

VII.

**ZÁKLADY HODNOCENÍ
ZDRAVOTNÍCH RIZIK**

24 ZÁKLADY SYSTÉMU: ANALÝZY ZDRAVOTNÍCH RIZIK

24.1 ÚVOD

Každá lidská činnost je zdrojem rizik jak pro člověka, tak i pro životní prostředí. S rostoucím počtem činností se zvyšuje i celkové riziko z nich plynoucí a toto riziko se může stát neúnosným. Je tedy nutné přijímat opatření, která sníží rizika na přijatelnou míru. Takováto opatření by měla být základem politiky státu v ochraně zdraví a životního prostředí. Aby mohly být cíle této politiky formulovány je třeba nalézt společensky přijatelné míry ekologických a zdravotních rizik. Dosažení “nulového rizika”, tj. absolutní eliminace daného faktoru, není vždy nezbytné, nehledě k tomu, že je prakticky bez výjimky spojeno s enormními náklady.

Pod pojmem zdravotní riziko rozumíme pravděpodobnost poškození lidského zdraví účinkem expozice člověka určitému faktoru (chemickému, fyzikálnímu nebo biologickému). Ekologické riziko pak znamená pravděpodobnost poškození jakéhokoliv živočišného nebo rostlinného druhu, společenstva druhů na různých trofických úrovních či definovaného ekosystému.

Hodnocení ekologických rizik vychází ze stejné filosofie a jeho struktura je v zásadě totožná s hodnocením rizik zdravotních. Současně je však hodnocení ekologických rizik vzhledem ke složitosti studovaného subjektu (ekosystém) mnohem komplikovanější. Zatímco metodika hodnocení zdravotních rizik je detailně propracována, metody hodnocení ekologických rizik jsou v současné době v počátcích a dynamicky se rozvíjejí.

Proces, jehož cílem je optimalizace rizika, se nazývá hodnocení a řízení rizik. První část procesu, která se zabývá identifikací a charakterizací, případně srovnáním rizik, přináší podklady potřebné pro druhou část procesu, ve které jsou přijímána opatření pro jejich snížení na únosnou míru, resp. jejich udržení na únosné míře. Zatímco první část procesu – identifikace a hodnocení rizik – lze chápat jako činnost výhradně vědeckou (multidisciplinární), řízení (management) rizika vzhledem k možným dopadům přijatých opatření zahrnuje vedle vědeckých disciplín (ekonomie, sociologie, psychologie) i politický aspekt.

Nejdůležitější součástí řízení rizika je komunikace a vnímání rizik. Pod pojmem komunikace rizika (či komunikace o riziku) se rozumí intenzivní, nepřetržitý a otevřený tok informací o průběhu a výsledcích hodnocení a řízení rizika mezi všemi složkami společnosti (exekutiva, produkční sféra, zájmové skupiny, ekologické iniciativy, veřejnost aj.), zatímco vnímání (též přijímání) rizika je názor těchto složek na jejich výsledky. Právě tyto dvě komponenty mohou rozhodujícím způsobem ovlivnit výsledky řízení rizik.

Hodnocení rizika i jeho kontrola nejsou v zdravotní politice novým konceptem. V pracovním lékařství je tento koncept úspěšně používán již po několik desítek let. Identifikace nebezpečných faktorů na pracovišti, vyhodnocení expozice zaměstnanců, možných účinků na zdraví a návrh stanovení priorit nápravných opatření pro snížení expozice a prevenci poškození zdraví jsou jedním ze základních principů oboru pracovní lékařství. Také ve veřejném zdravotnictví princip ochrany zdraví populace před požíváním zdravotně závad-

ných potravin byl postaven na podobných základech. Již ve starověku bylo známo, že požívání masa z nemocných zvířat vede k častým onemocnění (hodnocení rizika) a proto bylo zakázáno toto maso konzumovat (risk management).

Každý z nás denně provede mnoho rozhodnutí na základě zhodnocení rizika. Tato rozhodnutí se týkají dobrovolně i nedobrovolně podstupovaných rizik, které vznikají jako produkty lidské činnosti nebo jsou přírodními fenomény. Také v lékařské praxi se lékař neustále setkává se situacemi, kdy musí posoudit a zhodnotit rizika poškození zdraví pacienta, rizika terapie, rizika časové prodlevy do zahájení léčby, rizika operačních postupů. Příkladem může být traumatologie, kdy se lékař musí při mnohočetných poraněních rozhodnout, které z nich přináší největší riziko pro poraněného, co je nutné provést okamžitě a co dovolí časový odklad. Lékař proto musí na základě svých znalostí a zkušeností diagnostikovat onemocnění či určit rozsah poranění (identifikace nebezpečnosti), zhodnotit vztahy mezi zjištěnými nálezy a možnými zdravotními účinky (zhodnocení vztahů dávka-účinek), posoudit časové závislosti: doba proběhla od vzniku poranění/ od prvních příznaků onemocnění (posouzení expozice) a na základě těchto údajů vyhodnocuje riziko pro pacienta a rozhoduje se pro léčebný /operativní /preventivní zásah (kontrola rizika).

Široké spektrum činností nebo faktorů, jejichž působením vzniká přibližně stejné riziko pro člověka je znázorněno na obr. č. 1. Nicméně pouhá kvantifikace rizik nedostačuje pro stanovení priorit jejich kontroly. Manažer rizika (člověk, který rozhoduje o prioritách kontrolních opatření) musí brát v úvahu mnoho dalších faktorů jako jsou náklady a proveditelnost kontrolních opatření a vnímání rizika veřejností. Například lidé jsou obvykle vnímavější vůči riziku jemuž jsou vystaveni nedobrovolně než dobrovolně. Klasické je vnímání rizika nekuřáky, kteří jsou vystaveni expozici cigaretovému kouři při pobytu v jedné místnosti s kuřáky. Nekuřáci se obávají zdravotních důsledků expozice cigaretovému kouři mnohem více než kuřáci, kteří se exponují dobrovolně.

Hodnocení rizika je z mnoha důvodů velmi důležitým postupem, ale dva důvody jsou zvláště významné. Prvním důvodem je to, že výsledky hodnocení rizika jsou základem pro proces kontroly rizika při určování priorit a při důležitých politických rozhodnutích. Druhým důvodem je jeho využití pro komunikaci rizika tj. pro poskytování informací veřejnosti. V mnoha zemích světa má veřejnost uzákoněno právo vědět o riziku. Také v České republice byl přijat zákon o právu veřejnosti na informace o životním prostředí, zahrnující informace o škodlivých faktorech, kterým může být populace v životním prostředí vystavena. Naše současná legislativa také uvádí mezi povinnostmi zaměstnavatelů informovat zaměstnance o rizicích, kterým jsou na pracovišti vystaveni. Zákon 157 o chemických látkách a přípravcích, který byl v roce 1998 schválen parlamentem České republiky, nařizuje výrobcům, dovozcům a distributorům chemických látek a přípravků označovat své výrobky podle určitých pravidel, které zahrnují údaje o látce či přípravku a upozorňují na jejich nebezpečné účinky. Před uvedením těchto výrobků na trh je nezbytné opatřit každý výrobek bezpečnostním listem, který obsahuje nejdůležitější údaje o látce/přípravku, jejich účincích, první předlékařské pomoci, likvidaci možných úniků do prostředí atd. Jiným příkladem informací o rizicích mohou být etikety a příbalové letáky léků, potravinových doplňků, kosmetických přípravků, případně mnoha dalších výrobků.

Hodnocení rizika je proces, který přináší i řadu obtíží a nástrah, které mohou v mnoha případech omezovat jeho výsledky. Hodnocení zdravotních rizik pro člověka při expozici chemickým látkám je jedním z hlavních úkolů

Mezinárodního programu chemické bezpečnosti (IPCS). Tento program je řízen Světovou zdravotnickou organizací ve spolupráci s dalšími specializovanými agenturami OSN jako jsou UNEP a ILO. IPCS publikuje rozsáhlou serii dokumentů Environmental Health Criteria (EHC) a Health and Safety Guides (HSGs). V těchto dokumentech uplatňuje IPCS principy praktického použití hodnocení rizika. Většina EHC je věnována hodnocení rizika jednotlivých chemických látek, některé potom pojednávají o metodách hodnocení rizika. Také Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (IARC), která je agenturou SZO a vydává publikace věnované karcinogenním účinkům různých agens, se věnuje postupům používaným pro hodnocení karcinogenního rizika chemických látek.

Hodnocení rizika jiných faktorů než jsou chemické látky (fyzikálních, biologických) je stále v začátcích. Je to způsobeno tím, že většinou chybí dat, která by toto hodnocení umožňovala. Největší deficit dat se týká dvou oblastí procesu hodnocení rizika: vztahů dávka účinek a hodnocení expozice. I v této oblasti lze očekávat velmi rychlý rozvoj poznatků.

24.2 HODNOCENÍ RIZIKA

Samotný termín RIZIKO je často špatně interpretován, či používán v nesprávných souvislostech. I v anglicky mluvících zemích je možné se setkat se zaměňováním termínů RISK a HAZARD. V češtině je tento jev mnohem častější, protože obě přejatá slova se jeví jako synonyma. Proto je nezbytné nejprve definovat tyto pojmy:

Nebezpečnost (Hazard) je vlastnost látky působit nepříznivě na zdraví člověka. Je to vlastnost „dané látky vrozená“ (látku nelze této vlastnosti zbavit), projeví se však pouze tehdy, je-li člověk jejímu vlivu vystaven (exponován).

Riziko je vyjádřeno jako pravděpodobnost, se kterou skutečně dojde za definovaných podmínek expozice k projevu nepříznivého účinku. V číselném vyjádření se tato pravděpodobnost může pohybovat od 0 (k poškození vůbec nedojde) do 1 (k poškození dojde ve všech případech).

Obě definice používají termínu **expozice**, jehož přesná definice bude podána později. Je nezbytné si uvědomit, že

riziko se rovná nule pouze v případě, že expozice dané látky nenastává (je nulová).

Hodnocení rizika (Risk assessment) je postup, který využívá syntézu všech dostupných údajů podle současného vědeckého poznání pro určení druhu a stupně nebezpečnosti představovaného určitou látkou, dále pro určení, v jakém rozsahu byly, jsou nebo v budoucnu mohou být působení tohoto faktoru vystaveny jednotlivé skupiny populace a konečně zahrnuje charakterizaci existujících či potenciálních rizik vyplývajících z uvedených zjištění. Struktura procesu hodnocení rizika a jeho souvislost s řízením rizika je znázorněna ve schématu 1.

24.2.1 IDENTIFIKACE NEBEZPEČNOSTI

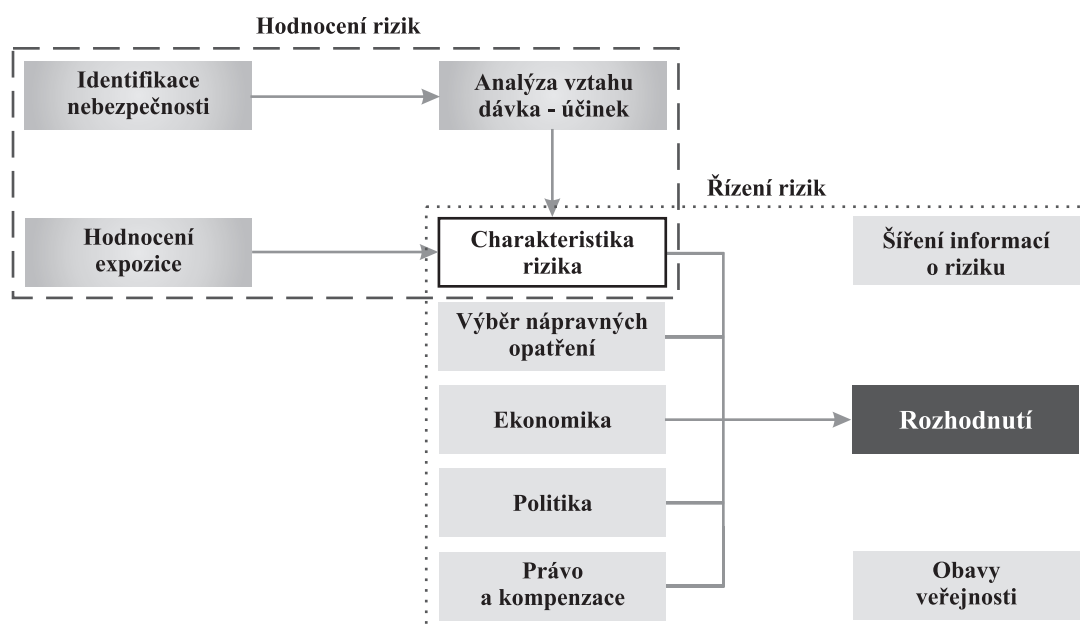
Určení nebezpečnosti je prvním krokem v procesu hodnocení rizika. Zahrnuje sběr a vyhodnocení dat o možných typech poškození zdraví, která mohou být vyvolána danou látkou a o podmínkách expozice, za kterých k těmto poškozením dochází. K tomuto účelu je využíváno následujících metodických přístupů: analýz havarijních situací majících za následek poškození zdraví nebo složek životního prostředí, pokusů na laboratorních zvířatech, pokusů na izolovaných orgánech, tkáních a buněčných systémech, vztahů mezi strukturou látek a jejich účinky (QSAR analýza) a epidemiologických studií, případně pokusů na dobrovolnících a. Údaje z těchto zdrojů jsou kriticky hodnoceny za účelem zjistit, zda sledovaná látka vykazuje nepříznivé účinky pro člověka či životní prostředí. Čím je větší konzistence údajů získaných použitými testovacími metodami, tím větší je věrohodnost takové předpovědi.

Vyhodnocení vztahu mezi dávkou a odpovědí – charakterizace rizika

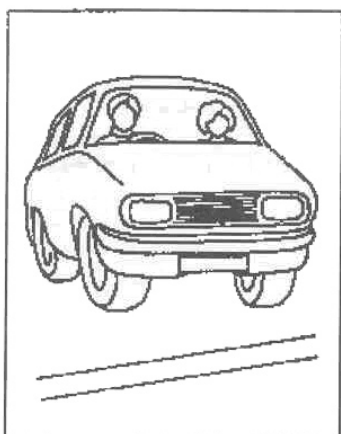
Tato část procesu hodnocení rizika popisuje kvantitativní vztahy mezi dávkou a rozsahem nepříznivého účinku (poškození, nemoc). Tento krok vyžaduje dva základní typy extrapolací: extrapolace mezidruhové (pokusné zvíře – člověk) a extrapolace do oblastí nízkých dávek. Cílem je získání základních parametrů pro kvantifikaci rizika, přičemž existují dva základní typy účinků – prahový a bezprahový.

Hodnocení a řízení rizik

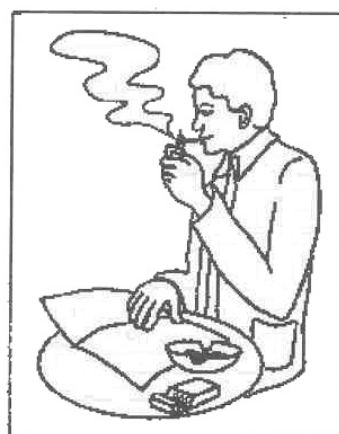
Schéma 1



pokud



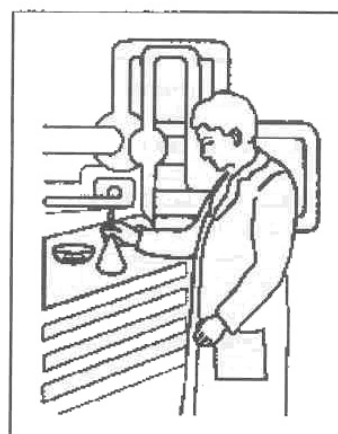
**najedete autem
5 000 km**



**vykouříte
100 cigaret**



**se budete
věnovat alpinismu
2 hodiny**



**budete pracovat
v chemickém průmyslu
1 rok**



riziko ohrožení života je stejné

Hodnocení expozice

Před vlastním popisem tohoto kroku hodnocení rizika bude účelné definovat termín, který byl již několikrát použit. EXPOZICE je chápána jako kontakt dané chemické látky s vnějšími hranicemi organismu. Tato definice je poněkud v rozporu s klasickým pojetím toxikologie, kde bývala expozice ztotožňována s přijatou dávkou. Při hodnocení rizika však expozice představuje „nabídku“ nebezpečného faktoru, která zakládá vznik rizika (tím okamžikem je riziko nenulové), ale nemusí být plně využita.

Hodnocení expozice je pravděpodobně nejobtížnější a současně klíčový krok při hodnocení rizika, popisující zdroje, cesty, velikost, četnost a trvání expozice dané populace sledovanému faktoru. S ohledem na komplexnost procesů zahrnutých v distribuci látek v prostředí je hodnocení expozice kritickou složkou hodnocení rizika. Existují tři základní nástroje k hodnocení expozice:

Přímé měření koncentrací znečišťující látky v prostředí (monitoring) je obvyklou praxí v hodnocení profesionální expozice a stále častěji i expozice neprofesionální. Získané hodnoty umožňují stanovení **vstřebané látky** tj. množství chemické látky pronikající během expozice do organismu, vyjádřené obvykle jako hmotnost vstřebané látky vztažená na jednotku tělesné hmotnosti za jednotku času (např. mg/kg/den).

Biologické monitorování tj. měření koncentrace znečišťující látky nebo jejich metabolitů v organismu, případně hodnocení reversibilních biochemických či funkčních změn, ke kterým dochází při přítomnosti sledované látky v organismu. Na základě nalezených hodnot je proveden odhad expozice.

Modely popisující osud látky v prostředí

Je možné použít dva typy modelů. Matematický (mechanistický) model statistický (empirický) model. Mechanistické modely (např. farmakokinetické rovnice) jsou obvykle spolehlivější než modely empirické (např. Logit). Kombinace uvedených přístupů zpravidla vede k přijatelným výsledkům.

Osud (Fate) látky v životním prostředí je dán třemi procesy:

1. **Transport** je pohyb látky zapříčiněný přírodními silami a probíhající v příslušné složce (ovzduší, vodě nebo půdě). Jako příklad může posloužit pronikání látky různými vrstvami půdy nebo transport látky v ovzduší na velké vzdálenosti. Lze sem rovněž řadit hromadění nebezpečného faktoru v dané složce (akumulace).
2. **Transformace** je jakýkoliv proces způsobující fyzikální změny či změny chemické struktury znečišťující látky. Transformace může jak zvýšit, tak i snížit nebezpečnost. Typickým příkladem jsou fotochemické transformace či mikrobiální degradace.
3. **Přenos mezi složkami prostředí** je pohyb znečišťující látky mezi jeho složkami tj. mezi ovzduším, vodou, půdou a bioty. Např. látka může být přenášena z atmosféry na zemský povrch suchou nebo vlhkou depozicí. Přenos mezi složkami může mít za výsledek rozsáhlou distribuci znečišťující látky v prostředí a tím následně větší možnost expozice člověka z různých zdrojů či různými cestami.

Hodnocení expozice, stejně jako obě předcházející složky hodnocení rizika, je vždy zatíženo nejistotami. Tyto nejistoty vyplývají jednak z nejistot v popisu základních fyzikálních, chemických a biologických jevů, jednak z nepřesností při získávání vstupních údajů.

Charakterizace rizika

Konečný krok v procesu hodnocení rizika zahrnuje integraci (syntézu) dat získaných v předchozích krocích a vede

k určení pravděpodobnosti, s jakou sledovaný objekt utrpí některé z možných poškození. Protože tato integrace je založena na všech předpokladech požadovaných ke kompletaci třech předcházejících kroků, pro hodnocení rizika je důležité prodiskutovat úroveň nejistoty, která je vlastní konečným odhadům.

Identifikace nebezpečnosti

Účelem tohoto kroku při hodnocení zdravotních rizik je posoudit závažnost důkazů o nežádoucích účincích studovaného faktoru u člověka na základě dostupných údajů o jeho působení. Hodnocení zdravotních rizik je nejvíce rozvinuto u chemických látek a i v oblasti identifikace nebezpečnosti máme pro chemické látky k dispozici nejvíce údajů. Tato kapitola je proto modelově zaměřena na identifikaci nebezpečnosti chemických látek.

Nebezpečnost chemické látky je schopnost této látky poškozovat zdraví člověka či jiné živé organismy a životní prostředí. Tato schopnost je od dané látky neoddelitelná (je jí „vrozená“). Může se však projevit pouze tehdy, je-li organismus vystaven působení této látky (je-li exponován). Nebezpečnost látky z hlediska její schopnosti způsobit akutní otravu lze např. charakterizovat hodnotou LD₅₀ nebo u plyných látek hodnotou LC₅₀ (letální dávka, letální koncentrace, tj. experimentálně stanovená dávka nebo koncentrace ve vdechovaném vzduchu, která usmrtí 50% pokusných zvířat daného druhu).

Při identifikaci rizika je třeba posoudit, zda chemická látka může být nebezpečná pro lidské zdraví a za jakých okolností. Identifikaci nebezpečnosti provádíme na základě hodnocení dat získaných z pozorování u lidí, z experimentálních studií na zvířatech, na izolovaných orgánech, tkáních, buněčných systémech nebo dat získaných ze studií vztahů mezi chemickou strukturou a biologickou účinností (QSAR). Také informace o mechanismu působení látky jsou významné především pro extrapolaci dat, zjištěných v experimentu, na člověka.

Údaje o nebezpečnosti chemické látky hledáme nejčastěji v toxikologických databázích. V mnoha případech však toxikologické databáze obsahují pouze omezené množství potřebných údajů. Často chybí data z toxikologických sledování účinků po různých způsobech podání látky, i když víme, že biologická dostupnost a následně i mechanismy účinku látky se mohou v těchto případech významně měnit. V případě, že máme k dispozici pouze výsledky potvrzující toxický účinek ve studiích provedených pouze po jednom typu podání (expozice) látky na základě principu předběžné opatrnosti předpokládáme, že se toxický účinek může projevit i po jiných typech podání (expozice). V případech, kdy máme k dispozici údaje o významných rozdílech v metabolismu látky u různých živočišných druhů musíme vždy uvažovat jaký kvantitativní vliv mohou mít tyto rozdíly na hodnocení rizika.

Velikost, frekvence a trvání expozice se může v různých situacích podstatně lišit. Experimenty na zvířatech se provádějí s různými typy expozice (např. akutní, subchronické a chronické) a různým časovým rozvrhem (např. jediná dávka, přerušované nebo kontinuální podání). Pro určení nebezpečnosti jsou velmi užitečné informace získané ve všech typech studií. Například zjevné neurologické problémy, které se projeví při studiích akutního působení velkých dávek mohou podpořit pozorování drobných neurologických potíží, zjištěných v chronickém pokusu po podávání malých dávek. Speciální pozornost se věnuje studiím chronického působení malých dávek, protože tyto expozice mohou blíže objasnit mechanismy, které se neprojeví při krátkodobém akutním pokusu, například mechanismus kumulace toxické

látky v organismu. Výhodou experimentů na zvířeti je to, že si můžeme modelovat různé typy i úrovně expozice. Jejich nevýhodou jsou však podstatné rozdíly (anatomické, fyziologické, funkční a další) mezi zvířetem a člověkem.

Toxikologické hodnocení chemických látek je proces finančně velmi nákladný a časově náročný. Téměř výhradně jsou toxikologicky testovány jednotlivé chemické látky, zatímco toxikologických údajů pro směsi látek je jen velmi málo. Na základě dostupných údajů i empirických zkušeností se účinek směsí hodnotí jako aditivní účinek jednotlivých složek této směsi.

Účinky chemických látek

Účinky chemických látek závisí na použité dávce a jejich rozsah může být velmi široký od těch nejzávažnějších – smrti, těžkého poškození organismu – až k jemným biochemickým, fyziologickým nebo funkčním změnám v organismu. Účinek je výsledkem vzájemného působení látky a organismu. Tento proces je ovlivňován mnoha faktory, z nichž nejvýznamnější jsou fyzikální a chemické vlastnosti látky, dávka škodliviny, která pronikne do organismu v určitém časovém rozložení a vlastnosti organismu (např. rychlost přeměny látky v organismu, jejího vylučování, citlivost vůči specifickému účinku aj.).

Chemické látky mohou působit v místě prvního styku s organismem, tj. se sliznicí nebo kůží (*místní účinky chemické látky*), nebo mohou po vstřebání působit na celý organismus (*celkové účinky*), nebo poškozují jenom některé systémy nebo orgány (*systémové/orgánové účinky*). V mnoha případech však mohou jednotlivé účinky na sebe navazovat (lokální účinek předchází celkový nebo systémový účinek) nebo probíhají oba účinky prakticky paralelně (např. lokální působení některých plynů v plicích a jejich současné celkové působení na organismus).

Hlavními typy škodlivých účinků chemických látek, které se mohou projevit poškozením zdraví člověka jsou účinky:

- dráždivé
- alergenní
- mutagenní
- teratogenní
- karcinogenní
- systémové – např. postihují nervový systém, trávicí trakt, játra, močový systém, krev a krvetvorný systém, dýchací systém, kardiovaskulární systém, reprodukční systém.

Jedna látka může vykazovat i **více účinků**. Zařazení látek do skupin podle účinků není proto vždy jednoznačné.

Dráždivé účinky

Chemické látky mohou mít výrazný místní dráždivý účinek při přímém styku s pokožkou nebo sliznicemi (při zasažení očí, při požití a při nadýchání). Velmi silně působící dráždivé látky (louhy, kyseliny) mohou na sliznicích a kůži způsobovat těžká poškození až nekrotické změny (působí korozivně).

Alergenní účinky

Podstatou alergií je imunitní reakce (primárně obranná reakce organismu), která má nepříznivé důsledky pro organismus. Opakovaný kontakt s alergenem (látkou, která má alergenní účinky) vyvolává specifickou reakci mezi alergenem, protilátkou a senzibilizovanými buňkami organismu. Tato reakce souvisí se zvýšenou propustností buněčných membrán a s uvolněním biologicky aktivních látek. Následující místní či celkové patologické reakce organismu doprovázené alergickými projevy. Tyto účinky nejčastěji vyvolávají

bílkoviny, polysacharidy, lipidy nebo jednoduché chemické látky (např. Ni, Cr, Be), které se alergeny stávají až po vazbě na bílkoviny v organismu. Velmi početná je skupina kontaktních alergenů, které u přecitlivělých osob vyvolávají ekzémy různého typu. Do této skupiny patří prakticky všechny druhy textilních vláken, zvířecí chlupy, plísňe, kvasinky apod. Mezi typická alergická onemocnění patří, kromě kožních, postižení horních cest dýchacích a průdušek (vasomotorická rýma a průduškové astma).

Mutagenní účinky

Mutace je náhle vzniklá, neusměrněná a trvalá změna vlastnosti nebo znaků organismu podmíněná změnou genetického materiálu buňky. Faktory vyvolávající mutace jsou označovány jako mutageny. Mutace mohou vznikat v pohlavních buňkách (gametické) i v buňkách ostatních tkání (somatické). Gametické mutace se přenášejí na potomstvo. Somatické mutace může u postiženého jedince vést ke vzniku buněčného klonu s pozměněnou genetickou informací. Organismus se tomuto vývoji brání opravnými (reparačními) mechanismy nebo eliminací mutované buňky. Mutace mohou významně zasahovat do života organismu. Gametické mutace jsou příčinou samovolných potratů a snížení plodnosti svých nositelů (rodičů). Ovlivňují nepříznivě vývoj postižených potomků (snížení životaschopnosti, vrozené poruchy metabolismu, zvýšený výskyt některých onemocnění – cukrovky, vysokého krevního tlaku). Somatické mutace u postiženého jedince mohou iniciovat nádorový proces. Mutace, které vedou k zániku buněk, přispívají ke snížení funkce orgánů a tkání i k urychlenému stárnutí organismu. Postihne-li somatické mutace zárodek během nitroděložního vývoje, může způsobit smrt zárodku nebo jeho poškození. Z tohoto hlediska dochází k překrývání účinku mutagenního a teratogenního.

Teratogenní účinky

Je-li zárodek ovlivněn během nitroděložního vývoje zásahem zevního faktoru (fyzikálního, chemického, biologického), který svými účinky zasáhne do procesu dělení a diferenciaci buněk, dochází nejen k hrubým poškozením (malformacím) orgánů, kostí, ale i poškození některých funkcí organismu. Tyto změny nejsou přenášeny do dalších pokolení (nejsou spojeny se změnou genotypu).

Karcinogenní účinky

Podle mutační teorie karcinogeneze je úzký vztah mezi mutagenézí a karcinogenézí, přičemž společným jevem je mutace. Mutagen změní normální somatickou buňku v mutovanou buňku, je-li tato znovu ovlivněna mutagenem (eventuálně promotorem, tj. látkou nebo faktorem bez mutagenního účinku), vzniká latentní nádorová buňka. Dalším zásahem promotoru dochází k její transformaci na buňku nádorovou, která se již vyznačuje ztrátou kontroly růstu. Za určitých podmínek (například snížených imunitních pochodech) dochází k progresivnímu růstu a tvorbě nádoru. V počátečních fázích procesu se ještě mohou příznivě uplatnit opravné (reparační) mechanismy, schopné opravit vzniklou mutaci, nebo imunitní systém eliminující takto pozměněné buňky.

Klasifikace karcinogenů dle IARC (Mezinárodní agentury pro výzkum rakoviny), Lyon, 1998:

Do období 1998 bylo klasifikováno celkem 833 chemických látek či jejich směsí, fyzikálních a biologických faktorů, profesionálních expozic či návyků. Pro klasifikaci se používá číselná stupnice 1 – 4 s následujícím významem:

Skupina 1 – látky či faktory jsou karcinogenní pro člověka. Podkladem pro toto zařazení jsou především průkazné epidemiologické studie.

Skupina 2 – je podle průkaznosti výsledků epidemiologických, experimentálních či in vitro studií rozdělena do podskupin

2A – látky či faktory jsou pravděpodobně karcinogenní pro člověka (epidemiologické důkazy nejsou jednoznačně průkazné, avšak karcinogenita je dostatečně prokázána na experimentálních zvířatech).

2B – látky či faktory mohou být karcinogenní pro člověka (nejednoznačně průkazné výsledky epidemiologických i experimentálních studií, popř. absence důkazů epidemiologických, avšak dostatečná průkaznost v experimentech na zvířatech)

Skupina 3 – látky či faktory zatím nelze klasifikovat z hlediska karcinogenních účinků

Skupina 4 – látky či faktory jsou pravděpodobně nekarcinogenní pro člověka.

Klasifikace karcinogenů dle US EPA (Americké agentury pro ochranu životního prostředí)

Obdobně jako WHO, US EPA zavedla v roce 1986 klasifikaci potenciálně karcinogenních látek a to do 6 kategorií.

A – karcinogen pro člověka (s dostatečným průkazem v epidemiologických studiích),

B1 – pravděpodobný karcinogen pro člověka (s limitovanou průkazností u člověka),

B2 – pravděpodobný karcinogen pro člověka (s dostatečnou průkazností na zvířatech),

C – možný karcinogen pro člověka (s omezenou průkazností na zvířatech),

D – neklasifikovatelná látka,

E – látka prokazatelně nekarcinogenní. V roce 1996 byla pak navržena zjednodušená klasifikace pouze do třech skupin, a to:

Prokázaný nebo pravděpodobný karcinogen; tato skupina zahrnuje agens s dostatečnými epidemiologickými důkazy nebo s kombinací důkazů epidemiologických a experimentálních. Pro zařazení látky jako prokázaný karcinogen není nezbytný epidemiologický průkaz v případech, že výsledky studií na zvířatech jsou dostatečně silné.

Karcinogenita nemůže být určena; tato skupina zahrnuje látky, pro něž důkazy karcinogenity jsou nejednoznačné, rozporné, nebo není dostatek údajů

Karcinogenita není pravděpodobná; sem jsou zařazeny látky, u nichž nebyla prokázána karcinogenita v dobře provedených studiích alespoň u dvou druhů zvířat, nebo kde karcinogenita pozorovaná u zvířat je evidentně specifická pouze pro experimentální objekt a ne pro člověka.

Systémové účinky

Systémový účinek vyžaduje vstřebání látky do organismu, její distribuci do míst často vzdálených od místa vstupu. Většina látek, s výjimkou vysoce reaktivních, vykazuje systémový účinek. Některé látky mají jak místní, tak i systémový účinek. Příkladem je tetraetylolovo, které má lokální účinek na kůži i systémový účinek na centrální nervový systém. Chemické látky jen zcela výjimečně působí na všechny orgány stejně závažným toxickým účinkem. Většinou je pozorován výrazný toxický účinek na jeden nebo dva orgány.

Toxický účinek závisí na koncentraci látky v místě působení a citlivosti orgánu (tkáně) vůči tomuto působení. Výsledná koncentrace chemické látky v místě účinku

(biologicky aktivní dávka) závisí na kinetických parametrech – vstřebávání, transportu, distribuci, biotransformaci a vylučování látky. Toxikokinetické parametry jsou do určité míry dány fyzikálně-chemickými vlastnostmi látky. Rozpustnost určuje nejen rychlost jejího vstřebávání, ale i její distribuci v organismu. Je-li látka ve vodě rozpustná (tj. je-li polární) rychle proniká do krve a krví je transportována do tkání. Tento typ látek se však z organismu rychleji vylučuje. Jejich toxicita souvisí především s jejich vysokou koncentrací v krvi a uvnitř buněk.

Látky rozpustné v tucích (nepolární) se vstřebávají pomalu a hladiny v krvi dosahují nízkých úrovní. Vzhledem k pomalému vylučování těchto látek močí dochází k jejich postupnému hromadění v organismu především v tkáních bohatých na tuky (nervový systém, tuková depa, buněčné membrány). Například lipofilní polychlorované bifenyly a dioxiny pronikají snadno do nervového systému a následně jej poškozují.

Distribuce látky v organismu je zajišťována především transportem krví. Průtok krve různými orgány není stejný. Játra a ledviny (metabolicky aktivní orgány) jsou velmi dobře prokrvené, podobně i sliznice střevní, gonády, kostní dřeň. Je proto velmi pravděpodobné, že koncentrace polárních látek jsou v těchto orgánech relativně vysoké a tím je i vyšší možnost poškození orgánu toxickou látkou.

Přeměnou (biotransformací) toxických látek vznikají v organismu většinou látky více polární, které se z organismu lépe vylučují. Hlavním biotransformačním orgánem jsou játra. Většina biotransformačních mechanismů vede k přeměně toxické látky na látku méně toxickou nebo netoxickou. Není to však pravidlem – biotransformací mohou vznikat i látky s vyšší toxicitou nebo dokonce látka s karcinogenním účinkem. Játra a ledviny hrají klíčovou úlohu v distribuci, biotransformaci a vylučování toxických látek.

Typy systémových účinků:

- Účinky na nervový systém (neurotoxické): Centrální nervový systém je chráněn proti vstupu toxické látky bariérou mezi krví a mozkem. Bariéra nechrání centrální nervový systém před vstupem všech látek. Dobře jí procházejí látky nepolární, v tucích rozpustné, zatímco více polární látky bariérou neprocházejí. Buňky nervového systému se vyznačují vysokou selektivitou vůči působení různých látek.
- Účinky na trávicí trakt (gastrointestinální): Trávicí trakt je hlavní cestou vstupu především toxických látek v pevném stavu. Některé chemické látky působí na sliznici korozivně (viz Dráždivé účinky) a jejich požití může vést k těžkému poškození trávicího traktu. Dokonce i ty látky, které nejsou běžně považovány za korozivní (např. většina rozpouštědel) jsou vysoce dráždivé a způsobují zvracení, bolest a průjem. Většinou následuje významné vstřebávání těchto látek s následným systémovým účinkem. Pouze několik látek po dlouhodobé expozici poškozují toxicky trávicí trakt přímo, ačkoliv příznaky postižení tohoto traktu provázejí často intoxikace různými látkami.
- Účinky na játra (hepatotoxické): Játra mají význačné postavení v biotransformaci chemických látek v organismu. Látka po vstřebání v trávicím traktu se dostává s krví přímo do jater. Játra jsou tak prvním orgánem, se kterým se látka v organismu setká. Význačná je i vylučovací schopnost jater. Žlučí se vylučuje mnoho toxických látek. Látky mohou poškozovat jaterní tkáň přímo nebo zprostředkovaně (imunitně podmíněná reakce).
- Účinky na močový systém (nefrotoxické): Klíčová úloha ledvin v organismu je dána jejich účastí na regulaci obje-

mu mimobuněčné tekutiny, udržování koncentrace elektrolytů a acidobazické rovnováhy, vylučování toxických látek a produktů metabolismu a udržování esenciálních látek v organismu. Navíc mají ledviny i funkci endokrinní. Jsou orgánem, který je toxickými látkami často poškozen. Toxické poškození ledvin může vést k velmi vážným zdravotním důsledkům. Vzhledem k tomu, že průtok krve ledvinami činí u člověka více než jeden litr za minutu, je zřejmé, že toxická látka transportovaná krví se dostává do ledvin velmi rychle a v dostatečném množství. Významné faktory, které mohou ovlivnit toxické působení látek na ledviny jsou věk, snížení průtoku krve ledvinami a celková onemocnění (cukrovka, vysoký krevní tlak, arterioskleróza). Snížení funkce ledvin vlivem různých onemocnění významně zvyšuje možnost toxického působení některých látek. Chemické látky mohou působit i na jiné části močového traktu, na příklad na močový měchýř.

- Účinky na krvetvorbu a krevní buňky (hematotoxické): Buňky krevní i buňky kostní dřeně jsou velmi citlivé na působení některých toxických látek. Citlivost celého systému se v průběhu života mění. Z hlediska jejich vzniku rozlišujeme dva typy poškození hematopoetického systému: u prvního typu jsou hematologické změny určující a stálou složkou onemocnění, i když současně může být přítomno i poškození jiných orgánů, u druhého typu převládá poškození jiného orgánu a změny hematologické jsou druhotné a vyskytují se nekonstantně. Chemické látky způsobují nejčastěji tyto hematologické změny: změny objemu cirkulující krve (hemokoncentrace jako důsledek dehydratace při akutních otravách provázených zvracením, průjmami a bezvědomím) a změny krevních elementů (červených, bílých krvinek, krevních destiček).
- Účinky na dýchací systém: V plicních sklípcích probíhá výměna kyslíku a oxidu uhličitého mezi krví a vzduchem. Tato výměna je regulována rychlostí a hloubkou dýchání a závisí na difúzi kyslíku z plicních sklípků do krevních kapilár. Totéž platí i pro inhalované plyny a páry. Silně dráždivé plyny, aerosoly nebo prachy vyvolávají kašel a křečovitě stahy (spasmus) hrtanu. Jestliže tyto látky pronikají hlouběji do plicního stromu mohou vést ke vzniku toxického zánětu průdušek, zánětu plic, případně až k otoku plic. Účinek látek vyskytujících se ve formě prašných aerosolů je dán velikostní distribucí částic a jejich rozpustností. Poškození dýchacího traktu závisí na typu agens, které toto poškození způsobuje (inertní prach, fibrogenní prach, chemická látka s dráždivým účinkem, alergen, karcinogen).
- Účinky na srdečněcévní systém (kardiovaskulární): Při akutních otravách může dojít k poškození srdce dvojitým způsobem: přímým působením látky na srdeční sval nebo na srdeční převodní systém nebo jako výsledek sníženého sycení tkání kyslíkem.
- Podobné poškození může vzniknout i při dlouhodobém působení nízkých koncentrací toxických látek. Mnohem důležitější je však v tomto případě zvýšený rozvoj arteriosklerózy s následnými změnami v orgánech, především v srdci a mozku.

Data získaná u lidí

Údaje o působení sledované látky u člověka můžeme získat z epidemiologických studií, kasuistik (havárie, profesionální expozice při laboratorním nebo zkušebním provozu) a ze studií provedených u dobrovolníků.

Dobře dokumentovaná data získaná z pozorování u lidí, především ze správně provedených epidemiologických studií, mají nesporně velké výhody proti údajům získaným

z experimentů na zvířeti. Především odpadá často problematická extrapolace poznatků z experimentů na zvířeti na člověka. Navíc v dobře navržené epidemiologické studii pozorujeme i současné působení dalších faktorů (kouření, dieta), které mohou významně ovlivnit sledovanou odpověď organismu.

Vzhledem k tomu, že lidská populace je heterogenní je pravděpodobné, že v exponované populaci nalezneme jedince s vyšší citlivostí vůči studované chemické látce nebo jinému faktoru.

Také expoziční scénář v epidemiologických studiích je mnohem bližší realitě než ten, který obvykle používáme v experimentálních studiích u zvířat, na druhé straně modelové uspořádání experimentu nám umožňuje vyloučit případně kontrolovat takové faktory, které se mohou podílet v etiologii onemocnění. Příkladem může být studium vlivu asbestu na vznik karcinomu plic aniž je v experimentu studován u lidí tak významný faktor jako je cigaretový kouř.

Význam epidemiologických studií pro identifikaci rizika je probrán v kapitole 2.4. Role epidemiologických metod při hodnocení rizika.

Studie na dobrovolnících. Tento typ studií musí odpovídat velmi přísným etickým pravidlům. Výhodou těchto studií je možnost kontrolovat některé faktory, které by se mohly podílet na etiologii onemocnění, připravit vhodný expoziční scénář, zajistit kontrolu kvality studií, vhodně vybrat osoby do exponované i kontrolní skupiny. Z etických důvodů je většinou volena krátkodobá expozice nízkým úrovním a sledovány jsou účinky krátkodobé (např. změny chování) a to na malých skupinách jedinců. Výsledky mají význam především pro pochopení toxikokinetiky sledované látky, při hledání vhodných biomarkerů expozice i pro doporučení orientačních bezpečných limitů.

Kasuistiky. Popisují určitý efekt u jednotlivce nebo skupiny populace exponované určité látce. Většinou se jedná o pozorování lékařem nebo skupinou lékařů. Mohou být příčinou formulování hypotéz a návrhů pro další (epidemiologické studie), protože mohou poukázat na možnost asociace mezi látkou a účinkem (takto bylo poukázáno na výskyt vyššího výskytu angiosarkomu jater u osob exponovaných vinylchloridu). Vzhledem k malé možnosti statistického hodnocení je jejich význam pro hodnocení nebezpečnosti omezený.

Data získaná u zvířat

Experimentální údaje získané na různých živočišných druzích mají stále velký význam nejen pro identifikaci nebezpečnosti, ale pro celý postup hodnocení rizika. Je to především proto, že je jen velmi málo kvalitních epidemiologických studií pro většinu chemických látek. Toxikologické studie na zvířatech se mezi sebou liší z hlediska jejich uspořádání, provedení, účelu i rozsahu. Validita výsledků je významně závislá na designu, provedení a kompletnosti studie. Studie musí mít odpovídající vědeckou úroveň a musí být provedeny podle doporučených standardních metod při dodržování zásad dobré laboratorní praxe (GLP). Dnes se ve většině zemí postupuje podle testovacích doporučení OECD.

Toxikologické testy zahrnují akutní, subchronickou, chronickou toxicitu, vývojovou a reprodukční toxicitu, imunotoxicitu a karcinogenitu.

Toxikologické studie u zvířat mohou být rozděleny podle hlavních toxických účinků, které jsou u experimentálních zvířat sledovány, do následujících kategorií:

- funkční projevy (ztráta hmotnosti, projímavý účinek aj.)
- nekarcinogenní účinek s morfologickými projevy/toxický

účinek na orgány nebo systémy (kardiotoxický, nefrotoxický, hepatotoxický, toxický účinek na kardiovaskulární, pulmonální, hematopoetický systém)

- karcinogenní účinek (neoplastické projevy)
- některé další účinky vyžadující specifické testovací metody (iritace očí a kůže, reprodukční a vývojová toxicita, imunotoxicita, neurotoxicita).

V experimentálních studiích získáváme odpověď na expozici dvojího typu:

1. kontinuální sledování kvantitativní odpovědi (např. inhibice enzymů),
2. účinek se u jednotlivého zvířete buď objeví nebo neobjeví (výskyt nádoru se buď objeví nebo ne).

Počty zvířat, které jsou považovány za dostatečně závislé na povaze, citlivosti a variabilitě sledovaného účinku. Využitelné jsou především takové studie, ve kterých je způsob expozice shodný nebo se přibližuje způsobu expozice u lidí. Etické důvody vedou experimentátory k stále většímu omezení využití laboratorních zvířat při toxikologickém testování látek. Kromě zavádění nových alternativních metod testování, jsou snižovány počty zvířat užívaných v jednotlivých testech. Velký důraz je také kladen na vyloučení takových metod, při kterých může zvíře trpět nebo být stresováno. Výsledky experimentálního testování toxicity na geneticky homogenní populaci experimentálních zvířat je vždy třeba extrapolovat na člověka velmi opatrně.

Studie in vitro

V současné době sílí snaha nahrazovat klasické testování látek na zvířatech alternativními testovacími postupy, proto této části včetně metod predikční toxikologie je věnováno větší pozornost. Tento přístup je založen na skutečnosti, že izolované buňky, tkáně a orgány mohou být udržovány po určitou dobu za použití specifických metod a živných roztoků, v takovém stavu, že jsou zachovány jejich in vivo vlastnosti a charakteristiky. Tyto metody jsou často využívány jako prescreeningové, které nám pomáhají rozhodnout zda je třeba dalšího testování.

V posledních deseti letech byly navrženy in vitro testy jako prescreeningové nebo alternativní testovací metody pro takové účinky jako jsou: prenatální toxicita, dráždění očí a kůže, promoce tumorů, cílová orgánová toxicita. Mnoho z těchto testů nebylo ještě dostatečně validováno. Některé validační studie prokázaly, že výsledky nejsou vždy konzistentní, často nevykazovaly dobré korelace s lidskými daty. Obvykle však korelace s daty získanými v testech na experimentálních zvířatech byly lepší.

Při posuzování adekvátnosti in vitro testu bychom měli brát v úvahu následující aspekty:

- rozsah použitých expozičních úrovní. Při jejich výběru bereme v úvahu toxicitu studované látky vůči zvolenému modelovému systému (bakterie, buňka), její rozpustnost, vliv na kultivační medium (účinek na pH a osmolalitu),
- v případě testování těkavých látek musí být zajištěno udržení zvolené koncentrace v kultivačním mediu po celou dobu sledování,
- pokud je třeba pro zajištění exogenního metabolismu je nezbytné přidávat do media specifické látky
- posoudit zda při testování byly do experimentálního schématu zařazeny odpovídající negativní i pozitivní kontroly,
- zjistit zda byl dostatečný počet replikací (v testu i mimo něj),

Krátkodobé testy genotoxicity

Genotoxicita patří mezi nebezpečné vlastnosti, kterými se mohou vyznačovat chemické látky, jejich směsi, ale i fyzikální a biologické faktory prostředí. Pojem genotoxicita se vztahuje k látkám nebo procesům, které poškozují strukturu DNA, mění informační obsah genomu a přenos informací, ovlivňují segregaci DNA či inhibují její replikaci. S procesem genotoxicity se do značné míry překrývá proces mutagenity, který je možno definovat jako náhlou, neuspořádanou změnu genetické informace přenášenou do dalších generací. Látky či faktory označené jako mutageny indukují lokálně ohraničené léze ve struktuře DNA, které, pokud nejsou odstraněny buněčnými opravnými systémy, se mohou v průběhu replikace DNA fixovat ve stabilní mutaci. Účinek nově vznikajících mutací je závislý na tom, v jakém úseku DNA, resp. chromozómu, ke změně dojde. V zásadě se však každá takto navozená změna považuje za změnu škodlivou. Z hlediska zásahu do organizační struktury buněčného genomu mohou mutace vznikat buď uvnitř jednotlivých genů (genové mutace), nebo mají za následek poškození chromozómů (chromozómové mutace). Chromozómové změny se mohou týkat struktury chromozómů nebo jejich počtu. Podle spektra použitých testů proto mnohdy mluvíme o testech mutagenity v obdobném významu, jako o testech genotoxicity.

Význam této nebezpečné vlastnosti a její potenciální zdravotní dopad je následující:

1. Mutagenní změny vyvolané působením těchto látek či faktorů v pohlavních buňkách člověka by mohly mít vliv na reprodukci a působit genetické změny u potomstva,
2. Mutagenní změny vyvolané působením těchto látek či faktorů v somatických buňkách by mohly iniciovat karcinogenní proces,
3. Mutagenní změny v somatických buňkách mohou mít rovněž vztah k urychlení degenerativních procesů, stárnutí buněk a k podpoře vzniku civilizačních onemocnění (např. ateroskleróza, diabetes).

Důvody, proč se používají krátkodobé testy genotoxicity pro určení nebezpečných vlastností látek či faktorů prostředí, jsou především určeny schopností těchto testů poměrně rychle odhalit existenci genotoxického působení, popř. dle charakteru použitého testu i mechanismus tohoto působení. Na základě vztahu mezi genotoxickým a karcinogenním mechanismem účinku (mutační teorie karcinogeneze byla v podstatě formulována Boverim již v r. 1914) lze určením genotoxického účinku vytipovat látky, kterým je nutno věnovat pozornost jako potenciálním karcinogenům a sledovat je v testech na zvířatech či v epidemiologických studiích.

Význam použití krátkodobých testů genotoxicity:

- Jedním z významů použití krátkodobých testů genotoxicity je predikce karcinogenity. Testování karcinogenních účinků na zvířatech či určení karcinogenity epidemiologickými studiemi vyžaduje vysoké náklady a čas, vynaložený na tyto účely se měří v rocích. Krátkodobé testy genotoxicity umožní screeningově vymezit z široké palety několika set tisíc existujících i nově produkovaných a používaných chemických látek ty, které svým genotoxickým působením signalizují i existenci další návazné nebezpečné vlastnosti – karcinogenity. Je však nutno zdůraznit, že kromě karcinogenů genotoxických, kdy první krok v procesu je navozen poškozením DNA mutačními změnami, existují i karcinogeny s negenotoxickým mechanismem působení (karcinogeny negenotoxické), které pochopitelně nemohou být krátkodobými testy genotoxicity podchyceny.
- Význam průkazu nebezpečné vlastnosti genotoxicity není

však vázán pouze na její vztah ke karcinogennímu procesu. Vzhledem k obecně škodlivému účinku mutačních změn, jejich vztahu k procesu stárnutí i rozvoji degenerativních chorob, je informace o genotoxicitě látek, jejich směsí či faktorů prostředí nezbytná pro aplikaci primárně preventivních opatření a jejich kontrole.

- Test genotoxicity je možno použít nejen pro jednotlivé chemické látky, ale lze je s úspěchem aplikovat i pro detekci genotoxicity komplexních směsí faktorů prostředí (např. ovzduší, voda, půda, odpady, cigaretový kouř apod.).

Metod umožňujících detekci genotoxických změn, bylo popsáno více než sto. Využívají se mikrobiální prokaryontní i eukaryontní buňky, tkáňové kultury savčích buněk, experimentální zvířata, rostlinný materiál, hmyz (*Drosophila melanogaster*), ale i izolované struktury DNA. Využití různých modelů vychází z obecně platné představy o zásadní podobnosti struktury a přenosu genetické informace u všech živých organismů a tedy i možné extrapolace zjištěných výsledků z nižších organismů až na člověka. Ne všechny dosud popsané metody však byly validovány a doporučeny k použití. V průběhu rozvoje genetické toxikologie bylo postupně selektováno několik validovaných a standardizovaných doporučených metod, které prokazují základní mechanismy změn genetické struktury a funkce – primární poškození DNA, genové mutace, rekombinace, strukturální a numerické chromozómové změny a byly určeny i strategické postupy pro výběr metod při sestavení testovací sítě (záchyt co nejširšího spektra genotoxických účinků) a testovacích baterií (použití různých modelů). Současný trend vychází z požadavků na maximálně 3-5 testů zařazených do testovací baterie.

Doporučované testy:

V současné době jsou pro základní otestování genotoxicity chemické látky požadovány nejméně dva testy (OECD)

1. test určující genové mutace na bakteriální úrovni
2. test určující chromozómové změny na savčích buňkách

Ad 1: Jako primární screeningový test je nejčastěji používán test využívající reversní mutace u geneticky definovaných kmenů *Salmonella typhimurium* (tzv. Amesův test), popř. u definovaných kmenů *E. coli*. Význam tohoto testu byl opakovaně potvrzen v řadě srovnávacích studií. Většina látek genotoxických v tomto systému vykazuje genotoxicitu i v jiných testech. Metabolická aktivace je modelována *in vitro*. Metoda je používána pro screening genotoxicity jak individuálních chemických látek, tak i komplexních směsí (např. dehet, tabákový kouř, vzduch, voda) či biologických tekutin (např. mutagenita moče).

Ad 2: Pro určení chromozómových aberací jsou využívány tkáňové kultury definovaných buněčných linií savčích buněk nebo lidských periferních lymfocytů. Metabolická aktivace je modelována *in vitro*. U buněk ve stadiu metafáze jsou sledovány strukturální změny chromatidového i chromozómového typu.

Na základě zvážení významu expozice nebo podle požadavků testovacích protokolů pro skupiny látek (např. léky, přídatné látky do potravin, krmiva) či podle požadavků určených v jednotlivých státech jsou zařazovány další testy.

Pro určení genotoxických účinků v podmínkách *in vivo* lze použít např. průkaz chromozómových aberací nebo mikrojadra v kostní dřeni hlodavců, pro určení neplánované syntézy DNA (UDS) v buňkách savců *in vitro* nebo *in vivo*, lze sledovat dominantní letální mutace u pokusných zvířat apod. Popis jednotlivých testů není obsahem této příručky.

Omezení možností krátkodobých testů genotoxicity.

Žádný test sám o sobě není schopen poskytnout dostatečné informace, protože je založen na průkazu jedné specifické genetické změny. Pro detekci genotoxických účinků je nutno použít baterie testů s různými mechanismy působení, protože v průběhu karcinogenního procesu se mohou uplatnit prakticky všechny mechanismy.

Ani baterie testů nemusí nutně vystihnout cílové místo působení látky či faktoru v karcinogenním procesu.

Chemické karcinogeny většinou vyžadují metabolickou přeměnu, aby byly schopny uplatnit jejich genotoxický účinek. Při použití mikrobiálních nebo buněčných modelů je proto nezbytné tuto metabolickou přeměnu arteficiálně modelovat přidáním jaterního homogenátu savců a potřebných enzymů do testovacího systému. Ani tento postup však nemůže plně nahradit metabolické procesy u organismu savce, resp. člověka.

Korelace genotoxicity a karcinogenity

Využití krátkodobých testů genotoxicity pro určení karcinogenní potence sledovaných látek vychází z těsnosti korelace mezi výsledky genotoxicity a karcinogenity. Je sledována senzitivita, citlivost (procento karcinogenů s pozitivním výsledkem v testech genotoxicity), specifita (procento nekarcinogenů s negativními výsledky) i přesnost (procento souhlasných výsledků mezi testy mutagenity a testy karcinogenity na zvířatech). Korelace mezi výsledky testů genotoxicity a testů karcinogenity na zvířatech byla opakovaně porovnávána u různých skupin chemických látek, shoda výsledků se liší podle druhu použitého testu a charakteru porovnávaných chemických látek. Je mnoho důvodů, proč shoda mezi oběma typy výsledků nemůže být stoprocentní – např. různé mechanismy působení v krátkodobých testech genotoxicity, nesprávné či nepřesné určení karcinogenity u experimentálních zvířat, existence karcinogenních látek s negenotoxickým mechanismem působení. Pro význam krátkodobých testů genotoxicity v predikci karcinogenních účinků u člověka je však rozhodující, že 80 – 90% karcinogenů zařazených IARC (Mezinárodní agentury pro výzkum rakoviny) do skupin 1, 2A a 2B vykazuje genotoxický účinek v testech genotoxicity. Citlivost experimentálního průkazu karcinogenity na zvířatech pro predikci karcinogenity u člověka je sice obdobná (cca 84%), avšak za cenu nesrovnatelně vyšších finančních, časových, personálních i prostorových nákladů.

Odhady metodami *in silico* (na počítači).

Tam, kde nejsou k dispozici ani toxikologické ani epidemiologické údaje, můžeme využít studie, zaměřené na vztahy mezi chemickou strukturou látek a jejich biologickými účinky (SAR ; structure-activity relationships). Princip tohoto přístupu spočívá na předpokladu, že mechanismus interakce chemických látek, které mají chemickou strukturu a tím i podobné fyzikálně-chemické vlastnosti, s cílovými biologickými strukturami je stejný nebo blízký. Pro hodnocení nebezpečnosti chemických látek, tj. stanovení jejich toxikologického indexu (LD50, apod.), je však nutné vyjádřit tento vztah kvantitativně. Jsou vypracovávány postupy pro odhady výpočtem pomocí simulací a počítačových modelů (metody *in silico*). Ty nejmodernější nejsou už závislé (pro uživatele) na předpokladu, že musí jít o látky s podobnou chemickou strukturou.

Běžnější modely lze zahrnout mezi následující typy:

- modely, vytvořené technikami analýzy QSAR
- fyziologické kinetické simulační modely

- expertní systémy, založené na souborech znalostí a pravidel
- techniky molekulové grafiky a simulace v trojrozměrném prostoru (3D)
- modely, založené na biologické podobnosti a allometrických rovnicích
- modely, využívající umělou neuronovou síť (ANN – artificial neuron network)
- nejrůznější matematické modely, vycházející z fyzikálně chemických, chemických a fyzikálních vlastností chemikálií, organismů a jejich prostředí (ekotoxikologické modely).

