- in der Extrapolation zwischen subakuten und chronischen Studien. Mit einem arithmetischen Mittelwert von 5,5 ergibt sich der höchste Wert im Vergleich zu den anderen Extrapolationsebenen. Die Form der Verteilung entspricht ungefähr der Verteilung Subakut-Subchronisch, was sich am Variationskoeffizienten ablesen lässt, der die Standardabweichung zum arithmetischen Mittelwert in Bezug setzt.

- **Anpassung einer theoretischen Verteilung**

Entsprechend der Vorgehensweise in der Interspeziesextrapolation wird nun jeweils eine theoretische Verteilung an die empirische angepasst. Wieder werden folgende Verteilungen geprüft:

- Exponentialverteilung
- Weibullverteilung
- Gammaverteilung
- Lognormalverteilung

Die Verteilungen wurden entsprechen der unter 3.2.2 aufgeführten und innerhalb der Interspeziesextrapolation erneut diskutierten Kriterien ausgewählt.

Im Gegensatz zur Interspeziesextrapolation wurde der zusätzliche Parameter der Weibullverteilung nicht auf genau 1 geschätzt, so dass sich Exponential- und Weibullverteilung in ihren Werten unterscheiden. Aus diesem Grund wird innerhalb der Zeitextrapolation auch die Exponentialverteilung dargestellt.

In den Tabellen 4.7 bis 4.9 werden nun getrennt die Ergebnisse der Verteilungsanpassung für die verschiedenen Extrapolationsebenen veranschaulicht. Aufgeführt sind einige Kenngrößen der theoretischen im Vergleich zur empirischen Verteilung sowie die Ergebnisse der Anpassungstests. Als Anpassungstests wurden jeweils durchgeführt:

- Kolmogoroff-Smirnov
- Anderson-Darling
- Likelihood-Quotienten-Test
- Betrachtung der geschätzten Parameter für die generalisierte Gamma-Verteilung.

Die Herangehensweise der Tests wurde bereits näher unter 3.2.4 beschrieben.

Auf grafische Darstellungsmethoden wird an dieser Stelle verzichtet (aufgrund der breiten Datenbasis sowie der redundanten Methodik).

• **Extrapolationsebene Subakut-Subchronisch**

Tab. 4.7: Kenngrößen der theoretischen Verteilungen im Vergleich zur empirischen Verteilung auf Basis aller verfügbaren NOAEL/NOAEL-Quotienten. Vergleich Subakut-Subchronisch.

Kenngröße	Empirische Verteilung	Exponenti- alverteilung	Weibull- verteilung	Gamma- verteilung	Lognormal- verteilung
Parameter 1	---	3,24323	3,43185	2,06951	0,82477
Parameter 2	---		1,13956	1,56715	0,79101
Minimum	0,500	0,000	0,000	0,000	0,000
1 %	0,500	0,033	0,061	0,258	0,362
5 %	0,667	0,166	0,253	0,601	0,621
10 %	0,964	0,342	0,476	0,890	0,828
25 %	1,333	0,933	1,150	1,587	1,338
50 % Median	2,000	2,248	2,488	2,739	2,281
75 %	4,000	4,496	4,571	4,356	3,890
90 %	6,000	7,468	7,135	6,257	6,287
95 %	8,013	9,716	8,988	7,610	8,380
99 %	32,051	14,936	13,108	10,605	14,367
Mittelwert (AM) ^a	3,243	3,243	3,275	3,243	3,119
Standardabw. ^b	3,848	3,243	2,880	2,590	2,909
Median	2,000	2,248	2,488	2,739	2,281
Schiefe	4,920	2,000	---	1,598	2,819

^a Arithmetischer Mittelwert

^b Arithmetische Standardabweichung

Tab. 4.8: Ergebnisse der Anpassungstests für die Verteilungsanpassung ausgewählter theoretischer Verteilungen an die empirische Verteilung zur Extrapolationsebene subakut-subchronisch auf Basis aller verfügbaren NOAEL/NOAEL-Quotienten.

Anpassungs- statistik	Exponential- verteilung		Weibull- verteilung		Gamma- verteilung		Lognormal- verteilung	
	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert
Kolmogoroff- Smirnov	0,169	<0,001	0,132	---	0,158	<0,001	0,112	<0,010
Andersen- Darling	3,784	<0,010	2,786	<0,010	2,254	<0,001	0,726	0,058
Likelihood- Quotienten-Test	36,934	0,0000	33,611	0,0000	---	---	3,472	0,0624

Tab. 4.9: Parameter der generalisierten Gamma-Verteilung mit den geschätzten 95 %-Konfidenzintervallen für die Extrapolationsebene subakut-subchronisch, auf Basis aller verfügbaren NOAEL/NOAEL-Quotienten.

	Wert	95 %-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
3. Parameter	0,64200	0,39880	0,8852
Skalenparameter	0,74470	0,63670	0,87110
Formparameter	-0,47320	-0,97820	0,03180
Skalenparameter- Formparameter	1,21790	0,74541	1,69039

Was sagen uns nun die Tabellen 4.7 bis 4.9? Vergleicht man tabellarisch die Kenngrößen zwischen empirischer und theoretischer Verteilung gibt es einige Größen, die von der Lognormalverteilung am Besten nachgebildet werden (mehrere Quantile, wie auch die Schiefe). Der Trend zur Lognormalverteilung ist jedoch aufgrund dieses tabellarischen Vergleiches noch nicht so deutlich wie z.B. in der Interspeziesextrapolation. Auch die Anpassungsstatistiken fallen im Vergleich zur Interspeziesextrapolation nicht so deutlich aus. Dennoch: Die Lognormalverteilung erhält jeweils die besten Werte (die Prüfgröße fällt im Vergleich zu den anderen theoretischen Verteilungen am kleinsten aus, was relativ geringste Abweichungen verdeutlicht). Der abgelehnte Kolmogoroff-Smirnov-Test deutet auf eine große singuläre Abweichung zwischen theoretischer und empirischer Verteilung hin, die aber im Mittel (wie der Anderson-Darling-Test zeigt) nicht mehr ins Gewicht fällt. Alle weiteren Tests lehnen die Lognormalverteilung nicht ab.

Auch die Tab. 4.9 setzt ein Zeichen für die Lognormalverteilung: Wie innerhalb der Interspeziesextrapolation weiter ausgeführt, zeigt ein Formparameter gleich 0 bei der generalisierten Gamma-Verteilung, dass eine Lognormalverteilung nicht ausgeschlossen wird. Das Konfidenzintervall des Formparameters schließt den Nullpunkt ein: es handelt sich also auch laut diesem Test (am ehesten) um eine Lognormalverteilung.

• **Extrapolationsebene Subchronisch-Chronisch**

Tab. 4.10: Kenngrößen der theoretischen Verteilungen im Vergleich zur empirischen Verteilung auf Basis aller verfügbaren NOAEL/NOAEL-Quotienten. Vergleich subchronisch-chronisch.

Kenngröße	Empirische Verteilung	Exponentialverteilung	Weibullverteilung	Gammaverteilung	Lognormalverteilung
Parameter 1	---	2,63660	2,96009	1,03151	0,76130
Parameter 2	---		1,57582	2,55606	0,65926
Minimum	0,446	0,000	0,000	0,000	0,000
1 %	---	0,027	0,160	0,030	0,462
5 %	0,750	0,135	0,450	0,146	0,724
10 %	1,000	0,278	0,710	0,294	0,920
25 %	1,500	0,759	1,343	0,783	1,372
50 % Median	2,000	1,828	2,346	1,850	2,141
75 %	3,000	3,655	3,642	3,654	3,334
90 %	4,700	6,071	5,025	6,025	4,984
95 %	6,000	7,899	5,939	7,813	6,333
99 %	---	12,142	7,802	11,954	9,924
Maximum	9,400	---	---	---	---
Mittelwert (AM) ^a	2,637	2,637	2,658	2,637	2,661
Standardabw. ^b	1,857	2,637	1,725	1,649	1,963
Median	2,000	1,827	2,346	1,850	2,141
Schiefe	1,853	2,000	---	1,251	2,615

Aufgrund der Datenbasis (N = 45) liegen für die empirische Verteilung keine Aussagen zum 1 %- und 99 %-Quantil vor. Für die theoretischen Verteilungen gibt es keinen Maximalwert, da sie nach oben unbeschränkt sind.

Es ist bereits im tabellarischen Vergleich zu erkennen, dass die Lognormalverteilung in den meisten Quantilen und Kenngrößen die empirische Verteilung am Besten anpasst. Was sagen uns die Anpassungstests?

Tab. 4.11: Ergebnisse der Anpassungstests für die Verteilungsanpassung ausgewählter theoretischer Verteilungen an die empirische Verteilung zur Extrapolationsebene subchronisch-chronisch auf Basis aller verfügbaren NOAEL/NOAEL-Quotienten.

Anpassungs- statistik	Exponential- verteilung		Weibull- verteilung		Gamma- verteilung		Lognormal- verteilung	
	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert
Kolmogoroff- Smirnov	0,241	<0,001	0,164	---	0,160	0,007	0,118	0,118
Andersen- Darling	3,547	<0,010	1,034	<0,010	0,720	0,066	0,522	0,183
Likelihood- Quotienten- Test	19,626	0,0001	5,898	0,0152	---	---	0,0847	0,771

Tab. 4.12: Parameter der generalisierten Gamma-Verteilung mit den geschätzten 95 %-Konfidenzintervallen für die Extrapolationsebene subchronisch-chronisch, auf Basis aller verfügbaren NOAEL/NOAEL-Quotienten.

	Wert	95 %-Konfidenzintervall	
		untere Grenze	obere Grenze
3. Parameter	0,79500	0,49930	1,09060
Skalenparameter	0,65010	0,58820	0,80010
Formparameter	0,10330	-0,59250	0,79920
Skalenparameter- Formparameter	0,54680	-0,17323	1,26683

Die Ergebnisse der Anpassungstests sprechen diesmal nicht ausschließlich für die Lognormalverteilung. Nach dem Andersen-Darling-Test sowie der Betrachtung der Parameter der generalisierten Gammaverteilung könnte auch eine Gamma-Verteilung in Frage kommen. Insgesamt fallen die Ergebnisse der Anpassungstests nicht so deutlich aus wie unter der Interspeziesextrapolation oder in den zuvor dargestellten Anpassungen. Dies liegt vor allem daran, dass sich unsere Stichprobengröße geändert hat. Die Stichprobe hat sich deutlich verkleinert (hier N = 45) und so reagieren Anpassungstests nicht mehr so scharf. Dennoch ist der Trend zur Lognormalverteilung nach wie vor sehr deutlich: Für die Lognormalverteilung sprechen alle durchgeführten Tests mit deutlich höheren p-Werten gegenüber allen anderen Verteilungen, inkl. des auffallenden Anderson-Darling-Ergebnisses der Gamma-Verteilung.

Gleichwohl gibt es auch bei den geschätzten Parametern der generalisierten Gamma-Verteilung ein Ergebnis, das zwischen Lognormalverteilung und Gamma-Verteilung schwankt: Der Formparameter, für den das 95 %-Konfidenzintervall den Nullpunkt umschließt, spricht für eine Lognormalverteilung; das 95 %-Konfidenzintervall der Differenz zwischen Skalen- und Formparameter umfasst jedoch auch den Wert 0, was für eine Gamma-Verteilung spricht.

Aufgrund der kleineren Abstandsmaße des K-S sowie A-D-Tests kann nach wie vor auch für die Extrapolationsebene subchronisch-chronisch von der besten Anpassung der Daten mittels einer Lognormalverteilung ausgegangen werden.

• **Extrapolationsebene Subakut-Chronisch**

Tab. 4.13: Kenngrößen der theoretischen Verteilungen im Vergleich zur empirischen Verteilung auf Basis aller verfügbaren NOAEL/NOAEL-Quotienten. Vergleich subakut-chronisch.

Kenngröße	Empirische Verteilung	Exponentialverteilung	Weibullverteilung	Gammaverteilung	Lognormalverteilung
Parameter 1	---	5,51234	5,95021	2,90878	1,42052
Parameter 2	---		1,20545	1,89507	0,69006
Minimum	1,042	0,000	0,000	0,000	0,000
1 %	---	0,055	0,131	0,768	0,831
5 %	1,333	0,283	0,506	1,462	1,330
10 %	2,000	0,580	0,920	1,983	1,710
25 %	2,673	1,586	2,117	3,137	2,599
50 % Median	4,000	3,821	4,390	4,895	4,139
75 %	6,344	7,641	7,802	7,221	6,593
90 %	8,000	12,693	11,885	9,846	10,023
95 %	11,526	16,514	14,785	11,672	12,879
99 %	---	25,385	21,122	15,637	20,611
Maximum	37,500	---	---	---	---
Mittelwert (AM) ^a	5,512	5,512	5,591	5,512	5,252
Standardabw. ^b	6,339	5,512	4,659	4,004	4,101
Median	4,000	3,821	4,390	4,895	4,139
Schiefte	4,404	2,000	---	1,453	2,819

Anhand der Kenngrößen und Quantile der Tab. 4.13 lässt sich noch kein eindeutiger Hinweis finden, welche der theoretischen Verteilungen die empirische Verteilung am Besten anpasst. Sowohl für die Lognormalverteilung, wie auch für die Gamma-Verteilung liegen Kenngrößen vor, die zum Teil nahe bei den empirischen Werten liegen. Es bleibt der Blick auf die Anpassungstests.

Tab. 4.14: Ergebnisse der Anpassungstests für die Verteilungsanpassung ausgewählter theoretischer Verteilungen an die empirische Verteilung zur Extrapolationsebene subakut-chronisch auf Basis aller verfügbaren NOAEL/NOAEL-Quotienten.

Anpassungs- statistik	Exponential- verteilung		Weibull- verteilung		Gamma- verteilung		Lognormal- verteilung	
	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert
Kolmogoroff- Smirnov	0,227	0,008	0,160	---	0,172	0,022	0,121	>0,150
Andersen- Darling	2,406	0,004	1,700	<0,010	0,186	0,005	0,412	0,343
Likelihood- Quotienten-Test	18,290	0,0001	15,995	0,0001	---	---	2,010	0,156

Alle durchgeführten Anpassungstest sprechen sich für die Beibehaltung der Nullhypothese im Fall der Lognormalverteilung aus. Letztere kann somit die empirischen Daten laut der Abstandsmaße am Besten anpassen. Nun noch ein Blick auf die geschätzten Parameter der generalisierten Gamma-Verteilung als Überverteilung.

Tab. 4.15: Parameter der generalisierten Gamma-Verteilung mit den geschätzten 95 %-Konfidenzintervallen für die Extrapolationsebene subakut-chronisch, auf Basis aller verfügbaren NOAEL/NOAEL-Quotienten.

	Wert	95 %-Konfidenzintervall	
		untere Grenze	obere Grenze
3. Parameter	1,2554	0,93820	1,57270
Skalenparameter	0,63120	0,48550	0,82070
Formparameter	-0,50210	-1,21350	0,20940
Skalenparameter- Formparameter	1,13330	0,45064	1,81596

Auch die Parameter der generalisierten Gamma-Verteilung sprechen für die Lognormalverteilung: das 95 %-Konfidenzintervall des Formparameters umschließt den Nullpunkt. Somit wird auch für die Extrapolationsebene subakut-subchronisch laut der statistischen Tests die Anpassung einer Lognormalverteilung nahegelegt.

4.3.2 Methode 2: Ermittlung der Verteilung des Zeitextrapolationsfaktoren auf der Basis von gewichteten NOAEL/NOAEL-Dosisquotienten

• Änderung der Datenaufbereitung gegenüber Methode 1

Unter 4.3.1 wurde die argloseste Herangehensweise praktiziert: in die Auswertung aufgenommen wurden alle vorhandenen Endpunktkombinationen von NOAEL/NOAEL-Dosisquotienten –und dies mit gleichem Gewicht. Das bedeutet, dass für manche Stoffe bis zu neun verschiedene Endpunktkombinationen vorliegen (und somit neun verschiedene Werte zu diesem Stoff in die Auswertung eingehen), andere Stoffe hingegen nur mit einem einzelnen Wert in die Auswertung einfließen. Um einen verzerrenden Einfluss einzelner, gut untersuchter Stoffe zu vermeiden, wird innerhalb der Methode 2 eine Gewichtung vorgenommen.

Hierzu werden die vorhandenen Endpunktkombinationen entsprechend gewichtet. Das Gewicht ergibt sich zunächst durch die Anzahl der Endpunktkombinationen für die jeweilige Substanz (liegen 3 Endpunktkombinationen für eine Substanz vor, erhält jede Studie ein Gewicht von 0,33, so dass für die Substanz ein Wert resultiert, der so viel Einfluss besitzt wie eine einzelne Endpunktkombination).

Für jede Extrapolationsebene (subakut-subchronisch, subchronisch-chronisch sowie subakut-chronisch) liegt somit weiterhin eine Stichprobe möglicher (jetzt nach Substanzen gewichteter) Dosisquotienten vor. Diese Dosisquotienten variieren über die betrachteten Substanzen hinweg.

Für eine qualifizierte Auswertung ist es wichtig, dass vergleichbare Gruppen betrachtet werden. Um eine Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Gruppen herzustellen, kann das Prinzip der Standardisierung angewandt werden. Üblicherweise kann mit dieser Methode eine Stichprobe auf wesentliche Merkmale der Grundgesamtheit hin so standardisiert werden, dass die Stichprobe hinsichtlich dieser Merkmale repräsentativ ist (siehe Abschnitt 3.2.1).

In unserer Studie ist es schwierig, die Grundgesamtheit aller existierenden Chemikalien zu definieren. Ebenso ist die Definition der wesentlichen Merkmale von Chemikalien nicht einfach. Es lassen sich schwer Merkmale eingrenzen, die unumstritten Chemikalien bzgl. ihrer Wirkung klar unterteilen können. Deswegen bleibt die Darstellung des Prinzips der Standardisierung an dieser Stelle exemplarisch.

Als Standard dient in der vorliegenden Studie nicht die eigentliche Grundgesamtheit der Chemikalien (also alle existierenden Chemikalien) – da diese nicht festlegbar sind. Es wird stattdessen die größte unserer Stichproben, die des Extrapolationsschrittes Subakut-Subchronisch mit $N = 97$ als Standard genommen. Als wesentliche Merkmale wird auf die Variablen Wasserlöslichkeit und Molekulargewicht standardisiert. Dies bedeutet, dass die beiden Stichproben der Extrapolationsebenen subchronisch-chronisch und subakut-chronisch bzgl. der Verteilung der Variablen Molekulargewicht und Wasserlöslichkeit an den Standard angeglichen werden.

Tabelle 4.16 zeigt die Unterteilung der Substanzen der Stichprobe subakut-subchronisch entsprechend den Kriterien Molekulargewicht und Wasserlöslichkeit in je drei Kategorien.

Tab. 4.16: Verteilung der Substanzen (Standard) mit abgeleiteten Dosisquotienten subakut- subchronisch in die Kategorien für Wasserlöslichkeit und Molekulargewicht.

Molekulargewicht [g/mol]	Wasserlöslichkeit		
	nicht löslich	schlecht löslich	gut löslich
<= 100	0	1 = 4 %	4 = 16 %
100.01 – 200	5 = 20 %	2 = 8 %	5 = 20 %
> 200	3 = 12 %	3 = 12 %	2 = 8 %

Demgegenüber gestellt werden in Tabelle 4.17 und 4.18 die Verteilung der Substanzen bzgl. der betrachteten Merkmale in der Stichprobe der Chemikalien auf den Extrapolationsebenen subchronisch-chronisch und subakut-chronisch.

Tab. 4.17: Verteilung der Substanzen (roh, vor Standardisierung) mit abgeleiteten Extrapolationsfaktoren: subchronisch - chronisch in die Kategorien für Wasserlöslichkeit und Molekulargewicht

Molekulargewicht [g/mol]	Wasserlöslichkeit		
	nicht löslich	schlecht löslich	gut löslich
<= 100	0	1 = 5,6 %	4 = 22,2 %
100.01 – 200	3 = 16,7 %	3 = 16,7 %	1 = 5,6 %
> 200	3 = 16,7 %	1 = 5,6 %	2 = 11,1 %

Tabelle 4.18: Verteilung der Substanzen (roh, vor Standardisierung) mit abgeleiteten Extrapolationsfaktoren: subakut - chronisch in die Kategorien für Wasserlöslichkeit und Molekulargewicht

Molekulargewicht [g/mol]	Wasserlöslichkeit		
	nicht löslich	schlecht löslich	gut löslich
<= 100	0	1 = 6,3 %	4 = 25 %
100.01 – 200	3 = 18,8 %	2 = 12,5 %	1 = 6,3 %
> 200	3 = 18,8 %	1 = 6,3 %	1 = 6,3 %

Die Angleichung der Stichproben aus Tabelle 4.17 und Tabelle 4.18 an die Verteilung der Tabelle 4.16 erfolgt über Gewichtungsfaktoren. Für die Extrapolationsebenen subchronisch-chronisch sowie subakut-subchronisch ergeben sich somit nicht nur eine Gewichtung bzgl. der Anzahl der berechneten Endpunktkombinationen, sondern zusätzlich eine Gewichtung hinsichtlich der Verteilung der Variablen Molekulargewicht und Wasserlöslichkeit. Somit wird sichergestellt, dass alle drei Gruppen bzgl. der betrachteten Merkmale vergleichbar sind.

Tabelle 4.19 gibt die Anzahl von vorliegenden Endpunktkombinationen (ergibt je einen Dosisquotienten) aus je zwei Studien mit unterschiedlicher Zeitdauer zur selben Substanz wieder. Die Gewichtungsfaktoren spiegeln die Gewichtung auf die Substanzen (so dass jede Substanz mit dem gleichen Einfluss eingeht) und die Standardisierung auf Wasserlöslichkeit und Molekulargewicht wider.

Tab. 4.19: Anzahl vorliegender Dosisquotienten aus Studien mit unterschiedlicher Zeitdauer für die Extrapolationsebenen subakut-subchronisch, subchronisch-chronisch und subakut-chronisch und deren Gewichtungsfaktoren.

TR- Nummer	NOAEL/NOAEL- Dosisquotienten subakut- subchronisch		NOAEL/NOAEL- Dosisquotienten sub- chronisch-chronisch		NOAEL/NOAEL- Dosisquotienten subakut-chronisch	
	Anzahl	Gewichtung	Anzahl	Gewichtung	Anzahl	Gewichtung
350	3	0,33	---	---	---	---
352	1	1	---	---	---	---
354	3	0,33	---	---	---	---
359	4	0,25	2	0,5	1	1
361	4	0,25	2	0,5	1	1
366	8	0,13	---	---	---	---
367	2	0,5	2	1,5	---	---
370	2	0,5	---	---	---	---
373	4	0,25	3	0,22	3	0,33
374	4	0,25	2	0,5	2	0,5
378	4	0,25	2	0,83	2	0,83
381	4	0,25	---	---	---	---
382	4	0,25	3	0,33	2	0,5
384	---	---	1	0,67	---	---
389	2	0,5	2	0,5	2	0,5
391	---	---	1	1	---	---
395	5	0,2	2	0,5	2	0,5
396	3	0,33	3	0,33	3	0,33
399	1	1	---	---	---	---
401	4	0,25	---	---	---	---
403	2	0,5	3	1,67	1	5
406	4	0,25	1	1	1	1
408	4	0,25	---	---	---	---
414	---	---	---	---	2	1,5
422	9	0,11	7	0,1	4	0,25
423	4	0,25	1	1,67	1	1,67
424	4	0,25	4	0,42	2	0,83
425	8	0,13	4	0,25	3	0,67

• Empirische Verteilungen

Es ergibt sich zunächst wiederum je eine empirische Verteilung der Dosisquotienten für den Extrapolationsschritt subakut-subchronisch, subchronisch-chronisch sowie subakut-chronisch.

Die Tabelle 4.20 vergleicht die empirischen Verteilungen zwischen den Extrapolationsebenen.

Tab. 4.20: Kenngrößen der empirischen Verteilungen für die Extrapolationsebenen subakut-subchronisch, subchronisch-chronisch und subakut-chronisch auf Basis gewichteter und standardisierter NOAEL/NOAEL-Quotienten.

Kenngröße	Extrapolation Subakut- Subchronisch	Extrapolation Subchronisch- Chronisch	Extrapolation Subakut- Chronisch
Arithmetisches Mittel E (X)	3,099	2,448	5,616
Median	2,000	2,000	4,000
Standardabweichung	1,863	1,234	6,215
Interquartilspanne	2,667	1,500	3,321
Variationskoeffizient	0,601	0,504	1,107
Schiefe	5,265	2,114	4,594
Kurtosis	38,010	5,948	23,900
Minimum	0,5	0,446	1,042
Maximum	32,051	9,4	37,5

Die empirischen Verteilungen zeigen den gleichen Trend wie bei der Methode 1: Die Kenngrößen weisen bereits darauf hin, dass es sich um rechtsschiefe Verteilungen handelt (Positive Werte beim Schiefemaß, arithmetische Mittel fallen höher aus als die Mediane).

Auch bei den gewichteten Werten als Grundlage für die empirischen Verteilungen fällt der Extrapolationsschritt subakut-subchronisch stärker ins Gewicht als der Schritt subchronisch-chronisch. Auffallend ist, dass die Mediane sich multiplikativ verknüpfen lassen, was auf den ersten Blick den Eindruck von Plausibilität erweckt. Aufgrund der Zufälligkeit der Stichproben ist dieses Resultat aber keineswegs ein notwendiges Kriterium.

Es bleibt festzuhalten, dass die Mittelwerte der kurzen Zeitspannendifferenzen Subakut-Subchronisch und Subchronisch-Chronisch ca. um die Hälfte kleiner ausfallen, als die Mittelwerte der langen Zeitspannendifferenz Subakut-Chronisch.

Ein Vergleich der empirischen Verteilungen zwischen den Methoden findet sich unter 4.3.4.

• **Anpassung einer theoretischen Verteilung**

Beim Vergleich der empirischen Verteilungen zwischen den Methoden 1 und 2 zeigen sich nur geringe Änderungen (siehe Abschnitt 4.3.4). Als Unterschied ergibt sich lediglich eine geringere Variation bei den Verteilungen, die auf gewichteten Dosisquotienten beruhen. Diese geringere Variation ist am deutlichsten auf der Ebene Subakut-Subchronisch. Dabei zeigt sich, dass die Variation zwischen den verschiedenen Dosisquotienten einer Substanz nicht mehr voll in die Berechnung eingeht.

Auch im Rahmen der Verteilungsanpassung ergeben sich ähnliche Ergebnisse wie unter Methode 1 (siehe 4.3.1).

Abweichend von der Auswertung ungewichteter Daten fand die Verteilungsanpassung auf Basis der gewichteten Daten nur über die Schätzung der generalisierten Gamma-Verteilung statt, da hier passende Tests auch für gewichtete Daten vorliegen.

Als theoretische Verteilungen werden geprüft:

- Exponentialverteilung
- Weibullverteilung
- Gamma-Verteilung (nur Prüfung über die Parameter der generalisierten Gammaverteilung).
- Lognormalverteilung

Aufgrund der redundanten Methodik und ähnlicher Ergebnisse zur Methode 1 (siehe 4.3.1) wird an dieser Stelle direkt auf die Ergebnisse der Anpassungstests verwiesen und auf eine genaue Darstellung der Kenngrößen und Quantile aller angepassten Verteilungen verzichtet.

• **Ergebnisse der Anpassungstests**

Da die Verteilungsanpassung an dieser Stelle auf Basis gewichteter Daten stattfindet, stehen hier keine Anpassungstests auf Basis der Kolmogoroff-Smirnov oder Anderson-Darling-Abstandsmaße zur Verfügung.

Als Anpassungstests werden damit durchgeführt:

- Likelihood-Quotienten-Test
- Betrachtung der geschätzten Parameter der generalisierten Gamma-Verteilung.

Tab. 4.21: Ergebnisse der Anpassungstests für eine Auswahl angepasster Verteilungen an eine empirische Verteilung auf Basis gewichteter NOAEL/NOAEL-Quotienten.

Extrapolationsebene Subakut-Subchronisch								
	Exponential- verteilung		Weibull- verteilung		Gamma- verteilung		Lognormal- verteilung	
	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert
Likelihood- Quotienten- Test	9,901	0,0071	8,782	0,0030	----		0,790	0,3740
Betrachtung der Parame- ter der ge- neral. Gamma- Verteilung	Kein Hinweis		Kein Hinweis		Kein Hinweis		Formparameter -0,43800 (KI um- fasst den Wert 0) Hinweis!	
Extrapolationsebene Subchronisch-Chronisch								
	Exponential- verteilung		Weibull- verteilung		Gamma- verteilung		Lognormal- verteilung	
	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert
Likelihood- Quotienten- Test	15,365	0,0005	5,627	0,0177	---		0,021	0,8845
Betrachtung der Parame- ter der ge- neral. Gamma- Verteilung	Kein Hinweis		Kein Hinweis		Skalenparame- ter-Formpara- meter = 0,63460 (KI um- fasst den Wert 0) Hinweis!		Formparameter -0,06140 (KI umfasst den Wert 0) Hinweis!	
Extrapolationsebene Subakut-Chronisch								
	Exponential- verteilung		Weibull- verteilung		Gamma- verteilung		Lognormal- verteilung	
	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert
Likelihood- Quotienten- Test	15,170	0,0005	14,323	0,0002	----		2,606	0,1065
Betrachtung der Parame- ter der ge- neral. Gamma- Verteilung	Kein Hinweis		Kein Hinweis		Kein Hinweis		Formparameter -0,64550 (KI umfasst den Wert 0) Hinweis!	

Für alle Zeitschritte ergibt sich über die Anpassungstests die Bestätigung der Lognormalverteilung. Auf der Extrapolationsebene Subchronisch-Chronisch gibt es darüber hinaus Hinweise auf die Möglichkeit, die Daten mit einer Gamma-Verteilung anzupassen. Die Werte fallen jedoch besser für die Lognormalverteilung aus. So wird sich auch hier klar für die Lognormalverteilung entschieden.

Die Kenngrößen der hier angepassten Lognormalverteilungen werden im Vergleich mit den anderen Methoden unter 4.3.4 dargestellt.

4.3.3 Methode 3: Beschreibung der Unsicherheit bei der Ermittlung der Verteilung des Zeitextrapolationsfaktoren bei eingeschränkter Datengrundlage

• Änderung der Datengrundlage gegenüber Methode 1 und 2

In den beiden vorigen Abschnitten wurde die Ableitung einer Verteilung des Zeitextrapolationsfaktoren auf Basis von NOAEL/NOAEL-Dosisquotienten dargestellt. Eine solche Datenbasis transportiert nur wenig Information aus den entsprechenden Tierversuchen und berücksichtigt nicht die Unsicherheit der NOAEL-Werte.

Wir verfügen jedoch in diesem Fall über weitere Informationen zur Genauigkeit der NOAEL-Werte, die in die einfache Bildung der NOAEL/NOAEL-Dosisquotienten nicht eingegangen sind. Vorhanden sind aus jeder Studie

- der NOAEL mit Anzahl der Versuchstiere sowie
- der LOAEL mit Anzahl der Versuchstiere.

Für eine BMD-Modellierung reicht diese Datenlage noch nicht aus, da nur zwei Dosiswerte bekannt sind und nicht, wie notwendig, mehrere Dosiswerte mit Angabe der Effekthöhe. Um die zusätzliche Information dennoch aufzugreifen, wird eine Annäherung an das BMD-Konzept mit der gegebenen Datenlage durchgeführt. Die Vorgehensweise hierbei wird im Folgenden kurz zusammengefasst. Weitere Erläuterungen zur Methode finden sich im Anhang C.

• Anpassung des Benchmarkkonzeptes auf die gegebene Datenlage

Anstelle eines einzelnen NOAEL-Wertes sollen NOAEL, LOAEL und jeweilige Versuchstierzahlen in die Quotientenbildung eingehen. (Die Quotientenbildung ist die Grundlage für die Bildung der Verteilung des Zeitextrapolationsfaktoren).

Die Unsicherheit des NOAEL-Wertes wird über ein Binomialexperiment abgeschätzt. Obwohl im einzelnen Experiment bei der Dosis am NOAEL kein Effekt beobachtet wurde, besteht statistisch dennoch eine bestimmte Effektwahrscheinlichkeit. Für diese wird ein einseitiges 90 %-Konfidenzintervall mit einer oberen Grenze π_{NOAEL} (höhere Effektwahrscheinlichkeiten am Punkt NOAEL gelten als signifikant unwahrscheinlich) festgelegt. Die Versuchstieranzahl und damit die Genauigkeit des Experimentes geht dabei in die Berechnung mit ein.

Da die Dosis-Wirkungsbeziehung im unteren Bereich als sublinear angenommen werden kann, wird als grobe Abschätzung eine lineare Extrapolation von der Grenze π_{NOAEL} zum Nullpunkt durchgeführt (siehe Abb. 4.5).

Analog wird für den LOAEL ein Binomialexperiment approximativ angenommen, welches die Wahrscheinlichkeit für einen beobachteten Effekt aufgreift. Als Annahme wird eine 10 %-Reaktion vorausgesetzt. Damit kann ein einseitiges 90 %-Konfidenzintervall mit unterer Grenze π_{LOAEL} festgelegt werden, da besonders kleine Effektwahrscheinlichkeiten als signifikant unwahrscheinlich gelten. Wieder findet eine Extrapolation von der Grenze π_{LOAEL} zum Nullpunkt statt. Zwischen den beiden Extrapolationsgeraden liegt der Bereich der wahren Dosiskurve. Dieses Verfahren bietet zwar nur eine grobe Annäherung an die hier unbekanntens Versuchsbedingungen,

zeigt aber den Einfluss der zusätzlichen Informationen (Anzahl der Versuchstiere, LOAEL-Quotienten) auf das Ergebnis und beschreibt damit eine mögliche Verzerrung durch die eingeschränkte Datenlage. Die Randbedingungen sind so gesetzt, dass bei 50 Versuchstieren und identischem NOAEL- und LOAEL-Quotienten nur eine minimale Unsicherheit modelliert wird.

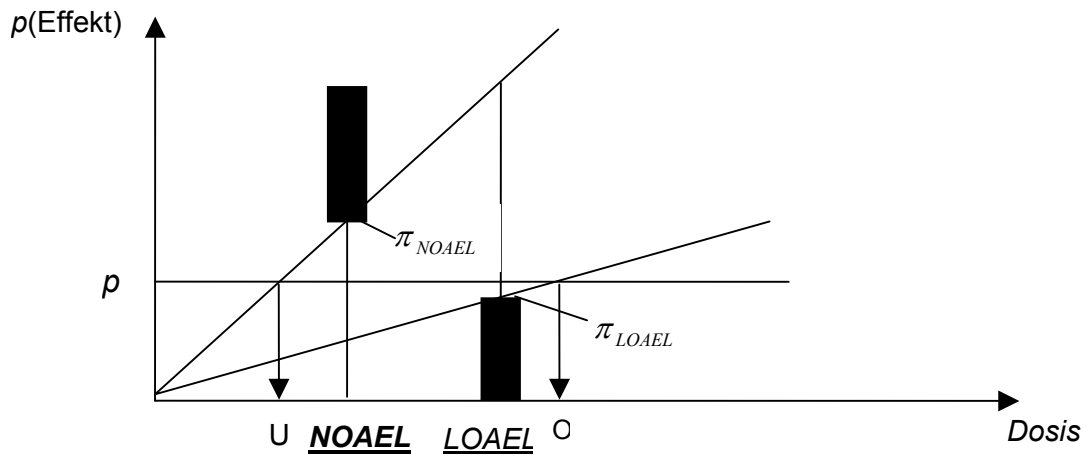


Abb. 4.6: Unsicherheitsbestimmung von NOAEL und LOAEL, Abgrenzung des Bereiches, in dem die wahre Dosiskurve liegt.

Wie beim Benchmarkansatz muss ein Effektniveau p festgelegt werden. Die Effektwahrscheinlichkeit p bildet die kritische Effektgröße. Im hier folgenden Ansatz wurde $p = 5\%$ gesetzt.

Nun wird betrachtet, welche möglichen Dosen sich zum Effektniveau p ergeben können. Diese Dosen entsprechen ungefähr einer Benchmarkdosis, nur dass hier keine einzelne Dosis mit ihrer Unsicherheitsverteilung abgeleitet werden kann, sondern von vorneherein nur ein Bereich der wahren Dosiskurve abgegrenzt worden ist. Der Bereich für mögliche effektive Dosen liegt unter Annahme des in den Binomialexperimenten festgelegten Signifikanzniveaus zwischen den Schnittpunkten der Extrapolationsgeraden mit dem Effektniveau p . In der Abb. 4.6 sind diese Schnittpunkte als untere Grenze U und obere Grenze O markiert.

