

Evaluation of quantitative structure-activity relationship (QSAR) models for the reduction of chronic fish toxicity tests in the environmental assessment of chemicals

Diese Arbeit wurde im Rahmen des Postgradualstudiums zur Fachökotoxikologin (GDCh/SETAC GLB) von Diplom Chemikerin (Umweltchemie) Kristina L. Hitzfeld vorgelegt. Die fachliche Betreuung erfolgte durch Frau Dr. W. Drost und Herrn Dr. J. Arning im Fachbereich IV 2.3 des Umweltbundesamtes. Gutachter: Herr Prof. Dr.-Ing. A. Eisenträger.

Zusammenfassung

Gemäß Artikel 25 der REACh-Verordnung sind Vertebratentests nach Möglichkeit zu vermeiden. Im Rahmen der Chemikalienbewertung aus Umweltsicht soll eine Verringerung von Tierversuchen erreicht werden. Unter anderen chronische Fischtests sollen, wenn möglich, vermieden werden, da sie eine große Anzahl an Tieren benötigen und sowohl zeit- als auch kostenintensiv sind. Im Rahmen der vorgelegten Abschlussarbeit des Postgradualstudiums zur Fachökotoxikologin (GDCh / SETAC GLB) wurde anhand eines Datensatzes aus 156 Chemikalien und Pestiziden die Qualität modellierter Struktur-Wirkungs-Beziehungen (quantitative structure-activity relationship (QSAR)) chronischer Fischtoxizität evaluiert. Die Abschätzungen wurden durch Vergleich mit jeweils vorliegenden experimentellen chronischen Fischtoxizitäten bewertet und für verschiedene Stoffuntergruppen des Datensatzes durchgeführt. Voraussetzung dafür war ein Vorliegen der benötigten experimentellen Toxizitäten als auch die prinzipielle QSAR Berechenbarkeit der Substanzen im Datensatz dieser Studie. Zur Berechnung wurde das validierte und auch von Behörden empfohlene Programm ECOSAR (EPI SuiteTM, US-EPA) genutzt, dessen theoretische Wirkungsmodelle log Kow Werte als physikochemische Deskriptoren nutzen. Chemikalien werden dabei spezifischen Strukturklassen zugeordnet und chronische Fischtoxizität anhand von Gleichungen modelliert, die mit Hilfe von Testdatensätzen und Extrapolation akuter Toxizitätsmodelle ermittelt wurden.

Es konnte gezeigt werden, dass für einige Strukturklassen wie 'Esters', 'Esters (phosphate)', 'Esters, Monothiophosphates', 'Anilines (unhindered)', 'Phenols', 'Neutral Organic SAR' und 'Neutral Organics' die Prognosen unter bestimmten Bedingungen eine vergleichbare Chemikalienbewertung erlauben und somit Fischtests in diesen Fällen im untersuchten Datensatz durch QSAR Abschätzungen ersetzt werden können. Im Gegensatz dazu konnte festgestellt werden, dass sich die in ECOSAR genutzte 'Aliphatic Amines' Klasse nur in speziellen Fällen des genutzten Datenpools zur Ermittlung chronischer Fischtoxizität eignet. Für diese Klasse und auch darüber hinaus sollte der QSAR-Nutzer die im Testdatensatz genutzten log Kow Bereiche ermitteln, dokumentieren und die Modelle auch nur in diesem Rahmen anwenden. In der Literatur zuvor schon beschriebene Schwächen der Testdatensätze in ECOSAR wurden bestätigt und im Falle der Nutzung zur Chemikalienbewertung müssen Umfang und Diversität des Testdatensatzes sowie eventuell angewendete Extrapolationen zur Einschätzung der Zuverlässigkeit des Modells der jeweiligen Strukturklasse bekannt und dokumentiert sein. Unter Beachtung der gefundenen Einschränkungen und Voraussetzungen konnte die chronische Fischtoxizität für 95 % der in dieser Arbeit betrachteten Chemikalien mit QSAR abgeschätzt werden, ohne diese im Vergleich zu experimentellen Fischtests zu unterschätzen.

Ein wichtiges Ausschlusskriterium für Anwendung der QSAR Modelle aus ECOSAR, das im Rahmen dieser Arbeit ermittelt werden konnte, ist eine mögliche endokrine Wirksamkeit der zu modellierenden Substanz. Daher wurde der Datensatz auf Strukturgruppen mit möglicherweise endokriner Aktivität hin untersucht und es konnte gezeigt werden, dass die Toxizität dieser Verdachtsstoffe in 11 % der Fälle teilweise dramatisch bis um Faktor 23973 mit QSAR unterschätzt wurde. Im Gegensatz dazu konnte für Stoffe für die diese endokrine Aktivität nicht bestimmbar war, zu 98 % eine chronische Fischtoxizität in der Größenordnung der experimentell ermittelten oder sensibler, berechnet werden. Zukünftige Untersuchungen der Abschätzung einer größeren, noch gemischteren Datenbasis sollten klarere Ergebnisse hinsichtlich des Restrisikos eines Ersatzes experimenteller Tests mit QSAR Methoden liefern. Vor allem für die in dieser Studie ausgeschlossenen, teilweise noch nicht modellierbaren Substanzklassen, wie ionische Substanzen, Tenside, Mischungen, etc. ist eine Weiterentwicklung der QSAR Modelle erforderlich.

Um die Nutzbarkeit der für diesen Datensatz ermittelten QSAR Ergebnisse in der Chemikalienbewertung zu evaluieren wurde geprüft, ob eine Anpassung der bisher üblichen Sicherheitsfaktoren bei der Bewertung der ausgewählten Stoffe nötig ist. Die Ergebnisse zeigen klar, dass dies nur in dem speziellen Fall, dass der Fisch die mit Abstand sensitivste Trophieebene ist, nötig ist. Hier müsste man für die berechneten chronischen Toxizitäten mit einem Sicherheitsfaktor von 50 anstatt von 10 kalkulieren, um das gleiche Sicherheitsniveau für die QSAR Berechnungen zu erhalten, wie für die Nutzung experimentell ermittelten Toxizitäten. Für die Chemikalienbewertung aus Umweltsicht der übrigen Substanzen des betrachteten Datensatzes könnten QSAR Abschätzungen der chronischen Toxizität wie Ergebnissen aus Tierversuchen genutzt werden, sofern die ermittelten Bedingungen für die QSAR Berechnung gegeben sind.

Die Kombination von Sensitivitätsanalyse der akuten Toxizität mit QSAR Berechnungen chronischer Fischtoxizität sowie dem Screening auf endokrin aktive Substanzen wurde in Form einer mehrstufigen Entscheidungshilfe auf den Datensatz der Studie angewandt. Dabei wurde eine Sensitivitätsklassifizierung genutzt, die zuvor in der UBA-Studie „Comparison of species sensitivity of *Daphnia* and fish in acute and chronic testing“ (Mey *et al.*, 2014) entwickelt wurde. Mittels dieses Vorgehens war es möglich die Substanzen zu bestimmen, für die QSAR Ergebnisse höchst wahrscheinlich nicht die tatsächliche chronische Toxizität wiedergeben können und für die chronische Fischtests für die regulatorische Bewertung unumgänglich sind. Für den verwendeten Datensatz konnte so die Zahl der benötigten chronischen Fischtests um 89% reduziert werden bei einer gleichbleibenden Sicherheit von weniger als 5 % Unterschätzung um mehr als Faktor 10 der chronischen Toxizität im Rahmen der Chemikalienbewertung aus Umweltsicht.