Postupy in silico jsou dnes obecně řazeny mezi alternativní postupy toxikologického testování nebezpečnosti látek, které jsou součástí predikční toxikologie. Metody analýzy QSAR jsou součástí téměř všech uvedených typů modelů (kromě biologické podobnosti a allometrických rovnic, které popisují biologický systém hydrodynamickými a hydrodynamickými vlastnostmi a zákonitostmi). Výsledky, které jsou získávány těmito metodami a je-li použit validovaný počítačový systém a validovaný model (nejčastěji expertní systém), jsou pokládány za rovnocenné výsledkům, které poskytují testy in vitro.

Analýza QSAR

QSAR je zkratka z anglického Quantitative Structure – Activity Relationships, česky kvantitativní vztahy mezi chemickou strukturou a biologickou účinností. Termín „kvantitativní“ postihuje možnost vyjádřit vztah mezi chemickou strukturou a biologickou účinností postupy matematické statistiky, v nejjednodušším případě rovnicí přímky. Termín „chemická struktura“ vystihuje spojení atomů v molekule, jejich druh a typ vazby mezi nimi. Nejčastěji jsou však využívány vlastnosti, které jsou s touto strukturou spojeny (fyzikálně chemické, chemické, fyzikální). Chemickou strukturou jako takovou lze popsat pouze topologickými indexy, které rovněž v analýze QSAR našly své místo (indexy molekulové konektivity). Termín „účinnost, aktivita“ je zde použit ve smyslu velikosti účinku, tedy jeho kvantity.

Analýza QSAR využívá kvantitativní vztahy, které existují mezi vlastnostmi spojené s chemickou strukturou molekuly a které je možné pro soubor chemických sloučenin (struktur) vyjádřit matematickou formulí nebo parametry matematicko-statistické analýzy. Tyto vlastnosti mohou být jak fyzikálně chemického, tak biologického charakteru:

$$BA_i = f(X_i)$$

kde BA_i vyjadřuje biologickou aktivitu – účinnost (na př. DL50 v koncentračních jednotkách) látky i , f je matematická funkce (přímky, paraboly, apod.), X_i je parametr, související s chemickou strukturou molekuly látky i (jako je rozpustnost, bod tání, relativní molekulová hmotnost, polarizace, indexy kvantové chemie, atp.)

Fyzikálně chemické vlastnosti, na nichž závisí biologická účinnost, jsou trojího druhu:

- vyjadřující hydrofobnost (nesprávně, i když často slangově používané i odborníky, lipofilita. Ta však vyjadřuje rozpustnost látek v tučných nebo nepolárních rozpouštědlech, hydrofobnost souvisí s lipofilitou i hydrofilitou),
- vyjadřující reaktivitu látek a
- vyjadřující sterické faktory a geometrické uspořádání molekuly.

Jako parametr, popisující hydrofobnost, je používán log rozdělovací koeficientu látek mezi n -oktanol a vodu ($\log P_{o/w}$, příp. jen $\log P$) nebo Hanschova substituentová

konstanta p_i , reaktivita je vystižena Hammettovými substituentovými konstantami s_i (index i znamená určitý substituent, např. p_{Cl} je Hanschova substituentová hydrofobní konstanta pro chlor jako substituent). Sterické faktory jsou nejčastěji vystiženy Taftovou substituentovou sterickou konstantou E_s nebo geometrie konstantami, související s rozměry molekuly zkonstruované z van der Waalových poloměrů atomů. Někdy je simulovaná i relativní molekulovou hmotností.

Nejnámější matematický model analýzy QSAR a nevhodnější pro ilustraci je Hanschova rovnice, která postihuje všechny popsané vlastnosti modelů QSAR. Zahrnuje hydrofobnost, reaktivitu, geometrii i nelineární charakter a je statisticky hodnocená:

$$-\log C_i = k_1 \log P_i + k_2 (\log P_i)^2 + k_3 s_i + k_4 S_i + k_5,$$

kde C_i je účinná koncentrace sledovaného biologického účinku látky i , parametry $\log P_i$, s_i a S_i jsou rozdělovací koeficient téže látky i mezi n -oktanol a vodu, Hammettova substituentová konstanta reaktivity reakčního místa molekuly látky a rozměry molekuly. Druhý člen ukazuje, že závislost není lineární a je aproximována parabolou. Konstanty k vycházejí ze statistického zpracování souboru dat o serii látek ($i = co$ nejvíce), v tomto případě nelineární regresní analýzou. Vždy musí být minimálně udané kolik látek bylo ve zpracovávané serii (n) a jakého charakteru tyto látky jsou (např. deriváty benzenu, alifatické alkoholy, steroidy určitého typu, atd.), korelační koeficient R a chyba odhadu (vyjádřené nejčastěji SD). Hodnotících statistických indexů může být pochopitelně více podle cíle a povahy analýzy.

Časté je dostačující vztah vyjádřený funkcí přímky, který vystačí s $\log P$, např.

DL50 (24 hod.) pro alifatické ketony a aldehydy, stanovené pro myši, samci, iv. podání

$$-\log C_i = k_1 \log P_i + k_2$$

$$n = r = SD =$$

Hodnotu $\log P$ lze najít v tabulkách nebo vypočítat pomocí komerčně dostupných programů (PROLOGP, CLOP, i jiné). Pro analytické stanovení jsou předepsané standardní metody a validační postupy. Expertní systémy mají pro tento krok samostatný modul, s kterým automaticky pracují.

Základem pro zpracování údajů o sérii látek v model QSAR je technika regresní (korelační) analýzy.

Pokročilé metody predikční toxikologie

Kromě regresní analýzy jsou využívány i další postupy matematické statistiky jako je faktorová analýza, shluková analýza, diskriminační analýza, techniky kybernetického rázu jako je metoda učícího se stroje, analýza genetických algoritmů. Stále více se využívá techniky umělé neuronové sítě (ANN – artificial neuron network). Proto je možné počítačové techniky predikční toxikologie najít i pod heslem umělé inteligence.

Pro odhady rozdílů v biologické účinnosti, za které je zodpovědné prostorové uspořádání molekul (stereoizomerie, cis – trans izomerie, enantiomery) se s úspěchem začíná využívat kombinace technik matematické statistiky a molekulové grafiky (modely 3D, tj. v trojrozměrném prostoru). Zejména pro odhady mechanismů při interakci látek s účinnými místy biologického cílového místa (receptory) jsou tyto metody efektivní. Současné studie v nejbližší době vyústí v komerční expertní systémy pro odhad kvality účinku a jeho velikosti pro cizorodé látky. Jejich význam pro rychlý, nikoliv však levný, odhad rizika nově připravených látek pro zdraví by mohl být dalekosáhlý. Nebezpečnost tyto systémy automaticky odhadují nejen pro látku, které je organismus exponován, ale i pro pravděpodobné metabolity.

Tento krok umožňují již i současné počítačové systémy, pracující s technikami analýzy QSAR a souborem pravidel. Pravděpodobnost správnosti odhadu pokročilými systémy bude výrazně vyšší.

Pro odhad nebezpečnosti chemikálií se objevují rychlé integrované alternativní metody testování, s možností je automatizovat. Např. kombinace rychlého laboratorního testu in vitro, fyzikálně chemická metoda stanovení hydrofobního parametru a expertní počítačový systém.

Možnosti a omezení

Možnosti byly zmíněny již v textu. Je to hlavně možnost získat odhad nebezpečnosti výpočtem, rychlost získání informace o nebezpečnosti, úspora pokusných zvířat na testování – v tomto bodě tedy silná úspora, nejen etické řešení.

Kvalita jakéhokoliv expertního počítačového systému nebo modelu QSAR zásadně souvisí s kvalitou souboru použitých dat nebo souboru znalostí či pravidel. Proto by měly být používány jen data a pravidla kvalitní, jejichž správnost byla ohodnocena a které byly validovány. Dosud tomu tak není, protože údajů pro konstrukci modelů je třeba velké množství a jejich hodnověrnost často není ověřována. I když odhady, získané metodami predikční toxikologie, jsou uváděny i s pravděpodobností správnosti, je nutné je ověřit pokusem. Ten může být jen jednoduchý a rychlý, nicméně na pokusném biologickém objektu. Pro pilotní závěry jsou metody in silico bohatě dostačující.

Pro další využití musí být odhady, získané výpočtem pomocí profesionálních predikčních programů, doprovázeny údajem o pravděpodobnosti jejich správnosti, jejich statistickým ohodnocením a pojmenováním predikčního systému, který byl použit.

Na údaje, které jsou pro vytvoření predikčního modelu použity, jsou kladena určitá kritéria. Např. informace, podložené pouze kvalitativními nálezy, by měly být pro účely predikčních modelů nepřijatelné. Data by měla být získána metodou, která je kontrolovaná testováním známé referenční látky o známé čistotě. Na vytváření datových souborů by se měli podílet zkušení toxikologové i analytičtí chemici. Pravidla by měla být formulována nejen na základě pokusných dat, jejichž množství je často omezené a kvalita různorodá, ale měla by být podpořena i zkušenostmi z jiných disciplín.

Tvorba souborů kvalitních dat, pravidel a znalostí je podporována v současné době zejména činností Evropského centra pro validaci alternativních metod testování (ECVAM – European Centre for Validation of Alternative Methods). Zde je iniciována i formulace nezbytných legislativních opatření pro použití alternativních metod pro toxikologická testování a jejich prosazení. Tato organizace je součástí Spojeného výzkumného centra Evropské komise (Joint Research Centre of European Committee).

Každý predikční systém má své přednosti a svá omezení. Je tedy nepravděpodobné, že bude moci být vybrán ten „nejlepší“ systém pro odhad zdravotního rizika chemikálií. Pomalu je vytvářen soubor různých predikčních systémů, které je nutné vybrat pro každý hodnocený případ zvlášť.

Komerčně dostupné systémy predikční toxikologie.

Profesionální a komerčně dostupné počítačové predikční modely, které podají odhad z pouhého zadání chemické struktury molekuly sledované chemikálie:

- TOPKAT, verze 6.0 – Oxford Molecular Ltd., obsahuje moduly pro odhad různých toxických indexů: index karcinogenity pro hlodavce (založený na datech NTP – National Toxicology Program EPA US), LD50 pro potkany po orální aplikaci, index kožní citlivosti GPMT, mutagenita

podle Amese, LOAEL pro potkany při chronické orální aplikaci, EC50 pro Daphnia magna, index karcinogenity podle FDA (Food and Drug Administration US), index dráždění oka pro králíka, index kožní dráždivosti, index biologické rozložitelnosti za aerobních podmínek. Jednotlivé moduly lze používat zvlášť, nezávisle na druhých.

- PALLAS, obsahující samostatné moduly HAZARDEXPERT SYSTEM, METABOLEXPRT SYSTEM a PROLOGD – CompuDrug Chemistry Ltd. Expertní systém HAZARDEXPERT SYSTEM nabízí odhad i kvality účinku a jeho relativní velikost současně pro karcinogenitu, mutagenitu, teratogenitu, kožní dráždivost a citlivost, pro imunotoxicitu a neurotoxicitu. Odhaduje zařazení zadané látky do jedné ze čtyř kategorií nebezpečnosti. METABOLEXPRT navrhuje metabolity, které z hlediska nebezpečnosti může automaticky hodnotit HAZARDEXPERT SYSTEM. PROLOGD vypočte rozdělovací koeficient látky mezi n-oktanol a vodu i pro ionizovatelné chemikálie v závislosti na pH prostředí
- CASE, TOXALERT, CASETOX – MULTICASE Inc., Cleveland, Ohio
- DEREK – LHASA UK Ltd., Leeds, UK
- ONCOLOGIC – LogiChem Inc., Boyertown, Pennsylvania

Hodnocení a interpretace dat získaných při identifikaci nebezpečnosti

Vyhodnocování jednotlivých studií, které se týkají jak člověka tak pokusného zvířete, musí respektovat určité faktory, které vyplývají z hypotézy studie, jejího plánu, provedení a interpretace výsledků. Ideální studie řeší jasně definovanou hypotézu a postupuje podle pečlivě připraveného programu a obsahuje též následnou analýzu, která přesvědčivým způsobem podporuje učiněné závěry.

Hodnocení nejistot a závažnosti důkazů

Při interpretaci dat získaných v různých typech studií existuje mnoho nejistot, které můžeme rozdělit do dvou skupin:

1. data jsou neúplná nebo nespecifická – např. statistická síla epidemiologické studie může být tak malá (např. nelze s jistotou uzavřít, že specifická látka je lidským karcinogenem). Příkladem je jeden z nejsilnějších lidských karcinogenů – cigaretový kouř. Trvalo mnoho let než na základě mnoha studií provedených v různými výzkumnými týmy bylo možné vyvrátit jakékoliv pochybnosti o tomto účinku. Jiným příkladem je účinek oxidu siřičitého na respirační systém u astmatiků. Vzhledem k tomu, že nemohou být provedeny studie u těžkých astmatiků, což je skupina, která nás v této souvislosti zajímá nejvíce, je třeba extrapolovat výsledky studií provedených u osob s lehkými astmatickými projevy, kteří byli exponováni v expoziční komoře, na populační skupinu těžkých astmatiků.
2. do druhé skupiny patří nejistoty způsobené našimi nedostatečnými vědeckými poznatky potřebnými pro interpretaci dat. Například při extrapolaci výsledků z experimentálního zvířete na člověka předpokládáme, že chemická látka, která způsobuje nádory u jednoho nebo více živočišných druhů bude takto působit i u člověka.

Jedním z nejdůležitějších kroků při určení nebezpečnosti je diskuse závažnosti získaných důkazů. Na základě přísného hodnocení kvantity, kvality a povahy zjištěných výsledků je nebezpečnost identifikována jako společné zvažování všech získaných dat (toxikologické, epidemiologické studie, QSAR aj.). Pro jednotlivé nežádoucí zdravotní účinky existují klasifikační schémata, která umožňují hodnocení závažnosti

důkazů o nebezpečnosti chemické látky. Příkladem mohou být klasifikační schémata pro posouzení karcinogenity, neurotoxicity, imunotoxicity a další. Klasifikační schémata pomáhají standardizovat postupy při identifikaci nebezpečnosti a zároveň umožňují srovnávání jednotlivých látek. Zařazení látky do klasifikačního schématu samo o sobě nestačí a navíc pro všechny nekarzinogenní účinky nejsou klasifikační schémata k dispozici. Proto je třeba vždy pečlivě posoudit získaná data z hlediska jejich validity, spolehlivosti, povahy, omezení a síly, konsistence údajů získaných u lidí a zvířat, chybění humánních dat atd.

Výsledkem identifikace nebezpečnosti je vědecká rozvaha o tom, zda chemická látka může mít nepříznivý účinek na zdraví u člověka.

Hodnocení údajů získaných u lidí, určení kauzality

Při hodnocení výsledků získaných u lidí je prvním krokem zhodnocení výsledků jednotlivých studií. U každé studie posuzujeme její sílu i slabiny. Pozornost je třeba především zaměřit na údaje o expozici, na kritéria, která byly zvolena pro definování sledovaného účinku a jaká je velikost studované populační skupiny.

Pro posouzení závažnosti důkazů o kauzalitě byly pro různé typy účinků vypracovány soubory kritérií. Studie, ve kterých nezjistíme příčinné vztahy mezi expozicí a účinkem („negativní studie“) musí být interpretovány velmi opatrně. Musíme pečlivě zjišťovat, zda negativní výsledek není způsoben naší chybou při plánování, provedení nebo hodnocení studie. Těchto chyb může být celá řada: např. špatná klasifikace expozice vede k „ředícímu účinku“ (zahrnujeme do exponované skupiny i neexponované osoby), předčasně vyšetření osob, u kterých sledujeme efekt vznikající s velmi dlouhou latencí po expozici aj.

Pozitivní asociace mezi expozicí a efektem může být interpretována s tím větší jistotou čím více výsledky splňují následná kritéria: (a) nebyla zjištěna žádná systematická chyba (bias), (b) možnost přítomnosti systematické chyby byla prověřována, (c) není pravděpodobné, že asociace je náhodná, (d) asociace je silná, (e) byla zjištěna závislost efektu na dávce.

Hodnocení dat získaných ve studiích na experimentálních zvířatech

Při hodnocení přínosu různých toxikologických studií pro identifikaci nebezpečnosti látky musí se posoudit některé charakteristiky studie: čistota podané látky, její fyzikálně-chemické vlastnosti, homogenita distribuce látky v ovzduší při inhalační expozici, velikost studovaných skupin zvířat (exponované a kontrolní), dodržování principů GLP, posouzení zda použitá expoziční cesta odpovídá expozici člověka, trvání expozice, počet a vhodnost zvolených úrovní podané dávky, rozsah hodnocení různých toxických efektů a statistická analýza dat. Je třeba posoudit typ, místo, četnost a závažnost účinků i vztahy expozice/dávka-účinek. Jestliže se prokáže, že jsou u různých živočišných druhů velké rozdíly ve vstřebávání, distribuci, metabolismu a vylučování studované látky je třeba použít takový živočišný druh, u který se v tomto směru nejvíce blíží člověku (pokud máme k dispozici humánní data).

Literatura

- ⇒ IPCS: Training Module No.4 : Genreal Scientific Principles of Chemical Safety, ((Fishbein L. editor) IOMC – WHO, 2000.
- ⇒ IPCS- EHC 210: Principles for the Assessment of Risks to Human Health from Exposure to Chemicals. WHO, Geneva, 1999.

- ⇒ Carere, G.R. Mohn, J.M. Parry, A.I.Sors, C.V. Nolan: Methods and testing strategies for evaluating the genotoxic properties of chemicals. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities. EUR 15945, 1995, 98 s.
- ⇒ IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. List of evaluations, IARC, Lyon, N00-ember 1998.
- ⇒ Podrobné informace o jednotlivých látkách a faktorech s karcinogenními účinky je možno získat v periodicky vydávaných publikacích IARC a na internetu pod adresou <http://www.iarc.fr/>
- ⇒ Dearden JC, Barratt MD, Benigni R, Bristol DW, Combes RD, Cronin MTD, Judson PN, Payne MP, Richard AM, Tichy M, Worth AP, Yourick JJ: The Development and Validation of Expert Systems for Predicting Toxicity. ECVAM Workshop Report No. 24. ATLA 25, 223-252 (1997).
- ⇒ Blaauboer BJ, Barratt MD, Houston JB: The Integrated Use of Alternative Methods in Toxicological Risk Evaluation. ECVAM Integrated Testing Strategies Task Force Report 1. ATLA 27, 229-237 (1999).
- ⇒ Tichý M: Účinnost xenobiotik a chemická struktura. Avicenum, Praha, 1983.

24.2.3 CHARAKTERIZACE NEBEZPEČNOSTI (VZTAH DÁVKA – ODPOVĚĎ)

Snahou různých institucí (US EPA, US ATSDR, IPCS a další) zabývajících se navrhováním bezpečných úrovní expozice chemickým látkám nebo fyzikálním faktorům je vyvinout vědecky zdůvodněný postup, jak tyto expoziční úrovně (dávky) odhadnout s dostatečnou přesností. Pro všechny postupy, jak k těmto bezpečným odhadům dospět je společné to, že vycházejí ze znalosti vztahu dávky a účinku resp. ze vztahu dávky a odpovědi.

Empirická pozorování prokázala, že zvyšujeme-li dávku noxy, zvyšuje se i její toxický účinek (Paracelsus: „Dosa facit venenum“) a studium vztahů dávka – účinek se stalo jedním ze základních principů používaných v experimentální farmakologii i toxikologii. Zvyšující se dávka se u jednotlivce projevuje stupňováním závažnosti odpovědi. Na populační úrovni se zvyšování dávky projevuje zvýšením incidence účinků vyvolávaných konkrétní noxou. Znalost těchto vztahů je pak základem pro hodnocení zdravotních rizik pro populaci.

Větší porozumění charakteru účinků jednotlivých nox vedlo rozvoji dvou základních přístupů aplikovaných v hodnocení zdravotních rizik, které se odvíjejí od předpokladu prahových či bezprahových účinků.

Látky s prahovými účinky

V případě chemických látek, které se vyznačují jiným než karcinogenním účinkem, se předpokládá, že existuje řada fyziologických, adaptačních a reparačních procesů, prostřednictvím kterých se organismus úspěšně vyrovnává s expozicí nejrůznějším toxickým agens. Teprve když jsou tyto mechanismy vyčerpány, začnou se projevovat účinky. Předpokládá se tedy existence prahové dávky. Protože jedno agens, resp. směs různých agens může mít řadu různých účinků, obvykle se metody odhadování rizika soustřeďují na tzv. kritický účinek, za který se považuje obvykle ten, který je pozorován při nejnižších expozičních úrovních. Předpokládá se, že když se nedostaví kritický účinek, expozice (dávka) je natolik nízká že se nedostaví ani jiné účinky vyžadující dávku větší než účinek kritický.

Kritický účinek

Při vyhodnocování vztahů dávka – odpověď (dávka – účinek) se objevují určité těžkosti. Obvykle chybí dostatečné informace o účincích posuzovaných agens odvozených z pozorování na člověku. Z toho vyplývá nutnost identifikace kritického účinku na základě experimentálních dat získaných v pokusech na zvířatech. Kritický škodlivý účinek je ten, který zjišťujeme u nejvíce citlivého živočišného druhu při nejnižších dávkách.

Pro potřeby identifikace kritického účinku se většinou volí dobře měřitelný specifický účinek. Při posuzování vhodnosti a spolehlivosti experimentálních dat se přihlíží k úrovním aplikovaných dávek (expozice) a způsobu její aplikace. Cesta podání by měla být pokud možno identická s nejčastější cestou vstupu látky do organismu člověka. Dávkování musí být vyjádřeno v jednotkách vhodných k mezidruhové extrapolaci. Dalším klíčovým parametrem pro posouzení kvality dat a jejich aplikovatelnosti pro hodnocení zdravotních rizik je délka studie. Upřednostňují se data odvozená z chronických experimentů. Kvalitu získaných dat ovlivňuje i počet experimentálních zvířat v pokusu, který s ještě dalšími parametry ovlivňuje schopnost detekovat statisticky signifikantní účinky studovaného agens.

NOAEL, LOAEL

V dalším kroku by mělo dojít ke konstrukci křivky vztahu dávky a kritického účinku, ke které by měly být použity všechny dostupné experimentální údaje. To znamená často i provedení meta-analýzy všech výsledků klíčových experimentů. Cílem je stanovení nejvyšší dávky, u které výskyt toxického účinku nebo změny v cílovém orgánu (např. změna hmotnosti, histopatologický nálezn) se významně neliší od nálezů zjištěných u neexponovaných jedinců (na základě statistického a biologického hodnocení), tzv. NOAEL (no observed adverse effect level). NOAEL je definován jako nejvyšší dávka nebo koncentrace látky, u které není zjištětný škodlivý účinek na morfologii, funkční kapacitu, růst a vývoj orgánu nebo cílové struktury nebo dobu, po kterou je orgán během života plně funkční ve srovnání s kontrolní skupinou. Přesnost stanovení NOAEL závisí na citlivosti použité metody pro sledování kritického účinku, velikosti exponované skupiny a rozdílech mezi studovanými dávkami (expozicemi). Studie, které používají menší počet subjektů neodhalí účinky malých dávek tak dobře jako studie s velkým počtem subjektů. Pokud jsou rozdíly mezi použitými experimentálními dávkami příliš velké, může být NOAEL na jejich základě stanovená i nižší, než kdyby byla stanovená podle studie, kde by intervaly mezi dávkami byly menší. NOAEL představuje zjištěnou hodnotu, která nebere v úvahu povahu a strmost křivky dávka- odpověď.

NOAEL není totožný s prahem účinku a může podhodnocovat nebo nadhodnocovat skutečnou neúčinnou úroveň expozice. I když tento fakt je často předmět kritiky užívání NOAEL nebo LOAEL pro charakterizaci závislosti dávka-odpověď, většinou v databázích nenalezneme jiná použitelná data demonstrující tuto závislost. V těchto případech je tudíž NOAEL jediným kvantitativním ukazatelem, který můžeme vzít jako základ pro odvození bezpečných úrovní.

Někdy nejsme schopni zjistit hodnotu NOAEL. V takovém případě zjišťujeme nejnižší dávku, u které ještě, ve srovnání s kontrolní skupinou, nalezneme sledovaný účinek. Pro další využití v hodnocení rizika je hodnota LOAEL méně výhodná než NOAEL.

NOAEL je základem pro vědecké vyhodnocení rizika u látek, které představují systémové noxy pro člověka. Vzhledem k rozdílu mezi zvířaty v experimentu a člověkem však není NOAEL resp. LOAEL přímo aplikovatelný pro

lidskou populaci a je nutné provést tzv. mezidruhovou extrapolaci a přihlédnout i k interindividuálním rozdílům v lidské populaci, zahrnující jedince s různým stupněm citlivosti na dané agens (interindividuální extrapolace). V této fázi hodnocení rizika tedy musíme NOAEL či LOAEL modifikovat s přihlédnutím ke kvalitě dostupných informací a míře nejistot, který dosavadní proces zahrnoval, a na jeho základě vypočítat tzv. referenční dávku.

Referenční dávka (RfD)

Referenční dávka (RfD) je limit, odvozený od NOAEL (nebo LOAEL) soustavným přiřazováním faktorů nejistoty (UF – Uncertainty Factors) případně modifikujících faktorů (MF). Hlavními faktory nejistoty jsou nejistoty spojené extrapolací z pokusů na zvířeti na člověka a nejistoty dané interindividuální variabilitou v odpovědi na expozici. Další faktory nejistoty se používají například pokud extrapolujeme ze subchronické expozice na chronickou nebo pokud použijeme pro výpočet RfD (tolerovatelného příjmu) LOAEL na místo NOAEL. Použití modifikujících faktorů, je založeno na hodnocení nejistot spojených s profesionálním posouzením celé databáze o hodnocené chemické látce (tabulka 1). Výsledkem výpočtu RfD je tedy dávka, která je obvykle o několik řádů menší než výchozí NOAEL nebo LOAEL. RfD je odhad (s přesností možná jednoho řádu) každodenní expozice lidské populace (včetně citlivých populačních skupin), která velmi pravděpodobně nepředstavuje žádné riziko nepříznivých účinků, ani když trvá po celý život jedince. Většinou se RfD vyjadřuje v mg/kg/den.

$$RfD = NOAEL / (UF_1 \times UF_{2...n} \times MF)$$

Faktory nejistoty a modifikační faktory

Tab. 1

Faktory nejistoty	
Problém	Hodnota
Pokrytí individuálních rozdílů a ochrana citlivých populačních skupin	10
Extrapolace ze zvířete na člověka	10
Používáme-li NOAEL odvozené ze subchronické místo z chronické studie ke stanovení chronické RfD	10
Použijeme-li LOAEL místo NOAEL	10
Modifikující faktory	
K vyrovnání dalších nejistot, které nejsou vyjádřeny předchozími faktory nejistoty	> 1 - 10

Referenční koncentrace

Odvození referenční koncentrace (RfC) pro inhalované kontaminanty je mnohem složitější než odvození RfD. Při odvozování z údajů získaných z inhalačních pokusů na zvířatech musí hodnotitel počítat s rozdíly v anatomii respiračního traktu i s rozdílnou fyziologií experimentálního zvířete a člověka, stejně tak jako s fyzikálně – chemickými vlastnostmi vdechnuté chemické látky.

V inhalačních pokusech nedostávají všechna zvířata naprosto stejné koncentrace do srovnatelných částí respiračního traktu, i když jsou vystavena stejné úrovni expozice plyné látky nebo aerosolu z ovzduší. Kritické účinky na zdraví mohou být často způsobeny spíše depozicí látky v respiračním traktu než její koncentrací ve vdechovaném vzduchu. Modely depozice látky v plicích nám pomáhají určit místa nahromadění chemické látky v plicích, specifické cesty a rychlost, kterou se látka v plicích redistribuuje, vstřebává

nebo z plic odstraňuje. Všechny tyto faktory mohou ovlivnit toxicitu látky i rozvoj toxických příznaků.

Metodika inhalačních pokusů vyžaduje, abychom převedli NOAEL na ekvivalentní koncentraci pro člověka ($NOAEL_{HEC}$), než začneme vyhodnocovat údaje a srovnávat expoziční hladiny. $NOAEL_{HEC}$ použijeme při stanovení referenční koncentrace RfC:

$$RfD = NOAEL_{HEC} / (UF \times MF)$$

RfD a RfC se používají jako míra potenciální systémové toxicity a rizika, vyplývajícího z expozice podezřelé chemické látky. Dávky nebo expozice, které se pohybují pod RfD nebo RfC pravděpodobně není třeba, z hlediska systémové toxicity, považovat za rizikové. Jiná situace nastává při překračování RfD nebo RfC. V závislosti na rozsahu a frekvenci překračování se velmi pravděpodobně objeví nepříznivé účinky na lidské zdraví.

Zásady pro vyhodnocení systémové toxicity na základě vztahu dávka – odpověď

Pokud nemáme důkazy o opaku měli bychom se při hodnocení řídit těmito zásadami:

1. Při odhadu systémové toxicity na základě vztahu dávka a odpověď dáváme přednost údajům z humánních studií před údaji z experimentů na zvířatech.
2. Člověk je tak citlivý jako nejcitlivější druh experimentálních zvířat.
3. Významné riziko systémové toxicity vzniká tehdy, kdy dojde k překračování prahové hodnoty pro danou látku. Z toho logicky vyplývá, že můžeme definovat hladinu expozice, pod kterou je riziko vzniku systémové toxicity zanedbatelné.
4. Referenční dávka je odhad s přesností asi jednoho nebo více řádů, každodenní expozice populace (včetně zvláště citlivých populačních skupin), o níž lze předpokládat, že nezpůsobí žádné riziko systémové toxicity, i když bude trvat po celý život.
5. Pravděpodobnost vzniku a závažnost příznaků systémové toxicity jsou funkcí dávky, které je jedinec vystaven. Pokud se dávka podstatně zvýší nad dávku referenční, objeví se příznaky systémové toxicity u více jedinců a závažnost těchto příznaků bude stoupat.
6. Potenciál systémové toxicity je úměrný denní dávce zprůměrované po celou dobu expozice.

Látky s bezprahovými účinky (karcinogenní látky)

Současné představy o vzniku zhoubného bujení předpokládají, že pouze několik málo změn na molekulární úrovni může vést k nekontrolované proliferaci jediné buňky, které může vyústit až k vzniku maligního onemocnění. Někdy se tato hypotéza označuje za bezprahovou, neboť předpokládá že neexistuje dávka, která by nebyla asociovaná s rizikem vzniku zhoubného novotvaru. Proto ani hodnocení rizik spojených s karcinogeny nemůže být založeno na existenci prahové dávky.

Faktor směrnice

Bylo navrženo několik alternativních metod, jak vyhodnotit vztah dávky a účinku pro látky s bezprahovými účinky. Všeobecně nejrozšířenější je využití faktoru směrnice. Obecně se faktorem směrnice rozumí biologicky možný horní okraj

odhadu pravděpodobnosti vzniku zhoubného novotvaru vztahovaný na jednotku průměrné denní dávky přijímané po celý život. Takto definovanou hodnotu je pak možné snadno použít k odhadu horního okraje celoživotního rizika, která je výsledkem celoživotní expozice určité úrovně danému agens.

Určení faktoru směrnice by se mělo opírat, podobně jako předcházející kroky hodnocení zdravotních rizik, o co nejkvalitnější data. Jsou-li k dispozici vhodné epidemiologické studie, vždy mají větší váhu než experimentální data z pokusů na zvířatech. Jsme-li omezeni jen na experimentální data, měly by být upřednostňovány experimenty na druzích, u

nichž se důvodně předpokládá, (vzhledem faktorům jako je metabolismus, fyziologie, farmakokinetika,) že odpověď na danou látku je podobná lidské.

Extrapolace do oblastí nízkých dávek

Určování faktoru směrnice je obvykle komplikováno chyběním dat o rizicích spojených s expozicí v oblasti nízkých dávek. Tato data nejsou obvykle přímo měřitelná ani v experimentech, ani v epidemiologických studiích. Nezbyvá proto než použít vhodný model a použít ho k extrapolaci z oblastí relativně vysokých dávek použitých v experimentu do oblastí nízkých dávek, které připadají v úvahu např. při environmentálních expozicích.

Dostupná je celá řada extrapoláčnických modelů, které celkem dobře popisují vztah dávka – odpověď v oblasti pozorovaných dávek, ale které vedou k značným rozdílům ve výsledcích extrapolace. Obecně se proto uvádí, že výběr extrapoláčnického modelu má vycházet ze znalosti karcinogenního mechanismu a nikoliv spoléhat výlučně na to, jak je vztah dávka a odpověď modelem popisován v oblasti vysokých dávek.

Jsou-li dostupné informace omezeny a existují další nejistoty týkající se mechanismu účinku, pak se doporučuje linearizovaný víceetapový model (linearized multistage model). Modely předpokládající linearitu v oblasti nízkých dávek jsou všeobecně považovány za konzervativní metody odhadu rizika. Další dostupné modely nejsou obvykle tak konzervativní (Weibullův model, probitový model, logitový model, one-hit model, two-hit model, multi-hit model).

V okamžiku, kdy padlo rozhodnutí o nevhodnějším extrapoláčnickém modelu proložíme dostupné údaje o vztahu dávky a účinku daným modelem a určíme horní okraj 95% intervalu spolehlivosti pro směrnici výsledné přímky (křivky) vztahu dávky a účinku v oblasti nízkých dávek. Tato hodnota je hledaný faktor směrnice.

Mezidruhové extrapolace

Odhad faktoru směrnice je často založen pouze na experimentálních údajích, což vede k nutnosti zabývat se i mezidruhovými rozdíly. V současnosti se s tímto problémem hodnocení zdravotních rizik vyrovnává zjednodušujícím předpokladem, že různé druhy, pokud u nich dojde k vstřebání stejné dávky na jednotku tělesného povrchu, jsou na účinky dané látky stejně citlivé. Proto je vždy nutné přepočítávat experimentální dávky (expozice) na ekvivalentní dávky (expozice) pro člověka.

Při analýze inhalačních pokusů na zvířatech pro potřeby odhadování celoživotního rizika pro člověka se opět zjednodušeně předpokládá, že ekvivalentní dávka pro jednotlivé druhy je založena na ekvivalenci expoziční doby měřené jako frakce délky života experimentálního zvířete.

Jednotka rizika

Úroveň karcinogenních účinků může být vyjádřena jako riziko vztahované na jednotkovou koncentraci látky v prostře-

dí, v kterém dochází ke kontaktu. Tomuto ukazateli se říká jednotka rizika a vypočítá se jako podíl faktoru směrnice a tělesné hmotnosti (70 kg) a násobek denního objemu inhalovaného vzduchu (20 m³/den) nebo objemu konzumované vody (2l/den) a vztahuje se na celoživotní inhalaci nebo konzumaci dané koncentrace látky.

Jednotka rizika pro ovzduší = riziko na ug/ m³

$$= SF \times 1/70\text{kg} \times 20 \text{ m}^3/\text{den} \times 10^{-3}$$

Jednotka rizika pro vodu = riziko na ug/l

$$= SF \times 1/70\text{kg} \times 2\text{l}/\text{den} \times 10^{-3}$$

24.2.4 HODNOCENÍ EXPOZICE

Hodnocení expozice člověka škodlivým faktorům v životním prostředí je velmi nesnadný úkol. I když se jedná o jeden z rozhodujících kroků při hodnocení zdravotních rizik, dělá se při něm nejvíce chyb.

Hodnocení expozice je proces měření nebo odhadování velikosti, frekvence a trvání expozice člověka chemické látky (nebo jinému faktoru) v prostředí, případně odhad budoucí expozice látkám, které ještě v prostředí nejsou. Další složkou hodnocení je odhad velikosti, povahy a typu populace, která je dané látky vystavena. Pečlivě provedené hodnocení obsahuje též popis všech pochybností a nejistot, které jsou v odhadech obsaženy. Výstupem hodnocení je numerický odhad expozice nebo dávky, který se dá použít pro kvantifikaci rizika (viz charakterizace rizika).

Cílem hodnocení expozice je identifikovat a kvantifikovat chemické, fyzikální a biologické agens, které mohou negativně působit na lidské zdraví. Expozice potenciálně škodlivým faktorům může vyústit v široké spektrum zdravotních účinků počínaje dyskomfortem, poruchami funkcí, poškozením, nemocí až smrtí.

V této kapitole se zaměřujeme především na hodnocení expozice chemickým látkám.

Při hodnocení rizika je nutné identifikovat a kvantifikovat minulé, současné i budoucí expozice jednotlivců nebo populačních skupin tak, aby bylo možné ochránit a podpořit zdraví populace.

Základním pravidlem je, že jedině tam, kde není expozice (je nulová), není žádné riziko (riziko je nulové). Toto platí v každém případě, bez ohledu na to, jak toxická je posuzovaná látka.

K expozice člověka dochází tehdy, když chemická látka přítomná v některé ze složek životního prostředí (vody, ovzduší, půda nebo potraviny) přichází do kontaktu s povrchem lidského těla (kůží, sliznicemi) včetně „vnitřních povrchů“ (výstelky dýchacího a trávicího traktu).

Definice expozice, dávky a souvisejících termínů

Podle definice WHO se expozicí rozumí „kontakt chemického, fyzikálního nebo biologického agens s vnějšími hranicemi organismu“. Klíčovým slovem v této definici je kontakt. Často se expozice definuje jako funkce koncentrace a času. Proto se také uvádí přesnější definice: expozice je jev, při kterém dochází na hranici mezi organismem a prostředím ke kontaktu se specifickou koncentrací látky po určitou dobu.

V souvislosti s hodnocením zdravotních rizik je často užíván termín **celková expozice**. Celková expozice bere v úvahu všechny situace, kdy byl jednatel exponován určité látky bez ohledu na prostředí, ze kterého látka přichází a na cestu vstupu do organismu.

Osud škodlivých látek v prostředí zahrnuje emise škodliviny ze zdroje, její šíření do různých medií prostředí, transport v těchto mediích a případnou transformaci v prostředí (fotolytické reakce v atmosféře, degradace ve vodním prostředí apod.). Některé látky mají tendenci se v prostředí hromadit a přetrvávat po dlouhou dobu (kovy, PCB).

Často jsou vybrané noxy v jednotlivých mediích prostředí monitorovány s cílem zjistit do jaké míry jsou dodržovány přípustné limity. Pro hodnocení expozice je mnohem cennější měřit koncentrace v expozičních mediích, které jsou v přímém kontaktu s člověkem (vdechovaném vzduchu, pitné vodě u kohoutku, potravinách, prachu v domácnostech, půdě na zahrádce apod.)

Proto je třeba jasně definovat jak se liší koncentrace v prostředí a expoziční koncentrace. **Koncentrace v prostředí** odpovídá přítomnosti látky v určitém mediu (např. v ovzduší) a vyjadřuje se v hmotnostních jednotkách (např. mg/m⁻³). Podobně expoziční koncentrace je kvantitativní vyjádření přítomnosti agens v mediu v místě kontaktu s organismem (např. koncentrace v dýchací zóně).

Dávka vyjadřuje množství látky (agens), které skutečně vstupuje do organismu inhalací, ingestí nebo je v kontaktu s kůží (sliznicemi). Pokud ještě nepřekročí hranice organismu hovoříme o **nabídnuté dávce (zevní dávce)**, překročila-li látka tyto hranice označujeme toto množství jako **vstřebanou dávku (vnitřní dávku)**. Vstřebaň dávkou je tedy množství chemické látky vstřebaň jednatelcem různými cestami z různých medií prostředí v definovaném čase (vyjadřuje se v množství látky na objemovou jednotku tkáňových tekutin nebo na hmotnostní jednotku tkáně). Jednotlivé dávky, které tvoří sumu celkové dávky, jsou velmi užitečnými parametry při hodnocení relativního rizika, neboť dovolí posoudit vyšší nebezpečnosti určité látky v daném čase a mediu.

Dávka v cílovém orgánu je integrované množství agens v cílovém orgánu v průběhu určitého času. Pod pojmem **cílový orgán** rozumíme orgán, ve kterém určité agens může způsobit nepříznivý účinek. **Biologicky účinná dávka** tvoří pouze část dávky v cílovém orgánu a je to integrované množství agens působící v čase přímo v místě biologického efektu.

Pro posouzení velikosti dávky v cílovém orgánu nebo biologicky účinné dávky jsou nezbytně nutné znalosti kinetiky této látky.

Vstřebávání látky do organismu je závislé na biologické dostupnosti látky, což je frakce z nabídnuté (externí) dávky, která vstupuje do organismu. Biologická dostupnost látky je v úzké souvislosti s fyzikálně chemickými vlastnostmi chemické látky. Po průniku do organismu plicemi, kůží nebo gastrointestinálním traktem je látka transportována k cílovému orgánu. Jestliže cílový orgán je vzdálen od brány vstupu, je látka obvykle transportována krevní cestou. Látka se dostává k cílovému orgánu buď ve své původní formě nebo po biotransformaci jako metabolit (metabolity). Hlavním orgánem biotransformace jsou játra. Stanovení původní látky nebo jejího metabolitu v biologických tekutinách se využívá pro biologické monitorování expozice.

Příklad: V okolí hutě olova je vysoká koncentrace olova v půdě. Ta nepředstavuje expozici pokud kontaminovaná půda nepřichází do kontaktu s lidským organismem. Ke kontaktu může dojít mnoha způsoby: děti mají častý kontakt s hlinou, strkají kontaminované předměty a prsty do úst, může dojít i ke kontaminaci zeleniny a ovoce pěstovaných v této oblasti atd. Po perorálním příjmu je olovo vstřebáváno v trávicím traktu v rozsahu závislém na jeho chemické formě. V organismu se olovo hromadí především v kostech, ale cílovým orgánem je CNS. Množství olova, které vstoupilo do CNS, představuje dávku v cílovém orgánu. Ta část dávky

v cílovém orgánu, která způsobuje změny chování dětí představuje biologicky účinnou dávku. Pro biologické monitorování expozice dětí olova se využívá stanovení olova v krvi.

Vzhledem k tomu, že stanovení dávky je většinou obtížné, je obvykle hodnocena expozice. Odhady dávky mohou být odvozovány nejen z expozice, ale i z modelů na zvířatech a různých teoretických předpokladů. Odhady tohoto typu však jsou však zatíženy značnou nejistotou. Z hlediska kontroly rizika však má údaj o expozici větší důležitost než stanovení dávky.

Expoziční cesta zahrnuje pohyb noxy od zdroje k člověku. **Cesta vstupu** do organismu popisuje jakým způsobem se noxa do organismu dostává. Pro člověka existují tři cesty vstupu:

- inhalace,
- ingesce,
- kontakt s kůží a/nebo sliznicí

Pro hodnocení expozice je třeba brát v úvahu čtyři důležité aspekty:

- jaký faktor se jedná (chemická látka, fyzikální, biologický faktor)
- jaká je intenzita expozice (jak mnoho?)
- jaká je délka expozice (jak dlouho?)
- jaká je frekvence expozice (jak často?)

Čas a prostor mají významnou úlohu při hodnocení expozice z mnoha důvodů. Člověk může být dané noxe exponován kontinuálně nebo přerušovaně v průběhu celého života, po různou dobu, v různé intenzitě a to v závislosti na jeho činnosti a pohybu v prostoru. Trvání expozice i frekvence expozice jsou faktory, které mohou významně ovlivnit zdravotní účinky sledovaného faktoru. Je nezbytné si také uvědomit, že koncentrace škodlivého agens se mění v čase v průběhu dne, týdne, ročního období atd. a mění se také v různých prostředích, kde lidé žijí (doma, v práci, ve škole atd.). Lidská aktivita i jejich chování výslednou expozici velmi silně ovlivňují. To vše může způsobovat velké interindividuální rozdíly v expozici.

Proto se sestavují pro jednotlivce i pro subpopulace **expoziční scénáře** (přehledy o využívání času, pohybu v různých lokalitách ve dnech, týdnech, sezónách apod.). Lidé se pohybují v různém prostředí, ve kterých jsou vystaveni různým koncentracím škodlivin. Pojem „**mikroprostředí**“ je definován jako místo pobytu sledované osoby (domov, zaměstnání, transportní prostředek, apod.), kde je expozice dobře charakterizována a rozložení škodliviny v tomto prostoru je relativně homogenní. Hodnocení expozice pak vychází z měření koncentrace škodliviny v typickém mikroprostředí, a času, po který zde jedinec/subpopulace pobývá. Údaje z jednotlivých mikroprostředí se pak sumarizují. Tyto informace slouží k odhalení hlavních zdrojů expozice a jejich příčin a přispívají k vyšetřování vztahů mezi škodlivinou a zdravotními důsledky jejího působení.

Pro hodnocení expozice je důležité ji sledovat jak v krátkém tak i v dlouhém časovém úseku. Pokud se hodnotí zdravotní účinek dlouhodobé expozice, expozice a dávka se obvykle průměrují za určitou dobu (roky, desítky let, celý život). Pro kratší období (minuty hodiny, dny) se obvykle expozice integruje za určité časové období. **Kumulativní expozice** (funkce koncentrace a času) je často užívána v epidemiologických studiích jako expoziční index. Nemusí však poskytovat dobrý obraz o zdravotním riziku. Na příklad údaje o asociaci mezi výskytem nádoru plic a kouřením ukázaly, že riziko rakoviny plic sice významně vzrůstá s intenzitou kouření, ale mnohem významněji s dobou, po kterou kuřák

kouří. Tudíž kouření dvou krabiček cigaret denně po dobu deseti let je spojeno s menším rizikem než kouření jedné krabičky denně po dobu 20 let.

V některých případech jsou vysoké krátkodobé expozice (píkové expozice) škodlivější než ekvivalentní expozice probíhající delší dobu a mohou také způsobovat odlišné zdravotní účinky než jsou popisovány u ekvivalentních kumulativních expozic. Při definici píku je třeba brát v úvahu intenzitu, frekvenci a trvání expozice.

Čas mezi expozicí a objevením se účinku (doba latence) je různý v širokém rozmezí od okamžitého nástupu účinku po expozici až po desítky let latence, v závislosti na agens a typu účinku. Je proto nutné měřit expozici po dostatečně dlouhou dobu, která odpovídá očekávanému efektu. U látek s okamžitým akutním účinkem by měla být měřena současná expozice. Akutní účinek (kardiovaskulární účinek, snížení transportu O₂ krví) má například oxid uhelnatý. Naproti tomu nepříznivý účinek olova nebo kadmia se projevuje po dlouhodobé expozici, kdy dochází k hromadění kovu v organismu (dlouhý biologický poločas), když je překročena kritická hladina v kritickém orgánu. U karcinogenních agens se tumory objevují za 10-30 let po expozici, což samozřejmě znesnadňuje zpětné hodnocení expozice.

Variabilita expozičních schémat je obrovská. Liší se mezi sebou jednotlivé exponované osoby, ale i u jedné osoby se expozice mění v čase a prostoru.

Rizikové skupiny

V populaci existují velké interindividuální rozdíly v riziku mezi jednotlivci, kteří jsou vystaveni téže úrovni expozice.

Tyto rozdíly vznikají jak na základě vyšší vnímavosti některých jedinců vůči působení určitého agens tak i v důsledku rozdílů v expozičních faktorech (frekvence dýchání, dietární zvyky, místo a délka trvalého pobytu, zaměstnání).

Tudíž existují **rizikovější skupiny populace** buď proto, že je u nich vyšší pravděpodobnost expozice (děti, pracovníci v riziku), nebo jsou vnímavější vůči noxe (děti, těhotné ženy, nemocní lidé). V rámci postupu hodnocení rizika je důležité tyto rizikové skupiny populace identifikovat.

Je mnoho biologických faktorů, které mohou významně ovlivnit predispozici jednotlivce vůči toxickému působení škodlivých chemických látek v prostředí. Mezi tyto faktory můžeme zahrnout:

- Vývojové- nezralé detoxikační enzymové a imunologické systémy u novorozenců či malých dětí, deficit v imunologické odpovědi ve stáří, další faktory spojené se stárnutím (např. snížení funkce ledvin), těhotenství,
- Genetické – deficit glukoso-6-fosfát dehydrogenázy, deficit katalázy či methemoglobinreduktázy v krvi nebo deficit alfa-1antitrypsinu v séru, poruchy homeostázy, vrozené imunologické poruchy,
- Dietární deficity – deficity, které mohou predisponovat jedince vůči působení kontaminantů v potravinách (např. malnutrice interferuje s vylučováním xenobiotik, interakce toxických kovů s esenciálními minerály při absorpci),
- Chronická onemocnění – diabetes, bronchiální astma,
- Chování (životní styl) – např. kouření, alkohol, drogy, dietární návyky,

Faktory, které ovlivňují vnímavost specifické rizikové skupiny-novorozenců a dětí vůči působení chemických látek v životním prostředí jsou:

- Fyziologické faktory (např. je u dětí vyšší průtok krve orgány, vyšší rychlost proliferace buněk v mnoha orgánech)

- Metabolické – některé metabolické systémy jsou u dětí více účinné, jiné méně účinné
- Farmakokinetické – vývojové změny v permeabilitě membrán, ve vazbě xenobiotik na biologické ligandy, neúplně vyvinuté mechanismy vylučování ledvinami (glomerulární filtrace a tubulární sekrece),
- Dietární – nutriční stav se může kvalitativně i kvantitativně měnit během vývoje dítěte,

Odhad expozice

Pro kterýkoliv zdroj i pro kteroukoliv chemickou látku existuje určitý rozsah expozice, kterému jsou někteří jedinci při styku s kontaminovanými složkami životního prostředí vystaveni. Expozice některých lidí bude větší, protože jsou ve styku s kontaminovanými složkami delší dobu nebo je mikroprostředí, ve kterém se převážně pohybují, více znečištěno. Jiní budou mít mnohem nižší expozici, protože přicházejí do styku s méně znečištěným prostředím a po kratší dobu (např. lidé, kteří bydlí v rekreační zóně daleko od zdroje znečištění). Odhad rizika by měl obsahovat informace o celém rozsahu expozic, které jsou odvozeny z expozičních scénářů.

Pro hodnocení rozsahu možných expozic používáme určení střední hodnoty a maxima expozice. Střední hodnota expozice je založena na středních hodnotách koncentrací chemických látek v kontaminovaných složkách, frekvenci expozice a jejím trvání. Střední hodnota je používána k odhadu průměrného rizika pro populaci ovlivněnou sledovanou škodlivinou a může se rovněž použít k odhadu rizikových případů (např. potenciální počet případů s určitými známkami poškození zdraví, které znamenají riziko pro zasaženou populaci po dobu trvání expozice).

Maximální hodnota expozice je odhad nejvyšší expozice nebo dávky, která se může skutečně u některých jedinců vyskytnout. Maximální hodnota expozice se používá k odhadu nejvyššího rizika, které bylo zjištěno u některých jedinců. Je důležité si uvědomit, že cílem hodnocení podle maximální hodnoty je realistický odhad maximálních nebo téměř maximálních hodnot zjišťovaných parametrů.

Pro odhad a hodnocení rizika, je nejdůležitější stanovit co nej přesněji expozici danému riziku. V úvahu je nutno brát velké interindividuální rozdíly v expozici vystavených témuž faktoru, které jsou dány chováním těchto osob v čase i věkové rozložení dané populace.

Metody kvantitativního hodnocení expozice

Metody hodnocení expozice se v posledních letech velmi dynamicky rozvíjejí a stávají se mnohem komplexnější. Preventivní lékařství vyžaduje stále přesnější a podrobnější informace o expozici osob různým rizikovým faktorům. Především je kladen důraz na standardizovaný postup při získávání informací o expozici a jejím vyhodnocování.

Základním současným trendem rozvoje hodnocení expozice je přesun pozornosti z hodnocení zdrojů expozice na hodnocení expozice příjemce. V dřívějších dobách byla pozornost zaměřena především na měření a hodnocení expozice faktorům životního prostředí přímo u zdroje a na koncentraci v různých médiích životního prostředí (ovzduší, vodě, půdě, potravinách). Měření škodlivin ve venkovním ovzduší je prováděno v řadě zemí již několik desítek let a umožňuje studovat jak současný stav tak i trendy některých látek v ovzduší. Údaje z tohoto monitorování jsou pak využívány pro odhad expozice populace a tato expozice je případně vztahována k některým poruchám zdraví.

Měření škodlivin ve venkovním prostředí však přesně neodráží skutečnou expozici lidí, kteří tráví značnou část času

ve svém obydlí, tedy v jakémsi vnitřním prostředí. Přirozeně i koncentrace škodlivin je zde obvykle jiná než ve venkovním prostředí. Koncentrace některých škodlivin ve vnitřním prostředí mohou být nižší, zejména jestliže škodliviny reagují s různými materiály (ozón), nebo se na ně vážou, případně jsou přechodem do vnitřního prostředí filtrovány (pevné částice). Koncentrace však mohou být i vyšší, zejména jestliže jsou ve vnitřním prostředí přítomny jejich zdroje (plynové sporáky, spalování různých materiálů pro vaření nebo vytápění). V těchto případech můžeme zjišťovat ve vnitřním prostředí vyšší koncentrace oxidů dusíku, oxidu uhelnatého i pevných částic. Osoby, které tráví v takovémto vnitřním prostředí více času (ženy v domácnosti, děti, starší lidé) mohou být více exponovány těmito škodlivinami než ve venkovním prostředí (kde koncentrace škodlivin mohou být úspěšně regulovány). Jestliže v epidemiologických studiích užíváme údaje o hodnocení expozice, které pocházejí pouze z měření škodlivin ve venkovním ovzduší (prostředí), může to vést k systematické chybě (bias) při klasifikaci osob podle stupně expozice (chybné klasifikaci).

V posledním období se však metodologie hodnocení expozice více zaměřila na objekt, který je této expozici vystaven (v našem případě na člověka). Podle tohoto přístupu se snažíme posoudit, zda je člověk (subpopulace) skutečně exponován nějaké škodlivině a jestliže ano, do jaké míry, a ze kterých zdrojů nebo aktivit. Tento změněný metodický přístup umožnilo zavedení měření osobní expozice (osobní odběrová zařízení) a možnosti použití biomarkerů expozice. Biomarkery mají hlavní výhodu v tom, že integrují expozici ze všech možných zdrojů a cest expozice; na druhé straně je to i jejich nevýhoda, protože nejsou zdrojově-specifické, a nelze podle nich určit, který zdroj se na expozici podílel nejvíce. Pokud se tyto údaje pak vhodně kombinují s informacemi o tom jak a kde lidé tráví svůj čas, je možné zhodnotit specificky expozici ve vztahu k jejich osobě a jejich aktivitám mnohem přesněji. Obvykle právě tyto aktivity a zdroje ve vnitřním prostředí jsou rozhodující pro určení rozdílů v expozici mezi jednotlivci.

Většinou je nereálné měřit expozici u každého jedince. Proto je nutné sbírat informace o expozici, které umožňují modelovat a předpovídat expozici u skupin populace, které nejsou monitorovány.

Expozice je obvykle studována v určeném časovém intervalu ve vztahu k jednomu médiu, např. ovzduší. Při hodnocení rizika, jehož cílem je vypracovat strategii omezení nebo úplného vyloučení ohrožení lidí, je třeba brát v úvahu relativní riziko ohrožení zprostředkované vstupem chemické látky ze všech médií prostředí a všemi možnými vstupními cestami.

Hodnocení expozice může být přímé a nepřímé.

Nepřímé metody

- dotazník
- expoziční scénář (deník o činnosti) → expoziční modely
- monitorování prostředí

Přímé metody:

- osobní monitoring
- biologický monitoring

Výběr metody a strategie záleží na účelu studie a jak kvalitní údaje jsou potřeba. Nepřímé metody obvykle poskytují informace o expozici levněji, ale neposkytují údaje o dávce. Expoziční modely mají řadu nejistot v odhadech a proto je výhodné kombinovat více metod a získat tak co nejvíce informací (měření osobní expozice v kombinaci s dotazníkem a denními záznamy o aktivitě).

Ne vždy se podaří zjistit nejdůležitější cestu expozice. Proto je důležité shromáždit údaje pro všechna média a všechny cesty expozice na základě měření v jednotlivých médiích prostředí i osobního monitorování a provést tzv. *totální hodnocení expozice*. Tyto údaje pak mohou být použity k odhadu intenzity a délky trvání expozice a pro vyhodnocení vztahu ke známému zdravotnímu důsledku. Zjištění hlavní cesty expozice a hlavního zdroje expozice může sloužit pro návrh opatření ke snížení expozice u jednotlivců nebo u celé populace a tím i ke snížení rizika.

Nepřímé metody hodnocení expozice

Dotazníkové studie

Jedná se o velmi často používanou metodu. Dotazník může být využit pro sběr informací o studovaném subjektu, jeho domácím prostředí, faktorech ovlivňujících jeho expozici a době, kterou studovaná osoba věnuje různým aktivitám. Dotazníky mohou poskytnout také informace o různých zdrojích expozice, jejich využívání, o jejich působení v prostředí určité lokality nebo v pracovišti. Vhodně volenými typy otázek můžeme získat odpovědi, které nám umožní kategorizovat expozici.

Navrhnout dotazník není jednoduché. Dnes je možné použít dotazníky standardizované, jejichž validita byla již testována a prověřena. Využití testovaných dotazníků ušetří mnoho času a finančních prostředků a je výhodné i z hlediska srovnatelnosti výsledků studie.

Jednou z nejčastěji používaných metod hodnocení expozice pomocí dotazníků, která je využívána v epidemiologických studiích, je sběr dat poskytovaných samotným probandem. Dotazníkové studie tohoto typu nejsou nákladné a nevyžadují velký počet pracovníků. Dotazníky pro tento typ studie by měly být krátké (vyšší návratnost vyplněných dotazníků) a to jde samozřejmě na úkor objemu poskytovaných informací. Pro možnost využití a interpretaci dat je v těchto studiích stěžejní návratnost zodpovězených dotazníků. Při nízké návratnosti je totiž vždy riziko vlivu selektivního biasu. Například lidé, kteří dotazník vyplnili, mohli mít pro svoje zapojení do studie své specifické důvody. Jestliže např. dotazník vyplní jen lidé, kteří jsou si vědomi své expozice určitému škodlivému faktoru prostředí pak jejich informace nemůže mít obecnou platnost. V jiném případě se mohou někteří jedinci, kteří tvoří velmi specifickou frakci populace, rozhodnout neúčastnit se studie a tím může být hodnocení expozice nepříznivě ovlivněno.