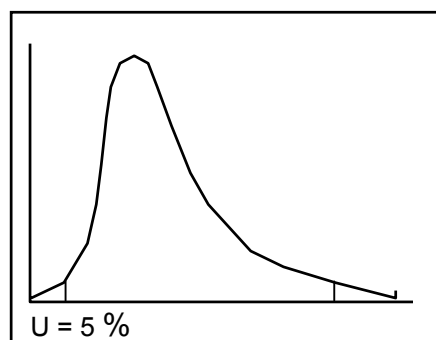


Abb. 4.7: Log-Normalverteilung der Effektdosis $x(p)$. Eingezeichnet sind die berechneten 5 % und 95 %-Quantile.

Es wird angenommen, dass die BMD (5 %) lognormalverteilt ist. Somit kann angenommen werden, dass der Schnittpunkt U das 5 %-Quantil und der Schnittpunkt O das 95 %-Quantil einer Lognormalverteilung bilden.

Diese Lognormalverteilung, in deren Ableitung LOAEL, NOAEL und jeweilige Tierzahlen mit eingegangen sind, tritt nun anstelle eines einzelnen NOAEL-Wertes bei der Quotienten-Bildung.

Für zwei korrespondierende Studien (zum selben Stoff, aber unterschiedlicher Expositionsdauer) liegen jetzt somit zwei Lognormalverteilungen vor. Der Quotient aus diesen Verteilungen liefert als Ergebnis erneut eine Lognormalverteilung, die Unsicherheitsverteilung des Quotienten.

Zur Anpassung der Verteilung der Zeitextrapolationsfaktoren (für jede Extrapolationsebene je eine!) liegen nicht, wie bei Methode 1 und 2, eine bestimmte Anzahl von Dosisquotienten vor, sondern eine bestimmte Anzahl von Lognormalverteilungen. Von diesen Lognormalverteilungen wird nun eine Kenngröße (entweder arithmetischer Mittelwert oder Median) ausgewählt. Aus den Kenngrößen der Lognormalverteilungen wird schließlich die Verteilung der Zeitextrapolationsfaktoren abgeschätzt.

Zu beachten ist, dass die Gewichtungsfaktoren, die unter Methode 2 berechnet wurden, auch auf die Kenngrößen der Lognormalverteilungen angewandt werden. Die Kenngrößen gehen somit für die Substanzen gewichtet und auf Wasserlöslichkeit und Molekulargewicht standardisiert in die Verteilung des Zeitextrapolationsfaktoren ein.

• **Empirische Verteilungen**

Aus den Kenngrößen der Lognormalverteilungen wird für jede Extrapolationsebene eine Verteilung des Zeitextrapolationsfaktoren gebildet. Nun stellt sich die Frage, welche Kenngröße eine Lognormalverteilung am Besten charakterisiert. Wir halten den Erwartungswert der Lognormalverteilung für die geeignetere Größe, da der Erwartungswert einen Teil der Unsicherheit in der Ableitung mit repräsentiert und bei größerer Varianz ebenfalls erhöht ist. Diese Abschätzung ist somit konservativ.

Tab. 4.22: Kenngrößen der empirischen Verteilungen für die Extrapolationsebenen subakut-subchronisch, subchronisch-chronisch und subakut-chronisch auf Basis gewichteter Erwartungswerte.

Kenngröße	Extrapolation Subakut- Subchronisch	Extrapolation Subchronisch- Chronisch	Extrapolation Subakut- Chronisch
Summe der Gewichte	25,04	25,03	24,98
Arithmetisches Mittel E (X)	5,523	5,251	5,795
Median	3,55	4,128	3,610
Standardabweichung	3,394	2,643	6,578
Interquartilsbreite	4,733	3,052	3,460
Variationskoeffizient	0,615	0,503	1,135
Schiefheit	5,082	1,841	4,610
Kurtosis	34,696	4,470	24,011
Minimum	0,887	0,768	1,099
Maximum	56,871	19,404	39,579

Anhand der Kenngrößen der Verteilungen lässt sich ablesen, dass es sich auch bei den mittels Methode 3 entwickelten Verteilungen bei allen drei Extrapolationsebenen um rechtsschiefe Verteilungen handelt. Auffallend ist jedoch vor allen Dingen, dass der unter Methode 1 und 2 bestehende Anstieg der Mittelwerte im Vergleich der Extrapolationsebene Subakut-Subchronisch zu Subakut-Chronisch kaum noch besteht und dass die Extrapolationsfaktoren für subakut-subchronisch und subchronisch-chronisch nun wesentlich höher sind als mit Methode 1 und 2. Hierin spiegeln sich insbesondere die unterschiedlichen Unsicherheiten der einzelnen Extrapolationsebenen wider.

Ein Vergleich der empirischen Verteilungen zwischen den Methoden 1-3 findet sich unter 4.3.4.

- **Anpassung einer theoretischen Verteilung**

Auch unter Methode 3 arbeiten wir mit gewichteten Werten. Diesmal werden die Mittelwerte der Lognormalverteilungen gewichtet nach Anzahl vorliegender Endpunktkombinationen pro Substanz und nach Wasserlöslichkeit und Molekulargewicht standardisiert.

Auch unter Methode 3 findet die Verteilungsanpassung direkt über die Schätzung der generalisierten Gammaverteilung statt.

Als theoretische Verteilungen werden jeweils geprüft:

- Exponentialverteilung
- Weibullverteilung
- Gammaverteilung (nur Prüfung der Parameter der gen. Gammaverteilung).
- Lognormalverteilung

Da auch an dieser Stelle die Anpassung einer Lognormalverteilung die besten Ergebnisse geliefert hat, genügt es Quantile und Parameter der angepassten Lognormalverteilung darzustellen. Diese findet sich im Methodenvergleich unter Abschnitt 4.3.4.

- **Ergebnisse der Anpassungstest**

Auch die Anpassungstests wurden je für die Verteilungen auf Basis der gewichteten Erwartungswerte wie auch für die Verteilungen auf Basis der gewichteten Mediane durchgeführt. Die Ergebnisse der Tests werden in Tab. 4.23 und 4.24 dargestellt.

Es entfallen die Anpassungstests Kolmogoroff-Smirnov und Anderson-Darling, wie bereits unter 4.3.2 dargestellt.

Als Anpassungstests werden damit durchgeführt:

- Likelihood-Quotienten-Test
- Betrachtung der geschätzten Parameter der generalisierten Gamma-Verteilung.

Tab. 4.23: Ergebnisse der Anpassungstests für eine Auswahl angepasster Verteilungen an empirische Verteilungen auf Basis gewichteter Erwartungswerte.

Extrapolationsebene Subakut-Subchronisch								
	Exponentialverteilung		Weibullverteilung		Gammaverteilung		Lognormalverteilung	
	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert
Likelihood-Quotienten-Test	10,403	0,0055	9,408	0,0022	----		0,918	0,3381
Betrachtung der Parameter der general. Gamma-Verteilung	Kein Hinweis		Kein Hinweis				Formparameter -0,45570 (KI umfasst den Wert 0) Hinweis!	
Extrapolationsebene Subchronisch-Chronisch								
	Exponentialverteilung		Weibullverteilung		Gammaverteilung		Lognormalverteilung	
	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert
Likelihood-Quotienten-Test	13,754	0,0010	4,401	0,0359	---		0,016	0,8998
Betrachtung der Parameter der general. Gamma-Verteilung	Kein Hinweis		Kein Hinweis		Skalenparameter-Formparameter = 0,54480 (KI umfasst den Wert 0) Hinweis!		Formparameter -0,05290 (KI umfasst den Wert 0) Hinweis!	
Extrapolationsebene Subakut-Chronisch								
	Exponentialverteilung		Weibullverteilung		Gammaverteilung		Lognormalverteilung	
	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert
Likelihood-Quotienten-Test	16,324	0,0003	15,638	0,0001	----		3,334	0,0679
Betrachtung der Parameter der general. Gamma-Verteilung	Kein Hinweis		Kein Hinweis		Kein Hinweis		Formparameter -0,72290 (KI umfasst knapp den Wert 0) Hinweis!	

Wieder ergibt sich für alle Zeitschritte mittels der Anpassungstests, dass eine Lognormalverteilung nicht abgelehnt wird. Auf der Extrapolationsebene Subchronisch-Chronisch gibt es wieder Hinweise auf die Möglichkeit, die Daten mit einer Gamma-Verteilung anzupassen. Die Werte für die Lognormalverteilung fallen jedoch deutlich besser aus.

Auf der Extrapolationsebene Subakut-Chronisch wird die Lognormalverteilung zwar bestätigt, jedoch nur knapp. Auch hier bietet die Lognormalverteilung dennoch die besten Ergebnisse.

Die Kenngrößen der hier angepassten Lognormalverteilungen werden im Vergleich mit den anderen Methoden unter 4.3.4 dargestellt.

Als graphische Methoden wurden wie üblich Vergleichsgrafiken, P-P-Plots und Q-Q-Plots hergestellt, die aufgrund der Redundanz an dieser Stelle nicht weiter dargestellt sind.

Tab. 4.24: Ergebnisse der Anpassungstests für eine Auswahl angepasster Verteilungen an empirische Verteilungen auf Basis gewichteter Mediane.

Extrapolationsebene Subakut-Subchronisch						
	Exponentialverteilung		Weibullverteilung		Lognormalverteilung	
	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert
Likelihood-Quotienten-Test	10,621	0,0050	9,432	0,0021	0,900	0,3428
Betrachtung der Parameter der generalisierten Gamma-Verteilung	Kein Hinweis		Kein Hinweis		Formparameter -0,44980 (KI umfasst den Wert 0) Hinweis!	
Extrapolationsebene Subchronisch-Chronisch						
	Exponentialverteilung		Weibullverteilung		Lognormalverteilung	
	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert
Likelihood-Quotienten-Test	13,720	0,0011	4,015	0,0451	0,094	0,7597
Betrachtung der Parameter der generalisierten Gamma-Verteilung	Kein Hinweis		Skalenparameter-Formparameter = 0,46990 (KI umfasst den Wert 0) Hinweis!		Formparameter -0,12510 (KI umfasst den Wert 0) Hinweis!	
Extrapolationsebene Subakut-Chronisch						
	Exponentialverteilung		Weibullverteilung		Lognormalverteilung	
	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert
Likelihood-Quotienten-Test	16,176	0,0003	15,411	0,0001	3,062	0,0802
Betrachtung der Parameter der generalisierten Gamma-Verteilung	Kein Hinweis		Kein Hinweis		Formparameter -0,68540 (KI umfasst den Wert 0) Hinweis!	

Wieder wird eine Lognormalverteilungsanpassung auf allen Extrapolationsebenen bestätigt. Und wieder gibt es einen Hinweis auf eine Gammaverteilung auf der Ebene Subchronisch-Chronisch. Doch auch hier fallen die Werte der Lognormalverteilung deutlich besser aus.

4.3.4 Vergleich der Ergebnisse zwischen den Methoden

In Tabelle 4.25 werden nochmals schematisch die im Bereich Zeitextrapolation eingesetzten Methoden gegenübergestellt.

Tab. 4.25: Vergleich der in der Zeitextrapolation eingesetzten Methoden.

	Methode 1 (dargestellt in 4.3.1)	Methode 2 (dargestellt in 4.3.2)	Methode 3 (im Folgenden, 4.3.3 darge- stellt)
Bildung des Quotienten	$\frac{NOAEL_{Kurzzeit}}{NOAEL_{Langzeit}} = DQ$	$\frac{NOAEL_{Kurzzeit}}{NOAEL_{Langzeit}} = DQ$	$\frac{\log NORM(\mu, \sigma^2)_{Kurzzeit}}{\log NORM(\mu, \sigma)_{Langzeit}} = \log NORM(\tilde{\mu} - \mu, \tilde{\sigma}^2 + \sigma^2)$
Bildung der Verteilung des Zeitextrapola- tionsfaktors	Aus den rohen Dosisquotienten	Aus den Dosis- quotienten, ge- wichtet und standardisiert	Aus den Kenngrößen (Median oder arithmetischer Mittelwert) der zuvor erhaltenen Vertei- lungen.
Eingegangene Information	NOAEL-Werte aus je zwei Studien mit unterschiedlicher Zeitdauer zur sel- ben Substanz	NOAEL-Werte, wie links, die entstandenen DQ jedoch ge- wichtet und standardisiert	NOAEL, LOAEL und Tierzah- len aus je zwei Studien mit unterschiedlicher Zeitdauer zur selben Substanz, gewich- tet und standardisiert.

Mit allen drei Methoden wurde für alle drei Extrapolationsebenen immerzu die Anpassung einer Lognormalverteilung bestätigt. Aufgrund des größten Informationsgehaltes der mit Methode 3 erhaltenen Verteilungen sollen diese in das im Rahmen des Projektes erarbeitete Modell eingehen. Nun ist es von besonderem Interesse die Verteilungen, die mit den verschiedenen Methoden erhalten wurden, miteinander zu vergleichen.

Es folgt ein Vergleich der empirischen Verteilungen sowie der angepassten und bestätigten Lognormalverteilungen, jeweils getrennt nach Extrapolationsebenen.

• **Vergleich der empirischen Verteilungen zwischen den Methoden**

In den Tabellen 4.26 bis 4.28 werden die Verteilungen, die mit Methode 1 bis 3 erhalten wurden verglichen.

• **Empirische Verteilungen für die Extrapolationsebene Subakut-Subchronisch**

Tab. 4.26: Empirische Verteilung der Extrapolationsfaktoren: Subakut – Subchronisch, Vergleich zwischen den Methoden.

Bezeichnung	Methode 1	Methode 2	Methode 3 gew. E(X)
Mittelwert (arithm. Mittel)	3,243	3,099	5,523^b
Standardabweichung	3,848	3,723	3,789
Interquartilsbreite	2,667	2,667	4,733
Variationskoeffizient	1,186	1,201	0,686
Schiefe	4,920	5,266	5,083
Kurtosis	33,108	38,010	34,696
Minimum	0,500	0,500	0,887
1 %-Quantil	0,500	0,520	0,893
5 %-Quantil	0,667	0,667	1,183
10 %-Quantil	0,964	0,964	1,775
25 %-Quantil	1,333	1,333	2,366
50 %-Quantil (Median)	2,000	2,000	3,550
75 %-Quantil	4,000	4,000	7,099
90 %-Quantil	6,000	6,000	10,355
95 %-Quantil	8,013	7,979	14,161
99 %-Quantil	32,051	15,000	35,448
Maximum	32,051	32,051	56,871

^bfett gedruckte Zahlen zeigen eine auffallende Änderungen zu Methode 2.

Eine große Änderung ergibt sich bei Methode 3. Die Lageparameter der Verteilung 3 sind zu größeren Werten hin verschoben. Arithmetischer Mittelwert, Median und alle anderen Quantile sind durch die größere Breite der Verteilung deutlich nach oben verschoben. Größere Änderungen in den Formparametern ergeben sich nicht.

• **Empirische Verteilung für die Extrapolationsebene Subchronisch-Chronisch**

Tab. 4.27: Empirische Verteilung der Extrapolationsfaktoren: Subchronisch-Chronisch, Vergleich zwischen den Methoden.

Bezeichnung	Methode 1	Methode 2	Methode 3 gew. E(X)
Mittelwert (arithm. Mittel)	2,637	2,448	5,251
Standardabweichung	1,857	1,697	1,742
Interquartilsbreite	1,500	1,500	3,052
Variationskoeffizient	0,704	0,693	0,332
Schiefheit	1,853	2,114	1,841
Kurtosis	4,057	5,948 ^a	4,470
Minimum	0,446	0,446	0,768
5 %-Quantil	0,750	1,000	2,064
10 %-Quantil	1,000	1,000	2,064
25 %-Quantil	1,500	1,500	3,096
50 %-Quantil (Median)	2,000	2,000	4,128
75 %-Quantil	3,000	3,000	6,148
90 %-Quantil	4,700	4,000	9,194
95 %-Quantil	6,000	6,000	12,385
Maximum	9,400	9,400	19,404

^afett gedruckte Zahlen zeigen eine auffallende Änderungen zu Methode 2.

Im Vergleich zwischen den Verteilungen auf Basis ungewichteter bzw. gewichteter NOAEL/NOAEL-Quotienten ergibt sich kein großer Unterschied. Die auf Basis gewichteter Werte entstandene Verteilung variiert etwas weniger als die Verteilung von Methode 1.

Hingegen sind die Unterschiede, die Methodik 3 mit sich bringt deutlich. Wieder sind arithmetischer Mittelwert sowie alle Quantile deutlich zu höheren Werten hin verschoben. Für arithmetisches Mittel und Median ergeben sich jeweils mehr als doppelt so hohe Werte. Gründe hierfür werden im nächsten Abschnitt diskutiert.

• **Empirische Verteilung für die Extrapolationsebene Subakut-Chronisch**

Tab. 4.28: Empirische Verteilung der Extrapolationsfaktoren: Subakut-Chronisch, Vergleich zwischen den Methoden.

Bezeichnung	Methode 1	Methode 2	Methode 3 gew. E(X)
Mittelwert (arith. Mittel)	5,512	5,617	5,795
Standardabweichung	6,338	6,215	6,578
Interquartilsbreite	3,671	3,321	3,460
Variationskoeffizient	1,150	1,107	1,135
Schiefe	4,404	4,594	4,610
Kurtosis	22,167	23,900	24,012
Minimum	1,042	1,042	1,099
5 %-Quantil	1,333	1,333	1,407
10 %-Quantil	2,000	2,000	2,111
25 %-Quantil	2,673	2,679	2,821
50 %-Quantil (Median)	4,000	4,000	3,610
75 %-Quantil	6,344	6,000	6,281
90 %-Quantil	8,000	10,000	9,955
95 %-Quantil	11,526	11,526	12,228
Maximum	37,5	37,5	39,579

Dieser Verteilungsvergleich ist gerade durch den vorliegenden ähnlichen Verlauf sehr auffallend. Erstaunlich erscheint, dass der große Schritt zwischen Methode 2 und 3 entfällt. Im breitesten Extrapolationsschritt subakut-chronisch ergibt die Anwendung der unterschiedlichen Methoden keine großen Unterschiede.

• Erläuterungen zu den durch Methode 3 erhaltenen Werten

Die Methode 3 wurde im Abschnitt 4.3.3 dargestellt. Am Beispiel der Substanz TR-Nr. 359 sollen nun die Auswirkungen dieser Methode dargestellt werden. Hier liegen alle Daten zu den Studien an weiblichen Ratten vor. Graphische Darstellungen analog Abb. 4.5 sollen die Einflüsse der verschiedenen Versuchsbedingungen auf die Unsicherheitsverteilung der Effektdosis veranschaulichen.

Die Ergebnisse der subakuten Studie mit 5 Tieren je Dosisgruppe zum Endpunkt Mortalität sind in Tab. 4.29 dargestellt.

Tab. 4.29: Beispielstoff TR-Nr. 359: Daten zur Subakut-Studie, Anzahl der Tiere pro Dosisgruppe 5, Endpunkt Mortalität.

Modellierte Unsicherheitsverteilung für approx. ED ₀₅						
Dauer	NOAEL	LOAEL	Median	E (X) ¹	5 %-Quantil	95 %-Quantil
subakut	100	200	81	145	14	480

¹Erwartungswert

Die in Tab. 4.29 dargestellten Ergebnisse sind grafisch in Abb. 4.8 aufgenommen worden.

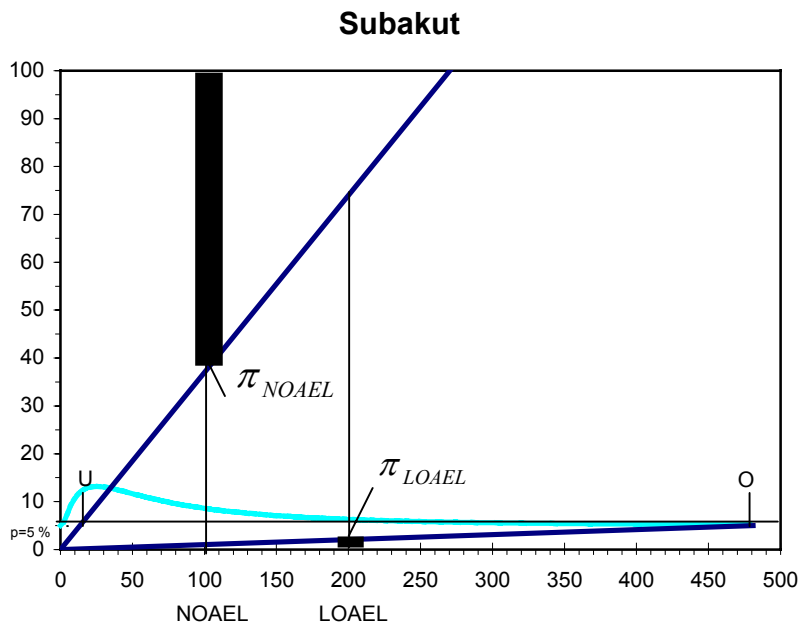


Abb. 4.8: Unsicherheitsbestimmung von NOAEL und LOAEL, Ableitung der Unsicherheitsverteilung der ED₀₅ für den Beispielstoff TR-Nr. 359, Subakut-Versuch mit U = 14 und O = 480.

Die wahre Dosis-Wirkungskurve wird zwischen den beiden Extrapolationsgeraden zum Nullpunkt angenommen. Es wurden sowohl für den NOAEL wie für den LOAEL einseitige Konfidenzintervalle berechnet. (zur Berechnung dieser Konfidenzintervalle siehe Anhang C). Der Bereich außerhalb der Konfidenzintervalle ist gebalkt. In die Berechnung der Konfidenzintervalle ist die Tierzahl, das Signifikanzniveau des Konfidenzintervalls, sowie NOAEL oder LOAEL-Wert eingegangen. Die Effektwahr-

scheinlichkeit an der Stelle der NOAEL-Dosis wird ohne beobachteten Effekt kleiner 37 % geschätzt, an der Stelle der LOAEL-Dosis mit mindestens 20 % beobachtetem Effekt größer 2 %. Im subakuten Experiment bewirkt somit die niedrige Tierzahl, dass die Unsicherheit des NOAEL und LOAEL als groß angenommen wird: der gebalkte Bereich fällt nur klein aus, der resultierende Abstand zwischen den beiden Extrapolationsgeraden zum Nullpunkt ist sehr breit: der Bereich für die wahre Dosis-Wirkungskurve lässt sich unter diesen Bedingungen also nicht eng eingrenzen.

Im nächsten Schritt der Methode 3 wird nun nicht mehr die gesamte Dosis-Wirkungskurve zu einem Beispielstoff betrachtet, sondern es wird eine bestimmte, effektive Dosis p festgelegt (hier $p = 5\%$). In Abb. 4.8 ist das Niveau der effektiven Dosis $p = 5\%$ eingezeichnet. Die effektive Dosis BMD_{05} kann als grobe Abschätzung somit im Bereich zwischen den beiden Schnittpunkten U und O der Extrapolationsgeraden zum Nullpunkt mit der Linie liegen, die das 5 %-Niveau kennzeichnet. Der Bereich zwischen den Schnittpunkten U und O stellt den Unsicherheitsbereich der effektiven Dosis BMD_{05} dar. Diese wird als lognormalverteilt angenommen, mit dem Schnittpunkt U als 5 %-Quantil sowie dem Schnittpunkt O als 95 %-Quantil. Die Unsicherheitsverteilung der effektiven Dosis BMD_{05} ist in Abb. 4.8 eingezeichnet. Aufgrund der geringen Tierzahl ergibt sich ein breiter Unsicherheitsbereich von 14-480 für die BMD_{05} , wobei sich die obere Grenze π_{NOAEL} vom NOAEL und die untere Grenze π_{LOAEL} vom LOAEL ableitet. Die Rechtsschiefe der Verteilung führt zum Median von 81 und zum größeren Erwartungswert von 145. Dies besagt, dass 50 % der möglichen Werte unter 81 und damit unterhalb des NOAEL-Wertes liegen. Dies ist Ausdruck der geringen Nachweiskraft des NOAEL-Konzeptes, welches versucht mit 5 Tieren Effekthöhen von 5 % zu erkennen. Es sind jedoch auch sehr hohe Werte bis 480 möglich. Die obere Grenze liegt somit ca. 35-fach über der unteren. Bei veränderten NOAEL- bzw. LOAEL-Werten passen sich die Grenzen proportional an.

Die Daten der Tab. 4.29 beziehen sich auf diese als lognormalverteilt angenommene Unsicherheitsverteilung.

Nun betrachten wir die subchronische Studie zum Beispielstoff TR-Nr.359: Zum Endpunkt „systemische Effekte“ werden die gleichen NOAEL- und LOAEL-Werte geliefert. Die aus dem subchronischen Versuch resultierenden Berechnungen werden in Tab. 4.30 und Abb. 4.9 dargestellt.

Tab. 4.30: Beispielstoff TR-Nr.359: Daten zur subchronischen Studie, Anzahl der Tiere pro Dosisgruppe 10, Endpunkt „systemische Effekte“.

Modellierte Unsicherheitsverteilung für approx. ED_{05}						
Dauer	NOAEL	LOAEL	Median	$E(X)^1$	5 %-Quantil	95 %-Quantil
subchronisch	100	200	152	284	24	954

¹Erwartungswert

Subchronisch

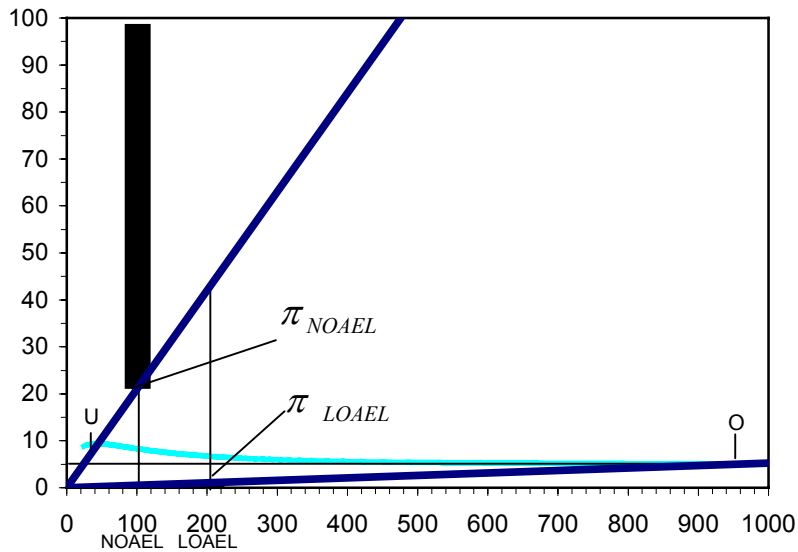


Abb. 4.9: Unsicherheitsbestimmung von NOAEL und LOAEL, Ableitung der Unsicherheitsverteilung der ED_{05} für den Beispielstoff TR-Nr. 359, subchronischer Versuch mit $U = 24$ und $O = 954$.

Wieder liegt zwischen den beiden eingezeichneten Extrapolationsgeraden der Bereich, in dem die wahre Dosis-Wirkungskurve angenommen wird.

Aus dem einfachen Modell kann an der Stelle des NOAEL eine Wirkung kleiner 21 %, an der Stelle des LOAEL mit mindestens einem beobachtetem Effekt größer 1 % abgeleitet werden. Auf Grund der höheren Anzahl von Versuchstieren sind diese Bereiche enger, aber auch etwas nach unten verschoben. Bei den gegebenen NOAEL- und LOAEL-Werten, die zum subakuten Experiment unverändert sind, ergibt sich ein Unsicherheitsbereich für die effektive Dosis BMD_{05} von 24 bis 954. Die Modellierung nimmt den unveränderten Abstand zwischen NOAEL und LOAEL als Hinweis für eine mögliche, flachere Dosis-Wirkungs-Beziehung. Dieser Effekt würde umgangen, wenn die geprüften Dosispunkte auf Grund der gesteigerten Genauigkeit des Experiments enger beisammen lägen, wie es z.B. für chronische Studien auch üblich ist. In diesem Sinn beinhaltet das vorliegende Experiment eine höhere Unsicherheit bei der Abschätzung der effektiven Dosis zum Niveau 5%, die aus der möglichen flacheren Dosis-Wirkungsbeziehung entstammt. Die obere Grenze ist ca. das 40-fache der unteren.

In Abb. 4.9 ist die Unsicherheitsverteilung der BMD_{05} eingezeichnet. Im Mittel wird die effektive Dosis auf 152 (Median) bzw. 284 (Erwartungswert) geschätzt.

Die Situation stellt sich im chronischen Experiment mit 50 Versuchstieren je Gruppe deutlich besser dar. Endpunkt ist wieder „systemische Effekte“

Tab. 4.31: Beispielstoff TR-Nr.359: Daten zur Chronischen Studie, Anzahl der Tiere pro Dosisgruppe 50, Endpunkt „systemische Effekte“.

Modellierte Unsicherheitsverteilung für approx. ED ₀₅						
Dauer	NOAEL	LOAEL	Median	E (X) ¹	5 %-Quantil	95 %-Quantil
chronisch	37,5	75	52	52,5	42	65

¹Erwartungswert

Chronisch

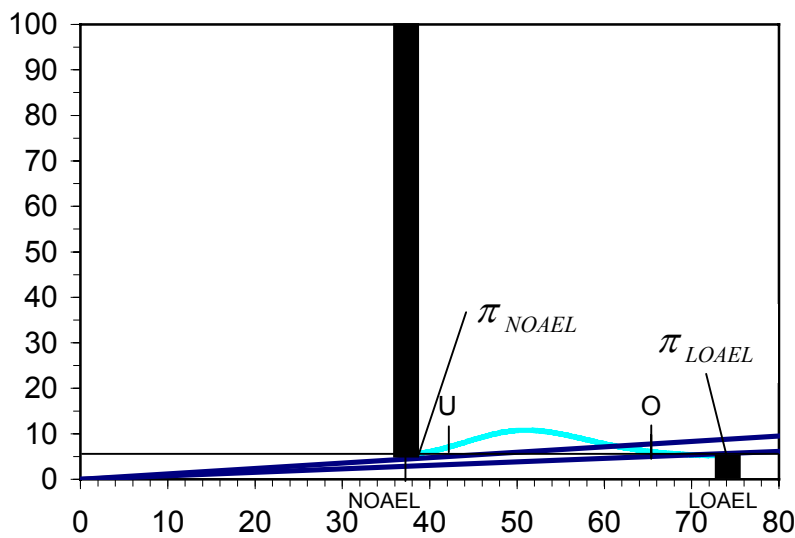


Abb. 4.10: Unsicherheitsbestimmung von NOAEL und LOAEL, Ableitung der Unsicherheitsverteilung der ED₀₅ für den Beispielstoff TR-Nr. 359, chronischer Versuch mit U = 42 und O = 65.

Ganz offensichtlich wirkt sich die höhere Tierzahl auf deutlich schmalere Bereiche der Effektwahrscheinlichkeiten von NOAEL und LOAEL aus. In der Modellierung wird –wie im subchronischen Experiment- davon ausgegangen, dass bei der NOAEL-Dosis keine und bei der LOAEL-Dosis mindestens 10 %, also 5 Tiere, reagiert haben. An der Stelle des NOAEL wird der Effekt kleiner 4,5 %, an der Stelle des LOAEL größer 5,8 % abgeschätzt. In der Folge liegen die beiden Schnittpunkte U und O der Extrapolationsgeraden mit der 5 %-Niveau-Linie viel enger beieinander: es resultiert eine schmale Unsicherheitsverteilung der BMD₀₅ von 42 bis 65 mit Median (und Mittelwert) bei 52 (52,5).

Damit lassen sich die Auswirkungen auf die jeweiligen Dosisquotienten erklären:

Tab. 4.32: Beispielstoff TR-Nr.359: Auswirkungen der Verhältnisse aus Tab. 4.29 bis 4.31 auf die Verteilung des Zeitextrapolationsfaktoren.

Extrapolations- ebene	NOAEL- Quotient	LOAEL- Quotient	Unsicherheitsverteilung für approx. ED ₀₅ -Quotienten			
			Median	E (X) ¹	5 %-Quantil	95 %-Quantil
subakut- chronisch	2,67	2,67	1,55	2,81	0,38	6,29
subakut- subchronisch	1	1	0,53	1,78	0,07	3,89
subchronisch- chronisch	2,67	2,67	2,93	5,51	0,69	12,4

¹Erwartungswert

Die Unsicherheitsbereiche umschließen stets die NOAEL- bzw. LOAEL-Quotienten, spiegeln aber die Unsicherheit der oberen Experimente wider. In der Extrapolation subakut-chronisch wird der Quotient im Vergleich zum NOAEL-Quotienten leicht nach unten korrigiert. Bei subchronisch-chronisch wirkt sich die Unsicherheit des subchronischen Experimentes besonders in Richtung hoher Quotienten aus. In beiden Fällen ist das Verhältnis von oberer zur unterer Grenze ca. 17:1. Bei der Extrapolation subakut-subchronisch treffen zwei unsichere Abschätzungen zusammen. Das Verhältnis von oberer zur unterer Grenze ist hier sogar 56:1. Ebenso verstärken sich Korrekturen der Verzerrung in Richtung kleiner Quotienten. Für die Mediane der Unsicherheitsverteilungen der Quotienten jeder Substanz gilt, dass sich der Median subakut-chronisch als Produkt subakut-subchronisch und subchronisch-chronisch ergibt.

Die Stärke der Unsicherheit zeigt sich jeweils im Unterschied von Median zu Mittelwert. Als konservativer Ansatz wird der Erwartungswert zur Beschreibung der Verteilung gewählt. Er ist stets größer als der Median und beinhaltet einen Teil der Variation.

Die beobachtete Veränderung der Ergebnisse zwischen den Methoden 2 und 3 ist damit der Unsicherheitsmodellierung geschuldet, die insbesondere die subakuten und subchronischen Studien mit einer großen Unsicherheit versieht. Wären alle Ergebnisse mit 50 Versuchstieren pro Dosisgruppe erzeugt, würden die Unterschiede zwischen den Bewertungsmethoden nahezu verschwinden.

• **Vergleich der Lognormalverteilung für die Extrapolationsebene Subakut-Subchronisch**

Tab. 4.33: Lognormalverteilungen für den Extrapolationsschritt: subakut-subchronisch, Vergleich zwischen den Methoden.

Bezeichnung	Methode 1	Methode 2	Methode 3 gew. E(X)
Parameter μ	0,82477	0,79760	1,37260
Parameter σ	0,79101	0,76520	0,76180
Mittelwert (arithm. Mittel)	3,119	2,975	5,274
Standardabweichung	2,909	2,655	4,678
Variationskoeffizient	0,933	0,892	0,887
Schiefe	3,608	3,387	3,359
Kurtosis	32,771	28,664	28,172
Minimum	0,000	0,000	0,000
1 %-Quantil	0,362	0,374	0,671
5 %-Quantil	0,621	0,631	1,127
10 %-Quantil	0,828	0,833	1,486
25 %-Quantil	1,338	1,325	2,360
50 %-Quantil (Median)	2,281	2,220	3,945
75 %-Quantil	3,889	3,720	6,596
90 %-Quantil	6,287	5,919	10,474
95 %-Quantil	8,380	7,817	13,814
99 %-Quantil	14,367	13,167	23,215

^bfett gedruckte Zahlen zeigen eine auffallende Änderungen zu Methode 2.

Die Anpassung der Lognormalverteilungen hat die Unterschiede in der Variation zwischen den Verteilungen 1 und 2 gemildert. Nicht jedoch die Unterschiede zu Methode 3. Auch an den Parametern der Lognormalverteilung ist zu erkennen, dass der Unterschied in der Lokalisation der Verteilung besteht. Der Streuungsparameter σ ist den Parametern der Verteilung 1 und 2 ähnlich.

• Vergleich der Lognormalverteilung für die Extrapolationsebene Subchronisch-Chronisch

Tab. 4.34: Lognormalverteilungen für den Extrapolationsschritt: subakut-subchronisch, Vergleich zwischen den Methoden.