Dalšími alternativami získávání dat o expozici jsou přímý řízený rozhovor nebo telefonické interview. Jeho výhodou je značně vyšší procento úspěšnosti, ale tento přístup je pochopitelně nákladnější. Zaslání dotazníků poštou je vhodné organizovat v populaci s relativně dobrým stupněm vzdělání a jeho úspěšnost bude naopak problematická u populačních skupin s nízkým vzděláním nebo u starých lidí. V některých případech je pro celkové zhodnocení okolností expozice (stupně expozice a aktivit, které by ji mohly pozitivně nebo negativně ovlivňovat) užitečné i přímé pozorování prováděné přímo v postižené lokalitě.

Zpracování návrhu dotazníku

Dotazník by měl být navržen tak, aby umožnil získat o expozici všechny relevantní a pokud možno přesné informace. Aby byla zajištěna jeho vysoká návratnost musí být otázky srozumitelné. Měl by dále obsahovat pouze otázky, které jsou pro hodnocení výsledků nezbytně nutné. Proto by se otázky neměly týkat údajů, které je možné získat z jiných zdrojů (oficiálně publikovaných zpráv atd.). Jak dlouhý by měl být ideální dotazník? Předpokládá se, že poštou rozeslá-

ný dotazník by neměl přesáhnout 12 stran. Délka dotazníku je samozřejmě velice závislá na charakteru a cílech studie. Obecným pravidlem však je požadavek, aby byl co nejkratší. Jestliže jsou údaje získávány formou interview je nutné dbát na to, aby i interview nebylo příliš dlouhé a netrvalo při telefonním kontaktu obvykle déle než 1 hodinu a při kontaktu osobním déle než 2 hodiny.

Otázky musí být formulovány tak, aby z nich bylo možné data o expozici snadno získat. Každá expozice, kterou je nutné vzít v úvahu, musí být rozlišitelná od další, která by mohla mít ke studovanému účinku vztah. Potíže mohou nastat, při formulaci otázek a získávání informací o životních událostech, které se přihodily již před mnoha lety. Zde je nutné i počítat s neschopností dotázaného si vzpomenout. Na komplikované otázky je často obtížné odpovídat a jejich složitost může být pak příčinou nejistoty v odpovědích respondentů. Kromě toho některé informace respondenti neposkytují ochotně nebo mají tendenci na některé otázky odpovídat nesprávně (např. otázky týkající se jejich sexuálního života nebo užívání drog). Jak samotný rozsah dotazníku, tak i povaha některých dotazů může být někdy příčinou nižší úspěšnosti dotazníku nebo nižší kvality odpovědí (dat).

Typ a obsah otázek

Otázky v dotazníku je možné formulovat jako otevřené nebo uzavřené. Otevřená otázka nenabízí odpověď, zatímco otázka uzavřená nabídne respondentovi několik možností odpovědi. Při záznamu jednoduchých skutečností, kdy je počet možných odpovědí velký, se doporučuje použít typ otevřených otázek (např. věk, počet cigaret vykouřených denně atd.). Mnozí vědečtí pracovníci však preferují uzavřené otázky s jasně definovanými kategoriemi odpovědí (např. věková skupina). Hlavní výhodou otevřených otázek je minimalizace ztrát informací. Výhodou uzavřených otázek je jednodušší záznam a možnost následného počítačového zpracování dat. V případech využití systému uzavřených otázek musí tyto být jasně formulovány. V případech, kdy se očekává jedna správná odpověď se musí nabídnuté možnosti vzájemně vylučovat.

Pokud je to možné doporučuje se využívat formulace otázek, jejichž správnost a validita byla již prověřena v předchozích studiích.

Otázky musí být formulovány jednoduše a srozumitelným jazykem, kterému bude respondent rozumět.

Dotazník by měl být rozeslán spolu s dopisem vysvětlujícím cíle studie, kterým je uvažovaný respondent současně ujištěn, že získaná data mají důvěrný charakter a jeho účast na studii je zcela dobrovolná. Požadavek dobrovolné účasti je obvykle předpokladem pro souhlasné stanovisko skupiny expertů posuzujících etické aspekty studie. Předpokládá se, že respondent jedná při vyplňování dotazníku na základě informovaného souhlasu. Otázky by měly být uspořádány do logických skupin. Většina dotazníků zahajuje interview řadou otázek socio-demografického charakteru. Další dotazy se zaměřují na jednotlivé studované faktory/agens s cílem zjistit hodnoty expozice pro jednotlivé odpovídající časové intervaly. Obvykle se zaznamenává podrobná anamnesa o kouření a zdravotním stavu respondenta.

Před zahájením studie se doporučuje připravený dotazník podrobit testování v pilotní studii na různých populačních skupinách v terénu. To umožní provést některé změny např. formulace otázek.

Časový snímek aktivit

Aby bylo možné posoudit míru expozice studovanému faktoru v životním a pracovním prostředí co možná nejpřesněji

je nezbytné zjistit, kde a jak studované osoby tráví svůj čas, tj. zpracovat časový snímek jejich aktivit. Data pro sestavení časového snímku jsou shromažďována pomocí dotazníků, deníků, při rozhovoru nebo přímým pozorováním, video záznamem nebo využitím elektronických záznamníků činnosti.

Monitorování prostředí

Monitorování prostředí jsou opakovaná pozorování, měření a hodnocení vybraných nepříznivých faktorů životního prostředí s cílem posoudit expozici populace a její možné zdravotní dopady. Monitorování může být prováděno pravidelně jako je tomu u národních monitorovacích sítí nebo příležitostně pro účel specifické studie. Může pokrývat pouze jednu definovanou oblast nebo dané teritorium jako celek. Monitoring na úrovni celého státu se obvykle zaměřuje na monitorování kvality ovzduší, vody a potravin. Důvody monitorování prostředí lze shrnout do následujících bodů:

- zjistit dodržování stanovených standardů,
- sledovat změny koncentrací škodlivých faktorů v čase,
- monitorovat účinnost opatření přijatých k ochraně životního a pracovního prostředí (změna technologie, vzduchotechniky, snížení expozice),
- zhodnotit výši a závažnost expozice populace.

Při hodnocení expozice jsou často využívána data, která byla shromážděna pro jiný účel nebo jiný typ studie. V tomto případě je často třeba expoziční data doplnit. Získání úplných dat o expozici často vyžaduje kromě měření ve venkovním prostředí (ovzduší, voda, půda potravin) i měření ve vnitřním prostředí (v domácnostech, v dopravních prostředcích).

Jestliže je součástí studie požadavek na monitoring životního prostředí, tak se doporučuje používat pro odběr vzorků standardních postupů. Jen tak lze zajistit srovnatelnost výsledků získaných v různých studiích. Je třeba i zvolit správnou strategii pro odběr vzorků v čase a místě (stanovení počtu vzorků, frekvenci jejich odběrů, délku trvání odběru a stanovení geografické distribuce odběrových míst). Počet odběrových míst je závislý na velikosti studované oblasti a očekávané variabilitě koncentrací sledované látky. Standardizován musí být i způsob transportování vzorků k analýze a uchovávání vzorků před analýzou.

Problematika monitorování ovzduší, půdy, vody a potravin je probrána v kapitolách věnovaných hodnocení rizika v životním prostředí a potravinách.

Přímé metody hodnocení expozice

Osobní monitoring

Osobní monitoring jsou opakovaná pozorování, měření a vyhodnocování koncentrací škodliviny ve vzorcích odebraných v mikroprostředí jednotlivce. Měření individuální expozice bylo a je široce využíváno v hygieně práce zejména pro látky kontaminující ovzduší. Personální monitoring poskytuje informace o expozici v těch mikroprostředích, ve kterých se jedinec během sledovaného období nachází včetně údajů o změnách koncentrací jimž je v těchto mikroprostředích vystaven. Kombinace údajů osobního monitoringu s biologickým monitorováním expozice umožňuje studovat vztahy mezi koncentrací škodliviny v ovzduší a vnitřní dávkou v organismu. Jestliže je dobře prostudována kinetika sledované látky v organismu, je možné odhadnout nejen vstřebanou dávku, ale někdy i dávku v cílovém orgánu. Osobní monitoring je metoda časově náročná a nákladná přináší však mnohem podrobnější informace o expozici než stacionární odběry. Vzorky ovzduší se odebírají z dý-

chací zóny sledované osoby, tudíž získaná data prakticky odpovídají koncentracím látky ve vdechovaném vzduchu. Odběrové přístroje mohou být pasivní nebo aktivní. Podávají informace o expozici sledované látky v průběhu určitého časového intervalu (hodin, dnů).

Aktivní odběrová zařízení využívají účinku malých pump nasávajících konstantním průtokem vzduch přes odběrové medium (filtr nebo specifický sorbent), nebo jsou kontaminující látky měřeny přímo detektorem. Pasivní odběrová zařízení (pasivní dosimetry) využívají procesu difúze plyných látek a jejich zachycení na specifických sorbentech. Pasivní dosimetry jsou laciné a mají obvykle dostatečnou citlivost i požadovanou specifickou.

Nedostatkem především aktivních osobních odběrových zařízení je nepohodlí spojené s jejich nošením, které omezuje jejich používání při dlouhodobějším sledování. Určitou obecnou nevýhodou je i to, že osoba, která osobní odběrové zařízení nosí si je vědoma cíle sledování a může se chovat jinak než za normálních okolností. Tabulka 2. shrnuje některé výhody a nevýhody stacionárního a osobního monitoringu.

Výhody a nevýhody stacionárních a přenosných stanic měření kvality ovzduší

Tab. 2

Typ monitoringu	Výhody	Nevýhody
Stacionární	složitější vybavení možnost odebrat větší množství vzduchu, odběr může trvat dlouho	nemusí vždy odpovídat skutečným hodnotám osobní expozice
Osobní	odráží skutečnou osobní expozici	možné odebrat jen omezené množství vzduchu, musí mít nízkou váhu, nemůže být využíváno po dlouhou dobu

Použití osobních dosimetrů není pouze doménou monitorování expozice chemickým látkám. Osobní dosimetry se také používají pro monitoring expozice ionizujícímu záření. Dávka ionizujícího záření je obvykle vyjadřována za určité období, obvykle měsíc.

Potraviny

Potraviny mohou tvořit významnou část příjmu chemické látky do organismu.

Monitorování potravin s cílem zjistit skutečný dietární příjem látek konzumací potravin se opírá o náhodnýprávděpodobnostní a neprávděpodobnostní sběr vzorků v dané zemi nebo oblasti. Metoda monitoringu využívá v podstatě tři metod sběru vzorků potravin:

- odběr vybraných druhů potravin
- sledování spotřebního koše (tj. celého spektra konzumovaných potravin)
- odběr vzorků shodných s konzumovanými potravinami (tj. metoda dvojích porcí).

Interpretace laboratorních výsledků kontaminace potravin a vody je často komplikována potížemi se zjištěním skutečné konzumace. Ke zhodnocení dietárního příjmu potravin je v současnosti využíváno následujících metod:

- Na úrovni národní (např. tzv. food balance sheets).
- Na úrovni rodiny (např. tzv. metoda rodinných účtů).
- Na úrovni individua (metoda prospektivní a retrospektivní, např. 24 hod. recall).

Podrobně je tomuto tématu věnována zvláštní kapitola (Analýza zdravotních rizik v potravinách a ve výživě).

Voda

Při hodnocení expozice škodlivým látkám obsaženým ve vodě a nápojích je prováděna analýza spotřeby nápojů a koncentrace studované látky v daném mediu. Spotřeba vody se pro účely monitoringu v případě dospělé osoby předpokládá 2 l/den a pro děti s tělesnou hmotností nižší než 10 kg je to 1 l/den. V závislosti na venkovní teplotě a fyzické aktivitě se však spotřeba pitné vody může měnit.

Kromě přímé konzumace vody pitím je třeba uvažovat i spotřebu vody pro přípravu teplých nápojů a přípravu stravy, kdy může docházet ke změnám koncentrací chemických látek nebo usnadnění jejich přestupu z potravin do tekutin. Navíc je pitná voda využívána i pro praní prádla a mytí a tyto procesy mohou vytvářet další cesty expozice. Při hodnocení expozice je tedy nutné vzít v úvahu nejen množství vody, přijaté ve formě nápojů či jídla, pocházející z různých zdrojů (kohoutku vodovodu, ze studny, z balené vody) i různé formy využití vody v domácnostech. Při interpretaci dat získaných dotazníkovou metodou musíme zvažovat i možnou nespolehlivost poskytnutých dat. V několika studiích bylo zjištěno, že dotazníky mohou někdy poskytovat mylné informace. Např. statistiky prodeje alkoholických nápojů udávaly 2x vyšší množství prodaných nápojů, než jaké udávali respondenti v dotaznících. Je zřejmé, že lidé mají tendenci podhodnocovat svoji skutečnou spotřebu potravin a nápojů.

Podrobnější informace o monitorování osobní expozice z vody budou uvedeny v kapitole Hodnocení zdravotních rizik v životním prostředí a v kapitole Analýza zdravotních rizik v potravinách a ve výživě.

Expozice příjmem z medií, které nemají charakter potravin

Příjem z nepotravinových zdrojů může významně přispívat k expozici jedince (populace) některým látkám. Příkladem může být expozice některým kovům obsaženým v půdě nebo v prachu. Odhad frekvence a kvantitativní hodnocení této expozice je obtížné. Pod pojmem medium, které nemá charakter potravin rozumíme např. léky, zubní pasty, kosmetické přípravky (rtěnka), půdu nebo prachové částice.

Půda a prachové částice

Požítí půdy a prachu přichází jako možný zdroj expozice toxickým látkám v úvahu hlavně u malých dětí. Souvisí to s jejich chováním a snahou strkat předměty nebo prsty do úst. Dospělí mohou částice půdy a prachu požit při nedostatečném mytí rukou před jídlem a kouřením nebo při požívání nemytého ovoce nebo zeleniny. S úmyslným požíváním půdy se setkáváme zřídka, je však prokázáno požívání půdy u dětí ve věku od 2 do 5 let. Požívání půdy u těchto dětí výrazně koreluje s aktivitou ruka-ústa.

Hodnocení množství požití půdy nebo prachu se např. u dětí provádí měřením množství získaného stěrem z rukou dítěte a přihlédnutím k typu jeho chování. Byly publikovány studie, které využívají metody měření stopových prvků v půdě a ve stolici. Některé vzácné kovy, které jsou přítomny v potravinách jen ve velmi malých množstvích a jsou špatně vstřebávány v trávicím traktu, slouží při analýze stolice jako indikátor množství požití půdy. Na základě výsledků několika studií lze odhadnout, že děti požijí denně asi 100 mg půdních částic a dospělí 50 mg. Některé literární zdroje uvádějí ještě vyšší příjem u dětí, které se vyznačují vysokou aktivitou ruka – ústa a až chorobným požíváním půdy (odhaduje se, že v tomto případě může dítě požit až 10 g půdních částic denně).

Expozice kůží

Vstup chemických látek do organismu kůží dochází poměrně často a to z různých medií prostředí – ovzduší, vody, půdy. Při tomto typu expozice je třeba brát v úvahu fyzikálně chemické vlastnosti látky, její koncentraci v mediu, které přichází do kontaktu s kůží, rozsah kožního povrchu, který je exponován, trvání expozice a rychlost absorpce, integritu kůže a další faktory.

I při této expozici je možné se pokusit o osobní monitoring odběrem stěrů kůže, ale jeho využití je omezené. Stěry se provádějí z celého povrchu ruky papírem nebo houbou, která může být navlhčena rozpouštědlem. Analýza vzorku potom spočívá v detekci studované látky v materiálu stěru. Tato metoda je využívána při hodnocení expozice pesticidům a kovům.

Tabulka 3. uvádí některé expoziční faktory, které jsou důležité pro výpočet přijaté dávky chemické látky.

Expoziční faktory (ICRP, 1974)

Tab. 3

Tělesná hmotnost	(kg)
průměrný dospělý člověk */	60
průměrný muž	70
průměrná žena	58
průměr	64
Povrch těla	(cm ²)**/
dospělý muž	18 000
dospělá žena	16 000
Denní příjem tekutin	(ml/den)
Za normálních podmínek	
dospělí	1 900***/
dospělí muži	1 950
dospělé ženy	1 400
dítě (10 let)	1 400
Za vysoké průměrné teploty prostředí (32 °C)	
dospělí	2 840 - 3 410
Za střední fyzické aktivity	
dospělí	3 700
Dechové objemy	(litry/8hodin)
8hodinové dechové objemy v klidu	
dospělí muži	3 600
dospělé ženy	2 900
děti (10 let)	2 300
Lehká zátěž (ne pracovní)	
dospělí muži	9 600
dospělé ženy	9 100
děti (10 let)	6 240
Denní inhalační objem	(m ³)
8 hodin odpočinku a 16hodinová zátěž (ne pracovní)	
dospělí muži	23
dospělé ženy	21
děti (10 let)	15
průměrný dospělý	22

*/ Hodnota 60 kg byla použita WHO pro výpočet přípustného denního příjmu (1987, 1993)

**/ US EPA (1989) uvádí median celkové plochy povrchu těla u dospělých mužů

1,75 m² a u žen 1,6 m²

***/ WHO užívá při výpočtech denní příjem pitné vody na hlavu u dospělých 2 litry

(WHO 1993)

Biologické monitorování expozice

Biologickým monitoringem se rozumí sledování hladiny biologického ukazatele (biomarkeru) v tkáních a tekutinách lidského organismu – krvi, moči, stolici, vlasech, nehtech, mateřském mléce, vydechaném vzduchu, podkožním tuku a dalších. Měření koncentrace potenciálně škodlivé látky nebo jejího metabolitu v cílových orgánech nebo tkáních je velice obtížné a ve většině případů prakticky nemožné. Proto je využíváno biomarkerů, které je možné stanovovat ve shora uvedených indikátorových tkáních a biologických tekutinách. Jejich využití pro hodnocení expozice nebo účinku je založeno na poznacích o vztahu koncentrací v indikátorových tkáních či tekutinách ke koncentracím v cílových strukturách nebo k nabídnuté, případně vnitřní (vstřebané) dávce. V ideálním případě odráží biomarker koncentraci sledované látky v kritickém orgánu.

Biomarkery mohou odrážet jednak expozici v minulosti, neboť řada chemických látek může být přítomna v organismu dlouhou dobu, ale i expozici nedávnou nebo současnou a do určité míry i budoucí endogenní expozici, ke které dochází v důsledku látek např. akumulovaných v kostech nebo tukových tkáních. Biomarkerem může být buď samotná škodlivá látka, její metabolity, produkty interakce mezi xenobiotikem a některou cílovou molekulou nebo buňkou nebo biochemická či fyziologická reversibilní odpověď organismu na přítomnost xenobiotika (snížení aktivity cholinesterázy při expozici organofosforovým insekticidům).

Biomarkery je možné dělit do tří skupin: biomarkery expozice, účinku a vnímavosti (schéma 2).

Biomarkery expozice indikují, že došlo k expozici organismu škodlivé látce a jakého rozsahu tato expozice byla. V tkáních nebo biologických tekutinách se stanovuje původní látka, její metabolit nebo adukt s biologickým systémem. Adukty se mohou tvořit reakcí s proteiny jako je např. hemoglobin, nebo v případech kdy jsou genotoxické látky v buňkách aktivovány na reaktivní formy, které pak se mohou vázat na DNA a vytvářet DNA adukty. DNA adukty mohou být stanovovány v krevních buňkách. Specificita této analýzy je však nízká. Výhoda expozičních biomarkerů je, že neindikují pouze současnou nebo minulou expozici, ale také informují o vnitřní dávce, v ideálním případě o biologicky aktivní dávce.

Biomarkery účinku indikují měřitelné biochemické, fyziologické, nebo jiné změny, ke kterým dochází v důsledku expozice organismu xenobiotiku. Tyto změny signalizují možné nebo již vzniklé onemocnění (poškození organismu). Ideální biomarker účinku umožní časnou detekci potenciálních škodlivých účinků expozice xenobiotiku před tím než se vznikající změny stanou ireversibilními.

Biomarkery vnímavosti svědčí pro to, že organismus by mohl být více či méně vnímavý na škodlivý účinek xenobiotika, kterému je exponován. Může se jednat o vrozenou či získanou změnu schopnosti organismu odpovědět na expozici specifické látky.

Biologický monitoring tedy poskytuje informace o vnitřní dávce (celkové expozici jedince, která je důsledkem vstupu látky do organismu různými expozičními cestami). Také odráží rozdíly mezi jednotlivci a jejich schopnostmi látku metabolizovat stejně jako individuální rozdíly v absorpci a vylučování látky i vlivy fyzické aktivity. Biologický monitoring může identifikovat ohrožené jednotlivce nebo celé skupiny lidí. Nevýhodou biologického monitoringu je v některých případech invazivní charakter technik odběru vzorků a v neposlední řadě i otázky etické s tímto druhem monitoringu spojené. Nutným předpokladem využití této metody je znalost kinetiky látky v organismu ve vztahu k času expozice. Vzhledem k malému objemu a/nebo nízkým koncentracím studované látky ve vzorcích je někdy relativně vysoké riziko kontaminace vzorků při jejich odběru či uchování. Ke kontaminaci může dojít buď v průběhu odběru nebo zpracování vzorků.

Je pravidlem, že by se k biologickému monitoringu nemělo přistupovat bez znalosti vztahu mezi expozicí a vnitřní dávkou a koncentrací látky zjišťovanou v indikátorovém mediu.

Biologický monitoring je výhodný při posuzování expozice kovům, ale i některým organickým látkám. Nové techniky založené na *in vivo* neutronové aktivaci a RTG fluorescenci nyní umožňují měřit některé kovy přímo v místě jejich expozice; olovo v kostech a kadmium v ledvinách a játrech. Tyto techniky jsou velmi drahé a interpretace získaných výsledků vyžaduje další studium.

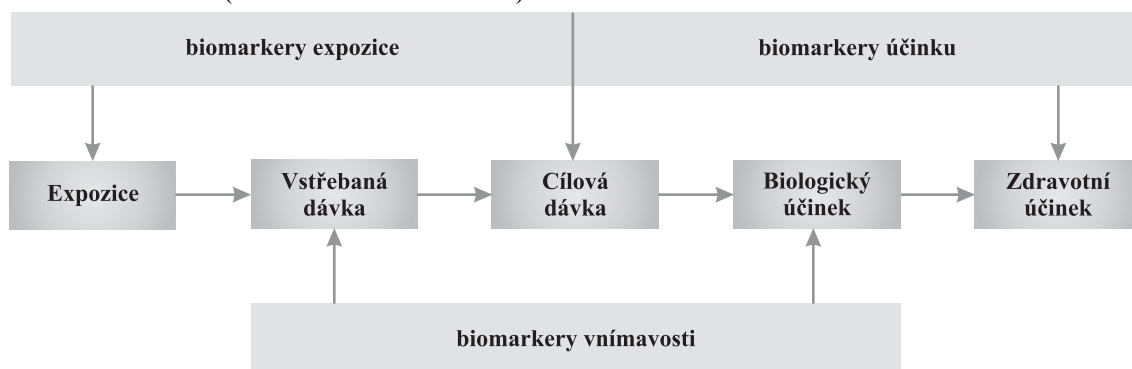
Modelování expozice

Přímé měření expozice je jedinou cestou jak zjistit zda a do jaké míry je jedinec exponován studované látce. Na druhé straně to však není vždy prakticky proveditelné a finančně únosné a proto se v řadě případů využívá expozičních modelů, které kvantitativně popisují jak dochází ke kontaktu mezi exponovanou osobou a škodlivou látkou.

Dostupnost a výpovědní hodnota údajů vhodných pro odhad expozice se mění případ od případu. Některá hodnocení rizika vyžadují extenzivní sběr dat, zatímco u jiného případu máme k dispozici dosti podrobné informace o emisích látky do životního prostředí. Pro řadu chemických látek však nejsou dostatečné informace o jejich osudu a transportu v prostředí po úniku ze zdroje. Měření transportu a degradačních produktů v komplikovaném přírodním prostředí je obvykle

Znázornění vztahu mezi expozicí a zdravotními účinky: využití biomarkerů expozice, účinku a vnímavosti (Podle Fowle a Sextona 1992)

Schéma 5



velice obtížné, časově náročné a velmi drahé. Pro předpověď expozice v životním prostředí se používají matematické modely rozptylu a chemického osudu látek v prostředí.

Model využívá kombinace naměřených koncentrací látky v transportním mediu a délky trvání kontaktu sledovaného jedince s touto látkou. Údaje o koncentraci je možné získat buď přímým měřením agens v různých mikroprostředích nebo je možné ji modelovat na základě předpokladu a znalosti jejich šíření v prostředí. Totéž platí i pro odhad doby kontaktu s látkou, kdy údaje jsou získány na základě měření nebo odhadu vycházejícího ze znalosti způsobu života a životního stylu jednotlivce, jeho dalších osobních charakteristik, typu bydlení a dalších faktorů. Modelování expozice je možné využít při analýze expozice skupiny lidí nebo jednotlivců tj. distribuce expozičních hodnot mezi členy studované populační skupiny.

Výhodou expozičních modelů je, že umožňují pracovat s omezeným množstvím dat. To však je na druhé straně i jejich nevýhoda, neboť to vnáší do navrhovaných hypotéz i prvek nejistoty. Expoziční modely jsou vhodnými nástroji pro odhad míry expozice v případech, kdy nejsou k dispozici naměřené hodnoty (při předpovědi budoucí expozice, nebo odhadu expozice v minulosti).

Kromě případů, velmi vzácných, kdy je chování zkoumané látky v prostředí neobyčejně jednoduché, je většina odhadů a hodnocení expozic na základě modelů zatížena nejistotami a pochybnostmi, které mohou být ještě větší než ty, se kterými jsme se setkávali při hodnocení systémové toxicity. Je proto nutné tyto nejistoty brát v úvahu při interpretaci výsledků získaných při použití expozičních modelů.

Význam a využití hodnocení expozice

Jedním ze způsobů jak chránit zdraví populace před expozicí škodlivým faktorům v prostředí je stanovení bezpečných limitů těchto faktorů a to nejen v pracovním prostředí, ale také v životním prostředí (venkovní ovzduší, potraviny, pitná voda apod.). Návrhy přípustných limitů vycházejí vždy z výsledků posouzení rizika reálných úrovní expozic. Vztahu mezi různými rizikovými faktory životního prostředí a zdravím exponované populace je věnován v posledních letech zvýšený zájem nejen odborných pracovníků ale také politiků a veřejnosti.

Co nejpřesnější odhad expozice je důležitý pro:

- *epidemiologické studie*, které zkoumají vztah mezi expozicí a zdravotními důsledky těchto expozic,
- *odhad rizika*, při kterém odhadujeme pravděpodobnost a rozsah zdravotního rizika, spojeného s určitou expozicí,
- *řízení rizika*, kdy určujeme, které zdravotní následky jsou nepřijatelné a jaká opatření je třeba přijmout k jejich prevenci,
- *strategie kontroly*, kdy zjišťujeme efektivitu přijatých opatření pro prevenci, redukci nebo eliminaci rizika,

Hodnocení expozice v různých prostředích (expoziční prostředí)

Hodnocení expozice v životním a pracovním prostředí

Emise škodlivin ze stacionárních (průmysl) i mobilních zdrojů (dopravní prostředky) způsobují znečištění jednotlivých medií životního prostředí (vzduchu, vody, potravin a půdy).

Škodliviny mohou být v životním prostředí transportovány na kratší, ale i dlouhé vzdálenosti a z jednoho média prostředí do druhého (vzduch – voda). Například pevné částice po vyloučení do vzduchu jsou deponovány blíže zdroje emise než plyny. Ty mohou být transportovány až tisíce ki-

lometrů daleko od zdroje (kyselé deště). Jestliže jsou škodliviny deponovány v půdě, mohou se v závislosti na svých chemických a fyzikálních vlastnostech vázat na biologické látky a akumulovat se v horní části půdy. Nebo mohou být transportovány do podzemní vody. Chemické látky mohou být v různých mediích také transformovány (v ovzduší, ve vodě, v půdě) na nové produkty, které mohou být nebezpečnější než původní škodliviny. Velmi závažné jsou látky, které zůstávají v prostředí po dlouhou dobu (kumulují se v různých složkách), jejich degradace je velmi pomalá..

Hodnocení expozice osob v životním prostředí musí vzít v úvahu dlouhodobý charakter expozice většinou nízkým dávkám škodlivin a působení různých podmínek životního prostředí. Naopak hodnocení expozice v pracovním prostředí je charakterizováno obvykle relativně krátkodobou expozicí, expozicí vysokým dávkám a působení relativně stabilního, dobře definovaného pracovního prostředí.

Metody hodnocení expozice, které se používají v pracovním prostředí, jsou aplikovatelné i v podmínkách životního prostředí. Proto byly některé metody, monitorující expozici rizikovým faktorům v průmyslovém prostředí, modifikovány pro použití při studiu expozice osob v životním prostředí. Ve srovnání s expozicí v pracovním prostředí však hodnocení expozice v životním prostředí je mnohem komplexnější:

- koncentrace kontaminujících látek jsou obvykle mnohem nižší než v pracovním prostředí, což vyžaduje mnohem citlivější a přesnější metody pro jejich detekci,
- v pracovním prostředí je obvykle přesně definovaná skupina exponovaných osob (často mladí zdraví muži, i když toto nemusí být pravidlem), zatímco všeobecná populace zahrnuje všechny skupiny populace tedy i děti, staré osoby a osoby postižené různými nemocemi, kteří mohou být mnohem citlivější k působení sledovaných látek,
- v pracovním prostředí se jedná většinou o omezený počet působících rizik, která jsou monitorována a měřena, zatímco v životním prostředí působí všechny druhy známých, neznámých a potenciálních škodlivin, které jsou do životního prostředí uvolňovány a nebo se v něm vytvářejí,
- v pracovním prostředí jsou zaměstnanci exponováni za známých a dobře definovaných podmínek, zatímco v životním prostředí je všeobecná populace exponována v nejrůznějších podmínkách s různými koncentracemi, venkovními i vnitřními expozicemi, v městském i venkovském prostředí, doma, ve škole, v zaměstnání, takže situace pro hodnocení je mnohem náročnější
- populace v prostředí je přerušovaně exponována během celého života (vyjádřeno ve dnech, měsících, rocích, dekadách), zatímco v pracovním prostředí je zaměstnanec exponován během pracovní doby, většinou pět dní v týdnu po dobu produktivního života,
- Nesmíme však zapomenout na to, že profesionálně exponovaný jedinec je současně členem celé populace. Proto je třeba brát v úvahu všechny možné typy expozice – profesionální i neprofesionální.

Zdroje chyb a hodnocení nejistot

Posouzení variability a nejistot je součástí všech kroků při hodnocení rizika. V případě hodnocení expozice je kvantifikace tohoto posuzování nejlépe rozpracována. Především musíme rozlišit oba termíny variabilita a nejistota. *Variabilita* postihuje fakt, že různí jedinci jsou vystaveni různým úrovním expozice. Někteří mohou být exponováni více než jiní. Například expozice může být vyšší u jedinců žijících v blízkosti bodového zdroje emisí v závislosti na formě v jaké je látka emitována a na jejím transportu a případně

transformaci v prostředí. Podobně expozice osob, u kterých převládá závislost na jednom potravinovém zdroji např. u rodin rybářů převažuje příjem ryb. Pokud je tato potravina kontaminována (např. metylrtuť nebo PCB v rybách) může být tato subpopulace více exponována.

Nejistota zahrnuje nedostatek znalostí o správnosti naměřených hodnot nebo odhadů specifických expozic. Hodnocení nejistot může být buď velmi jednoduché nebo naopak se může jednat o velmi složitý postup. Vše záleží na tom jaké máme požadavky na hodnocení. Pod pojmem „charakterizace nejistot“ rozumíme proces, který zahrnuje rozvalu nad celým postupem hodnocení expozice včetně posouzení proč některá data byla akceptována a jiná vyloučena z hodnocení, posouzení expozičních scénářů, způsobu a výsledku měření koncentrací noxy, biomarkerů atd. *Charakterizace nejistot* je spíše kvantitativní proces, při kterém posuzujeme rozsahy naměřených hodnot, analytické metody (jejich citlivost) atd.

Nejistoty při hodnocení expozice mohou být rozděleny do tří hlavních kategorií:

1. nejistoty, které vznikají v důsledku chybnosti nebo neúplnosti informací potřebných pro definici expozice/dávky (nejistoty scénáře),
2. nejistoty týkající se určitého zjišťovaného parametru,
3. nejistoty plynoucí z chybějících vědeckých podkladů pro predikci expozice na modelu (nejistota modelu).

Ve velké většině případů již při postupu hodnocení expozice bereme variabilitu v úvahu a pokud je to možné uvažujeme i nejistoty u jednotlivých parametrů. Obojí můžeme provádět jak kvalitativně tak i kvantitativně.

Při odhadu průměrné expozice cílové populace mohou být příčiny velké variability nebo nejistot různé:

- chyba odběru vzorku – průměr vzorku neodpovídá skutečnému průměru populace, ze které vzorek pochází,
- chyba monitoringu – vzniká při měření koncentrace látky, které byla osoba exponována,
- chyba z neúčasti – průměrná expozice osob, které se neúčastnily měření, může být rozdílná od osob, které se účastnily měření (tato chyba může být zmenšena zvýšením počtu osob, které se účastní měření),
- informační chyba – nepřesné nebo nesprávné údaje poskytnuté osobou v dotazníku nebo v deníku,
- chybná klasifikace – chybné zařazení osob podle míry expozice, může nadhodnotit nebo podhodnotit úroveň pozorovaného rizika,
- výběrová chyba – jestliže jsou osoby do studie vybírány jinak než podle akceptovaných vědeckých metod,
- Hawthornův efekt – jestliže osoba vědomě nebo nevědomě mění své obvyklé zvyky a ty jsou potom nesprávně interpretovány ve vztahu ke zjištěným výsledkům (tato chyba může být minimalizována důkladným poučením účastníků studie),

Identifikace zdrojů nejistot při hodnocení expozice je prvním krokem k určení postupu pro jejich odstranění.

Literatura:

- ⇒ IPCS: Environmental Health Criteria 210: Risks to Human Health from Exposure to Chemicals. Geneva, WHO, International Programme on Chemical Safety, 1999.
- ⇒ ICRP (International Commission on Radiological Protection: Report of the Task Group on Reference Man. Oxford, UK, Pergamon Press (ICRP Publication No.23), 1974
- ⇒ IPCS: Environmental Health Criteria 72: Principles of studies on diseases of suspected chemical aetiology and their prevention. Geneva, WHO, International Programme on Chemical Safety, 1987.

- ⇒ WHO: Guidelines for drinking-water quality – Volume 1: Recommendations, Geneva, WHO, 1993.
- ⇒ IPCS: General Scientific Principles of Chemical Safety, Training Module No. 4., Geneva, WHO, (L.Fishbein ed.), 2000
- ⇒ US EPA: Exposure Factors Handbook. Office of Health and Environmental Assessment, Exposure Assessment Group, EPA/6000/8-89/043, PB90-106774, Washington, DC, US EPA, 1989
- ⇒ Fowle, J.R. a Sexton, K.: EPA priorities for biological research in environmental health. Environ. Health. Perspect. 98, 1992, 235-241.

24.2.6 CHARAKTERIZACE RIZIKA

Charakterizace rizika je konečná fáze v hodnocení zdravotních rizik a je východiskem pro proces řízení (managementu) rizika. Účelem charakterizace rizika je shrnout všechny dostupné údaje a informace získané v předchozích krocích hodnocení zdravotních rizik, které mohou přispět k posouzení míry a rozsahu rizika, včetně:

- kvalitativních závěrů („závažnosti důkazů“) o nebezpečnosti určité chemické látky pro lidské zdraví, diskuse údajů o vztahu dávky a odpovědi, které byly použity pro odvození RfD (tolerovaného příjmu), včetně všech faktorů nejistoty (UF) a modifikujících faktorů (MF), které byly použity,
- údajů o tvaru a směrných křivek, popisujících vztah dávky a odpovědi pro různé toxické účinky,
- odhadu míry, typu, frekvence a délky expozice, včetně cest vstupu látky do organismu, počtu exponovaných osob a expozice zvláště citlivých subpopulačních skupin,
- posouzení celkového stupně nejistoty a pochybností v analýze včetně posouzení hlavních předpokladů, použitých vědeckých postupů a odhadu stupně konzervativního přístupu k hodnocení.

Charakterizace nekarzinogenního rizika

Podstatou charakterizace rizika je srovnání výsledku hodnocení expozice, tedy expoziční dávky, s expozičním limitem tj. toxikologicky akceptovatelným (tolerovatelným) příívodem chemické látky.

Za měřítko rizika nekarzinogenního účinku látky pro zdraví člověka se považuje tzv. index nebezpečnosti (hazard index, HI). Ten stanovíme následujícím způsobem :

$$HI = \text{expozice} / RfD$$

nebo

$$HI = \text{expozice} / ADI \text{ (nebo jiný adekvátní expoziční limit)}$$

(expoziční rozumíme průměrnou denní expozici nebo průměrný denní příívod látky, který připadá v úvahu po celý život jednotlivce. ADI – akceptovatelný denní příívod)

Hodnocení indexu nebezpečnosti vychází z jednoduché úvahy, že je-li předpokládaná expozice menší než RfD ($HI < 1$), pak je natolik nízká, že se v exponované populaci nedostaví ani kritický účinek. Tak nízká expozice s sebou s největší pravděpodobností nenese žádná zdravotní rizika. Pokud je HI vyšší než 1 hrozí zvýšené zdravotní riziko, i když mírné překročení hodnoty 1 po krátkou dobu, nepředstavuje ještě závažnou míru rizika.

Vyhláška Ministerstva zdravotnictví č.184/1999 Sb., kterou se stanoví postup hodnocení rizika nebezpečných chemických látek pro zdraví člověka tuto oblast upravuje takto:

- Pokud je hodnota HI nižší než 1, je oprávněný závěr, že látka nepředstavuje pro exponovanou skupinu osob významné zdravotní riziko, nejsou potřebné další informace o látce a její další zkoušky.
- Pokud je hodnota HI rovna nebo vyšší než 1 je, s ohledem na kvalitu použitých informací a míru nejistoty a nepřesností provedených odhadů, oprávněný některý z následujících závěrů:
 - a) látka představuje možné zdravotní riziko. Ke konečnému hodnocení rizika však není dostatek informací. V hodnocení rizika bude pokračováno na základě dalších informací, jestliže množství látky uváděné na trh dosáhne dalšího limitního množství (podle para. 8 odst. 2 až 4 zákona č. 157/1998 Sb.) s ohledem na kvalitu použitých informací a míru nejistoty a nepřesností provedených odhadů;
 - b) látka představuje pro exponovanou skupinu osob zdravotní riziko. Pro konečné hodnocení jsou nezbytné další informace, případně další zkoušky;
 - c) látka představuje pro exponovanou skupinu osob významné riziko a Ministerstvo zdravotnictví doporučí Ministerstvu životního prostředí provést opatření na snížení rizika podle para 15 odst. 3 zákona č. 157/1998 Sb.

Při rozhodování, který z výše uvedených závěrů se použije, je třeba vzít v úvahu zejména nejistoty vyplývající z nepřesností provedených odhadů, rozptylu experimentálních údajů a rozdílů uvnitř živočišných druhů a mezi druhy, charakter a závažnost účinku a charakter skupin obyvatelstva, na něž se vztahuje kvalitativní a kvantitativní informace o expozici.

Charakterizace karcinogenního rizika

Při charakterizaci karcinogenního rizika musíme znát velikost expoziční dávky a faktor směrnice pro chemickou látku. Riziko zvýšení počtu nádorových onemocnění je kalkulováno pomocí faktoru směrnice (SF, slope factor) a expoziční dávky přepracované na celoživotní průměrné denní expoziční dávky (LADD, lifetime average daily dose.). Celoživotní průměrnou expoziční denní dávku vypočteme jako součin průměrné koncentrace látky v určité složce životního prostředí, rychlosti kontaktu osob s kontaminovanou složkou životního prostředí (dále jen „CR“), frekvence expozice (dále jen „EF“) a dobou trvání expozice (dále jen „ED“) dělený součinem průměrné tělesné hmotnosti exponovaných osob (dále jen „BW“) a očekávané střední délky života průměrné osoby v populaci (dále jen „AT“). Pro veličiny EF, ED, BW a AT se obvykle používají údaje z literatury, veličiny C a CR se obvykle získávají přímým měřením. Měřítkem rizika karcinogenního účinku látky je pak vzestup celoživotní pravděpodobnosti vzniku nádorového onemocnění nad všeobecný průměr (dále jen „CVRC“) daný vztahem:

$$P = 1 - e^{-(CSF \times LADD)}$$

kde P = celoživotní pravděpodobnost vzestupu rizika; CSF = faktor směrnice; LADD = přepočet expozice na celoživotní průměrnou denní dávku

Tento přístup je „konzervativní“, výsledek je považován za nejvyšší odhad, vzhledem ke skutečnému riziku, které může být nižší. Výsledek je bezrozměrný, jedná se o vyjádření pravděpodobnosti. Vypočtené riziko představuje pravděpodobnost, se kterou může exponovaná osoba očekávat onemocnění rakovinou nad pravděpodobnost onemocnění rakovinou z dalších, nezávislých příčin. Za „přijatelné rizi-

ko“ považujeme hodnotu pravděpodobnosti 1×10^{-6} pro populaci a 1×10^{-4} pro jednotlivce. Chceme-li vyjádřit riziko jako odhad počtu postižených osob např. pro populační skupinu, použijeme vztah:

$$\text{Počet postižených osob} = \text{celoživotní pravděpodobnost vzestupu rizika} \times \text{velikost populace}$$

Vyhláška Ministerstva zdravotnictví č.184/1999 Sb., kterou se stanoví postup hodnocení rizika nebezpečných chemických látek pro zdraví člověka tuto oblast upravuje takto:

- Pokud je hodnota CVRC nižší než 10^{-6} pro populaci exponovanou mimo pracovní prostředí nebo nižší než 10^{-4} pro skupiny, osob exponovaných v pracovním prostředí, je oprávněný závěr že látka nepředstavuje pro exponovanou skupinu osob významné zdravotní riziko, nejsou potřebné další informace o látce a její další zkoušky.
- Pokud je hodnota CVRC rovna nebo vyšší než 10^{-6} pro populaci exponovanou mimo pracovní prostředí nebo rovna či vyšší než 10^{-4} pro skupiny osob exponovaných v pracovním prostředí je, s ohledem na kvalitu použitých informací a míru nejistoty a nepřesností provedených odhadů, oprávněný některý z následujících závěrů:
 - a) látka představuje možné zdravotní riziko. Ke konečnému hodnocení rizika však není dostatek informací. V hodnocení rizika bude pokračováno na základě dalších informací, jestliže množství látky uváděné na trh dosáhne dalšího limitního množství (podle para. 8 odst. 2 až 4 zákona č. 157/1998 Sb.) s ohledem na kvalitu použitých informací a míru nejistoty a nepřesností provedených odhadů;
 - b) látka představuje pro exponovanou skupinu osob zdravotní riziko. Pro konečné hodnocení jsou nezbytné další informace, případně další zkoušky;
 - c) látka představuje pro exponovanou skupinu osob významné riziko a Ministerstvo zdravotnictví doporučí Ministerstvu životního prostředí provést opatření na snížení rizika podle para 15 odst. 3 zákona č. 157/1998 Sb.

Stejně tak jako u nekarcinogenního rizika je třeba i v tomto případě při rozhodování, který ze čtyř výše uvedených závěrů se použije, vzít v úvahu zejména nejistoty vyplývající z nepřesností provedených odhadů, rozptylu experimentálních údajů a rozdílů uvnitř živočišných druhů a mezi druhy, charakter a závažnost účinku a charakter skupin obyvatelstva, na něž se vztahuje kvalitativní nebo kvantitativní informace o expozici.

Spolupůsobení více chemických látek

Dosud nevyřešeným problémem je hodnocení rizika při interaktivním působení několika látek současně. V podstatě se jedná o hodnocení kombinovaného (toxického) a karcinogenního rizika. V současné době jsou vědecké podklady pro takovýto typ hodnocení velmi omezené. Obvykle se vychází z principu aditivního působení látek, pokud se u nich předpokládá stejný efekt v organizmu a je popsána relativní míra toxicity (faktory toxicity (TEF) pro přepočet na ekvivalentní sumu vyjádřenou na jednu látku (TEQ)).

24.3 ŘÍZENÍ (MANAGEMENT) RIZIKA

24.3.1 ZÁKLADY ŘÍZENÍ ZDRAVOTNÍHO RIZIKA (RISK MANAGEMENT)

Jedním z komplexních nástrojů používaných při ochraně zdraví populace je analýza zdravotního rizika. Účelem analýzy zdravotního rizika (dále též analýza rizika) je identifikovat potenciální nebezpečná agens, která mohou být zdraví škodlivá, analyzovat možné zdravotní následky související s expozicí, zvážit případné výhody a nevýhody ochranného zásahu a rozhodnout o opatřeních, která by populaci chránila, aniž by významně poškozovala výrobní a obchodní zájmy. Analýza rizika zahrnuje tři nedílné součásti: **hodnocení rizika** (risk assessment), **řízení rizika** (risk management) a **komunikaci o riziku** (risk communication). Následující část se zabývá především otázkou tzv. řízení rizika.

Řízení rizika (Risk management) – je proces vážení politických alternativ řešení problému ve světle závěrů hodnocení zdravotního rizika a jestliže je to potřebné, přijetí vhodných řídicích opatření, včetně legálních omezení. Řízení rizika má v praxi mnoho podob. Formální svázání této části analýzy rizika do teoretického schématu je proto poměrně obtížná. Následující popis jednotlivých elementů řízení rizika a základních principů je proto jej jedním z možných formálních přístupů, které se v praxi pod vlivem konkrétních podmínek mohou měnit. Při popisu byl zvolen snad nejčastěji používaný formální popis podle WHO. Podle tohoto popisu se řízení rizika člení do čtyř následujících elementů: **zhodnocení rizika** (risk evaluation), **stanovení postupů řízení rizik** (option assessment), **implementace rozhodnutí o řízení rizika v praxi** (option implementation) a **monitoring a hodnocení efektivity přijatých postupů řízení rizika** (monitoring and review). V některých případech se jako součást řízení rizika zařazuje i komunikace o riziku

(viz schéma). Tato část analýzy rizik je však ve schématu WHO považována za tak důležitou a neoddělitelnou od hodnocení rizika i řízení rizika, že je uváděna jako samostatná část. Uvedené základní elementy řízení rizika mají podle WHO obvykle následující praktickou náplň (viz schéma 3).

Zhodnocení rizika:

- Identifikace zdravotního problému
- Stanovení profilu rizika
- Stanovení prioritních nebezpečí pro hodnocení a řízení rizika
- Stanovení politiky hodnocení rizika pro jeho provedení v praxi
- Organizace aktivit spojených s hodnocením zdravotního rizika
- Zvážení výsledků hodnocení zdravotních rizika

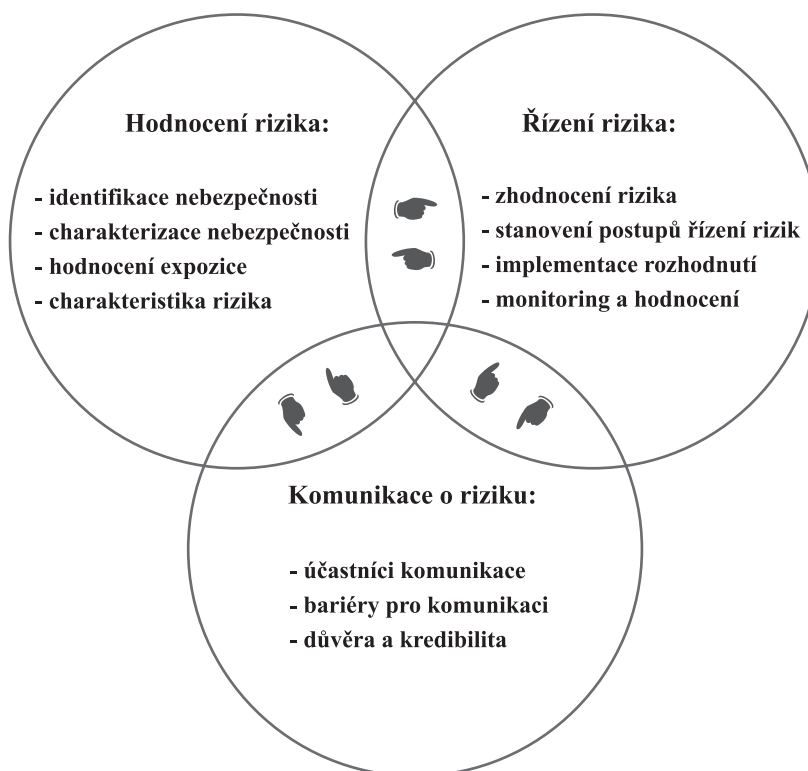
Stanovení postupů řízení rizik:

- Identifikace možných alternativ postupů řízení rizika
- Výběr vhodného postupu řízení rizika včetně zvážení příslušných hygienických limitů
- Konečné rozhodnutí pro řízení rizika

Implementace rozhodnutí o řízení rizika v praxi

Představuje uskutečnění programu řízení konkrétního rizika v praxi. Vyžaduje plné pochopení všech stádií uskutečňování programu, detailní znalost interakcí mezi všemi účastníky programu, technickými podmínkami, politicko-ekonomickými podmínkami. Tato znalost umožňuje identifikovat faktory, které mohou ovlivňovat úspěšnost řízení rizika. Znalost faktorů ovlivňujících program implementace pak umožňuje jejich efektivní monitorování a efektivní zásah v případě potřeby nápravy.

Struktura analýzy rizika s vyznačením vzájemných vztahů mezi hodnocením rizika, řízením rizika a komunikací o riziku Schéma 3



Monitoring a hodnocení efektivity přijatých postupů řízení rizika

- Sledování efektu přijatých opatření v praxi (monitoring)
- Vyhodnocení dopadu přijatých opatření na velikost rizika

Závěry hodnocení rizika by měly být kombinovány s možnostmi řízení rizika v zájmu dosažení efektivní ochrany populace. Ochrana zdraví je prioritou. V úvahu je však potřeba vzít i další faktory, mezi které patří zvažování případných ekonomických škod v porovnání s ochranným efektem, technická proveditelnost, vnímání opatření veřejností, atd. Implementace opatření ke kontrole rizika by měla být následována monitorováním efektivity dopadu na velikost rizika exponované populace s cílem dosažení potřebné úrovně ochrany zdraví.

Důležité je, aby všechny zainteresované strany („stakeholders“), kterých se řízení rizik dotýká, dostaly příležitost podílet se aktivně na procesu řízení rizik. Tyto strany zahrnují např. organizace spotřebitelů, zástupce výrobců a distributorů, autority z oblasti vzdělávání a výzkumu, kontrolní orgány. Konzultativní procedura může být aplikována mnoha cestami, počínaje veřejnými semináři a konče veřejným komentováním připravovaných dokumentů. Připomínky stran by měly být zahrnuty do rozhodovacího procesu na všech úrovních řízení rizika, od stanovení alternativ postupů řízení konkrétního rizika až po konečné rozhodnutí o způsobu řízení rizika.

24.3.2 PRINCIPY ŘÍZENÍ RIZIKA PŘI OCHRANĚ VEŘEJNÉHO ZDRAVÍ

Postupy řízení rizika při zabezpečování ochrany veřejného zdraví by v sobě měly integrovat osm základních principů:

Princip č. 1: Řízení rizika by mělo využívat strukturovaný přístup.

Elementy strukturovaného přístupu zahrnují hodnocení rizika, stanovení postupů řízení rizika, implementaci rozhodnutí o řízení rizika v praxi, monitoring a hodnocení efektivity přijatých postupů řízení rizika. Za určitých okolností nemusí být využívány všechny elementy, např. pokud jsou hygienické limity stanoveny mezinárodně.

Princip č. 2: Ochrana lidského zdraví je prioritou při výběru postupů řízení rizika.

Rozhodování o akceptovatelné (tolerovatelné) úrovni rizika by mělo být ovlivňováno primárně snahou chránit lidské zdraví. Svévolné či neopodstatněné rozdíly v rizicích mezi jednotlivými kauzami by měly být vyloučeny. Význam dalších faktorů (zvažování poměru cena/efekt, technická proveditelnost, preference společnosti, atd.) by měly být považovány za sekundární, nikoli svévolně aplikované.

Princip č. 3: Rozhodnutí a praktiky při řízení rizika by měly být transparentní.

Procedura řízení rizika by měla být systematicky dokumentována v každém elementu strukturovaného přístupu, včetně procesu rozhodování. Jedině tak bude transparentní pro všechny zúčastněné strany.

Princip č. 4: Hodnocení rizika by mělo být vždy nedílnou součástí řízení rizika.

Stanovení postupů hodnocení rizika umožňuje posouzení a možnost výběru při rozhodování v určitých místech procesu hodnocení rizika. Postupy by měly být stanoveny předem ve spolupráci s odborníky na hodnocení rizika.

Princip č. 5: Řízení rizika by mělo zabezpečit vědeckou integritu procesu hodnocení rizika prostřednictvím funkční separace hodnocení a řízení rizika.

Funkční separace hodnocení a řízení rizika pomáhá udržet vědeckou integritu procesu hodnocení rizika a omezuje konflikty zájmů mezi hodnocením a řízením rizika. Analýza rizika je ale interaktivní proces, takže interakce mezi oběma složkami je nezbytná pro aplikaci výsledků práce v praxi.

Princip č. 6: Rozhodnutí přijatá v rámci řízení rizika musí brát v úvahu nejistoty výstupů hodnocení rizika.

Odhad rizika by měl, pokud je to technicky proveditelné, zahrnovat i numerické vyjádření nejistoty, které by mělo být předkládáno odborníkům na řízení rizika ve srozumitelné podobě tak, aby byli schopni zahrnout dimenzi této nejistoty do procesu rozhodování o řízení rizika. Např. v případě odhadu rizika provedeného s velkou nejistotou může být rozhodnutí o řízení rizika více konzervativní (využití principu předběžné opatrnosti). Při rozhodování je potřeba zásadně odlišovat variabilitu výsledků získaných v procesu hodnocení rizika od nejistoty, přičemž v úvahu se bere jak variabilita, tak nejistota!

Princip č. 7: Řízení rizika by mělo zahrnovat jasnou, interaktivní komunikaci se spotřebiteli a dalšími zainteresovanými stranami.

Průběžná oboustranná komunikace mezi všemi zainteresovanými stranami by měla být nedílnou součástí procesu řízení rizika. Komunikace o riziku je více než jen šíření informací. Cílem je vtáhnout zainteresované strany do procesu aktivní spolupráce při rozhodování o řízení rizika.

Princip č. 8: Řízení rizika by měl být kontinuální proces, který bere v úvahu všechna nově generovaná data a využívá je při opakovaném posuzování již přijatých opatření.

Po přijetí opatření k řízení rizika následuje periodicky opakované posuzování opatření z hlediska určení jejich efektivity v praxi. K tomu slouží např. různé formy monitoringu, které jsou schopné poskytnout údaje pro odhad efektivity již přijatých opatření.

24.3.3 APLIKACE PRINCIPŮ ŘÍZENÍ ZDRAVOTNÍHO RIZIKA V PRAXI

1. krok: zhodnocení výsledků charakterizace rizika.

Jak bylo řečeno v části týkající se principů řízení rizika, provádí hodnocení a řízení rizika dva nezávislé týmy odborníků, kteří se ale předem musí dohodnout, jaké požadavky má splňovat výstup z části hodnocení zdravotních rizik. Složitá situace nastává v případě, že bylo hodnocení rizika provedeno s využitím současného vědeckého poznání, ale přesto není k dispozici dostatečné množství údajů nebo jsou zatíženy příliš velkou nejistotou, což znemožňuje charakterizaci rizika. V takovém případě se obvykle rozhodnutí o řízení rizika odkládá nebo je postaveno na základě tzv. principu předběžné opatrnosti značně konzervativně.

2. krok: rozhodnutí o přijatelnosti či nepřijatelnosti rizika.

Dalším krokem týmu odpovědného za řízení rizika je rozhodnutí, zda se jedná o riziko přijatelné nebo nepřijatelné. Je nutné si uvědomit, že stanovení obou hranic – přijatelného a nepřijatelného rizika – je záležitost značně problematická a závisí do značné míry na společensko-ekonomické situaci ve společnosti.

- Je-li riziko přijatelné, není potřeba přijímat opatření.
- Je-li riziko nepřijatelné, postupuje tým při hledání optimální varianty řešení podle výše uvedeného strukturovaného postupu.
- Leží-li riziko mezi přijatelnou a nepřijatelnou hranicí, je situace komplikovanější. Tato oblast míry rizika je při řízení rizika zvláště náročná na práci odpovědného týmu. Při rozhodování, zda přijmout řídicí opatření omezující riziko, se zvláště pozorně zvažuje především výsledek ekonomické analýzy (poměr cena realizace opatření/efekt opatření), právní analýzy (možnost realizace opatření v souvislosti s platnou legislativou), politické analýzy (politické důsledky plynoucí z přijetí opatření) a analýzy veřejného mínění (míra obav veřejnosti).

3. krok: návrh variant řízení rizika a způsobu efektivní realizace v praxi.

Analytická složka řízení rizika je vědeckou záležitostí a jejím výsledkem je návrh několika variant opatření omezujících zdravotní riziko. Součástí jednotlivých variant opatření by měl být i návrh způsobů efektivní realizace opatření v praxi („control options“). Návrh způsobu efektivní realizace v praxi se může jevit jako čistě administrativní záležitost, praxe však ukazuje, že podcenění této části vede často k znehodnocení úsilí řídit riziko.

4. krok: konzultace variant řešení se všemi zainteresovanými stranami.

Konečnému rozhodnutí o výběru varianty řešení situace by měla vždy předcházet konzultace jednotlivých variant se všemi zainteresovanými stranami s cílem, nalézt variantu, která je pro zainteresované strany přijatelná a v praxi efektivní.

5. krok: rozhodnutí o provedení opatření omezujících zdravotní riziko v praxi.

Po konzultaci jednotlivých variant řešení situace se všemi zainteresovanými stranami a nalezení optimálního řešení (konsensu, většinového souhlasu) je přijato konečné rozhodnutí o opatření omezující zdravotní riziko. Současně s tímto rozhodnutím by měl být určen i způsob zjišťování efektivnosti přijatých opatření (monitoring).

6. krok: určení komunikační strategie.

Před spuštěním realizace navržených ochranných opatření v praxi by měla být určena základní strategie komunikace všech zainteresovaných stran a termíny a způsob společného hodnocení efektivity řízení rizika.

Literatura:

- ⇒ Report of Joint FAO/WHO Consultation: Risk Management and Food Safety, FAO Food and Nutrition Paper, Number 65, Rome, 1997, 27 str.
- ⇒ WHO Environmental Health Criteria 70 : Principles for the Safety Assessment of Food Additives and Contaminants in Food. , WHO, Geneva, 1987, 174 s.
- ⇒ US Environmental Protection Agency : Risk Assessment Course Manual. EPA, Bratislava , 1992.
- ⇒ Lovell, D.P. : Risk Assessment of Chemicals. In : Anderson ,D. – Conning D.M. : Experimental Toxicology, The Basic Issue., Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1990, s. 414 – 434.
- ⇒ Tardiff, R.G. – Rodricks, J.V. : Toxic Substances and Human Risk, Principles of Data Interpretation., Plenum Press, New York, 1987, 445 s.

- ⇒ OECD : Overview and compendium of international organisations with food safety activities, dokument OECD č. SG/ADHOC/FS(2000)4/REV2, 2000, 31 str.
- ⇒ Herrman,J.L. – Younes,M. : Background to the ADI/TDI/PTWI, Regulatory Toxicology and Pharmacology, 30(2), 1999 part 2 of part 2, str. S109-S114.
- ⇒ Tennant, D.R. : Food Chemical Risk Analysis, Blackie Academic & Professional, 1997, 470 str.

24.4 KOMUNIKACE O RIZIKU

24.4.1 CO ROZUMÍME POD POJMEM KOMUNIKACE O RIZIKU

Komunikace o riziku je jakákoli cílevědomá výměna informací o riziku. Může být formálně definována jako proces sdělování nebo předávání informací mezi zainteresovanými stranami o úrovni zdravotního rizika, rozhodnutích, aktivitách, politice a dalších souvislostech směřovaných k omezení (řízení) rizika. Zainteresované strany zahrnují státní organizace, průmyslové korporace a skupiny, odborové organizace, média, vědeckou komunitu, profesní organizace, zájmové nevládní organizace, komunity a individuální obyvatelé.

Odborníci komunikují s veřejností v případě zdravotních rizik různými způsoby, od značení produktů až po veřejná jednání za účasti zástupců vlády, samosprávy a široké veřejnosti. Komunikace může frustrovat všechny zúčastněné strany, od přímých aktérů případu až po nezúčastněné pozorovatele. V tomto směru hrají zvláštní roli média, která představují hlavní prostředek pro předávání informací. Velmi často dochází právě v tomto komunikačním článku k nežádoucí modulaci informace vedoucí k podceňování nebo na druhé straně přeceňování zdravotních rizik, pokud je střízlivě hodnotíme na základě vědeckých podkladů. Historie mnohokrát dokázala, že v případě podcenění komunikační strategie, nelze v praxi dosáhnout očekávaného efektu při omezování zdravotních rizik. Následující výklad je proto zaměřen na nejčastější problémy v komunikaci, základní pravidla pro komunikaci a rady, jak komunikovat.

Komunikační problémy

Analýza situace týkající se komunikace o riziku a případové studie vedou k jednoduché dělbě problémů do čtyř základních skupin:

- problémy spojené s formulací informace,
- problémy spojené s informačními zdroji,
- problémy spojené s přenosem informace,
- problémy spojené s příjemci informací.

Problémy spojené s formulací informace

- Vznikají často pro nedostatečné vědecké pochopení podstaty řešeného případu, kvůli nedostatečným zdrojům dat, kvůli použití matematických modelů, kvůli použité metodologii vedoucí k vysoké nejistotě při hodnocení rizika.
- Častým důvodem problémů spojených s formulací informace je někdy i vysoce technický přístup k analýze rizika, který činí komunikaci těžko přijatelnou pro další, méně technicky zdatné strany zainteresované na řízení rizika.

Problémy spojené s informačními zdroji

Často se vyskytují problémy pramenící z nedostatku důvěry v odpovědné autority.

Často přispívá k problémům v komunikaci i neshoda mezi skupinami vědců.

- Jedním z problémů může být i nedostatečná autorita a zdroje pro zodpovězení řešených případů.
- V některých případech se výrazně uplatňuje nedostatek údajů, které jsou schopny zodpovědět otázky pramenící ze strachu a přednostních zájmů jednotlivců nebo celých komunit.
- Příčinou problémů se může stát i fakt, že komunikující není schopen objasnit omezení a nejistoty provedeného hodnocení rizika, s popisem jejich dimenze.
- Nezřídka se problémy rodí při použití byrokratického, příliš „legislativního“ nebo příliš technického jazyka použitého při komunikaci.

Problémy spojené s přenosem informace

- Asi nejznámější zdroj problémů je modulace informace v médiích. Selektivní a zkreslené informace v médiích, která zdůrazňují dramatickost, chyby, rozpory a konflikty, vedou k neadekvátnímu vnímání případu ve veřejnosti.
- Často může docházet k problémům, pokud se vytvoří závěrečná informace na základě předčasné, neverifikované vědecké informace.
- Přehnané zjednodušování, zkreslení informace a nepřesné informace v interpretaci původně technicky přesně formulované odpovědi na základě hodnocení rizika jsou častým zdrojem problémů.

Problémy spojené s příjemci informací

- Značný problém představuje nepřesné vnímání závažnosti rizika veřejností.
- Problémem je někdy nedostatek zájmu a neschopnost vnímat technickou komplexnost případu. Silné přesvědčení a neměnné názory vedou často k neochotě přijmout změnu. Nedůvěra v efektivnost navrhovaných opatření při řízení rizika tvoří samostatný problém. Požadavek na vědeckou „jistotu“ často znesnadňuje včasné přijetí opatření k řízení rizika. Problémem je někdy i odmítání vážit mezi různými typy rizik, mezi náklady a ziskem.
- Častým problémem poslední doby je i pochopení „pravděpodobnostních“ informací spojených se zaváděním zcela nových technologií v praxi (např. GMO, potraviny nového typu, atd.).

Ve světle vyjmenovaných problémů se část vědecké komunity obrací stále výrazněji od hodnocení a řízení rizika k problematice komunikace o riziku. Do hry vstupují nové vědy, včetně kognitivní psychologie, sociální psychologie, studia chování spotřebitele, marketingu, ekonomie, komunikace s davem, antropologie, vědy o rozhodování, sociologie, politické vědy, pedagogika, právo, filozofie, atd. Studium v těchto oblastech vede k přesvědčení, že problematika zdravotního rizika může být rozdělena do čtyř základních skupin podle primárního cíle komunikace nebo očekávaného efektu komunikace:

- Informovanost a vzdělávání
- Změna chování a ochrana zdraví
- Varování před katastrofami a bezpečnostní informace
- Řešení konfliktních situací

V reálném životě se samozřejmě tyto čtyři základní skupiny překrývají, ale z hlediska komunikačního konceptu lze prakticky vždy daný cíl komunikace zařadit do jedné z nich. Cíl komunikace zaměřený na informovanost a vzdělávání

veřejnosti lze ladit primárně nedirektivně, i když cílem je snaha o protektivní chování širší vrstvy populace. Komunikační cíl zaměřený na dosažení změny chování a ochranu zdraví, rovněž na varování před katastrofami a sdělování bezpečnostních informací by měl být primárně spojen s direktivními aktivitami, které směřují k efektivní, rychlé motivaci cílových skupin populace k vlastní aktivní ochraně zdraví. Tyto tři skupiny cílů komunikace o riziku se svou povahou liší od cíle, kterým je řešení konfliktních situací. V tomto případě se obvykle vyžaduje vedení dialogu mezi individuálními, skupinami a celou populací, která by měla vést k motivaci pokusit se společně nalézt řešení konfliktní situace. Každá konfliktní situace se pak liší v řadě charakteristik, které musí být individuálně uváženy při přípravě komunikační strategie.

Sedm základních pravidel komunikace o riziku

Je potřebné poznamenat, že neexistuje žádný pevně daný výčet pravidel, která je nutné dodržet v zájmu efektivní komunikace. Ve většině případů jsou pravidla pro komunikaci dobře známá, jsou však v praxi často porušována. Proto se následující část výkladu zaměřuje na příčiny častého porušování těchto pravidel a rady, jak jednat.

1. pravidlo: akceptujte veřejnost jako legitimního partnera

V demokracii existují dvě základní pravidla pro komunikaci o riziku, která jsou obecně chápána a akceptována. První z nich je fakt, že veřejnost nebo specifické komunity mají právo participovat na procesu rozhodování, který ovlivňuje jejich život, jejich majetek a věci jichž si váží. Druhé z nich je fakt, že cílem komunikace by nemělo být bránění v různých aktivitách nebo obecné proklamace prolínající celou veřejnost, ale spíše tu část veřejnosti, která je na řešení problémů rizika zainteresovaná, má o věc zájem, je na tento problém orientována a má motivaci spolupracovat.

Rada: demonstруйте svůj respekt a úctu vůči veřejnosti tak, že ji zahrnete do rozhodovacího procesu ještě před jakýmkoli rozhodnutím. Dejte najevo, že chápete účast veřejnosti v rozhodovacím procesu jako jeden z důležitých faktorů pro řízení rizika. Přizvěte všechny zainteresované strany (např. spotřebitele, výrobce, dovozce, odbory, atd.).

2. pravidlo: pečlivě plánujte a vyhodnocujte účinnost komunikace

Různé cíle, různé publikum, různá média vyžadují rozdílnou komunikační strategii. Úspěch budete mít pouze v případě akceptování specifík partnera pro komunikaci. Pomůže vám pečlivé plánování vystoupení a vyhodnocení případných chyb.

Rada: plánování zahajte zřetelným stanovením cílů, jako např. poskytnutí základních informací veřejnosti, motivování jednotlivců k určité aktivitě, stimulace vyšší odpovědnosti za bezpečnost, příspěvek do diskuse řešící nějaký konflikt. Vyhodnoťte informace o riziku, které jsou vám dostupné. Posuďte jejich silné a slabé stránky. Klasifikujte různé podskupiny v publiku a snažte se zaměřit komunikaci na každou z nich specificky. Jako mluvčího volte osobu se schopností dobré prezentace a snadno navazující kontakt. Vzdělávejte personál, včetně technických sil, v komunikačních dovednostech, oceňte významné úspěchy v komunikaci podřízených. Kde je to možné, předem si otestujte své vystoupení. Pečlivě vyhodnoťte své vystupování a poučte se ze zjevných chyb.

3. pravidlo: naslouchejte publiku

Lidé se často více zajímají o záležitosti typu důvěra, spolehlivost, ovládnutí, kompetentnost, dobrovolnost, spraved-

livost, souvislosti, atd. než např. o statistiku mortality nebo morbidity nebo jiné technické detaily hodnocení rizika. Jestliže nenasloucháte reakcím publika, neodhadnete co vlastně od vás chtějí vědět. Komunikace by měla být obousměrná, mělo by se jednat o dialog.

Rada: Nestanovujte si sami předem pevné vymezení rozsahu toho, co publikum zná, chce, jak myslí, či jak by chtělo problém rizika řešit v praxi. Snažte se věnovat dostatek času zjištění, co si vlastně lidé myslí ve skutečnosti. Můžete použít techniky typu dílčích rozhovorů, dotazníkových akcí ve vymezených skupinách, širokých průzkumů v populaci. Snažte se rozpoznat charakter emocí. Dejte lidem najevo, že rozumíte jejich postojům, snažte se odpovědět na jejich dotazy. Snažte se rozpoznat skrytý význam, symboliku dialogu. Nezapomejte na široké souvislosti s ekonomikou a politikou, které často podstatnou měrou ztěžují komunikaci o riziku.

4. pravidlo: buďte slušní, upřímní a otevření

V komunikaci o riziku jsou vaši největší devizou především důvěra a odborný kredit. Je velmi těžké je získat. Jsou-li jednou ztraceny, většinou je nemožné získat je zpět.

Rada: prezentujte stručně svou povolanost vyjadřovat se k problému (odborný kredit), ale neočekávejte, že vám veřejnost bude automaticky důvěřovat. Jestliže nevíte nebo si nejste jisti v odpovědi na otázku, prostě to řekněte. Uznejte chyby, pokud existují. Objasněte základy rizika co nejdříve. Neminimalizujte nebo nevylučujte existenci skutečného rizika. Spekulujte jen s největší opatrností. Existují-li pochybnosti, poskytněte spíše více informací než méně, jinak si lidé budou myslet, že něco skrýváte. Diskutujte otázky nejistot, silných a slabých stránek řešení problému, včetně protichůdných názorů z jiných zdrojů. Identifikujte nejhorší možný případ rizika a rozsah rizik pro cílovou skupinu nebo populaci.

5. pravidlo: koordinujte svou práci a spolupracujte s dalšími stranami

Fakt existující spolupráce může významným způsobem napomoci úspěšné komunikaci o riziku. Jen málo dalších faktorů ztěžuje komunikaci o riziku horším způsobem než poznatek veřejnosti, že mezi různými důvěryhodnými stranami existují neshody.

Rada: nelitujte času věnovaného na koordinaci spolupráce mezi organizacemi, ale i uvnitř organizace. Věnujte úsilí i zdroje na budování spojení mezi odborníky. Konzultujte své názory na to, kdo je nejvíce schopen kvalitně zodpovědět otázky týkající se rizika. Organizujte komunikaci s dalšími důvěryhodnými stranami, jako jsou např. vědci na univerzitách, lékaři v praxi, důvěryhodní politikové na lokální úrovni, známé osobnosti, atd.

6. pravidlo: vyjděte vstříc potřebám médií

Média jsou hlavním šířitelem informací o riziku ve společnosti. Hrají klíčovou roli při ovlivňování společnosti. Média jsou obecně více zainteresována na otázkách politiky než na otázkách zdravotních rizik, na zjednodušujícím přístupu než na komplexním přístupu, na nebezpečnosti než na bezpečnosti.

Rada: k novinářům buďte otevření a vstřícní. Respektujte jejich rychlost práce. Poskytněte informace přizpůsobené potřebám příslušného média. Připravte se předem. Nejprve poskytněte podkladové materiály týkající se rizika. Pokračujte výkladem, ve kterém zazní chvála i kritika, pokud je to možné. Snažte se navázat dlouhodobé vztahy s novináři na základě vzájemné důvěry.

7. pravidlo: vyjadřujte se jasně a pochopitelně

Technický jazyk a odborný žargon jsou dobré pro komunikaci mezi odborníky. V komunikaci s širokou veřejností však vytvářejí bariéru pro úspěšnou komunikaci.

Rada: Užívejte jednoduchý, netechnický jazyk. Buďte citliví k lokálním zvyklostem, včetně způsobů vyjadřování, ale např. i oblákání. Užívejte názorné a konkrétní příklady, anekdoty, které oživují složitá fakta týkající se rizika. Vyhněte se abstraktnímu jazyku, necitlivému vyjadřování v souvislosti se smrtí, nemocemi nebo zraněními. Buďte vnímaví vůči emocím vyjadřovaným publikem, jako je strach, hněv, obavy, lhostejnost, atd. Poděkujte za názory, které, byť rozdílné, představují aktivní přístup veřejnosti k problematice rizika. Používejte srovnávání rizik k vysvětlení perspektiv spojených s rizikem, ale vyhněte se srovnáním, které by veřejnost mohla považovat za nepatřičné. Vždy se věnujte diskusí o možných cestách řešení problému rizika (řízení rizika), které jsou již realizovány nebo které mohou být realizovány. Říkejte lidem, co není možné. Slibujte jen to, co je splnitelné a buďte si jisti, že vyřčený slib budete moci splnit.

Literatura:

- ⇒ Cohrssen, J.J. – Covello, V.T.: Risk Analysis: A Guide to Principles and Methods for Analysing Health and Environmental Risks, The National Technical Information Service, U.S. Department of Commerce, 1989, 403 s.
- ⇒ US Environmental Protection Agency : Risk Assessment Course Manual. EPA, Bratislava, 1992.
- ⇒ Lovell, D.P. : Risk Assessment of Chemicals. In : Anderson, D. – Conning D.M. : Experimental Toxicology, The Basic Issue., Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1990, s. 414 – 434.
- ⇒ Tardiff, R.G. – Rodricks, J.V. : Toxic Substances and Human Risk, Principles of Data Interpretation., Plenum Press, New York, 1987, 445 s.
- ⇒ National Research Council: Issues in Risk Assessment, National Academy Press, Washington, DC, 1993, 356 s.
- ⇒ Tennant, D.R. : Food Chemical Risk Analysis, Blackie Academic & Professional, 1997, 470 s.

24.5 EPIDEMIOLOGIE V HODNOCENÍ ZDRAVOTNÍCH RIZIK

24.5.1 ÚVOD

V průběhu 20. století prodělala epidemiologie bouřlivý vývoj a stala se přirozenou páteří veřejného zdravotnictví¹. Nezastupitelnou se ukázala při identifikaci příčin a rizikových faktorů řady chorob, mapování zdravotního stavu obyvatelstva, plánování zdravotnické péče, studiu klinického průběhu onemocnění, studiu efektivnosti nových léčebných a preventivních postupů. Ve vyspělých zemích se

¹ *Veřejné zdravotnictví je organizované úsilí společnosti chránit, podporovat a obnovovat lidské zdraví. Je to kombinace vědy, dovedností a přesvědčení, která je namířena k udržování a zlepšení zdraví všech lidí prostřednictvím kolektivních nebo sociálních akcí. Organizace, služby a instituce, které se na tom podílejí, zdůrazňují prevenci nemocí a zdravotní potřeby populace jako celku. S měnícími se sociálními hodnotami a technologiemi se veřejně zdravotnické aktivity mění, ale cíl zůstává stejný: Pokles nemocnosti, snížení předčasné úmrtnosti, snížení dalších obtíží majících vztah k nemoci a snížení invalidity v populaci. Veřejné zdravotnictví je tedy sociální institucí, disciplínou a společenskou praxí (Last, 1995).*

epidemiologie stále více uplatňuje při hodnocení účinnosti intervenčních programů. V 70. letech, kdy se formalizuje a začíná rozvíjet hodnocení zdravotních rizik jako nástroj, který integruje, sumarizuje a interpretuje výsledky řady vědních disciplin tak, aby usnadnil komunikaci mezi vědeckou komunitou a politickou reprezentací, se epidemiologie stala, spolu s toxikologií, základními pilíři, na kterých se hodnocení zdravotních rizik začíná rozvíjet jako relativně samostatný interdisciplinární obor.

Pojem epidemiologie je poměrně široký a v různých literárních zdrojích se objevují různé výklady. V současnosti je nejcitovanější definice, podle které se epidemiologií rozumí studium distribuce a determinant nemocí nebo jiných zdravotních jevů a událostí ve specifické populaci, jehož výsledků se využívá ke kontrole zdravotních problémů. Termín „studium“ zahrnuje surveillance, pozorování, testování hypotéz, analytický a experimentální výzkum. Pod pojem „distribuce zdravotních jevů“ se řadí analýza výskytu zdravotních jevů v čase, prostoru a podle dalších osobních charakteristik jejich nositelů. Za „determinanty“ jsou považovány všechny fyzikální, biologické, sociální, kulturní a behaviorální faktory, které mají vztah ke zdraví. „Jinými zdravotními jevy nebo událostmi“ se rozumí příčiny úmrtí, chování, jako např. konzumace tabáku, reakce na zdravou životosprávu nebo poskytování a používání zdravotnických služeb. „Specifické populace“ jsou takové populace, které lze vyčíslit a identifikovat podle jejich charakteristik. Výraz „kontrola zdravotních problémů“ vyjadřuje jasně smysl epidemiologie, kterým je podpora, ochrana a navrácení zdraví (Last 1995).

Vzhledem k tomu, že epidemiologie stála u zrodu hodnocení zdravotních rizik, je logické, že obě oblasti mají řadu společných bodů. Z epidemiologického hlediska lze hodnocení zdravotních rizik definovat zjednodušeně jako projekci epidemiologických dat směrem do budoucnosti.

Při dostatku epidemiologických dat lze predikci vývoje zdravotního stavu populace ve vztahu k specifickému agens s výhodou založit výlučně na epidemiologických údajích. Vyhnete se tím řadě problémů, které jinak do výsledků hodnocení zdravotních rizik zanášejí nutně nejistoty. Např. zcela odpadne nutnost mezidruhové extrapolace. Extrapolace do oblasti nízkých dávek vychází z daleko realističtějších výchozích expozičních podmínek, ať už máme na mysli bránu vstupu nebo úroveň expozice, než v případě extrapolace dat z pokusů na zvířatech. Má-li posuzované agens u člověka více toxických účinků, pak je možné hodnotit celé spektrum následků expozice populace danému agens. V případě látek se stochastickými účinky je možné na základě zvoleného expozičního scénáře odhadovat přímo exces incidence konkrétních nádorových onemocnění. V případě látek s nestochastickými účinky, kdy je pro danou populaci výrazně překročena bezpečná úroveň expozice (index nebezpečnosti $\gg 1$), je možné pokusit se odhadnout i očekávanou incidenci konkrétního onemocnění.

Na rozdíl od klasických toxikologických testů, prováděných na zvířatech s jednou látkou, jsou observační epidemiologické studie zatím jediným spolehlivějším zdrojem dat o potenciálních interakcích více simultánně působících agens, což je v každé populaci běžná situace. V současnosti na sebe přitahuje pozornost především molekulární epidemiologie. Jejím vkladem pro hodnocení zdravotních rizik je aplikace biomarkerů expozice, biomarkerů účinku a biomarkerů senzitivity. Zatímco dosud běžné, rutinní hodnocení zdravotních rizik se s interindividuálními rozdíly ve vnímavosti vyrovnává, na základě obecných toxikokinetických a toxiko-dynamických vlastností agens, pomocí faktoru nejistoty, genotypizace umožní v blízké budoucnosti

identifikovat podíl více či méně vnímavých jedinců v konkrétní populaci.

Na druhé straně existuje řada omezení, která vedou k dominanci ryze toxikologických přístupů při řešení problematiky hodnocení zdravotních rizik. Především je to skutečnost, že epidemiologická data často chybí, nebo jsou nedostatečná. Ve srovnání s experimentem na zvířeti je provádění epidemiologických studií časově i finančně velmi náročné. Uvádí se, že jenom zlomek (1,5% z asi 65 000) běžně užívaných chemických látek byl testován v epidemiologických studiích. Řada problémů pro interpretaci epidemiologických studií pramení z vlastní povahy observačního výzkumu. Především je tu možnost, že statistická asociace mezi expozicí studovanému agens a nemocí vznikla v důsledku systematické chyby nebo v důsledku působení interferujících faktorů (confounding). Mnoho problémů pro interpretaci epidemiologických výsledků souvisí s přesností měření expozice a délky sledování porovnávaných skupin. Z logistických důvodů je obtížné provádět studie, které by hodnotily účinky jednotlivých agens z perspektivy celoživotní expozice. K praktickým problémům použitelnosti epidemiologických dat patří i skutečnost, že velká část epidemiologických studií je zaměřena na hodnocení kauzality, kdy se výsledky studií kvantifikují pomocí ukazatelů síly asociace jako jsou korelační a regresní koeficienty, standardizované indexy nebo ukazatele relativního rizika. Tyto ukazatele jsou základem k posouzení kauzálních vztahů a z hlediska hodnotitele zdravotních rizik tedy řeší otázku identifikace rizika. Bez dalších informací však nemusejí být tyto informace přímo použitelné pro charakterizaci rizika obvyklou při hodnocení zdravotních rizik.

Přes všechna omezení, která s sebou nese epidemiologický výzkum, platí, že nejlepším důkazem o zdravotních účincích daného agens na člověka jsou dobře provedené epidemiologické studie. Identifikace relevantních epidemiologických studií by měl být jedním z prvních kroků, které by měl hodnotitel zdravotního rizika udělat.

24.5.2 EPIDEMIOLOGIE A IDENTIFIKACE NEBEZPEČNOSTI

Skutečnost, že epidemiologie sehrává významnou úlohu v každém kroku hodnocení zdravotních rizik lze demonstrovat již při identifikaci nebezpečnosti. Tento problém je v epidemiologických studiích obvykle formulován jako otázka, je-li agens příčinou změny zdravotního stavu a zcela splývá s problematikou průkazu kauzality na základě observačních dat. Správná epidemiologická praxe přitom vyžaduje, aby odpověď na otázku kauzality zvažovala i inherentní omezení observačních studií a multifaktoriální etiologii poruch zdraví.

V praxi je posuzování kauzality založeno na hodnocení validity epidemiologické studie a posouzení asociace² mezi expozicí a nemocí (nebo jinou dobře definovanou biologickou

² Asociace (korelace, statistická závislost, vztah) je statistickou závislostí mezi dvěma či více událostmi, charakteristikami nebo kvantitativními proměnnými. Asociace je přítomná, jestliže pravděpodobnost výskytu jednoho jevu, charakteristiky nebo kvantitativní proměnné je závislá na výskytu jednoho nebo více jevů, přítomnosti jedné nebo více charakteristik nebo kvantitativně jedné či více proměnných. Pozitivní asociací je taková, kdy je výskyt vyšší hodnoty jedné proměnné následován zvýšením kvantity druhé proměnné. V případě negativní asociace je výskyt vyšší kvantity jedné proměnné následován snížením hodnoty druhé proměnné. Asociace může být náhodná nebo může být produktem řady jiných okolností. Přítomnost asociace neznamená automaticky také existenci kauzálního vztahu. Jestliže se používání termínu asociace omezuje na situace, kdy vztah mezi dvěma proměnnými je statisticky signifikantní, pak jsou termíny statistická asociace a statisticky signifikantní asociace tautologické. Běžné užívání tohoto termínu ale není tak přesné. Alternativní používání termínů asociace a vztah je běžné.

kou odezvou) ve světle empirických kritérií, zformulovaných pro potřeby epidemiologie neinfekčních onemocnění Bradfordem Hillem (Hill 1965). Tato kritéria zahrnují sílu asociace, konzistenci asociace, specificitu asociace, časovou posloupnost expozice a následku, „biologický gradient“, resp. vztah dávky a účinku, plausibilitu, koherenci, experiment a analogii. Počet a rozmanitost „kritérií kauzality“ ilustruje dobře stupeň nejistot, které posuzování kauzality zahrnuje. Zároveň však pomáhají soustředit pozornost na základní otázku, jestli pro dané pozorování (výsledek epidemiologické studie) existují jiná, alternativní a pravděpodobnější vysvětlení, než existence kauzálního vztahu mezi expozicí a nemocí (nebo jinou biologickou odezvou či změnou zdravotního stavu).

24.5.3 INTERNÍ VALIDITA EPIDEMIOLOGICKÉ STUDIE

Interní validita vyžaduje, aby výsledky epidemiologické studie platily pro osoby, které byly přímo předmětem studia. Nevyhovuje-li studie požadavkům interní validity, pak nemá smysl se takovou prací dále zabývat. Na pojem interní validity navazuje problematika validity externí, tj. zobecnitelnosti závěrů studie provedené na konkrétní skupině lidí na jiné skupiny či populace. Samozřejmě, že zobecňovat lze pouze výsledky, které vyhovují požadavkům interní validity.

V případě studií testujících kauzální hypotézy zahrnuje interní validita posouzení problematiky zatížení výsledků studie náhodnými chybami a ohodnocení vlivů různých typů systematických chyb (bias a confounding). Právě úvahy o tom, jak redukovat náhodné i systematické chyby v epidemiologickém výzkumu vedly ke vzniku jednotlivých typů epidemiologických studií.

Systematické chyby, bias

Selekční, výběrové bias

Hrozbou pro interní validitu epidemiologické studie je zkreslení výsledků v důsledku zavlečení systematické chyby, bias, do plánování nebo způsobu provádění studie. V epidemiologické literatuře je popsána řada typů nejrušnějších bias. Za tři základní se považuje výběrové bias, informační bias a vliv dalších faktorů, které mohou se studovanou asociací interferovat (confounding bias).

K výběrovému bias dochází, když jsou do studie systematicky zahrnuty specifické subjekty, pro které je vztah mezi expozicí a biologickou odezvou jiný, než pro subjekty skutečně pro danou studii vhodné. Výsledkem takového výběru je zkreslení síly a v závažných případech i směru výsledné asociace, protože ta je pak určována nejen biologickou povahou studovaných jevů, ale i faktory určujícími výběr participantů.

Typickým příkladem je autoselekční bias. K autoselekci participantů dochází nejnenápadněji v případě dlouhodobých studií, kdy v průběhu času epidemiolog ztrácí kontrolu nad subjekty s malou mírou motivace. Přestože na začátku studie byl vzorek studované populace skutečně reprezentativní, v důsledku ztráty výraznějšího počtu participantů, ať už z důvodu malé či negativní motivace, dochází k samovýběru subjektů, kteří pokračují ve studii, kteří mají motivaci spolupracovat a kdy je motivace velmi často spojena i s výskytem studovaného zdravotního jevu. Na konci sledování pak daný soubor již nereprezentuje tu populaci, která stála na začátku studie.

K stejnému efektu vede i proces opačný, kdy se k participaci ve studii lidé aktivně hlásí. Příčinou zkreslení výsledků je opět skutečnost, že u participantů usilujících o vstup do studie existuje určitá zkušenost se studovaným jevem a že tedy existuje asociace mezi motivací a studovaným jevem.

Jiným případem autoselekčního bias, které se uplatňuje ještě před tím, než započne identifikace vhodných subjektů pro danou studii, je tzv. fenomén zdravého dělníka. Jde o velmi jednoduchý jev, kdy se o určité profese s vysokými nároky na zdraví a fyzickou kondici ucházejí pouze zdravotně způsobilé osoby, v důsledku čehož je úmrtnost a celkový zdravotní stav pracovníků v těchto povoláních lepší, než v průměrné populaci. Přestože je to jev velmi jednoduchý, prakticky jeho efekt nelze kvantifikovat. Ve srovnání s jinými typy bias však lze alespoň odhadnout směr jeho působení. V případě, že tento typ bias nelze v některých studiích účinku pracovního prostředí na zdraví vyloučit, obvykle vede fenomén zdravého dělníka k podhodnocení studované asociace.

Informační bias

V okamžiku, kdy jsou participanté studie již vybraní, se musí začít se shromažďováním informací, které se budou posléze porovnávat. Shromažďování informací, neboli měření expozice, měření biologické odezvy i měření potenciálních interferujících faktorů (confounder) musí probíhat porovnatelným (stejným) způsobem pro všechny subjekty studie. Není-li tomu tak, otvírá se prostor pro informační bias, které se vyskytuje jako následek chyb měření jednotlivých proměnných (expozice nebo biologické odezvy), kdy velikost chyby měření je závislá na hodnotě jiné proměnné. V epidemiologické literatuře se tato problematika diskutuje obvykle pod hlavičkou diferenciální klasifikace expozice nebo diagnostického testu.

Riziko informačního bias hrozí všude tam, kde personál zodpovědný za měření expozice zná pracovní hypotézu i zdravotní stav participantů nebo obráceně. Představme si konkrétní situaci, kdy se hodnotí vliv kouření na vybrané plicní funkce. Zná-li diagnostikující osoba anamnézu participanta, má přirozenou tendenci věnovat více péče a času osobě, u které je pravděpodobnost patologické odchylky větší, tj. u kuřáka než u nekuřáka. Tím je diagnostika u kuřáků přesnější než u nekuřáků, jinými slovy chyba měření je závislá na hodnotě expozice. Zvýšení incidence měřeného jevu mezi kuřáky pak nemusí být výsledkem účinku kouření, ale je důsledkem toho, že díky menší pozornosti věnované nekuřákům bylo v této skupině diagnostikováno méně případů. Asociace by byla v tomto případě vysvětlitelná pouze rozdíly danými vyšším počtem falešně negativních vyšetření u nekuřáků.

Jak je vidět z uvedeného příkladu o kouření a plicních funkcích, kdy je reálný efekt expozice nadhodnocen, je užitečné, dříve než danou studii zavrhneme pro nedostatek interní validity, zvažovat i jakým směrem identifikovaná bias působí. V případě, že bias pracuje proti směru reálně existující asociace, např. fenomén zdravého dělníka, pak výslednou asociaci oslabuje (atenuuje) a jeho přítomnost nemusí nutně znamenat odmítnutí výsledků studie. Rozhodnutí ale ztěžuje skutečnost, že stupeň oslabení nelze kvantifikovat a že bias může nasimulovat i asociace které reálně neexistují.

Interference asociace

Vznik řady nemocí je podmíněn obvykle více okolnostmi. K jejich rozvoji dochází až v okamžiku, kdy se u jedince zkompletují určité faktory tak, že vytvoří dostatečnou příčinu. Teoreticky i prakticky se složení sad faktorů tvořících dostatečnou příčinu může lišit, ačkoliv spouštějí stejný patologický děj. Soustředíme-li se na studium kauzality, není možné ignorovat skutečnost, že pozorovaná asociace mezi expozicí a biologickou odezvou nemusí být podmíněna jen účinkem expozice, ale že její směr a síla je ovlivňována i dalšími faktory, které s expozicí interferují.

Ačkoliv se problém interference asociace³ objevuje i v experimentálním výzkumu, má daleko větší dopad na výzkum observační. V observační epidemiologii představuje kontrola interferujících faktorů a kvantifikace jejich účinku na studovanou asociaci jeden ze základních konceptů oboru.

Na nejjednodušší úrovni můžeme interferenci asociace chápat jako smíchání účinků dvou kauzálních faktorů, z nichž jeden je expozice a druhý je interferující faktor. Zdánlivý účinek expozice vyjádřený jako asociace mezi expozicí a zdravotním jevem je v tomto případě zkreslen účinkem interferujícího faktoru, který má také vztah k biologické odezvě a k výsledné pozorovatelné asociaci tak nutně přispívá. Odchylka od skutečné asociace přitom může být značná. Efekt expozice může být díky interferujícímu faktoru výrazně nadhodnocen nebo podhodnocen. Směr a velikost zkreslení záleží na síle a směru asociace interferujícího faktoru s biologickou odezvou a jeho distribuci v porovnávaných souborech.

Ze samotné povahy observačního epidemiologického výzkumu, kdy mezi sebou porovnáváme a priori neporovnatelné skupiny (porovnávané skupiny jsou složeny z různých subjektů s nevyhnutelně různou distribucí interferujících faktorů), vyplývá, že rozdíly v četnosti studovaných jevů, resp. statistické asociace mohou být dány, kromě jejich náhodné variability, právě vlivem nekontrolovaných interferujících faktorů, a to i když expozice sama nemá na výskyt studovaného jevu žádný vliv.

Identifikace a kontrola potenciálních interferujících faktorů při posuzování kvality epidemiologické studie má proto základní význam. Za interferující faktory lze považovat takové, které splňují tři následující kritéria:

- Interferující faktor musí být determinantou nebo rizikovým faktorem studované nemoci (biologické odezvy, zdravotního jevu).
- Interferující faktor musí mít vztah k expozici (existuje statistická asociace mezi expozicí a interferujícím faktorem)
- Interferující faktor nesmí být článkem kauzálního řetězce od expozice k následku.

Hodnotitel zdravotního rizika tedy musí pečlivě sledovat, jestli byly brány v úvahu všechny známé potenciálně interferující faktory a jakým způsobem byl jejich vliv na výsledek studie kontrolován. Redukce či eliminace interference asociace se dosahuje buď pomocí vhodného designu studie nebo je vliv interferujících faktorů kontrolován pomocí statistických technik.

Nejlepší metodou, jak redukovat interferenci asociace, je randomizace, tj. náhodné rozdělení participantů na skupinu exponovanou a neexponovanou. V případě dostatečně velkých souborů randomizace zajistí stejnou distribuci interferujících faktorů ve všech porovnávaných skupinách. To vyžaduje ovšem možnost plné kontroly nad expozicí, která je dostupná jen v experimentálním epidemiologickém výzkumu.

³ *Interference asociace (anglicky confounding, termín odvozený z latinského confundere – smíchat).*

1. *Situace, kdy jsou účinky dvou procesů neoddelitelné. Odchylka zdánlivého účinku expozice na riziko způsobená asociací s dalšími faktory, které ovlivňují výsledek.*
2. *Vztah mezi účinky dvou nebo více kauzálních faktorů pozorovaný na takovém souboru dat, že není možné logicky oddělit příspěvek jednotlivých faktorů k danému účinku.*
3. *Situace, kdy měření účinku expozice na riziko je zkresleno v důsledku asociace expozice s dalšími faktory, ovlivňujícími studovaný výsledek.*

(Last)

V observační studiích, kdy epidemiolog hraje roli pouze pasivního pozorovatele bez možnosti ovlivnit expozici jednotlivých subjektů studie, se interference asociace kontroluje pomocí restrikce a párování. Restrikce je velmi jednoduchá a efektivní metoda kontroly interference asociace založená na vhodném výběru porovnávaných souborů. Je-li znám předem omezený počet interferujících faktorů, může být výběr participantů studie omezen jen na ty osoby, které nejsou nositeli potenciálně interferujících faktorů. Např. existuje-li podezření, že kouření interferuje s asociací mezi konzumací alkoholu a karcinomem dutiny ústní, pak restrikce vede k tomu, že porovnávané skupiny se skládají jen z nekuřáků a interference asociace kouřením je tak odstraněna.

Druhou možností, jak v observačních studiích redukovat vliv interferujících faktorů prostřednictvím designu, je individuální párování. Jde o výběrovou metodu, kdy jsou participantů vybírání tak, aby byla ve všech porovnávaných skupinách zajištěna stejná distribuce interferujících faktorů. Např. ve studii případů a kontrol je výskyt nemoci ovlivňován věkem, pohlavím a socioekonomickým postavením. Jako kontroly k jednotlivým případům by se proto vybíraly osoby stejného věku, pohlaví a socioekonomické úrovně. Tím se docílí, že distribuce těchto tří charakteristik je mezi kontrolami a případy stejná. Zdánlivě jednoduché a intuitivní řešení s sebou nese dvě nástrahy. Jednak se tímto způsobem vliv rušivých faktorů neodstraní, navíc data získaná na základě individuálního párování vyžadují aplikaci specifických statistických technik. Za druhé, příliš těsné párování (párování v příliš mnoha faktorech) vede k podobnosti porovnávaných souborů nejen co se týče interferujících faktorů, ale i expozice, a tím do studie zanáší další specifické bias. Z těchto důvodů ztratilo individuální párování na popularitě a přednost se dává frekvenčnímu párování.

Ve velkých observačních studiích se upřednostňuje kontrola interferujících faktorů pomocí statistických technik. Nejjednodušší je stratifikovaná analýza založená na měření síly asociace v jednotlivých, dobře definovaných, homogenních stratech, určených hodnotou interferující proměnné. Je-li pohlaví interferujícím faktorem, pak se síla asociace mezi expozicí a biologickou odezvou vypočte nejprve pro každé pohlaví (pro stratum mužů a stratum žen) zvlášť a poté se sumarizuje, obvykle metodou vážených průměrů, v celkovou asociaci. Tato jednoduchá statistická technika umožňuje i identifikaci potenciálních statistických interakcí mezi expozicí a interferujícími faktory. Ta se projeví výraznou odchylkou síly asociace ve stratech se specifickou úrovní kontrolovaných faktorů.

Pro kontrolu interferujících faktorů je dnes daleko nejoblíbenější a v epidemiologické literatuře extenzivně využívané statistické modelování. K tomu se využívá celé řady statistických procedur, např. multivariátní regrese, logistická regrese, Coxova regrese a některé další. Každá z těchto statistických procedur má své výhody, zvláštnosti a také omezení. Vysvětlení jejich principů a způsobu interpretace však jde zcela nad rámec tohoto textu. Kritický čtenář epidemiologické studie by se měl v této souvislosti soustředit nejen na proměnné zařazené do jednotlivých modelů, ale i na ostatní proměnné (kovariáty), které se v modelu neuplatnily. Především by se měl zajímat, proč nejsou v modelech zařazeny obligatorní interferující faktory. Pro hodnocení jejich vlivu na studovanou asociaci není tolik podstatná skutečnost, jestli kovariáty popisující potenciální interferující faktory pomáhají statisticky signifikantním způsobem vysvětlit variabilitu závislé proměnné, ale jestli biologicky významným způsobem ovlivňují velikost regresních koeficientů proměnných popisujících expozici. Dalším důležitým detailem je tzv. diagnostika statistických modelů. Ta zahrnuje další statistické

techniky testující splnění základních matematických předpokladů pro použitelnost konkrétních statistických modelů. Zvláště u složitějších modelů se není možné rozhodovat o jejich kvalitě bez znalosti výsledků těchto testů.

Hodnocení vlivu interferujících faktorů na studovanou asociaci lze tedy provést ve dvou krocích. V první řadě je nutné, aby hodnotitel zdravotního rizika tyto faktory identifikoval. V druhém kroku musí zhodnotit, do jaké míry byly interferující faktory kontrolovány. Pokud existuje možnost, že studovaná asociace by mohla být jejich vlivem výrazně zkreslena, ať už v důsledku neuspokojivé kontroly nebo faktu, že některé relevantní faktory byly opomenuty, pak je interní validita studie velmi nízká a to bez ohledu na statistickou signifikanci výsledků studie. Zvlášť pečlivě je nutné hodnotit dopad interference asociace při kauzálním posuzování relativně slabých asociací, kdy je velmi obtížné vyloučit residuální interferenci asociace i ve formálně velmi dobře provedených epidemiologických studiích.

24.5.4 PŘESNOST STUDIE A VLIV NÁHODNÝCH CHYB

Cílem epidemiologické studie je co nejpřesnější odhad parametru, který je měřen. V případě studia kauzality je to obvykle ukazatel síly asociace. Posouzení, do jaké míry se to v konkrétní studii zdařilo, si vyžaduje ujasnění, co je předmětem dané studie, a jak je postavena nulová hypotéza. Pak by mělo následovat kritické hodnocení designu studie a kvality instrumentů použitých k měření expozice a biologické odezvy. Jsme-li schopni vyloučit vliv systematických chyb na výsledek studie, je důležité zhodnotit také vliv náhodných chyb, které jsou důsledkem přirozené variability studovaných jevů.

V epidemiologickém výzkumu se uplatňuje několik zdrojů náhodné variability. Za nejdůležitější se pokládá výběrová chyba, tj. náhodná chyba, která vzniká v důsledku selekce participantů do studie. Neméně významnou komponentou náhodné chyby je přesnost jakou jsme schopni změřit expozici i přesnost metody pro stanovení biologické odezvy. Často se zapomíná na to, že korekce výsledků studie vzhledem k rušivým faktorům (confounding) vyžaduje i přesné měření dalších proměnných (confounders).

Efekt náhodných chyb na studovanou asociaci je jednosměrný, a to v tom smyslu, že bez ohledu na zdroj nejistoty, náhodné chyby studovanou asociaci oslabují. Oslabení asociace v důsledku náhodných chyb může vést až k tomu, že výsledek nedosáhne statistické významnosti i přesto, že studovaný vztah mezi expozicí a následkem reálně existuje. Pro konzervativního hodnotitele zdravotních rizik má vliv náhodných chyb na výsledek studie důležitý praktický dopad v tom, že by neměl své odhady stavět na bodovém odhadu rizika, který je v reálné epidemiologické studii vždy podceňen. V případech, kdy nejsou intervaly spolehlivosti pro daný parametr příliš široké, je pro další úvahy a výpočty vhodnější volit horní, resp. dolní okraj 95% intervalu spolehlivosti a to podle povahy popisovaného jevu. Příliš široké intervaly spolehlivosti však indikují, že výsledky epidemiologické studie jsou zatíženy značnou mírou nejistot. Vliv náhodných chyb na výsledek epidemiologické studie má jeden zásadní filosofický dopad, tj. že negativní výsledek epidemiologické studie (negativní ve smyslu neschopnosti detekovat asociaci mezi expozicí a biologickou odezvou) není důkazem neexistence studovaného vztahu.

Určitým vodítkem pro posouzení dostatečné velikosti studovaného vzorku populace, a tím i pravděpodobnosti s jakou byla daná studie schopna detekovat asociaci mezi expozicí a biologickou odezvou, jsou vzorce na výpočet

velikosti studované populace, běžně dostupné v epidemiologické literatuře. Úvaha o velikosti studovaného vzorku populace, resp. statistickém výkonu studie, je obvykle součástí diskuse tam, kde se uvádějí nesignifikantní výsledky. Omezením těchto vzorců je jejich ryze technický charakter. Nejen prostá velikost porovnávaných souborů rozhoduje o schopnosti studie detekovat existující asociace. Efektivnost studie je ovlivňována řadou dalších faktorů, jako podíl subjektů skutečně exponovaných, expoziční kontrast, podíl subjektů, u kterých se rozvine onemocnění, distribuce subjektů vzhledem k hlavním rušivým faktorům a faktorům modifikujícím studovaný efekt expozice.

Hodnocení interní validity epidemiologické observační studie je tedy systematický proces, zahrnující v první řadě identifikaci potenciálních bias a zhodnocení vlivu interferujících faktorů na studovanou asociaci. Nejsou-li bias a interference asociace jako alternativní vysvětlení pro pozorované vztahy dostatečné, pak je třeba zhodnotit ještě vliv náhodných chyb. Jestliže výsledky nelze vysvětlit ani náhodnou variabilitou studovaných jevů, pak lze studii považovat za interně validní. Úvahy o kauzalitě studovaného jevu je pak třeba rozšířit o další rozměr, který, i když je předmětem stálé diskuse, nejlépe vyjádřil Bradford Hill ve svých „kritériích kauzality“.

24.5.5 HILLOVA KRITÉRIA KAUZALITY

Interní validita studie je nutnou podmínkou, aby mělo smysl se dále zabývat myšlenkou o kauzálním vztahu expozice a zdravotního jevu. Existence statistické asociace mezi dvěma jevy však ještě nutně neznamená, že jde o vztah příčinný. Bez zasazení výsledků epidemiologického výzkumu do širších souvislostí není otázka kauzality řešitelná.

Koncepce kauzality v epidemiologii je, podobně jako v dalších vědních disciplínách, předmětem mnoha sporů. Za jeden z nejzdařilejších pokusů o určitou systematizaci problematiky týkající se kauzality v epidemiologii se považuje devět Hillových kritérií: síla asociace, konzistence asociace, specifická účinku, časová posloupnost příčiny a následku, biologický gradient, biologická přijatelnost, koherence, experiment a analogie.

Síla asociace

V 60. letech se argumentovalo tak, že silná asociace mezi expozicí a biologickou odezvou indikuje kauzální vztah pravděpodobněji, než asociace slabá. Tento názor vycházel z představy, že kdyby byla silná asociace důsledkem jiného faktoru než faktoru považovaného za expoziční, byla by asociace mezi tímto faktorem a biologickou odezvou ještě silnější než pozorovaná asociace expozičního faktoru a biologickou odezvou. Vliv takového bias by asi nešel pozornosti. Naproti tomu slabé asociace mohou být vysvětleny existencí neidentifikovaných bias.

Argument je to do určité míry relevantní, ale fakt, že studovaná asociace je slabá, sám o sobě nevylučuje možnost, že jde o asociace kauzální. Dobře známým příkladem je asociace mezi kouřením a kardiovaskulárními onemocněními. Jedním vysvětlením, proč je tato asociace slabá je, že kardiovaskulární onemocnění jsou velmi běžná a v důsledku toho jsou poměrná čísla, vyjadřující sílu asociace, podstatně menší, než v případě nemocí, které jsou vzácnější. Přestože asociace mezi kouřením a kardiovaskulárními chorobami je slabá, nejsou pochybnosti o tom, že je kauzální.

Silné, nikoliv však kauzální asociace, mohou vzniknout jako jeden z důsledků fenoménu interference asociace (confounding). Jako příklad se uvádí asociace mezi pořadím porodu a Downovým syndromem, která je ve skutečnosti

podmíněna věkem matky v době porodu, nikoliv počtem porodů. V okamžiku, kdy je výsledek studie korigován vzhledem k rušivému faktoru (v tomto případě vzhledem k věku rodičky), původně popisovaná asociace vymizí.

Oba uvedené příklady ukazují, že detekce silné asociace není dostatečnou ani nutnou podmínkou pro existenci kauzálního vztahu, stejně tak jako slabá asociace není dostatečnou a nutnou podmínkou, která by existenci kauzálního vztahu vylučovala. Existence silné statistické asociace slouží pouze k zamítnutí hypotézy, že daná asociace je důsledkem nějakého nekontrolovaného slabého rušivého faktoru nebo jiného typu slabšího bias.

Konzistence asociace

Uvnitř jedné epidemiologické studie se konzistencí rozumí shoda epidemiologických nálezů v různých vzorcích studované populace nebo v různých populačních stratech. Konzistencí výsledků více studií se rozumí shoda výsledků v odlišných populacích nebo shoda výsledků pozorovaných v různých obdobích a za různých okolností a také shoda výsledků studií provedených různými metodami či různými subjekty.

Chybění konzistence však nevylučuje kauzalitu asociace, protože účinky expozice se mohou dostat jen za zvláštních okolností. Přesněji řečeno, účinky kauzálního agens se nemohou objevit dříve, než se uplatní všechny komplementární příčinné faktory, které spolu s daným agens vytvoří dostatečnou příčinu vedoucí k vzniku nemoci. Např. používání vaginálních tamponů může vyvolat syndrom toxického šoku, ale jen velmi vzácně, když nastanou často neznámé okolnosti nebo podmínky. Konzistence výsledků je zjevná až poté, co dostatečně porozumíme mechanismu účinku. Kromě toho, i když studujeme stejný jev, musíme očekávat různé výsledky jako důsledek použití odlišné metodologie a výběrové chyby.

Kritérium konzistence tedy pomáhá k odmítnutí hypotézy, že existence asociace je dána faktorem, který kolísá v rámci jednotlivých studií.

Specifita účinku

Kritérium specifity vycházelo z představy, že jedna konkrétní příčina vyvolává jeden konkrétní, specifický účinek. Praxe však ukázala, že ze všech tzv. kritérií kauzality, je specifita účinku expozice nejproblematictější a není pro ni ani žádné logické zdůvodnění. Vhodným příkladem je opět kouření, které má pro kuřáka řadu zdravotních následků. Existence jednoho účinku nijak nesnižuje možnost, že daná expozice má účinků více.

Specifita účinku tedy úvahám o kauzálních vztazích příliš nepřispívá. Za určitých okolností může být dokonce kritériem zavádějícím.

Časová posloupnost příčiny a následku

To, že příčina, tj. expozice agens, musí předcházet následek, tj. biologickou odezvu, je jediným kritériem, který má obecnou platnost. Není-li podmínka časové posloupnosti splněna, pak se nemůže v žádném případě jednat o vztah kauzální.

Biologický gradient resp. monotónnost vztahu dávky a účinku

Biologický gradient je termín používaný v epidemiologii neinfekčních onemocnění k popisu situace, kdy existuje jednosměrná křivka vztahu dávky a účinku. Např. větší počet vykouřených cigaret znamená větší expozici karcinogenům, ta vede k většímu poškození tkáně a v důsledku toho se zvyšuje pravděpodobnost vzniku rakoviny. Některá agens však

nevykazují monotónní trend a mají „prahový efekt“, kdy se účinek dostavuje skokem. Taková situace může nastat tehdy, když expozice agens je dostatečně velká, aby vždy vyvolala účinek. Vznik nemoci je pak závislý nikoliv na dávce, ale na kompletaci všech dílčích příčin nemoci. Příkladem tohoto mechanismu může být vztah dietylstylbesterolů a adenokarcinomu vagíny. Jiným příkladem nemonotónního vztahu dávky a účinku je například expozice některým stopovým prvkům nebo konzumace alkoholu. V posledně jmenovaném případě se uvádí, že abstinenti mají vyšší úmrtnost než lidé konzumující malá množství alkoholu. Se zvyšující se konzumací alkoholu pak úmrtnost mezi pijany opět postupně stoupá a křivka vztahu dávky a účinku dostává tvar písmene J.

Avšak asociace, které vykazují monotónní trend zvyšování incidence biologické odezvy se zvyšující se úrovní expozice, nemusí být nutně kauzální. Tam, kde jsou výsledky studie zkrácené působením nekontrolovaných interferujících faktorů, které jsou přítomny samy v kauzálním vztahu k biologické odezvě (confounding bias), může vykazovat monotónní vztah dávky a účinku i agens, které není příčinné. Například již zmíněný vztah pořadí porodu a výskytem Downova syndromu sice vykazuje biologický gradient, ten je však ve skutečnosti podmíněn výlučně věkem rodičky.

Z uvedených příkladů vyplývá, že existence biologického gradientu, resp. monotónního vztahu dávky a účinku není ani nutnou, ani dostatečnou podmínkou pro existenci kauzálního vztahu. Detekce nemonotónního vztahu mezi expozicí a následkem je užitečná v těch případech, kdy vede k zamítnutí specifických hypotéz o monotónním účinku studovaného agens.

Biologická přijatelnost

Biologická přijatelnost je kritérium, které vyžaduje, aby pozorovaná, domnělá či údajná asociace byla ve shodě s již dříve existujícími biologickými a lékařskými znalostmi. Biologická přijatelnost testované hypotézy je sice velmi důležitým problémem, ale často obtížně objektivizovatelným. Soudy o biologické přijatelnosti jsou často založeny nikoliv na pevných datech, ale na převládajícím přesvědčení. Neznamená to, že by se při posuzování kauzality neměl brát ohled i na biologickou přijatelnost testované hypotézy. Smyslem je pouze upozornit na relativitu toho, co se jeví či nejeví v danou chvíli jako biologicky přijatelné.

Koherence

Koherencí se míní míra, do jaké je uvažovaná kauzální hypotéza kompatibilní s existujícími teoriemi a znalostmi. Biologická koherence vyžaduje kompatibilitu s biologickými vědomostmi, které mohou být odvozeny jak na základě studií humánních, tak na základě studia jiných druhů. Koherence předpokládá, že interpretace kauzálního vztahu mezi příčinou a účinkem není v konfliktu s tím, co je známo o přirozeném průběhu nemoci a její biologii.

Z definice vyplývá, že rozdíl mezi biologickou přijatelností a koherencí je malý. Hill uváděl jako příklad koherence histopatologické nálezy na bronchiálním epitelu u kuřáků a rakovinou plic, což lze ale považovat i za příklad biologické přijatelnosti hypotézy o kauzálním vztahu kouření a rakoviny plic. V tomto případě ale zdůrazňoval, že na rozdíl od situace, kdy jsou výsledky studie v konfliktu s dostupnými informacemi, absence koherentních informací by neměla být interpretována v neprospěch posuzované asociace. Existence konfliktních informací by měla logicky vést k odmítnutí hypotézy. Odmítnutí hypotézy by však také mělo přihlížet k tomu, jestli konfliktní situace nevystala v důsledku chyby nebo neporozumění podstatě problému.

Experimentální důkaz

Dnes není zcela jasné, co Hill mínil experimentálním důkazem, a jestli měl na mysli experiment na člověku nebo na zvířeti. Experimentální důkaz z pokusu na člověku je k dispozici při řešení epidemiologických otázek velmi zřídka. Zvláště studujeme-li agens, u kterých se a priori předpokládá škodlivý účinek, naráží experimentování na člověku na etické problémy. Experimenty na zvířatech zase narážejí na problém mezidruhových rozdílů, rozdílů v dávkování a bráně vstupu. Zdá se tedy, že Hill měl spíše na mysli situace, kdy je odstraněna expozice lidské populace škodlivému agens, např. v rámci intervenčního nebo preventivního programu, než laboratorní experimenty.

Podle Rothmana není podobný experimentální důkaz kritériem, ale spíše testem kauzální hypotézy, který obvykle není k dispozici. Ačkoliv experiment může přinést daleko pevnější důkazy než jiné testy, nejsou experimenty na lidské populaci v řadě případů tak přesvědčivé, jak se všeobecně předpokládá. Pro výsledky experimentu existuje obvykle řada alternativních vysvětlení.

Když už ne jiný důvod, pak pouhý fakt, že experimenty na člověku obvykle nejsou k dispozici, činí toto kritérium v praxi málo užitečným.

Analogie

Kritérium analogie výsledků s jinými biologickými jevy je krajně subjektivní. Osoby nadané představivostí najdou analogie všude. V nejlepším případě analogie poskytuje informace užitečné k vypracování specifické hypotézy vysvětlující studovanou asociaci. Chybění analogie je projevem nedostatku fantazie nebo zkušeností a není argumentem k zamítnutí testované hypotézy.