Bezeichnung	Methode 1	Methode 2	Methode 3 gew. E(X)
Parameter μ	0,76130	0,72520	1,47900
Parameter σ	0,65926	0,57380	0,59810
Mittelwert (arithm. Mittel)	2,661	2,435	5,248
Standardabweichung	1,963	1,520	3,442
Variationskoeffizient	0,738	0,624	0,656
Schiefe	2,615	2,117	2,249
Kurtosis	17,211	11,898	13,167
Minimum	0,000	0,000	0,000
1 %-Quantil	0,462	0,544	1,092
5 %-Quantil	0,724	0,804	1,641
10 %-Quantil	0,920	0,990	2,039
25 %-Quantil	1,373	1,402	2,932
50 %-Quantil (Median)	2,141	2,065	4,389
75 %-Quantil	3,340	3,041	6,569
90 %-Quantil	4,984	4,308	9,445
95 %-Quantil	6,332	5,307	11,738
99 %-Quantil	9,924	7,846	17,644

^afett gedruckte Zahlen zeigen eine auffallende Änderungen zu Methode 2.

Verteilung 2 variiert weiterhin etwas weniger als Verteilung 1. Große Unterschiede ergeben sich wiederum beim Vergleich der Verteilung 3 mit den beiden ersten Verteilungen. Die Größenverschiebung zu höheren Werten um den Faktor 2 bleibt bestehen.

• **Vergleich der Lognormalverteilungen für die Extrapolationsebene Subakut-Chronisch**

Tab. 4.35: Lognormalverteilungen für den Extrapolationsschritt: subakut-chronisch, Vergleich zwischen den Methoden.

Bezeichnung	Methode 1	Methode 2	Methode 3 gew. E(X)
Parameter μ	1,42052	1,39790	1,42170
Parameter σ	0,69006	0,70990	0,70920
Mittelwert (arith. Mittel)	5,252	5,206	5,329
Standardabweichung	4,102	4,214	4,308
Variationskoeffizient	0,781	0,810	0,809
Schiefe	2,819	2,959	2,954
Kurtosis	19,839	21,797	21,724
Minimum	0,000	0,000	0,000
1 %-Quantil	0,831	0,776	0,796
5 %-Quantil	1,330	1,259	1,291
10 %-Quantil	1,710	1,629	1,670
25 %-Quantil	2,599	2,507	2,569
50 %-Quantil (Median)	4,139	4,047	4,144
75 %-Quantil	6,592	6,532	6,686
90 %-Quantil	10,023	10,051	10,284
95 %-Quantil	12,879	13,008	13,306
99 %-Quantil	20,611	21,102	21,575

• **Fazit:**

Für alle drei Extrapolationsebenen (subakut-subchronisch, subchronisch-chronisch sowie subakut-chronisch) ergeben sich im Rahmen der drei durchgeführten Methoden jeweils als beste anzupassende Verteilung die Lognormalverteilung.

Methode 3 berücksichtigt die meisten Informationen bezüglich der eingehenden Daten. Auch wenn die biologische Plausibilität zwischen den verschiedenen Zeitschritten direkt nicht zu erkennen ist (die Verteilung Subchronisch-Chronisch weist ähnlich hohe Extrapolationsfaktoren auf wie die Verteilung Subakut-Chronisch), so ist dies auf die erhöhte Unsicherheit von NOAEL und LOAEL-Werten bei geringen Tierzahlen zurückzuführen und nachzuvollziehen. In diesem Sinne – der Berücksichtigung und nicht der Negation der schlechten Eingangsdatenlage – sollen die Verteilungen, die mit Methode 3 angepasst wurden, in das Modell eingehen.

Es handelt sich demnach bei den Verteilungen des Zeitextrapolationsfaktoren, die in das Modell einfließen, um Lognormalverteilungen mit den Parametern:

Subchronisch-Chronisch: $\mu = 1,47900$ und $\sigma = 0,59810$

Subakut-Chronisch $\mu = 1,42170$ und $\sigma = 0,70920$.

In der Diskussion (Kapitel 7) wird eine weitere Methode, die Bootstrap-Methode- kurz vorgestellt und diskutiert, mit der Eingangsverteilungen für die Zeitextrapolation gebildet werden können, die weniger breit ausfallen. Im Verlauf des Teilprojektes F1826 wird zu diskutieren sein, welche der vorgestellten Methoden die Methode der Wahl darstellt.

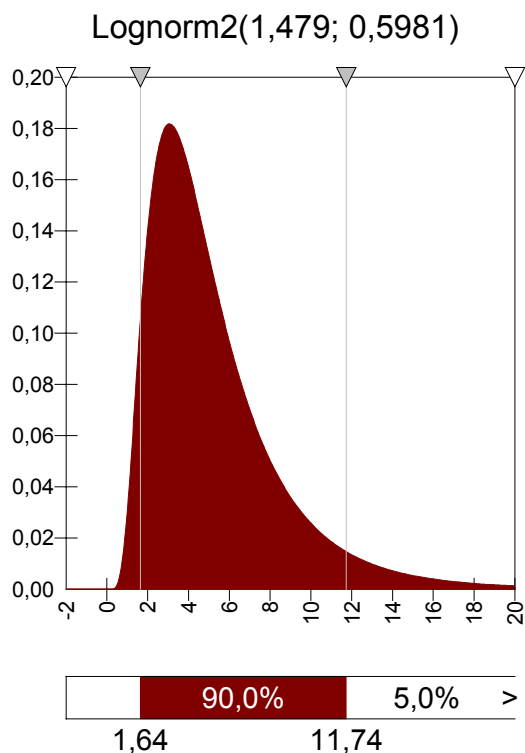


Abb. 4.11: Eingangsverteilung Zeitextrapolation Subchronisch-Chronisch.

Abb. 4.11 zeigt die Eingangsverteilung der Zeitextrapolation für den Schritt Subchronisch-Chronisch als rechtsschiefe Lognormalverteilung. Der Parameter $\mu = 1,479$ entspricht einem Median ($= e^\mu$) von 4,39; der Parameter $\sigma = 0,5981$ entspricht einem GSD von 1,82 (gemäß der Beziehung $GSD = e^\sigma$).

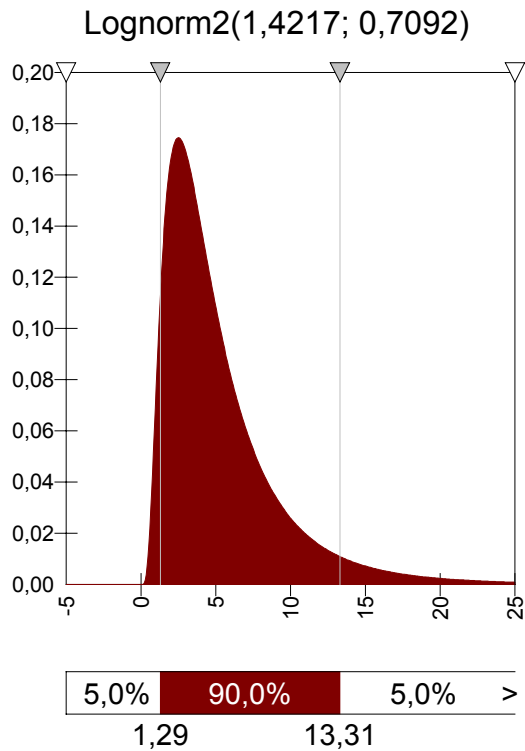


Abb. 4.12: Eingangsverteilung Zeitextrapolation Subakut-Chronisch.

Auch Abb. 4.12 zeigt die Eingangsverteilung der Zeitextrapolation für den Schritt Subakut-Chronisch als rechtsschiefe Lognormalverteilung. Der Parameter $\mu = 1,4217$ entspricht einem Median ($= e^\mu$) von 4,14; der Parameter $\sigma = 0,7092$ entspricht einem GSD von 2,03 (gemäß der Beziehung $GSD = e^\sigma$).

Damit weisen beide Verteilungen ähnliche Mediane auf, die Streuung ist jedoch im Extrapolationsschritt Subakut-Chronisch stärker.

Der Zusammenhang zwischen Lognormalverteilung und dahinterliegender Normalverteilung, bzw. zwischen den Kenngrößen der Lognormalverteilung (vor allem GM und GSD) und den Parametern der Normalverteilung (μ und σ) ist im Anhang A-2 nochmals genau dargestellt.

4.4 Intraspeziesextrapolation

Im Rahmen der Intraspeziesextrapolation wird von einer Population durchschnittlich empfindlicher Menschen auf die besonders empfindlichen Individuen geschlossen. Im Gegensatz zu den relativ homogenen Versuchstierstämmen im Labor besteht innerhalb menschlicher Populationen eine größere Variabilität hinsichtlich der Reaktion auf Schadstoffe. Ein Schutzwert für eine mittlere Empfindlichkeit kann demnach weit entfernt vom notwendigen Schutzwert für die sensibleren der Individuen liegen.

Hinter dem klassischen Ansatz der Extrapolation steht eine gedachte Parallelverschiebung der Dosis-Wirkungs-Kurve. Für jeden Extrapolationsschritt findet eine Verschiebung nach links statt. Nach Zeit- und Interspeziesextrapolation resultiert eine Aussage für die Population durchschnittlich empfindlicher Menschen. Durch die größere Variabilität der menschlichen Population ist jedoch anzunehmen, dass sich ein größerer Anteil empfindlicher Menschen findet, als dies bei den Tierversuchen der Fall ist. Um diese empfindlicheren Menschen adäquat zu berücksichtigen, wird die Intraspeziesextrapolation durchgeführt.

Ein klassischer Ansatz ist dabei die Verwendung eines weiteren Extrapolationsfaktors, dem Intraspeziesextrapolationsfaktoren. Dieser kann als weitere Parallelverschiebung der Dosis-Wirkungs-Kurve, bzw. eines herausgegriffenen Punktes (wie einer BMD_{05}) interpretiert werden. Als Ergebnis wird eine Aussage für die Population der besonders empfindlichen Individuen erhalten. Durch geeignete Methoden kann auch ausgesagt werden, welches Schutzniveau sich für die Allgemeinbevölkerung ergibt.

Evans et al. (2001) stellen einen neuen Ansatz dar. Es wird direkt an der stärkeren Variabilität der menschlichen Population angesetzt und die Steigung der nach Interspeziesextrapolation erhaltenen Kurve geändert. Daten zur Variabilität menschlicher Populationen wurden Hattis et al. (1999) entnommen. Evans et al. (2001) nehmen die ED_{50} der (nach Interspeziesextrapolation durch Scaling parallel verschobenen) Dosis-Wirkungskurve und ändern nun über den Umweg einer Probit-Auftragung die Steigung der Kurve. Die Probit-Steigung entspricht bei einer Lognormalverteilung der inversen Standardabweichung der zugrundeliegenden Normalverteilung. Als Maß der Variabilität kann die Standardabweichung aus Humandatensätzen übernommen werden und somit die Steigung der Kurve geändert werden. Die resultierende Kurve wird flacher, eine daraus abgeleitete BMD_p fällt niedriger aus, da die empfindlicheren Individuen mit berücksichtigt werden.

Der Nachteil dieser Methode ist die aufgrund der Probit-Transformation verloren gegangene, stoffspezifische Information der im Tierversuch erhaltenen Dosis-Wirkungs-Kurve.

Im vorliegenden Projekt soll die Information der Dosis-Wirkungs-Kurve erhalten bleiben und die Variabilität der menschlichen Population beachtet werden. Dazu wird auf die Datenbasis von Hattis et al. (1999) zurückgegriffen. Aus diesen Daten wird eine Verteilung des Intraspeziesextrapolationsfaktors über die betrachteten Substanzen hinweg gebildet. Zuvor muss festgelegt werden, wie viel Prozent der Bevölkerung geschützt werden sollen. Resultieren soll je eine Verteilung auf Basis von Dynamik/Kinetik-Daten sowie eine Verteilung auf Basis von Kinetik-Daten.

• Datengrundlage

Die Datengrundlage bildet eine umfangreiche Auswertung von Hattis et al. (1999). Hier wird substanzspezifisch für eine Vielzahl von Messgrößen (sowohl toxikokinetischer wie auch toxikodynamischer Art) die Reaktionsbreite in menschlichen Populationen betrachtet. Betrachtetes Merkmal ist dabei die Empfindlichkeit in der Population. Hattis et al. (1999) nehmen an, dass diese Empfindlichkeit zu den jeweilig untersuchten Stoffen lognormalverteilt ist. Durch logarithmische Transformation werden die substanzspezifischen Verteilungen in Normalverteilungen überführt, deren Mittelwert auf den Wert 0 transformiert wird. Hattis et al. benutzen den dekadischen Logarithmus auf der Basis 10.

Hattis et al. sind somit von folgender Beziehung ausgegangen:

$$\text{Geometrische Standardabweichung (GSD)} = 10^{\sigma}$$

$$\log_{10}\text{GSD} = \sigma$$

Dementsprechend lässt sich das bei Normalverteilungen bekannte 95 %-Quantil

$$\mu + 1,6449\sigma \quad (4/4)$$

der jeweiligen Eingangsverteilung bestimmen. Da der Parameter μ gleich 0 ist, kann der Wert des 95 %-Quantils als Faktor interpretiert werden, der die Abweichung von 95 % der Bevölkerung im Verhältnis zum Median abschätzt. Der Wert des 95 %-Quantils ist somit als Extrapolationsfaktor zu einer speziellen Substanz, basierend auf der Auswertung einer Studie aufzufassen. Über die Substanzen hinweg wurde abschließend für Toxikokinetik und -dynamikdaten getrennt je eine Verteilung der 90 %, 95 %- und 99 %-Quantile gebildet. Diese Verteilungen stellen die Verteilungen des Intraspeziesextrapolationsfaktoren dar.

Die Formel (4/4) ist dabei analog für das 90 %- bzw. 99 %-Quantil anzuwenden.

Da die Variabilität innerhalb der arbeitenden Bevölkerung betrachtet werden soll, wurden nur Datenquellen zur Variabilität in der Normalbevölkerung übernommen. Daten zu speziellen Populationen (Kinder, Alte, Kranke) wurden nicht in die Auswertung aufgenommen.

• Zielsetzung

Im vorliegenden Projekt soll auf Grundlage der Datenbasis von Hattis et al. (1999) je eine Verteilung für toxikokinetische sowie eine gemeinsame, für toxikokinetische und -dynamische Empfindlichkeitsunterschiede gebildet werden. Diese beiden Verteilungen sollen als Intraspeziesextrapolation in das Modell aufgenommen werden. Bei den toxikodynamischen Daten ist zu beachten, dass in viele der von Hattis et al. (1999) untersuchten Messgrößen auch toxikokinetische Einflüsse eingehen. So ist es zu vertreten, die Dynamikverteilung in all jenen Fällen ins Modell aufzunehmen, in denen toxikodynamische wie –kinetische substanzspezifische Daten fehlen. Es wurden Verteilungen auf Basis der 90 %-, 95 %- und 99 %-Quantile gebildet. Die Auswirkungen dieser Verteilungen auf die Zielverteilung wird anhand der Stoffbeispiele (hier exemplarisch TMP, siehe Kapitel 5) dargestellt.

4.4.1 Ergebnisse zur Verteilung des Kinetik-Intraspeziesextrapolationsfaktors

• Zwischenergebnis: empirische Verteilung des Kinetik-Intraspeziesextrapolationsfaktors

Aus den Daten von Hattis et al. (1999) wurden Kinetik-Datensätze zu den Messgrößen $T_{1/2}$, C_{max} , AUC sowie V_d übernommen und geprüft. Als großer Datensatz mit erheblicher toxikologischer Relevanz der Messgröße wird die Stichprobe zur AUC (area under curve) genutzt, um daraus entsprechend der oben dargestellten Vorgehensweise die Verteilung des Kinetik-Intraspeziesextrapolationsfaktors zu bilden. Der Datensatz ist im Anhang D (Tabelle D-1) aufgeführt. Je nach dem, wieviel Prozent der Exponierten geschützt werden sollen, kann auf ein bestimmtes Quantil extrapoliert werden. Im vorliegenden Projekt wird ausführlich die Extrapolation auf die 99 %-Quantile dargestellt. Berechnet wurde aber auch eine Extrapolation auf die 90 %-Quantile (was einem Schutzziel von 90 % der Exponierten gleichkommt) bzw. auf die 95 %-Quantile (hier werden die 5 % der empfindlichsten Exponierten nicht berücksichtigt.)

Die Verteilung der 99 %-Quantile ist somit die weitreichendste Extrapolation, die vergleichsweise die höchsten Extrapolationsfaktoren liefert. Nach der Darstellung der Verteilung der 99 %-Quantile findet ein Vergleich zu den Verteilungen der 95 %- und 90 %-Quantile statt.

Tab. 4.36: Kenngrößen der empirischen Verteilung des Kinetik-Intraspeziesextrapolationsfaktors auf Basis von 99 %-Quantilen.

Kenngröße	Wert
Stichprobengröße N	82
Arithmetisches Mittel	3,542
Standardabweichung	3,522
Spannweite	24,478
Interquartilspanne	1,669
Variationskoeffizient	0,994
Schiefte	4,225
Kurtosis	21,997
Minimum	1,349
25%-Quantil	1,872
50 %-Quantil (Median)	2,427
75 %-Quantil	3,540
90 %-Quantil	5,582
95 %-Quantil	8,800
99 %-Quantil	25,828
Maximum	25,828

Auch bei dieser Verteilung handelt es sich erneut um eine rechtsschiefe Verteilung, wie das Auseinanderweichen von Median und arithmetischem Mittelwert ($Me < \bar{x}$), sowie die positive Schiefe von 4,225 zeigen. 95 % der Werte liegen bis zum Wert von 8,8, das Maximum der Verteilung liegt jedoch bei 25,8. Die Interquartilspanne (Wertebereich zwischen dem 25 %- und 75 %-Quantil) beträgt 1,7; was wiederum darauf hinweist, dass der Hauptteil der Werte nahe beieinander liegt. Der Variationskoeffizient von 0,994 zeigt eine Streuung in der Größe des Mittelwertes.

An der empirischen Verteilung des Intraspeziesextrapolationsfaktors kann man erkennen, in wieviel Prozent der von Hattis einbezogenen Studien die betrachtete Empfindlichkeit einen bestimmten Faktor erreicht. Geht man auf das 90 %-Quantil, so sagt uns der Wert 5,582, dass in 90 % der von Hattis et al. einbezogenen Studien die AUC für die 1 % der empfindlichsten Studienteilnehmer maximal um den Faktor 5,582 erhöht liegt. Ein Median von 2,427 bedeutet, dass in der Hälfte der von Hattis einbezogenen Studien ein Empfindlichkeitsunterschied maximal um den Faktor 2,43 zwischen der mittleren Empfindlichkeit und dem 99 %-Quantil vorliegt.

• Anpassung einer theoretischen Verteilung

Es wird nun, analog zu den anderen Extrapolationsschritten, jene Verteilung gesucht, welche die empirischen Daten am Besten anpasst. Folgende Verteilungen werden geprüft:

- Exponentialverteilung
- Weibullverteilung
- Gammaverteilung
- Lognormalverteilung

Als Wertebereich der Verteilungen werden nur Zahlen größer 1 vorausgesetzt, da die 90%, 95% und 99%-Quantile nach ihrer Konstruktion stets größer 1 sind. Die Anpassung erfolgt mit den um -1 verschobenen Daten.

Die Tabelle 4.37 vergleicht Kenngrößen und Quantile der empirischen Verteilung mit den entsprechenden Größen der angepassten, theoretischen Verteilungen.

Tab. 4.37: Vergleich der Kenngrößen zwischen empirischer und den angepassten theoretischen Verteilungen für die Verteilung auf Basis der 99 %-Quantile.

Kenngröße	Empirische Verteilung (99 %)	Exponential- verteilung (+1)	Weibull- verteilung (+1)	Gamma- verteilung (+1)	Lognormal- verteilung (+1)
1. Parameter	---	2,541877	2,553482	2,060935	0,475598
2. Parameter	---	---	1,008685	1,233361	0,883049
Minimum	1,349	1,026	1,000	1,000	1,000
1 %	1,349	1,026	1,027	1,055	1,206
5 %	1,455	1,130	1,134	1,209	1,377
10 %	1,479	1,268	1,274	1,380	1,519
25 %	1,872	1,731	1,743	1,887	1,887
50 % Median	2,427	2,762	2,776	2,897	2,609
75 %	3,540	4,524	4,530	4,509	3,919
90 %	5,581	6,853	6,838	6,558	5,989
95 %	8,800	8,615	8,578	8,077	7,876
99 %	25,828	12,706	12,606	11,552	13,552
Maximum	25,828	---	---	---	---
Mittelwert(AM) ^a	3,542	3,542	3,544	3,542	3,376
Standardabw.	3,522	2,542	2,522	2,289	2,582

^a Arithmetischer Mittelwert

Im rein tabellarischen Vergleich zwischen der empirischen Verteilung des Kinetik-Intraspeziesextrapolationsfaktors mit den angepassten theoretischen Verteilungen zeigt sich bereits eine recht gute Anpassung der Lognormalverteilung. Der tabellarische Vergleich soll mit einem direkten grafischen Vergleich untermauert werden. In der Abb. 4-13 werden die P-P-Plots zwischen den angepassten und der empirischen Verteilung dargestellt.

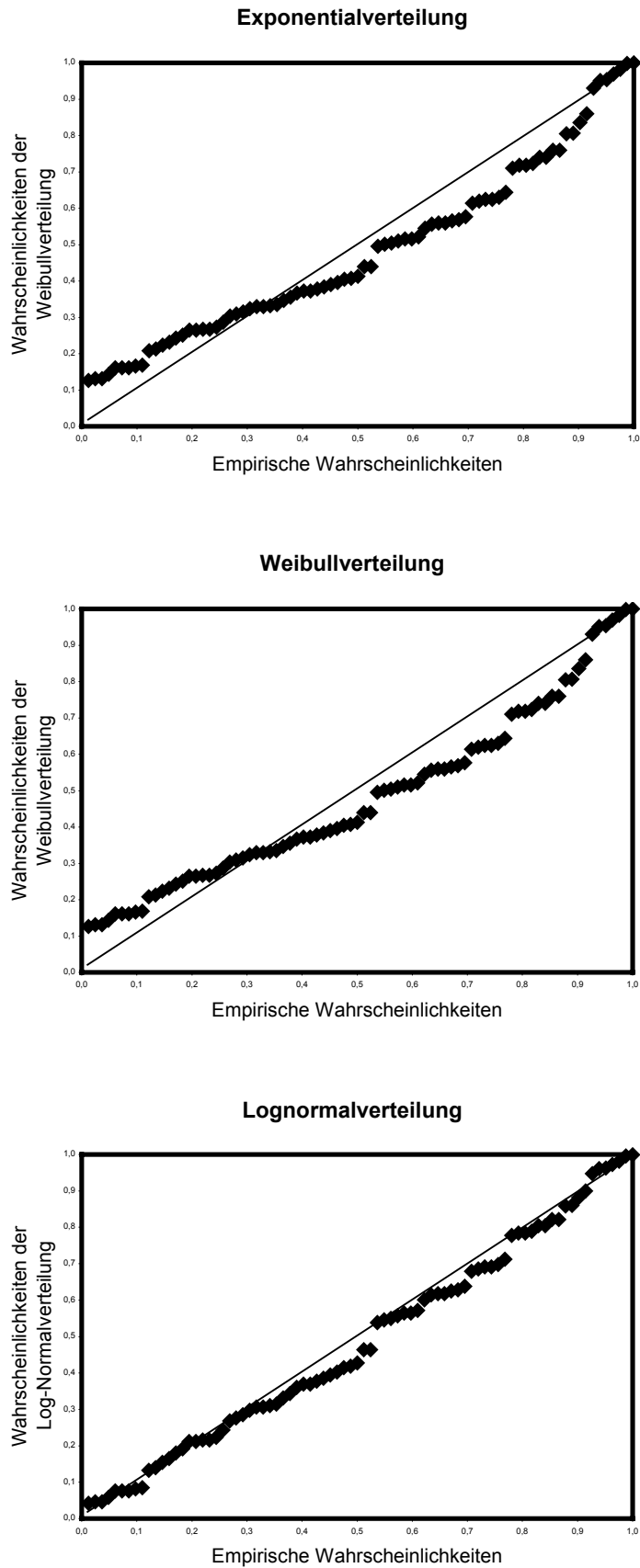


Abb. 4.13: P-P-Plots für die Verteilungsanpassung der a) Exponential- b) Weibull- und c) Lognormalverteilung an die empirische Verteilung.

Der P-P-Plot zeigt, dass die Daten mittels der Lognormalverteilung am Besten angepasst werden. Die Abstände zur Diagonalen sind bei der Lognormalverteilung bereits optisch sichtbar am geringsten. Ein Blick auf die Anpassungstests soll diesen Eindruck überprüfen.

Als Anpassungstests werden wiederum durchgeführt:

- Kolmogoroff-Smirnov
- Anderson-Darling
- Likelihood-Quotienten-Test
- Betrachtung der geschätzten Parameter der generalisierten Gamma-Verteilung.

Tab. 4.38: Ergebnisse der Anpassungstests für die Verteilungsanpassung ausgewählter theoretischer Verteilungen an die empirische Verteilung zur Intraspeziesextrapolation (Kinetik, Messgröße AUC) auf Basis der 99 %-Quantile.

Anpassungs- statistik	Exponential- verteilung		Weibull- verteilung		Gamma- verteilung		Lognormal- verteilung	
	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert
Kolmogoroff- Smirnov	0,129	0,025	0,126	---	0,137	0,001	0,0726	>0,150
Andersen- Darling	2,747	0,002	2,732	<0,010	2,628	<0,001	0,484	0,230
Likelihood- Quotienten- Test	32,967	0,000	32,953	0,0000	---	---	5,271	0,022

Tab. 4.39: Parameter der generalisierten Gamma-Verteilung mit den geschätzten 95 %-Konfidenzintervallen zur Intraspeziesextrapolation (Kinetik, Messgröße AUC) auf Basis der 99 %-Quantile.

	Wert	95 %-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
3. Parameter	0,2031	-0,0873	0,4935
Skalenparameter	0,7939	0,6600	0,9549
Formparameter	-0,6429	-1,2085	-0,0733
Skalenparameter- Formparameter	1,4368	0,92710	1,94650

Die Anpassungstests sprechen sich für die Lognormalverteilung aus, die Parameter der generalisierten Gammaverteilung weisen stark auf eine Lognormalverteilung hin (Formparameter umschließt nur sehr knapp nicht den Wert 0 und ist negativ).

• **Fazit**

Als Verteilung des Kinetik-Intraspeziesextrapolationsfaktors auf Basis der Extrapolation zum 99 %-Quantil resultiert eine Lognormalverteilung mit den Parametern $\mu = 0,475598$ sowie $\sigma = 0,883049$. Da selten Effektabschätzungen vorliegen, bei denen lediglich substanzspezifische Daten zur Toxikokinetik fehlen, ist damit zu rechnen, dass diese Verteilung selten angewandt wird.

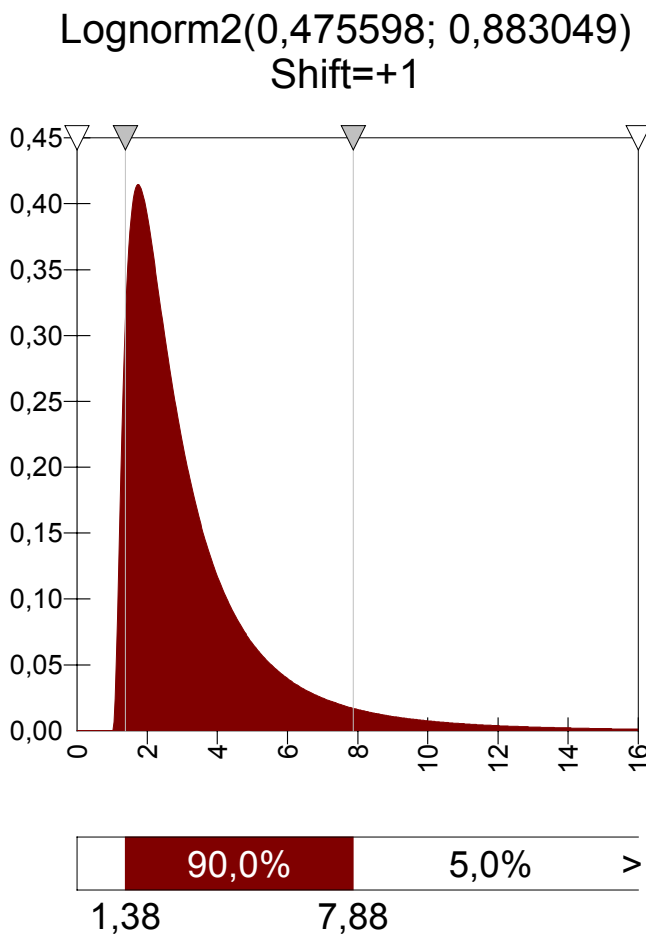


Abb. 4.14: Eingangsverteilung Kinetik-Intraspeziesextrapolation auf Basis der 99 %-Quantile.

• **Verteilungen auf Basis niedrigerer Quantile**

Bei der dargestellten Intraspeziesextrapolation wurde von einer mittleren Empfindlichkeit auf das 99 %-Quantil extrapoliert. Als Verteilung ergibt sich eine Verteilung über die 99 %-Quantile. Um die Auswirkungen dieser Setzung zu überprüfen wurde auch eine Verteilung über die 90 %- sowie die 95 %-Quantile gebildet. Wie auch auf der Ebene der 99 %-Quantile ergibt sich als beste Anpassung der Daten jeweils eine Lognormalverteilung.

Tab. 4.40 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tab. 4.40: Lognormalverteilungen des Intraspeziesextrapolationsfaktors (Kinetik, Messgröße AUC) je nach zugrunde gelegten Quantilen.

Verteilung auf Basis der	Kenngrößen der Lognormalverteilung				Parameter der Lognormalverteilung (nach Logarithmieren)	
	Erwartungswert	Median	95 %-Quantil	99 %-Quantil	μ	σ
99 %-Quantile	3,376	2,609	7,876	13,552	0,475598	0,883049
95 %-Quantile	2,276	1,949	4,364	6,683	-0,05192	0,769171
90 %-Quantile	1,869	1,674	3,178	4,540	-0,39414	0,7128

In der ersten Spalte der Tabelle 4.40 ist ausgewiesen, um welche Verteilung es sich handelt: auf welches Quantil hin extrapoliert wurde. Dabei bedeutet das 99 %-Quantil, dass lediglich die Empfindlichkeit von einem Prozent der Exponierten nicht berücksichtigt wird. In den Zeilen finden sich die Kenngrößen der resultierenden Verteilung wieder. Es wird deutlich, dass die weitestgehende Extrapolation auf das 99 %-Quantil selbstverständlich die höchsten Werte im Vergleich zum 90 %- bzw. 95 %-Quantil erzielt.

Der Unterschied zwischen der Verteilung auf Basis der 95 %-Quantile im Vergleich zur Verteilung der 99 %-Quantile fällt stärker aus, als zwischen 90 %-Quantilen und 95 %-Quantilen. Der Unterschied zwischen den Medianen fällt nicht sehr stark aus; der Vergleich der hohen Quantile zeigt jedoch größere Auswirkungen.

Nachfolgend werden die Verteilungen der 95 %- bzw. der 90 %-Quantile als Grafiken dargestellt.

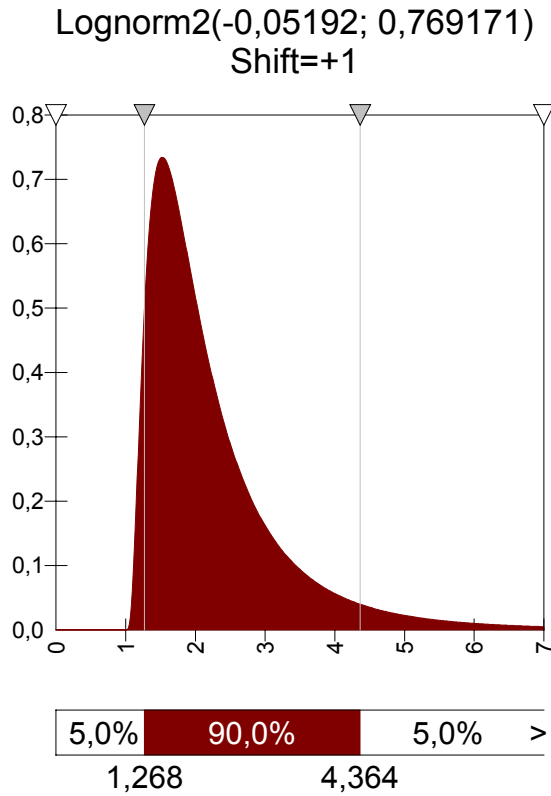


Abb. 4.15: Eingangsverteilung des Kinetik-Intraspeziesextrapolationsfaktoren auf Basis der 95 %-Quantile.

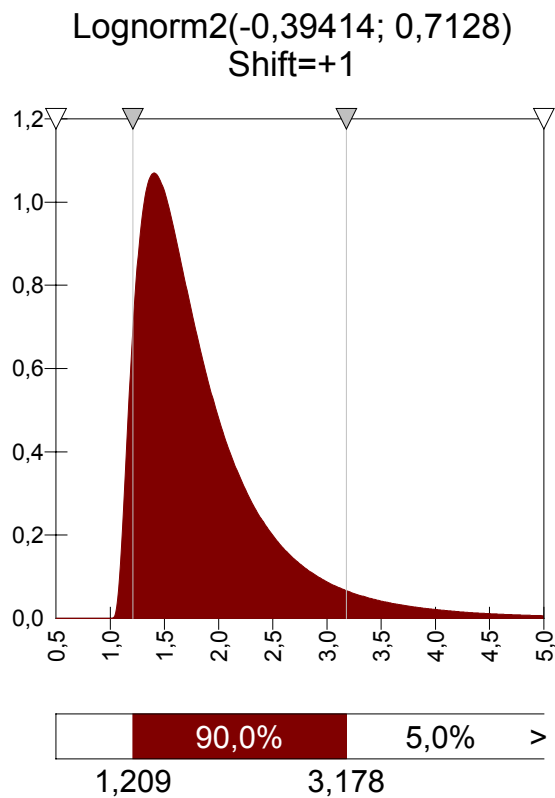


Abb. 4.16: Eingangsverteilung des Kinetik-Intraspeziesextrapolationsfaktoren auf Basis der 90 %-Quantile.

4.4.2 Ergebnisse zur Verteilung des Dynamik-Intraspeziesextrapolationsfaktors

• Zwischenergebnis: empirische Verteilung des Dynamik-Intraspeziesextrapolationsfaktors

Der von Hattis et al. (1999) übernommene Datensatz bezieht sich auf eine Vielzahl verschiedener toxikodynamischer Messgrößen. In einige dieser Messgrößen gehen auch toxikokinetische Einflüsse ein, so dass die „Verteilung des Dynamik-Intraspeziesextrapolationsfaktors“ bei fehlenden substanzspezifischen Daten hinsichtlich Toxikodynamik und –kinetik als gemeinsame Verteilung, die beides berücksichtigt, ins Modell aufgenommen werden kann. Der Datensatz mit den entsprechenden Messgrößen ist im Anhang D (Tabelle D-2) aufgeführt. Es liegen 89 substanzspezifische Verteilungen vor, aus denen jeweils das 99 %-Quantil genommen wurde, um daraus die Verteilung des Dynamik-Intraspeziesextrapolationsfaktors über die Substanzen hinweg zu bilden. Die Kenngrößen der empirischen Verteilung sind in Tab. 4.41 aufgeführt.

Tab. 4.41: Kenngrößen der empirischen Verteilung des Dynamik-Intraspeziesextrapolationsfaktors auf Basis von 99 %-Quantilen.

Kenngröße	Wert
Stichprobengröße N	89
Arithmetisches Mittel	64,006
Standardabweichung	193,676
Spannweite	1240,5
Interquartilspanne	28,007
Variationskoeffizient	3,026
Schiefe	5,291
Kurtosis	29,985
Minimum	1,293
1 %-Quantil	1,293
5 %-Quantil	1,933
10 %-Quantil	2,039
25 %-Quantil	3,147
50 %-Quantil (Median)	6,180
75 %-Quantil	32,154
90 %-Quantil	184,441
95 %-Quantil	259,862
99 %-Quantil	1241,752
Maximum	1241,752

Zuallererst fällt die extreme Breite der Verteilung und die ab dem 75 %-Quantil aufwärts stark ansteigenden Werte ins Auge. Wird demnach auf Basis der Hattis-Daten bis zum 99 %-Quantil extrapoliert, so dass die Empfindlichkeit von nur einem Prozent der Exponierten nicht berücksichtigt wird, so zeigen 25 % der von Hattis betrachteten Studien (≥ 75 %-Quantil) einen notwendigen Extrapolationsfaktor >32 . Eine einzelne Studie weist den Wert 1241,75 am 99 %-Quantil auf.

Somit resultiert mit 1240,5 eine extreme Spannweite, die sich auch in der Standardabweichung (193,676) niederschlägt. Auch ist die vorliegende Verteilung sehr stark rechts-schief, was sich am großen Abstand zwischen Median (6,180) und arithmetischem Mittel (64,006) ebenso zeigt, wie am Maß der Schiefe (5,291).

In der Beispielrechnung im Kapitel 5 wird vorgeführt, welchen Einfluss die Verteilung der 99 %-Quantile des Dynamik-Intraspeziesextrapolationsfaktoren aufweist im Vergleich zu den Verteilungen auf Basis der 95 %- oder 90 %-Quantile.

• **Anpassung einer theoretischen Verteilung**

Wieder werden, entsprechend der vorliegenden Daten folgende theoretische Verteilungen angepasst:

- Exponentialverteilung
- Weibullverteilung
- Gammaverteilung
- Lognormalverteilung

Die Tabelle 4.42 vergleicht Kenngrößen und Quantile der empirischen Verteilung mit den entsprechenden Größen der angepassten, theoretischen Verteilungen.

Tab. 4.42: Vergleich der Kenngrößen zwischen empirischer und den angepassten theoretischen Verteilungen.

Kenngröße	Empirische Verteilung (99 %)	Exponentialverteilung (+1)	Weibullverteilung (+1)	Gammaverteilung (+1)	Lognormalverteilung (+1)
1. Parameter	---	63,006	63,006	182,383	2,19259
2. Parameter	---		1	0,34546	1,86473
Minimum	1,293	1,000	1,000	1,000	1,000
1 %	1,293	1,633	1,633	1,0002	1,117
5 %	1,933	4,232	4,232	1,022	1,417
10 %	2,039	7,638	7,638	1,167	1,821
25 %	3,147	19,126	19,126	3,389	3,547
50 % Median	6,180	44,672	44,672	19,986	9,958
75 %	31,154	88,345	88,345	77,069	32,511
90 %	184,441	146,077	146,077	183,304	98,742
95 %	259,862	189,749	189,749	276,180	193,442
99 %	1241,752	291,153	291,153	513,533	686,808
Maximum	1241,752	---	---	---	---
Mittelwert (AM) ^a	64,006	64,006	64,006	64,006	51,968
Standardabw	193,676	63,006	63,006	107,197	285,463

Weibull- und Exponentialverteilung entsprechen sich im vorliegenden Fall. Im rein tabellarischen Vergleich schneidet die Anpassung einer Lognormalverteilung für die vorliegende empirische Verteilung am Besten ab. Die meisten Quantile werden von dieser Verteilung mit dem geringsten Abstand nachgebildet. Die Betrachtung der Q-Q-Plots und die Durchführung der Anpassungstests soll den ersten Eindruck überprüfen.

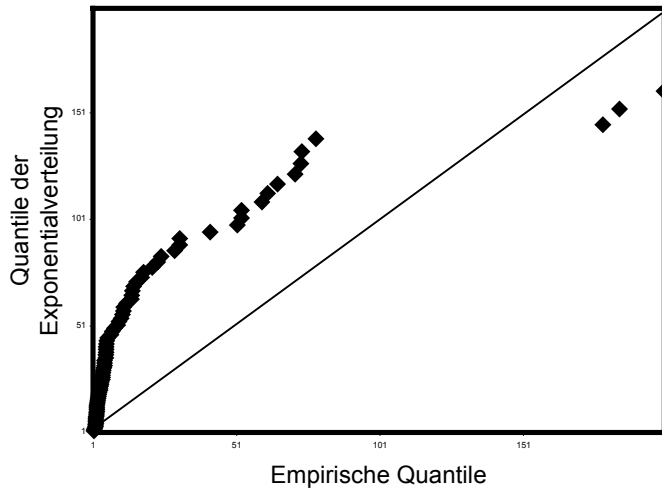
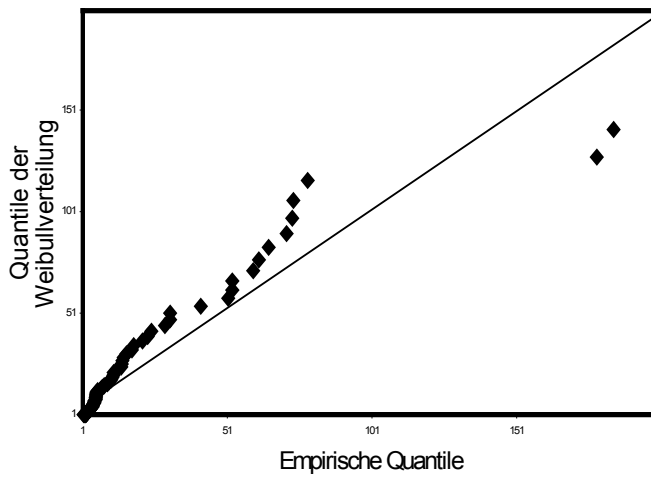
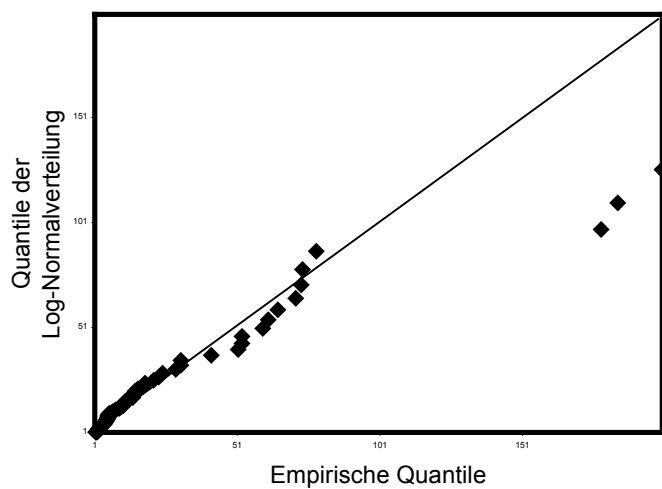
Exponentialverteilung**Weibullverteilung****Lognormalverteilung**

Abb. 4.17: Q-Q-Plots für die Verteilungsanpassung der a) Exponential-, b) Weibull- und c) Lognormalverteilung an die empirische Verteilung.

Die Lognormalverteilung passt die empirischen Werte am Besten an. Lediglich die besonders hohen Quantile werden von keiner der drei Verteilungen gut angepasst. Ein Blick auf die Anpassungstest soll die Entscheidung bringen.

Tab. 4.43: Ergebnisse der Anpassungstests für die Verteilungsanpassung ausgewählter theoretischer Verteilungen an die empirische Verteilung zur Intraspeziesextrapolation (Dynamik) auf Basis der 99 %-Quantile.

Anpassungs- statistik	Exponential- verteilung		Weibull- verteilung		Gamma- verteilung		Lognormal- verteilung	
	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert
Kolmogoroff- Smirnov	0,462	<0,001	0,462	<0,001	0,210	---	0,126	<0,010
Andersen- Darling	51,215	<0,001	51,215	<0,001	6,707	---	1,279	<0,005
Likelihood- Quotienten- Test	172,437	0,0000	---	---	---	---	9,703	0,002

Tab. 4.44: Parameter der generalisierten Gamma-Verteilung mit den geschätzten 95 %-Konfidenzintervallen zur Intraspeziesextrapolation (Dynamik) auf Basis der 99 %-Quantile.

	Wert	95 %-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
3. Parameter	1,3224	0,7157	1,9291
Skalenparameter	1,4961	1,1932	1,8760
Formparameter	-1,0062	-1,6578	-0,3546
Skalenparameter- Formparameter	2,5023	2,01797	2,98663

Die Anpassung der Lognormalverteilung ergibt die besten Werte, wenn auch keine signifikanten Werte vorliegen. Keine der betrachteten Verteilungen kann die extremen Werte vollständig nachbilden.

• **Fazit**

Als Verteilung des gemeinsamen Kinetik-/Dynamik-Intraspeziesextrapolationsfaktors auf Basis der 99 %-Quantile aus den Hattis-Studien ergibt sich eine Lognormalverteilung mit den Parametern $\mu = 2,19259$ sowie $\sigma = 1,86473$, welche nachfolgend grafisch dargestellt ist. Nochmals ist darauf hinzuweisen, dass diese Verteilung aufgrund der Datenbasis von Hattis et al. (1999) vorwiegend toxikodynamische Messgrößen berücksichtigt, die zum Teil jedoch auch von stattgefundenen toxikokinetischen Prozessen beeinflusst wurden. Dies führt dazu, dass diese Verteilung in der Mehrzahl der Anwendungen des Modells die Verteilung der Wahl sein wird, da sie Toxikokinetik und -dynamik berücksichtigt.

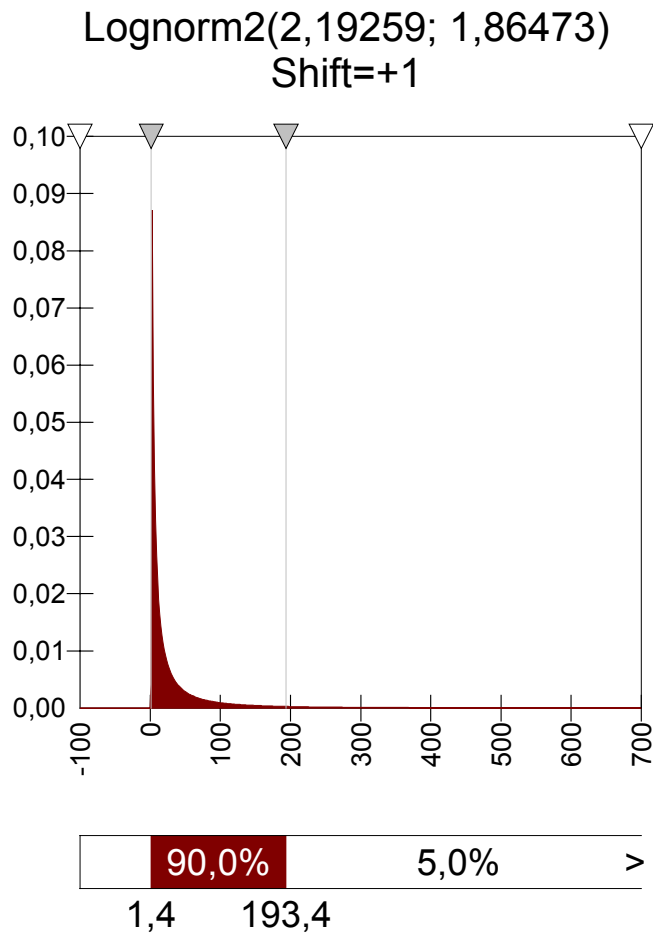


Abb. 4.18: Verteilung des Dynamik-Intraspeziesextrapolationsfaktoren auf Basis der 99 %-Quantile aus Hattis.

Nur sehr wenig Wahrscheinlichkeitsmasse befindet sich oberhalb eines möglichen Faktors 200. Das 99 %-Quantil der Verteilung liegt bei 686,8 liegt, in der vorliegenden @RISK-Grafik ist diese Wahrscheinlichkeitsmasse gar nicht mehr sichtbar, lediglich die Skala weist darauf hin, dass sich noch höhere Werte finden. Ebenso wird angezeigt, dass das 95 %-Quantil bei 193,4 liegt.

• **Verteilungen auf Basis niedrigerer Quantile**

Ebenso, wie unter Abschnitt 4.4.1 geschehen, wurden Verteilungen auch auf Basis der 95 %- sowie 90 %-Quantile gebildet. Wie zuvor bildet die Lognormalverteilung die empirischen Daten am besten nach. Tabelle 4.45 vergleicht die Kenngrößen und Parameter der Lognormalverteilungen.

Tab. 4.45: Verteilungen des Intraspeziesextrapolationsfaktors (Dynamik) je nach zugrunde gelegten Quantilen.

Verteilung auf Basis der	Kenngrößen der Lognormalverteilung				Parameter der Lognormalverteilung (nach Logarithmieren)	
	Erwartungswert	Median	95 %-Quantil	99 %-Quantil	μ	σ
99 %-Quantile	54,968	9,258	193,442	686,808	2,19259	1,86473
95 %-Quantile	12,233	4,822	43,778	117,370	1,34066	1,46845
90 %-Quantile	6,2001	3,311	19,775	45,724	0,83762	1,27363

Wieder wird in der ersten Spalte der Tabelle 4.45 ausgewiesen, um welche Verteilung es sich handelt (auf welche Empfindlichkeit hin extrapoliert wurde). Dabei bedeutet das 99 %-Quantil, dass die Empfindlichkeit von nur einem Prozent der Exponierten nicht berücksichtigt wird. In den Spalten finden sich die Kenngrößen der resultierenden Verteilung wieder.

An dieser Stelle zeigen sich gravierende Unterschiede, auf welches Quantil hin extrapoliert wird. Soll das Schutzziel das 99 %-Quantil umfassen, so ergibt die resultierende Verteilung sehr hohe Werte. Die Unterschiede zwischen den resultierenden Verteilungen machen sich am stärksten in den hohen Quantilen bemerkbar. Dabei ist der Sprung zwischen der Verteilung der 99 %-Quantile hin zu der Verteilung der 95 %-Quantile sehr viel stärker, als jener zwischen den Verteilungen der 95 %- und 90 %-Quantile.

Am Beispiel TMP wird vorgeführt, welche Auswirkungen die Wahl des Schutzniveaus in der Intraspeziesextrapolation mit sich bringt (Kapitel 5). Abschließend werden in den Abb. 4.19 und 4.20 die Verteilungen der 95 %- und 90 %-Quantile nochmals graphisch dargestellt.

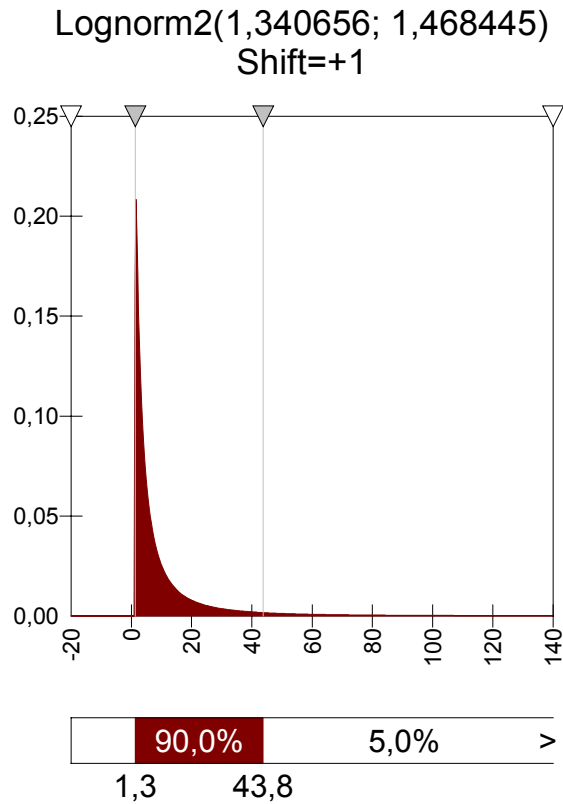


Abb. 4.19: Verteilung der Intraspeziesextrapolation (Kinetik/Dynamik) auf Basis der 95 %-Quantile.

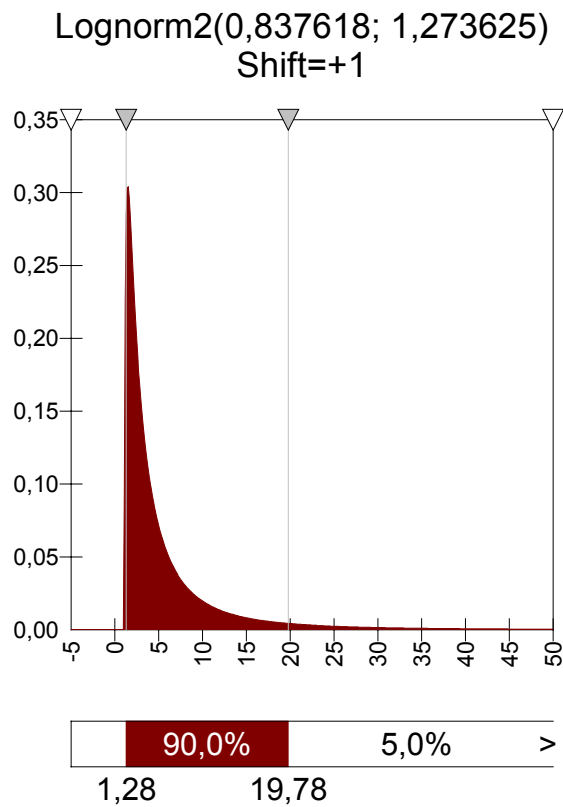


Abb. 4.20: Verteilung der Intraspeziesextrapolationsfaktoren (Kinetik/Dynamik) auf Basis der 90%-Quantile.

5 Beispielrechnungen

5.1 Modellanwendung am Beispiel Trimethylpenten (TMP)

Das von uns entwickelte und in den vorigen Kapiteln dargestellte Modell zur Berechnung der Verteilung einer kritischen Humandosis („critical exposure level“) soll im Folgenden auf den Beispielstoff Trimethylpenten (TMP) angewandt werden. Die Berechnung fand mit Hilfe des Computerprogramms @RISK statt. Die einzelnen Schritte hin zur Verteilung der Zielgröße werden kurz erläutert, um anschließend die Verteilung darzustellen und zu interpretieren.

• Das Modell

Als Modell liegt vor:

$$HD_p = \frac{BMD_p}{EF_Z \cdot EF_T \cdot EF_H} \quad (5/1, \text{ siehe } 1/1)$$

mit

HD_p ,	Humandosis, z.B. ADI, TDI, RfD zum Effektniveau p
BMD_p ,	Benchmarkdosis zum Effektniveau p .
EF_Z	Verteilung des Zeitextrapolationsfaktors
EF_T	Verteilung des Interspeziesextrapolationsfaktoren
EF_H	Verteilung des Intraspeziesextrapolationsfaktoren

Um die Formel zu füllen, benötigen wir:

Für den Zähler: Die Berechnung der BMD mit ihrer Fehlerverteilung.

Für den Nenner: die passenden, in den vorigen Kapiteln hergeleiteten Eingangsverteilungen.

• Zähler: BMD-Modellierung zum Beispielstoff TMP

Trimethylpenten (TMP) wurde als einer von 5 Beispielstoffen im korrespondierenden Teilprojekt F1825 von unserem Projektpartner FoBiG betrachtet. Dort wurde eine Modellierung der Dosis-Wirkungsbeziehungen mit dem Benchmark-Verfahren durchgeführt und die Daten wurden entsprechend aufbereitet, um sie für das vorliegende Modell nutzbar zu machen.

Die genaue Darstellung der Datengrundlage zu TMP findet sich im vorläufigen Endbericht F 1825. Als Ausgangspunkte der Modellierung lassen sich zusammenfassen:

- Die beiden in die Auswertung eingehenden Studien entstammen dem EU-Risk Assessment Report (RAR, EC, 2001). Es handelt sich um zwei subakute Studien an Ratten mit oraler Applikation.
- Es resultieren zwei Datensätze auf Basis der kontinuierlichen Messgröße „Lebergewichtserhöhung“ bei weiblichen Ratten. Als kritisches Effektniveau zur Berechnung der BMD wurde eine 5 %-ige Erhöhung des Lebergewichts gegenüber der Kontrolle festgelegt.

- Die beiden vergleichbaren Datensätze wurden von FoBiG (aufgrund der höheren Sicherheit größerer Stichproben) für die BMD-Modellierung zusammengefasst.
- Plausible Kurvenmodellierungen ergaben sich mit dem Power- und Polynom-Modell der Benchmarkdosis-Software BMDS. Beide Kurvenanpassungen führen zu ähnlichen Benchmarkdosen. Aufgrund der besseren Anpassung des Polynom-Modells wird die BMD-Modellierung dieses Verfahrens übernommen. (BMD: 494,0 mg/kg·d, BMDL: 166,7 mg/kg·d).
- Der deterministische Ansatz im RAR (EC, 2001) ergibt für beide Studien einen NOAEL von 300 mg/kg·d.
- Eine Beispielrechnung soll sowohl mit dem deterministisch bestimmten NOAEL-Wert, wie auch mit der BMD-Verteilung des Polynom-Modells durchgeführt werden.

Die Unsicherheitsverteilung der BMD ist asymptotisch lognormalverteilt. Um die Parameter der Lognormalverteilung zu berechnen, werden die beiden vorliegenden Werte BMD (als Median) sowie BMDL (als 5 %-Quantil) logarithmiert und mit den entsprechenden Werten einer Normalverteilung gleichgesetzt. In Tabelle 5-1 sind die resultierenden Parameter der Lognormalverteilung aufgeführt.

Tab. 5.1: Parameter der Fehlerverteilung der Benchmarkdosis zur BMD-Modellierung zweier kombinierter Datensätze bzgl. Lebergewichtsveränderung an weiblichen Ratten.

Parameter	Benchmarkdosis (5 % Leberge- wichtserhöhung)	BMDL	Parameter der Lognormalverteilung	
			μ	σ
Power-Modell ($p = 0,7442$)	512,4	169,9	6,2391	0,67122
Polynom- Modell ($p = 0,8867$)	494,0	166,7	6,2025	0,6604

- **Nenner: Zeitextrapolation**

Da es sich bei den Studien zu TMP um Subakut-Studien handelt, wird die unter Abschnitt 4.5.4 dargestellte und mit Methode 3 entwickelte Lognormalverteilung für die Extrapolationsebene subakut-chronisch mit den Parametern $\mu = 1,42170$ und $\sigma = 0,70920$ eingefügt.

• Nenner: Interspeziesextrapolation

Da bei den Studien zu TMP eine orale Applikation stattfand, müssen beide Stufen der Interspeziesextrapolation bedacht werden:

- a) Das Scaling nach Grundumsatz.
- b) Die Verwendung der Verteilung des Interspeziesextrapolationsfaktoren.

Versuchstierspezies sind Ratten und somit wird der auch im RAR (EU, 2001) verwandte Scalingfaktor von 4 zum Scaling nach Grundumsatz übernommen. Dieser Scalingfaktor muss zusätzlich zu den Verteilungen in den Nenner eingesetzt werden.

Als Verteilung des Interspeziesextrapolationsfaktoren wird die unter 4.4 dargestellte Lognormalverteilung mit den Parametern $\mu = -0,03415$ sowie $\sigma = 1,17458$ eingefügt.

• Nenner: Intraspeziesextrapolation

Es liegen keine substanzspezifischen Daten zur Kinetik oder Dynamik bzgl. TMP vor. Somit wird auf die unter 4.6.2 entwickelte Dynamik-Verteilung zurückgegriffen, die beide Teile beinhaltet. Beispielhaft wird als Schutzniveau der Intraspeziesextrapolation eine Extrapolation auf das 99 %-Quantil durchgeführt. Dies bedeutet, insgesamt sollen mit dieser Verteilung 99 % der Exponierten geschützt sein.

Es geht damit die Lognormalverteilung über die 99 %-Quantile mit den Parametern $\mu = 2,19259$ sowie $\sigma = 1,86473$ ein.

Im Abschnitt „Modifikationen der Berechnungen“, Tabelle 5.3 werden die Ergebnisse einer Intraspeziesextrapolation auf ein niedrigeres Quantil (95 %- oder 90 %) dargestellt und verglichen.

• Berechnung mit @RISK

@RISK ist ein Add-In zu Microsoft Excel, um Risikoanalysen und Simulationen zu ermöglichen. Rein optisch erweitert @RISK Excel um mehrere Symbolleisten, ein Modellfenster und ein Ergebnisfenster. Eine detaillierte Beschreibung des Programms und seiner Möglichkeiten findet im Teilprojekt F 1826 statt.

Die Tabellenoberfläche entspricht einer Excel-Tabelle. Zum Zwecke der Berechnung unseres Modells können nun in die Zellen der Tabelle statt einzelner Werte ganze Verteilungen eingegeben werden. Dies geschieht mit dem Icon „Define Distribution“. Es handelt sich bei allen vier eingehenden Verteilungen (BMD-, EF_Z , EF_T , EF_H) um Lognormalverteilungen. Als Verteilung in @RISK wird jeweils die Funktion LOGNORM2 gewählt. In diese Verteilung werden die Parameter der transformierten Normalverteilung eingegeben, zu sehen ist jedoch die rechtsschiefe Lognormalverteilung. In den Zellen des Tabellenblattes erscheint das arithmetische Mittel der Verteilung. Die Berechnungsformel des Modells wird in einer weiteren Zelle der Tabelle beschrieben und als Output deklariert. Nun kann man sich in einem separaten Fenster alle Inputs und Outputs mitsamt den Parametern der Verteilungen anzeigen lassen (siehe Abb. 5.1).

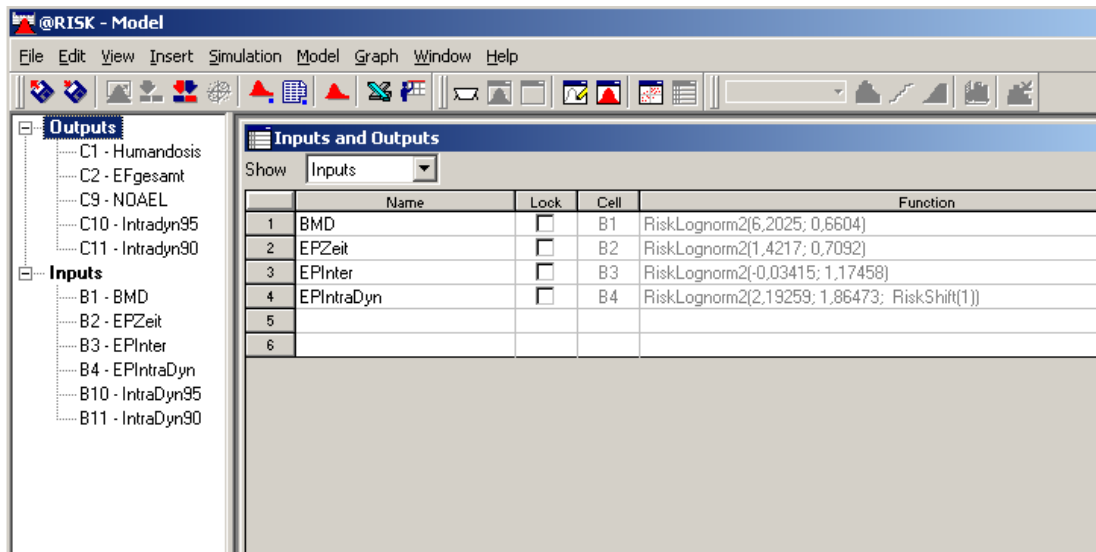


Abb. 5.1: Modellfenster des Computerprogramms @RISK mit Darstellung aller in das Modell eingehenden Input- und Output-Verteilungen.

In Abb. 5.1 werden die in das Modell eingehenden Verteilungen mitsamt ihren Parametern dargestellt. Der Scalingfaktor, der nicht mit einer Verteilung, sondern als Punktwert in das Modell eingeht, wird nicht aufgeführt.

Im nächsten Schritt werden die Rahmenbedingungen der Simulation eingestellt (Icon: Simulation Settings). Bei einer Simulation zieht das Programm aus den Eingangsverteilungen entsprechend der eingestellten Iterationen (Wiederholungen) Werte, setzt diese in das Modell ein und gibt als Resultat eine Verteilung über die berechneten Werte aus. Nach jeweils weiteren 100 bzw. 1000 Iterationen vergleicht das Programm, ob durch die zusätzliche Ziehung ein weiterer Einfluss auf die Zielverteilung entsteht.

In der vorliegenden Simulation wurde ein automatisches Ende der Iterationen festgelegt, wenn der Einfluss zusätzlicher Ziehungen weniger als 0,1 % Veränderung in der resultierenden Verteilung ausmacht. Als Sampling-Methode wurde Latin Hypercube gewählt. Dieses Verfahren ist eine Sonderform einer Monte-Carlo-Simulation. Die Eingangsverteilungen werden in ihre Perzentile aufgeteilt und die Ziehungen erfolgen gleichmäßig über die Perzentile hinweg. Somit werden systematischer als bei einer klassischen, zufälligen Monte-Carlo-Ziehung auch seltene Werte aus den Randbereichen der Verteilung aufgenommen.

Nach Festlegung der Randbedingungen wird die Simulation gestartet.

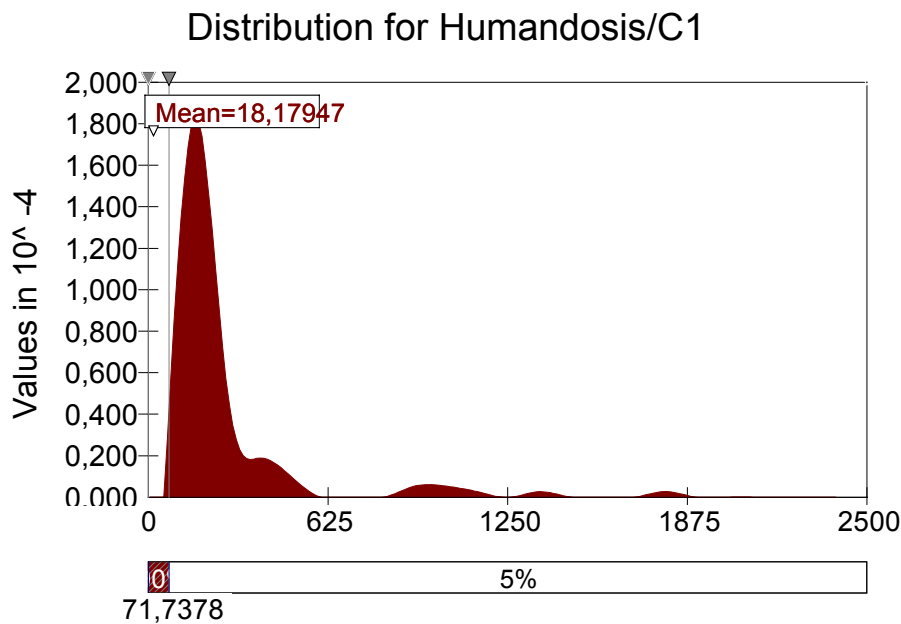


Abb. 5.2: Resultierende Verteilung der gesuchten Humandosis.

@RISK bietet zu jeder stattgefundenen Simulation ein umfangreiches Ergebnisfenster. Hier werden diverse graphische Darstellungen der resultierenden Verteilung angeboten (Histogramm, „Fitted Distribution“, Ansicht als kumulative Verteilungsfunktion, Tornado-Diagramme). Abb. 5-2 stellt die Outputverteilung der Humandosis als „Fitted Distribution“ dar: eine geglättete empirische Verteilung.

Im Ergebnisfenster finden sich darüber hinaus eine Zusammenfassung der statistischen Kenngrößen der Verteilung, eine detaillierte Ausführung der statistischen Größen, eine Verknüpfung zu einem Sensitivitätsfenster und einem Szenariofenster. Eine weitere Besprechung der Aussagen der Sensitivitäts- und Szenarioanalyse mit @RISK wird im Teilprojekt F 1826 stattfinden.

Tabelle 5-2 zeigt die Zusammenfassung der Simulation sowie die Zusammenfassung der statistischen Kenngrößen der resultierenden Verteilung.

Tab. 5.2: Kenngrößen der resultierenden Verteilung der gesuchten Humandosis zum 5 %-Niveau inklusive Angaben zum durchgeführten Simulationslauf.

Summary Information			
Workbook Name	TMP.xls		
Number of Simulations	1		
Number of Iterations	3400		
Number of Inputs	4		
Number of Outputs	2		
Sampling Type	Latin Hypercube		
Simulation Start Time	22.01.2003 17:13		
Simulation Stop Time	22.01.2003 17:14		
Simulation Duration	00:00:13		
Summary Statistics			
Statistic	Value	Quantile	Value
Minimum	0,000063	5%	0,062
Maximum	2398,56	10%	0,154
Mean	18,18	20%	0,426
Std Dev	78,71	25%	0,639
Variance	6194,78	30%	0,911
Schiefe	16,95	40%	1,672
Kurtosis	395,38	50%	2,908
Median	2,91	60%	5,035
Left X	0,0622	70%	8,463
Left P	5%	75%	11,402
Right X	71,738	80%	15,716
Right P	95%	90%	35,723
Diff X	71,676	95%	71,738
Diff P	90%	99%	231,708
#Errors	0		

Im oberen Teil werden die Iterationen ausgewiesen (3400), die Anzahl der Eingangsverteilungen lag bei 4, Ausgangsverteilungen wurden zwei berechnet: zum einen das Gesamtmodell (hier präsentiert), zum Zweiten die Gesamtverteilung des Nenners (Gesamtextrapulationsfaktor), die im nächsten Abschnitt dargestellt wird.

Bei der Verteilung handelt es sich wiederum um eine rechtsschiefe Verteilung. Bei näherer Betrachtung der Quantile zeigt sich jedoch, dass sich (entgegen des optischen Eindrucks der Abb. 5.2 nur sehr wenig Wahrscheinlichkeitsmasse in den hohen Werten befindet. Das uns interessierende 5 %-Quantil weist den Wert 0,062 mg/kg·d aus, der Median liegt bei 2,91 mg/kg·d, der arithmetische Mittelwert bei 18,18 mg/kg·d, das 95 %-Quantil bei 71,74 mg/kg·d, das Maximum liegt bei 2398,6 mg/kg·d. Das Maximum ist jedoch keine sinnvolle Kenngröße der Verteilung, da es sich bei allen Eingangsverteilungen um nach oben unbeschränkte Verteilungen handelt. Dies kann bei entsprechend hohen Iterationen in einer Simulation zu beliebig hohen Werten führen. So ist es sinnvoll, 95 %- und 99 %-Quantil zu betrachten. Letzteres liegt bei 231,71 mg/kg·d.

Was sagt uns nun dieses Ergebnis?

Verschiedene Festlegungen bzgl. des Schutzniveaus der Zielgröße gehen in das Modell ein. Zum Einen wird mit der Festlegung der Effektgröße der Benchmarkdosis die Zielgröße der Aussage bestimmt. Im vorliegenden Fall wurde als kritische Effektgröße eine 5 %-ige Erhöhung des Lebergewichts gegenüber der Kontrolle definiert.

Innerhalb der Intraspeziesextrapolation wurde auf ein bestimmtes Quantil der Exponierten hin extrapoliert. In die vorliegende Beispielrechnung wurde die Verteilung der 99 %-Quantile eingefügt. Diese besagt, dass eine Aussage getroffen werden soll, die 99 % der Exponierten schützt.

Schließlich sind alle Verteilungen des Nenners Verteilungen über die geprüften Substanzen hinweg. Je nachdem, welches Quantil der resultierenden Verteilung gewählt wird, kann festgelegt werden, für wie „aggressiv“ der untersuchte Beispielstoff eingestuft wird. Das 5 %-Quantil der resultierenden Verteilung (hier: 0,062 mg/kg·d) besagt, dass 95 % der in die Verteilungen einbezogenen Chemikalien zu höheren Humandosen geführt hätten, basierend auf kleineren Extrapolationsfaktoren.

Da eine Studie mit oraler Applikation vorliegt, muss die Dosis auf die inhalative Exposition am Arbeitsplatz umgerechnet werden. Unter der Annahme von 70 kg Körpergewicht und einem Atemvolumen von 10 m³/d resultiert für das 5 %-Quantil eine Dosis von 0,434 mg/m³. Für den Median der Verteilung resultiert eine Dosis von 20,36 mg/m³.

• **Fazit:**

Würde man sich auf das 5 %-Quantil der resultierenden Verteilung festlegen, so hieße dies:

Aus statistischer Sicht ist damit zu rechnen, dass es bei einer chronischen inhalativen Exposition mit 0,434 mg/m³ bei unter einem Prozent der empfindlichsten Individuen der Gesamt-Exponierten zu einer Lebergewichtserhöhung $\geq 5\%$ im Vergleich zur Gruppe der Nicht-Exponierten kommen kann. Dies vor dem Hintergrund der Annahme, dass Trimethylpenten einen Gesamtextrapolationsfaktor benötigt, der bei 95 % der Substanzen ausgereicht hat, um auf das festgelegte Effektniveau (der BMD) zu gelangen. Die restlichen 5 % der in die Eingangsverteilungen aufgenommenen Substanzen würden noch höhere Gesamtextrapolationsfaktoren benötigen, um zu dem gewählten Niveau zu gelangen.