Jak vyplývá již z původního Hillova článku, všechna uvedená kritéria jsou, až na jedinou výjimku, nejednoznačná. Výjimkou je pouze časová následnost dějů. Dodnes pokračuje filosofická diskuse nad aplikovatelností a použitelností těchto kritérií pro posuzování kauzality asociace. V praxi jsou tato kritéria užitečná alespoň v tom smyslu, že soustřeďují pozornost na některé základní otázky, které by při kritickém hodnocení epidemiologických prací neměly zůstat opomenuty.

Jestliže dostupné informace podporují kauzální hypotézu, pak je epidemiologická studie nejvhodnějším dokladem nebezpečnosti posuzovaného agens.

Zobecnitelnost výsledků epidemiologických studií

Téměř s jistotou lze očekávat, že všechny identifikované validní epidemiologické studie budou provedeny na jiných populacích, než je předmětem zájmu hodnotitele zdravotních rizik. S tím vyvstává otázka, jestli jsou výsledky takových studií přenositelné i na jiné populace.

V čistě statistickém smyslu jsou výsledky studie zobecnitelné pouze pro tzv. cílovou populaci, z které byly reprezentativním způsobem vybrány subjekty zahrnuté do studie. Přijetí tohoto mechanistického přístupu by však znamenalo, že pro každou populaci je třeba provést nezávislou studii, dokonce by bylo nutné opakovat stejné studie na nových generacích. Z hlediska hodnocení zdravotních rizik by to ve svém důsledku znamenalo i nepřenositelnost experimentálních dat z pokusů na zvířatech. V této souvislosti je třeba zdůraznit, že validita epidemiologické studie není podmíněna velikostí populace, kterou reprezentuje. Naopak, interní validita studie často vyžaduje přísnou restrikcii participantů studie na subjekty nesoucí velmi specifické znaky.

Proces zobecňování vědeckých poznatků není vázán ani na statistickou indukci, ani na reprezentativnost výběru. Pře-

sto by s ohledem na cíle hodnocení zdravotních rizik měly být brány v úvahu okolnosti jako testování kauzálních hypotéz na subjektech se specifickým genotypem apod.

V případě epidemiologických studií přímo hodnotících účinek a dopad intervence ve specifických populacích by se mělo přihlížet i k velikosti a zastoupení hlavních segmentů populace ve studii. Ani zde se však striktně nevyžaduje reprezentativnost ve statistickém slova smyslu.

24.5.6 META-ANALÝZA EPIDEMIOLOGICKÝCH STUDIÍ

Při identifikaci vhodných studií pro potřeby hodnocení zdravotních rizik může dojít k několika variantám. Neuvažujeme-li situaci, kdy agens nebylo sledováno v žádné studii, zůstávají varianty, že je k dispozici pouze jedna studie nebo několik málo konzistentních studií, které účinek expozice odhadují přibližně stejným způsobem. Reálnější je ale situace, kdy jednotlivé, dobře provedené studie poskytují nekonzistentní výsledky, ať už z hlediska síly a směru asociace, nebo z hlediska biologického účinku. V takovém případě je možné posoudit stupeň validity jednotlivých studií a pro potřeby hodnocení zdravotních rizik pracovat se studii, která poskytne z hlediska hodnocené situace nejkonzervativnější data. Jinými slovy hodnotitel zdravotních rizik může jako výchozí vybrat tu studii, která indikuje kritický efekt.

Proces výběru nejvhodnější studie však s sebou nese nebezpečí, že nepostihneme všechny důležité okolnosti a informace, které nejsou z jednotlivých studií na první pohled patrné. Za určitých okolností je tedy vhodné zvažovat i provedení meta-analýzy⁴ dostupných dat. Meta-analýza je statistická metoda, kterou je možné, na základě syntézy dat pocházejících z různých nezávislých studií, odhadnout celkový průměrný efekt expozice i příčiny rozdílů ve výsledcích jednotlivých studií. Interpretace výsledků meta-analytických studií však musí brát v úvahu, že ryze syntetická meta-analýza může vyvolat falešný dojem konzistence. Pokud jde o posouzení kauzality vztahů, nemůže žádná meta-analýza překonat inherentní omezení observačního výzkumu. Nikdy nelze vyloučit možnost, že jsou všechny analyzované studie zatíženy stejnou neidentifikovanou systematickou chybou.

Koncepčně nejjednodušší, v praxi však téměř neuskutečnitelná, by byla statistická reanalýza původních dat, která předpokládá transformaci jednotlivých studií do jednotného formátu (nejen z technického, ale hlavně z hlediska kódování jednotlivých proměnných), spojení dat do jednoho souboru a jejich nové statistické zpracování. Protože však většina vědeckých prací uvádí data v redukované podobě formou různých statistik, jsou k meta-analýzám obvykle používány daleko hrubší techniky.

⁴ Meta-analýza je proces, kdy se s použitím statistických metod kombinují výsledky různých studií. V biomedicínských vědách to je systematické, organizované a strukturalizované hodnocení problémů za použití informací (obvykle v podobě statistických tabulek nebo jiných dat) pocházejících z většího počtu nezávislých studií daného problému. Častou aplikací je spojování výsledků více randomizovaných kontrolovaných pokusů, z nichž žádný není sám o sobě schopný demonstrovat statisticky signifikantní rozdíly, ale v agregované podobě ano. Meta-analýza má kvalitativní komponentu, tj. aplikaci předem stanovených kritérií kvality (úplnost dat, vyloučení vlivu bias) a kvantitativní komponentu, tj. integraci numerických informací, statistickou analýzu souboru analyzovaných výsledků, v některých případech původních dat pocházejících z jednotlivých, obvykle dříve publikovaných, studií. Smyslem je integrovat nálezy, agregovat data a identifikovat obecný trend výsledků. Základním předpokladem je, že jednotlivé studie musí splňovat odborná kritéria a že interpretace výsledků meta-analýzy musí brát v úvahu rozličná bias, např. publikační bias.

Meta-analýza pro potřeby hodnocení zdravotních rizik bude s největší pravděpodobností zaměřena na expozici. Proto, ještě před zadáním literární rešerše, je na místě přesná definice expozice a vzhledem k předpokládaným účinkům i definice interferujících faktorů a modifikujících faktorů. Teprve pak je třeba identifikovat všechny dostupné epidemiologické studie. Omezení rešerše pouze na elektronické zdroje však může vést k publikačnímu bias⁵, a je proto nutné systematicky hledat vhodné práce i v tzv. šedé zóně. Každou nalezenou práci je třeba posoudit z hlediska její validity. Ve vybraných studiích je třeba kvantifikovat účinky expozice vzhledem k specifické biologické odezvě. Tento krok nemusí být jednoduchý tam, kde nelze předpokládat, že účinek je v kvantitativním smyslu homogenní v různých populacích sledovaných různě dlouho dobu. Následuje extrakce ukazatelů rizika. Nejjednodušší je tam, kde autoři uvádějí kromě bodového odhadu i směrodatnou chybu. Směrodatnou chybu však lze jednoduše vypočítat i na základě intervalů spolehlivosti nebo hladiny statistické významnosti. Součástí meta-analýzy by v této části měla být i kvantifikace vlivu potenciálních interferujících faktorů, a to obvykle na základě porovnání výsledků posuzované studie s externím zdrojem dat (jiné studie, v kterých byla interference asociace dostatečně kontrolována) a následná korekce ukazatelů asociace. Sumarizace výsledků je obvykle založena na metodě vážených průměrů, ale existuje i řada dalších vhodných statistických metod.

Interpretace výsledků meta-analýzy by měla brát v úvahu některá omezení tohoto analytického přístupu. Odhady rizika jsou v tomto případě založeny na velkém počtu subjektů, což vede často ke konstrukci velmi těsných intervalů spolehlivosti. To ale neznamená, že statisticky přesný odhad velikosti účinku expozice vylučuje možnost, že výsledek není zatížen neidentifikovaným bias společným všem studiím zahrnutých do meta-analýzy. Protože ze statistického hlediska není v meta-analýze jednotkou šetření individuum, nýbrž studie uvádějící agregované výsledky, vzniká potenciál pro uplatnění tzv. agregacího resp. ekologického bias⁶. Již zmíněné publikační bias je v případě meta-analýzy ekvivalentem selekčního bias. To vzniká v důsledku současné vydavatelské praxe, která dává přednost publikacím uvádějícím statisticky signifikantní výsledky před pracemi, které k signifikantním výsledkům nedošly. Tím může být skutečný účinek expozice nadhodnocen. Další bias se může uplatnit

v důsledku vyřazení některých studií z meta-analýzy. Proto by rozhodnutí o vyloučení studie z meta-analýzy nemělo být ovlivněno výsledkem této studie. Uvedení seznamu vyloučených prací včetně důvodů k jejich vyřazení by mělo být součástí každé meta-analýzy.

Přes všechna omezení, která tento způsob kombinování výsledků různých studií s sebou nese, výsledky meta-analýzy mohou obecně přispět k hodnocení nebezpečnosti agens a k statistické přesnosti odhadu vztahu dávky a účinku, k hodnocení málo častých expozic a interakcí nebo k hodnocení asociace expozice s málo se vyskytujícími zdravotními jevy. Cenná jsou i zjištění příčin heterogenity výsledků v různých populacích.

Značné úsilí bylo v posledním desetiletí věnováno meta-analýzám hodnotícím účinky relativně slabých faktorů, které však, vzhledem ke své všudypřítomnosti, mohou mít dalekosáhlé populační důsledky. Např. tak byly studovány účinky pasivního kouření, elektromagnetických polí nebo radonu v interiérech budov.

24.5.7 TYPY EPIDEMIOLOGICKÝCH STUDIÍ

Nejlepším nástrojem vědeckého pokroku je experiment, jehož cílem je shromáždit pozorování provedená za kontrolovaných podmínek. Ideální experiment by vypadal tak, že by probíhal za okolností, kdy by se měnil pouze faktor, který je předmětem studia. V realistických podmínkách se experimentátor snaží alespoň o vytvoření situace, kdy je kolísání interferujících faktorů, ve srovnání s amplitudou změn studovaného faktoru, minimální. Provádění experimentů v epidemiologických podmínkách je pak ještě složitější, neboť kromě ryze biologické variability studovaných jevů vstupuje do hry obtížně kontrolovatelný lidský faktor. Kdykoliv je to ale možné, řídí se i epidemiologický výzkum stejnými pravidly jako experimentální.

Nutnost kontrolovat vnější interferující faktory ovlivňující výsledky studovaných vztahů mezi expozicemi a zdravotními jevy vedla k ustálení základních typů experimentálních a observačních studií. Zjevná je souvislost mezi experimentem a epidemiologickými experimentálními studii, kam patří klinický pokus, polní pokus a intervence na populační úrovni. I v observačních, neexperimentálních studiích, kam se řadí kohortové studie, studie případů a kontrol, studie proporcionality mortality, průřezové studie a ekologické studie jsou však zjevné paralely s experimentem.

Z hlediska hodnocení zdravotních rizik budou mít experimentální studie většinou omezený význam. Především klinický pokus, jakkoliv nejrozšířenější typ experimentální epidemiologické studie, naráží na etická omezení. S agens a priori podezřívány z nepříznivých účinků nelze experimentovat na člověku. K diskusi o kauzalitě však mohou teoreticky přispět výsledky polních pokusů nebo intervence v populaci, zvláště tam, kde by se sledovalo odstranění rizikového faktoru v populaci. Vzhledem k nákladům spojeným s jejich realizací nelze očekávat, že budou hodnotiteli zdravotních rizik k dispozici.

Zdaleka nejrozsaáhlejším zdrojem informací o zdravotních účincích posuzovaných agens jsou, z etických i finančních důvodů, observační epidemiologické studie. Porozumění jejich principům, silným a slabým stránkám je proto pro hodnotitele zdravotních rizik zásadní. Design observační studie totiž rozhodující měrou ovlivňuje interní validitu celé studie a přispívá rozhodující měrou k efektivitě observačního výzkumu.

Zásadní rozdíl mezi experimentem a observačními studii spočívá v tom, že experimentátor má expozici pod svojí kontrolou, tj. rozhoduje o tom, který subjekt bude či nebude

⁵ *Publikační bias. Tendence vydavatelů (a autorů) publikovat články obsahující pozitivní výsledky, zvláště pak „nová“ zjištění, zejména ve srovnání s pracemi, kde nebyly pozorovány statisticky signifikantní nálezy. Následkem publikačního bias může dojít k deformaci všeobecného přesvědčení o charakteru asociací a efektivnosti léčebných postupů. Tato tendence může být významným zdrojem bias při provádění meta-analýz.*

⁶ *Ekologické, agregacího bias, ekologická chyba:*

1. *Bias, systematická chyba, ke které může dojít v důsledku toho, že asociace pozorovaná mezi agregovanými proměnnými (tj. proměnnými, které kvantifikují jev jednou hodnotou pro celou danou populaci), nemusí ještě nutně reprezentovat asociaci existující na individuální úrovni.*
2. *Chyba v úsudku způsobená selháním rozlišit jednotlivé organizační úrovně. Korelace mezi proměnnými založenými na skupinových (ekologických) charakteristikách není nutně reprodukovatelná mezi proměnnými založenými na individuálních charakteristikách. Asociace pozorovaná na jedné úrovni může vymizet na jiném stupni úrovně, dokonce se může obrátit i její směr. Např. na ekologické úrovni byla nalezena asociace mezi kvalitou pitné vody a mortalitou na kardiovaskulární onemocnění. Bylo by chybou usuzovat pouze na základě tohoto pozorování, že expozice vodě o určité tvrdosti ovlivňuje pravděpodobnost výskytu kardiovaskulárního onemocnění nebo úmrtí na kardiovaskulární onemocnění u jednotlivce.*

exponován. Validitu výsledku experimentu zvyšuje randomizace dostatečného počtu subjektů do jednotlivých skupin, čímž se dosáhne přibližně stejná distribuce interferujících faktorů ve všech porovnávaných skupinách. Přesahují-li rozdíly mezi porovnávanými skupinami rozměr náhodné variability studovaných jevů (náhodné kolísání studovaných jevů není přijatelným alternativním vysvětlením pro rozdíly mezi skupinami), zbývá jako vysvětlení vliv studovaného faktoru na frekvenci studovaného jevu. V observační studii hraje epidemiolog roli pasivního pozorovatele pokusu, který na sobě provádějí lidé více či méně dobrovolně sami. O expozici rozhodují samy subjekty studie. Jestliže je distribuce interferujících faktorů mezi exponovanými a neexponovanými subjekty z jakýchkoliv důvodů jiná, pak pravděpodobnost vzniku nemoci není dána pouze expozicí a přímé porovnání exponovaných a neexponovaných subjektů není možné. Jestliže kontrola expozice (randomizace) je v observační studii nemožná, musí být validita studie opřena o vhodný výběr porovnávaných subjektů.

Kohortová studie

Přímou analogií experimentu je v observačním výzkumu kohortová studie. V klasické kohortové studii epidemiolog definuje dvě nebo více skupin zdravých osob, které se liší stupněm expozice studovanému faktoru. Jednotlivé skupiny tvoří studované kohorty. Studie jsou obvykle založeny na porovnání výskytu zdravotního jevu v alespoň jedné neexponované kohortě a alespoň jedné exponované kohortě. Některé kohortové studie jsou koncipovány jako jedna kohorta, kdy se jednotlivé subjekty rozdělí do exponovaných a neexponovaných skupin až v průběhu studie.

Výskyt sledovaného zdravotního jevu se obvykle vyjadřuje jako incidence nebo kumulativní incidence. Porovnáním těchto ukazatelů mezi exponovanou a neexponovanou kohortou můžeme teoreticky vyčíslit průměrné relativní riziko (risk ratio) nebo odhad tohoto rizika (rate ratio), eventuálně lze vypočítat dobu přežití bez diagnózy. V reálném světě, kdy kromě studovaného faktoru ovlivňuje zdraví a úmrtnost participantů ve studii řada kompetitivních rizik, není obvykle možné sledovat všechny po celou plánovanou dobu. Především v dlouhodobých studiích dochází k ztrátám, tzv. censorování participantů, v jehož důsledku není možné nakonec vyčíslit kumulativní incidenci a stanovit přímo průměrné riziko. Proto se relativní riziko v tomto případě odhaduje jako poměr incidencí, které se stanovují na základě počtu případů v kohortě a osobočas, kterým k pozorování přispěl každý jeden participant. Relativní riziko (risk ratio) lze, na základě kohortové studie, odhadnout pomocí analýzy přežití.

Na rozdíl od rizika, resp. kumulativní incidence, která se vypočítá jako počet případů dělený počtem osob v riziku nemoci, je rate ratio založeno na poměru incidencí, kde je v čitateli stejně jako v případě kumulativní incidence počet případů, ale ve jmenovateli zlomku je osobočas. Použití osobočasu ve jmenovateli incidence umožňuje určitou flexibilitu při analýze kohortových dat spočívající v tom, že za určitých předpokladů lze porovnávané skupiny definovat na základě osobočasu, kterým jedno individuum může přispívat do více než jedné exponované skupiny. Např. osoba zaměstnaná pět let na pracovišti s určitou úrovní expozice přejde na pracoviště s dvojnásobnou úrovní expozice a přispěje tak pěti osoboroky k celkové zkušenosti první skupiny a deseti osoboroky do skupiny s dvojnásobnou úrovní expozice. V takové studii jsou exponované skupiny definovány osobočasem příslušným pro každou úroveň expozice a kohorta se označuje jako dynamická kohorta. Proces přerozdělování osobočasu, kterým jednotlivec přispívá do více expozičních skupin, je obvykle složitější a zahrnuje i tzv. periodu zpož-

dění (lag period), kdy reálnému vzestupu rizika a přidělení osobočasu do jiné kategorie dochází až s časovým zpožděním od změny úrovně expozice.

Exponovaná skupina definovaná na začátku sledování, v které nedochází k změně expozice a individuum přispívá svojí zkušeností do jedné exklusivní skupiny, se označuje jako fixní kohorta. Jestliže ve fixní kohortě nedochází v průběhu sledování k žádným ztrátám participantů, pak se taková kohorta považuje za kohortu uzavřenou.

Na první pohled se zdá, že identifikace studovaných kohort je jednoduchá záležitost, založená na informaci o expozici participantů na začátku studie. Proces zařazování participantů do jednotlivých expozičních skupin je však často značně komplikovaný. Obvykle není jednoduché už samo měření expozice každého jednotlivce ve studii. Přesná klasifikace expozice pak vyžaduje v průběhu času přerozdělování osobočasu, kterým přispívá jednotlivec v různých obdobích různým expozičním úrovním. Ve svých důsledcích to znamená, že časový průběh expozice a její úroveň může být pro každého participanta naprosto jiná a že každý jeden participant tvoří svou specifickou kohortu.

Situaci dále komplikuje běžný, někdy ale problematický předpoklad, že pravděpodobnost následku je pro každého jednotlivce určována vhodnou sumární hodnotou charakterizující relevantním způsobem expoziční zkušenost participanta, např. maximální úrovní expozice, průměrnou úrovní expozice nebo kumulativní úrovní expozice. Často se při sumarizaci expozice do celkové úrovně zahrnuje pouze tzv. pozdější expozice (lagged exposure), ke které došlo až po uplynutí určité počáteční expoziční periodě. Z toho vyplývá, že nevhodná sumarizace expozice může být zdrojem systematické chyby zásadním způsobem ovlivňující interní validitu studie.

Nesprávná klasifikace a rozdělení osobočasu může být také zdrojem významných nepřesností. Především ve studiích zaměřených na účinky chronické expozice je třeba rozlišovat celkovou délku expozice a čas strávený populací reálně v riziku následku (time at risk). Např. ve studiích účinku pracovního prostředí na lidské zdraví se často zaměřuje celková doba zaměstnání s dobou strávenou v riziku následku. K účinku expozice však dochází reálně až po „naakumulování“ určité dávky, k jejíž dosažení je nutná určitá minimální doba, označovaná jako indukční perioda nebo indukční doba. Na druhé straně však exponovaný člověk nepřestává být v riziku tím, že zaměstnání ukončil. Do jmenovatele incidence proto patří pouze osobočas, kdy je participant skutečně v riziku, že u něj v důsledku dané expozice může dojít k sledovanému zdravotnímu jevu. V řadě případů však indukční doba není známá a je stanovována arbitrárním způsobem nebo lépe statistickými technikami vhodnými pro analýzu indukční doby. Odhad délky indukční periody by se samozřejmě měl řídit znalostmi studované problematiky, často je to ale pragmatická záležitost vedená snahou omezit diluční efekt chybného stanovení incidence. K tomu dochází následkem zahrnutí času, kdy jednotlivé subjekty nejsou v riziku, do jmenovatele zlomku určujícího incidenci mezi exponovanými. Tento osobočas by měl být zahrnut do zkušenosti kontrolní skupiny.

Z hlediska interní validity se kohortové studie považují za nejspolehlivější zdroj informací. To souvisí s podobností tohoto typu studie s experimentem a malou citlivostí na některé typy selektivního bias. Proto se kohortová studie považuje za nevhodnější nástroj k testování etiologických hypotéz. Velmi efektivní je zejména pro studium relativně častých zdravotních jevů s relativně krátkou dobou latence.

Jako nevýhody kohortové studie se uvádějí malá efektivita, jsou-li studované expozice vzácné a malý potenciál pro

generování nových etiologických hypotéz. Častým problémem u kohortových studií je potenciál pro observační bias a autoselekční bias v případě dlouhodobého sledování.

Pro hodnocení zdravotních rizik je důležitým aspektem to, že dovolují studovat celé spektrum následků expozice. Tím, že pracují s incidencí nebo kumulativní incidencí, dovolují přímý odhad relativního rizika spojeného s konkrétní úrovní a délkou expozice a i přímý výpočet ukazatelů dopadu dané expozice na populaci. Znalost skutečné incidence zdravotních jevů usnadňuje i projekci epidemiologických dat do budoucnosti nebo na jiné obdobné populace.

Studie případů a kontrol

Přestože princip studie případů a kontrol má také přímý vztah k vědeckému experimentu, není tato vazba tak zjevná, jako v případě kohortové studie. Ve studii případů a kontrol jsou v dané zdrojové populaci identifikovány všechny incidentní případy a je ověřena úroveň jejich expozice stejně jako v kohortové studii. Na rozdíl od kohortové studie však není možné přímo měřit incidenci, protože chybí informace o jmenovateli (osobočas), který je k výpočtu incidence nezbytný. Místo toho se vybírá reprezentativní vzorek zdrojové populace (kontroly). Na základě distribuce expozice mezi kontrolami lze odhadnout relativní (na rozdíl od kohortové studie, kde odhadujeme absolutní) velikost jmenovatelů (osobočas) pro výpočet relativní incidence v exponované a neexponované populaci. Je-li frekvence studovaného jevu ve zdrojové populaci malá, pak je podíl relativních incidencí v exponované a neexponované populaci, až na rozdíly dané výběrovou chybou, stejný jako kdybychom přímo porovnávali incidence absolutní (např. zjištěné v kohortové studii).

Zjednodušeně si celou situaci představíme na příkladu kohortové studie, kde I_{exp} reprezentuje incidenci mezi exponovanými a I_{neexp} představuje incidenci mezi neexponovanými, relevantní pro určité období sledování:

$$I_{exp} = \text{Případy}_{exp} / \text{Osobočas}_{exp}$$

$$I_{neexp} = \text{Případy}_{neexp} / \text{Osobočas}_{neexp}$$

Součet případů Případy_{exp} a případů Případy_{neexp} je roven počtu případů, které by byly identifikovány v studii případů a kontrol prováděné na stejné populaci. Absolutní velikost osobočasu (jmenovatele incidence), kterým přispívají exponovaní a neexponovaní však ve studii případů a kontrol neznáme. Jejich relativní velikost odhadujeme na základě reprezentativního vzorku kontrol. Jestliže je distribuce expozice mezi kontrolami skutečně stejná jako ve zdrojové populaci, pak můžeme místo osobočasu dosadit přímo počty exponovaných a neexponovaných kontrol. To je možné proto, že poměr počtu exponovaných kontrol vybraných ze zdrojové populace a osobočasu, kterým přispívají je stejný, jako podíl neexponovaných kontrol a jejich osobočasu.

$$\frac{\text{Počet kontrol}_{exp}}{\text{Osobočas}_{exp}} = \frac{\text{Počet kontrol}_{neexp}}{\text{Osobočas}_{neexp}}$$

Tento poměr se dá interpretovat jako počet kontrol připadající na jednotku osobočasu a jsou-li kontroly vybírány skutečně nezávisle na expozici, pak bude mezi exponovanými i neexponovanými vždy stejný (až na výběrovou chybu). Každá kontrola tak nese stejnou informaci o velikosti osobočasu a jejich součet je tak přímo úměrný velikosti osobočasu nutného k výpočtu incidence. Relativní incidenci mezi exponovanými a neexponovanými můžeme vypočítat tak, že osobočas substituujeme počty exponovaných a neexponovaných kontrol.

$$\text{Relativní } I_{exp} = \text{Případy}_{exp} / \text{Kontroly}_{exp}$$

$$\text{Relativní } I_{neexp} = \text{Případy}_{neexp} / \text{Kontroly}_{neexp}$$

Tyto relativní incidence nemají sami o sobě interpretovatelný význam, ale jejich vzájemný poměr je stejný, jako poměr skutečných incidencí a označuje se jako křížový poměr (Odds Ratio, OR).

$$OR = \text{Relativní } I_{exp} / \text{Relativní } I_{neexp}$$

$$OR = (\text{Případy}_{exp} / \text{Kontroly}_{exp}) / (\text{Případy}_{neexp} / \text{Kontroly}_{neexp})$$

Po úpravě dostaneme známý vzorec křížového poměru

$$OR = (\text{Případy}_{exp} \times \text{Kontroly}_{neexp}) / (\text{Případy}_{neexp} \times \text{Kontroly}_{exp})$$

V dřívější literatuře se křížový poměr (odds ratio) interpretoval jako poměr frekvencí expozice mezi případy ($\text{Případy}_{exp} / \text{Případy}_{neexp}$) a kontrolami ($\text{Kontroly}_{exp} / \text{Kontroly}_{neexp}$) a označoval se jako expoziční křížový poměr. Bez ohledu na způsob výkladu těchto pojmů výsledek je vždy stejný. Dnes se ale upřednostňuje výklad založený na relativních incidencích, protože přímo ukazuje vztah studie případů a kontrol ke kohortové studii, resp. k experimentu, a nevyžaduje předpoklad malé frekvence studovaného jevu.

Z předcházejícího výkladu vyplývá, že prvním krokem studie případů a kontrol je identifikace všech případů, které ve zdrojové populaci za sledované období vznikly. To předpokládá jednoznačnou definici zdrojové populace, na kterou by se měla vztahovat naprosto stejná kritéria jako na případy. Teoreticky však není nutné identifikovat naprosto všechny případy, např. v rámci administrativních celků. Je běžnou praxí používat případy identifikované např. jedním zdravotnickým zařízením. Odpovídající zdrojovou populací by pak byly všechny osoby, které by v případě stejného onemocnění, vyhledaly stejnou nemocnici. Problém je v tom, že taková definice nezahrnuje automaticky celé obyvatelstvo spadové oblasti zdravotnického zařízení. Pokud je např. ekonomicky lépe postavené obyvatelstvo preferovalo služby jiného specializovaného zařízení, pak by případy vzniklé v této subpopulaci unikaly z evidence, a protože se tato subpopulace nemůže stát identifikovaným případem, nemohou z ní být vybírány ani kontroly. V některých situacích může být velmi obtížné, ne-li nemožné, definovat zdrojovou populaci a prakticky nemožné vybrat kontroly tak, aby do studie nebylo zavlečeno selekční bias.

Hlavním úskalím studií případů a kontrol je tedy výběr kontrol, pro který platí několik obecných pravidel.

- Kontroly se vybírají ze stejné zdrojové populace, ve které byly identifikovány případy.
- Výběr kontrol nesmí být ovlivněn znalostí o expozici.
- Při nepárovém výběru by pravděpodobnost výběru subjektu do kontrolní skupiny měla být přímo úměrná osobočasu, kterým by subjekt přispíval do jmenovatele incidence, kdyby šlo o kohortovou studii.

Doba, po kterou je subjekt vhodný jako kontrola, by se měla rovnat době, po kterou je možné, aby se subjekt stal případem.

To, že ve studiích případů a kontrol nesledujeme celou exponovanou a celou kontrolní populaci, má své výhody a nevýhody. Ve srovnání s kohortovou studii je tento přístup daleko efektivnější, protože nemusíme sledovat celou exponovanou ani celou kontrolní populaci. V této souvislosti se obvykle uvádí, že studie případů a kontrol je nejefektivnější typ observační studie tam, kde se studují málo se vyskytující zdravotní jevy a zdravotní jevy s dlouhou dobou

latence. Také se obvykle zdůrazňuje možnost testování více kauzálních hypotéz v rámci jedné studie. Na druhé straně je však křížový poměr zatížen větší výběrovou chybou, která je důsledkem vzorkování kontrol. Určitého zlepšení přesnosti však lze dosáhnout větším počtem kontrol připadajících na jeden případ (za neefektivnější se obvykle považuje výběr čtyř kontrol na jeden případ).

Někteří autoři považují výsledky studií případů a kontrol za „méně“ validní než odpovídající kohortové studie. Argumentace se přitom opírá o již zmíněný potenciál pro selekční bias a problémy souvisejícími s retrospektivním hodnocením expozice. Často však je to spíše projev neporozumění principu studie případů a kontrol a v důsledku její nepodobnosti kohortové studii, resp. experimentu.

Z hlediska hodnotitele zdravotních rizik však tento typ studií má jedno významné omezení. Zatímco kohortové studie pracují se skutečnou incidencí a umožňují tak přímo vyčíslit absolutní i relativní míry rizika, studie případů a kontrol poskytují informaci jen o síle asociace mezi expozicí a účinkem. Bez dodatečných informací o incidenci jevu ve zdrojové populaci pak absolutní míry rizika, resp. počty případů, nelze vyčíslit.

Průřezové, prevalenční studie

Jako průřezové studie se označují takové epidemiologické observační studie, jejichž cíl se omezuje na popis stavu populace nebo jejího reprezentativního vzorku v určitém časovém okamžiku. Průřezové studie, vyjadřující nemocnost jako prevalenci, se nazývají prevalenčními studii. Při provádění těchto studií se obvykle sbírají informace o nemocnosti spolu s informacemi o expozici ve stejném časovém okamžiku a poté se porovnává prevalence určitých zdravotních jevů mezi jednotlivými podskupinami definovanými na základě jejich expozice.

Průřezové studie si obvykle nekladou za cíl etiologický výzkum. Často se využívají pro potřeby plánování zdravotní péče, kdy je podstatnější informace o počtu případů v daném okamžiku, než informace o jejich možných příčinách. Za určitých okolností je tento typ studie použitelný i pro studium kauzality, ale vždy je přitom nutné respektovat několik nepřijemností plynoucích z podstaty tohoto typu studie.

První problém souvisí s dobou trvání onemocnění (length-biased sampling). Protože pravděpodobnost záchytu choroby s dlouhou dobou trvání je v rámci průřezové studie daleko větší, než záchyt nemoci s krátkou dobou trvání, jsou prevalence chronických onemocnění obvykle nadhodnoceny ve srovnání s akutními onemocněními, které rychle odeznívají nebo smrtí. Navíc, je-li faktor považovaný za expozici ve skutečnosti pozitivně asociován s délkou přežití (není rizikovým faktorem nemoci, ale naopak prodlužuje dobu přežití), pak budeme pozorovat silnou pozitivní asociaci mezi faktorem a nemocí, ačkoliv se nejedná o kauzální vztah. Obráceně faktor negativně ovlivňující délku přežití bude vykazovat silnou negativní asociaci. Druhý problém je dán skutečností, že jsou-li expozice i diagnóza stanoveny v jednom okamžiku, pak nelze v některých případech s jistotou rozhodnout o časové soulednosti jevu považovaného za expozici a následek. I když tento detail pomíneme, stále zůstane otevřena otázka relevance současné expozice k etiologii nemoci. Úroveň i typ expozice v době identifikace případu může být radikálně jiná od situace v průběhu indukční periody a může být podstatně ovlivněna délkou a závažností nemoci. Proto se při orientaci na etiologii onemocnění dává přednost expozicím, které mají trvalý charakter, jako např. krevní skupiny, určitý genotyp nebo jiné neměnné charakteristiky.

Ačkoliv z hlediska studia kauzálních vztahů, resp. identifikace rizika není průřezová studie ideálním nástrojem, pro hodnocení zdravotních rizik může přinést velmi užitečné informace. Především průřezové studie využívající biomarkerů expozice mohou poskytnout jedinečné informace o distribuci expozice danému agens v populaci. Touto cestou je možná i identifikace rizikových faktorů expozice a rozdělení populace na různě ohrožené podskupiny. Identifikaci skutečně ohrožených jedinců a populací v budoucnosti významně zpřesní používání biomarkerů vnímavosti.

Studie proporcionality úmrtnosti

Studie proporcionality úmrtnosti se zabývají strukturou úmrtnosti. Jsou založeny na úvaze, že expozice, která je příčinou specifického fatálního onemocnění (nebo je preventivním faktorem), by měla vést v exponované skupině k většímu (v případě preventivních účinků menšímu) podílu tohoto onemocnění na celkové úmrtnosti, než je podíl této příčiny na úmrtnosti v neexponované populaci. Vliv expozice na strukturu úmrtnosti se vyjadřuje jako index proporcionality úmrtnosti (PMR, proportionality mortality ratio).

Úvaha, na které byl tento typ studie založen, však byla podrobena závažné kritice. Především se zdůrazňuje to, že index proporcionality úmrtnosti nerozlišuje, jestli expozice působí jako faktor zvyšující úmrtnost u exponovaných nebo jako faktor který má preventivní účinky na neexponovanou populaci. Myšlenka, na které jsou studie případů a kontrol postaveny, implicitně předpokládá, že až na exponovanou kategorii není celková struktura úmrtnosti závislá na expozici. Druhý problém souvisí s tím, že změna struktury mortality neinformuje o mechanismu účinku. Efekt expozice může být kauzální, ale může být zprostředkován i jinak, např. studovaný faktor ovlivňuje průběh nemoci vyvolaný jinými příčinami nebo je dán různou kombinací podobných účinků.

Zvýšení validity tohoto typu studie může být dosaženo tím, že se data o struktuře úmrtnosti analyzují způsobem typickým pro studie případů a kontrol. Za případy jsou pak považována všechna úmrtí na danou diagnózu (exponovaní i neexponovaní). Kontroly se vybírají mezi ostatními zemřelými. Výhodou je, že se do studie nemusí tímto způsobem zahrnout celá zdrojová populace zemřelých a lze vyloučit ty subjekty, kde je vztah mezi expozicí a úmrtností znám nebo se očekává. Navíc lze výsledek studie vyjádřit pomocí obvyklého křížového podílu.

Ekologické studie

Od předcházejících typů studií se ekologické studie liší tím, že jednotkou šetření není individuum, ale dobře definovaná skupina osob. Analyzovanými skupinami mohou být obyvatelé různých administrativních celků, např. obyvatelé různých obcí, krajů, států apod. Podmínkou je, aby byly k dispozici informace o incidenci nebo prevalenci studovaného zdravotního jevu a sumární index, který by charakterizoval expozici v každé analyzované skupině. Například je možné porovnávat incidenci cirhózy jater mezi jednotlivými zeměmi na základě průměrné spotřeby alkoholu na hlavu.

Porovnávání průměrných frekvencí studovaného zdravotního jevu v závislosti na průměrných hodnotách expozice ve skupinách však nemusí být odrazem asociace existující na individuální úrovni. Tento jev je znám jako ekologické nebo agregační bias. Validita ekologických studií je obvykle zatěžována také nediferenčními chybami v klasifikaci expozice, kdy se spotřeba alkoholu odhaduje nepřímo, pomocí náhradních ukazatelů, jako je například zdanění alkoholických nápojů. Některé autoři zdůrazňují i problémy s kontrolou interferujících faktorů při analýze agregovaných dat.

Přes zjevné nedostatky však má tento typ studií v epidemiologii nezastupitelné místo. I když se obecně nepovažují za nástroj vhodný k testování kauzálních hypotéz, cení se jako zdroj pracovních hypotéz, které jsou posléze testovány jinými způsoby. V poslední době doznávají tyto studie renesanci především v environmentální epidemiologii, kdy se často používá tzv. semiekologický design spočívající v tom, že expoziční data jsou obvykle průměrná čísla charakterizující např. dlouhodobou průměrnou úroveň znečištění ovzduší v určité oblasti (agregované číslo), zatímco údaje o zdravotním stavu a interferujících a modifikujících faktorech jsou sbírány na individuální úrovni.

Při podrobnějším rozboru je zřejmé, že svou povahou jsou ekologické studie ze všech uvedených typů epidemiologických studií nejbližší současné filozofii hodnocení zdravotních rizik. Jestliže faktor studovaný pomocí ekologické studie je skutečně možné považovat za kauzální, pak jsou výsledky takové studie velmi snadno použitelné pro hodnocení vztahu dávky a účinku i pro charakterizaci rizika pomocí incidence nebo prevalence. Výsledky ekologických studií je možné daleko snadněji použít i pro projekci epidemiologických dat směrem do budoucna, než je tomu v případech průměrného relativního rizika z krátkodobých kohortových studií.

24.5.8 HODNOCENÍ POTENCIÁLNÍHO DOPADU – CHARAKTERIZACE RIZIKA

Epidemiologie se stala pro veřejné zdravotnictví jednou z nejdůležitějších disciplín ze dvou důvodů. První důvod je celkem obsáhle probrán v předcházejícím textu a souvisí s tím, že epidemiologický observační výzkum je schopen identifikovat determinanty určující lidské zdraví či nemoc, (slovy hodnotitele zdravotních rizik: epidemiologické studie jsou nástrojem identifikace nebezpečnosti posuzovaných agens). Druhý důvod, proč epidemiologie stojí v popředí zájmu veřejného zdravotnictví, je schopnost odhadnout dopad působení daného agens na studovanou populaci. Každé racionální preventivní opatření musí zvažovat nejen, je-li dané agens, resp. expozice, proti které bude opatření zaměřeno, příčinou určitého jevu, ale i jaký bude očekávaný dopad opatření na populační úrovni. Celospolečenský dopad expozice určuje nejen síla asociace, ale i prevalence expozice a velikost exponované populace.

Pro hodnocení očekávaného dopadu změny distribuce expozice v populaci se v epidemiologii používají tzv. ukazatele potenciálního dopadu. Původně se používaly k hodnocení efektivity preventivních opatření, koncepčně však nic nebrání jejich aplikaci i v oblasti hodnocení zdravotních rizik. I když jde o velmi jednoduché výpočty, pro hodnotitele zdravotních rizik vyvstává závažný problém přenositelnosti výsledků epidemiologických studií na jiné populace, který jde ale podstatně dál, než je zobecnění závěru o kauzalitě. Pokud by se hodnotitel zdravotních rizik rozhodl překonat některý z problémů provedením extrapolace, pak svůj odhad zatíží značnými nejistotami, vedoucími k extrémně konzervativnímu hodnocení. V této souvislosti si je třeba uvědomit, že epidemiologické studie sledují v souvislosti s vývojem zdravotního stavu určité segmenty populace, které nerepresentují celou obecnou populaci. Např. kohorta zaměstnanců v těžkém průmyslu nebude v mnoha bodech reprezentovat populaci obecnou (děti, ženy, nemocné nebo stárnoucí populace), přestože vzhledem ke kontrastu expozice je to skupina velmi vhodná k identifikaci nebezpečnosti noxy přítomné v pracovním prostředí. S největší pravděpodobností taková studie podhodnocuje riziko pro ostatní populaci. Dále je třeba zvažovat délku a úroveň expozice. Jen minimum studií

uvažuje celoživotní expozici danému agens. Výsledkem epidemiologické studie je obvykle průměrné riziko onemocnění vztažené k určité délce sledování studované populace, kdy vlastní období expozice může být i podstatně kratší než doba sledování.

Jakmile existuje konsensus o příčině nemoci, měl by následovat pokus o vyčíslení podílu nových případů, které se vyskytnou nebo vyskytnou v populaci v důsledku expozice.

Nejjednodušším ukazatelem, který však dobře ukazuje společenskou závažnost expozice, je rozdíl rizik neboli atributivní riziko, který se vyčíslí jednoduše jako rozdíl mezi incidencemi jevu v exponované a neexponované populaci.

$$AR = (I_{exp} - I_{neexp})$$

I_{exp} incidence mezi exponovanými

I_{neexp} ... incidence mezi neexponovanými

Na rozdíl od ukazatelů síly asociace, je rozdíl rizik, kromě síly asociace, určován incidencí zdravotního jevu v neexponované populaci. Rozdíl rizik určuje o kolik by poklesla nebo stoupla incidence zdravotního jevu v souvislosti s expozicí nebo eliminací expozice v dané populaci. Vztáhne-li se k velikosti exponované populace a času (velikost populace x atributivní riziko x čas), pak určuje počet případů, které by mohly být vyvolány expozicí. Protože incidence stejných zdravotních jevů se v různých populacích liší, je tento ukazatel pro hodnocení jiných populací než těch, na kterých byl odvozen, málo užitečný.

Užitečnějšími ukazateli jsou relativní ukazatele dopadu, jako je atributivní frakce mezi exponovanými subjekty, někdy označovaná jako etiologická frakce. Atributivní frakce mezi exponovanými subjekty představuje podíl všech nových případů, které jsou důsledkem expozice konkrétní populace danému faktoru trvající po určité období. Vypočte se jako:

$$AF_{exp} = (I_{exp} - I_{neexp}) / I_{exp}$$

I_{exp} incidence mezi exponovanými

I_{neexp} ... incidence mezi neexponovanými

Výpočet atributivní frakce mezi exponovanými podle tohoto vzorce vyžaduje znalost incidence v neexponované populaci. Proto byly odvozeny další vzorce, které umožňují vyčísřit AF_{exp} i bez této informace:

$$AF_{exp} = (RR - 1) / RR$$

RR relativní riziko

Tento vzorec je výhodný zejména proto, že atributivní frakce pro exponované subjekty je pouze funkcí relativního rizika.

Odhaduje-li se dopad expozice na populaci, která se skládá z exponovaných i neexponovaných subjektů, je vhodným ukazatelem dopadu populační atributivní frakce:

$$AF_{pop} = p(RR - 1) / (p(RR - 1) + 1)$$

RR relativní riziko

p prevalence expozice v celé populaci

Populační atributivní frakce (AF_{pop}) je funkcí síly asociace a prevalence expozice v dané populaci (p). Právě znalost

nebo odhad prevalence expozice v populaci je veličinou, která umožňuje odhad specifický pro konkrétní populaci. Výše uvedené vzorce jsou založeny na předpokladu, že odhady relativního rizika jsou prosté vlivu interferujících faktorů a jediný parametr, který je třeba odhadnout, je prevalence expozice v posuzované populaci.

V případě, že interference asociace není vyloučena, ale je kontrolovatelná stratifikací, lze populační atributivní frakci vypočítat na základě atributivní frakce exponovaných subjektů a prevalence expozice mezi případy:

$$AF_{\text{pop}} = p_c AF_{\text{exp}} = p_c ((RR - 1)/RR)$$

RR relativní riziko

p_c prevalence expozice mezi případy

Jiný způsob výpočtu populační atributivní frakce je založen na součtu vážených průměrů stratum specifických populačních atributivních frakcí:

$$AF_{\text{pop}} = \sum p_i AF_{pi}$$

AF_{pi} Populační atributivní frakce specifická pro dané stratum

p_i Prevalence případů v daném stratu

Ve většině případů však p_c ani p_i nejsou známy a odhadují se na základě konkrétních epidemiologických studií, na základě kterých bylo odvozeno relativní riziko. Pro potřeby hodnocení zdravotních rizik tak nemají velký význam.

Aby se hodnotitel zdravotních rizik vyhnul problémům s přenositelností výsledků epidemiologických studií na jiné populace, může v posuzované populaci identifikovat segment, který svou strukturou a expozičním scénářem bude analogický podmínkám, za kterých byla provedena epidemiologická studie na jiné populaci. Pak k odhadu jednotlivých ukazatelů dopadu pro tento specifický segment stačí vyčíslit incidenci zdravotního jevu mezi exponovanými vynásobením incidence zdravotního jevu v posuzovaném segmentu populace relativním rizikem a dosadit očekávanou incidenci mezi exponovanými do výše uvedených vzorců. Vzhledem k tomu, že se předpokládá posuzování zdravotních jevů, jejichž frekvence v populaci je malá, pak je jako relativní riziko možné použít podíl kumulativních incidencí, podíl incidencí, odds ratio a za určitých okolností i poměr prevalencí.

Způsob vyčíslení dopadu expozice svádí k závěrům o budoucím vývoji zdravotního stavu dané populace nebo její určité části. Namísto je ale velká opatrnost, neboť výsledek hodnocení dopadu předpokládá, že odhad relativního rizika je prostý bias a že v průběhu času nedojde k změně distribuce jiných rizikových faktorů, které by se uplatnily jako kompetitivní rizika.

24.5.9 ZÁVĚR

Epidemiologie je jednou ze základních lékařských disciplin, zabývajících se příčinami nemocí a je základní disciplinou veřejného zdravotnictví obecně. Z hlediska hodnocení zdravotních rizik jsou epidemiologické studie jedním ze základních zdrojů informací použitelných za určitých okolností pro všechny kroky hodnocení zdravotních rizik. Nejpřímochařejší je přitom použití epidemiologických dat při identifikaci nebezpečnosti agens. Při hodnocení vztahu dávky a účinku, resp. biologického gradientu na základě epidemiologického výzkumu se nesmí zapomínat na skutečnost, že většina epidemiologických studií pracuje s průměrnými riziky, která

jsou vztažena k určitému období sledování a která není možné jednoduše extrapolovat na celoživotní expozici.

Vzhledem k povaze epidemiologického výzkumu, založeného na přímém pozorování účinku agens na člověka, je databáze epidemiologicky testovaných agens s chronickými účinky omezena jen na ta, kterým již byla lidská populace dlouhodoběji vystavena. Z hlediska hodnocení zdravotních rizik plynoucích např. z chemických látek nově uváděných do oběhu nemá příliš velký význam. Z dlouhodobého hlediska je však epidemiologie jediným nástrojem, jak lze ověřit správnost alternativních postupů používaných pro hodnocení zdravotních rizik.

O kvalitě epidemiologické studie a její použitelnosti pro potřeby hodnocení zdravotních rizik rozhoduje její design a způsob provedení. Dobrá studie musí jednoznačně definovat cíle a jasně, v kvantitativních termínech, stanovit testovanou hypotézu. Protokol studie musí odpovídat cílům v tom smyslu, že uvádí přesné a jednoznačné definice expozice, studovaných zdravotních jevů, potenciálně rušivých faktorů a faktorů modifikujících efekt, které jsou předmětem studia. Součástí protokolu musí být zdůvodnění výběru participantů, popis metod použitých pro diagnostiku, měření expozice, měření interferujících a modifikujících faktorů. Dále musí protokol epidemiologické studie zahrnovat způsob zpracování dat a popis analytických metod, včetně rozvahy o interpretaci různých variant výsledků.

Výsledky observačního výzkumu mohou být ovlivněny řadou faktorů. V epidemiologických studiích se za tři hlavní zdroje nepřesností a nejistot považují systematické chyby, vliv interferujících faktorů a náhodné chyby. Jejich nedostatečná kontrola má fatální důsledky na interní validitu studie, která je nutným předpokladem pro zobecnitelnost výsledků jednotlivé studie.

Při zobecňování výsledků epidemiologických studií by mělo být zohledněno, že publikované práce nemusejí nutně popisovat celý rozměr studovaného problému. Jednou z příčin je tzv. publikační bias, tendence k publikování prací s pozitivními (tj. statisticky signifikantními) výsledky. K existenci publikačního bias přispívá i skutečnost, že negativní výsledek epidemiologické studie není v žádném případě ještě důkazem, že testované agens nepředstavuje žádné riziko, protože výsledek může být vysvětlován jako důsledek existence neidentifikovaného bias, náhodné variability studovaných jevů apod.. Dobře provedené studie s negativním výsledkem jsou však také velmi cenným zdrojem informací a indikují potenciální rozměr problému. Zobecňování výsledků epidemiologického výzkumu může narážet na difference ve vnímavosti jednotlivých populací a rozdíly v jejich životním stylu.

Jednou z možností jak sumarizovat a kombinovat výsledky různých studií je meta-analýza. Ačkoliv je předmětem stálých kontraverzí v souvislosti s publikačním bias, může významně přispět k zobecnění výsledků jednotlivých studií, včetně těch, které uvádějí negativní výsledky.

Literatura:

- ⇒ Modern Epidemiology. Second edition. K. J. Rothman, S. Greenland. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1998
- ⇒ Epidemiologic Research. Principles and Quantitative Methods. D. G. Kleinbaum, L. L. Kupper, H. Morgenstern. Van Nostrand Reinhold Company Inc., New York 1982
- ⇒ Basic epidemiology. R. Beaglehole, R. Bonita, T. Kjellström. World Health Organization, Geneva, 1993
- ⇒ A Dictionary of Epidemiology. Third edition. J. M. Last, Oxford University Press, New York, 1995

25 VYUŽITÍ SYSTÉMU ANALÝZY ZDRAVOTNÍCH RIZIK V PRAXI

25.1 ANALÝZA ZDRAVOTNÍCH RIZIK V ŽIVOTNÍM PROSTŘEDÍ

Hodnocení zdravotních rizik je nedílnou součástí rozhodovacích procesů v otázkách posuzování vlivu faktorů prostředí na zdraví člověka. Jak je uvedeno již v obecné části, jedná se o systematické postupné vyhodnocování faktorů, které mohou vyvolat nežádoucí zdravotní účinek u člověka. Postupuje se ve čtyřech následných krocích:

- odhad zdravotní nebezpečnosti – je sledovaná látka, faktor nebo komplexní směs schopná vyvolat nežádoucí zdravotní účinek?
- odhad dávkové závislosti tohoto efektu – jak se intenzita či frekvence nežádoucích účinků mění s dávkou?
- odhad expozice – zda a do jaké míry je člověk vystaven působení sledované látky či faktoru v daném prostředí a za jakých podmínek
- charakterizace rizika – integrace poznatků vyplývajících z výše zmíněných kroků včetně zvážení všech nejistot, závažnosti i slabých stránek dokumentace za účelem usnadnit pochopení problému a rozhodnout o dalším postupu.

Konečným cílem hodnocení zdravotních rizik je připravit co nejkvalitnější a pokud možno vyčerpávající a srozumitelné podklady pro řízení rizik a pro komunikaci s odbornou i širokou veřejností. Řízení zdravotních rizik, které následuje, je především procesem politickým.

I když je uvedený postup hodnocení zdravotních rizik obecně platný, má každá oblast environmentálního působení své specifické zákonitosti, přístupy a omezení.

Při analýze rizik z prostředí je nutno přihlídnout především k následujícím skutečnostem:

- V jednotlivých médiích prostředí (venkovní i vnitřní ovzduší, pitná voda, voda k rekreaci, půda, odpady) se vyskytují tisíce nejrůznějších chemických látek, řada z nich dosud nebyla identifikovaná a údaje o jejich zdravotní nebezpečnosti jsou mnohdy neúplné, nedostatečné, popř. žádné. Škodliviny se do prostředí dostávají jak činností člověka (v důsledku havárií, v průběhu průmyslové i zemědělské výroby, z pracovního prostředí, z dopravy, skládkování či spalování odpadů), tak i v důsledku přírodních procesů jako jsou požáry, výbuchy sopek apod. Koncentrace těchto látek, v porovnání s pracovním prostředím, je většinou značně nízká, takže jejich průkaz v médiích prostředí vyžaduje citlivé metody detekce.
- Škodliviny mohou pocházet z lokálních zdrojů, mohou se však (především u ovzduší) v prostředí šířit i transportem na značné vzdálenosti.
- Látky mohou přecházet z jednoho média prostředí do dalších, mohou vzájemně reagovat a měnit se pod vlivem atmosférických a klimatických podmínek, mohou vznikat i další produkty s vyšší, mnohdy neznámou nebezpečností.

Některé látky se podle svého charakteru mohou v prostředí dlouhodobě kumulovat, např. v půdě, sedimentech vodních ploch, i v rostlinách a živočiších, a stanou se tak posléze součástí potravních řetězců pro další živočichy i člověka.

Chemické látky v prostředí působí na člověka nejčastěji v podobě komplexních, chemicky obtížně definovaných směsí, např. cigaretový kouř, výfukové plyny. Mezi komplexní směsi lze ale řadit i pitnou vodu či běžné ovzduší. Zdravotní efekt těchto směsí může být přitom zcela odlišný od potenciálního zdravotního působení jednotlivých chemických látek ve směsi obsažených. Složení komplexních směsí nebývá však většinou známé a nedostatečné jsou rovněž informace o zdravotní nebezpečnosti směsi jako celku.

Koncentrace škodlivých látek je proměnlivá s ohledem na lokalitu (např. město oproti venkovu, oblasti s rozdílnou dopravní zátěží, okolí průmyslových závodů, prostředí budov a venkovní prostředí), čas (rozdílná situace v jednotlivých ročních obdobích, během dne a v noci) i klimatické podmínky. Údajů naměřených je přitom velice málo. Hodnocení expozice populace je proto značně obtížné a spojené s mnoha nejistotami.

Zdravotní stav člověka může být ovlivněn působením škodlivin ze všech médií prostředí, přičemž některé (např. toxické kovy, polycyklické aromatické uhlovodíky) mohou být přítomny v ovzduší, vodě, půdě i potravě, jiné jsou typické pouze pro jedno konkrétní médium (např. vedlejší produkty desinfekce v chlorované pitné vodě). Při hodnocení expozice a rizika je nutno zvažovat možnost aditivního, ale i synergického či dokonce antagonistického působení těchto faktorů.

Kromě chemických škodlivin mohou na populaci působit i další faktory, z fyzikálních např. hluk, záření (radon), z biologických např. alergenů (roztoči, pyl), viry, bakterie, plísně, sinice.

Exponovaná populace je značně heterogenní, zahrnuje prakticky všechny věkové kategorie, osoby s různou úrovní zdravotního stavu i s odlišnou citlivostí (vnímavostí) k expozičním faktorům.

- Populace může být v daném prostředí exponována škodlivinám dlouhodobě i řadu let, avšak většinou poměrně nízké koncentraci. Sledování zdravotního efektu je proto značně náročné a detekce expozice a následných zdravotních změn vyžaduje opět využití velice citlivých analytických metod, vhodných biomarkerů a dlouhodobých epidemiologických studií.

25.1.1 IDENTIFIKACE NEBEZPEČNOSTI

Obecně se při identifikaci nebezpečnosti vychází z výsledků:

- epidemiologických studií sledujících změny zdravotního stavu a další účinky (např. biomarkery expozice a účinku) související s environmentální expozicí,
- z výsledků experimentů na zvířatech
- z výsledků metod *in vitro*, kdy se zvažují toxické vlastnosti nejen jednotlivých látek vyskytujících se v prostředí, ale i toxické účinky jejich komplexních směsí.
- z predikce efektu na základě chemické struktury látky, kdy přítomnost určitých skupin signalizují možnost biologické aktivity (např. nitro- či aminoskupina v případě getotoxicity) a příbuznost látky se strukturami, u nichž jsou nebezpečné vlastnosti již popsány.

Jak již bylo uvedeno v obecné části, i u chemických látek kontaminujících prostředí se jejich nebezpečné vlastnosti poškozující zdraví zvažují odděleně pro karcinogenní a ne-

karcinogenní účinky. Kritériem je bezprahovost účinku (stochastický efekt) u karcinogenů a existence prahových dávek u projevů systémové toxicity. Je třeba mít však na paměti, že některé látky, např. toxické kovy (kadmium), se vyznačují oběma typy účinku.

Nekarcinogenní účinky

U nekarcinogenních účinků škodlivin v prostředí se vychází ze zásad uvedených v obecné části této publikace. U odpovědi organismu se předpokládá dávková závislost a existence prahové koncentrace, resp. dávky, která, není-li překročena, není doprovázena projevem poškození zdraví. Výsledky epidemiologických studií, pokusů na zvířatech i studií in vitro jsou podkladem pro stanovení limitních hodnot jako je RfD (referenční dávka), RfC (referenční koncentrace) nebo ADI (přijatelná denní dávka). Tyto hodnoty jsou odvozeny obvykle z NOAEL (popř. z LOAEL) za použití faktorů nejistoty a modifikujících faktorů.

Karcinogenní účinky

Tradičně se pro látky s prokázaným karcinogenním efektem uvažuje bezprahové stochastické působení bez možnosti stanovit bezpečnou hladinu expozice. V praxi je však možné akceptovat určitou prahovou hodnotu. Jsou dokonce určité látky s karcinogenní potencí (především však u karcinogenů působících jiným než genotoxickým mechanismem), jejichž efekt je při nízké expoziční hladině benefiční a nežádoucí (karcinogenní) efekt se projevuje až při vyšších expozičních (např. selen, fenolická antioxidační látka BHA).

Mechanismus karcinogenního působení tedy může být genotoxický nebo negenotoxický. Rozlišení, zda látka působí jako genotoxický nebo negenotoxický karcinogen a jaký je vlastní mechanismus působení, je důležitým vstupním krokem při hodnocení rizika. Pro tyto účely jsou používány krátkodobé metody genotoxicity (viz obecná část). Většina látek definovaných jako karcinogen pro člověka působí genotoxickým mechanismem, je schopna reagovat s DNA a poškozovat přenos genetické informace.