In der Berechnung des RAR (EC, 2001) wurde von einem NOAEL von 300 mg/kg·d und einem „Minimal MOS“ von 48 ausgegangen. Dabei wird ein „critical exposure level“ von 44 mg/m³ berechnet. Der entsprechende Wert läge bei dem probabilistischen Modell auf dem 65 %-Quantil der resultierenden Verteilung: 6,37 mg/kg·d, umgerechnet in inhalative Exposition: 44,6 mg/m³. Dieser Wert kommt zustande, wenn davon ausgegangen wird, dass TMP so wirksam ist, dass 65 % der betrachteten Substanzen höhere Extrapolationsfaktoren benötigen, um zum gewählten Niveau (Lebergewichtserhöhung $\geq 5\%$) zu gelangen, 35 % niedrigere.

• Modifikationen der Berechnung

Es lassen sich mögliche Modifikationen der Berechnung des Modells denken:

- Übernahme des NOAEL von 300 mg/kg·d aus den beiden Studien von Huntington Life Sciences (1997 a,b) als Punktschätzer in den Zähler.
- Einsatz von Verteilungen auf Basis des 95 %- bzw. des 90 %-Quantils in der Intraspeziesextrapolation.

Diese Modifikationen wurden ebenfalls per @RISK berechnet. Die Ergebnisse werden in Tabelle 5.3 dargestellt.

Tab. 5.3: Kenngrößen der Verteilung der Humandosis je nach eingesetzten Eingangsverteilungen.

Kenngröße	Verteilung 1	Verteilung 2	Verteilung 3	Verteilung 4
	Wie oben, Zähler BMD, Intra 99 %	Zähler NOAEL, Intra 99 %	Zähler BMD, Intra 95 %	Zähler BMD, Intra 90 %
Minimum	0,00064	0,00071	0,00045	0,0177
95 %-Quantil	71,738	34,396	110,408	129,608
Mean	18,180	8,668	27,656	34,262
Median	2,908	1,842	5,643	8,184
Standardabweichung	78,707	31,165	97,359	112,364
Schiefe	16,948	17,324	12,397	12,489
5 %-Quantil	0,062(0,435) ¹	0,049 (0,344) ¹	0,233 (1,631) ¹	0,455(3,185) ¹
Auf welchem Quantil läge der critical exposure level des RAR (44 mg/m ³)	65 %-Quantil	74 %-Quantil	52 %-Quantil	44 %-Quantil

¹umgerechnet in inhalative Konzentration (mg/m³)

Wie sich zeigt, resultiert aus der Abschätzung auf Basis des NOAEL die konservativste Verteilung. Dies ist selbstverständlich, da bereits die BMD mit 494 mg/kg·d deutlich über dem NOAEL-Wert von 300 mg/kg·d liegt. Das 5 %-Quantil ergibt umgerechnet in die inhalative Konzentration 0,344 mg/m³ als critical exposure level. Der im RAR berechnete Wert von 44 mg/m³ ließe sich erzielen, wenn man auf das 74 %-Quantil der resultierenden Verteilung ginge. Es würde damit kalkuliert, dass ungefähr Dreiviertel der Substanzen höhere Extrapolationsfaktoren benötigen, um zum angestrebten Niveau zu gelangen.

Weiterhin wurde der Einfluss der Empfindlichkeit, auf deren Berechnung die Verteilung des Intraspeziesextrapolationsfaktoren beruht, betrachtet. In der zuvor dargestellten Beispielrechnung wurde die Verteilung der 99 %-Quantile eingesetzt. Es wird damit kalkuliert, dass ein Effekt größer oder gleich der in der BMD festgelegten Effektgröße für ein Prozent der Exponierten auftritt. Wird die Verteilung des 95 %-Quantils berechnet, verbleiben 5 % ungeschützt, bei einem EF_H auf Basis des 90 %-Quantils folglich 10 %, für die ein Effekt erwartet wird.

Wie sich in Tab. 5.3 zeigt, liegt ein größerer Sprung zwischen den Verteilungen auf Basis des 99 % gegenüber dem 95 %-Quantil vor. Der Sprung zwischen 95 %- und 90 %-Quantil fällt geringer aus. Wird toleriert, dass 5 % der Exponierten im Rahmen der Intraspeziesextrapolation unberücksichtigt bleiben, erhält man für das

5 %-Quantil der resultierenden Verteilung den Wert 1,6 mg/m³; der Wert aus dem RAR (EC, 2001) läge auf dem 52 %-Quantil (also nahe dem Median).

5.2 Berechnung des Gesamtextrapolationsfaktoren

Um unabhängig von einem Beispielstoff eine Aussage treffen zu können, in welcher Größenordnung sich die Gesamtextrapolation bewegt, findet eine separate Betrachtung des Nenners als Berechnung des Gesamtextrapolationsfaktoren statt.

Die in diese Berechnung eingehenden Verteilungen entsprechen dem Modell (5/1) und sind in Tabelle 5.4 dargestellt.

Tab. 5.4: Eingangsverteilungen zur Berechnung des Gesamtextrapolationsfaktoren.

Extrapolationsebene	Verteilungsfamilie	Erwartungswert μ der Normalverteilung	Streuung σ der Normalverteilung
Zeitextrapolation (Methode 3)	Lognormal	1,42170	0,70920
Interspezies: Scaling nach Grundumsatz Faktor 4	---	----	----
Interspeziesextrapolation	Lognormal	-0,03415	1,17458
Intraspeziesextrapolation (Dynamik, 99 %-Quantil)	Lognormal (Shift +1)	2,19259	1,86473

Durch Multiplikation dieser Verteilungen und des Faktors 4 für das Scaling nach Grundumsatz ergibt sich die Verteilung des Gesamtextrapolationsfaktoren (siehe Tabelle 5.5).

Tab. 5.5: Kenngrößen des Gesamtextrapolationsfaktoren auf Basis einer Extrapolation auf das 99 %-Quantil innerhalb der Intraspeziesextrapolation.

Summary Statistics			
Kenngröße	Wert	Quantil	Wert
Minimum	0,2799	5%	8,713
Maximum	423051,2	10%	16,213
Mean	2139,96	25%	45,276
Std Dev	14313,24	40%	101,731
Variance	204868814,5	50%	162,607
Schiefe	18,908	60%	276,090
Kurtosis	451,264	75%	704,303
Median	162,607	90%	2831,490
#Errors	0	95%	6080,542
		99%	36182,16

Es ergibt sich eine breite Verteilung mit sehr hoher Varianz, jedoch mit wenig Wahrscheinlichkeitsmasse in den hohen Werten. Dies ist in erster Linie durch die nach oben unbegrenzten Eingangsverteilungen der Berechnung bedingt, die alle in die selbe Richtung wirken. Im Abschlussbericht F1825 wurde von unserem Projektpartner FoBiG ein „minimal MOS“ von 48 aus dem RAR übernommen. Der Faktor 48 entspräche ungefähr dem 26 %-Quantil der Verteilung des Gesamtextrapolationsfaktoren (genau: 49,01) unter vergleichbaren Bedingungen (inkl. Scaling nach Grundumsatz). Dies bedeutet, dass in 74 % der betrachteten Substanzen ein höherer Gesamtextrapolationsfaktor benötigt würde, um auf das gleiche Schutzniveau zu gelangen.

Da die Extrapolation auf das 99 %-Quantil innerhalb der Intraspeziesextrapolation sehr hohe Gesamtwerte hervorbringt, sollen im Vergleich noch die Ergebnisse des Gesamtextrapolationsfaktoren, jedoch mit der Verteilung der 95 %-Quantile innerhalb der Intraspeziesextrapolation, dargestellt werden.

Tab. 5.6: Eingangsverteilungen zur Berechnung des Gesamtextrapolationsfaktoren, inkl. Intraspeziesextrapolation auf das 95 %-Quantil.

Extrapolationsebene	Verteilungsfamilie	Erwartungswert μ der Normalverteilung	Streuung σ der Normalverteilung
Zeitextrapolation (Methode 3)	Lognormal	1,42170	0,70920
Interspezies: Scaling nach Grundumsatz Faktor 4	---	----	----
Interspeziesextrapolation	Lognormal	-0,03415	1,17458
Intraspeziesextrapolation (Dynamik, 95 %-Quantil)	Lognormal (Shift +1)	1,34066	1,46845

Tab. 5.7: Kenngrößen des Gesamtextrapolationsfaktoren auf Basis einer Extrapolation auf das 95 %-Quantil innerhalb der Intraspeziesextrapolation.

Summary Statistics			
Kenngröße	Wert	Quantil	Wert
Minimum	0,41999	5%	5,370
Maximum	45741,46	10%	10,514
Mean	474,482	25%	27,761
Std Dev	1983,06	40%	54,564
Variance	3932532,4	50%	84,304
Schiefe	12,688	60%	135,077
Kurtosis	213,372	75%	275,620
Median	84,304	90%	842,868
#Errors	0	95%	1754,844
		99%	6451,487

Diese Verteilung des Gesamtextrapulationsfaktoren unter Berücksichtigung einer Extrapolation auf das 95 %-Quantil innerhalb der Intraspeziesextrapolation fällt deutlich niedriger aus, als dies der Fall ist, wenn auf das 99 %-Quantil hin extrapoliert wird. Der im RAR berechnete „minimal MOS“ von 48 entspräche ungefähr dem 37 %-Quantil der Verteilung des Gesamtextrapulationsfaktoren. Hier hätten 63 % der betrachteten Substanzen einen höheren Gesamtextrapulationsfaktoren benötigt, um auf das gewünschte Schutzniveau zu gelangen.

Es lassen sich weitere Modifikationen des Gesamtextrapulationsfaktoren denken: Anwendung der EFz subchronisch-chronisch, Anwendung der verschiedenen Verteilungen der Intraspeziesextrapolation auf Basis der 99 %-, 95 %- oder 90 %-Quantile, Berechnung für inhalative Studien ohne vorhergehendes Scaling nach Grundumsatz. Eine überzeugende Darstellung dieser Modifikationen findet sinnvollerweise an konkreten Stoffbeispielen statt und wird im Projekt F 1826 ausgeführt.

6 Unsicherheitsanalyse

In die bisherige Modellierung sind Daten und Annahmen eingeflossen, die neben Variation weitere Unsicherheit beinhalten. Probabilistische Modelle versuchen diese Unsicherheit ebenfalls zu modellieren und in die Berechnungen aufzunehmen.

Eine Unterscheidung verschiedener Arten von Unsicherheit findet sich in Kapitel 2. Im folgenden Abschnitt sollen die rechentechnischen Möglichkeiten der Unsicherheitsmodellierung vorgestellt und an den Extrapolationsschritten diskutiert werden.

Die bekannteste Fragestellung behandelt den Einfluss der zufälligen Stichprobe auf das Ergebnis. Da die angepasste Verteilung der jeweiligen Extrapolationsfaktoren nur auf einer Stichprobe beruht, ist zu beachten, dass eine andere Stichprobe auch ein anderes Ergebnis liefern würde. Diese statistische Parameter-Unsicherheit wird in der Regel durch Konfidenzintervalle, also Bereiche, die den gesuchten, aber unbekanntem Parameter mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit (Niveau) enthalten, beschrieben. Als Parameter kommen hier alle berechneten Kenngrößen der Verteilung in Frage, wie Lokalisations- und Streuungsmaße oder Quantile.

Die nachfolgende Tabelle enthält die mit Hilfe einer parametrischen Bootstrap-Simulation berechneten 90%-Konfidenzintervalle der Parameter der Verteilung der Interspezies-Extrapolation.

Tab. 6.1: Konfidenzintervalle einiger Kenngrößen der Verteilung der Interspezies-Extrapolation, berechnet mit Hilfe parametrischem Bootstrap.

Bezeichnung	Konfidenzintervall zum 90%-Niveau
Parameter μ	-0,17 – 0,10
Parameter σ	1,08 – 1,27
Mittelwert (arith.)	1,54 – 2,25
Standardabweichung	2,12 – 4,17
Variationskoeffizient	1,43 – 1,97
1%-Quantil	0,04 – 0,08
5%-Quantil	0,11 – 0,17
10%-Quantil	0,17 – 0,25
25%-Quantil	0,36 – 0,50
50%-Quantil (Median)	0,82 – 1,09
75%-Quantil	1,78 – 2,45
90%-Quantil	3,46 – 5,10
95%-Quantil	5,08 – 7,95
99%-Quantil	10,32 – 18,32

Eine parametrische Bootstrap-Simulation wiederholt dazu im Computer das zufällige Experiment und berechnet die dabei aufgetretene Unsicherheit der Parameter. Sie nutzt dabei die ursprünglich geschätzten Parameter um im Computer neue künstliche Beobachtungen, sogenannte Replikationen zu erzeugen. Diese replizierten Extrapolationsfaktoren werden dann zur Anpassung einer neuen Verteilung genutzt. Der Abstand zwischen den Kenngrößen der ursprünglichen und der replizierten Verteilung dient zur Beschreibung der Unsicherheit.

Über viele Simulationen ergibt sich eine Unsicherheitsverteilung der Kenngrößen, die wieder, z.B. durch Quantile, beschrieben werden kann.

Die nachfolgende Abbildung enthält für alle Quantile der Verteilung der Interspezies-Extrapolation Konfidenzbereiche, die senkrecht aufgetragen sind. Die Grenzen sind jeweils die Quantile der Unsicherheitsverteilung (von unten nach oben 1%-, 5%-Quantil, Median, 95%-, 99%-Quantil der Unsicherheitsverteilung).

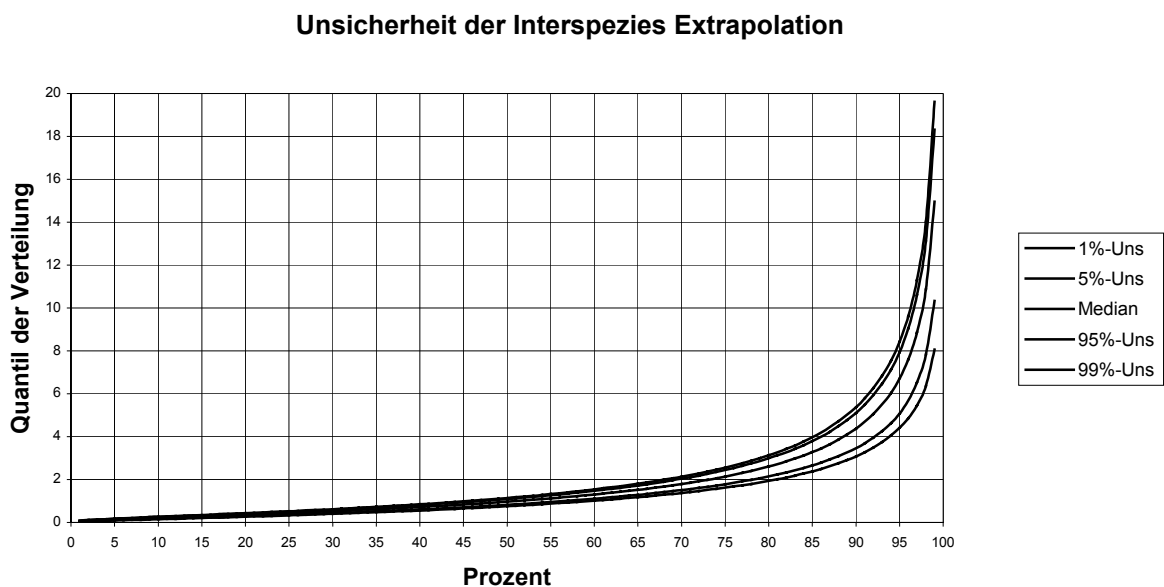


Abb. 6.1: Unsicherheitsbestimmung der Interspeziesextrapolation.

Es entsteht ein Konfidenzschlauch für die unbekannte Verteilungsfunktion, die hier allerdings gekippt erscheint. Wir erwarten also mit einer Sicherheit von 90 % die wahre Verteilungsfunktion zwischen der 5 % und 95 %-Grenze des Konfidenzschlauchs. Dabei wird das vorgegebene Niveau an jeder Stelle der Interspezies-Extrapolation punktwise eingehalten. D. h. zu einem gesuchten Quantil (waagrecht) kann senkrecht das passende Konfidenzintervall abgelesen werden. Für die weiteren Extrapolationsschritte ergeben sich die Konfidenzintervalle entsprechend.

Tab. 6.2: Konfidenzintervalle einiger Kenngrößen der Verteilung der Subakut-Subchronisch-Extrapolation, berechnet mit Hilfe parametrischem Bootstrap.

Bezeichnung	Konfidenzintervall zum 90%-Niveau	
	NOAEL-Quotienten (Methode 1)	Erwartungswert E(X) (Methode 3)
Parameter μ	0,69 – 0,96	1,24 – 1,50
Parameter σ	0,70 – 0,88	0,67 – 0,85
Mittelwert (arith.)	2,61 – 3,55	4,45 – 5,98
Standardabweichung	2,02 – 3,59	3,30 – 5,73
Variationskoeffizient	0,78 – 1,07	0,75 – 1,02
50%-Quantil (Median)	1,96 – 2,57	3,41 – 4,42
75%-Quantil	3,28 – 4,42	5,61 – 7,47
90%-Quantil	5,07 – 7,32	8,53 – 12,14
95%-Quantil	6,52 – 9,92	10,88 – 16,27
99%-Quantil	10,24 – 17,56	16,83 – 28,21

Tab. 6.3: Konfidenzintervalle einiger Kenngrößen der Verteilung der Subchronisch-Chronisch-Extrapolation, berechnet mit Hilfe parametrischem Bootstrap.

Bezeichnung	Konfidenzintervall zum 90%-Niveau	
	NOAEL-Quotienten (Methode 1)	Erwartungswert E(X) (Methode 3)
Parameter μ	0,60 – 0,93	1,34 – 1,63
Parameter σ	0,55 – 0,77	0,50 – 0,70
Mittelwert (arith.)	2,15 – 3,09	4,36 – 6,01
Standardabweichung	1,21 – 2,52	2,26 – 4,37
Variationskoeffizient	0,57 – 0,89	0,52 – 0,79
50%-Quantil (Median)	1,78 – 2,46	3,71 – 4,99
75%-Quantil	2,71 – 3,89	5,46 – 7,55
90%-Quantil	3,81 – 5,97	7,45 – 11,15
95%-Quantil	4,61 – 7,74	8,88 – 14,13
99%-Quantil	6,42 – 12,58	12,07 – 21,98

Tab. 6.4: Konfidenzintervalle einiger Kenngrößen der Verteilung der Subakut-Chronisch-Extrapolation, berechnet mit Hilfe parametrischem Bootstrap.

Bezeichnung	Konfidenzintervall zum 90%-Niveau	
	NOAEL-Quotienten (Methode 1)	Erwartungswert E(X) (Methode 3)
Parameter μ	1,23 – 1,62	1,22 – 1,63
Parameter σ	0,55 – 0,84	0,56 – 0,86
Mittelwert (arith.)	3,94 – 6,30	3,94 – 6,43
Standardabweichung	1,99 – 5,53	2,02 – 5,83
Variationskoeffizient	0,56 – 0,98	0,58 – 1,01
50%-Quantil (Median)	3,25 – 4,90	3,22 – 4,93
75%-Quantil	5,00 – 7,93	5,02 – 8,08
90%-Quantil	6,93 – 12,43	7,01 – 12,81
95%-Quantil	8,13 – 16,31	8,24 – 16,93
99%-Quantil	10,67 – 27,36	10,82 – 28,79

Tabelle 6.5: Konfidenzintervalle einiger Kenngrößen der Verteilung der Intraspezies-Extrapolation, berechnet mit Hilfe parametrischem Bootstrap.

Bezeichnung	Konfidenzintervall zum 90%-Niveau	
	Kinetik (AUC)	Dynamik
Parameter μ	-0,82 - -0,58	0,22 – 0,61
Parameter σ	0,59 – 0,76	1,00 – 1,28
Mittelwert (arith.)	1,53 – 1,70	3,05 – 4,55
Standardabweichung	0,34 – 0,58	2,15 – 6,38
Variationskoeffizient	0,22 – 0,35	0,85 – 1,50
50%-Quantil (Median)	1,43 – 1,55	2,18 – 2,79
75%-Quantil	1,67 – 1,88	3,48 – 4,92
90%-Quantil	1,97 – 2,35	5,55 – 9,07
95%-Quantil	2,20 – 2,76	7,44 – 13,50
99%-Quantil	2,76 – 3,88	12,60 – 29,39

In diesem Verfahren wird vorausgesetzt, dass die Verteilungsform einer log-Normalverteilung entspricht und die beobachteten Extrapolationsfaktoren korrekt sind. Die Verteilungsform wurde dabei von der Verteilungsanpassung und den betrachteten Kriterien unterstützt. Bei den Extrapolationsfaktoren ist von Messfehlern in ihrer Bestimmung auszugehen.

Messfehler in den Grunddaten bilden also eine weitere Quelle der Unsicherheit, deren Auswirkung auf die modellierte Verteilung abgeschätzt werden muss.

Hattis (1999) berechnet in seiner Arbeit nicht nur den Parameter $\log(\text{GSD})$ zur Abschätzung der intraindividuellen Variation, sondern gibt für die Werte ebenfalls Streuungen an. Damit ist es möglich, für jeden Extrapolationsfaktor eine eigene Fehlerverteilung zu modellieren.

Im folgenden Bootstrap-Verfahren wurden deshalb zunächst die Grunddaten entsprechend ihrer Fehlerverteilung simuliert, so dass sich leicht veränderte Ausgangsbedingungen ergeben. Der nachfolgend durchgeführte parametrische Bootstrap-Schritt schätzt dann die mögliche Abweichung des replizierten vom „wahren“ Wert. Die Konfidenzgrenzen geben also nicht nur die Stichproben-Unsicherheit wieder, sondern berücksichtigen gleichzeitig auch, dass die Grunddaten fehlerbehaftet sind.

Tab. 6.6: Konfidenzintervalle einiger Kenngrößen der Verteilung der Intraspezies-Extrapolation unter Berücksichtigung fehlerbehafteter Grunddaten, berechnet mit Hilfe parametrischem Bootstrap.

Bezeichnung	Konfidenzintervall zum 90%-Niveau	
	Kinetik (AUC)	Dynamik
Parameter μ	-0,83 - -0,57	0,21 – 0,62
Parameter σ	0,59 – 0,76	0,99 – 1,28
Mittelwert (arith.)	1,53 – 1,71	2,95 – 4,64
Standardabweichung	0,33 – 0,58	1,50 – 6,74
Variationskoeffizient	0,22 – 0,35	0,79 – 1,54
50%-Quantil (Median)	1,43 – 1,56	2,17 – 2,80
75%-Quantil	1,67 – 1,89	3,42 – 4,98
90%-Quantil	1,96 – 2,37	5,37 – 9,29
95%-Quantil	2,18 – 2,78	6,90 – 13,87
99%-Quantil	2,71 – 3,91	10,77 – 30,64

Unsicherheit der Intraspezies Extrapolation - Kinetik (AUC)

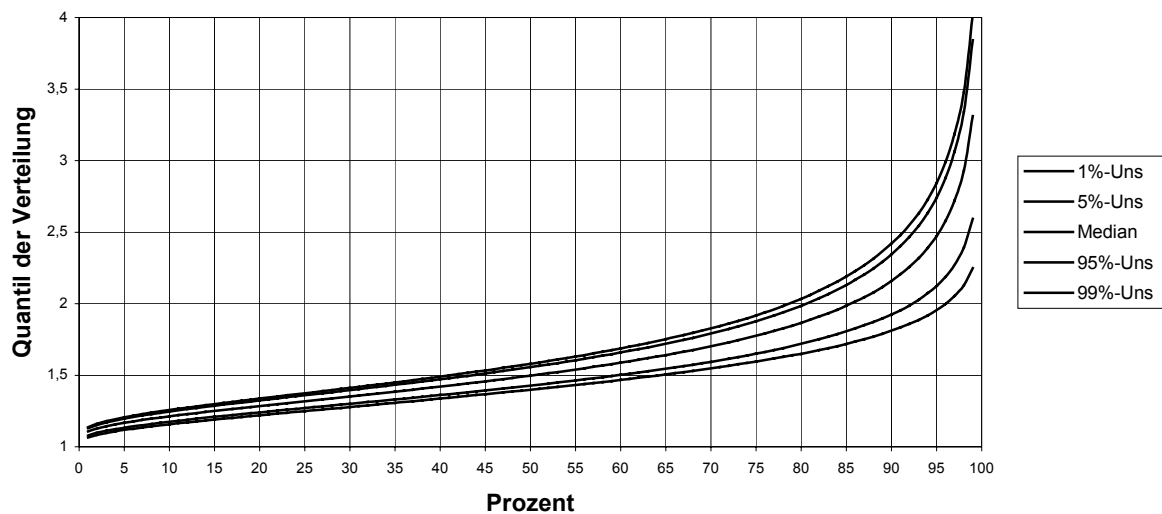


Abb. 6.2: Unsicherheitsbestimmung der Intraspeziesextrapolation (Kinetik, AUC).

Unsicherheit der Intraspezies Extrapolation - Dynamik

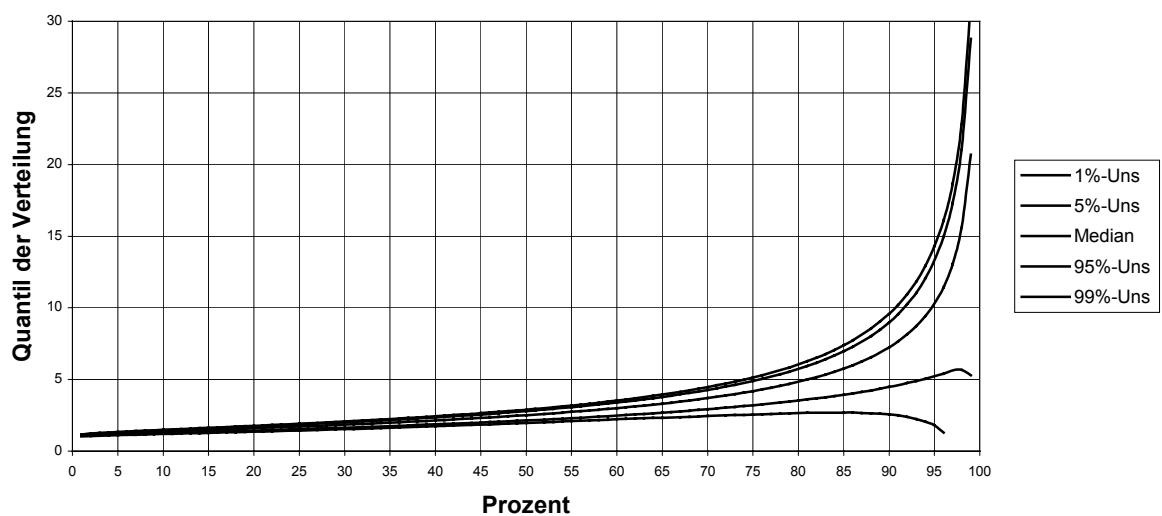


Abb. 6.3: Unsicherheitsbestimmung der Intraspeziesextrapolation (Dynamik).

Die Konfidenzintervalle sind zwar im allgemeinen etwas weiter als ohne Berücksichtigung der fehlerbehafteten Grunddaten. Der Effekt des Stichprobenfehlers überwiegt aber.

Bei der Zeitextrapolation wurde gleich eine Fehlerverteilung zur Beschreibung der Unsicherheit jedes einzelnen Extrapolationsfaktors modelliert. Aus ihr können jetzt veränderte Grunddaten simuliert werden, die wieder zu Konfidenzintervallen führen.

Tab. 6.7: Konfidenzintervalle einiger Kenngrößen der Verteilung der Subakut-Subchronisch-Extrapolation, berechnet mit Hilfe parametrischem Bootstrap.

Bezeichnung	Konfidenzintervall zum 90%-Niveau	
	Erwartungswert E(X)	Erwartungswert E(X) fehlerbehaftete Daten
Parameter μ	1,24 – 1,50	1,20 – 1,54
Parameter σ	0,67 – 0,85	0,65 – 0,88
Mittelwert (arith.)	4,45 – 5,98	4,47 – 5,91
Standardabweichung	3,30 – 5,73	2,78 – 6,02
Variationskoeffizient	0,75 – 1,02	0,63 – 1,11
50%-Quantil (Median)	3,41 – 4,42	3,54 – 4,28
75%-Quantil	5,61 – 7,47	5,75 – 7,31
90%-Quantil	8,53 – 12,14	8,55 – 12,04
95%-Quantil	10,88 – 16,27	10,58 – 16,32
99%-Quantil	16,83 – 28,21	15,09 – 29,21

Unsicherheit der Subakut-Chronisch Extrapolation

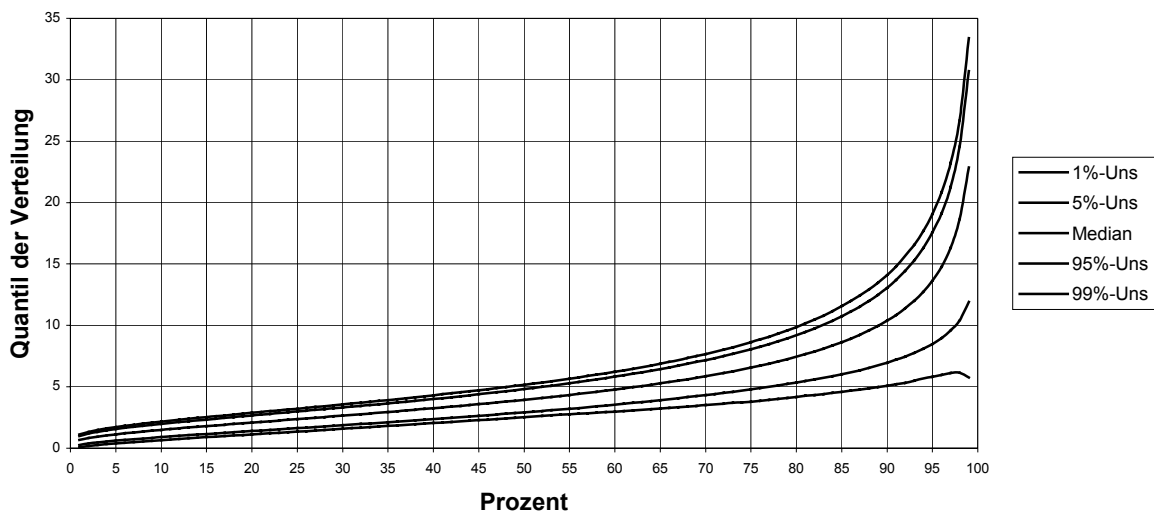


Abb. 6.4: Unsicherheitsbestimmung der Zeitextrapolation (Extrapolationsschritt Subakut-Chronisch).

Tab. 6.8: Konfidenzintervalle einiger Kenngrößen der Verteilung der Subchronisch-Chronisch-Extrapolation, berechnet mit Hilfe parametrischem Bootstrap.

Bezeichnung	Konfidenzintervall zum 90%-Niveau	
	Erwartungswert E(X)	Erwartungswert E(X) fehlerbehaftete Daten
Parameter μ	1,34 – 1,63	1,24 – 1,72
Parameter σ	0,50 – 0,70	0,43 – 0,77
Mittelwert (arith.)	4,36 – 6,01	4,06 – 6,12
Standardabweichung	2,26 – 4,37	0,51 – 5,19
Variationskoeffizient	0,52 – 0,79	0,26 – 0,98
50%-Quantil (Median)	3,71 – 4,99	3,82 – 4,84
75%-Quantil	5,46 – 7,55	5,34 – 7,56
90%-Quantil	7,45 – 11,15	6,63 – 11,58
95%-Quantil	8,88 – 14,13	7,03 – 15,14
99%-Quantil	12,07 – 21,98	5,35 – 25,58

Unsicherheit der Subchronisch-Chronisch Extrapolation

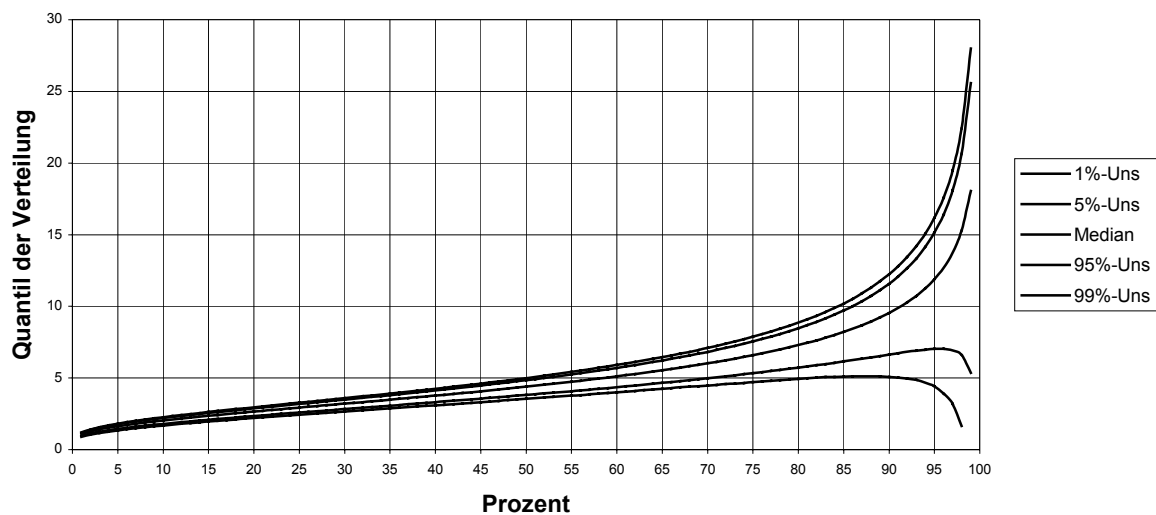


Abb. 6.5: Unsicherheitsbestimmung der Zeitextrapolation (Extrapolationsschritt Subchronisch-Chronisch).

Tab. 6.9: Konfidenzintervalle einiger Kenngrößen der Verteilung der Subakut-Chronisch-Extrapolation, berechnet mit Hilfe parametrischem Bootstrap.

Bezeichnung	Konfidenzintervall zum 90%-Niveau	
	Erwartungswert E(X)	Erwartungswert E(X) fehlerbehaftete Daten
Parameter μ	1,22 – 1,63	1,15 – 1,60
Parameter σ	0,56 – 0,86	0,59 – 0,91
Mittelwert (arith.)	3,94 – 6,43	3,78 – 6,43
Standardabweichung	2,02 – 5,83	2,27 – 6,26
Variationskoeffizient	0,58 – 1,01	0,62 – 1,09
50%-Quantil (Median)	3,22 – 4,93	2,92 – 4,81
75%-Quantil	5,02 – 8,08	4,79 – 8,06
90%-Quantil	7,01 – 12,81	6,96 – 13,06
95%-Quantil	8,24 – 16,93	8,48 – 17,57
99%-Quantil	10,82 – 28,79	11,92 – 30,71

Unsicherheit der Subakut-Chronisch Extrapolation

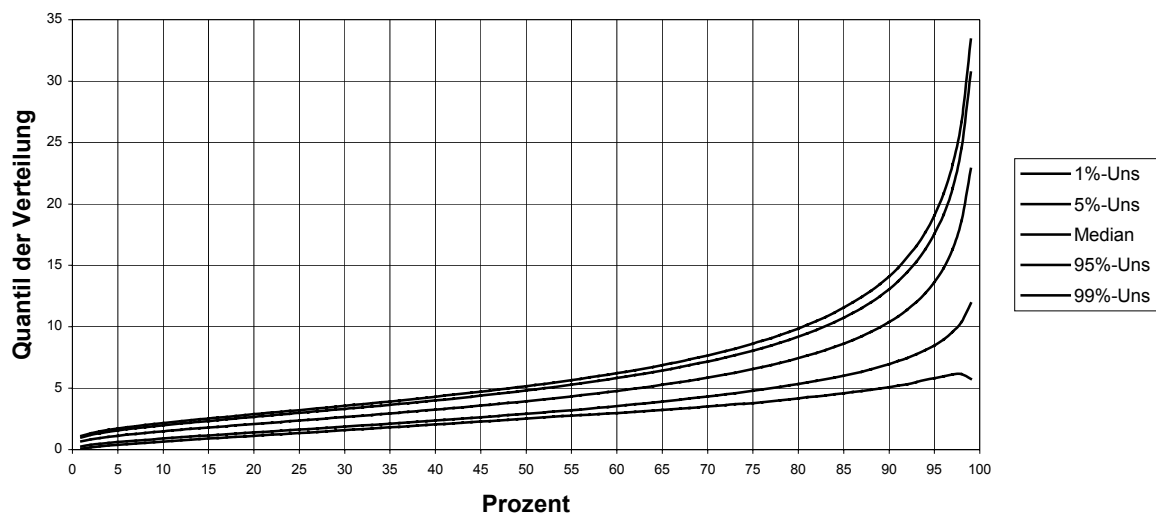


Abb. 6.6: Unsicherheitsbestimmung der Zeitextrapolation (Extrapolationsschritt Subakut-Chronisch).

Auch hierbei ergibt sich eine weitgehende Übereinstimmung mit den Konfidenzintervallen unter Berücksichtigung des Stichprobenfehlers. Teilweise stabilisieren sich die Schätzer auch unter veränderten Ausgangsbedingungen.

Mit diesem Ergebnis kann sich die Unsicherheitsbetrachtung auf den Stichprobenfehler beschränken. Allerdings bleibt der Einfluss der Unsicherheitsmodellierung auf den Schätzer insgesamt noch zu diskutieren.

Erste Sensitivitätsanalysen haben gezeigt, dass die Eingangsvariablen in das zu Grunde liegende Modell gleichgewichtig einfließen. Da gleichzeitig für alle Variablen akzeptable Verteilungsanpassungen vorliegen, besteht auch nicht die Notwendigkeit, das Modell an Hand einer Sensitivitätsanalyse zu beschränken.

Die weiteren Analysen erfolgen deshalb erst in den nächsten Schritten an den zu betrachtenden Fallbeispielen.

7 Diskussion der Ergebnisse

Im ersten Teilprojekt konnten die wesentlichen Eingangsvariablen der Risikoextrapolation vom Tierversuch auf den Menschen durch empirische Befunde belegt und mittels geeigneter Verteilungen modelliert werden. Bei der Betrachtung der Variation wird durchgehend von der Grundgesamtheit der Chemikalien ausgegangen.

So einfach wie die Formulierung, so kompliziert ist die Umsetzung in der Verteilungsmodellierung. Für die Grundgesamtheit der Chemikalien ist weder eine klare Eingrenzung noch eine schlüssige Charakterisierung gegeben, über die zu entscheiden wäre, ob eine untersuchte Stichprobe repräsentativ ist. Dieses Problem konnte im Projekt zwar nicht gelöst werden. Trotzdem wurde am Beispiel der Zeitextrapolationsfaktoren aufgezeigt, wie durch eine geeignete Gewichtung ein nicht-repräsentativer Datensatz zumindest standardisiert und vergleichbar ausgewertet werden kann. Die zur Standardisierung verwandten Eigenschaften: „die Wasserlöslichkeit“ und „das Molekulargewicht“ sind hierbei Stellvertreter für noch zu entwickelnde Kriterien. Auf eine weitere Standardisierung der restlichen Extrapolationsfaktoren für die Inter- und Intraspezies-Unterschiede wurde aber auf Grund der fehlenden charakterisierenden Eigenschaften verzichtet. Auch wenn die in den Auswertungen betrachteten Substanzen einen Querschnitt über die allgemein zu betrachtenden darstellen, sollte dem Problem weitere Beachtung gegeben werden. Eine Einschätzung über die Größe einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse ist nicht möglich.

Anders ist dies für die Auswirkungen des Stichprobenfehlers. Zwar erlaubten alle Extrapolationsfaktoren eine weitgehend eindeutige Zuordnung der empirischen Daten zu einer Lognormalverteilung. Diesbezüglich waren die Stichproben von ausreichender Größe. Andererseits stellt die Unsicherheit auf Grund der statistischen Schätzung der Verteilung aus einer Stichprobe eine weitere, erhebliche Quelle von Variabilität dar. Auch auf die Gefahr einer komplizierteren und schlechter handhabbaren Modellierung durch nicht-parametrische Dichte-Schätzer ist die weitere Erhöhung der Stichprobengröße anzustreben.

Allerdings ist abzuwägen, ob der Vorteil einer größeren Stichprobe nicht durch den Nachteil einer größeren internen Heterogenität wett gemacht wird. Insbesondere bei den Daten zur Intraspezies-Extrapolation wurden schon jetzt Ergebnisse sehr verschiedenartiger Studien zusammengeführt. Die Modellierung der Variation enthält damit eventuell zusätzliche Anteile, die nicht explizit betrachtet und kontrolliert wurden. Ein ähnlicher Einwand könnte bei der Verteilungsmodellierung der weiteren Extrapolationsfaktoren erfolgen, bei der teilweise unterschiedliche Endpunkte oder Effektparameter zur Ableitung der NOAEL-Quotienten in Beziehung gesetzt wurden.

Letzterer Einwand wäre zu beseitigen, wenn die Extrapolationsfaktoren mit Hilfe gemeinsamer Dosis-Wirkungs-Modellierungen ermittelt würden. Die Annahme einer parallel verschobenen (log)Dosis-Wirkungskurve ist dabei keine Einschränkung in der Kurvenanpassung sondern direkte Folgerung aus der Unabhängigkeit des Extrapolationsfaktors vom Effektniveau. Zudem beugt die „schlechtere“ Kurvenanpassung einer Unterschätzung der zufälligen Fehler in den Daten vor, die bei der Benchmark-Modellierung durch Modellierung von viel-parametrischen Funktionen erfolgen kann.

Die statistische Angabe einer Fehlerverteilung für jeden Datenpunkt, als Ausdruck des Messfehlers, ist die natürliche Grundlage für eine Unsicherheitsmodellierung. Bei der Intraspezies-Modellierung konnte dieser Weg bestritten und aufgezeigt werden, da die Einzeldaten, jeweils als Schätzer eines größeren Datenpools gewonnen wurden. Die Messfehler erwiesen sich jedoch als so gering, dass keine nennenswerte Ausweitung der Konfidenzbereiche zusätzlich zum Stichprobenfehler erfolgte.

Damit ist noch nicht geklärt, ob die relativen Veränderungen zwischen dem 50%- und dem 99%-Quantil der betrachteten Parameter, gute Schätzer für die Wirkungsunterschiede zwischen dem mittleren und dem „stärker empfindlichen“ Menschen sind. Auch hier kann eine Unsicherheitsanalyse nur qualitativ erfolgen.

Das auch unter ungünstigen Datenlagen eine quantitative Unsicherheitsanalyse möglich ist, zeigt die Modellierung der Unsicherheit bei der Zeitextrapolation. Hier wurde bei einer eingeschränkten Datenlage von NOAEL/LOAEL-Wert und den jeweiligen Tieranzahlen im Experiment eine Unsicherheitsverteilung für das 5%-Effektniveau abgeleitet. Eine statistische Ableitung einer Unsicherheitsverteilung ist nicht möglich, da keine Information über den zu Grunde liegenden zufälligen Entstehungsprozess der Grunddaten vorliegt. Eine Unsicherheitsmodellierung ersetzt das fehlende Wissen, durch möglichst einfache und transparente Annahmen, wie sie die Modellierung einer Binomialverteilung und lineare Dosis-Wirkungsverläufe darstellen, und schätzt unter dieser Voraussetzung die resultierende Unsicherheitsverteilung. Zwar ist das Ergebnis nur eine grobe Annäherung, doch verhält sich die Modellierung konsistent zu Veränderungen in den Eingangsdaten. So führt die Erhöhung der Tieranzahlen und die Verringerung des Abstands zwischen NOAEL und LOAEL zu einer Verringerung der Unsicherheit des Schätzers für die Effektdosis zum 5% Niveau. Das Verfahren wurde so kalibriert, dass es bei 50 Tieren pro Dosisgruppe eine minimale Unsicherheit und eine 5%-Effektdosis zwischen dem NOAEL- und LOAEL-Wert liefert.

Als nachteilig hat sich erwiesen, dass zur Modellierung der Variation die Unsicherheitsverteilung auf einen einzelnen Wert reduziert werden muss, da eine Verteilungsanpassung zur Beschreibung der Variation nicht an die Unsicherheitsintervalle möglich ist. Hier ist eine Trennung der Unsicherheit von der Variation nicht gelungen, indem der Erwartungswert –aber auch der Median – immer einen Teil der Unsicherheitsverteilung mit beinhalten. Dabei ergibt eine Verteilung mit größerer Unsicherheit fast automatisch einen höheren Wert. Dieser Ansatz kann allerdings als konservativ gelten.

Analog den Simulationen bei der Betrachtung der Unsicherheit (Kapitel 6) kann auf diese Reduktion auch verzichtet werden. In einer Simulation wurde zufällig aus dem Unsicherheitsbereich jeweils ein Wert gezogen und die Lognormalverteilung der Zeitextrapolationsfaktoren aus diesen Werten bestimmt. Wird dieses Verfahren mehrfach repliziert, ergibt sich eine gute Darstellung des gesamten Unsicherheitsbereichs. Die mittleren Parameter und Kenngrößen der replizierten Lognormalverteilung sind in folgender Tabelle dargestellt.

Tab. 7.1: Alternative Parameterschätzung der Verteilung der Zeitextrapolationsfaktoren mittels Simulation veränderter Eingangsdaten.

Bezeichnung	Subakut- Subchronisch	Subchronisch- Chronisch	Subakut- Chronisch
Parameter μ	0,79 (0,76-0,83)	0,75 (0,69-0,81)	1,37 (1,29-1,45)
Parameter σ	0,99 (0,95-1,02)	0,98 (0,92-1,05)	0,75 (0,68-0,82)
Mittelwert (arith.)	3,60 (3,49-3,72)	3,44 (3,30-3,60)	5,22 (4,82-5,68)
Standardabweichung	4,64 (4,32-4,99)	4,42 (3,89-5,04)	4,54 (3,81-5,35)
Variationskoeffizient	1,29 (1,22-1,36)	1,28 (1,15-1,42)	0,87 (0,76-0,98)
50%-Quantil (Median)	2,21 (2,13-2,30)	2,12 (1,99-2,26)	3,94 (3,63-4,27)
75%-Quantil	4,31 (4,19-4,44)	4,12 (3,96-4,29)	6,53 (6,04-7,09)
90%-Quantil	7,85 (7,57-8,14)	7,49 (7,10-7,92)	10,29 (9,30-11,39)
95%-Quantil	11,24 (10,74-11,76)	10,71 (9,95-11,54)	13,51 (11,98-15,21)
99%-Quantil	22,05 (20,64-23,52)	20,98 (18,66-23,56)	22,55 (19,15-26,32)

Dies gibt einen zusätzlichen Eindruck in welcher Größenordnung der bisherige Ansatz die Verteilung überschätzt. Es bleibt zu diskutieren, ob der alternative Ansatz im weiteren Projektverlauf verwandt werden soll.

Trotz der erfolgten Einschränkungen zeigt die probabilistische Modellierung der gesamten Variabilität, dass neben den einfachen Punktschätzungen für die Eingangsvariablen zusätzliche Informationen sinnvoll in das Modell einfließen und strukturiert ausgewertet werden können. Eine aufwendige Modellierung kann dabei fehlende Information nicht zusätzlich erzeugen. Sie kann aber bisher ungenutzte Informationen zielgerichtet in das Modell eingeben. Bei der probabilistischen Modellierung ist dies insbesondere die vorhandene Information zur Variabilität.

Das behandelte Stoffbeispiel zeigt hier einerseits den geringen zusätzlichen Aufwand und andererseits die erweiterten Interpretationsmöglichkeiten.

Es wird nochmals deutlich, auf welchen Ebenen Setzungen stattgefunden haben: das Niveau der Zielgröße, wie z.B. eine 5 %ige Erhöhung des Lebergewichtes oder eine 5 %ige Wahrscheinlichkeit zu erkranken, überträgt sich auf die resultierende Verteilung der Humandosis. In der Intraspeziesextrapolation wurde festgelegt, wieviel Prozent der Exponierten geschützt sein sollen. Es wurde auf das 99 %-Quantil extrapoliert, was dazu führt, dass ein Risiko des in der BMD-Modellierung festgelegten Effektes für ein Prozent der Exponierten verbleibt. Schließlich ist die resultierende Verteilung eine Verteilung über die Substanzen hinweg. Mit der Festlegung des Quantils dieser Verteilung legt man fest, wieviel Prozent der betrachteten Substanzen einen höheren bzw. niedrigeren Gesamtextrapolationsfaktor benötigen hätten, um auf das gewünschte Niveau zu extrapolieren.

Es zeigt sich, dass der deterministisch ermittelte Wert des RAR (EC, 2001) für den „critical exposure level“ des Beispielstoffs Trimethylpenten auf dem 65 %-Quantil der resultierenden Verteilung liegt. Die Verteilung beinhaltet somit die bisherigen Ergebnisse, liefert darüber hinaus jedoch weitere Informationen. Das Niveau der Intraspeziesextrapolation wurde deutlich gemacht und es ergibt sich eine Aussage, wieviel Prozent der betrachteten Substanzen einen höheren Extrapolationsfaktor benötigen hätten. Oder aber, auf welche Dosis extrapoliert werden muss, um sicherzustellen, dass nur ein geringer Anteil der betrachteten Substanzen einen höheren Faktor benötigt hätte.

Die resultierende Verteilung liefert somit eine gute Möglichkeit das gewünschte Schutzniveau im Kreise der Projektpartner und Auftraggeber mitsamt der eingegangenen Setzungen zu diskutieren.

Es wird dem weiteren Projektverlauf überlassen bleiben, hier weitere Erfahrungen zu sammeln und zusätzliche Analysen der Modellierung zu liefern.

8 Zusammenfassung

Das Forschungsprojekt F1824 ist Teil des Gesamtprojektes „Wahrscheinlichkeitsrechnung als Hilfsmittel zur Effektabschätzung bei Arbeitnehmern (F1824-1826).

Ziel des Projektes F 1824 ist es, ein Modell zu erstellen, mit dem im Rahmen der Extrapolation tierexperimenteller Daten auf die Risikoabschätzung am Arbeitsplatz probabilistische Methoden angewandt werden können.

Das Projekt F 1824 ist in der Ausführung zweigeteilt: Der Projektpartner FoBiG beschreibt in einem eigenen Abschlussbericht die biologischen Datengrundlagen, anhand derer Verteilungen für das probabilistische Modell bestimmt werden können.

Im vorliegenden Abschlussbericht der Universität Bremen wird die Methodik probabilistischer Modellierung dargestellt; es wird die Entwicklung der Eingangsverteilungen für das Modell ausführlich beschrieben und der Einsatz dieser Verteilungen im probabilistischen Modell beispielhaft vorgeführt.

Als Basis der Effektabschätzung wird ein Modell mit multiplikativen Extrapolationsfaktoren angenommen, in dem eine tierexperimentell ermittelte, effektive Dosis zu einem vorgegebenen Niveau, durch ein Produkt verschiedener Extrapolationsfaktoren (EF) dividiert wird.

$$HD_p = \frac{Dosis_{Tier,p}}{EF_Z \cdot EF_T \cdot EF_H} \quad (8/1)$$

mit

HD_p	Humandosis, z.B. ADI, TDI, RfD zum Effektniveau p
$Dosis_{Tier,p}$	NOAEL, LOAEL oder BMD (Benchmarkdosis)
EF_Z	Verteilung des Zeitextrapolationsfaktors
EF_T	Verteilung des Interspeziesextrapolationsfaktors
EF_H	Verteilung des Intraspeziesextrapolationsfaktors

In der herkömmlichen deterministischen Vorgehensweise wird ein im Tierexperiment gefundener Wert (NOAEL: no observed adverse effect level, bzw. LOAEL: lowest observed effect level) durch mehrere Extrapolationsfaktoren geteilt, um zu einem punktuellen Schutzwert für exponierte Arbeitnehmer am Arbeitsplatz zu gelangen.

Die probabilistische Modellierung hingegen berücksichtigt die Variation und die Unsicherheit durch Nutzung vollständiger Verteilungen der Einflussgrößen anstelle einzelner Punktwerte.

So wird in den Zähler des Modells (8/1) im Rahmen der probabilistischen Modellierung eine Benchmarkdosis mitsamt ihrer Fehlerverteilung anstatt eines einzelnen NOAEL oder LOAEL-Wertes eingesetzt. Die notwendigen Benchmarkdosismodellierungen wurden im Projektteil F1825 durch den Projektpartner FoBiG durchgeführt.

Der Schwerpunkt der Aufgabe im Rahmen des Projekts F 1824 der Universität Bremen ist die Entwicklung von Verteilungen der Extrapolationsfaktoren zum Einsatz

in den Nenner des Modells. Für folgende Extrapolationsschritte werden Verteilungen erstellt:

- Interspeziesextrapolation (nach Korrektur durch allometrisches Scaling).
- Zeitextrapolation (für die Extrapolationsschritte subakut-chronisch sowie subchronisch-chronisch)
- Intraspeziesextrapolation (Verteilungen für toxikokinetische und gemeinsame toxikokinetische und –dynamische Variation.)

Die generierten Verteilungen stellen Verteilungen über betrachtete chemische Substanzen dar, sie bilden somit die Variation über die Substanzen ab.

An den empirisch vorgefundenen Verteilungen wird die Anpassung mehrerer theoretischer Verteilungen vorgeführt. Es handelt sich dabei um folgende ein- und zweiparametrische, positive und nach oben unbeschränkte Verteilungen:

- Exponentialverteilungen (einparametrisch)
- Weibullverteilungen (zweiparametrisch)
- Gammaverteilungen (zweiparametrisch)
- Lognormalverteilungen (zweiparametrisch)

Die Lognormalverteilung erweist sich in allen Extrapolationsschritten nach Prüfung mit unterschiedlichen Gütetestverfahren (Anpassungstests sowie grafische Methoden) als die Verteilung der Wahl. Somit werden für alle Extrapolationsschritte Lognormalverteilungen angepasst, deren Parameter in der Tabelle 8.1 aufgeführt sind.

Tab. 8.1: Parameter der generierten Eingangsverteilungen.

Extrapolations- schritt	Kenngrößen der Lognormalverteilung				Parameter der Lognormalverteilung (nach Logarithmieren)	
	Erwartungs- wert	Median	95 %- Quantil	99 %- Quantil	μ	σ
Interspezies- extrapolation	1,926	0,966	6,672	14,855	-0,0342	1,1746
Zeitextrapolation Subchr.-Chronisch	5,248	4,389	11,738	17,644	1,4790	0,5981
Zeitextrapolation Subakut-Chronisch	5,329	4,144	13,306	21,575	1,4217	0,7092
Intraspezies- extrapolation Kinetik, 95 %	2,276	1,949	4,364	6,683	-0,0519	0,7692
Intraspezies- extrapolation Kinetik&Dynamik, 95 %	12,233	4,822	43,778	117,370	1,3407	1,4685

Beispielhaft wird eine probabilistische Modellierung mit Hilfe der bestimmten Verteilungen für den Stoff 2,4,4-Trimethylpenten durchgeführt und mit den Ergebnissen deterministischer Berechnungen des Risk Assessment Report (RAR, EC, 2001) verglichen. Dabei finden sich die deterministisch berechneten Werte des RAR in den Verteilungen wieder. Für den Beispielstoff Trimethylpenten wird im RAR (EC, 2001) von einem Minimal MOS von 48 ausgegangen. Dieser führt zu einem „critical exposure level“ von 44 mg/m^3 . Der entsprechende Wert liegt in der Zielverteilung des probabilistischen Modells auf dem 65 %-Quantil. Die Zielverteilung des probabilistischen Modells beinhaltet somit die bisherigen, deterministischen Ergebnisse, liefert darüber hinaus jedoch noch weitere Informationen. So kann der Anteil der betrachteten chemischen Substanzen bestimmt werden, deren Extrapolationsfaktoren zu einem niedrigeren kritischen Expositionsniveau geführt hätten. Eingehende Annahmen werden dabei transparent gemacht, Variationen der Extrapolationsfaktoren über die Substanzen hinweg beachtet und ins Modell mit aufgenommen.

Zur Betrachtung der Unsicherheit werden zusätzlich Unsicherheitsanalysen der Eingangsvariablen durchgeführt. Hierzu wird die statistische Parameter-Unsicherheit der Kenngrößen der Eingangsverteilungen mit Hilfe von Konfidenzintervallen beschrieben.

Es kann gezeigt werden, dass die probabilistische Modellierung sowohl Variationen als auch Unsicherheiten der Eingangsgrößen berücksichtigt und in das Modell einfließende Annahmen transparenter macht. Es resultiert eine Verteilung, anhand derer das gewünschte Schutzniveau mitsamt der eingegangenen Setzungen diskutiert werden kann.

9 Ausblick

Die im Projekt F 1824 ermittelten Verteilungen für die Extrapolationsschritte Interspezies-, Zeit- und Intraspeziesextrapolation wurden für den Beispielstoff 2,4,4-Trimethylpenten exemplarisch ins probabilistische Modell eingesetzt. Es resultiert eine Verteilung für das gesuchte Schutzniveau, variierend über die betrachteten Substanzen. Diese Verteilung der Zielgröße wird mit den bisher deterministisch berechneten Punktwerten des Risk-Assessment-Report (EC, 2001) verglichen.

Das Projekt F 1826 führt die beiden Teilprojekte F1824 und F1825 zusammen. So wird für weitere 4 Beispielstoffe (deren Datengrundlage im Projekt F 1825 aufbereitet wurde) das probabilistische Modell angewandt werden.

Bei jedem dieser Beispielstoffe werden unterschiedliche Konditionen (Extrapolationsspanne in der Zeitextrapolation, Vorhandensein substanzspezifischer Daten) zu diskutieren sein. Hierbei wird die Verwendbarkeit der geschätzten Verteilungen aufgezeigt und überprüft. In Bereichen, in denen mehrere Verteilungen zur Verfügung stehen, die unterschiedliche methodische Herangehensweisen beinhalten - wie dies in der Zeitextrapolation der Fall ist - wird im Verlauf des Projektes F 1826 eine weiterführende Methodendiskussion stattfinden.

Die Ergebnisse des probabilistischen Modells (die Zielverteilungen) werden mit deterministisch berechneten Werten verglichen. Dies liefert die Möglichkeit, bisherige Punktschätzungen vor dem Hintergrund breiterer Informationen einzuordnen. Die Vorteile probabilistischer Modellierung werden anhand der Beispielrechnungen im Projekt F1826 aufgezeigt, mögliche Nachteile werden angesprochen.

So ist mit einer weiterführenden, intensiven Diskussion der Methoden zu rechnen, die es erlaubt, eingehende Annahmen transparent zu machen.

10 Literatur

Bundesarbeitsblatt (1998): Bekanntmachung des BMA vom 3. August 1998 III b 5-35433, Änderungen und Ergänzungen der TRGS 901 "Begründungen und Erläuterungen zu Grenzwerten in der Luft am Arbeitsplatz". Bundesarbeitsblatt, Vol.10, p.98.

Davidson, J.W.F.; Parker, J.C.; Beliles, R.P. (1986): Biological basis for extrapolation across human species. Regulatory Toxicology and Pharmacology, Vol. 6, p.211-237.

EPA, Environmental Protection Agency (1996): IRIS, Integrated Risk Information System, CD-ROM Datenbank, Silver Platter, USA.

EPA, Environmental Protection Agency (1997): Exposure Factors Handbook, EPA/600/P-95/002Fa, August 1997 <http://www.epa.gov/ncea/pdfs/efh/front.pdf>

EPA, Environmental Protection Agency (2000): Options for Development of Parametric Probability Distributions for Exposure Factors. Federal Register, Vol. 66, p.8401-8402.

EC, European Commission (2001): Risk Assessment Report. 2,4,4-Trimethylpentene, Draft, December 2001.

Evans, J.S., Rhomberg, L.R., Williams, P.L., Wilson, A.M., Baird, S.J.S. (2001): Reproductive and Developmental Risks from Ethylene Oxide: A Probabilistic Characterization of Possible Regulatory Tresholds. Risk Analysis, Vol. 21, No.4, pp.697-717.

Gaylor, D.W., Kodell, R.L. (2000): Percentiles of the Product of Uncertainty Factors for Establishing Probabilistic Reference Doses; Risk Analysis, Vol.20, No.2, p.245-250.

Hattis, D., Banati, P., Goble, R. (1999): Distribution of Individual Susceptibility among Humans for Toxic Effects. Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 895, pp.286-316.

Huntington Life Sciences (1997 a): 2,4,4-Trimethyl Pentene: Toxicity Study by oral Gavage Administration to CD Rats for 4 Weeks. Final Report. Report No.96/SOC010/1052, Suffolk, England.

Huntington Life Sciences (1997 b): 2,4,4-Trimethyl Pentene: Reproductive Developmental Toxicity Screening Test by oral Gavage Administration to CD Rats. Final Report. Report No. 96/SOC009/1097,Suffolk, England.

Kalberlah, F., Schneider, K. (1998): Quantifizierung von Extrapolationsfaktoren. Endbericht des Forschungsvorhabens Nr. 116 06 113 des Umweltbundesamtes. Hrsg.: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund/Berlin. Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven.

Kalbfleisch, J. D. and R. L. Prentice. (1980): The Statistical Analysis of Failure Time Data. New York: John Wiley & Sons.

Kreienbrock, L., Schach, S. (2000): Epidemiologische Methoden. Reihe Biometrie. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin.

Morgan, M.G., Henrion, M. (1990): Uncertainty – A Guide to Dealing with Uncertainty in Quantitative Risk and Policy Analysis. Cambridge University Press.

Mosbach-Schulz, O. (1999): Methodische Aspekte Probabilistischer Modellierung. Umweltwissenschaften und Schadstoff-Forschung. Zeitschrift für Umweltchemie und Ökotoxikologie 11, pp.292-298.

Schneider, K.; Hassauer, M.; Oltmanns, J. (2002): Überprüfung der maßgerechten Übertragung (Scaling) von Schadstoffdosen aus Tierversuchen auf den Menschen (Interspeziesextrapolation). Umweltforschungsplan des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (UFOPLAN), Projektnummer 201 65 202.

Weiss, C. (2002): Basiswissen Medizinische Statistik. Springer, Berlin, Heidelberg, New York.

WHO, World Health Organisation (1994): Environmental Health Criteria 170, Assessing Human Health Risks of Chemicals: Derivation of Guidance Values for Health-Bases Exposure Limits. IPCS, International Program on Chemical Safety, World Health Organisation, Geneva, 1994.

Anhang A-1 Grundbegriffe der Stochastik

von Lars Michaelis

Zufallsvariablen

Um ein Zufallsexperiment zu beschreiben, werden Werkzeuge aus der Mathematik benötigt. Wie man leicht feststellt, sind die Ausgänge von Zufallsvorgängen nicht unmittelbar durch Zahlen zu beschreiben.

Damit diese Experimente in der Statistik bearbeitet werden können, braucht man ein spezielles Werkzeug, nämlich eine Funktion, welche die Struktur des Messraums in nutzbare Zahlen transformiert. Solch eine Abbildung wird *Zufallsvariable* genannt, und damit lassen sich die häufig sehr abstrakten Mengen (z.B. Messmengen) durch Werte oder Teilmengen der reellen Zahlen charakterisieren.

Beispiel (Münzwurf):

Wird eine Münze geworfen, so erhält man als Ergebnis entweder *Kopf* (K) oder *Zahl* (Z). Wird das Experiment nun einige Male wiederholt (z.B. 3-mal), könnte das Ergebnis (KKZ) sein, also erster Wurf *Kopf*, zweiter Wurf *Kopf* und dritter Wurf *Zahl*.

Wenn nun die Zufallsvariable $X = \text{„Anzahl von Kopf (K)“}$ ist, erhalten wir daraus $X=2$. Also besteht der Ergebnisraum aus den Werte 0,1,2,3. Betrachtet werden bei diesem Experiment nicht mehr die Seiten der Münze selbst, sondern der Wert der Zufallsvariablen für dieses Ergebnis.

Die Zufallsvariable X bildet also ein Ergebnis ω aus unserem Ergebnisraum $\Omega = \{(KKK), (KKZ), (KZK), (ZKK), (KZZ), (ZKZ), (ZZK), (ZZZ)\}$ auf einen Wert $X(\omega)$ aus der einfacheren Menge $\{0, 1, 2, 3\}$ ab.

Verteilung

Von Interesse ist nun, wie wahrscheinlich es ist, dass die Zufallsvariable einen bestimmten Wert annimmt. Dies gibt die so genannte *Verteilung* einer Zufallsvariablen an.

Beispiel (Münzwurf):

Es interessiert uns nun, wie oft bei einer gewissen Anzahl von Würfeln das Ergebnis Kopf genau zweimal eintritt, d.h. dass die Zufallsvariable X den Wert 2 annimmt.

Jetzt fragt man sich, wie viele Möglichkeiten es gibt, dass bei drei Münzwürfen genau zwei Würfe Kopf zeigen:

$$\{X = 2\} = \{(KKZ), (KZK), (ZKK)\}$$

Das wäre also dreimal der Fall. Bei einem dreifachen Münzwurf gibt es jetzt aber $3^2 = 9$ Möglichkeiten für den Ausgang des Zufallsexperiments. Das heißt, die

Wahrscheinlichkeit P , dass zweimal Kopf fällt ist gerade die Anzahl der „passenden“ Ergebnisse geteilt durch die Anzahl aller möglichen Ergebnisse, nämlich

$$P(\{X = 2\}) = \frac{3}{9} = \frac{1}{3}.$$

Die Wahrscheinlichkeit, bei dreimaligem Wurf einer Münze zweimal Kopf zu erhalten, ist also $1/3$.

Man unterscheidet zwei grundsätzlich verschiedene Arten von Verteilungen. Eine *diskrete* Verteilung beschreibt die Wahrscheinlichkeit einzelner Werte (wie es bei dem Münzwurfbeispiel der Fall ist), während bei *stetigen* Verteilungen die Wahrscheinlichkeit dafür angegeben wird, dass die Zufallsvariable einen Wert innerhalb eines bestimmten Bereichs annimmt. Welche Art der Verteilung vorliegt, entscheidet sich durch die Werte, die die Zufallsvariable annehmen kann: Sind dies beispielsweise nur „einzelne Werte“ (z.B. $\{0,1,2\}$), so liegt eine diskrete Zufallsvariable und damit auch eine diskrete Verteilung vor.

Beispiel (Länge einer Person):

Die Länge einer gewissen Anzahl von Menschen ist stetig verteilt, wenn beliebig genau gemessen wird. Die Wahrscheinlichkeit, dass dabei eine Person gemessen wird, die genau 1,80m groß ist, ist Null, denn es wird keinen Menschen geben, der genau diese Länge hat.

Statt dessen interessiert hierbei beispielsweise die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person zwischen 1,70m und 1,80m groß ist.

Verteilungen werden durch einige typische Parameter charakterisiert. Diese werden unterteilt in *Lage-* und *Streuungsparameter*. Die Lage gibt die „Position“ der Verteilung an, die Streuung die „Ausdehnung“ über den Definitionsbereich.

Der wichtigste Lageparameter ist der

Erwartungswert

Für den Erwartungswert gelten folgende Rechenregeln:

$$E(X + Y) = E(X) + E(Y)$$

$$E(X \cdot Y) = E(X) \cdot E(Y), \quad X, Y \text{ unabhängig}$$

für zwei Zufallsvariablen X und Y .

Beispiel (Würfelwurf):

Ein Würfel hat bekanntlich sechs Seiten. Eine Zufallsvariable X kann nun die Werte 1,2,3,4,5 oder 6 bei einem einmaligen Wurf erreichen. Der Erwartungswert berechnet sich nun durch:

$$E(X) = \frac{1}{6} \cdot 1 + \frac{1}{6} \cdot 2 + \frac{1}{6} \cdot 3 + \frac{1}{6} \cdot 4 + \frac{1}{6} \cdot 5 + \frac{1}{6} \cdot 6 = 3,5$$

Das Beispiel zeigt, dass der Erwartungswert nicht unbedingt eine Zahl ist, die die Zufallsvariable annehmen kann.

Weitere Lageparameter sind unter anderem: *Median* und *Quantile*. Der Median teilt eine Dichteverteilung in zwei Hälften: 50 % der Fläche liegt über, 50 % der Fläche unter dem Median.

Der wichtigste Streuungsparameter ist die

Varianz

Die *Varianz* ist eine Maßzahl für die Streuung um den Erwartungswert. Sie wird auch als *zweites zentrales Moment* bezeichnet. Sie berechnet sich anschaulich gesehen aus dem gewichteten Mittel über die quadratischen Abweichungen aller möglichen Werte von X vom Erwartungswert. Die Definition der Varianz σ^2_X (oder auch $Var[X]$) einer Zufallsvariablen X ist etwas komplizierter als für den Erwartungswert, lässt sich aber aus demselben bestimmen:

$$Var(X) = E(X^2) - (E(X))^2$$

Für die Varianz gilt nun folgende Rechenregel:

$$Var(X + Y) = Var(X) + Var(Y)$$

für unabhängige Variablen X und Y .

Kenngrößen einer Verteilung

Als Kenngrößen einer Verteilung werden jene Größen bezeichnet, die eine Verteilung beschreiben.

Bei einer empirischen Verteilung basieren die Kenngrößen auf den vorhandenen Daten, aus denen sie direkt berechnet werden. So dienen z.B. arithmetisches Mittel und Standardabweichung als Kenngrößen zur Beschreibung einer empirischen Verteilung.

Bei einer theoretischen Verteilung - wie der Lognormalverteilung - können die Parameter der Verteilung, ebenso wie die Quantile der Verteilung als Kenngrößen bezeichnet werden und werden zur Charakterisierung herangezogen. Die Parameter der Verteilung (bei einer Lognormalverteilung μ und σ) charakterisieren die Verteilung vollständig, d. h. auch die Lage aller Quantile ist festgelegt bei bekannten Parametern. So reichen zwei Kenngrößen einer zweiparametrischen Verteilung (z.B. ein Moment und ein Quantil), um die Verteilung vollständig zu beschreiben.

Zu jeder theoretischen Verteilung existiert eine mathematische Funktion.

Anhang A-2: Theoretische Verteilungen

Für alle Verteilungen, die im Text erwähnt wurden (im Zusammenhang mit einer Verteilungsanpassung bzw. mit einem statistischen Test) sind im folgenden Formeln, Parameter und Hintergründe dargestellt.

Die Diskreten Verteilungen:

Die Binomial-Verteilung:

- Schreibweise: $\text{Binomial}(n,p)$
- Dichte: $f(x) = \binom{n}{x} p^x (1-p)^{n-x}$
- Verteilungsfunktion: $F(x) = \sum_{i=0}^x \binom{n}{i} p^i (1-p)^{n-i}$
- Parameter: $p \in]0,1[$
 $n = \{0,1,2,\dots\}$
- Erwartungswert: np
- Varianz: $np(1-p)$

Hintergrund:

Die Binomial-Verteilung besitzt zwei Parameter und beschreibt die Anzahl der Erfolge eines Experimentes mit zwei Ausgängen („Erfolg=1“ oder „Misserfolg=0“), mit der ein spezielles Ereignis bei n unabhängigen Wiederholungen eintritt. Wird das Experiment nur einmal ausgeführt, spricht man von der Bernoulli-Verteilung. Wir definieren für die Binomial-Verteilung die Zufallsvariable $X =$ „Anzahl der Versuche, bei denen das Ereignis eintritt“

Beispiele:

- wiederholtes Werfen von Münzen / Würfel (bzgl. einer Seite / Zahl)
- Ziehen mit Zurücklegen aus einer Urne (bzgl. einer Farbe)
- Allgemeine Wiederholungen von Experiment mit Ja / Nein - Ausgang

Die Negativ-Binomial-Verteilung:

- Schreibweise: Negbin(s, p)
- Dichte: $f(x) = \binom{s+x-1}{x} p^s (1-p)^x$
- Verteilungsfunktion: $F(x) = \sum_{i=0}^x \binom{s+i-1}{i} p^s (1-p)^i$
- Parameter: $p \in]0,1]$
 $s = \{1,2,3,\dots\}$
- Erwartungswert: $\frac{s(1-p)}{p}$
- Varianz: $\frac{s(1-p)}{p^2}$
- Schiefe: $\frac{s(1-p)}{1+(1-p)/p^3}$

Hintergrund:

Die Negativ-Binomial-Verteilung besitzt zwei Parameter und beschreibt die Anzahl der Misserfolge eines Experiments mit zwei Ausgängen, bis ein spezielles Ereignis bei n unabhängigen Wiederholungen zum s -ten Mal eintritt.

Im Gegensatz zur Binomial-Verteilung kann eine negativ-binomial-verteilte Zufallsgröße in der Regel beliebig große Werte annehmen (auch wenn diese immer unwahrscheinlicher werden).