Při použití výsledků experimentů na zvířatech pro určení karcinogenity látky představuje problém extrapolace výsledků ze zvířat na člověka vzhledem k dávce a k druhové odlišnosti. Dávky používané v experimentech na zvířatech jsou mnohem vyšší než ty, kterým je vystaven člověk v běžném prostředí. Většina pokusů používá velice vysoké dávky na úrovni MTD (maximální tolerovatelné dávky) a výsledný karcinogenní efekt může pak být ovlivněn současným cytotoxickým působením testované látky. I pro karcinogenní účinky existuje druhová specifita a ne všechny látky prokázaně karcinogenní u zvířat jsou stejně účinné i u člověka. Některé druhy laboratorních zvířat jsou k určité látce výrazně citlivější než druhy jiné a vnímavost člověka je obtížné posoudit. Pokud nejsou k dispozici jiné údaje, pak pro dodržení konservativního přístupu se při extrapolaci na člověka použijí data na nejcitlivějším experimentálním zvířeti. Rozdíly mohou být i vázané na pohlaví. Příkladem je karcinogenita sacharinu nebo D-limonenu, která je specifická pouze pro samce potkanů vytvářející specifický nízkomolekulární a-2 mikroglobulin vážící tyto látky v ledvinách s následným vznikem nádoru. Zmíněný mikroglobulin se u člověka či jiných používaných pokusných zvířat nevyskytuje.

25.1.2 ODHAD EXPOZICE FAKTORŮM PROSTŘEDÍ

V zásadě lze využít tři způsoby:

1. odhad expozice na základě měření koncentrace škodliviny v prostředí,
2. odhad expozice personálním monitorováním
3. modelování koncentrací škodlivin v prostředí
4. odhad expozice za použití biomarkerů expozice či efektu.

Ad 1) Základní informaci pro odhad expozice škodlivinám z prostředí představuje zjištění přítomnosti a koncentrace sledované látky v médiích prostředí. Vstupní informace jsou získávány jednorázovým či opakovaným měřením, či souvislým monitorováním. Tento způsob je nevhodnější, protože poskytuje informace i s ohledem na časový faktor a umožňuje odhad časových trendů. (Příkladem v České republice je Systém monitorování zdravotního stavu populace ve vztahu k prostředí). Expoziční dávku (většinou v mg/kg hmotnosti) lze pak kalkulovat na základě znalosti koncentrace látky, spotřeby sledovaného média prostředí za den (např. v m³ vzduchu, v litrech pitné vody, v denní spotřebě potravy), doby trvání a frekvence expozice a hmotnosti exponovaného jedince či populace.

K expozici těžké látky může dojít jak z ovzduší, tak i z vody či půdy a to mnohdy všemi expozičními cestami – inhalačně, zažívacím traktem i kožní a slizniční resorpcí.

Údaje o koncentraci sledované látky v místech měření nevystihují dostatečně reálnou expoziční situaci sledovaných osob (např. lokální zdroj znečištění, který není postihnout měřením, rozdílná délka pobytu venku a v budovách, fyzická zátěž). Výhodou tohoto přístupu je jednoduchost a jednoznačnost v použití kalkulačních vzorců. Nevýhody a nejistoty tohoto přístupu jsou následující:

Vstupní údaje nutné pro kalkulaci nejsou většinou dostupné v požadovaném rozsahu. Na rozdíl od pracovního prostředí, kde jsou nebezpečné látky na pracovišti většinou známy a jejich koncentrace je v určitém režimu sledována, informace o výskytu škodlivin v nepracovním, běžném prostředí ani o exponovaných osobách nejsou vždy dostačující.

spotřeba vody z nemonitorovaného zdroje, jednostranná spotřeba určitého druhu potravy při samozásobitelství či alternativním způsobu stravování apod.).

Ad 2) Použití personálních odběrových souprav, které umožní monitorovat skutečnou individuální expozici, znamená zpřesnění údajů alespoň při inhalační expozici. Tento přístup je ale technicky dostupný jen pro některé škodliviny v ovzduší. Personálními odběrovými soupravami je možno měřit expozici maximálně v rozsahu několika dnů a to u omezeného počtu osob.

Součástí přístupu 1 i 2 je další možnost, která je vhodná pro komplexní směsi v prostředí – určení biologického účinku směsi jako celku (např. mutagenita extraktu prašného aerosolu ovzduší, vody i dalších komplexních směsí prostředí, v poslední době se rozvíjejí i metody detekce estrogenních účinků komplexních směsí).

Ad 3) Matematické modelování koncentrací látek v prostředí doplňuje nebo nahrazuje měření. U plánovaných a dosud nerealizovaných zdrojů znečištění představuje základní informaci pro odhad expozice. Predikce očekávaných koncentrací modelovým výpočtem je prováděna na základě informací o vstupu látek ze zdroje do prostředí.

Ad 4) Využití biomonitoringu při sledování vlivu faktorů prostředí na zdraví.

Člověk je v průběhu života vystaven prakticky kontinuálnímu působení nejrůznějších látek a faktorů přítomných v běžném prostředí (vzduch, voda, půda), v potravě, v pracovním prostředí i při zájmových aktivitách. Koncentrace škodlivé látky nebo faktoru v prostředí je jen velice hrubým ukazatelem možné expozice a následných potenciálních zdravotních dopadů a neumožňuje postihnout celou řadu důležitých dějů souvisejících s biodostupností látky jako je resorpce, distribuce a metabolismus látky v organismu a kontakt s cílovými buňkami a tkáněmi. Určení expoziční dávky měřením koncentrace škodlivin v médiích prostředí nevystihuje tedy vždy reálnou situaci. Biologický monitoring s využitím vhodných biomarkerů se tak stává stále častěji metodou volby jak při identifikaci nebezpečnosti, tak i při odhadu expozice. Zohledňuje se i při charakterizaci rizika, kdy tento postup odhalením časného nežádoucího zdravotního účinku umožní predikovat a předcházet finální morbiditě a mortalitě, které by mohly následovat s delším časovým odstupem. Biomonitoring znamená analýzu chemických látek, jejich metabolitů, i dalších biologických, biochemických i molekulárních změn v organismu člověka, o nichž je prokázáno, že souvisejí s expozicí základní sledované látky či faktoru. Využívají se tělní tekutiny, tkáně i buňky lidského organismu. Je možno zvolit biomarker interní dávky, který informuje o tom, že sledovaná látka skutečně vstoupila do organismu (např. kadmium v moči, olovo v krvi, PCB v mateřském mléce), biomarker biologicky účinné dávky informující o tom, že sledovaná látka či faktor skutečně pronikla k cílovým orgánům a buněčným substancím a navodila jejich změnu (např. adukty s DNA, s molekulami albuminu či hemoglobinu) či biomarker účinku, který již prokazuje nežádoucí účinky související s expozicí (např. změny hematologické, imunologické, biochemické, enzymatické i cytogenetické).

Speciální pozornost je věnována biomarkerům, které se vztahují k expozici látkám či faktorům s genotoxickým a karcinogenním efektem. V této oblasti se využívají především biomarkery biologicky účinné dávky či biomarkery účinku, které se vztahují především k biologickému efektu souvisejícímu s mechanismem karcinogeneze a nejsou většinou specifické pro konkrétní chemickou strukturu. Jako biomarker časného účinku jsou nejčastěji používány strukturální změny chromozómů v lidských periferních lymfocytech. U některých genotoxických karcinogenů je však možno využít i biomarkery detekující expozici danému konkrétnímu karcinogenu. Např. průkaz aflatoxinu M1 (metabolit aflatoxinu B1) v moči indikuje, že organismus byl exponován aflatoxinu B1, hladina ochratoxinu A v krevním séru poskytuje informaci o expozici tomuto mykotoxinu, hladina 1-OH pyrenu v moči pak informuje o profesionální expozici polycyklickým aromatickým uhlovodíkům, zatím co pro řádově nižší neprofesionální expozici není tento biomarker dostatečně citlivý. Jako biomarker expozice může být použit i průkaz mutagenity moče, který informuje o vstupu genotoxických látek do organismu, resp. o jejich exkreci, i když samotný biologický význam tohoto parametru není dosud možné posoudit. Podobných příkladů by se našlo více, přesto však je trend získávat informace pro odhad expozice karcinogenům a následného rizika především v oblasti buněčných a molekulárních změn. Průkaz aduktů genotoxické látky s makromolekulami vychází ze skutečnosti, že karcinogenní proces je zahájen vazbou elektrofilní látky či jejího metabolitu na nukleofilní strukturu molekuly DNA či proteinu, kde vytvoří útvar (adukt) blokující další bezchybný přenos informací. Průkazem a kvantifikací těchto aduktů je tedy možno potvrdit nejen expozici, ale i skutečnost, že sledovaná látka pronikla k cílovým molekulám a vyvolala

změnu, která může vyústit až v nádorový proces. Samotný biologický význam aduktů je obtížně interpretovatelný, protože (a) řada z aduktů se v organismu průběžně opravuje enzymovými i neenzymovými reparačními mechanismy, (b) ne všechny adukty jsou vytvořeny na kritických místech se vztahem ke karcinogennímu procesu a (c) v indukcii aduktů existuje značná individuální variabilita. Proto se hodnotí tento biomarker jako indikátor biologicky účinné dávky a nikoliv jako indikátor nežádoucího účinku. Jako významné v procesu karcinogeneze se ukazují zejména změny v oblasti regulačních proteinů p53 a p21. Pro průkaz aduktů existují různé metodické přístupy, které dovolují rozlišit, zda se jedná o adukty se specifitou ke sledované látce nebo zda je vhodnější stanovit hladinu aduktů obecně.

Použití cytogenetických metod pro detekci expozice genotoxickým karcinogenům má již zhruba dvacetiletou tradici a to především při profesionální expozici genotoxickým a karcinogenním látkám. Chromozómové aberace v somatických buňkách hrají důležitou úlohu v aktivaci onkogenů, při inaktivaci nádorových supresorových genů, a změny v počtu a morfologii chromozómů jsou průvodním jevem nádorové transformace buněk. Cytogenetická analýza lidských periferních lymfocytů má hodnotu biologického skupinového expozičního testu a výsledky jsou využívány nejen jako biomarker expozice, ale i jako v podstatě dosud jediný rutinně využitelný biomarker účinku. Tato interpretační cesta je podpořena výsledky několika epidemiologických studií, které potvrzují asociaci mezi frekvencí chromozómových změn a rizikem nádorového onemocnění. K podobným závěrům jsme došli i v našich podmínkách.

Závěrem je nutno zdůraznit, že použití biomarkerů má i své omezení. Každý biomarker má své výhody a nevýhody, které je nutno zvážit před zahájením studie i -pokud jsou k dispozici již hotové výsledky- při jejich interpretaci. Výběr vhodných biomarkerů musí vždy odpovídat účelu studie a předpokládanému typu expozice, vychází ze znalosti toxikokinetiky sledované látky a v neposlední řadě musí odpovídat etickým požadavkům. Použití biomonitoringu je dále ovlivněno úrovní vědeckého poznání, neboť vhodné biomarkery jsou dostupné zatím jen pro některé škodliviny či některé typy účinku. Důležitou roli má rovněž ekonomická stránka, protože (a) koncentrace některých toxických látek nebo jejich metabolitů v organismu člověka je při environmentální expozici velice nízká a vyžaduje ultrastopovou analýzu a (b) analýza biomarkerů na buněčné a molekulární úrovni je technicky náročná; v obou případech je nutné nákladné přístrojové vybavení a vysoce kvalifikovaný personál.

25.1.3 ZVÝŠENĚ VNÍMAVÉ POPULAČNÍ SKUPINY

Při odhadu rizika environmentálních faktorů je nutno zvažovat skutečnost, že (a) expozice v prostředí se týká celé populace od malých dětí až do stáří a to nejen osob zdravých, ale i s různými zdravotními poškozeními, a (b) lidská populace je heterogenní a na působení stejného faktoru mohou jedinci reagovat různou intenzitou. Rozdílná vnímavost se může projevit v reakci na faktory nekarcinogenní i na faktory karcinogenní. Zvýšená vnímavost ke škodlivinám může být způsobena odlišnou genetickou výbavou jedince, věkem i rozdíly ve způsobu života, které vedou k rozdílné expozici v prostředí. Při hodnocení rizik je nutno s touto variabilitou počítat.

Citlivou populaci u environmentální expozice představují zejména děti a to z mnoha důvodů: fyziologická odlišnost, nezralost imunitního a metabolického systému, vyšší proliferace buněk a tkání v důsledku růstu a vývoje, intenzivní rozvoj poznávacích funkcí a intelektuálního potenciálu,

který může být porušen v důsledku expozice některým kontaminujícím látkám v prostředí (např. olovo, rtuť, polychlorované bifenylly). Vyšší expoziční dávka u dětí (vyjádřená na kg těl. hmotnosti) logicky vyplývá i z jejich nízké tělesné hmotnosti a relativně vyšší (na kg hmotnosti) „spotřebě“ medií prostředí. Rovněž způsob života dětí (vyšší fyzická aktivita, užší kontakt s půdou a prachem) může podmiňovat zvýšenou expozici škodlivým látkám z prostředí. Expozice karcinogenním látkám v raném věku znamená vyšší pravděpodobnost, že bude poškozena DNA a dojde k buněčné transformaci.

Variabilita člověka v reakci na expozici karcinogenním faktorům je komplexní proces zprostředkovaný řadou mechanismů jako je polymorfismus genů zapojených do metabolismu prokarcinogenů a do opravných procesů primárně navozeného poškození.

Pro identifikaci citlivých a rizikových subpopulací lze použít vhodné biomarkery, označované jako biomarkery vnímavosti, které mohou určit genetický polymorfismus u enzymů podlejších se na I. fázi (např. varianty cytochromu P450), nebo na II. fázi metabolické přeměny (např. N-acetyltransferázy, glutathion-S-transferázy). Individuální rozdíly v metabolismu toxických látek z prostředí mohou pak souviset s rozdílnou pravděpodobností vzniku nádorového procesu. Mezi geneticky podmíněnou zvýšenou citlivostí patří i nedostatečná funkce opravných enzymových mechanismů, které reparují poškození DNA primárně navozené genotoxickou látkou (DNA adukty).

Při posuzování individuálních rozdílů v citlivosti je nutno také přihlídnout k nutričním chybám a k odlišným stravovacím zvyklostem (např. nedostatečná saturace organismu antioxidantními látkami zvyšuje riziko rozvoje aterosklerózy i karcinogenních procesů) a zvažovat i rozdílné sociální podmínky a úroveň vzdělání. Z dalších příčin je nutno zmínit odlišné kulturní zázemí a způsob života u minoritních populačních skupin.

Etické problémy

V epidemiologických studiích, v pokusech s lidskými dobrovolníky i při odběrech biologického materiálu člověka pro analýzu biomarkerů, je vždy nezbytné dodržovat principy ochrany osobnosti a především základní zásadu medicíny – *primum non nocere*, tj. nepoškodit osobu do těchto studií zařazenou. Cíl studie musí být jednoznačně určen a její předpokládaný pozitivní význam musí vždy výrazně převyšovat možná rizika. Je nutno získat informovaný souhlas a individuální data nesmí být zneužita. Toto je obzvláště důležité při získávání dat z oblasti genetického poškození, zejména při určování genetického polymorfismu, jehož odchylky by mohly zvyšovat riziko některých onemocnění. Údaje konkrétních osob, které by se dostaly do nepovolaných rukou, by mohly mít za následek diskriminaci v zaměstnání či při zdravotním pojištění a jejich zneužití by znamenalo psychickou zátěž jak vlastní osoby, tak i jejího příbuzenstva.

25.1.4 OBECNÝ POSTUP PŘI HODNOCENÍ ZDRAVOTNÍCH RIZIK Z PROSTŘEDÍ

Definice problému a účel

Hodnocení zdravotních rizik z pohledu problematiky nebezpečných látek a faktorů v prostředí znamená vyhodnocení dat a informací týkajících se vstupu (uvolnění) nebezpečných látek do prostředí, zvážení jejich vlivu na zdravotní stav s ohledem na exponovanou populaci a navržení dalších studií či aktivit, které jsou nezbytné pro odhad zdravotních

účinků a jejich prevenci. Většinou se nejedná o jednorázový, ale opakovaný proces reflektující dynamiku vývoje a zahrnující nové poznatky a nová data.

Postup hodnocení zdravotních rizik z prostředí zahrnuje:

- vyhodnocení údajů o lokalitě, jíž se hodnocení týká, z hlediska geografického, historického, průmyslové či jiné zátěže i velikosti a struktury populace,
- reflexe zdravotních obav dotčené populace,
- určení látek či faktorů, jejichž zdravotní riziko je nutno zvažovat a vyhledání dostupných údajů o jejich koncentraci v médiích prostředí,
- identifikaci a vyhodnocení expozičních cest (zdroj kontaminace, media prostředí, místo expozice, expoziční cesta, exponovaná populace),
- určení expozice a odhad jejích možných zdravotních důsledků,
- formulaci závěrů a doporučení s ohledem na výši rizika.

25.1.5 SPECIFICKÉ PŘÍSTUPY K ANALÝZE ENVIRONMENTÁLNÍCH RIZIK U JEDNOTLIVÝCH MÉDIÍ PROSTŘEDÍ

Ovzduší

Při sledování vlivu faktorů prostředí byla a stále je věnována pozornost především znečištění ovzduší. Je prokázáno, že znečištění ovzduší hraje významnou roli např. u chronických obstrukčních plicních onemocnění, nádorů plic či alergií. Pro ovzduší je charakteristické, že k nechtěné expozici látkám přítomným v ovzduší našeho okolí dochází prakticky neustále. Kromě kontinuální expozice je nutno zvažovat i vliv epizodických expozic v období inverzí, kdy koncentrace škodlivin v ovzduší v důsledku meteorologických podmínek dramaticky stoupá. Nejvíce poznatků o vlivu ovzduší na zdraví pochází právě ze studia důsledků těchto extrémních krátkodobě působících situací, k nimž vedlo intenzivní spalování fosilních paliv, vysoká průmyslová zátěž a nevhodná meteorologická situace, jako byl v minulosti případ Meuse Valley (1930) či Londýn (1952). V posledních desetiletích se situace postupně mění. Vysoké koncentrace škodlivin v ovzduší se vyskytovaly u nás zvláště v období 70. – 80. let především v pánevích okresech severních Čech a v průmyslovém konglomerátu Ostravsko-Karvinska. V současné době se stávají stále významnějším zdrojem znečištění emise motorových dopravních prostředků.

Při studiu vlivu ovzduší na zdravotní stav člověka je sledován tradičně zejména vliv vnějšího (venkovního) ovzduší. Člověk je však exponován působení faktorů prostředí i ve vnitřních prostorách. Současný způsob života se vyznačuje převahou (až 90%) doby pobytu člověka v prostorách bytů, pracovišť či dopravních prostředků a tak kvalita ovzduší v budovách a dalších prostorách ve vztahu ke zdravotním rizikům nabývá na významu. I když kvalita vnitřního ovzduší je zčásti determinována koncentracemi škodlivin v ovzduší venkovním, mohou mezi vnějším a vnitřním ovzduším být značné rozdíly ve složení, koncentraci a tedy i expozici pobývajících osob. Některé škodliviny se mohou v prostorách budov vyskytovat ve vyšší koncentraci než venku, další látky jsou typické pouze pro vnitřní prostředí. Znalost vnitřního prostředí je proto důležitá při hodnocení expozice i charakterizaci rizika. Typický pro vnitřní prostředí je např. tabákový kouř. Nejedná se ale jen o chemické škodliviny, ale i o biologické faktory související např. s alergií nebo infekčním onemocněním (např. Legionela).

Identifikace nebezpečnosti

Základní kontaminanty ovzduší jsou z toxikologického hlediska dobře charakterizovány (Tabulka 4). V ovzduší venkovním i v ovzduší budov a dalších vnitřních prostor (dopravní prostředky) se však vyskytují stovky dalších látek a jejich směsí. Pro řadu z nich je možno vyhledat informace o působení na zdraví v toxikologických databázích a v odborné literatuře, ale u mnoha látek je toxikologická charakteristika dosud nedostatečná, popř. neexistující. Potřebné údaje je pak nutno zjistit postupy, uvedenými v obecné části (epidemiologické studie, pokusy na zvířatech, studie in vitro, modelování), což je časově a odborně náročný proces.

Epidemiologické studie:

Při sledování vztahů mezi znečištěním ovzduší a zdravím je výběr indikátorů zdravotního stavu značně obtížný. Řada z nich má nespecifický charakter a může být vyvolána i jinými vlivy. Sleduje se mortalita a morbidita, akutní a chronické symptomy poruch respiračního traktu, akutní či chronické respirační infekce, poruchy plicních funkcí, nádory plic. Na všech zmíněných úrovních může dojít k chybné klasifikaci, chybné a subjektivně ovlivněné informaci, tak, jak je uvedeno v části 2.4. Vhodné využití biomarkerů na různé úrovni až po molekulární změny zpřesňuje určení nebezpečnosti i odhad expozice u sledované populace.

Hodnocení expozice

Postupy při určení expozice jsou uvedeny v obecné části.

Pro výpočet denního přívodu sledované látky se používá následující kalkulace:

ADD (inhalační) = $(CA \times IR \times EF \times ED) / BW \times AT$, kde

ADD = průměrný denní přívod (v mg/kg/den)

CA = koncentrace sledované látky v ovzduší (v mg/m³)

IR = množství vzduchu vdechnutého za den

EF = frekvence expozice ve dnech za rok

ED = trvání expozice v letech

BW = tělesná hmotnost v kg

AT = doba, na kterou je expozice průměrována

K odhadu střední hodnoty expozice se většinou používá průměrná (střední) koncentrace sledované látky v ovzduší. Při konservativním přístupu je možno volit koncentraci látky odpovídající 90% nebo 95% kvantilu.

Určení karcinogenního rizika vychází z výpočtu chronického denního přívodu a karcinogenní potence. IUR, jednotka karcinogenního rizika pro inhalační expozici, vyjadřuje

Tab. 4 Toxikologická charakteristika hlavních kontaminujících látek v ovzduší

Tab. 4

Název	Zdroj	Zdravotní účinky
Ozon	Vzniká fotochemickou reakcí oxidů dusíku a VOCs*.	Problémy s dýcháním, snížení plicních funkcí, astma, podráždění očí, pocit ucpaného nosu, snížená odolnost k rýmě a dalším infekcím, může urychlovat stárnutí plicní tkáně.
VOCs (zahrnují látky jako benzen, toluen, xyleny, metylenchlorid, metyl chloroform (dichlormetan, trichlormetan?).	Uvolňují se při spalování paliv (uhlí, benzin, olej, dřevo, plyn), z rozpouštědel, barviv a laků i dalších látek. Významným zdrojem jsou automobily.	Podobné účinky jako ozon, některé složky VOCs mohou být karcinogenní nebo vyvolávat jiné závažné zdravotní účinky (neurotoxicita, hepatotoxicita).
Formaldehyd	Tabákový kouř, nábytek, podlahové krytiny, textilie, výfukové plyny.	Dráždění očí a HCD, alergie, karcinogenita.
NO ₂ oxid dusičitý (jedna z forem NO _x -oxidů dusíku)	Spalování benzínu, uhlí, plynu, dřeva, oleje apod. Významným zdrojem jsou automobily.	Dráždění, ovlivnění dýchacích funkcí a snížení odolnosti k onemocněním cest dýchacích a plic, zvyšuje riziko výskytu astmatických záchvatů.
CO oxid uhelnatý	Spalování benzínu, uhlí, plynu, dřeva, oleje apod.	Snižuje schopnost krve (Hb) přenášet kyslík k buňkám a tkáním. Více jsou ohroženy osoby se srdečními a cirkulačními problémy a osoby s onemocněním dýchacích cest a plic.
Prašný aerosol (TSP, PM ₁₀ , PM _{2,5})	Spalování dřeva, nafty a dalších paliv, emise průmyslových provozů, orba, požáry, sekundární prašnost.	Podráždění nosu a horních cest dýchacích, bronchitidy, poškození plic, předčasné úmrtí, riziko nádorového onemocnění v důsledku adsorbovaných PAU.
SO ₂ oxid siřičitý	Spalování uhlí, zejména s vyšším obsahem síry, průmyslové procesy (papírenský, kovo).	Dýchací problémy, poškození plic.
Olovo	Používání benzínu s obsahem olova, olovnatá barviva, průmysl (hutnictví, výroba baterií).	Poškození CNS s vyšším rizikem u malých dětí. Některé sloučeniny olova mohou vyvolávat nádory u zvířat. Olovo způsobuje i onemocnění zažívacího traktu a další zdravotní obtíže.
Biologické faktory viry, bakterie, plísně, roztoči, hmyz, pylly	Rostliny, zvířata, člověk.	Infekční onemocnění, alergie, toxické účinky.
Radon (vnitřní ovzduší)	Podlazi, voda ze studny, některý stavební materiál.	Karcinogenita

* VOC = *těkavé organické látky*

kvantitativní odhad rizika obecné karcinogenní odpovědi a znamená zvýšení pravděpodobnosti rizika nádorového onemocnění při celoživotní expozici jednotkové koncentraci látky v ovzduší – obvykle 1 mg/m^3 . (IUR není však stanovená pro všechny karcinogenní látky v ovzduší. U většiny látek není také možná predikce ve vztahu k typu nádorů).

$LADD = Ca \times IR \times ED \times EF / BW \times AT$, kde

LADD = celoživotní průměrný denní přívod (v mg/kg/den)

CA = koncentrace sledované látky v ovzduší (v mg/m^3)

IR = množství vzduchu vdechnutého za den

ED = trvání expozice v rocích

EF = frekvence expozice ve dnech/rok

AT = doba, na kterou je expozice průměrována. U karcinogenních účinků se kalkulace provádí většinou na 70 let (celková předpokládaná délka života). V tom případě se $AT = ED \times 365$. Alternativně lze uvažovat 30-letou expozici jako období pobytu na určitém místě za určité situace.

Míra rizika karcinogenního účinku se stanoví výpočtem celoživotního vzestupu pravděpodobnosti vzniku nádoru u jednotlivce exponované populace v důsledku expozice hodnocené dávce. Tento ukazatel rizika se získá vynásobením celoživotní průměrné dávky směrnici karcinogenního rizika, popřípadě zjednodušeně vynásobením koncentrace látky v ovzduší v mg/m^3 jednotkou karcinogenního rizika. Riziko takto vypočtené se považuje za teoretické celoživotní zvýšení pravděpodobnosti vzniku nádorového onemocnění pro jednotlivce (individuální riziko) nad obecný průměr v populaci. Populační riziko tj. karcinogenní riziko pro hodnocenou exponovanou populaci získáme z individuálního rizika násobením počtem osob exponované populace. Riziko pro kratší časový interval (např. 1 rok) lze odhadnout vydělením hodnoty celoživotního vzestupu rizika pro populaci hodnotou pro délku života (např. 70 let).

Analýza variability a nejistot

Při určení nebezpečnosti:

Nedostatečné či nedostupné údaje vyplývající z úrovně současného vědeckého poznání vztahu mezi znečištěním ovzduší a poškozením zdraví,

Při odhadu expozice:

Koncentrace látky v ovzduší:

Data o koncentracích škodlivin v ovzduší mohou být nedostatečná. Běžně jsou k dispozici údaje pouze pro omezený počet látek. Dostupná data většinou nesplňují požadavky na dostatečné pokrytí hodnocené lokality v prostoru a čase. Rozdíly v údajích mohou vyplývat i z různých použitých metod.

Množství vdechnutého vzduchu za jednotku času:

se vyznačuje opět značnou variabilitou dle věku, pohlaví i fyzické aktivity. Lze použít buď zobecňující hodnoty uvedené v kap. 2.1.3., nebo přesnější údaje získané vlastními studiemi.

Frekvence expozice:

Předpokládá se, že k expozici z ovzduší dochází prakticky nepřetržitě, lze však podle situace zvážit rozdílné koncentrace škodlivin v průběhu dne a v noci, ve venkovním a vnitřním ovzduší, či nižší expozici v průběhu víkendů a dovolené.

Složení exponované populace a její způsob života:

Při výpočtu průměrných expozičních dávek může dojít k podhodnocení expozičního účinku u populačních skupin zvýšeně vnímavých k sledované noxe. Konservativní přístup proto využívá hodnoty expozice ve výši 90 nebo 95% percentilu naměřených hodnot. Výši expozice ovlivňuje také způsob života některých věkových, zájmově, nebo profesně exponovaných populačních skupin. Jsou to např. děti, pohybující se venku se zvýšenou fyzickou aktivitou, sportovci, naproti tomu osoby zvýšeně exponované faktorům ve vnitřním prostředí mohou být např. řidiči, obyvatelé bytů se zvýšenou koncentrací formaldehydu, chovatelé domácího zvířectva apod.

Specializované studie

Vliv znečištěného prostředí, zejména ovzduší, na zdravotní stav populace v oblastech s výrazně vyšší úrovní znečištění, byl sledován v průběhu 90. let ve dvou oblastech České republiky – v pánevní oblasti okresu Teplice v severních Čechách (Program Teplice) a v ostravsko-karvinské oblasti (Program Slezsko).

Výsledky Programu Teplice I (1991-1996) i Teplice II (1997-1999) potvrdily snížení koncentrací oxidu siřičitého (v r. 1999 na cca 15% úrovně roku 1990) i snížení expozice respirabilním prachovým částicím a karcinogenním PAU. Prokázaly vliv respirabilních a prachových částic a karcinogenních PAU na výsledky těhotenství (nižší porodní hmotnost a nitroděložní růstová retardace) s rozhodujícím obdobím působení v prvním měsíci po početí. Nepříznivé ovlivnění kvality spermií v období zvýšeného znečištění ovzduší představuje závažné riziko pro průběh reprodukčních funkcí.

Systém monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k životnímu prostředí – monitoring zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k venkovnímu a vnitřnímu ovzduší

Výsledky tohoto systému, který je realizován od roku 1994 v 28 okresech, resp. okresních městech České republiky, poskytují údaje o úrovni znečištění ovzduší a trendech vývoje jednotlivých sledovaných ukazatelů, odhadují úroveň expozice populace základním škodlivinám a zdravotní rizika sledovaných parametrů, sledují incidenci akutních respiračních onemocnění u dětské i dospělé populace v lokalitě a prevalenci alergických onemocnění u dětí. Údaje, presentované každoročně v odborné a souhrnné zprávě systému, je možno využít jako vhodný podklad pro odhad expozice škodlivým látkám z ovzduší a odhad jejich zdravotních rizik.

Literatura:

- ⇒ Air Quality guidelines for Europe, WHO series No23, Copenhagen 1987
- ⇒ Updating and Revision of the Air Quality Guidelines for Europe, WHO, Regional Office for Europe, EUR/ICP/EHAZ 9405/MT, Copenhagen, 1994, 24 pp.
- ⇒ Update and Revision of the Air Quality Guidelines for Europe, WHO, Regional Office for Europe, EUR/EHAZ-9405/PB01, Copenhagen, 1995, 29 pp.
- ⇒ WHO air quality guidelines for Europe, European epidemiologist, The Newsletter of International Center for Studies and Research of biomedicine, April 1997
- ⇒ System monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k životnímu prostředí, Subsystém 1 – Monitoring zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k venkovnímu a vnitřnímu ovzduší, Státní zdravotní ústav Praha, 1995, 1996, 1997, 1998, 1998, 2000

- ⇒ Health costs due to Road traffic-related Air pollution, prepared for the WHO Ministerial conference on Environment and Health, London, June 1999
- ⇒ Holgate S.T., Samet J.M., Koren H.S., Maynard R.L.: Air pollution and Health, Academic Press, London, 1999

Pitná voda

Hodnocení zdravotního rizika z pitné vody podle metody U.S.EPA patří teoreticky k relativně velmi dobře zpracovaným oblastem a v praxi k nejčastěji používaným aplikacím. Hlavním důvodem je nepochybně význam pitné vody: každý člověk je denně, po celý život tomuto médiu exponován a možnosti ovlivnit jeho původ a kvalitu ze strany spotřebitele byly donedávna velmi omezené. Rizika z pitné vody jsou dlouhá a poměrně dobře známá a příslušné úřady věnují pitné vodě značnou pozornost – nejen proto, že pitná voda je v domácnosti používána i na neméně důležité jiné úkoly hygieny a sanitace. A pitná voda je konečně vděčným předmětem hodnocení rizika i proto, že je tématem (opět relativně) lépe uchopitelným – díky stále a homogenní koncentraci látek, dobře definované nebo zjištěitelné spotřebě apod. – než některé jiné faktory životního prostředí.

Vlastní postup a metoda hodnocení zdravotního rizika z pitné vody se neliší od obecných zásad, logicky strukturovaných do čtyř kroků, které jsou podrobněji popsány na jiném místě. Přesto lze v každém kroku nalézt zvláštní situace nebo proměnné specificky spojené s expozicí pitné vodě.

Určení nebezpečnosti

Pitná voda může být zdrojem řady rizik biologické, chemické i fyzikální povahy. V praxi jsme však dnes schopni hodnotit pouze míru rizika z přítomnosti chemických látek (toxické nebo karcinogenní účinky).

Metoda hodnocení zdravotních rizik je (zatím) nepoužitelná pro hodnocení zdravotního vlivu fyzikálně upravené vody, např. elektromagnetickým polem nebo různými druhy záření, pro hodnocení problémů spojených s nedostatečným nebo naopak nadbytečným obsahem takových základních součástí vody (a zároveň esenciálních prvků) jako je např. vápník a hořčík nebo konečně pro hodnocení rizika u vody nejobávanějšího: přenosu infekčních nemocí.

Existuje sice snaha o aplikaci této metody také na mikrobiologickou kvalitu vody, ale běžná nedostupnost základních údajů i velká míra nejistot neumožňují praktické využití pro hygienickou praxi. Pro hodnocení je např. nutné znát koncentraci patogenu (-ů) ve vodě, ale běžně se stanovují pouze tzv. indikátorové mikroorganismy, které jsou pro metodu hodnocení zdravotních rizik nepoužitelné. Infekční dávka kolísá v závislosti na infekčnosti a virulenci mikroorganismu a vnímavosti hostitele a i u jednoho druhu se může lišit o několik řádů. Jako konzumované množství vody by se mělo uvažovat jen množství vody požitá bez převaření (podle jedné britské studie se průměrně jen asi 11% z celkového množství požitá vodovodní vody konzumuje bez převaření) apod. Přesto vznikly v této oblasti zajímavé a přínosné studie. Podařilo se například odhadnout koncentraci některých mikroorganismů v pitné vodě, při kterých riziko onemocnění nepřekročí řádově 10^{-4} na osobu a rok (t.j. přijatelná hodnota mikrobiologického rizika stanovená U.S.EPA): rotavirus $2,2 \times 10^{-7}$; poliovirus-1 $1,5 \times 10^{-5}$ (resp. $1,9 \times 10^{-3}$ u jiného kmeny); poliovirus-3 $2,6 \times 10^{-7}$; Entamoeba coli $6,2 \times 10^{-7}$; giardia $6,8 \times 10^{-6}$; echovirus-12 $6,8 \times 10^{-5}$; cryptosporidium $3,3 \times 10^{-3}$ (vše počet na 1 litr vody).

Postup identifikace zdraví škodlivých látek v pitné vodě může vycházet:

- z provedeného rozboru vody, obvykle dle ČSN 757111 Pitná voda nebo nově podle prováděcí vyhlášky k zákonu o ochraně veřejného zdraví; pak je nutné si uvědomit, že některé ukazatele nemají přímý zdravotní dopad, ale mají význam indikační, provozně technologický nebo ovlivňují senzoričnou kvalitu vody – zde hodnotit míru rizika buď nelze vůbec nebo nemá smysl (pokud nejde o vyvrácení obav veřejnosti); u zdravotně významných ukazatelů anorganických i organických můžeme vedle toxického účinku hodnotit u některých látek (klasifikovaných jako prokázané nebo pravděpodobné lidské karcinogeny) i účinek karcinogenní – vedle látek s uvedeným typem limitu „mezní hodnota referenčního rizika“ jde např. o arsen, berylium (i když zde je karcinogenita při orálním podání sporná), akrylamid, tetrachlormethan, TCE, PCE, benzo(a)pyren, trihalogenmethany a řada pesticidů – abychom uvedli alespoň ty, pro které lze nalézt směrnici rakovinového rizika;
- z možného zdroje kontaminace: zda se jedná o kontaminaci zdroje vody (přírodního původu např. arsenem nebo antropogenního původu např. dusičnany nebo nejruznějšími průmyslovými chemikáliemi v důsledku havárií nebo jejich nesprávného použití); zda jde o látky vnesené do vody procesem úpravy (použité chemikálie nebo vedlejší produkty dezinfekce) nebo zda se jedná o kontaminaci pocházející z rozvodného potrubí (vinylchlorid, olovo, měď ad.); určení druhu a zdroje kontaminace pomůže jak pro identifikaci příslušných rizikových látek, tak i pro odhad homogenosti koncentrace polutantu v čase i délky trvání kontaminace (nehledě k důležitosti pro management rizika).

Informace o tom, jaké nepříznivé zdravotní účinky lze u které látky očekávat, lze nalézt jednak v obecných toxicologických databázích typu IRIS apod., jednak pro pitnou vodu užitečným zdrojem sumarizovaných a specifických informací lze nalézt v posledním vydání publikace WHO *Guidelines for drinking-water quality* (především díl 1 a 2). Jiné užitečné a často důležité informace o původu, formách a chování látek ve vodě lze nalézt v učebnicích hydrochemie a vodárenství.

Hodnocení vztahu dávka-účinek

Tento krok nemá pro vodu zvláštní specifika. K posouzení míry rizika toxického nekarcinogenního účinku, kdy se předpokládá prahové působení, používáme při expozici z pitné vody orální referenční dávku RfD_o (dle U.S.EPA) nebo přípustný denní příjem ADI, resp. TDI (dle WHO). S postupem výpočtu RfD a TDI pro danou škodlivinu a jejím stupněm jistoty je vhodné se vždy seznámit. Při hodnocení toxického účinku těkavých organických látek z pitné vody (viz dále), u kterých je třeba kvantifikovat i expozici inhalační a dermální, používáme i inhalační referenční dávku RfD_i.

Pro kvantifikaci karcinogenního účinku, kdy se předpokládá bezprahový účinek, se k vyjádření karcinogenní potence látky používá tzv. směrnice rakovinového rizika (CPS – Cancer Potency Slope) pro orální nebo inhalační expozici.

Pro rychlé posouzení přípustnosti rizika při krátkodobé kontaminaci vody nekarcinogenními toxickými látkami stanovily některé země (např. USA, Austrálie, Nizozemí, chystá se i v ČR) limity pro krátkodobé zásobování nouzové pitnou vodou. Jde o koncentrace daných látek v pitné vodě, které by neměly vést k nepříznivému ovlivnění zdraví. Nejznámější a nejobšáhlejší jsou americké Health Advisories.

Pro vyhledání údajů k vztahu dávka-účinek slouží pře-

devším databáze U.S.EPA IRIS nebo Risk-based Concentration Table a dále databáze a publikace WHO (např. série monografií *Environmental Health Criteria*) ad. Pro vlastní výpočet vztahu dávka-účinek tam, kde hodnota RfD, TDI nebo CPS chybí, je nutné použít i jiné, obecnější toxikologické databáze, které sumarizují výsledky experimentů na zvířatech a dobrovolnících a případných epidemiologických studií.

Hodnocení expozice

Hodnocení expozice je klíčový krok při hodnocení rizika. Zohledňuje konkrétní situaci v posuzovaném místě. Zatímco v ostatních fázích hodnocení se pracuje převážně s danými hodnotami a způsobem výpočtu, při hodnocení expozice lze individuálně zvolit velmi proměnlivý scénář, který může vést k stanovení značně rozdílných hodnot průměrné denní dávky a tím přirozeně i rozdílným mírám rizika.

Vzorec pro výpočet průměrné denní dávky (ADD – average daily dose, u nekarcinogenního rizika; v mg/kg/den) při expozici z pitné vody se opět neliší od běžného postupu v hodnocení zdravotního rizika :

$$\text{ADD(oralní)} = (\text{CW} \times \text{IR} \times \text{EF} \times \text{ED}) / (\text{BW} \times \text{AT}) \text{ kde}$$

CW ... koncentrace látky ve vodě v mg/l

IR ... množství požití vody v l/den

EF ... frekvence expozice ve dnech za rok

ED ... trvání expozice v letech

BW ... tělesná hmotnost v kg

AT ... doba ve dnech, na kterou expozici průměrujeme – při hodnocení rizika toxického účinku platí, že $\text{AT} = \text{ED} \times 365$, při hodnocení rizika karcinogenního průměrujeme dávku na celou předpokládanou délku života (70 let), $\text{AT} = 70 \times 365$, dostáváme tzv. celoživotní průměrnou denní dávku LADD (lifetime average daily dose)

Koncentrace látky ve vodě

I když je voda považována za médium, kde koncentrace látek v čase i prostoru je poměrně homogenní, nemusí to platit pro všechny látky a všechny případy. Zde je opět důležité zjistit zdroj kontaminace, protože jiná (zde homogenní) bude koncentrace kovů ve vodě pocházejících přirozeně z horninového podloží, jiná (velmi kolísavá v závislosti na odběru) bude koncentrace prvků pocházejících z domovních rozvodů (měď, olovo, zinek). U jiných látek, vyskytujících se v povrchových vodách nebo i v podzemních vodách ovlivněných povrchovou vodou, pozorujeme sezónní kolísání obsahu, např. u dusičnanů. Nelze se proto nikdy spolehnout na jeden výsledek, ale je nutné vycházet z výsledků opakovaných (a reprezentativních) odběrů. Pokud máme větší soubor výsledků s log-normálním rozdělením, stojíme před problémem, jakou koncentraci zvolit pro hodnocení, zda průměrnou nebo maximální. Čím delší období expozice posuzujeme (a čím více výsledků máme k dispozici), tím použití průměrných hodnot více odpovídá skutečnosti. Z různých důvodů se však více používá konzervativnější způsob, kdy se použije horní hodnota 95% intervalu spolehlivosti. Použití „píkových“ hodnot je odůvodněné jak pro hodnocení akutního rizika náhodně exponovaných (v čase), tak pro hodnocení rizika určité spotřebitelské subpopulace, pokud jde o nerovnoměrné rozložení výsledků v prostoru, když v některé části vodovodní sítě jsou hodnoty stabilně vyšší než jinde. Použití maximální zjištěné koncentrace je na místě také při malém souboru výsledků. Velké kolísání obsahu některých látek, vyluhujících se z domovních rozvo-

dů, se musí řešit buď opakovaným odběrem v různou denní dobu v průběhu několika dnů, odběrem vzorku po cca 30 minutové stagnaci vody nebo pomocí zvláštního odběrného zařízení, tzv. COMP (composite proportional) vzorkovače, které se připojí na kohoutek (např. v kuchyni) a během týdne automaticky odebírá příslušné části odtáčené vody, takže sběrný vzorek věrně odráží kvalitu vody konzumovanou (používanou) uživatelem.

Obecně platí, že pro hodnocení rizika bereme hodnoty látek ve vodě odebrané ze sítě, tedy z kohoutku u spotřebitele. Výjimkou, kdy používáme koncentraci látky ve zdroji, může být posouzení rizika možného selhání úpravy vody (případy, kdy látka je ve vyšším množství přítomna ve zdroji a je odstraňována v procesu úpravy), které nelze nikdy zcela vyloučit, nebo posouzení vhodnosti nového, leč kontaminovaného zdroje.

Někdy je nutné, nejsou-li k dispozici výsledky tehdejšího měření, odhadnout koncentraci dané látky ve vodě v minulosti. Zde opět uvažujeme původ znečištění, případné změny zdroje surové vody a procesu úpravy v minulosti. Koncentraci některých látek je možné modelovat – např. na obsah vedlejších produktů dezinfekce lze usuzovat z hodnot tradičně sledovaných parametrů pH, CHSK (chemická spotřeba kyslíku) a volný chlor.

V podmínkách České republiky lze najít podklady pro hodnocení zátěže vybraným organickým a anorganickým látkám v pitné vodě a pro odhad teoretického zvýšení pravděpodobnosti vzniku nádorových onemocnění v důsledku expozice karcinogenním látkám v pitné vodě v souhrnných a odborných zprávách **Systému monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k životnímu prostředí (Zdravotní důsledky a rizika znečištění pitné vody)**.

U ostatních expozičních parametrů by se vždy měla dát přednost hodnotám zjištěným měřením nebo dotazníkovým šetřením v konkrétních podmínkách posuzované exponované populace. V případě jejich neznalosti se většinou používají doporučené standardní expoziční faktory dle U.S.EPA nebo WHO.

Množství požití vody (l/den). Obvykle se používají standardní hodnoty doporučené U.S.EPA a WHO, tedy dospělí 2l/osobu/den, děti (≤ 10 kg) 1l/den, kojenci (≤ 5 kg) 0,75l/den. Historický údaj 2l/osobu/den však pro naše populace nezná pásmo a kulturní oblast znamená pro většinu populace nadhodnocenou spotřebu. To může být užitečné při tvorbě limitních hodnot (jako bezpečnostní faktor) nebo při odhadu mezního rizika (pro většinu populace), neumožňuje to však odhad reálného zdravotního rizika pro průměrného spotřebitele. Nesmíme však zapomenout na rizikové skupiny s vyšším příjmem tekutin, např. u diabetiků, dále u pracujících v horkých provozech a u sportovců.

Distribuce spotřeby vody u populace má v podstatě normální rozložení. Poslední údaj z USA hovoří o průměrné denní spotřebě pitné vody 1,951 (95% IS : 0,808 – 3,983) s podílem 1,131 vodovodní vody (0,310 – 2,960) a značných rozdílech u jednotlivých věkových kategorií. Pouze 10% americké populace spotřebuje více než 2 litry vodovodní vody denně. Většina starších studií, provedených především v první polovině 80.let, zjistila průměrnou spotřebu vody okolo 1,4l/den při širokém rozpětí 0 až 4 litry/den.

V dotazníkovém šetření, provedeném v rámci Systému monitorování zdravotního stavu v roce 1995 ve 30 okresech ČR, se zjistilo, že průměrné množství přímo konzumované vody z vodovodu (bez převaření) bylo asi 0,7 litru/osobu/den. Ve většině okresů ale dotazník neměl potřebnou respondenci.

Vedle tradičních možností změny kvality vody v domácnosti, především při varu (kdy mohou téžavé látky z vody

vyprchat, jiné se naopak při odpaření vody mohou koncentrovat), je však pro posledních deset let charakteristická postupná změna schématu spotřeby vody: vzrůstem mobility obyvatelstva stoupá podíl osob, kteří v místě bydliště konzumují jen menší část celkové spotřeby pitné vody; stoupá spotřeba balených (stolních a kojeneckých) vod jako náhrada za vodu vodovodní; v ČR konzumuje balené vody asi polovina populace a průměrná spotřeba bude zřejmě vyšší než 30l/osobu/rok, vedle stolní vody spotřebuje průměrný občan ČR za rok ještě cca 20l minerální balené vody (pro srovnání: v západní Evropě je spotřeba téměř 100l/osobu/den); alternativou k baleným vodám je distribuce kvalitní podzemní vody prostřednictvím výdejních automatů; v některých českých městech (tam kde se tento způsob ujal) je tato spotřeba minimálně na úrovni balených vod; vzrůstající počet domácností používá nějaký způsob doupravy vody v domácnosti pomocí tzv. vodních filtrů.

Telefonický průzkum v Torontu z roku 1992 prokázal, že přes 40% domácností používá některý z alternativních způsobů zásobení vodou (22,5% domácností konzumuje balenou vodu, 11% vodu doupravuje vodními filtry a 12% vodu převařuje), přičemž 35% domácností takto získává nejméně polovinu konzumované vody.

Specifickou kapitolou je **hodnocení expozice z pitné vody u těkavých organických látek** (chloroform, TCE, PCE, benzen ad.), které se při mytí, koupání a jiných použití vody v domácnosti uvolňují do vnějšího prostředí bytů a vstupují do organismu cestou inhalační, resp. při styku vody s pokožkou vstupují **cestou dermální**. Provedené studie podávají doklad, že tyto cesty vstupu, resp. dávky jimi přijaté jsou ve svém součtu minimálně rovnocenné dávce získané požitím 2 litrů vody, spíše však nejméně dvakrát vyšší (zjištěné maximální dávky inhalací a kožní resorpcí byly 6-9 x vyšší oproti dávce orální ze 2l), protože v experimentech byla nejčastěji používána jako jediná modelová expozice 10-15ti minutová sprcha nebo 30ti minutová koupel. Výsledky příspěvku inhalační a dermální cestou se u různých studií (a určitě i v praxi) liší v závislosti na koncentraci látky ve vodě, teplotě vody, spotřebě vody, typu sprchové růžice, větrání koupelny a bytu atd. Ze zdravotního hlediska může být cesta inhalační a dermální rizikovější než cesta orální, protože látky mohou po vstupu do organismu působit na cílové orgány ještě před jejich biotransformací v játrech. Tomu odpovídá např. u chloroformu i vyšší faktor směrnice při inhalační cestě vstupu oproti orální. Nárůst rizika z inhalace a kožní resorpce je pak vyšší než by odpovídalo poměru navýšení samotné vstřebané dávky oproti dávce orální.

Pro přesný výpočet dávky z inhalační a dermální expozice těkavým organickým látkám z pitné vody (během sprchování) lze použít následující vzorec:

ADD (inhalační) =

= (CA x IR x ET x EF x ED) / (BW x AT), kde

CA ... koncentrace látky ve vzduchu (mg/m³)

IR ... množství nadýchaného vzduchu (m³/hod)

ET ... doba expozice = doba sprchování nebo koupání (hod/den)

ostatní parametry totožné s výše uvedeným vzorcem pro ADD_o

ADD (dermální) =

= (CW x SA x PC x ET x EF x ED x CF) / (BW x AT), kde

CW ... koncentrace látky ve vodě (mg/l)

SA ... povrch kůže v kontaktu s vodou (cm²)

PC ... rychlost prostupu kůží – konstanta specifická pro každou látku (cm/hod)

ET ... doba expozice = doba sprchování nebo koupání (hod/den)

CF ... volumetrický konverzní faktor pro vodu (1 litr / 1000 cm³)

ostatní parametry totožné s výše uvedeným vzorcem pro ADD_o

Některé údaje potřebné pro výpočet lze získat jako referenční z příruček a databází U.S.EPA, jiné údaje, vztahující se k místně specifickému expozičnímu scénáři (doba a způsob sprchování ad.) pro českou populaci však k dispozici nejsou. Proto je přesný výpočet pro tuzemské poměry dosud obtížný. Orientačně lze použít zjednodušený přístup, kdy inhalační a dermální dávku odhadneme z vypočtené dávky orální v poměru 1 : 1 nebo 1 : 2 jako spíše minimální odhad. Vypočtená dávka je pak porovnávána s referenční dávkou pro inhalační expozici (nebo násobena faktorem směrnice pro inhalační expozici u karcinogenních látek) a vypočten Hazard index. Indexy pro různé cesty vstupu se nakonec sčítají.

Na druhou stranu musíme vědět, že aerosol vznikající při sprchování není významnou cestou expozice pro netěkavé, ve vodě rozpustné kontaminanty.

Frekvence expozice. Pokud nejsou k dispozici konkrétní údaje o hodnocené části populace, obvykle se počítá frekvence expozice 350 dní s tím, že člověk stráví asi 2 týdny mimo bydliště. Hodnotíme-li však například domov sociální péče nebo obdobné zařízení, je na místě počítat s frekvencí po celý rok (365 dní).

Vzhledem k relativně vyššímu příjmu tekutin a nižší tělesné váze jsou při expozici z pitné vody obecně rizikovou skupinou kojenci a děti a proto je vhodné hodnotit jejich expozici a z ní plynoucí riziko toxického, nekarcinogenního účinku samostatně (možno i pro více věkových kategorií: kojeneček, dítě ve věku 5 nebo 10 let, resp. dítě o hmotnosti 20kg apod.). U karcinogenních látek nelze počítat riziko zvláště pro děti a dospělé, protože uvažujeme 70ti-letou expozici. Většinou se počítá na dospělého člověka o hmotnosti 60-70 kg. Můžeme však provést zpřesňující výpočet průměrné celoživotní denní dávky tím, že celoživotní sedmdesátiletou expozici rozdělíme na několik věkových období. Pro každé období počítáme – s odpovídající tělesnou hmotností a množstvím požití vody – samostatně dávku. Konečná celoživotní průměrná denní dávka se získá součtem „dílků“ průměrných dávek za jednotlivá období. Tímto způsobem, díky zohlednění dětského období expozice, dostaneme dávku i o řád vyšší.

Příklad výpočtu s použitím tří období (např. 2 dny až 11,99 měsíce; 1 až 18,99 roku; 19-70 roků) a tomu odpovídajících průměrných tělesných hmotností (např. 7,3kg; 31,9kg; 70kg):

LADD_o [mg/kg/d] = (CW x 0,9 x 365 x 1) / (7,3 x 1 x 365) + (CW x 1,5 x 350 x 17) / (31,9 x 17 x 365) + (CW x 2 x 350 x 52) / (70 x 52 x 365)

Tělesné hmotnosti použité pro výpočet byly získány z výsledků V. celostátního antropologického výzkumu dětí a mládeže v ČR, který patří k důležitým zdrojům informací pro hodnocení expozice, protože jde o spolehlivé a přitom národně specifické údaje.

Charakterizace rizika

Míru rizika toxických účinků hodnotíme pomocí stanovení koeficientu nebezpečnosti (HQ – Hazard Quotient), popřípadě součtu koeficientů nebezpečnosti jako sumárního indexu nebezpečnosti (HI – Hazard Index), když hodnotíme více škodlivin s podobným systémovým účinkem. Koeficient nebezpečnosti (index nebezpečnosti) získáme vydělením vypočtené průměrné denní dávky referenční dávkou, resp. přijatelnou denní dávkou: $HQ = ADD_0 / RfD_0$. Reálné riziko toxického nekarcinogenního účinku nastává při hodnotě HQ (HI) > 1 a vzrůstá se stoupající hodnotou koeficientu.

Míra rizika karcinogenního účinku se stanoví výpočtem celoživotního vzestupu pravděpodobnosti vzniku nádoru u jednotlivce exponované populace v důsledku expozice hodnocené dávce (ILCR – Individual lifetime cancer risk). Tento ukazatel rizika získáme vynásobením celoživotní průměrné dávky směrnici rakovinového rizika: $ILCR = LADD_0 \times CPS_0$; popřípadě zjednodušeně vynásobením koncentrace látky ve vodě v mg/l jednotkou karcinogenního rizika UCR, tedy $ILCR = CW \times UCR$. (Pro orální expozici z pitné vody se někdy pro zjednodušení používá jednotka karcinogenního rizika (UCR – Unit cancer risk), vztažená přímo ke koncentraci karcinogenní látky ve vodě v mg/l.)

Z individuálního rizika lze vypočítat populační riziko, které vyjadřuje roční riziko výskytu rakoviny u exponované populace (APCR – Annual population cancer risk), tj. průměrný počet případů rakoviny za rok. Tento ukazatel vychází z přesně definované expozice dané škodlivině a z předpokladu průměrného dožití 70 let: $APCR = ILCR \times \text{počet exponovaných osob} / 70 \text{ (let)}$.

Počítáme-li teoreticky zdravotní riziko z pitné vody, totiž jakým procentem se voda podílí na čerpání RfD (ADI, TDI) nebo nepředstavuje-li voda samotná zdravotní ohrožení, stačí počítat pouze dávku z pitné vody (u těkavých látek samozřejmě nejen vstupem orální cestou, ale i inhalační a dermální). Počítáme-li však riziko z pitné vody a zajímá-li nás (což by mělo), nehrozí-li riziko zdravotního poškození z expozice dané látce (látkám), musíme zároveň uvažovat i ostatní cesty expozice (z potravy, venkovního a vnitřního ovzduší atd.) a jejich indexy nebezpečnosti sečíst. Nejde-li o havarijní stav, pitná voda u většiny látek nebývá převážným zdrojem expozice toxickým látkám. Mezi výjimky patří např. vedlejší produkty dezinfekce (trihalogenmethany – chloroform a další), u kterých je naopak expozice z jiných zdrojů v životním prostředí minimální a můžeme ji většinou zanedbat.

Analýza nejistot

Nezbytnou součástí každého hodnocení rizika je analýza nejistot, se kterými se v jednotlivých fázích hodnocení nevyhnutelně setkáváme a které je třeba zohlednit při následném řízení rizika. Nejistoty se mohou týkat současného stupně vědeckého poznání o škodlivosti dané látky, odvození referenčních hodnot, spolehlivosti výsledků rozborů, odhadů chování, zvoleného expozičního scénáře, složení exponované populace aj. Analýza nejistot má formu slovního vyjádření v závěru posudku.

Voda pro rekreaci

Obdobným způsobem jako u pitné vody lze hodnotit riziko z náhodného napití vody při plavání či jiné vodní rekreaci.

Dávku počítáme z následujícího vzorce:

$$ADD_0 = (CW \times CR \times ET \times EF \times ED) / (BW \times AT), \text{ kde}$$

CW ... koncentrace látky ve vodě v mg/l

CR (contact rate) ... množství požití vody v litrech na hodinu plavání

ET ... doba expozice (počet hodin plavání/koupání za den)

EF ... frekvence expozice ve dnech za rok

ED ... trvání expozice v letech

BW ... tělesná hmotnost v kg

AT ... doba ve dnech, na kterou expozici průměrujeme – viz výše (pitná voda)

Doporučená hodnota pro objem vody náhodně požitý při koupání je podle U.S.EPA 50 ml na hodinu plavání. U dětí a při náročnějších vodních sportech (vodní lyžování, rafting aj.) může být tato hodnota i vyšší. Frekvence expozice závisí jak na místních podmínkách (klima, délka koupací sezóny), tak na typu návštěvnosti (rekreant nebo místní obyvatel).