Die Poisson-Verteilung:

- Schreibweise: Poisson(λ)
- Dichte: $f(x) = \frac{e^{-\lambda} \lambda^x}{x!}$
- Verteilungsfunktion: $F(x) = e^{-\lambda} \sum_{i=0}^x \frac{\lambda^i}{i!}$
- Parameter: $\lambda > 0$
- Erwartungswert: λ
- Varianz: λ
- Schiefe: λ

Hintergrund:

Die Poisson-Verteilung besitzt einen Parameter und beschreibt die Anzahl von Eintreten spezieller Ereignisse in einem festen Zeitrahmen mit konstanten Bedingungen. Es werden bestimmte Ereignisse, die innerhalb eines festen, vorgegebenen Zeitintervalls eintreten können, gezählt.

Diese Verteilung eignet sich somit zur Modellierung von Zählprozessen. Wir definieren für die Poisson-Verteilung die Zufallsvariable

$X =$ „Anzahl bestimmter Ereignisse die innerhalb eines vorher definierten Intervalls eintreten.“

Beispiele:

- Anzahl von Käufern eines bestimmten Autos bei einem Händler in einem halben Jahr.
- Anzahl von Krankheitsfällen einer bestimmten Krankheit in einem Monat.

Die Positiven Verteilungen:**Die Lognormal-Verteilung:**

- Schreibweise: $\text{Lognormal}(\mu, \sigma)$
- Dichte:
$$f(x) = \frac{1}{x\sqrt{2\pi\sigma_1^2}} \exp\left(-\frac{(\ln x - \mu_1)^2}{2\sigma_1^2}\right)$$
- Verteilungsfunktion: -
- Parameter: $\mu > 0$
 $\sigma > 0$
- Erwartungswert: μ
- Varianz: σ^2

Hintergrund:

Die Lognormal-Verteilung besitzt zwei Parameter und beschreibt ein Produkt von vielen, unabhängigen und ähnlich verteilten Zufallsvariablen. Die Verteilung dient als gute Beschreibung für physikalische Größen zwischen 0 und $+\infty$.

Eine Lognormalverteilung ist rechtsschief. Als Kenngrößen dieser Verteilung wird häufig der Median, das geometrische Mittel und die Standardabweichung angegeben. Median und geometrisches Mittel entsprechen sich bei einer Lognormalverteilung. Der Median teilt die Dichteverteilung in zwei Hälften: 50 % der Fläche liegt über dem Median, 50 % der Fläche darunter. Abb. A-1 zeigt eine

rechtsschiefe Lognormalverteilung (die Parameter entsprechen jenen der Interspeziesextrapolation).

Durch Logarithmieren wird die Lognormalverteilung in eine Normalverteilung überführt. Zu dieser Darstellungsweise gehören die Parameter μ und σ . Abb. A-2 zeigt die Normalverteilung als logarithmierte Form der Lognormalverteilung.

Zwischen beiden Darstellungsformen gibt es gemäß den Logarithmus-Rechengesetzen folgende Zusammenhänge:

Lognormalverteilung \implies Logarithmierung \implies Normalverteilung

Median = Geometrisches Mittel = e^μ

Geometrische Standardabweichung = e^σ

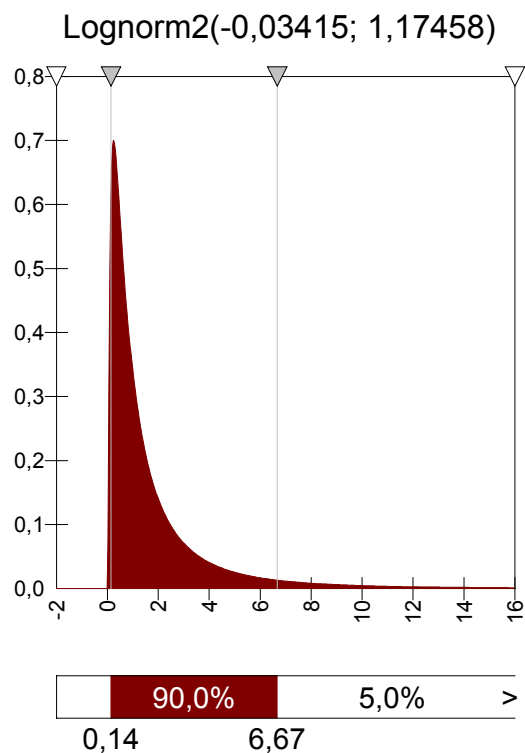


Abb. A.1: Lognormalverteilung (hier: Eingangsverteilung der Interspeziesextrapolation; $Me = \text{Geometrisches Mittel} = 0,96643 = e^{-0,03415}$).

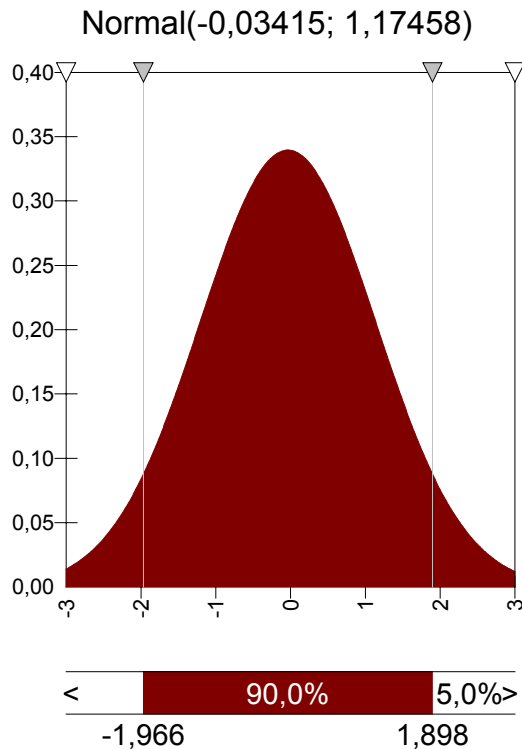


Abb. A.2: Lognormalverteilung (wiederum Eingangsverteilung der Interspeziesextrapolation; Me = Geometrisches Mittel = $0,96643 = e^{-0,03415}$).

Den Unterschied zwischen den beiden Abbildungen A-1 und A-2 bildet die Logarithmierung der x-Achse. Wenn Median, geometrisches Mittel oder geometrische Standardabweichung angegeben werden, bezieht sich dies auf die nicht-logarithmierte Form, werden jedoch μ und σ angegeben, sind dies die logarithmierten Parameter der Normalverteilung.

Die Exponential-Verteilung:

- Schreibweise: $\text{Expon}(\beta)$
- Dichte: $f(x) = \frac{\exp(-x/\beta)}{\beta}$
- Verteilungsfunktion: $F(x) = 1 - \exp(-x/\beta)$
- Parameter: $\beta > 0$
- Erwartungswert: β
- Varianz: β^2
- r-tes Moment: $r! \beta^r$

Zusammenhang:

Die Exponential-Verteilung besitzt einen Parameter und beschreibt die Wartezeit zwischen zwei Ereignissen, wie auch die Lebensdauer mit konstanten Bedingungen in einem zeitlichen Prozess. Genauer spricht man von einer Gedächtnislosigkeit der Exponentialverteilung. Ein Alterungsprozess wird also nicht berücksichtigt.

Diese Verteilung steht im Zusammenhang zu der Poisson-Verteilung, denn die Anzahl der Ereignisse in einem Zeitfenster sind Poisson-verteilt, wenn die Zeiten zwischen den Ereignissen unabhängig und Exponential-verteilt sind.

Wir definieren für die Exponential-Verteilung die Zufallsvariable X = „Wartezeit / Lebensdauer von einem gewissen Zeitpunkt bis zu einem bestimmten Ereignis“

Beispiele:

- Lebensdauer einer Glühbirne bei konstanter Stromzufuhr.

Die Weibull-Verteilung:

- Schreibweise: $\text{Weibull}(\alpha, \beta)$
- Dichte: $f(x) = \alpha \beta^{-\alpha} x^{\alpha-1} \exp\left(-\left(\frac{x}{\beta}\right)^\alpha\right)$
- Verteilungsfunktion: $F(x) = 1 - \exp\left(-\left(\frac{x}{\alpha}\right)^\alpha\right)$
- Parameter: $\alpha > 0$
 $\beta > 0$
- Erwartungswert: $\frac{\beta}{\alpha} \Gamma\left(\frac{1}{\alpha}\right)$
- Varianz: $\frac{\beta^2}{\alpha} \left[2\Gamma\left(\frac{2}{\alpha}\right) - \frac{1}{\alpha} \Gamma\left(\frac{1}{\alpha}\right)^2 \right]$
- r-tes Moment: $\beta^r \Gamma\left(\frac{\alpha+r}{\alpha}\right)$

Hintergrund:

Die Weibull-Verteilung besitzt zwei Parameter und beschreibt im Gegensatz zur Exponential-Verteilung die stetige Wartezeit zwischen zwei Ereignissen mit sich verändernden Bedingungen in einem zeitlichen Prozess. Der Zusammenhang zur Exponential-Verteilung ergibt sich durch $\text{Weibull}(1, \beta) = \text{Expon}(\beta)$.

Beispiel:

- Wartezeit bis zum Ausfallschaden eines technischen Systems ohne Instandhaltung der Bauteile

Die Gamma-Verteilung:

- Schreibweise: $\text{Gamma}(\alpha, \beta)$
- Dichte: $f(x) = \frac{\beta^{-\alpha} x^{\alpha-1} \exp(-x/\beta)}{\Gamma(\alpha)}$
- Verteilungsfunktion: -
- Parameter: $\alpha > 0$
 $\beta > 0$
- Erwartungswert: $\alpha\beta$
- Varianz: $\alpha\beta^2$
- r-tes Moment: $\beta^r \frac{\Gamma(\alpha+r)}{\Gamma(\alpha)}$

Hintergrund:

Die Gamma-Verteilung besitzt zwei Parameter und beschreibt im Gegensatz zur Exponential-Verteilung die Wartezeit bis zum k-ten Ereignis mit konstanten Bedingungen in einem zeitlichen Prozess.

Die Beschränkten Verteilungen:

Die Gleich-Verteilung:

- Schreibweise: Uniform(*min*, *max*)
- Dichte: $f(x) = \frac{1}{\max - \min}$
- Verteilungsfunktion: $F(x) = \frac{x - \min}{\max - \min}$
- Parameter: $\min \leq \max$
- Erwartungswert: $\frac{\min + \max}{2}$
- Varianz: $\frac{(\max - \min)^2}{12}$

Hintergrund:

Die Gleichverteilung besitzt zwei Parameter und beschreibt eine stetige Inkonstante mit den festen Grenzen *min* und *max*. Die Form der Dichte ist ein Rechteck mit Flächeninhalt=1. Diese Verteilung wird als grobes Approximationsmodell benutzt, wenn sehr wenig oder keine Daten des Experimentes vorhanden sind und wenn die Wahrscheinlichkeit für alle Ergebnisse gleich ist.

Die Beta-Verteilung:

- Schreibweise: Beta(α_1, α_2)
- Dichte: $f(x) = \frac{x^{\alpha_1-1} (1-x)^{\alpha_2-1}}{\int_0^1 t^{\alpha_1-1} (1-t)^{\alpha_2-1} dt}$
- Verteilungsfunktion: -
- Parameter: $\alpha_1 > 0$
 $\alpha_2 > 0$
- Erwartungswert: $\frac{\alpha_1}{\alpha_1 + \alpha_2}$
- Varianz: $\frac{\alpha_1 \alpha_2}{(\alpha_1 + \alpha_2)^2 (\alpha_1 + \alpha_2 + 1)}$

Hintergrund:

Die Beta-Verteilung besitzt zwei Parameter und beschreibt verschiedene unimodale Formen. Die Verteilung wird selber eher selten als Erzeugungsmodell genutzt, beinhaltet durch die Vielfachheit ihrer Dichte jedoch einige andere Verteilungen wie die Gleich-Verteilung.

Die Verteilungen der Normal-Theorie**Die Normal-Verteilung:**

- Schreibweise: Normal(μ, σ)
- Dichte: $f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp\left(-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}\right)$
- Verteilungsfunktion: -
- Parameter: $\sigma > 0$
- Erwartungswert: μ
- Varianz: σ^2
- Schiefe: 0
- r-tes Moment: $\mu_r \begin{cases} 0 & , r \rightarrow \text{ungerade} \\ \sigma^r r! / \{2^{r/2} [(r/2)!]\} & , r \rightarrow \text{gerade} \end{cases}$

Hintergrund:

Die Normal-Verteilung besitzt zwei Parameter und wird auch Gaußsche Glockenkurve genannt. Sie entsteht approximativ durch die Addition einer großen Anzahl unabhängiger, ähnlich verteilter Zufallsgrößen. Obwohl die Verteilung nicht direkt als Erzeugungselement genutzt wird, spielt sie eine sehr große Rolle, da viele andere Verteilungen (wie z.B. die Binomial-Verteilung) mit einer entsprechenden großen Stichprobe auf diese Verteilung zurückgeführt werden können.

Die Chi²-Verteilung:

- Schreibweise: $\chi^2(\nu)$
- Dichte: $f(x) = \frac{x^{(\nu/2)-1} \exp(-x/2)}{2^{\nu/2} \Gamma(\nu/2)}$
- Verteilungsfunktion: -
- Parameter: $\nu = \{1,2,3,\dots\}$
- Erwartungswert: ν
- Varianz: 2ν

Zusammenhang:

Die Chi²-Verteilung besitzt einen Parameter und beschreibt die Güte des Zusammenspiels der vorliegenden Daten mit der Statistik. Die Verteilung entsteht durch die Addition von den Quadraten normalverteilter Zufallsgrößen.

Anhang B: Interspeziesextrapolation

Tab. B-1: Datengrundlage zur Verteilungsbildung des Interspeziesextrapolationsfaktoren.

Autor	Tier	Substanz	Dosisquotienten	Skaling
Frei	MAUS	Amethopterin	1,384	7,4
Frei	RATTE	Amethopterin	0,288	4,9
Frei	HAMSTER	Amethopterin	10,376	5,9
Frei	AFFE	Amethopterin	3,327	2,2
Frei	HUND	Amethopterin	0,171	1,7
Frei	MAUS	6-Mercaptopurin	0,370	7,4
Frei	RATTE	6-Mercaptopurin	0,386	4,9
Frei	HAMSTER	6-Mercaptopurin	0,490	5,9
Frei	AFFE	6-Mercaptopurin	0,941	2,2
Frei	HUND	6-Mercaptopurin	0,476	1,7
Frei	MAUS	5-Fluoruracil	0,392	7,4
Frei	RATTE	5-Fluoruracil	0,341	4,9
Frei	HAMSTER	5-Fluoruracil	0,193	5,9
Frei	AFFE	5-Fluoruracil	0,545	2,2
Frei	HUND	5-Fluoruracil	0,394	1,7
Frei	MAUS	5-Fluordeoxyuridin	0,788	7,4
Frei	RATTE	5-Fluordeoxyuridin	0,606	4,9
Frei	HAMSTER	5-Fluordeoxyuridin	0,227	5,9
Frei	AFFE	5-Fluordeoxyuridin	0,895	2,2
Frei	HUND	5-Fluordeoxyuridin	0,782	1,7
Frei	MAUS	Nitrogen mustard	0,743	7,4
Frei	RATTE	Nitrogen mustard	0,378	4,9
Frei	HAMSTER	Nitrogen mustard	1,102	5,9
Frei	AFFE	Nitrogen mustard	0,455	2,2
Frei	HUND	Nitrogen mustard	1,412	1,7
Frei	MAUS	Nitromin	2,568	7,4
Frei	RATTE	Nitromin	0,724	4,9
Frei	AFFE	Nitromin	1,091	2,2

Autor	Tier	Substanz	Dosisquotienten	Skaling
Frei	HUND	Nitromin	1,294	1,7
Frei	MAUS	L-Phenylalanin mustard	3,581	7,4
Frei	RATTE	L-Phenylalanin mustard	2,347	4,9
Frei	AFFE	L-Phenylalanin mustard	1,250	2,2
Frei	HUND	L-Phenylalanin mustard	1,853	1,7
Frei	MAUS	Alanin mustard	1,201	7,4
Frei	HAMSTER	Alanin mustard	2,108	5,9
Frei	AFFE	Alanin mustard	0,759	2,2
Frei	HUND	Alanin mustard	0,982	1,7
Frei	MAUS	Cytoxan	1,372	7,4
Frei	RATTE	Cytoxan	0,245	4,9
Frei	HAMSTER	Cytoxan	1,322	5,9
Frei	AFFE	Cytoxan	2,455	2,2
Frei	HUND	Cytoxan	0,706	1,7
Frei	MAUS	ThioTEPA	4,122	7,4
Frei	RATTE	ThioTEPA	2,755	4,9
Frei	HAMSTER	ThioTEPA	8,644	5,9
Frei	AFFE	ThioTEPA	2,273	2,2
Frei	HUND	ThioTEPA	3,235	1,7
Frei	MAUS	Actinomycin D	0,901	7,4
Frei	RATTE	Actinomycin D	1,224	4,9
Frei	HAMSTER	Actinomycin D	0,678	5,9
Frei	HUND	Actinomycin D	1,176	1,7
Frei	MAUS	Mitomycin C	1,554	7,4
Frei	RATTE	Mitomycin C	1,327	4,9
Frei	HAMSTER	Mitomycin C	1,441	5,9
Frei	AFFE	Mitomycin C	1,455	2,2
Frei	MAUS	Vinblastin	0,964	7,4
Frei	HAMSTER	Vinblastin	1,144	5,9
Frei	MAUS	Vinchristin	1,070	7,4
Frei	HAMSTER	Vinchristin	2,402	5,9
Frei	MAUS	Methyl GAG	0,934	7,4
Frei	HAMSTER	Methyl GAG	0,632	5,9
Sche	MAUS	6-(Methylthio)-9- β -D-	1,235	7,4

Autor	Tier	Substanz	Dosisquotienten	Skaling
		ribofuran		
Sche	RATTE	6-(Methylthio)-9- β -D-ribofuran	0,327	4,9
Sche	HAMSTER	6-(Methylthio)-9- β -D-ribofuran	2,339	5,9
Sche	AFFE	6-(Methylthio)-9- β -D-ribofuran	1,018	2,2
Sche	HUND	6-(Methylthio)-9- β -D-ribofuran	0,941	1,7
Sche	MAUS	4-(oder 5)-Carboxamid. 5(oder	3,092	7,4
Sche	AFFE	4-(oder 5)-Carboxamid. 5(oder	7,636	2,2
Sche	HUND	4-(oder 5)-Carboxamid. 5(oder	0,824	1,7
Sche	MAUS	Ammoniumtrimethylpurin- 6-yl-ch	0,482	7,4
Sche	HAMSTER	Ammoniumtrimethylpurin- 6-yl-ch	2,180	5,9
Sche	AFFE	Ammoniumtrimethylpurin- 6-yl-ch	1,818	2,2
Sche	HUND	Ammoniumtrimethylpurin- 6-yl-ch	0,629	1,7
Sche	MAUS	Pactamycin	0,931	7,4
Sche	AFFE	Pactamycin	0,091	2,2
Sche	HUND	Pactamycin	0,141	1,7
Sche	AFFE	Restrictocin	6,250	2,2
Sche	HUND	Azotomycin	0,041	1,7
Sche	MAUS	N-(Diazoacetyl)- Glycinhydrazid	0,343	7,4
Sche	AFFE	N-(Diazoacetyl)- Glycinhydrazid	0,282	2,2
Sche	HUND	N-(Diazoacetyl)- Glycinhydrazid	0,182	1,7
Sche	HUND	2-Chlor-4'.4"-di-2- imidazolin	0,135	1,7
Sche	MAUS	Tylocrebin	1,309	7,4
Sche	AFFE	Tylocrebin	0,286	2,2

Autor	Tier	Substanz	Dosisquotienten	Skaling
Sche	HUND	Tylocrebin	0,182	1,7
Sche	MAUS	2-(Dimethylamino)-3'.4'-dihydr	0,173	7,4
Sche	HAMSTER	2-(Dimethylamino)-3'.4'-dihydr	0,595	5,9
Sche	AFFE	2-(Dimethylamino)-3'.4'-dihydr	1,205	2,2
Sche	HUND	2-(Dimethylamino)-3'.4'-dihydr	0,524	1,7
Sche	MAUS	1-β-D-Arabinofuranosyl-Cytosin	2,554	7,4
Sche	AFFE	1-β-D-Arabinofuranosyl-Cytosin	2,336	2,2
Sche	HUND	1-β-D-Arabinofuranosyl-Cytosin	1,512	1,7
Sche	MAUS	1-Acetyl-2-picolinyl-Hydrazin	0,435	7,4
Sche	RATTE	1-Acetyl-2-picolinyl-Hydrazin	0,459	4,9
Sche	AFFE	1-Acetyl-2-picolinyl-Hydrazin	1,941	2,2
Sche	HUND	1-Acetyl-2-picolinyl-Hydrazin	1,253	1,7
Sche	MAUS	N.N-Bis-(2-chlorethyl)-Phospho	3,230	7,4
Sche	RATTE	N.N-Bis-(2-chlorethyl)-Phospho	3,998	4,9
Sche	HAMSTER	N.N-Bis-(2-chlorethyl)-Phospho	8,763	5,9
Sche	AFFE	N.N-Bis-(2-chlorethyl)-Phospho	0,941	2,2
Sche	HUND	N.N-Bis-(2-chlorethyl)-Phospho	2,441	1,7
Sche	MAUS	1.3-Bis-(2-chlorethyl)-1-Nitro	0,865	7,4
Sche	RATTE	1.3-Bis-(2-chlorethyl)-1-Nitro	5,700	4,9
Sche	HAMSTER	1.3-Bis-(2-chlorethyl)-1-Nitro	1,249	5,9

Autor	Tier	Substanz	Dosisquotienten	Skaling
Sche	AFFE	1.3-Bis-(2-chlorethyl)-1-Nitro	1,136	2,2
Sche	HUND	1.3-Bis-(2-chlorethyl)-1-Nitro	1,471	1,7
Grie	MAUS	Carboplatin	2,018	7,4
Grie	HUND	Carboplatin	0,676	1,7
Grie	MAUS	Teroxinon	0,334	7,4
Grie	HUND	Teroxinon	0,447	1,7
Grie	MAUS	Homoharringtonin	1,864	7,4
Grie	HUND	Homoharringtonin	0,629	1,7
Grie	MAUS	Fludarabin	50,676	7,4
Grie	HUND	Fludarabin	61,765	1,7
Grie	HUND	Tricribinphosphat	3,135	1,7
Grie	MAUS	N-Methylformamid	1,795	7,4
Grie	HUND	N-Methylformamid	1,271	1,7
Grie	MAUS	DHAC	0,641	7,4
Grie	HUND	DHAC	0,100	1,7
Roze	MAUS	Anguidin	10,811	7,4
Roze	HUND	Anguidin	0,635	1,7
Roze	MAUS	Piperazinedion	5,189	7,4
Roze	HUND	Piperazinedion	0,941	1,7
Roze	MAUS	Deazauridin	0,788	7,4
Roze	HUND	Deazauridin	2,335	1,7
Roze	MAUS	Galliumnitrat	0,358	7,4
Roze	HUND	Galliumnitrat	0,512	1,7
Roze	MAUS	Baker's Antifol	0,591	7,4
Roze	HUND	Baker's Antifol	0,900	1,7
Roze	MAUS	Cisplatin	0,926	7,4
Roze	HUND	Cisplatin	0,841	1,7
Roze	MAUS	PALA	1,078	7,4
Roze	HUND	PALA	1,076	1,7
Roze	MAUS	Thalicarpin	0,931	7,4
Roze	HUND	Thalicarpin	0,612	1,7
Roze	MAUS	Maytansin	1,081	7,4

Autor	Tier	Substanz	Dosisquotienten	Skaling
Roze	HUND	Maytansin	0,706	1,7
Roze	MAUS	Chlorozotocin	0,616	7,4
Roze	HUND	Chlorozotocin	0,082	1,7
Gold	AFFE	Cyclophosphamid	0,714	2,2
Gold	HUND	Cyclophosphamid	0,547	1,7
Gold	HUND	Iphosphamid	0,153	1,7
Gold	MAUS	Yoshi-684	2,749	7,4
Gold	AFFE	Yoshi-684	1,055	2,2
Gold	HUND	Yoshi-684	0,753	1,7
Gold	HUND	TIC-mustard	0,453	1,7
Gold	AFFE	Cytosin Arabinosid	2,441	2,2
Gold	HUND	Cytosin Arabinosid	6,506	1,7
Gold	MAUS	5-Azacytidin	0,242	7,4
Gold	HUND	5-Azacytidin	0,200	1,7
Gold	MAUS	6-MP-Ribosid	1,689	7,4
Gold	AFFE	6-MP-Ribosid	7,095	2,2
Gold	HUND	6-MP-Ribosid	1,606	1,7
Gold	HUND	5-FUDR	0,147	1,7
Gold	HUND	Tubercidin	7,518	1,7
Gold	HUND	Guanozol	0,912	1,7
Gold	AFFE	β -TGDR	0,027	2,2
Gold	HUND	β -TGDR	0,112	1,7
Gold	HUND	Streptozotocin	0,300	1,7
Gold	MAUS	Mithramycin	1,723	7,4
Gold	HUND	Mithramycin	3,676	1,7
Gold	MAUS	Porfiromycin	1,274	7,4
Gold	HUND	Porfiromycin	0,347	1,7
Gold	MAUS	Bleomycin	10,811	7,4
Gold	AFFE	Bleomycin	0,314	2,2
Gold	HUND	Bleomycin	3,900	1,7
Gold	MAUS	Daunomycin	0,158	7,4
Gold	AFFE	Daunomycin	0,277	2,2
Gold	HUND	Daunomycin	0,606	1,7
Gold	MAUS	DTIC	2,026	7,4

Autor	Tier	Substanz	Dosisquotienten	Skaling
Gold	AFFE	DTIC	6,900	2,2
Gold	HUND	DTIC	1,347	1,7
Gold	AFFE	Pyran Copolymer	0,318	2,2
Gold	HUND	Pyran Copolymer	0,406	1,7
Gold	MAUS	Pseudourea	3,041	7,4
Gold	AFFE	Pseudourea	1,859	2,2
Gold	HUND	Pseudourea	2,129	1,7
Gold	MAUS	Emetin	3,334	7,4
Gold	AFFE	Emetin	1,318	2,2
Gold	MAUS	Camptothecin	1,020	7,4
Gold	AFFE	Camptothecin	1,073	2,2
Gold	HUND	Camptothecin	4,129	1,7
Paxt	MAUS	Amsacrin	1,504	7,4
Paxt	HUND	Amsacrin	0,306	1,7
Paxt	MAUS	CI-921	0,405	7,4
Paxt	RATTE	CI-921	0,437	4,9
Paxt	HUND	CI-921	0,065	1,7

In Tabelle B-1 sind die Daten aufgeführt, aus denen die Verteilung des Interspeziesextrapolationsfaktors gebildet wurde. Die letzte Spalte weist die Scalingfaktoren aus, mit denen die Daten im ersten Schritt multipliziert wurden (Scaling nach Grundumsatz), die Spalte Dosisquotienten ist die entscheidende Spalte zur Bildung der Verteilung.

Anhang C: Zeitextrapolation

Datengrundlage Methode 1

Tab. C.1 stellt die berechneten Dosisquotienten dar, jeweils für die Extrapolationsebenen subakut-subchronisch, subchronisch-chronisch und subakut-chronisch. Die Substanzen sind nach TR-Nummern aufgeführt. Aus diesen Dosisquotienten wurden im Rahmen der Methode 1 die Verteilung des EF_Z gebildet (Für jede Spalte = jede Extrapolationsebene eine Verteilung.)

Tab. C.1: Berechnete Dosisquotienten aus Studien mit unterschiedlicher Zeitdauer für die Extrapolationsebenen subakut-subchronisch, subchronisch-chronisch und subakut-chronisch.

TR-Nummer	NOAEL/NOAEL- Dosisquotient subakut- subchronisch	NOAEL/NOAEL- Dosisquotient subchronisch- chronisch	NOAEL/NOAEL- Dosisquotient subakut-chronisch
350	4		
350	4		
350	4		
352	4		
354	1		
354	1		
354	4,032		
359	2	2,667	2,667
359	4	1,333	
359	1		
359	2		
361	7,979	4,7	37,5
361	3,989	9,4	
361	7,979		
361	3,989		
366	1,25		
366	1,25		
366	2,5		
366	1,25		
366	2,5		
366	2,5		
366	5		
366	10		
367	3	2	
367	6	1	
370	2		
370	2		
373	5,84	1,974	11,526
373	5,84	2	3,74
373	1,87	2	1,88

TR-Nummer	NOAEL/NOAEL- Dosisquotient subakut- subchronisch	NOAEL/NOAEL- Dosisquotient subchronisch- chronisch	NOAEL/NOAEL- Dosisquotient subakut-chronisch
373	0,94		
374	2	3	6
374	2	3	6
374	6		
374	3		
378	2,667	1,5	4
378	1,333	2	2
378	1		
378	2		
381	0,964		
381	1,928		
381	0,964		
381	1,928		
382	0,667	6	4
382	1,333	3	4
382	2,667	1,5	
382	2,667		
384		1,6	
389	2	2	4
389	1	2	2
391		3,977	
395	2	4	8
395	4	0,5	4
395	4		
395	2		
395	8		
396	0,8	3	2,4
396	0,8	3	2,4
396	2	2	4
399	2,097		
401	2,632		
401	10		
401	1,083		
401	0,52		
403	1,333	2,009	2,679
403	1,333	2,08	
403		2,6	
406	1,333	2	1,333
406	1,333		
406	1,333		
406	0,667		
408	4		
408	0,5		
408	32,051		
408	8,013		

TR-Nummer	NOAEL/NOAEL- Dosisquotient subakut- subchronisch	NOAEL/NOAEL- Dosisquotient subchronisch- chronisch	NOAEL/NOAEL- Dosisquotient subakut-chronisch
414			10
414			5
422	2	1,5	3
422	2	1,5	3
422	4	0,75	3
422	2	1,5	8
422	4	0,75	
422	1,333	6	
422	2,667	3	
422	1,333		
422	2,667		
423	1,406	1	5
423	1,406		
423	5		
423	5		
424	0,521	8	4,167
424	1,042	4	1,042
424	1,042	1	
424	0,521	2	
425	1,667	4,012	6,687
425	2,5	0,446	6,687
425	5	4,012	6,687
425	7,5	1,337	
425	1,667		
425	15		
425	1,667		
425	5		

Datengrundlage Methode 2 und 3

Tab. C.2: Datengrundlage für Methode 2 und 3, Ebene Subakut-Subchronisch.

SUBSTANZ	NoEF	LoEF	EFU0.90	MedEF	EFO0.90	ErwEF	Gewichtungsfaktor
350	4	3	0,27	1,833	12,471	5,613	0,33
350	4	4	0,288	2,117	15,543	7,099	0,33
350	4	3	0,27	1,833	12,471	5,613	0,33
352	4	4	0,288	2,117	15,543	7,099	1
354	1	1	0,072	0,529	3,886	1,775	0,33
354	1	1	0,072	0,529	3,886	1,775	0,33
354	4,032	4,032	0,291	2,134	15,669	7,157	0,33
359	2	2	0,144	1,059	7,772	3,55	0,25
359	4	4	0,288	2,117	15,543	7,099	0,25
359	1	1	0,072	0,529	3,886	1,775	0,25
359	2	2	0,144	1,059	7,772	3,55	0,25
361	7,979	7,979	0,575	4,223	31,004	14,161	0,25
361	3,989	3,989	0,288	2,111	15,502	7,08	0,25
361	7,979	7,979	0,575	4,223	31,004	14,161	0,25
361	3,989	3,989	0,288	2,111	15,502	7,08	0,25
366	1,25	1,25	0,09	0,662	4,857	2,219	0,13
366	1,25	1,25	0,09	0,662	4,857	2,219	0,13
366	2,5	2,5	0,18	1,323	9,715	4,437	0,13
366	1,25	1,25	0,09	0,662	4,857	2,219	0,13
366	2,5	2,5	0,18	1,323	9,715	4,437	0,13
366	2,5	2,5	0,18	1,323	9,715	4,437	0,13
366	5	5	0,36	2,646	19,429	8,874	0,13
366	10	10	0,721	5,293	38,858	17,748	0,13
367	3	3	0,216	1,588	11,657	5,324	0,5
367	6	6	0,433	3,176	23,315	10,649	0,5
370	2	2	0,144	1,059	7,772	3,55	0,5
370	2	2	0,144	1,059	7,772	3,55	0,5
373	5,84	5,833	0,421	3,089	22,673	10,355	0,25
373	5,84	5,833	0,421	3,089	22,673	10,355	0,25
373	1,87	1,875	0,135	0,991	7,281	3,326	0,25
373	0,94	0,935	0,068	0,496	3,638	1,661	0,25

SUBSTANZ	NoEF	LoEF	EFU0.90	MedEF	EFO0.90	ErwEF	Gewichtungs- faktor
374	2	2	0,144	1,059	7,772	3,55	0,25
374	2	2	0,144	1,059	7,772	3,55	0,25
374	6	3	0,25	2,245	20,171	9,739	0,25
374	3	3	0,216	1,588	11,657	5,324	0,25
378	2,667	2,667	0,192	1,411	10,362	4,733	0,25
378	1,333	1,333	0,096	0,706	5,181	2,366	0,25
378	1	1	0,072	0,529	3,886	1,775	0,25
378	2	2	0,144	1,059	7,772	3,55	0,25
381	0,964	1,06	0,071	0,535	4,031	1,852	0,25
381	1,928	2,12	0,142	1,07	8,063	3,704	0,25
381	0,964	1,06	0,071	0,535	4,031	1,852	0,25
381	1,928	2,12	0,142	1,07	8,063	3,704	0,25
382	0,667	0,667	0,048	0,353	2,591	1,183	0,25
382	1,333	1,333	0,096	0,706	5,181	2,366	0,25
382	2,667	2,667	0,192	1,411	10,362	4,733	0,25
382	2,667	2,667	0,192	1,411	10,362	4,733	0,25
389	2	2	0,144	1,059	7,772	3,55	0,5
389	1	1	0,072	0,529	3,886	1,775	0,5
395	2	2	0,144	1,059	7,772	3,55	0,2
395	4	4	0,288	2,117	15,543	7,099	0,2
395	4	4	0,288	2,117	15,543	7,099	0,2
395	2	2	0,144	1,059	7,772	3,55	0,2
395	8	8	0,577	4,234	31,087	14,199	0,2
396	0,8	1,2	0,079	0,519	3,411	1,527	0,33
396	0,8	1,2	0,079	0,519	3,411	1,527	0,33
396	2	2	0,144	1,059	7,772	3,55	0,33
399	2,097	2,016	0,15	1,088	7,905	3,603	1
401	2,632	2,632	0,19	1,393	10,226	4,671	0,25
401	10	11,111	0,782	5,579	39,78	18,061	0,25
401	1,083	1	0,075	0,551	4,048	1,849	0,25
401	0,52	0,5	0,037	0,27	1,96	0,893	0,25
403	1,333	1,429	0,101	0,73	5,261	2,393	0,5
403	1,333	1,429	0,101	0,73	5,261	2,393	0,5
406	1,333	1,333	0,096	0,706	5,181	2,366	0,25

SUBSTANZ	NoEF	LoEF	EFU0.90	MedEF	EFO0.90	ErwEF	Gewichtungs- faktor
406	1,333	1,333	0,096	0,706	5,181	2,366	0,25
406	1,333	1,333	0,096	0,706	5,181	2,366	0,25
406	0,667	0,667	0,048	0,353	2,591	1,183	0,25
408	4	4	0,288	2,117	15,543	7,099	0,25
408	0,5	0,5	0,036	0,265	1,943	0,887	0,25
408	32,051	32	2,308	16,95	124,5	56,871	0,25
408	8,013	8	0,577	4,238	31,125	14,218	0,25
422	2	2	0,144	1,059	7,772	3,55	0,11
422	2	2	0,144	1,059	7,772	3,55	0,11
422	4	4	0,288	2,117	15,543	7,099	0,11
422	2	2	0,144	1,059	7,772	3,55	0,11
422	4	4	0,288	2,117	15,543	7,099	0,11
422	1,333	1,333	0,096	0,706	5,181	2,366	0,11
422	2,667	2,667	0,192	1,411	10,362	4,733	0,11
422	1,333	1,333	0,096	0,706	5,181	2,366	0,11
422	2,667	2,667	0,192	1,411	10,362	4,733	0,11
423	1,406	1,406	0,101	0,744	5,464	2,496	0,25
423	1,406	1,406	0,101	0,744	5,464	2,496	0,25
423	5	5	0,36	2,646	19,429	8,874	0,25
423	5	5	0,36	2,646	19,429	8,874	0,25
424	0,521	0,521	0,038	0,276	2,024	0,924	0,25
424	1,042	1,042	0,075	0,551	4,048	1,849	0,25
424	1,042	1,042	0,075	0,551	4,048	1,849	0,25
424	0,521	0,521	0,038	0,276	2,024	0,924	0,25
425	1,667	1,111	0,087	0,72	5,939	2,792	0,13
425	2,5	1,667	0,131	1,08	8,909	4,189	0,13
425	5	3,333	0,262	2,161	17,818	8,377	0,13
425	7,5	5	0,393	3,241	26,726	12,566	0,13
425	1,667	1,665	0,096	0,882	8,095	3,938	0,13
425	15	15	0,865	7,939	72,875	35,448	0,13
425	1,667	1,665	0,096	0,882	8,095	3,938	0,13
425	5	5	0,288	2,646	24,292	11,816	0,13

In Tabelle C-2 sind in der ersten Spalte die NOAEL-Quotienten abzulesen (diese finden sich auch im Rahmen der Methode 1 in Tabelle C-1). In der zweiten Spalte sind die LOAEL-Quotienten aufgeführt. In der letzten Spalte sind die Gewichtungsfaktoren für Methode 2 und 3 aufgelistet, EFU0.90 und EF00.90 weisen das 5 % sowie das 95 %-Quantil der mittels Methode 3 entwickelten Einzelverteilung aus, MedEF zeigt den Median dieser Einzelverteilungen, ErwEF den Erwartungswert.