V současné době zřejmě nejnámější chemické riziko představují v vodní rekreaci ve volné přírodě cyanotoxiny sinic, jejichž přímý průkaz ve vodě je ale obtížný a nákladný. Proto se v praxi odhaduje potenciální koncentrace cyanotoxinů ve vodě z počtu buněk (! – nikoliv organismů) sinic a průměrného množství toxinu v jedné buňce (např. průměrná buňka *Microcystis aeruginosa* obsahuje asi 0,2 pg mikrocystinu-LR, při rozpětí 0,07 – 0,3 pg). Nejčastější projevy poškození z produktů sinic při koupání – různé kožní afekce v důsledku dráždění nebo alergie – metodou hodnocení zdravotních rizik hodnotit nelze. Cyanotoxiny se také nevstřebávají pokožkou.

Na rozdíl od pitné vody lze u vody ve volné přírodě do určité míry využít zjištěné počty indikátorových bakterií fekálního znečištění k odhadu rizika gastrointestinálních poruch. Existuje totiž zřejmě určitý vztah mezi vysokými počty indikátorových bakterií a přítomností patogenních bakterií a virů ve vodě. Zároveň byly publikovány výsledky epidemiologických studií mapujících výskyt gastrointestinálních poruch při různém stupni bakteriální kontaminaci rekreační vody.

Specifickým případem hodnocení rizika u bazénových vod (chlorovaných) může být odhad zdravotního rizika z expozice trihalogenmethanům inhalační a dermální cestou vstupu (v malé míře též i orální cestou) u pravidelných návštěvníků, zejména závodních plavců.

Literatura:

- ⇒ WHO: Guidelines for drinking water quality. Vol. 1,2 (+ Addendum to vol. 1,2). WHO, Geneva 1993-1998.
- ⇒ Craun, G.F.: Safety of water disinfection. Balancing chemical and microbial risks. ILSI Press, Washington D.C. 1993.
- ⇒ Olin, S.S.: Exposure to contaminants in drinking water. Estimating uptake through the skin and by inhalation. ILSI Press, Washington D.C. 1999.
- ⇒ U.S.EPA : Risk-based concentration table. <http://www.epa.gov/reg3hwmd/risk/riskmenu.htm>
- ⇒ U.S.EPA: Drinking water regulations and health advisories. <http://www.epa.gov/ostwater/Tools/dwstds.html>
- ⇒ Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) database. <http://www.who.int/pcs/>
- ⇒ Gofti, L. et al.: Évaluation du risque microbiologique d'origine hydrique: un état de l'art et des perspectives. Rev. Epidém. et Santé Publ. 47, 61-73, 1999.
- ⇒ EHC 202: selected non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons. IPCS, WHO, Geneva, 1998

Půda

Půda je nedílnou součástí životního prostředí člověka. Pro člověka v posledních letech stoupá také její hygienický význam z hlediska vzrůstající kontaminace prostředí. Vzhledem ke své heterogenitě byla v minulosti nejméně sledovaným médiem v prostředí člověka. Po řadu let byla opomíjena ta skutečnost, že právě do půdy se soustřeďuje tok škodlivých látek, které se v ní kumulují, transformují i migrují. Migrace kontaminantů je však relativně pomalá, takže půda z hlediska kontaminace prostředí je ukazatel značně stabilní a dlouhodobě ovlivňuje životní prostředí řádově desítky, stovky a teoreticky i několik tisíc let. Znečištění půdy má oproti znečištění vody a ovzduší také to specifikum, že není zpozorováno okamžitě, není vnímáno smyslovými orgány, ale projevuje se v mnoha případech skrytě (např. v případech iontů toxických kovů, které mají schopnost dlouhodobé vazby v půdních strukturách a u látek typu PCBs a PAU s dlouhou dobou perzistence). Takovéto typy kontaminantů se nakonec dostávají do organismu člověka, kde se kumulují. Přísun těchto látek je buď přímý nebo pomocí potravinových řetězců. Počáteční stadia znečištění půdy jsou proto těžko kontrolovatelná. Různorodé škodliviny můžou mít původ v pozadí daném geologickým složením půdy ovlivňovaným také vlivem klimatických podmínek, anebo pocházejí z antropogenního znečištění.

Kontaminace půdy

Česká republika se co do stupně znečištění půdy a prachu řadí v evropském regionu ke státům s vyspělou průmyslovou aglomerací, kde je převažujícím zdrojem tohoto znečištění antropogenní působení ve srovnání s východní částí Evropy, kde jsou v rovnováze s faktory pozadovými – geologickými. Kontaminace půd škodlivými látkami v České republice má dosud převážně lokální charakter s vazbou na průmysl, těžbu a ukládání odpadů. Velkoplošná kontaminace především zemědělské půdy nebyla prokázána. Některé anomálie výskytu těžkých kovů často souvisí i s obsahy těchto kovů v půdotvorném substrátu.

Největší kontaminace půdy se nachází v městských aglomeracích, zejména průmyslových. Zde dochází ke kumulaci mnoha negativních faktorů (doprava, průmysl, lokální topeniště) a výsledkem je trvalá kontaminace půdy toxickými kovy a celou řadou organických látek. Kontaminace půdy se velmi často vyskytuje v příměstských lokalitách kde jsou umístěny zahrádkářské kolonie. V městských aglomeracích je velmi závažná kontaminace rekreačních ploch patogenními mikroorganismy a parazity.

Zdravotní rizika z kontaminované půdy

Při kontaminaci půdy dochází k vytváření oblastí s větší koncentrací látek, které oproti koncentracím pozadí zvyšují expozici člověka přes všechny cesty vstupu. V současné době je již k dispozici řada studií zabývajících se zvýšenou expozicí populace škodlivým látkám.

Nejzávažnější procesy spojení člověka s půdou lze charakterizovat následovně:

- půda – rostlinné produkty – člověk
- půda – rostlinné produkty – zvíře – člověk
- půda – podzemní vody – člověk
- půda – povrchové vody – člověk
- půda – povrchové vody – vodní rostliny – ryby – člověk
- půda – ovzduší – člověk
- půda – člověk.

Základní škodliviny v půdě, které by mohly poškozovat zdraví populace jsou jednak chemické látky (především toxické kovy a perzistentní organické látky typu PCBs

a PAU), Mezi nejdůležitější toxické kovy pro člověka přicházející z půdního prostředí lze zařadit v první řadě Cd, Pb, Hg, Zn, Cu, Se, Ni, dále Cr, V, As, Tl, Be (U). Přetrvávání toxických kovů v půdě závisí na chemických a fyzikálních vlastnostech půdy. Tyto procesy určují do značné míry jejich další aktivitu v prostředí, a tak mohou přímo nebo nepřímo modulovat jejich vliv na lidské zdraví.

Lze konstatovat, že mnohem citlivější k působení toxických kovů je dětská populace, hlavně v předškolním věku. Zvýšená kumulace kovů v dětském organismu byla prokázána monitorováním jejich obsahu v krvi, moči a vlasech. Zdrojem expozice je kontaminovaná půda a prach v blízkosti jejich bydliště, mateřských škol, na hřišti a sportovních zařízeních, ale i domácí prach a znečištěné venkovní i vnitřní ovzduší. Významnou část expozice zde tvoří také potrava a voda znečištěná prachem. Nežádoucí zdravotní účinek expozice na dětský organismus závisí i na socioekonomických poměrech a životním stylu rodiny (je prokázáno, že u dětí s horším zajištěním v rodině, s nízkým příjmem a hygienickými podmínkami je vyšší riziko zdravotního postižení z tohoto aspektu), ale roli hraje i pohlaví (u chlapců je situace horší), a věk (nejrizikovější jsou děti ve věku od 3 – 6 let).

Závažné riziko mohou představovat persistentní chlorované organické látky typu polychlorovaných bifenylů, které se po expozici kumulují hlavně v tělesných tkáních s vyšším obsahem tuku. Spolu s polycyklickými aromatickými uhlovodíky, které jsou z 97% původem z emisí při nedokonalém spalování nebo pyrolýze fosilních paliv, mohou výrazně ovlivňovat zdravotní stav (karcinogenita, snižování imunity a poškození reprodukční schopnosti, hormonální nerovnováha).

Rizikovým faktorem v půdě (jako rezervoáru) jsou i různá infekční agens vyvolávající infekční onemocnění. Může jít o celou škálu mikroorganismů – od virů, přes bakterie, plísňe až po parazity např. salmonelly, shigelly, klostridia, lamblie, askarie atd.

Hodnocení expozice

U půdy je nutno zvažovat expoziční cestu orální, inhalační i dermální. Rizikovou skupinu představují především děti, které v půdě a půdním prachu přijímají dle odhadu 200 až 800 mg půdy denně. U dospělých jedinců je příjem z půdy menší, přibližně 50 – 100 mg za den. Výpočet odhadu zátěže z příjmu toxických kovů z kontaminované půdy ukazuje na závažný procentuální podíl expozice z půdy na čerpání ADI.

Hodnocení rizika z kontaminované půdy vychází jednak z porovnání limitů pro určitý typ půdy dle využití, např. limity pro zemědělskou půdu jsou dány Vyhláškou MŽP č. 13/1994, kterou se stanoví některé podrobnosti ochrany zemědělského půdního fondu. Pro sanaci starých zátěží jsou uvedeny limity v metodickém pokynu MŽP ze dne 31.7.1996, Věstník MŽP, částka 3, 1996. Kritéria pro mikrobiologickou kontaminaci hracích ploch obsahuje Vyhláška Ministerstva zdravotnictví ČR č. 464/2000 Sb., kterou se stanovují hygienické požadavky na koupaliště, sauny a hygienické limity venkovních hracích ploch. K odhadu expozice chemickým látkám z půdy přímou ingestí lze použít obdobných matematických postupů jako u ovzduší či vody. Jelikož požití půdy je běžná zejména u dětí ve věkovém období 1 – 6 let (obvykle požití 200 mg půdy denně), jsou zkonstruovány postupy zohledňující tuto věkovou kategorii (doba expozice 6 let), tělesnou hmotnost (v průměru 15 kg). Pro screeningový odhad ingesce karcinogenních i nekarcinogenních kontaminantů v půdě, pro inhalaci kontaminujících látek v polétavém prachu či pro dermální absorpci specifických chemických látek z půdy lze využít specifické matematické modely navržené U.S. EPA (EPA/540/R 95/128).

25.2 ANALÝZA ZDRAVOTNÍCH RIZIK V PRACOVNÍM PROSTŘEDÍ

Základem pro analýzu rizik v pracovním prostředí je systematické sledování všech faktorů pracovního prostředí a pracovních podmínek z hlediska jejich možného škodlivého vlivu na zdraví a bezpečnost pracovníků při práci a tudíž určení všech možností vzniku nemocí z povolání, pracovních úrazů či jiných poškození zdraví, souvisejících s prací a pracovními podmínkami (např. nemocí ovlivněných prací).

- Součástí této činnosti je i posouzení návrhů na opatření k omezení nebo vyloučení rizik, kontrola a hodnocení přijatých opatření.
- Analýzy rizik probíhá v následujících krocích:
- identifikace nebezpečí,
- identifikace exponovaných zaměstnanců,
- hodnocení rizika (kvalitativní nebo kvantitativní),
- zvážení, zda riziko může či nemůže být odstraněno,
- rozhodnutí zda je třeba uplatnit další opatření k odstranění nebo redukci rizika.

V některých zemích Evropské unie je povinností zaměstnavatele hodnotit riziko vždy (např. v Holandsku), v jiných zemích pouze v těch podnicích, kde počet zaměstnanců přesahuje určitý limit (ve Velké Británii 5 a více zaměstnanců).

V Holandsku zahrnuje hodnocení rizika na pracovišti všechna nebezpečí pro zdraví, bezpečnost a pohodu zaměstnanců na pracovišti a musí být zpracováno v podobě písemného dokumentu. Rizika jsou pravidelně zaměstnavatelem aktualizována a nebývá pro ně určen jednotný předpis. Písemný dokument hodnocení rizika musí být přezkoumán certifikovanou expertní službou, která má odborníky pro pracovní lékařství a bezpečnost práce.

Vzhledem k tomu, že naše legislativa je v současné době harmonizována s EU, dostává se i do našich právních norem termín hodnocení rizika a další pojmy, které s tímto postupem souvisí. Podstata metody hodnocení rizika není pro obor pracovní lékařství v České republice ničím novým. Stejně pojetí je úspěšně používáno již několik desítek let. Novou se stává pouze terminologie, která je někdy nesprávně překládána z anglosaské literatury, případně některé z pojmů mohou být různě definovány. Je proto nutné prosadit jednotnou terminologii, která zaručí možnost komunikace mezi zainteresovanými osobami i používání standardních postupů v pracovním lékařské praxi včetně odpovídající kontroly kvality.

Rámcovou komplexní úpravu celé oblasti ochrany zdraví při práci představuje Závazná směrnice Rady ES 89/391/EEC. Tato směrnice konstatuje, že pracovníci mohou být vystaveni na pracovišti během svého pracovního života nebezpečným faktorům prostředí. Expozice pracovníků těmto faktorům často vede k pracovním úrazům i vzniku chorob z povolání. Směrnice proto uvádí pokyny pro praktické řešení tří hlavních problémů ochrany zdraví a bezpečnosti při práci: identifikaci nebezpečnosti a hodnocení rizika, ochranné a preventivní služby a konzultace a účast pracovníků na ochraně zdraví a bezpečnosti při práci. Na hodnocení rizika na pracovišti se zaměřuje především v článcích 6.3. a 9.1.

Směrnice dále určuje strategií pro identifikaci nebezpečnosti a kontrolu rizik, zdůrazňuje význam konzultací a aktivní účasti všech zainteresovaných osob, které se na ochraně zdraví a bezpečnosti při práci podílejí (zaměstnanci, zaměstnavatelé, zástupci zaměstnanců, poskytovatelé pracovní lékařské péče). Ukládá zaměstnavateli zajistit identifikaci nebezpečnosti faktorů pracovního prostředí a zhodnocení

možných zdravotních rizik pro zaměstnance. Opatření na ochranu zdraví pracovníků jsou povinností zaměstnavatele a náklady na ně nesmějí jít k tíži zaměstnanců. Zaměstnanec ovšem musí se svým zaměstnavatelem spolupracovat a své zdraví chránit.

Povinností zaměstnavatele je také zajistit pro zaměstnance komplexní multidisciplinární pracovní lékařské služby reprezentované pracovním lékařem a sestrou, odborníkem pro bezpečnost práce, hygienikem práce (zaměřeným zejména technicky a na problematiku hodnocení expozice) a odborníkem pro organizaci práce; v případě potřeby i další odborníci jako fyziolog práce, psycholog práce, ergonom, toxikolog. Tyto služby by měly být podrobeny kontrole kvality (certifikace dle standardů ISO).

Hlavními úkoly pracovním lékařské služby je: schválení dokumentu hodnocení rizik vypracovaného zaměstnavatelem nebo jeho vypracování pro zaměstnavatele, pomoc zaměstnavateli v řešení problematiky snižování pracovní neschopnosti a organizace programů podpory zdraví pracovníků, provádění vstupních a periodických lékařských prohlídek s přihlédnutím k hodnocení rizika a konzultace problémů souvisejících s ochranou zdraví při práci. Základním předpokladem kvalitního výkonu služeb pracovní lékařské péče jsou na straně jedné znalosti konkrétních pracovních podmínek na pracovišti a nároků, které na konkrétního pracovníka klade práce, kterou vykonává nebo má vykonávat, a na straně druhé znalost zdravotního stavu pracovníka.

Hlavní úkoly pracovním lékařské služby jsou:

- schválení dokumentu hodnocení rizik vypracovaného zaměstnavatelem nebo jeho vypracování pro zaměstnavatele,
- provádění vstupních a periodických lékařských prohlídek s přihlédnutím k hodnocení rizika,
- konzultace problémů souvisejících s ochranou zdraví při práci,
- pomoc zaměstnavateli při řešení problematiky snižování pracovní neschopnosti, pracovních úrazů a organizaci programů podpory zdraví na pracovišti.

25.2.1 VÝZNAM A CÍL ANALÝZY RIZIK PŘI PRÁCI

Cílem analýzy rizik při práci je navrhnout a prakticky zavést taková opatření, která jsou nezbytná pro ochranu zdraví pracovníků. Tato opatření zahrnují:

- prevenci pracovních rizik,
- povinnost informovat zaměstnance o možných rizicích a způsobech ochrany proti nim,
- povinnost zajišťovat výcvik pracovníků v ochraně zdraví a bezpečnosti při práci,
- zajistit prostředky pro zavádění nezbytných preventivních opatření.

Posuzování rizika by mělo pomoci zaměstnavatelům při:

- identifikaci nebezpečí vznikajícího při práci,
- vyhodnocení rizik spojených s těmito nebezpečími,
- určení vhodných opatření k bezpečnosti a ochraně zdraví při práci (BOZP) zaměstnanců,
- kontrole vhodnosti a účinnosti přijatých opatření,
- stanovení priorit případných dalších opatření,
- poskytování informací o rizicích zaměstnancům.

Hodnocení rizik nikdy není jednorázovou záležitostí. Doporučuje se vypracovat program hodnocení rizik na pracovišti a analyzovat rizika v pravidelných intervalech, závislých na povaze rizik a změnách pracovní činnosti.

Pracovní rizika by měla být znovu zhodnocena vždy při všech závažných změnách na pracovišti jako jsou:

- změny technologie,
- změny pracovního místa,
- použití jiných materiálů, jiných strojů, zařízení a energií,
- změny organizace práce atd.

25.2.2 POSUZOVÁNÍ A ŘÍZENÍ RIZIKA

Posuzování a řízení rizika probíhá v těchto etapách:

příprava plánu postupu při posuzování rizika:

1. rozhodnutí o způsobu a struktuře posuzování,
2. shromažďování informací o faktorech a podmínkách pracovního prostředí, typech činnostech,
3. identifikace nebezpečnosti faktorů pracovního prostředí,
4. zjištění zaměstnanců, kteří pracují v riziku,
5. zjištění způsobu a míry expozice,
6. hodnocení míry zátěže faktory pracovního prostředí a pracovních podmínek (pravděpodobnosti vzniku a závažnosti poškození za daných podmínek expozice)
7. návrh a posouzení možných nápravných opatření,
8. posouzení možností odstranění nebo snížení rizika,
9. rozhodnutí o nápravných opatřeních a stanovení jejich priorit,
10. zavedení principu řízení (managementu, kontroly) rizik,
11. vypracování záznamu o posouzení rizik,
12. zhodnocení účinnosti přijatých opatření,
13. přezkoumání (buď jednorázově při jakýchkoli změnách nebo periodicky, obvykle alespoň jednou ročně).

Příklady možných výsledků přezkoumání:

- posouzení je stále platné;
- je nezbytná revize;
- nejsou třeba další opatření,

Obsah a rozsah každého kroku v analýze rizik závisí na specifických podmínkách na pracovišti. Především na počtu zaměstnanců, úrazovosti, zdravotním stavu zaměstnanců, používaných pracovních materiálech, vybavení a uspořádání pracoviště, pracovní činnosti a jejím zabezpečení, charakteru pracoviště a specifickém riziku. Posuzování rizika by měl být prováděn managementem závodu za pomoci konzultantů-specialistů a spoluúčasti zaměstnanců nebo jejich zástupců.

Velmi důležitým krokem při hodnocení rizika je posouzení, kteří pracovníci jsou riziku vystaveni a v jaké míře.

Kategorizace prací

V České republice byl zaveden v hygienické službě systém kategorizace prací, který je rozděluje do čtyř kategorií podle rizika. Kategorizace prací umožňuje souhrnné hodnocení úrovně zátěže zaměstnanců faktory rozhodujícími ze zdravotního hlediska o kvalitě pracovních podmínek, které jsou charakteristické pro danou práci na konkrétním pracovišti a míru zabezpečení ochrany zdraví pracovníků. Účelem kategorizace je získat objektivní a srovnatelné podklady zejména pro určení rizikových prací, pro optimalizaci pracovních podmínek, pro racionální opatření k odstranění nedostatků v zabezpečení ochrany zdraví při práci. Hodnocena je rizikovost těchto faktorů: prach, chemické látky, hluk, ultrazvuk, vibrace, neionizující záření, elektromagnetické pole, fyzická zátěž, pracovní poloha, mikroklima, psychická zátěž, senzorická zátěž (zraková), práce s biologickými činiteli. Pomůckou je příkladový seznam vybraných prací zařazených do 2., 3. a 4. kategorie.

Pro zařazování prací do jednotlivých kategorií jsou vypracovány metody hodnocení jednotlivých faktorů a kritéria pro posouzení získaných výsledků. Kategorie 1. není vymezena, kategorie 2. a 3. jsou definovány rozpětím hygienických limitů, přičemž v kategorii 2. nesmí být překročen přípustný limit. Kategorie 4. není definována u těchto faktorů: pracovní poloha, zátěž chladem, psychická zátěž, zraková zátěž. Práce spojená s expozicí několika faktorům se zařazuje do kategorie odpovídající nejneprůzračněji hodnocenému faktoru. Zařazení prací do druhé, třetí a čtvrté kategorie se provádí na návrh zaměstnavatele nebo z podnětu orgánu hygienické služby. Měření koncentrací a intenzit faktorů pracovních podmínek musí být provedeno akreditovanou nebo autorizovanou osobou a nemá být starší než jeden rok.

Kategorizace prací vychází z identifikace nebezpečí pro zdraví pracovníka a z hodnocení rizika práce. Proto jsou v soustavě faktorů především ty, které mají v této souvislosti dominující význam.

Hodnocení pracoviště, pracovního místa a činnosti

Nezbytným předpokladem pro zjištění možnosti ohrožení zdraví a podmínek vzniku nepřiměřené pracovní zátěže, diskomfortu a rizik s cílem realizovat odpovídající preventivní opatření, je podrobný popis a charakteristika pracoviště, pracovního místa (míst) včetně faktorů pracovního prostředí a pracovních podmínek, typu, skladby a časového průběhu pracovních operací, úkonů. *Pracovištěm* se rozumí část pracovního prostoru vymezená určitému pracovníkovi nebo skupině pracovníků pro hlavní a vedlejší činnost. Rozlišuje se obvykle *pracoviště uzavřené* např. dílna, sklad apod., *pracoviště polootevřené* např. polootevřené haly, *pracoviště venkovní*, tj. ve volném prostoru a *pracoviště s omezeným prostorem* např. v podzemí, bunkry, různé kóje s omezenou možností pohybu. Z hlediska osvětlení to mohou být pracoviště s denním, umělým a kombinovaným osvětlením, případně bez denního osvětlení (bezokenní pracoviště). *Pracovní místo* je část pracoviště, na kterém pracovník vykonává pracovní činnost požadovanou technologií či postupem včetně seřizování, oprav, čištění a údržby. Pracovní místo zahrnuje mimo technologických zařízení též nutná další zařízení, jako jsou skřínky pro pracovní nástroje, pracovní sedadlo atd. Rozlišuje se *pracovní místo trvalé*, na němž je pracovník déle než polovinu času pracovní směny, *přechodné*, na němž se pracovník zdržuje kratší dobu než polovinu času pracovní směny, a *vedlejší*, na němž jsou vykonávány krátkodobější přípravné a pomocné práce. Při popisu pracovní činnosti je žádoucí věnovat též pozornost tzv. vedlejší pracovní činnosti, jako je seřizování, údržba, opravy, výměna strojních součástí, spojování různých agregátů např. u zemědělských strojů, které mohou být zdrojem specifických rizik např. mechanického typu a vybavení hygienických zařízení s ohledem na druh technologie a typ pracoviště.

Nejdůležitější hlediska pro popis a charakteristiku pracovišť, pracovních míst a činnosti ve formě otázek pro hodnocení jsou rozdělena do následujících skupin:

Plocha a prostor

- umožňuje podlahová plocha (její rozměry) snadný pohyb a orientaci na pracovišti?
- je výška stropu s ohledem na velikost plochy podlahy přiměřená?
- je přístup a případný únik na pracoviště a z něj snadný?
- odpovídá plocha podlahy počtu pracovníků podle příslušné směrnice?
- jsou komunikace dostatečně široké?

Uspořádání a vybavení

- jsou jednotlivé stroje, zařízení, dílenský a jiný nábytek účelně uspořádány?
- odpovídá umístění funkčně navazujících strojů (zařízení) sledu operací?
- je pracoviště (pracovní místo) vybaveno vhodným typem sedadla, nábytkem?
- odpovídají rozměry pracovních míst tělesným rozměrům pracovníků? (manipulační výška, pracovní roviny, pohybový prostor, dosahy při různých pracovních polohách, rozměry kabin u pojízdných strojů atd.)
- jsou hygienická zařízení vybavena dle typu pracoviště a druhu technologie? (např. ohřívačny, odpočinkové místnosti, hygienické smyčky apod.)

Pracovníci

- kolik pracovníků je na pracovišti?
- jaké je složení pracovníků (muži, ženy, mladiství, hendikepované osoby a jejich věk)?
- jaká je jejich profesní skladba?
- je sledován zdravotní stav pracovníků, výskyt a typy pracovních úrazů a onemocnění? (jsou prováděny vstupní, periodické a výstupní případně následné preventivní prohlídky)?
- jsou pracovníci dostatečně poučeni o tom, jaká rizika se vyskytují na pracovišti?
- používají pracovníci osobní ochranné pracovní prostředky?
- - jsou pracovníci zapojeni do akcí „Podpora zdraví na pracovišti“? (např. intervenční programy, rehabilitace apod.)
- odpovídá pracovní zařazení žen, těhotných žen a mladistvých vyhlášce č.261/1987 a její novele č. 185/1998?

Pracovní poloha

- je trvale vsedě?
- je trvale vstoje?
- je možné střídání pracovní polohy?
- vyskytují se nefyziologické pracovní polohy (předklánění, otáčení trupu, v pokleku, podřepu apod.) v nadměrné míře a rozsahu?
- je nutné přecházení na větší vzdálenost?
- je nutná práce v omezeném prostoru (bunkry, montážní šachty, výkopy apod.)?

Pracovní pohyby

- jsou převážně zatěžovány menší svalové skupiny?
- jsou převážně zatěžovány větší a velké svalové skupiny?
- umožňuje práce střídavé zatěžování různých svalových skupin?
- vyžaduje práce provádění přesných pohybů a náročnou vizuálně -motorickou koordinaci?
- odpovídají pracovní pohyby přirozeným pohybovým stereotypům?
- převažuje dynamická nebo statická práce?
- vyžaduje manipulace s částmi stroje, s obrobky či jinými předměty nepřiměřenou fyzickou zátěží?
- jsou překračovány limity hmotností a podmínky při zvedání a přenášení břemen (tvar, úchopové možnosti, rozměry břemen apod.) ?
- odpovídá hmotnost předmětů apod. předpokládané fyzické zdatnosti pracovníků?
- je zásobování stroje a odebírání obrobků příliš rychlé a pohybově jednostranné?

- je stroj (technické zařízení) vybaven mechanizačním prostředkem pro přemisťování těžkých břemen?
- jsou pracovní pohyby příčinou vzniku nefyziologické pracovní polohy a nepřiměřené pracovní zátěže?

Kontrola řízení, regulace

- je pomocí sdělovačů umožněna spolehlivá kontrola chodu stroje, technického zařízení?
- jsou všechny sdělovače dobře viditelné ze základní pracovní polohy?
- jsou sdělovače umístěny tak, že odpovídají sledu operací?
- je zajištěna dobrá signalizace mimořádných stavů? (zrakové a sluchové sdělovače)
- jsou ovládače ruční i nožní v dosahových zónách?
- jsou síly pro manipulaci s ovládači přiměřené a v souladu se stanovenými limity?
- jsou ovládače zajištěny proti nežádoucímu spuštění?
- nepřekračuje počet zrakových informací a jejich rychlé střídání (různé typy sdělovačů) výkonovou kapacitu zaměstnance?
- dochází při čtení sdělovačů, obrazovek apod. k nepřiměřené zrakové zátěži?
- jsou ze základní pracovní polohy dobře viditelná sledovaná místa v okolí?
- odpovídá intenzita a způsob osvětlení nárokům na zrakový výkon a charakteru práce?

Seřizování, opravy, čištění

- jsou všechna místa při seřizování (např. výměna strojních nástrojů), při výměně strojních součástí, při opravách a čištění snadno přístupná?
- vzniká při těchto činnostech nebezpečí poškození z mechanických, či z jiných příčin?
- jsou tyto činnosti příčinou zaujímání nefyziologických poloh, či nepřiměřené zátěže?

Organizace práce:

- je pracovní tempo (rychlost pohybů) vnuceno taktem stroje, rychlostí pohybu pásu, dopravníku apod.?
- je pracovní zatížení na navazujících pracovních místech pásové a v proudové výrobě rovnoměrně rozloženo na jednotlivé zaměstnance?
- je umožněno střídání zaměstnanců či pracovních míst při jednostranné a dlouhodobé pohybové a polohové zátěži a při nutných přestávkách?
- je zaveden vhodný režim střídání ranní a odpolední směny?
- je zavedena vhodná rotace směn v nepřetržitých provozech?

Osvětlení

- odpovídá celkové denní osvětlení pracoviště požadavkům na zrakový výkon?
- odpovídá celkové umělé osvětlení pracoviště a je zvolena vhodná osvětlovací soustava (světelné zdroje, druh svítidla) s ohledem na nutnost rozlišování detailů, barev a viditelnosti?
- je dostatečný kontrast jasů případně barev kritického detailu a jeho bezprostředního okolí?
- jsou pracovní místa (stroje, pracovní stoly apod.) se zvýšenými nároky na zrakový výkon vybavena zdrojem (svítidlem) místního osvětlení?
- je celkové osvětlení rovnoměrné, případně odstupňované?

- je spektrální charakteristika umělého osvětlení přibližně stejná jako sluneční světlo? (teplota světelného zdroje)
- vyskytují se na pracovišti zdroje nepřiměřených jasů?
- je možná v nutných případech alespoň dvoustupňová regulace celkového umělého osvětlení?
- je umělé osvětlení pracovišť bez denního světla dostatečné?
- jsou relativně malá pracoviště (s několika m² podlahové plochy) bez denního světla řešena stavebně tak, že umožňují průhled do sousedních prostorů?
- jsou prostory (chodby, šatny, dílny, kanceláře apod.) obklopující velkoplošné haly bez denního světla osvětleny odpovídající intenzitou tak, aby rozdíl osvětlení nebyly příliš velké? (odstupňovaná intenzita světla)
- je na pracovišti používáno speciální osvětlení např. infračervené, monochromatické či jiné?
- hodnotí zaměstnanci osvětlení na pracovišti jako rušivé nebo nedostatečné?

Mikroklimatické podmínky

- odpovídá hodnota výsledné teploty na pracovišti energetickému výdeji (namáhavost práce)?
- je tepelná zátěž během pracovní směny rovnoměrná nebo nerovnoměrná?
- jsou na pracovišti zdroje sálavého tepla?
- jsou na pracovišti technologická zařízení, jejichž povrchová teplota při dotyku může způsobit popálení?
- je součástí pracovní činnosti nutnost střídání prostorů s vyšší a nižší teplotou?
- používají pracovníci vhodné oděvy a odpovídající počet vrstev oděvů k ochraně proti horkému (chladnému) prostředí?
- odpovídá výsledná teplota doporučeným limitům v letním a zimním období?
- jsou obvodové stěny a strop pracovišť dostatečně tepelně izolovány proti účinkům vnějšího osálení sluncem?
- odpovídá rychlost proudění vzduchu fyzické náročnosti práce?
- je relativní vlhkost vzduchu přiměřená?
- je ke snížení zdrojů sálavého tepla použito vhodných typů clon?
- jakým způsobem je zajištěno větrání pracovišť?
- jakým způsobem je zajištěno vytápění pracovišť?
- je pracovníkům v chladných (horkých) prostorech umožněn občasný pobyt v teplém (chladném) prostředí (kabině)?
- je zajištěno podávání hradících a osvěžujících nápojů v horkých provozech a teplých nápojů v chladných provozech (např. v chladárnách)?
- používají se speciální oděvy např. chlazené vzduchem ve zvláště horkém prostředí (např. při čištění bunkrů při práškovém spalování uhlí v elektrárnách, u vysokých pecí apod.)?
- jak hodnotí pracovníci mikroklimatické podmínky na pracovišti?
- bylo pracoviště vyhlášeno za rizikové?

Hluk

- jsou na pracovišti zdroje hluku a jakého druhu?
- jaký je charakter hluku? (ustálený, proměnný, impulzní)
- jaké kmitočty převažují v hlukovém spektru?
- vyskytuje se na pracovišti ultrazvuk?
- ovlivňuje hluk na pracovišti možnost porozumění při přímé komunikaci, srozumitelnost technických prostředků

(telefony apod.), slyšitelnost akustických signálů – sluchových sdělovačů?

- jsou zdroje hluku (např. stroje) vybaveny např. protihlukovými kryty, pružným uložením (tzv. silenbloky), protihlukovými nátěry apod.?
- jsou stěny (případně i strop) opatřeny obklady tlumícími hluk?
- jsou zdroje hluku (např. stroje) izolovány v menším prostoru (stěny, přepážky, závěsy apod.), aby nedocházelo k šíření hluku do okolních prostorů?
- mají k dispozici a používají zaměstnanci exponovaní hluku vhodné typy osobních ochranných pracovních prostředků?
- je prováděna kontrola stavu a způsobu ukládání protihlukových osobních ochranných pracovních prostředků?
- nedochází k přenosu intenzivního hluku na konstrukci budovy?
- bylo pracoviště vyhlášeno jako rizikové?
- jsou na pracovišti zavedeny protihlukové přestávky?
- bylo provedeno měření autorizovaným pracovištěm?
- jak hodnotí pracovníci hlučnost na pracovišti?
- podrobují se zaměstnanci preventivním periodickým prohlídkám?

Vibrace

- jsou na pracovišti zdroje vibrací?
- jsou-li, přenášejí se na horní končetiny, trup či celé tělo?
- bylo provedeno měření autorizovaným pracovištěm?
- bylo pracoviště vyhlášeno jako rizikové?
- nejsou překračovány časové limity stanovené pro používání nástroje?
- používají pracovníci antivibrační osobní ochranné pracovní pomůcky (např. rukavice)?
- jsou vyhovující mikroklimatické podmínky a nedochází v rámci technologického postupu k podchlazení horních končetin?
- jsou prováděny periodické prohlídky zaměstnanců?
- jsou provedena opatření zamezující přenosu vibrací od zdroje do okolí (kupř. pružné uložení, dilatační spáry, plovoucí podlaha apod.)?

Aerosoly (pevné, kapalné a plynné)

- jsou na pracovišti technologická zařízení, která jsou zdrojem aerosolů, (u pevných aerosolů primární zdroje prašnosti tj. technologické)?
- jsou na pracovišti zdroje sekundární prašnosti?
- je zabráněno úniku prašných aerosolů od zdroje do ovzduší pracoviště? Případně jaká jsou další preventivní opatření k ochraně exponovaných pracovníků?
- jakého charakteru (typu) jsou aerosoly vyskytující se na pracovišti (z hlediska chemického složení, fyzikálních vlastností a účinků na lidský organismus)?
- je únik škodlivých aerosolů časově a místně vázán pouze na některý technologický úsek, či je rovnoměrný po celou směnu?
- bylo provedeno měření koncentrace aerosolů orientačně či přesně autorizovaným pracovištěm?
- byla zhodnocena účinnost technických opatření zamezujících nebo snižujících únik chemických škodlivin?
- používají zaměstnanci osobní ochranné pracovní prostředky (jaké typy)?
- je pracoviště vyhlášeno jako rizikové z hlediska aerosolů?
- účastní se zaměstnanci pravidelných zdravotních preventivních prohlídek?

- jak hodnotí zaměstnanci čistotu ovzduší na pracovišti?
- udávají zaměstnanci nějaké subjektivní potíže (např. dráždění, pálení sliznic, únava, bolest hlavy apod.)?
- je látka zařazena mezi karcinogeny, mutageny, nebo látky s toxickými účinky na reprodukci?

Elektromagnetické pole

- jsou na pracovišti zařízení, která by mohla být významným zdrojem elektromagnetických polí (vysokofrekvenční ohřev, elektromagnetické pece, vysokofrekvenční sušárny, vysokofrekvenční svaření plastů, kalení s vysokofrekvenčním ohřevem materiálu s tvarováním)?
- byly měřeny hodnoty charakterizující elektromagnetická pole (intenzita, frekvence)?
- jsou dodrženy nejvyšší přípustné hodnoty?
- jsou pracoviště vyhlášena jako riziková?
- jsou provedena technická či jiná opatření na snížení expozice?
- udávají zaměstnanci nějaké subjektivní potíže?
- účastní se zaměstnanci pravidelných zdravotních preventivních prohlídek , v případě, že pracoviště je vyhlášeno jako rizikové?

Lasery

- používají se na pracovišti lasery a k jakým účelům?pokud ano, do které třídy je laser zařazen?je při používání laserů reálně nebezpečí zásahu oka přímým nebo odraženým paprskem (především u III. a IV. třídy)?je pracoviště upraveno a vybaveno tak, aby byl zamezen, za předvídatelných okolností, zásah oka?je pro pracoviště zpracován provozní řád a projednán s hygienickou službou?jsou k dispozici ochranné brýle? (pokud způsob manipulace s laserem nevyklučuje náhodný zásah oka).
- jak zaměstnanci subjektivně hodnotí pracoviště?účastní se zaměstnanci pravidelných zdravotních preventivních prohlídek, včetně vyšetření očním lékařem (především při užívání laserů zařazených do III. a IV. třídy)?

Ultrafialové záření

- jsou na pracovišti zdroje ultrafialového záření (svařování elektrickým obloukem, plasmové hořáky, repro technika, baktericidní výbojky a pod.)?
- vyskytují se u pracovníků občasné subjektivní či objektivní obtíže (např. pálení očí, záněty spojivek a kůže apod.)?
- jsou zajištěna technická či jiná opatření včetně osobních ochranných pracovních prostředků?

Infračervené záření

- jsou na pracovišti zdroje infračerveného záření (např. práce s roztaveným kovem či sklovinou)?
- jsou k dispozici osobní ochranné pracovní prostředky?
- udávají zaměstnanci subjektivní potíže?
- jsou pracoviště vyhlášena jako riziková?
- účastní se zaměstnanci pravidelných zdravotních preventivních prohlídek?

Ionizující záření

- jsou na pracovišti zdroje ionizujícího záření (rtg přístroje, radioaktivní zářiče)?
- je zavedena osobní dozimetrie a jaké jsou její výsledky?
- je pracoviště provedeno a vybaveno v souladu s příslušnými předpisy a schváleno Státním úřadem pro jadernou bezpečnost?

- je ustanoven odpovědný a přímo řídicí pracovník a podrobují se zaměstnanci pravidelným zdravotním preventivním prohlídkám?
- je pracoviště vyhlášeno jako rizikové?
- jsou k dispozici osobní ochranné pracovní prostředky?

Biologické faktory

- je na pracovišti zvýšené riziko nákazy? (zdravotnická pracoviště: např. patologicko-anatomická, soudní, mikrobiologická, biochemická, chov laboratorních zvířat, deratizace, pracoviště v zemědělství: chov hospodářských zvířat, veterinární pracoviště, potravinářský průmysl a pod.)je na pracovišti nebezpečí zdravotního poškození jiného nežli infekčního typu (úrazy, uštknutí, kousnutí, hluk apod.)?
- jsou realizována protiepidemická či jiná opatření bránící přenosu infekčních agens na zaměstnance (zamezení přímého styku s infekčním agens, technická opatření)?
- je pracoviště vyhlášeno jako rizikové?
- používají zaměstnanci vhodné typy osobních ochranných pracovních pomůcek?
- jsou zaměstnanci řádně očkováni (je-li to možné) a jsou náležitě proškoleni ve způsobech ochrany?
- jsou zajištěna řádná a včasná ošetření, případně aplikace séra či jiných preparátů i v případě poranění či jiného poškození?
- jak zaměstnanci subjektivně hodnotí práci, pracoviště a zabezpečení první pomoci?
- podrobují se zaměstnanci pravidelným zdravotním preventivním prohlídkám?

Zjištění pracovníků vystavených riziku

Při hodnocení rizika na pracovišti je také třeba identifikovat pracovníky, kteří mohou být ve zvýšené míře vystaveni riziku zdravotního poškození. Mezi ně bezpochyby patří:

- hendikepovaní zaměstnanci,
- mladiství a staří zaměstnanci,
- těhotné a kojící ženy,
- nezkušení nebo nezacvičení zaměstnanci (noví zaměstnanci, sezónní pracovníci a pracovníci na dočasný kontrakt),
- zaměstnanci pracující v mimořádně špatných pracovních podmínkách (např. uzavřených nebo špatně větraných prostorech),
- zaměstnanci chronicky nemocní (např. nemocní astmatem či záněty průdušek),
- zaměstnanci, kteří užívají léky, které mohou zvýšit jejich vyšší citlivost vůči zdravotnímu poškození (synergický účinek léků a chemických látek na pracovišti).

Osoby provádějící hodnocení rizika

Důležitý je výběr osob, které budou provádět hodnocení rizika. V každé organizaci o tom rozhoduje zaměstnavatel.

Posuzování mohou provádět:

- samotní zaměstnavatelé,
- zaměstnanci podniku jmenovaní zaměstnavatelem,
- externisté.

Jako první krok při rozhodování, kdy využít externích služeb při hodnocení rizik na pracovišti by měl zaměstnavatel

- provést pokud možno co nejpodrobnější analýzu problému,
- pokud existují nějaké údaje o nehodách nebo onemocněních souvisejících s prací, které nebyly či nemohly být vlastními silami objasněny postupovat dále podle otázek: Co? Kdy? Kde? Kdo? Jak? a Proč?

- identifikovat možné existující nejasnosti týkající se zdrojů nebezpečí a rizika nebo správnosti navržených opatření pro redukci či eliminaci rizik,
- zvážit, jestli znalosti a zkušenosti organizace, kterou chce zaměstnavatel požádat o externí služby jsou odpovídající a zda jde o pracoviště autorizované,

Je žádoucí konzultovat i orgány hygienické služby, inspektoráty bezpečnosti práce případně i odborové orgány.

Využití externích služeb je zejména vhodné když

- zaměstnanci firmy nejsou schopni sami zodpovědět všechny otázky související s posuzováním nebezpečnosti a rizik, zejména při posuzování nových či komplikovaných technologií,
- konzultace s externím specialistou může vhodným způsobem rozšířit a zlepšit hodnocení rizik a navrhnout řešení specifického problému,
- může přinést nový a nezávislý pohled na hodnocení,
- zaměstnavatel pro hodnocení rizika nemůže uvolnit nikoho ze svých zaměstnanců

Výběr externích služeb provádějících hodnocení rizik

Výběru externích specialistů by se měli účastnit (nebo být předem konzultováni) zaměstnanci nebo jejich zástupci, kteří zodpovídají za BOZP. Tito pracovníci by měli být následně seznámeni s výsledky hodnocení a navrženými doporučeními.

Závěry, rady a doporučení konzultantů musí být především zcela jasně formulovány.

K tomu, aby externí služby byly schopné provést odpovídající a efektivní posouzení rizik, je důležité, aby jim zaměstnavatel předem přesně specifikoval zadání úkolu.

Zaměstnavatel musí popsat:

- co možná nejpřesněji problematiku a uvést důvody, proč ji nemůže řešit vlastními silami,
- co mají externí služby zjišťovat,
- co bude považováno za optimální řešení

Dále poskytne zaměstnavatel externím službám další doplňující informace:

- informace o podniku nebo předmětu podnikání,
- podrobný popis problému s případným posouzením nebezpečí a rizik,
- vnitřní zdroje, jež jsou k externím odborníkům dispozici,
- rozpočet,
- časový rozsah provedení,
- požadovaný způsob podávání zprávy

Zaměstnavatel musí systematicky kontrolovat, co externí služby dělají a jak jejich činnost odpovídá požadavkům na posuzování rizika. Kontroluje především zda:

- konzultant si kladl specifické otázky, týkající se konkrétního rizika na pracovišti,
- jsou navržena doporučení prakticky proveditelná,
- jsou doporučení jasně a přesně formulována,
- je jasné, proč tato doporučení byla navržena

Zaměstnavatel se musí přesvědčit zda:

- hodnocení rizik zpracované externisty je odpovídající zadání,
- management i zaměstnanci byli informováni o výsledcích hodnocení,
- byla navržena ochranná a preventivní opatření realizována

Osoby provádějící posuzování rizik by měli mít znalosti a informace o:

- známých nebezpečích a rizicích a především o příčinách jejich vzniku,
- používaném materiálu, zařízení a technologiích umístěných a používaných na pracovišti,
- pracovních postupech, organizaci práce a kontaktu pracovníků s používanými materiály,
- typu, pravděpodobnosti, frekvenci a trvání expozice,
- vztahu mezi specifickou expozicí a očekávaným zdravotním účinkem,
- předpisech, normách a požadavcích vztahujících se k rizikům na pracovišti,
- správné výrobní praxi tam, kde neexistují žádné specifické předpisy a normy.

Hodnotitel může použít pro hodnocení různé informační zdroje:

- analýzy pracovních činností,
- poznatky z konzultací se zaměstnanci,
- manuály nebo bezpečnostní listy,
- znalosti a zkušenosti odborníků,
- poznatky z odborných časopisů a databází,
- národní metodická doporučení,
- údaje o nehodách, pracovních úrazech a nemocích z povolání,
- výsledky epidemiologických studií,
- pokyny, provozní a výrobní předpisy a postupy,
- výsledky monitorování a záznamy o měřeních,
- anonymní údaje ze zdravotních šetření,
- údaje z vědecké a technické literatury,
- normy EU nebo národní normy,
- minimální bezpečnostní a zdravotní požadavky na pracoviště.

Kompetence osob provádějících posuzování

Každý, kdo provádí posuzování pracovních rizik, musí být k této činnosti odborně způsobilý (oprávněn). Může se stát, že osoba zmocněná k posuzování rizik není kompetentní pro hodnocení některých částí tohoto úkolu. Proto si hodnotitel v těchto případech musí vyžádat dodatečnou specializovanou expertizu.

Je třeba, aby osoby provádějící posuzování:

- rozuměly problematice hodnocení rizik na pracovišti,
- uměly identifikovat nebezpečnost faktorů pracovního prostředí, určit priority pro hodnocení, hodnotiti rizika, navrhnout způsob jejich odstranění či redukce a zhodnotit efektivnost přijatých opatření,
- pro hodnocení rizik uměly použít běžné statistické metody,
- rozuměly metodám monitorování faktorů pracovního prostředí a vyhodnocování výsledků tohoto monitorování,
- rozuměly vztahům mezi expozicí a zdravotními účinky.

Záznamy o hodnocení rizika na pracovišti

O hodnocení rizik na pracovišti se musí vytvořit dokument (záznam), ten by měl obsahovat údaje svědčící o tom, že byla posouzena všechna rizika a jakých kritérií k hodnocení bylo použito.

V dokumentu by měl hodnotitel uvést:

- že proces posuzování rizik byl komplexně zajištěn a efektivně proveden,
- jak byl proces realizován,
- zvláštní nebo neobvyklá rizika (např. riziko infekce při práci),

- skupiny pracovníků vystavených zvýšenému riziku,
- další rizika v podniku,
- rozhodnutí učiněná při hodnocení rizik včetně informací, na jejichž základě byla tato rozhodnutí učiněná,
- platné předpisy, normy a návody, které byly použity,
- opatření zajišťující snížení rizika či zlepšení ochrany zdraví při práci.

Dokumenty o hodnocení by měly být připraveny po konzultaci a za účasti zaměstnanců a/nebo jejich zástupců. Měly by být dostupné také pro ty zaměstnance, které zaměstnavatel pověřil úkoly ochrany zdraví a bezpečnosti při práci. Zaměstnanci by měli být informováni o závěrech každého hodnocení, které se vztahuje k jejich pracovišti a o činnostech i nápravných opatřeních, které budou provedeny v návaznosti na hodnocení rizik.

25.2.3 PREVENTIVNÍ OPATŘENÍ PRO SNÍŽENÍ NEBO ODSTRANĚNÍ RIZIKA

Odstranění rizika nebo jeho snížení neznamená to, že riziko lze přenést či přemístit. Hlavní zásadou je, aby při řešení jednoho problému nevznikl problém jiný. Pokud nelze riziko na pracovišti zcela eliminovat, je třeba ho omezit na co možná nejmenší míru a mít ho neustále pod kontrolou. Tento stav by však neměl vést k uspokojení, naopak veškeré úsilí by mělo směřovat k tomu, aby v budoucnu (na základě nových poznatků) bylo riziko zcela eliminováno nebo alespoň ještě více omezeno.

Opatření a ochranu zdraví pracovníků se opírají o deset obecných principů vyjádřených v heslech:

- zabraň riziku,
- vyhodnoť nevyhnutelná rizika,
- odstraňuj rizika u zdroje,
- zaváděj technický pokrok,
- nahraď nebezpečné méně nebezpečným,
- prevence je lepší než léčba,
- přizpůsob práci jednotlivci,
- dej přednost kolektivní ochraně před individuální,
- udílej odpovídající pokyny pracovníkům,
- kontroluj zavedená opatření,

Navržená preventivní opatření pro snížení rizika mohou být:

- *Technická* (výměna hlučných strojů a technických zařízení za nehlučná, hermetizace, vzduchotechnická opatření apod.),
- *Technologická* (náhrada toxických látek méně toxickými či netoxickými, dálkové řízení rizikových technologických procesů),
- Zaměřená na zdravotní stav zaměstnanců (především preventivní prohlídky),
- *Náhradní* (doplňuje předchozí opatření, realizují se ta, kde nelze z různých důvodů realizovat předchozí opatření. Patří sem organizační opatření- změny pracovní doby, návrh režimu práce a odpočinku, střídání pracovníků a také používání osobních ochranných pracovních prostředků -OOPP),

Zaměstnavatelům musí být jasné, že OOPP budou užívány pouze tehdy, když není možné zajistit kolektivní ochranu technickými, technologickými nebo organizačními opatřeními.

Pokud je užití OOPP nevyhnutelné, je nutné volit vhodné a odpovídající. Zaměstnavatel nebo jiné osoby pověřené posuzováním, by měli pečlivě zhodnotit riziko, proti němuž se

použijí OOPP, vybrat typy vhodné pro tento účel a ověřit zda odpovídají tělesným rozměrům uživatelů. Správnost použití OOPP by měla být konfrontována s údaji výrobce OOPP a osoba, která posuzuje rizika, se musí ujistit, zda zvolené typy jsou dostatečně účinné proti dané noxe. Poté se musí zvážit praktická omezení plynoucí z užívání OOPP a možná časová omezení doby použití, podmínky pro jejich skladování a údržbu i školení pracovníků o užívání OOPP.

Při návrhu preventivních opatření se zvažují především následující kritéria:

- Efektivnost opatření (na základě analýzy náklady-přínosy),
- Preference preventivního opatření technického a technologického typu,
- Pracovní způsobilost zaměstnanců k dané práci v rámci vstupních a periodických preventivních prohlídek,

Zaměstnavatel by měl stanovit priority pro realizaci ochranných opatření zejména s ohledem na:

- závažnost a míru pravděpodobnosti vzniku poranění nebo poškození zdraví ve vztahu k identifikované nebezpečnosti některého faktoru pracovního prostředí,
- počet osob, které by mohly být vystaveny expozici,
- znalost výskytu nehod či vzniklých onemocnění na podobných pracovištích,
- znalosti výskytu nehod či onemocnění osob vystavených specifickým rizikům, které jsou podobné těm, jež zaměstnavatel identifikoval na svém pracovišti.

Projednání návrhu opatření s vedením organizace

Projednání výsledků hodnocení pracoviště by se měli zúčastnit: zástupci vedení organizace, odborové organizace, zástupci zaměstnanců, osoby pověřené péčí o bezpečnost práce (bezpečnostní technik) a vedoucí hodnoceného pracoviště. Na základě zjištěných nálezů je nutno projednat navrhovaná opatření včetně odhadu nákladů, případně organizačních změn. Dále je nutno určit osoby (či oddělení), které budou realizací opatření pověřeny, termíny do kdy mají být realizovány a termíny kontroly jejich plnění.

Podkladem pro projednání výsledků hodnocení pracoviště je záznam (protokol), který by měl obsahovat:

1. Přesné označení provozu (pracoviště, pracovního místa), počet ohrožených osob.
2. Typ, případně typy rizikových faktorů pracovního prostředí a pracovních podmínek, příčiny nepřiměřené pracovní zátěže či jiných zdrojů ohrožení s uvedením míry překročení ve srovnání se stanovenými limity.
3. Návrh způsobu jak rizika odstranit nebo alespoň snížit na hodnoty stanovené hygienickými či jinými předpisy a technickými normami.
4. Zhodnocení, jak zaměstnavatel plní své povinnosti podrobně seznamovat zaměstnance při jejich nástupu nebo při změně technologie s případnými riziky a způsoby ochrany před nimi. Dále, jak jsou dodržovány předpisy týkající se ochrany žen (těhotných a žen do 9. měsíce po porodu) a mladistvých, zda je organizací vhodnou formou prováděna osvěta o ochraně zdraví, prevence pracovní úrazovosti („zdravý podnik“) a v jakém rozsahu jsou prováděny zdravotní preventivní prohlídky.
5. Záznam o společném jednání lékaře pracovní lékařské péče, zástupců organizace a odborů musí obsahovat:
 - v případě, že ozdravná opatření budou technického či technologického charakteru: způsob provedení (např. náhradu dosavadní technologie, či stroje vhodnějším druhem či typem, izolací rizikového faktoru prosto-

rovým oddělením, hermetizací, odhlučněním stroje, místním či celkovým odsáváním škodlivin, vybavením mechanizačními prostředky při zvedání břemen, ergonomickým uspořádáním pracovního místa a pod.),

- v případě, že ozdravná opatření budou zaměřena na preventivní a periodické zdravotní prohlídky při zavádění nových technologií: soubor kritérií a kontraindikací pro posuzování zdravotní způsobilosti a stavu včetně určení speciálních lékařských vyšetření a termínů jejich provádění,
- v případě režimových opatření: způsob úpravy (zkrácení) pracovní doby na zvláště exponovaných místech, způsob střídání pracovníků, rotace směn včetně nočních, stanovení přestávek, délky odpočinku mezi směnami atd.,
- v organizacích s nepřetržitým provozem: způsob jakým bude poskytováno jídlo a nápoje, zejména v nočních směnách
- v organizacích s pracovišti s nepříznivými mikroklimatickými podmínkami: způsob jakým budou poskytovány ochranné a hradící nápoje,
- v případě, že nelze rizika odstranit nebo alespoň snížit na únosnou míru technickými, technologickými a režimovými opatřeními: určení typů OOPP včetně způsobů kontroly jejich dobré funkce, údržby a ukládání. Je však nutné stanovit dobu, po kterou budou tato náhradní opatření používána,
- opatření týkající se zařazení zaměstnanců, jejich výcviku a výchovy a dalších akcí, jež by měly být zpracovány do projektu podpory zdraví na pracovišti.

Kontrola účinnosti navržených opatření

Po splnění lhůt realizace ozdravných opatření je žádoucí vhodným způsobem zjistit jejich účinnost, např. v rámci periodických prohlídek, zjištěním subjektivní odezvy pracovníků, zjištěním snížené pracovní úrazovosti, nemocnosti a pod. V případě neplnění dohodnutých závěrů, je třeba informovat příslušný orgán ochrany veřejného zdraví, inspektorát bezpečnosti práce, případně živnostenský úřad.

Informace získané na základě těchto kontrol by měly být základem pro analýzu efektivity opatření a případnou revizi hodnocení rizika či přijatých opatření.

Význam hodnocení expozice na pracovišti

Základní podmínkou pro hodnocení a kontrolu zdravotních rizik v pracovním prostředí je hodnocení expozice. Asi v polovině 20. století byla zahájena systematická analýza expozic v pracovním prostředí a jejich zdravotních důsledků. Poprvé byly popsány zdravotní důsledky působení takových rizikových faktorů jako je azbest, radon, saze, kovy a benzen. Přestože tehdy byly k dispozici jen hrubé metody k hodnocení expozice, mohla být u těchto rizik zjištěna a zhodnocena příčinná souvislost se vznikem onemocnění, protože prevalence nemoci u některých profesí byla vysoká.

Později, díky zvýšené citlivosti analytických metod a vývoji osobních monitorů pro měření expozice chemickým látkám v ovzduší pracoviště na individuální úrovni, bylo možné zjišťovat mnohem nižší koncentrace škodlivin než dříve, sledovat změny expozice v průběhu času a dávat do vztahu různé změny zdravotního stavu s expozicí.

Přípustné limity škodlivých látek v pracovním prostředí

Nové poznatky o expozici, zdravotních účincích, kinetice látek i mechanismu jejich účinku přispěly k návrhům přísnějších limitů bezpečných úrovní (PEL- přípustný expoziční

limit a NPK-P – nejvyšší přípustná krátkodobá koncentrace) chemických látek v ovzduší pracoviště.

Postup při návrhu bezpečných limitů je v podstatě totožný s postupem hodnocení rizika. Dokument, který je vždy nutným podkladem navržené hodnoty, obsahuje většinou kapitoly věnované identifikaci nebezpečnosti, vztahům dávka – odpověď (dávka – účinek) a posouzení rozsahu, frekvence a typů v praxi se nejvíce vyskytujících expozic.