Im Rahmen der Methode 2 wurde die Verteilung des Zeitextrapolationsfaktors aus den NOAEL-Quotienten (erste Spalte) nach Multiplikation mit den Gewichtungsfaktoren (letzte Spalte, gelb unterlegt) gebildet.

Im Rahmen der Methode 3 wurde die Verteilung des Zeitextrapolationsfaktors aus den Erwartungswerten der berechneten Einzelverteilungen (vorletzte Spalte ErwEF) nach Multiplikation mit den Gewichtungsfaktoren gebildet.

Tab. C.3: Datengrundlage für Methode 2 und 3, Ebene Subchronisch-Chronisch.

SUBSTANZ	NoEF	LoEF	EFU0.90	MedEF	EFO0.90	ErwEF	Gewichtungsfaktor
359	2,667	2,667	0,694	2,928	12,358	5,505	0,5
359	1,333	1,333	0,347	1,464	6,179	2,752	0,5
361	4,7	4,7	1,222	5,16	21,781	9,702	0,5
361	9,4	9,4	2,445	10,32	43,562	19,404	0,5
367	2	2	0,52	2,196	9,269	4,128	1,5
367	1	1	0,26	1,098	4,634	2,064	1,5
373	1,974	2	0,517	2,181	9,202	4,099	0,22
373	2	2	0,52	2,196	9,269	4,128	0,22
373	2	2	0,52	2,196	9,269	4,128	0,22
374	3	3	0,78	3,294	13,903	6,193	0,5
374	3	3	0,78	3,294	13,903	6,193	0,5
378	1,5	1,5	0,39	1,647	6,951	3,096	0,83
378	2	2	0,52	2,196	9,269	4,128	0,83
382	6	6	1,561	6,587	27,806	12,385	0,33
382	3	3	0,78	3,294	13,903	6,193	0,33
382	1,5	1,5	0,39	1,647	6,951	3,096	0,33
384	1,6	10,5	0,973	4,5	20,822	9,194	0,67
389	2	2	0,52	2,196	9,269	4,128	0,5
389	2	2	0,52	2,196	9,269	4,128	0,5
391	3,977	3,977	1,034	4,367	18,432	8,21	1
395	4	2	0,695	3,105	13,872	6,142	0,5
395	0,5	0,25	0,087	0,388	1,734	0,768	0,5
396	3	2	0,745	2,689	9,705	4,44	0,33
396	3	2	0,745	2,689	9,705	4,44	0,33
396	2	2	0,52	2,196	9,269	4,128	0,33
403	2,009	1,867	0,517	2,126	8,74	3,906	1,67
403	2,08	2,311	0,573	2,407	10,117	4,509	1,67
403	2,6	3,467	0,788	3,296	13,787	6,148	1,67
406	2	2	0,52	2,196	9,269	4,128	1
422	1,5	1,5	0,39	1,647	6,951	3,096	0,1
422	1,5	1,5	0,39	1,647	6,951	3,096	0,1
422	0,75	0,75	0,195	0,823	3,476	1,548	0,1

SUBSTANZ	NoEF	LoEF	EFU0.90	MedEF	EFO0.90	ErwEF	Gewichtungs- faktor
422	1,5	1,5	0,39	1,647	6,951	3,096	0,1
422	0,75	0,75	0,195	0,823	3,476	1,548	0,1
422	6	6	1,561	6,587	27,806	12,385	0,1
422	3	3	0,78	3,294	13,903	6,193	0,1
423	1	1	0,26	1,098	4,634	2,064	1,67
424	8	8	2,081	8,783	37,074	16,514	0,42
424	4	4	1,04	4,392	18,537	8,257	0,42
424	1	1	0,26	1,098	4,634	2,064	0,42
424	2	2	0,52	2,196	9,269	4,128	0,42
425	4,012	6,024	1,093	5,397	26,664	11,737	0,25
425	0,446	0,669	0,121	0,599	2,96	1,303	0,25
425	4,012	6,024	1,093	5,397	26,664	11,737	0,25
425	1,337	2,006	0,364	1,798	8,88	3,909	0,25

Die Tabelle ist so zu verstehen wie Tabelle C.2 (Erläuterungen siehe oben).

Tab. C.4: Datengrundlage für Methode 2 und 3, Ebene Subakut-Chronisch.

SUBSTANZ	NoEF	LoEF	EFU0.90	MedEF	EFO0.90	ErwEF	Gewichtungs- faktor
359	2,667	2,667	0,382	1,55	6,285	2,815	1
361	37,5	37,5	5,373	21,79	88,379	39,579	1
373	11,526	11,667	1,663	6,738	27,3	12,228	0,33
373	3,74	3,75	0,536	2,176	8,835	3,956	0,33
373	1,88	1,87	0,269	1,09	4,41	1,975	0,33
374	6	6	0,86	3,486	14,141	6,333	0,5
374	6	6	0,86	3,486	14,141	6,333	0,5
378	4	4	0,573	2,324	9,427	4,222	0,83
378	2	2	0,287	1,162	4,714	2,111	0,83
382	4	4	0,573	2,324	9,427	4,222	0,5
382	4	4	0,573	2,324	9,427	4,222	0,5
389	4	4	0,573	2,324	9,427	4,222	0,5
389	2	2	0,287	1,162	4,714	2,111	0,5
395	8	4	0,765	3,287	14,131	6,281	0,5
395	4	2	0,382	1,644	7,065	3,14	0,5
396	2,4	2,4	0,344	1,395	5,656	2,533	0,33
396	2,4	2,4	0,344	1,395	5,656	2,533	0,33
396	4	4	0,573	2,324	9,427	4,222	0,33
403	2,679	2,667	0,383	1,553	6,3	2,821	5
406	1,333	1,333	0,191	0,775	3,142	1,407	1
414	10	6,25	1,358	4,594	15,54	7,22	1,5
414	5	3,125	0,679	2,297	7,77	3,61	1,5
422	3	3	0,43	1,743	7,07	3,166	0,25
422	3	3	0,43	1,743	7,07	3,166	0,25
422	3	3	0,43	1,743	7,07	3,166	0,25
422	8	8	1,146	4,649	18,854	8,444	0,25
423	5	5	0,716	2,905	11,784	5,277	1,67
424	4,167	4,167	0,597	2,421	9,82	4,398	0,83
424	1,042	1,042	0,149	0,605	2,455	1,099	0,83
425	6,687	10,03	1,003	4,759	22,579	9,955	0,67
425	6,687	10,03	1,003	4,759	22,579	9,955	0,67
425	6,687	10,03	1,003	4,759	22,579	9,955	0,67

Die Tabelle ist so zu verstehen wie Tabelle C-2 (Erläuterungen siehe oben).

Ergänzung zur Erläuterung der Methode 3 (Abschnitt 4.3.4)

Berechnungsgrundlagen zur Modellierung der Unsicherheit von NOAEL-Quotienten

Im Gegensatz zur Benchmark-Dosis findet bei der Bestimmung von NOAEL- bzw. LOAEL-Werten keine Abschätzung des statistischen Fehlers statt. Dennoch ist offensichtlich, dass die Versuchsbedingungen, wie die Anzahl der Versuchstiere je Dosisgruppe und die Einteilung der untersuchten Dosiswerte einen wesentlichen Einfluss auf die Genauigkeit der abgeleiteten Größen besitzen.

Insbesondere bei der Berechnung der Zeitextrapolationsfaktoren werden NOAEL-Werte mit unterschiedlichen Unsicherheiten aus den Versuchsbedingungen in einem Quotienten verrechnet. Dies kann zu Verzerrungen führen, deren Einfluss untersucht werden soll.

Das im Folgenden dargestellte Verfahren erhebt allerdings nicht den Anspruch den genauen Ableitungsprozess der NOAEL-Werte stochastisch modellieren zu wollen. Vielmehr soll mit den vorhandenen Daten:

- dem NOAEL-Wert mit Anzahl der Versuchstiere n
- und dem LOAEL-Wert mit Anzahl der Versuchstiere n

eine grobe Modellierung der Unsicherheit einer Abschätzung der effektiven Dosis BMD zum Effektniveau p beschrieben werden, die die vorhandenen Einflüsse konsistent widerspiegelt und ihre Auswirkung auf den Extrapolationsfaktor beschreibt. Das fehlende Wissen über die genaue Variabilität des NOAEL-Wertes wird dabei durch einfache Annahmen und Festlegungen von Experten ersetzt.

Der Schlüssel zu dieser Modellierung der Unsicherheit ist die Annahme eines sehr einfachen Experiments, in dem möglichst nur die gegebenen Informationen einfließen:

Angenommen wird ein Tierexperiment mit den zwei Dosis-Werten: NOAEL, LOAEL und den gegebenen Anzahlen an Versuchstieren und einer dichotomen Schädigung (ja / nein) ohne spontane Effekte in der Kontrollgruppe. Nach der Definition des NOAEL ist dann in dieser Dosisgruppe kein Effekt aufgetreten, während beim LOAEL mindestens eine Schädigung nachweisbar wurde. Alle Dosis-Wirkungsbeziehungen werden im unteren Dosisbereich als linear angenommen.

Auch wenn in der Realität die durchgeführten Experimente nicht diesem einfachen Schema folgen, garantiert die Annahme eine konsistente Modellierung des Einflusses der Versuchsbedingungen. Damit ist dieses Modell für eine Modellierung der Unsicherheit prinzipiell geeignet.

Als Zielgröße wird die Benchmarkdosis zum Effektniveau p betrachtet. Eine herkömmliche Schätzung ihrer statistischen Variabilität ist unter den gegebenen Daten nicht möglich. Allerdings kann ein Bereich hergeleitet werden, der ungefähr dem Konfidenzintervall entspricht.

Dazu wird für das oben beschriebene Binomialexperiment zur NOAEL-Dosis ein einseitiges Konfidenzintervall für die Effektwahrscheinlichkeit zum Niveau $1-\alpha$ bestimmt:

$$p \in [0, \pi_{\text{NOAEL}}] \quad \text{mit} \quad \pi_{\text{NOAEL}} = 1 - \sqrt[n]{\alpha}$$

Es ergeben sich folgende Werte für die obere Abschätzung der Effektwahrscheinlichkeit beim NOAEL:

Tab. C5: Obere Grenze π_{NOAEL} für das Konfidenzintervall der unbekanntes Effektwahrscheinlichkeit $p(\text{NOAEL})$.

π_{NOAEL}	Anzahl Tiere n		
α	5	10	50
5%	0.45	0.26	0.058
10%	0.37	0.21	0.045

Diese Werte besagen, dass z.B. bei einem Tierversuch mit 5 Tieren und keinem beobachteten Effekt trotzdem eine Effektwahrscheinlichkeit von 37 % im Konfidenzintervall zum 90 %-Niveau liegt, also durch die Null-Beobachtung nicht ausgeschlossen werden kann.

Durch lineare Extrapolation zum Nullpunkt erhält man eine obere Abschätzung der tatsächlichen Dosis-Wirkungsbeziehung, die allgemein im unteren Bereich als sublinear angesehen wird.

$$p(d) = \frac{\pi_{\text{NOAEL}}}{\text{NOAEL}} \cdot d$$

Durch Umkehrung an der Stelle des Effektniveaus $p = p(U)$ ergibt sich eine untere Abschätzung U des Wertes der BMD:

$$U = \frac{\text{NOAEL}}{\pi_{\text{NOAEL}}} \cdot p \leq \text{BMD}$$

Im Projekt wurden folgende Setzungen getroffen: $\alpha = 10 \%$ und $p = 5 \%$. Damit ergibt sich bei $n = 5$ Versuchstieren in der NOAEL-Dosisgruppe:

$$U = \frac{\text{NOAEL}}{0.37} \cdot 0.05 \leq \text{BMD}$$

Die analoge Auswertung für die LOAEL-Dosis mit mindestens einem beobachteten Effekt ergibt für das Binomialexperiment ein einseitiges Konfidenzintervall für die Effektwahrscheinlichkeit zum Niveau $1-\alpha$ von:

$$p \in [\pi_{\text{LOAEL}}, 1] \quad \text{mit} \quad \pi_{\text{LOAEL}} = 1 - \sqrt[n]{1-\alpha}$$

Es ergeben sich folgende Werte für die untere Abschätzung der Effektwahrscheinlichkeit beim LOAEL:

Tab. C6: Untere Grenze π_{LOAEL} für das Konfidenzintervall der unbekanntes Effektwahrscheinlichkeit $p(\text{LOAEL})$

π_{LOAEL}	Anzahl Tiere n		
	5	10	50
α			
5%	0.010	0.0051	0.0010
10%	0.021	0.010	0.0021

Diese Werte besagen, dass z.B. bei einem Tierversuch mit 5 Tieren und mindestens einem beobachteten Effekt die Effektwahrscheinlichkeit größer gleich 2,1 % bei einer Sicherheit von 90 % ist.

Diese Abschätzung hat die ungünstige Eigenschaft, dass die untere Grenze fällt, wenn mehr Versuchstiere in der Dosisgruppe vorhanden sind. Dies ergibt sich aus der Annahme, dass trotz erhöhter Versuchstieranzahl immer nur ein Tier einen Schaden erlitten haben muss. Dies ist keine plausible Annahme. Deshalb wird eine Mindestrate von geschädigten Tieren von 10 % festgesetzt. Für $n = 5$ bzw. $n = 10$ bedeutet dies keine Veränderung, da hier die Mindestanzahl kleiner gleich der bisherigen Annahme von einem geschädigten Tier ist.

Bei $n = 50$ Tieren wird aber angenommen, dass mindestens 10 % also $k = 5$ Tiere einen Effekt zeigen. Die untere Grenze π_{LOAEL} des Konfidenzintervalls wird mittels einer Normalapproximation bestimmt:

$$\pi_{\text{LOAEL}} = \frac{2k + z^2 - z\sqrt{z^2 + 4k\left(1 - \frac{k}{n}\right)}}{2(n + z^2)}$$

mit $z = \Phi^{-1}(1-\alpha)$, dem oberen α -Quantil der Standard-Normalverteilung. Für die chronischen Studien mit $n = 50$ und einem Signifikanzniveau von $\alpha = 10\%$ ergibt sich als Wert $\pi_{\text{LOAEL}} = 6,8\%$ (an Stelle von 0,2 % bei mindestens einem beobachteten Schaden).

Durch lineare Extrapolation zum Nullpunkt erhält man diesmal eine obere Abschätzung der tatsächlichen Dosis-Wirkungsbeziehung.

$$p(d) = \frac{\pi_{\text{LOAEL}}}{\text{LOAEL}} \cdot d$$

Durch Umkehrung an der Stelle des Effektniveaus $p = p(O)$ ergibt sich eine obere Abschätzung O des Wertes der BMD:

$$\text{BMD} \leq O = \frac{\text{LOAEL}}{\pi_{\text{LOAEL}}} \cdot p$$

Für die Setzungen im Projekt ergibt sich bei $n = 5$ Versuchstieren in der LOAEL-Dosisgruppe:

$$\text{BMD} \leq O = \frac{\text{LOAEL}}{0.0051} \cdot 0.05$$

Wie in der exakten Berechnung der Benchmark-Dosis wird eine Lognormalverteilung als Unsicherheitsverteilung in der groben Modellierung angenommen. Dabei wird das abgeschätzte Unsicherheitsintervall $[U; O]$ als symmetrisches 90 %-Konfidenzintervall angesetzt.

Durch Anwendung der Momentenmethode erhält man folgende Schätzer für die Parameter der Unsicherheitsverteilung der BMD zum Niveau p in einem Experiment:

$$\mu = \frac{1}{2} \cdot (\log(O) + \log(U))$$

$$\sigma = \frac{1}{2} \frac{(\log(O) - \log(U))}{\Phi^{-1}(1 - \beta/2)}$$

mit $\beta = 5\%$.

Weiter folgen die bekannten Kenngrößen der Lognormalverteilung

$$\text{Median} = \exp(\mu)$$

$$E(X) = \exp\left(\mu + \frac{1}{2}\sigma^2\right)$$

Die nachfolgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Berechnungen nochmals für den Beispielstoff TR-Nr. 359 mit vorliegenden Experimenten an weiblichen Ratten zusammen.

Tab. C7: Ableitung der Unsicherheitsverteilung für die approximative BMD für den Beispielstoff TR-Nr. 359 bei verschiedenen Versuchsdauern.

Dauer	Anzahl der Versuchstiere n	Dosisgruppen		Grenzen der Effektwahrscheinlichkeit		Modellierte Unsicherheitsverteilung für die approximative BMD			
		NOAEL	LOAEL	π_{NOAEL}	π_{LOAEL}	5 %-Quantil U	95 %-Quantil O	Median	E(X)
subakut	5	100	200	37 %	2,1 %	14	480	81	145
subchronisch	10	100	200	21 %	1,0 %	24	954	152	284
chronisch	50	37.5	75	4,5 %	6,8 %	42	65	52	52,5

Da sich der Zeit-Extrapolationsfaktor als Quotient von NOAEL- bzw. LOAEL-Werten unterschiedlicher Versuchsdauern berechnet, kann durch Übertragung dieses Prinzips auch für den Extrapolationsfaktor die Unsicherheitsverteilung berechnet werden. Es ergibt sich wieder eine Lognormalverteilung, diesmal mit den Parametern:

$$\mu_{EF} = \mu_{\text{Kurzzeit}} - \mu_{\text{Langzeit}}$$

$$\sigma_{EF} = \sqrt{\sigma_{\text{Kurzzeit}}^2 + \sigma_{\text{Langzeit}}^2}$$

Neben der leichten Berechenbarkeit dieser Abschätzung besitzt die Unsicherheitsverteilung den weiteren Vorteil, unabhängig vom gewählten Effektniveau p zu sein. D.h. für alle gewählten Effektwahrscheinlichkeiten der approximativen Benchmark-Dosis BMD ergibt sich dieselbe Lognormalverteilung. Dies entspricht der Forderung, dass die Extrapolationsfaktoren für alle Niveaus gleichmäßig gelten.

Im Ableitungsverfahren werden als quantitative Annahmen die Signifikanzen der verschiedenen Konfidenzintervalle und die Effektwahrscheinlichkeit bei der LOAEL-Dosis gesetzt.

Nach einigen algebraischen Umformungen kann gezeigt werden, dass der Einfluss des gesetzten Signifikanzniveaus abnimmt:

- je ausgeglichener die Anzahl der Versuchstiere ist,
- und je größer die Anzahl der Versuchstiere ist.

Bei gleicher Anzahl von Versuchstieren im Kurzzeit- und Langzeitexperiment entspricht der Median der Unsicherheitsverteilung gerade dem geometrischen Mittel des NOAEL- und LOAEL-Quotienten. Die angenommene Effekthöhe von 10 % für den LOAEL in den chronischen Experimenten wurde so gewählt, dass sie keinen Widerspruch zur Linearität der angenommenen Dosis-Wirkungsbeziehung liefert. In der Modellierung wird dadurch auch eine geringe Unsicherheit bei chronischen Experimenten angenommen.

Anhang D: Intraspeziesextrapolation

Tab. D.1: Datengrundlage zur Bildung der Verteilung des Kinetik-Intraspezies-extrapolationsfaktors.

Log_GSD = σ	99 %-Quantil	N	Parameter	Reference
0,07	1,454936151	5	AUC	Ehrnebo, 1979
0,097	1,681338536	10	AUC	Allen, 1983
0,134	2,049886514	10	AUC	Von Stetten, 1983
0,11	1,802592717	8	AUC	Jochemson, 1983
0,147	2,197719509	20	AUC	Redolfi, 1979
0,307	5,178297193	7	AUC--steady state concentratio	Carillo, 1998
0,206	3,014577388	6	AUC--steady state concentratio	Carillo, 1998
0,117	1,871466276	22	AUC	Palma-Aguirre et al.
0,403	8,659958224	8	AUC	Liedholm, 1985
0,132	2,028042886	18	AUC	Hockings, 1986
0,151	2,245316827	18	AUC	Hockings, 1986
0,269	4,224603735	12	AUC	Chaplin, 1980
0,269	4,224603735	5	AUC (Css)	Rane 1978
0,127	1,974446747	14	AUC	Hayball, 1993
0,123	1,932591465	6	AUC	Greenblatt, 1979
0,196	2,857347217	6	AUC	Ross-Lee, 1981
0,07	1,454936151	5	AUC	Mitchell, 1984
0,17	2,485868366	8	AUC	Kirch et al.
0,451	11,19902488	7	AUC--steady state concentratio	Carillo, 1998
0,141	2,128208688	6	AUC	Gram, 1975
0,109	1,792962763	7	AUC	Lonnerholm, 1984
0,406	8,800246208	8	AUC	Masimirembwa et al,
0,109	1,792962763	6	AUC	Noguchu, 1983
0,21	3,079865882	5	AUC	du Souich, 1979
0,278	4,433258506	5	AUC	Fourtillan, 1981
0,17	2,485868366	10	AUC	Hilger, 2000
0,306	5,150633284	8	AUC	Jochemsen, 1983
0,104	1,745579209	6	AUC	Ahlmen, 1983

Log_GSD = σ	99 %-Quantil	N	Parameter	Reference
0,056	1,349817791	10	AUC	Bauer,1984
0,211	3,096407757	16	AUC	Altamura,1983
0,155	2,293944989	11	AUC	Parnetti, 1995
0,088	1,602205026	5	AUC	Ehrnebo, 1979
0,138	2,094282125	6	AUC	Kuhlman, 1996
0,11	1,802592717	12	AUC	Vachharajani et al. Dobbs and Twelves, 1
0,147	2,197719509	11	AUC	
0,07	1,454936151	12	AUC	Chaplin, 1980
0,058	1,364356398	9	AUC	Lindahl et al.
0,159	2,343626319	7	AUC	Greenblatt, 1980
0,145	2,174300569	6	AUC	Ross-Lee, 1981
0,094	1,654535696	6	AUC	Gram, 1975
0,234	3,502386024	10	AUC	Takala et al, 1995
0,112	1,822008069	6	AUC	De Groot, 1996
0,214	3,146568369	10	AUC	Hilger, 2000 Sandborn-Englund, 19
0,149	2,221390689	9	AUC	
0,063	1,401391702	12	AUC	Vachharajani et al.
0,161	2,368869032	9	AUC	Lindahl et al.
0,334	5,984091203	10	AUC	Takala et al, 1998
0,09	1,619462043	6	AUC	De Groot, 1995
0,194	2,826899272	10	AUC	Lane, 1992
0,217	3,197541563	6	AUC	Bareggi, 1988 Devries, 1994/ LeCle
0,125	1,953407006	27	AUC	
0,133	2,038935448	12	AUC	Flusser, 1988
0,072	1,470606966	10	AUC	Le Coz et al.
0,241	3,636205377	7	AUC	Ziegler, 1978
0,101	1,717752284	12	AUC	Back, 1990
0,198	2,888123111	30	AUC	Midha et al. 1991
0,192	2,796775781	10	AUC	Tangphao, 1999
0,286	4,627365362	6	AUC	Back, 1990
0,382	7,738603875	18	AUC	Van Schaik, 1988

Log_GSD = σ	99 %-Quantil	N	Parameter	Reference
0,196	2,857347217	6	AUC	Koopmans, 1988
0,234	3,502386024	10	AUC	Nakajima, 2000
0,266	4,157257762	59	AUC	Troger, 1995 & Ahsan
0,213	3,129758522	15	AUC w/o control for BW	Karol, 2000
0,158	2,331106013	8	AUC	Ziegler, 1978
0,189	2,752191343	7	AUC w/o control for BW	Heeswijk, 2000
0,232	3,465064533	14	AUC w/o control for BW	Cheeseman, 1995
0,426	9,795388407	7	AUC w/o control for BW	Heeswijk, 2000
0,286	4,627365362	29	AUC and C _{ss} w/o control for BW	Fontana, 1996, 1998
0,153	2,269500668	16	AUC	Mascher et al.
0,271	4,270106064	8	AUC	Perucca, 1995
0,058	1,364356398	10	AUC	Gross, 1999
0,607	25,827927	9	AUC	Brynne, 1999
0,236	3,540109496	33	AUC	Kaiser, 1999
0,533	17,3756175	10	AUC	Nakajima, 2000
0,191	2,781834624	6	AUC	Bareggi, 1988
0,073	1,478505556	10	AUC	Le Coz et al.
0,132	2,028042886	6	AUC	Sturgill, 2000
0,13	2,006432023	10	AUC	Tangphao, 1999
0,23	3,428140741	6	AUC	Kuhlman, 1996
0,321	5,581562072	7	AUC	Lindell et al, 1996
0,278	4,433258506	198	AUC	Gourlay et al., 1997
0,211	3,096407757	14	AUC	Debruyne, 1990

In der ersten Spalte ist der LogGSD (Logarithmus der geometrischen Standardabweichung) angegeben, welcher dem Parameter σ der nach Logarithmierung vorliegenden Normalverteilung entspricht. Der GSD wurde aus den Hattis-Daten direkt übernommen. Mit Hilfe des so bekannten Parameters σ kann nun das 99 %-Quantil bestimmt werden (siehe Kapitel 4.4). Dieses kann als Faktor betrachtet werden, um den die Empfindlichkeit gegenüber dem mittleren Wert für dieses Quantil der Exponierten erhöht ist. Über die 99 %-Quantile hinweg wurde die Verteilung des Kinetik-Intraspeziesextrapolationsfaktors gebildet (gelbe Spalte). Weiterhin sind in der Tabelle angegeben die Stichprobenanzahl N, die zugrundeliegende Messgröße sowie die Literaturstelle (von Hattis et al., 1999) übernommen.

Tab. D.2: Datengrundlage zur Bildung der Verteilung des Dynamik-Intraspeziesextrapolationsfaktors.

Log_GSD	99 %-Quantil	N	Weight	Parameter	Reference
0,098	1,690368959	15	148,671990	Fract. Unbound	Hayball, 1993
0,159	2,343626319	14	138,072067	Unbound AUC in blood (active s	Hayball, 1993
0,279	4,457069415	.	1100,73602	long term FEV1 change/pack-yea	Hattis and Silver, 1
0,421	9,53652061	66	1986,03016	Specific Airway Resistance--co	Balmes et al., 1997
0,642	31,15383517	5733	2157,47161	Specific Airway Resistance (PC	Tashkin et al., 1996
0,74	52,66147592	748	275,567474	Air Conc. Needed to cause 10%,	Paoletti et al., 199
0,998	209,7438542	810	280,456009	Air Conc. Needed to cause 10%,	Paoletti et al., 199
0,599	24,74450753	15	148,671990	Specific Airway Resistance--co	Hanania, 1998
0,974	184,4408172	490	433,744587	Specific Airway Resistance--co	Bakke, 1991
0,507	15,11664303	9	85,0724518	Specific Airway Resistance--co	Hanania, 1998
0,78	65,24492013	6	53,2726825	Specific Airway Resistance--co	Hanania, 1998
0,764	59,88598993	13	127,472144	PD20--concentration needed for	Meerschaert, 1999
0,321	5,581562072	.	761,305299	FEV1 change in relation to CXT	ILSI paper, all-effe
0,431	10,06128314	14	120,216811	FEV1 Increase by Antiasthmatic	First how much paper
1,329	1235,117918	34	6,54032910	Specific Airway Resistance PC5	Merget, 1997
1,109	380,113416	34	7,65456339	Specific Airway Resistance PC5	Merget, 1997
0,574	21,6431399	17	169,871836	PD20--concentration needed for	Meerschaert, 1999
0,589	23,45391763	17	169,871837	Specific Airway Resistance--co	Evans, 1996

Log_GSD	99 %-Quantil	N	Weight	Parameter	Reference
0,275	4,36258629	18	180,471760	Specific Airway Resistance--co	Evans, 1996
0,325	5,702445281	15	8,39310619	Lowering of gastric pH below 2	Koop et al., 1996
0,34	6,179541533	.	35,6	Nasal Dryness	Industrial Biotest,
0,156	2,306265704	.	67,5	Throat Irritation	Industrial Biotest,
0,128	1,985051446	6	28,5	Irritation--slight or moderat	MacEwen, 1970
0,369	7,218054742	.	142,444149	Olfactory cognition--air conce	Hine et al., 1960
0,803	73,79935534	.	56,7404065	Nose irritation--slight or mod	Hine et al., 1960
0,459	11,68936568	.	42,4579729	Nose irritation--slight or mod	Hine et al., 1960
0,735	51,26976385	.	310,059317	Nose irritation--slight or mod	Hine et al., 1960
1,038	259,8620865	.	180,164490	Pulmonary discomfort--"slight"	Hine et al., 1960
0,968	178,6072099	51	245,963742	Wheezing on bronchial provocat	Burge, 1982
0,74	52,66147592	40	384,381639	Wheezing on bronchial provocat	Burge, 1982
1,1	362,2230814	136	845,155588	Wheezing on bronchial provocat	Burge, 1982
1,33	1241,751703	.	51,5941828	Pneumoconiosis (2 levels) in r	Wild et al., 1996
0,301	5,014514833	.	228,961794	Eye irritation--External air c	Hine et al., 1961
0,243	3,67537019	.	38,7	Eye Irritation	Industrial Biotest,
0,989	199,872096	104	510,706262	Skin hypersensitivity to chrom	ILSI paper
0,317	5,463241405	9	85,0724518	Skin hypersensitivity--lowest	Hanania, 1998
0,316	5,434055244	6	53,2726826	Skin hypersensitivity--lowest	Hanania, 1998
0,398	8,431097028	.	122,351185	Eye irritation--slight or mode	Hine et al., 1960
0,797	71,46518406	.	87,0809030	Skin irritation response to	Judge et al.,

Log_ GSD	99 %- Quantil	N	Weight	Parameter	Reference
		5		so	1996
0,539	17,94313395	.	1228,05985	Eye irritation--slight or mode	Hine et al., 1960
0,048	1,293196178	8	74,4725287	Diuretic efficiency (ml/ μ g) (D	Wakelkamp et al., 19
0,066	1,424093707	8	74,4725287	Natriuretic efficiency (ml/ μ g)	Wakelkamp et al., 19
0,271	4,270106064	8	74,4725287	EC-50--infusion rate (μ g/min)	Grossman et al., 199
0,145	2,174300569	16	159,271913	IC50: plasma concentration pro	MacDonald, 1993
0,208	3,047046774	10	95,6723749	Reduction in diastolic blood p	Donnelly et al., 198
0,127	1,974446747	10	95,6723749	Reduction in systolic blood pr	Donnelly et al., 198
0,173	2,526138475	12	116,872221	IC50: plasma concentration pro	Lees and Reid, 1987
0,156	2,306265704	15	148,671990	IC50: plasma concentration pro	MacDonald, 1993
0,251	3,836293482	18	180,471760	IC50: plasma concentration pro	Hockings, 1986
0,293	4,804167987	14	138,072067	EC50--Unbound S enantiomer con	Hayball, 1993
0,171	2,499219897	7	223,652029	EC50--Concentration in vivo to	Greenberg et al.,200
0,16	2,356213872	5	42,6727595	EC50--Concentration of oxypuri	Birkitt, 1997
0,802	73,40509858	24	244,071298	EC50--Prolongation of cardiac	Salazar et al., 1997
0,77	61,84196556	33	339,470606	EC50--drug concentration that	Hirano et al., 1998
0,519	16,12023841	104	1092,06514	EC50--drug concentration that	Horigome, 1999
0,642	31,15383517	123	1293,46368	EC50--drug concentration that	Horigome, 1999
0,321	5,581562072	45	466,669688	EC50--drug concentration that	Horigome, 1999
0,214	3,146568369	5	42,6727595	EC50--effect site concentratio	Lemmens 93

Log_ GSD	99 %- Quantil	N	Weight	Parameter	Reference
0,194	2,826899272	12	116,872221	EC50--effect site concentratio	Patat, 1996
0,302	5,041447654	5	42,6727595	EC50- measured as the effect s	Lemmens, 1996
0,253	3,877613402	15	223,652029	Proportion of patients receivi	Sindrup 1990, origin
0,3	4,987725895	37	223,652029	EC50--Concentration of drug pr	Harder and Bass, 199
0,319	5,522084843	7	63,8726057	EC50- measured as the effect s	Lemmens, 1994
0,276	4,386017621	54	562,068990	Oral dose maintaining Internat	Vadher, 1999
0,195	2,84208247	.	98,5569103	"Significant" hearing loss/one	First how much paper
0,115	1,851523897	.	35,6538131	Haloperidol toxicity (minimum	Darby et al., 1995
0,232	3,465064533	.	99,2021562	Ataxia/blood level	Seafood Safety Rept
0,128	1,985051446	.	23,8645602	Deaths/blood level	Seafood Safety Rept
0,186	2,708317641	.	18,7751940	Disarthria/blood level	Seafood Safety Rept
0,143	2,151131182	.	60,1898155	Hearing defects/blood level	Seafood Safety Rept
0,382	7,738603875	.	126,692339	Paresthesia/blood level	Seafood Safety Rept
0,458	11,62691782	.	135,422381	Visual effects/blood level	Seafood Safety Rept
0,145	2,174300569	20	25,3761709	Deaths/red blood cell cholines	George et al., 1985
0,475	12,73539489	93	37,3167376	Anxiety/blood cholinesterase	Bowers et al., 1964
0,232	3,465064533	93	73,6580962	Psychomotor depression/blood c	Bowers et al., 1964
0,815	78,69890166	93	49,2423853	Unusual dreams/blood cholines	Bowers et al., 1964
0,697	41,82734744	.	128,626088	High β 2M urinary excretion vs	ILSI paper, analyzin
0,445	10,84481525	.	442,209640	High β 2M urinary	ILSI paper

Log_ GSD	99 %- Quantil	N	Weight	Parameter	Reference
			4	excretion vs	
0,452	11,25917454	.	353,165059	High β 2M urinary excretion vs	ILSI paper
0,133	2,038935448	710	433,309363	Digoxin toxicity in relation t	Miura, 2000
0,123	1,932591465	85	14,8126872	Achievement of a specific degr	Modi, 2000
0,502	14,71714768	.	143,660695	Cataracts in relation to TNT h	ILSI paper
0,546	18,62870617	304	85,2427577	Analgesia from dental pain (no	Schou et al., 1998
0,497	14,32821	.	16,2486105	Dose-limiting toxicity includi	Kobayashi et al., 19
0,284	4,578056071	60	19,1384565	Suppression of coughing (2 lev	Nimmo et al, 1995
0,328	5,794822696	94	55,0180129	Creation of conditions for int	Andrews et al., 1999
0,499	14,48253618	.	175,227065	High β 2M urinary excretion in	Nogawa, 1989/ Hochi,
0,631	29,37120446	.	86,3559106	High β 2M urinary excretion in	Nogawa, 1989/ Hochi,
1,016	230,9741613	.	129,008295	High β 2M urinary excretion vs	ILSI paper

Die Tabelle ist ebenso wie Tabelle D.1 aufgebaut (zur Erläuterung siehe oben).