Přístupy k návrhům zdravotně podložených bezpečných přípustných limitů jsou různé, ale v zásadě vycházejí z údajů zjištěných u člověka. Tam, kde nejsou lidská data k dispozici jsou využívány výsledky ze studií na zvířatech. V tom případě je třeba při extrapolaci údajů ze zvířete na člověka použít korekce pomocí faktorů nejistoty. Postup při návrhu bezpečných limitů je v podstatě totožný s klasickým postupem při odhadu rizika. Návrh je založen na vyhodnocení dat o nebezpečnosti faktoru, vztazích dávka-odpověď a především na posouzení reálných expozic.

V pracovním prostředí je zcela výjimečná expozice pouze jedné látky. Toxikologické údaje o účincích směsí látek jsou velmi omezené. Proto se z hlediska přípustných limitů vychází z předpokladu o aditivním působení jednotlivých látek ve směsi.

Význam hodnocení a kontroly rizika

Hodnocení a kontrola rizika přinesly ve velmi krátké době velké úspěchy v ochraně zdraví a bezpečnosti při práci. Například ve Finsku byl studován vliv monitorování a následné redukce expozice sirouhlíku na riziko vzniku kardiovaskulárních nemocí u pracovníků. Postupné snižování expozice sirouhlíku vyústilo během 15 let téměř v 70 % pokles úmrtnosti na kardiovaskulární nemoci u exponovaných pracovníků.

Měření škodlivin v ovzduší na pracovišti a zajištění dodržování limitů koncentrací pro tyto škodliviny ještě nezaručuje plnou ochranu zdraví pracovníků. V provozech, které jsou značně kontaminovány některými chemickými látkami, jsou pracovníci exponováni škodlivinám nejen inhalační cestou, ale i cestou orální a to především tehdy, když nedodržují základní hygienická doporučení. V řadě provozů může být běžné, že pracovníci kouří a jedí na pracovišti, aniž mají možnost si umýt ruce. Některé chemické škodliviny mohou do organismu pronikat kůží. Průnik látek touto cestou může podstatně přispívat k celkovému příjmu látky. I pracovníci, kteří používají ochranné oděvy a jiné ochranné pomůcky, mohou být exponováni v důsledku nedokonalé ochrany těmito prostředky. Například některé látky mohou pronikat gumovými rukavicemi. Biologické monitorování umožňuje hodnotit celkovou expozici škodlivině, která se dostala do organismu kteroukoliv cestou vstupu. Další informace o významu hodnocení expozice pro posuzování rizika viz kapitola 2.1.3.

Hodnocení rizika v malých a středních podnicích

Malé a střední podniky představují v ekonomice většinu rozvinutých států významnou složku. Zaměstnávají spolu se sférou služeb většinu pracovní populace. Na druhé straně úroveň péče o bezpečnost práce a ochranu zdraví při práci je v těchto podnicích většinou neuspokojivá.

Stejně jako zaměstnavatelé ve velkých podnicích, mají zaměstnavatelé v malých a středních podnicích povinnost zajistit BOZP svých zaměstnanců.

Malé a střední podniky mají svá specifika

- zaměstnavatelé nemají zkušenosti s hodnocením rizika, většinou si nedostatečně uvědomují nebezpečí a s ním spojená rizika, navíc jejich možnosti jsou často omezené,

- v současné době u nás zaměstnavatelé v těchto podnicích nemají základní vědomosti o BOZP, neradi do prevence investují a jejich cílem je především dosáhnout okamžitého zisku.

V některých zemích existují pro podniky tohoto typu zvláštní předpisy, jinde však pro všechny zaměstnavatele bez rozdílu velikosti podniku platí při hodnocení rizika stejné povinnosti. Také v České republice je povinnost pro všechny zaměstnavatele stejná.

K provedení komplexního hodnocení rizika by si měl zaměstnavatel přizvat specialistu, který je schopen provést posuzování rizika na základě svých znalostí a zkušeností. V některých zemích existují speciální instituce, které takové služby zajišťují. Osoby, provádějící posuzování rizik, by měly mít k dispozici všechny potřebné informace (zákoník práce, další předpisy, normy, technologické postupy, manuály atd.).

Principy a cíle posuzování rizika v malých a středních podnicích by se neměly nijak lišit od přístupů používaných ve velkých podnicích

- identifikovat nebezpečí,
- určit osoby, které mohou být vystaveny riziku,
- zhodnotit riziko,
- uvážit, zda je riziko možné odstranit a pokud ne, určit kontrolní opatření,
- stanovit priority činností
- zajistit, aby do posuzování rizik byly zahrnuty všechny činnosti včetně těch, které probíhají mimo běžnou pracovní dobu a pracoviště

Osoby, které provádějí hodnocení rizik, by měly znát

- řízení, plánování a cíle BOZP a pracovníky, kteří se podílejí na posuzování a kontrole rizik,
- pracoviště, pracovní činnosti, pracovní podmínky, nářadí, stroje, výrobu, přepravu atd.
- možná nebezpečí na pracovišti a jejich příčiny
- legislativní předpisy, nařízení a technické normy týkající se dané oblasti, včetně těch, které se týkají odstranění nebo řízení rizika pro danou oblast činnosti podniku.

V každém případě, ať už provádí posuzování kdokoli, je to zaměstnavatel, který je zodpovědný za hodnocení rizika na pracovišti a za to, že je provádí osoba, která má potřebné znalosti, informace a kompetence.

Posuzování rizika běžně se vyskytujícími škodlivými faktory pracovního prostředí je často relativně jednoduchý proces, při němž je možné použít méně složité metody.

Odpovědnost zaměstnavatelů

Zaměstnavatelé by měli vypracovat plán hodnocení rizik, který by měl obsahovat:

- zajištění, organizaci a koordinaci hodnocení rizik,
- konzultace se zástupci zaměstnanců o jmenování osob, které budou hodnocení provádět,
- jmenování osob odpovědných za provedení hodnocení,
- zajištění nezbytných informací, školení, zdrojů a podpory osobám, které provádějí hodnocení,
- zajištění účasti managementu podniku na hodnocení,
- zajištění, aby výsledky posouzení rizika byly výchozím bodem pro preventivní a ochranná opatření,
- monitorování účinnosti ochranných a preventivních opatření a posouzení jejich efektivity,

- informování zaměstnanců a jejich zástupců o výsledcích hodnocení a o přijatých opatřeních

Také malé a střední podniky by měly sestavit plán hodnocení rizik, který

- zahrnuje všechny části podniku v běžných provozních podmínkách a pracovní době,
- zahrnuje i ostatní pracovní činnosti, které probíhají mimo areál podniku s výjimkou činnosti, kdy zaměstnanci podléhají opatřením BOZP jiného zaměstnavatele,
- zvažuje další činnosti, které nejsou územně specifikovány,
- předvídá i situace, které nejsou součástí běžné práce (např. inovace a rekonstrukce),
- sleduje rizikové skupiny zaměstnanců, kteří jsou vystaveni většímu riziku nebo jsou více vnímaví (zaměstnanci se změněnou pracovní schopností, těhotné ženy, mladiství aj.).

Pro posouzení všech rizik je vhodné strukturovat cíle hodnocení. Cíle hodnocení mohou být odvozeny z

- typu výroby nebo činnosti (vhodné tam, kde se činnosti opakují, pracovníci provádějí stejné úkoly, i když mohou probíhat na různých pracovních místech a pracovištích),
- umístění činnosti (vhodné tam, kde na jednom místě probíhá více různých činností), samo umístění představuje významné riziko (např. montážní práce pod vodou),
- úseku činnosti (vhodné tam, kde pracovníci jednoho úseku provádějí sérii podobných činností – např. kancelářské práce),
- typu a rozsahu nebezpečí nebo rizika (vhodné tam, kde jsou známy zvláštní typy rizika nebo nebezpečí, které mají prioritu – např. užití ionizujícího záření apod.).

Informace nezbytné pro hodnocení čerpá hodnotitel z

- bezpečnostní a z technické dokumentace, z údajů publikovaných v odborné literatuře nebo technických normách apod.,
- vlastních pozorování (nebo pozorování zaměstnanců a jejich zástupců) negativních zdravotních účinků, které mohou nebo nemusejí být bezprostředně spojeny s expozicí specifickým škodlivinám na pracovišti,
- z údajů získaných od pracovníků hygienické služby, poskytovatelů pracovní lékářské péče a orgánů Českého úřadu bezpečnosti práce (ČÚBP).

Při hodnocení rizik se zaměstnavatel musí rozhodnout

- zda je riziko předvídatelné a redukovatelné,
- jak rizikům předcházet nebo je eliminovat a v případě, že toto není možné, potom navrhnout jak riziko omezit na přijatelnou úroveň (zaměstnavatelé by se při realizaci těchto opatření měli seznámit s příslušnými právními předpisy, technickými normami, návody, manuály apod.),
- Zda navržená opatření splňují principy BOZP a nejsou příčinou vzniku jiných rizik

Hodnocení v písemné formě by mělo obsahovat podrobnosti o

- počtu pracovníků vystavených riziku,
- povaze, úrovni, trvání a typu expozice (doplněné výsledky měření),
- přípustných expozičních limitech,
- všech činnostech, při kterých je potenciální riziko

Někdy se výsledky hodnocení rizik bude týkat i zaměstnanců cizích firem, kteří se pohybují na pracovišti. Zaměstnavatel by měl zajistit, aby zaměstnavatelé cizích firem a jejich zaměstnanci byli informováni o rizicích, ochranných opatřeních a používání OOPP na jeho pracovišti.

Literatura:

⇒ European Commission: Guidance on risk assessment at work. Health and safety. Office for Official Publications of the European Communities, 1996.

25.3 ANALÝZA ZDRAVOTNÍCH RIZIK V POTRAVINÁCH A VE VÝŽIVĚ

25.4 ZÁKLADY ANALÝZY ZDRAVOTNÍHO RIZIKA (RISK ANALYSIS)

Výživa člověka, zprostředkovaná potravinami v podobě pokrmů, představuje z hlediska zdravotních rizik velmi významný faktor, který je v poslední době stále bedlivěji studován odborníky i pozorně sledován širokou veřejností. Mezinárodní obchod potravinami, rozvoj turistiky i vzrůstající nároky konzumentů již dávno učinili z této problematiky předmět mezinárodního zájmu. Zdravotní rizika spojená s potravinami můžeme rozdělit na několik samostatných celků: **zdravotní rizika nebezpečných chemických látek obsažených v potravinách, zdravotní rizika původců infekčních onemocnění přenášených potravinami a nutriční rizika spojená s konzumací potravin.** Předmětem následujícího výkladu je především první z uvedených oblastí, tj. analýza zdravotního rizika nebezpečných chemických látek obsažených v potravinách.

Člověk konzumuje každý den tisíce různých chemických látek z potravin. Většina těchto látek má přírodní původ (**nutrienty, naturální toxiny**), některé jsou v potravinách přítomny v důsledku znečištění životního prostředí (**přímární kontaminanty**), některé vznikají v procesu zpracování prvotních surovin (**sekundární kontaminanty**), jiné jsou úmyslně přidávány (**aditiva**) nebo používány ve výrobě (**veterinární léčiva, pesticidy**). Samostatnou kapitolu představuje kontaminace **radioaktivními látkami**. Všechny tyto chemické látky mají jednu společnou charakteristiku: mohou poškodit zdraví konzumenta. Z praxe víme, že však většina přítomných látek není příčinou poškození zdraví, ale přináší konzumentovi výhody.

Účelem analýzy zdravotního rizika (dále též analýza rizika) je identifikovat ty chemické látky, které mohou být zdraví škodlivé, analyzovat potenciální zdravotní následky, zvážit případné výhody a nevýhody a rozhodnout o opatřeních, která by konzumenta chránila, aniž by významně poškozovala výrobní a obchodní zájmy. Analýza rizika zahrnuje tři nedílné součásti: **hodnocení rizika** (risk assessment), **řízení rizika** (risk management) a komunikaci o riziku (risk communication).

Analýza rizika byla poprvé oficiálně diskutována v Codex Alimentarius Commission (mezinárodní organizace FAO/WHO stanovující standardy a doporučení pro potraviny) v roce 1993. Od této doby je analýza rizika ve středu zájmu mezinárodních i národních institucí zabývajících se ochranou zdraví a nezávadností potravin.

Analýza rizika je ve svém principu relativně jednodu-

chá. Zahrnuje testování možných příčin poškození zdraví (nebezpečnost (hazard)), identifikaci pravděpodobnosti, že skutečně v praxi dojde k poškození zdraví (riziko (risk)), přijetí opatření k ochraně zdraví (řízení rizika) a vysvětlení opatření veřejnosti (komunikace o riziku).

Další text se zabývá především popisem první součásti analýzy rizika, tj. hodnocením rizika. Stručně je komentováno řízení zdravotního rizika a komunikace o riziku.

Praktické otázky a odpovědi

Lze metodu hodnocení zdravotního rizika použít pro rutinní rozhodování v běžném dozoru?

Nikoli, pokud existují stanovené hygienické limity (např. prováděcí vyhláška k „zákonu o potravinách“, č. 298/1997 Sb.). V takovém případě je povinnost řídit se právními předpisy. Hodnocení zdravotního rizika mělo být použito při stanovování těchto limitů.

Když nejsou hygienické limity stanoveny, lze hodnocení rizika použít při kontrole?

V zásadě není jiné možnosti, protože pro své rozhodnutí potřebujete vědecky podložené údaje. Hodnocení zdravotního rizika je nástrojem, který Vám umožní dospět ke zdůvodněnému rozhodnutí.

Není metoda hodnocení zdravotních rizik příliš limitována pro použití v praxi?

Ano i ne. Hodnocení zdravotního rizika není základním pracovním nástrojem pro rozhodování v rámci běžné či cílené kontrolní činnosti. Je ale nezastupitelným nástrojem pro rozhodování o závazných hygienických limitech či při komparaci velikosti zdravotních rizik.

Existuje nějaká oblast, kde lze hodnocení rizika použít zvláště výhodně?

Těchto oblastí je mnoho. Nesmíme zapomínat na fakt, že hodnocení zdravotních rizik je základním nástrojem pro tvorbu hygienických limitů. Často se však pozapomíná, že hodnocení zdravotních rizik je velmi efektivní nástroj pro komparaci zdravotního rizika a stanovení priorit. Je-li třeba se v praxi rozhodnout co je větší riziko, pak metoda hodnocení zdravotních rizik poskytuje dobré podklady.

Dospěje hodnotitel zdravotního rizika vždy ke stejnému výsledku?

Otázka předjímá situaci, kdy zdravotní riziko nezávisle na sobě hodnotí několik osob. V takové situaci se výsledek může lišit. Každý hodnotitel mohl použít jiné vstupní údaje a v takovém případě mohl dospět k jiným závěrům. Použita však byla stejná metoda, takže rozklíčovat podstatu odlišností není tak složité. A právě v tomto ohledu je metoda hodnocení zdravotních rizik velkým přínosem. Umožňuje individuální přístup k problémům, umožňuje diskusi o velikosti problému a způsobech řešení a to vždy na základě vědecké analýzy dostupných podkladů. Zdánlivá nevýhoda (možnost dospět k odlišným závěrům) je ve skutečnosti výhodou jež umožňuje nalézt základnu pro společenský konsens tolik potřebný pro management rizika.

Hodnocení rizika

Hodnocení rizika představuje posloupnost čtyř kroků: identifikace nebezpečí, charakterizace nebezpečí, hodnocení expozice a charakterizace rizika. V praxi nelze vynechat ani podcenit žádný z těchto čtyř kroků, protože v kterékoli fázi managementu nebo komunikace o riziku může být nezbytné

předložit podrobné podklady příslušné jednotlivým krokům hodnocení. Proberme si nyní podstatu jednotlivých kroků hodnocení rizika.

1. krok: Identifikace nebezpečí

Identifikace nebezpečí (Hazard identification) – je identifikace známého nebo potenciálního škodlivého efektu látky, která se může vyskytovat v potravinách.

K rozhodování o pořadí priorit je v některých případech používán vícerozměrný skórovací systém (např. pro polutan-ty pocházející z životního prostředí).

Praktické otázky a odpovědi

Rozhodováním o prioritách v oblasti nebezpečných agens v potravinách se zabývá MZd, ve spolupráci s MZe ČR a MŽP. Priority většinou stanovují experti resortů na základě konsensu. Mezi známé priority (na národní i mezinárodní úrovni) patří především tyto chemické látky (pro orientaci je uvedena rovněž potravina, která přichází v úvahu z hlediska výskytu):

2. krok: Charakterizace nebezpečnosti

Charakterizace nebezpečnosti (Hazard characterization) – představuje proces kvalitativního nebo lépe kvantitativního hodnocení povahy škodlivého efektu. Klasickou metodou studia pro chemické látky je určení vztahu dávka – efekt. Výsledkem je většinou stanovení hodnoty toxikologicky akceptovatelné (tolerovatelné) dávky chemické látky. Existují tři základní pracovní přístupy při získávání dat pro charakterizaci nebezpečí:

A. Teoretické studie a krátkodobé in vitro testy – modelování – všichni snad již slyšeli o tzv. QSAR analýze, která využívá modelování na základě vztahu mezi strukturou chemické látky a účinkem. Umožňuje tak předpovídat nepříznivé účinky. Do této kategorie přístupů lze řadit i in vitro testy, které nahrazují pokusy na zvířatech a člověku. V poslední době se díky moderní výpočetní technice a také technikám genového inženýrství tato oblast prudce rozvíjí.

V praxi jsou však stále výsledky těchto testů považovány spíše za pomocný důkaz, který dotvrďí pohled na problém. Extrapolace závěrů in vitro testů na člověka je stále značný problém.

B. Studie na zvířatech – zůstává dosud nejrozšířenějším přístupem. Cílem testů je stanovení toxikologických charakteristik chemické látky (včetně NOAEL, LOAEL – viz dále). Využívá se především testování:

- akutní toxicity (letální dávka, LD50)
- kožní a oční dráždivosti (obvykle na králčích)
- testy subchronické toxicity (obvykle per os 90 dnů na potkanech)
- testy chronické toxicity (obvykle 24 měsíců na potkanech nebo myších, měly by být delší než 90% očekávané délky života)
- testy karcinogenity (měly by být delší než 90% očekávané délky života)
- testy reprodukční toxicity (OECD testy na 20 zvířatech, obvykle na potkanech, hodnotí se pre- i postnatální efekt)
- testy teratogenity (OECD testy na 20 zvířatech, obvykle na potkanech a králčích, spíše nálevy než dietou)

Takové testování přináší řadu technických i etických problémů. Přesto bude ještě dlouho nenahraditelné, zejména díky komplexnosti poskytovaného výsledku. Je potřeba upozornit opět na problém mezidruhové extrapolace. V praxi to znamená, že např. některé výsledky testování na laboratorních potkanech nelze mechanicky interpretovat jako možný efekt na člověka. Typickým příkladem může být „karcinogenní efekt sacharinu“ na potkanech, který se nepodařilo prokázat v pokusech na jiných živočišných druzích. Zdá se tedy, že závěr získaný na potkanech nemůže být extrapolován na člověka.

C. Studie na lidech – některé pokusy na lidech jsou prakticky nemožné. Proto jsou nejvíce využívány situace, kdy dojde např. k nehodě v průmyslu či zemědělství. Jde tedy o příležitostné studie. Data jsou většinou výsledkem časově omezených studií, mají omezenou statistickou významnost

Seznam prioritních nebezpečných látek v potravinách (GEMS FOOD WHO, 1999)

Tab. 5

Chemická látka	Potravina
aldrin, dieldrin, DDT (p,p'- a o,p'-), TDE (p, p'-), TDE (o,p'-), DDE (p,p'-) endosulfat (alfa a beta), endosulfat sulfate, endrin, hexachlorocyclohexan (alfa, beta a gama), hexachlorobenzen, heptachlor, heptachlor epoxid a PCB (kongenery č. 28, 52, 101, 118, 138, 153 a 180), dioxiny (PCDD a PCDF)	mléko, sušené mléko, máslo, vejce, živočišné tuky a oleje, ryby, obiloviny*, rostlinné tuky a oleje, mateřské mléko, voda, celková dieta
olovo	mléko, konzervované a čerstvé maso, ryby, měkkýši, korýši, obiloviny*, luštěniny, konzervované a čerstvé ovoce, ovocné džusy, koření, kojenecká výživa, voda, celková dieta
kadmium	ledviny, měkkýši, korýši, obiloviny*, zelenina, celková dieta
rtuť	ryby a rybí produkty, houby, celková dieta
aflatoxiny	mléko a mléčné produkty, vejce, kukuřice, obiloviny*, arašidy, ořechy, koření, sušené fíky, celková dieta
ochratoxin A	pšenice, obiloviny, maso (vepřové)
patulin	jablka, jablečný džus, další jádroviny a džusy
fumonisin	kukuřice
diazinon, fenitrothion, malathion, parathion, methyl parathion, methyl pirimiphos, chlorpyrifos	obiloviny*, zelenina, ovoce, celková dieta, voda
dithiokarbamáty	obiloviny*, zelenina, ovoce, celková dieta, voda
radionuklidy (Cs-137, Sr-90, I-131, Pu-239)	obiloviny*, zelenina, mléko, voda
nitráty/nitrity	zelenina, voda
	* nebo další významné potraviny

a obtížně se používají pro stanovení rizika chronické expozice. Údaje získané na lidech jsou samozřejmě nejcennější. V praxi se ale neobejdeme bez kombinace s jinými přístupy, tj. testy na zvířatech a in vitro testy.

Na základě dat studií (dávka – odpověď) se pak pokoušíme stanovit hodnoty toxikologicky akceptovatelné (tolerovatelné) dávky chemické látky (expoziční limit). V zásadě existují dva odlišné přístupy ke stanovení, které se liší podle povahy efektu. Pro tzv. prahový efekt (nekarinogenní) se používá metoda bezpečnostních faktorů a pro bezprahové efekty (karinogenní) se používá matematické modelování. Upotřebitelný koncept stanovení expozičních limitů byl v praxi rozpracován především Organizací pro potraviny a zemědělství / Světovou zdravotní organizací (FAO/WHO) a Agenturou pro ochranu životního prostředí USA (EPA USA).

Koncept expozičních limitů používaný FAO/WHO

Metoda využívající tzv. bezpečnostních faktorů (SF)

Tato metoda se rozvíjí od 50. let (1956-1962), kdy byly učiněny první pokusy o řízenou spotřebu aditiv. V této souvislosti je velmi často citován tzv. Delaneyův dodatek, který schválil kongres USA. Obsahuje základní myšlenku v tom smyslu, že jakákoli látka karinogenní pro zvířata nesmí být úmyslně přidávána (akceptována) do potravin pro člověka. Plyne z toho závěr, že metodu bezpečnostních faktorů je vhodné použít především pro hodnocení nekarinogenních efektů látek. Metoda se nejčastěji využívá pro stanovení tzv. denního akceptovatelného přívodu chemické látky – ADI, což je hodnota denního přívodu látky, která je považována za „bezpečnou“ při celoživotní expozici. Hodnota ADI je získána dělením hodnoty NOAEL (no observable adverse effect level) bezpečnostním faktorem (SF).

$$ADI = NOAEL/SF$$

Obě hodnoty pro výpočet (NOAEL a SF) jsou do jisté míry problematické. Pojem NOAEL je charakterizován jako „dávka při které není pozorován škodlivý toxický efekt“ nebo přesněji jako „expoziční dávka“, která statisticky významně nezvyšuje frekvenci nebo stupeň zjišťovaných změn“. Stanovení této hodnoty je experimentálně náročné a obvykle je potřeba řada opakovaných pokusů, než je dosaženo shody odborníků o velikosti příslušné expoziční dávky NOAEL. Co týče bezpečnostního faktoru SF, používá se jako základ obvykle hodnota 100. Tato základní hodnota vznikla součinem hodnoty 10 (zabezpečuje rezervu bezpečnosti pro vnitrodruhové rozdíly mezi jedinci) a další hodnoty 10 (zabezpečuje rezervu bezpečnosti pro extrapolaci mezi živočišnými druhy, pokud jsou pro interpretaci používány údaje z pokusů na zvířatech). Bezpečnostní faktor 10 se používá pro látky u nichž jsou dobře prostudovány údaje o chronické expozici člověka (nemusí se extrapolovat mezi živočišnými druhy). Faktor 1000 se používá jestliže není dostatek údajů o efektu z expozice člověka. Někdy je navrhován i vyšší faktor (5000) jestliže bylo v některých experimentech zjištěno podezření z karinogenity. V praxi se s hodnotami ADI setkáváme u látek, které člověk úmyslně používá, tj. aditiv, pesticidů a veterinárních léčiv. Za základní lze považovat hodnoty ADI prezentované Světovou zdravotní organizací (připravuje je komise JECFA a CCPR FAO/WHO). Tyto hodnoty se objevují ve speciálních technických publikacích WHO (Technical Report Series), kde lze nalézt nejen hodnotu ADI, ale i postup, kterým odborníci ke stanovení této hodnoty dospěli. Textová část (zdůvodnění ADI) je pro hodnotitele rizika neméně významná ve srovnání s číselnou hodnotou ADI.

Metoda využívající matematického modelování

Druhá metoda je založena na modelování vztahu dávka–účinek, na základě toxikologických dat z experimentů. Někdy je tato metoda nazývána jako „metoda kvantitativního stanovení rizika“. Metoda se pokouší extrapolovat z efektu vysokých dávek efekt nízkých dávek. Někteří odborníci tuto metodu zamítají, protože za přijatelné považují pouze výpočty v rozsahu experimentálních dat. Existuje řada jednoduchých i složitých výpočetních modelů. Mezi nejznámější patří:

Virtually Safe Dose (VSD) – prakticky bezpečná dávka.

Pro karinogenní látky není vhodné používat metodu stanovení rizika pomocí bezpečnostních faktorů (SF). Alternativou pro karinogenní látky může být tato metoda. V roce 1961 ji použili MANTEL a BRYAN. Používá lineární extrapolaci dat o karinogenním účinku látky, přičemž identifikuje dávku, která zvyšuje riziko výskytu rakoviny o $1E-8$ případů ($1 \cdot 10^{-8}$). Takové riziko lze považovat za prakticky nulové. Používá se log-probitový model pro výskyt efektu (např. nádoru) v závislosti na dávce studované chemické látky. Pro výpočet se navíc používá hodnota odpovídající hornímu limitu spolehlivosti (na úrovni 99%). Akceptovatelné riziko (pro populaci jako celek) bylo později sníženo na hodnotu 10^{-6} . To představuje v praxi následující závěr: při příjmu VSD po dobu celého života (73 roků) hrozí v ČR riziko smrti navíc (oproti očekávanému počtu úmrtí) v míře asi 1 úmrtí navíc jednou za 7 roků!

Lineární extrapolací model pro výpočet „bezpečné dávky“

Tento model je oblíben pro svou jednoduchost. Je ale kritizován pro svůj přílišný konzervatismus a protože neodráží realitu testů při použití více dávek látky v průběhu pokusu. Pracuje totiž pouze se dvěma skupinami – pokusnou a kontrolní. Kontrola tvoří pozadí. Pokusná skupina pak reprezentuje odezvu organismu na dávku.

Např. při ověřování látky „x“ byly zjištěny tumory u 6 % zvířat kontrolní skupiny (0 mg podané látky „x“) a u pokusné skupiny (50000 mg podané látky „x“) u 22 % +3.71 % zvířat. S 99% pravděpodobností se tedy vyskytl tumor u $22 + (3 \cdot 3.71) = 33.13$ % zvířat. To představuje zvýšení proti kontrole o $33.13 - 6 = 27.13$ % (míra zvýšení = 0.2713). Za prakticky bezpečnou dávku považujeme takovou dávku látky „x“, která vyvolá zvýšení míry (incidence) o $1E-6$ (o 0.000 001). Jak velká je tato dávka látky „x“? Výpočet : $(50000 / 0.2713) \cdot 0.000 001 = 0.1843$ mg. Tuto dávku látky „x“ můžeme tedy považovat za „prakticky bezpečnou“. Model nám odpoví jednoduše i na otázku: Je-li dávka látky „x“ např. 10 mg, jak se zvýší incidence tumorů? Výpočet : $(10 / 50000) \cdot 0.2713 = 0.000054$. Incidence tumorů se při dávce látky „x“ 10 mg zvýší o 0.0054 %. Pomineme-li nedostatky modelu plynoucí z úvahy o lineární odezvě organismu na podanou dávku (lineární vztah mezi nulovou a jedinou experimentální dávkou, stejně nám dnes pro praktické použití chybí mnoho „spolehlivých“ údajů o toxicitě).

Další matematické modely

Nedostatky obou výše uvedených přístupů ke stanovení rizika se pokouší odstranit řada dalších matematických modelů. Dají se rozdělit na dvě základní skupiny : metody předpokládající probitové a logitové rozložení tolerance a mechanistické modely simulující skutečné situace vedoucí ke vzniku karinomů. Patří mezi ně modely typu – one hit, multi hit a multistage .

ONE HIT modely.

Předpokládají, že rakovina je výsledek jednoho ataku, který je ireverzibilní. Lze tedy využít i jednoduchý lineární model. Výsledkem jsou ale „bezpečné dávky“ extrémně

nízké, což vlastně v praxi znamená totéž, jako použití tzv. Delaneyova dodatku.

MULTI HIT modely.

Modely jsou realističtější, protože předpokládají opakovaný atak pro vyvolání rakoviny. Kritizovány jsou některé statistické aspekty.

MULTISTAGE modely.

Jsou to modely, které předpokládají, že vznik rakoviny je mnoho-etapový proces. Těžce se získávají biologická data pro tyto modely.

FARMAKOKINETICKÉ modely.

Kritika, že mechanistické modely příliš zjednodušují farmakokinetiku látek v organismu vedla k vývoji mnoha-faktorových farmakokinetických modelů, které se snaží zohlednit např. mezidruhové rozdíly, hladiny dosahované v cílových orgánech, distribuci a eliminaci.

WEIBULL model.

Je to toleranční distribuce aplikovaná na toxikologická data. Model je široce používán např. v elektronice k odhadu životnosti součástek. Model může být zjednodušován či naopak rozšiřován. Může do něj být zahrnuta např. délka života před rozvojem tumoru nebo délka expozice látkou. Jeho použití je limitováno potřebou velkého počtu pokusných skupin k získání dat. Dnes je považován za jeden z nejlepších.

Koncept expozičních limitů používaný EPA USA

Na rozdíl od přístupu FAO/WHO, definuje EPA USA některé hodnoty mírně odlišně. Jedná se zejména o karcinogenní riziko, kde dominuje přístup, který můžeme charakterizovat jako „kvantitativní hodnocení rizika.“ Základní přístup EPA USA je ale jinak velmi podobný přístupu WHO.

Metoda využívající tzv. bezpečnostních faktorů (UFxMF)

Pro nekarzinogenní efekt látek se používá koncepce stanovení tzv. referenčních dávek (RfD). Postup jejího stanovení je v mnohém podobný postupu stanovení ADI. RfD lze definovat jako „odhad celoživotní denní dávky o které lze předpokládat, že nepředstavuje význačné riziko pro populaci. (ADI = „odhad denní expoziční dávky, o níž lze předpokládat, že nebude mít škodlivé účinky ani při stálé celoživotní expozici). Teorie RfD vychází z předpokladu, že nekarzinogenní látky lze považovat za látky s prahovým účinkem. Při podprahové dávce lze očekávat, že organismus se s expozicí vyrovná bez poškození zdraví.

$$RfD = NOAEL / UF \times MF$$

kde,

NOAEL = koncentrace CL, po jejíž dávce nebyly pozorovány žádné nepříznivé efekty

UF = faktor nejistoty (přesnosti) – 10 – pro odchylky v subpopulacích

10 – pro extrapolaci ze zvířat na člověka

10 – při odvození NOAEL ze subchronické studie místo chronické

10 – při použití LOAEL místo NOAEL

MF = modifikační faktor – více než 0 – 10 – v závislosti s dalšími nejistotami

Zásady hodnocení nekarzinogenního rizika používaný EPA USA:

- toxické účinky se mění s dávkou
- existuje práh pro toxický účinek
- při hodnocení mají vždy přednost studie na člověku, většinou je ale nutné použít modelů na zvířatech
- všechny expoziční cesty jsou si rovny

Metoda využívající matematického modelování pro karcinogenní efekt látek

S přítomností některých chemických látek v potravinách je spojována možnost vzniku nádorových onemocnění, především orgánů spjatých s trávicí soustavou organismu. Prokázat příčinné souvislosti je však v převážné většině případů velmi obtížné. Příčinou je složitost dějů, které předcházejí vzniku nádorového onemocnění v podobě, kdy je zjistitelné dostupnými diagnostickými metodami. V této „pozdní fázi“ lze většinou jen výjimečně hledat prvotní příčiny vzniku onemocnění. Chemická látka může působit jako „iniciátor nebo promotor“ dějů, které ve svých důsledcích vedou k vzniku nádorového onemocnění. Ve snaze předcházet vzniku nádorových onemocnění proto byly rozpracovávány metody predikce pravděpodobnosti vzniku nádorového onemocnění, v důsledku expozice chemickým látkám. V principu se jedná o hodnocení vztahu dávka-efekt. Při zvyšující se expoziční dávce je sledován výskyt efektů, kterými jsou nádorová onemocnění. Experimentální data jsou získávána většinou v dlouhodobých pokusech na zvířatech. Ojedinele jsou k dispozici údaje zjištěné na lidské populaci. Jedním ze základních problémů využití výsledků pokusů na zvířatech je nutnost extrapolace při výpočtu pravděpodobnosti vzniku nádorových onemocnění a to jak v rámci dávek, tak i v rámci živočišných druhů. Design pokusu totiž většinou neumožňuje použít realistických expozičních dávek, s jakými se setkáváme v praxi ani nelze provádět výzkumy na člověku. S ohledem na nízký počet zvířat v pokusných skupinách a nízký počet těchto skupin je nutno volit dávky značně vyšší. Výsledek extrapolace je potom přímo závislý na použitém matematickém modelu.

Karcinogenní látky jsou považovány za bezprahově působící. RfD pro ně proto nelze použít. Pro hodnocení karcinogenních látek je nutné použít matematické modely extrapolující z vysokých dávek na dávky nízké. Nejčastěji je používán „lineární multistage model“, který předpokládá řadu stupňů účinku. Výsledkem hodnocení vztahu dávka-efekt je v tomto případě tzv. orální faktor směrnice (OSF). Považujeme-li extrapolovanou závislost dávka – efekt směrem k nulové dávce za lineární, pak faktor směrnice vyjadřuje karcinogenní potenciál chemické látky a lze jej použít k výpočtu pravděpodobnosti vzniku nádorového onemocnění při určité konkrétní expoziční dávce.

Praktické otázky a odpovědi:

Následující tabulka uvádí příklad některých hodnot ADI, PTWI, PMTDI, RfD a OSF tak, jak byly platné v srpnu roku 2000. Jedná se o výpis z databáze hodnot charakterizujících nebezpečí, jež je používána v národním projektu monitoringu dietární expozice člověka v ČR.

Analyt	Číslo CAS	Limitní exp. hodnota	Dávka / den	Jednotka	Reference	Poznámka
Hliník	7429-90-5	PTWI	1	mg/kg/den	WHO, TRS 776, 1989	7 mg/kg/týden
Hliník	7429-90-5	RfD			IRIS, 2000	není stanoven
Hliník	7429-90-5	OSF			IRIS, 2000	není stanoven
Aldrin	309-00-2	ADI	0.0001	mg/kg/den	CA, 1995	jako suma aldrinu a dieldrinu
Aldrin	309-00-2	RfD	3E-05	mg/kg/den	IRIS, 2000	
Aldrin	309-00-2	OSF	17		IRIS, 2000	
Arsen	7440-38-2	PTWI	0.00214	mg/kg/den	WHO, TRS 776, 1989	0,015 mg/kg/týden, pro "anorganický" As
Arsen	7440-38-2	RfD	0.0003	mg/kg/den	IRIS, 2000	pro As a jeho anorganické sloučeniny
Arsen	7440-38-2	OSF	1.5		IRIS, 2000	
Kadmium	7440-43-9	PTWI	0.001	mg/kg/den	WHO, TRS 837, 1993	0,007 mg/kg/týden
Kadmium	7440-43-9	RfD	0.001	mg/kg/den	IRIS, 2000	pro potraviny s biol. dostupností 2,5%
Kadmium	7440-43-9	OSF			IRIS, 2000	není stanoven
Chróm	7440-47-3	RfD	0.003	mg/kg/den	IRIS, 2000	pro šestimocnou formu
Chróm	7440-47-3	OSF			IRIS, 2000	není stanoven
Měď	7440-50-8	PMTDI	0.5	mg/kg/den	WHO, TRS 683, 1982	
Měď	7440-50-8	RfD			IRIS, 2000	není stanoven
Měď	7440-50-8	OSF			IRIS, 2000	není stanoven
o,p DDD	53-19-0	RfD			IRIS, 2000	není stanoven
o,p DDD	53-19-0	OSF			IRIS, 2000	není stanoven
p,p' DDD	72-54-8	ADI	0.02	mg/kg/den	CA, 1995	pro sumu ppDDT + ppDDD (TDE)
p,p' DDD	72-54-8	RfD			IRIS, 2000	není stanoven
p,p' DDD	72-54-8	OSF	0.24		IRIS, 2000	
p,p' DDE	72-55-9	RfD			IRIS, 2000	není stanoven
p,p' DDE	72-55-9	OSF	0.34		IRIS, 2000	
o,p DDT	789-02-6	RfD			IRIS, 2000	není stanoven
o,p DDT	789-02-6	OSF			IRIS, 2000	není stanoven
p,p' DDT	50-29-3	ADI	0.02	mg/kg/den	CA, 1995	pro sumu ppDDT + ppDDD (TDE)
p,p' DDT	50-29-3	RfD	0.0005	mg/kg/den	IRIS, 2000	
p,p' DDT	50-29-3	OSF	0.34		IRIS, 2000	
Dieldrin	60-57-1	ADI	0.0001	mg/kg/den	CA, 1995	jako suma aldrinu a dieldrinu
Dieldrin	60-57-1	RfD	5E-05	mg/kg/den	IRIS, 2000	
Dieldrin	60-57-1	OSF	16		IRIS, 2000	
Endrin	72-20-8	ADI	0.0002	mg/kg/den	CA, 1995	jako suma reziduí endrinu a deltaketoendrinu
Endrin	72-20-8	RfD	0.0003	mg/kg/den	IRIS, 2000	pro endrin
Endrin	72-20-8	OSF			IRIS, 2000	není stanoven
Endrin keton	53494-70-5	ADI	0.0002	mg/kg/den	CA, 1995	jako suma reziduí endrinu a deltaketoendrinu
Endosulfan I	959-98-8	ADI	0.006	mg/kg/den	CA, 1995	jako suma endos I + endos.II + endos.sulfátu
Endosulfan I	959-98-8	RfD	0.006	mg/kg/den	IRIS, 2000	pro endosulfan (bez určení)
Endosulfan I	959-98-8	OSF			IRIS, 2000	není stanoven
Endosulfan II	33213-65-9	ADI	0.006	mg/kg/den	CA, 1995	jako suma endos I + endos.II + endos.sulfátu
Endosulfan sulfát	1031-07-8	ADI	0.006	mg/kg/den	CA, 1995	jako suma endos I + endos.II + endos.sulfátu
Železo	7439-89-6	PMTDI	0.8	mg/kg/den	WHO, TRS 696, 1983	
Železo	7439-89-6	RfD			IRIS, 2000	není stanoven
Železo	7439-89-6	OSF			IRIS, 2000	není stanoven
Hexachlorbenzen	118-74-1	TDI	0.00017	mg/kg/den	IPCS, EHC 195, 1997	TDI pro nekarcin. efekt, JECFA není stanoven
Hexachlorbenzen	118-74-1	RfD	0.0008	mg/kg/den	IRIS, 2000	
Hexachlorbenzen	118-74-1	OSF	1.6		IRIS, 2000	
HCH alfa isomer	319-84-6	JECFA			CA, 1995	není stanoven

Analyt	Číslo CAS	Limitní exp. hodnota	Dávka / den	Jednotka	Reference	Poznámka
HCH alfa isomer	319-84-6	RfD			IRIS, 2000	není stanoven
HCH alfa isomer	319-84-6	OSF	6.3		IRIS, 2000	
HCH beta isomer	319-85-7	JECFA			CA, 1995	není stanoven
HCH beta isomer	319-85-7	RfD			IRIS, 2000	není stanoven
HCH beta isomer	319-85-7	OSF	1.8		IRIS, 2000	
HCH delta isomer	319-86-8	JECFA			CA, 1995	není stanoven
HCH delta isomer	319-86-8	RfD			IRIS, 2000	není stanoven
HCH delta isomer	319-86-8	OSF			IRIS, 2000	není stanoven
Lindan	58-89-9	ADI	0.008	mg/kg/den	CA, 1995	
Lindan	58-89-9	RfD	0.0003	mg/kg/den	IRIS, 2000	
Lindan	58-89-9	OSF	1.3		HEAST US EPA, 1995	OSF (IRIS, 2000) není dostupný
Heptachlor epoxid A	1024-57-3	ADI	0.0001	mg/kg/den	CA, 1995	jako suma heptachloru a heptachlor epoxidu
Heptachlor epoxid A	1024-57-3	RfD	1.3E-05	mg/kg/den	IRIS, 2000	pro heptachlor epoxid
Heptachlor epoxid A	1024-57-3	OSF	9.1	mg/kg/den	IRIS, 2000	pro heptachlor epoxid
Heptachlor epoxid B	1024-57-3	ADI	0.0001	mg/kg/den	CA, 1995	jako suma heptachloru a heptachlor epoxidu
Heptachlor epoxid B	1024-57-3	RfD	1.3E-05	mg/kg/den	IRIS, 2000	pro heptachlor epoxid
Heptachlor epoxid B	1024-57-3	OSF	9.1	mg/kg/den	IRIS, 2000	pro heptachlor epoxid
Heptachlor	76-44-8	ADI	0.0001	mg/kg/den	CA, 1995	jako suma heptachloru a heptachlor epoxidu
Heptachlor	76-44-8	RfD	0.0005	mg/kg/den	IRIS, 2000	pro heptachlor
Heptachlor	76-44-8	OSF	4.5	mg/kg/den	IRIS, 2000	pro heptachlor
Rtuť	7439-97-6	PTWI	0.0007142	mg/kg/den	WHO, TRS 631, 1978	0,005 mg/kg/týden, pro celkovou rtuť
Rtuť	7439-97-6	RfD			IRIS, 2000	pro element. formy rtuti není stanoven
Rtuť	7439-97-6	OSF			IRIS, 2000	pro celk. rtuť není stanoven
Methyl rtuť	22967-92-6	PTWI	0.00047	mg/kg/den	53. JECFA MEET. 1999	0,0033 mg/kg/týden, pro methylrtuť
Methyl rtuť	22967-92-6	RfD	0.0001	mg/kg/den	IRIS, 2000	pro methylrtuť
Methyl rtuť	22967-92-6	OSF			IRIS, 2000	pro methylrtuť není stanoven
Jód	7553-56-2	PMTDI	0.017	mg/kg/den	WHO, TRS 776, 1989	
Methoxychlor	72-43-5	ADI	0.1	mg/kg/den	A0271/Aug 91, 1991	komise JECFA (CA, 1995) neuvádí exp. standard
Methoxychlor	72-43-5	RfD	0.005	mg/kg/den	IRIS, 2000	
Methoxychlor	72-43-5	OSF			IRIS, 2000	není stanoven
Mangan	7439-96-5	RfD	0.14	mg/kg/den	IRIS, 2000	
Mangan	7439-96-5	OSF			IRIS, 2000	není stanoven
Mangan	7440-02-0	RfD	0.02	mg/kg/den	IRIS, 2000	pro nikl a jeho rozpustné soli
Mangan	7440-02-0	OSF			IRIS, 2000	není stanoven
Dusitany	14797-65-0	ADI	0.06	mg/kg/den	WHO, TRS 859, 1995	pro dusitanový iont
Dusitany	14797-65-0	RfD	0.33	mg/kg/den	IRIS, 2000	po přepočtu, exp. stand.: 0,1 mg/kg/den jako N v NO2
Dusitany	14797-65-0	OSF			IRIS, 2000	není stanoven
Dusičnany	14797-55-8	ADI	3.7	mg/kg/den	WHO, TRS 859, 1995	pro dusičnanový iont
Dusičnany	14797-55-8	RfD	7	mg/kg/ded	IRIS, 2000	po přepočtu, exp. stand.: 0,1 mg/kg/den jako N v NO2
Dusičnany	14797-55-8	OSF			IRIS, 2000	není stanoven
Olovo	7439-92-1	PTWI	0.00357	mg/kg/den	WHO, TRS 837, 1993	0,025 mg/kg/týden
Olovo	7439-92-1	RfD			IRIS, 2000	není stanoven
Olovo	7439-92-1	OSF			IRIS, 2000	není stanoven

Selen	7782-49-2	RfD	0.005	mg/kg/den	IRIS, 2000	
Selen	7782-49-2	OSF			IRIS, 2000	není stanoven
Zinek	7440-66-6	PMTDI	1	mg/kg/den	WHO, TRS 683, 1982	
Zinek	7440-66-6	RfD	0.3	mg/kg/den	IRIS, 2000	
Zinek	7440-66-6	OSF			IRIS, 2000	není stanoven

3. krok: Hodnocení expozice

Hodnocení expozice (Exposure assessment) – je kvalitativní nebo kvantitativní hodnocení přívodu (intake) chemické látky potravinou stejně tak, jako dalšími expozičními cestami. Bez expozice není rizika. Hodnocení expozice se provádí pro populaci nebo populační skupiny. Součástí hodnocení expozice je charakterizace podmínek expozice. Obsahuje určení expozičního scénáře (kdy, kde, jak, a jak dlouho k expozici dochází), určení demografických údajů (pohlaví, věku, aj.), určení nejvíce ohrožených skupin (nejvyšší dávky, zvýšená vnímavost), určení expoziční cesty (i jiné než orální). Odhad nabídnuté denní dávky se provádí podle tzv. rovnice ustáleného stavu:

$$I = \frac{C \times CR \times EF \times ED}{BW \times AT}$$

kde,

I = odhad denní dávky v mg/kg tělesné hmotnosti/den

C = průměrná koncentrace látky v potravinách v mg/kg

CR = průměrná spotřeba potravin v kg/osobu/den

EF = frekvence expozice ve dnech/rok

ED = trvání expozice v počtu roků

BW = průměrná tělesná hmotnost po dobu expozice

AT = doba ve dnech, po kterou je expoziční dávka považována za konstantní (trvání expozice ve dnech)

Praktické otázky a odpovědi

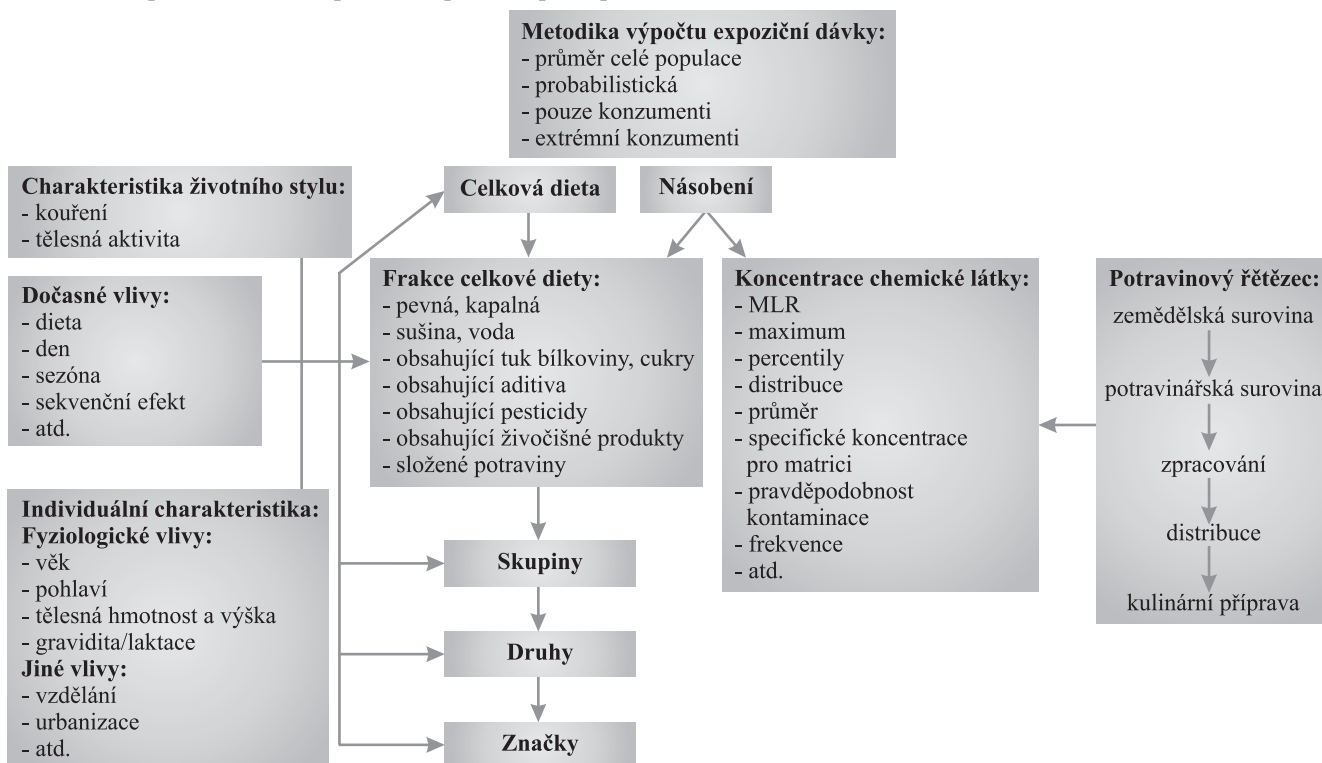
Hodnocení expozice je při každém hodnocení zdravotního rizika tou nejtěžší záležitostí. Většinou se totiž nelze vyhnout práci se skupinami lidí. Úroveň získaných údajů pak přímo ovlivňuje nejistotu závěrů hodnocení zdravotního rizika. Vzhledem ke složitosti hodnocení expozice v praxi se ujal systém hodnocení od obecného k detailnímu („tiered approach“, „top-down systém“). Podstatou je to, že nejprve při hodnocení zdravotního rizika bereme v úvahu např. celkovou spotřebu potravin na osobu a den a předpokládáme, že je celá kontaminovaná uvažovaným množstvím studované látky. Je-li expoziční dávka pod úrovní limitů charakterizujících riziko, nepokračujeme v hodnocení dále, protože náklady na získání detailů o spotřebě potravin nejsou adekvátní zisku. Následující schéma znázorňuje komplexnost problému hodnocení expozice a naznačuje možnosti použití „top-down“ přístupu:

V praxi lze pro „top-down“ přístup použít toto zjednodušené schéma

1. Spotřeba potravin podle údajů WHO (tzv. regionální dieta)
2. Doporučené dávky potravin pro ČR (model potravinové pyramidy)
3. Průměrná dostupnost potravin v ČR z MZem (metoda „food balance sheets“)
4. Údaje Spotřebního koše potravin pro ČR ze SZÚ (metoda HBS)
5. Údaje zjištěné ve specializovaném epidemiologickém šetření (různé metody)

Hodnocení expozice a možnosti použití "top down" přístupu

Schéma 4



Ad 1)

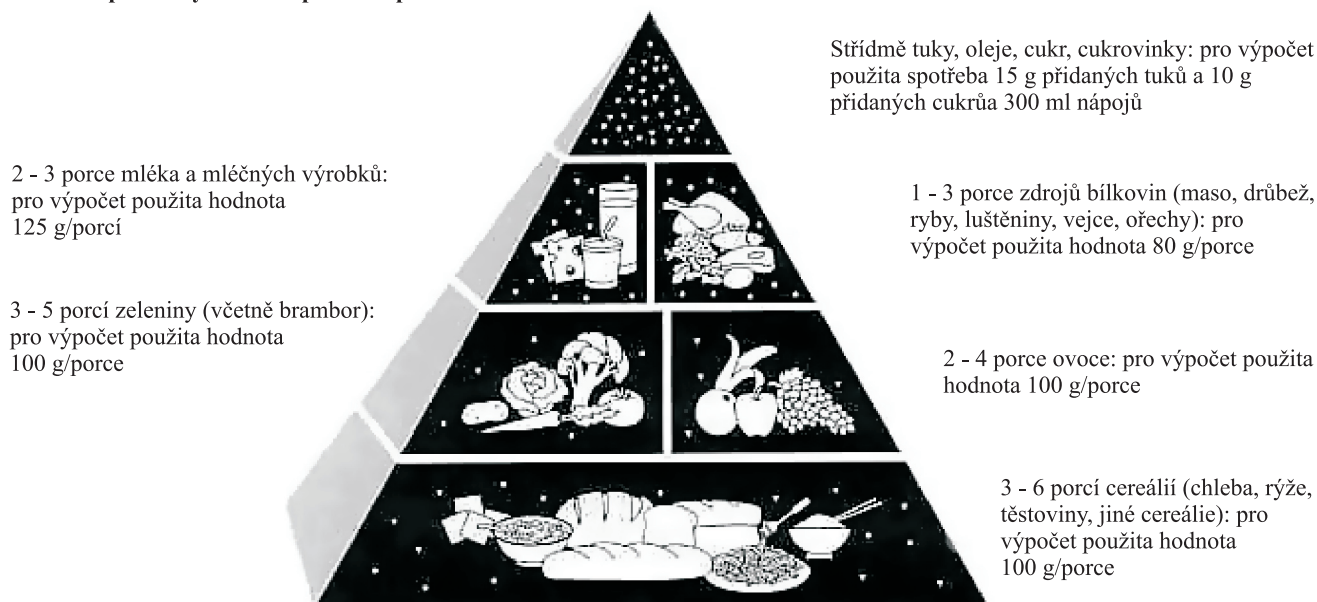
GEMS/FOOD WHO regionální dieta pro Evropu. Následující tabulka 7 (Food Safety Issues, WHO/FSF/FOS/98.3, 1998) uvádí spotřebu základních skupin potravin stanovenou na základě kompilace údajů FBS (food balance sheets). V úvahu nejsou vzaty odpady, které tvoří v domácnosti asi 15 % průměrné spotřeby potravin. I když regionální dieta představuje značně zobecněná data, dá se využít např. při hodnocení expozice pesticidy, při charakterizaci rizika. Tyto údaje představují vždy pouze obecný odhad možné expoziční dávky.

Ad 2)

Poměrně dobrou možností jak odhadovat velikost expoziční dávky je přístup, který využívá koncepce doporučených dávek potravin. Při použití těchto údajů je nutné mít na paměti, že doporučené dávky mohou být značně odlišné od reality. Zvláště v případě hodnocení extrémních skupin populace není použití doporučených dávek potravin vhodné.

Skupina potravin	g/osobu/den
Cereálie celkem	226.3
Brambory	242
Luštěniny	12.1
Cukr, cukrovinky a med	107.3
Ořechy a olejiny	29.9
Rostlinné oleje a tuky	38.6
Káva, kakao, čaj	14.4
Koření	0.5
Zelenina	371.6
Ryby	46.3
Večce	37.6
Ovoce	212.4
Mléko a mléčné výrobky	340.8
Maso a droby	217.2
Živočišné tuky a oleje	10.7
Celkem	1907.7

Model doporučených dávek potravin pro ČR



Doporučené dávky potravin (počet porcí / osobu / den) pro vybrané skupiny populace^a

Tab. 8

Skupina	Věk	Hmotnost kg	Zelenina	Ovoce	Mléko	Zdroje bílkovin	Energie kJ ^b
Děti	4-6 roků	15	3	2	3	2	7047
Dospělí muži	18+ roků	70	5	4	3	3	11996
Dospělé ženy	18+ roků	58	4	3	3	1	7988
Těhotné/kojící ženy	18+ roků	58	4	3	3	2	9787
Starší osoby	60+ roků	64	3	2	2	1	5987

Literatura:

- ⇒ Komárek, L. – Rážová, J. – Klepetko, P. : Strava v prevenci nádorů., Doporučení „Národního programu zdraví 1998“, Prevence nádorových onemocnění v ČR, SZÚ Praha, 1998, 6 str.
- ⇒ Brázdová, Z.: Výživová doporučení pro Českou republiku., Rega Brno, 1995, str. 5 – 22.
- ⇒ Brázdová, Z. – Ruprich, J. – Hrubá, D. – Petráková, A.: Dietary Guidelines in the Czech Republic III.: Challenge

for the 3rd Millenium., Central European Journal of Public Health, 2000, v tisku.

^b Energetická hodnota modelu bez započítání přidaných tuku, cukrů, cukrovinek a nápojů. Hodnota energie byla vypočtena součtem vážených průměrů energetické hodnoty pro jednotlivé skupiny potravin vypočtené podle skutečného poměru dostupnosti potravin v ČR v roce 1997 (SKP 2000, v tisku).

Ad 3)

Použití údajů tzv. food balance sheets zpracovávaných na úrovni ČR a poskytovaných mezinárodními organizacím, představuje další možnost pro výpočet expoziční dávky. Jsou to údaje přesnější než při použití tzv. regionální diety, která je kompilací FBS z více států. V našich podmínkách jsou údaje dostupné na MZem ČR. Příklad některých obecných údajů uvádí tabulka 9.

Obecné údaje týkající se spotřeby potravin Tab. 9

Skupina potravin	Spotřeba v kg/osobu/rok 1994
Maso celkem v hodnotě na kosti	81.2
Ryby celkem	4.8
Mléko a ml. výrobky v hodnotě mléka (bez másla)	191.9
Máslo	5.2
Sádlo	5.7
Vejce (ks)	308
Rostlinné tuky a olej	15.0
Cukr rafinovaný	38.6
Obiloviny celkem (v hodnotě mouky, bez rýže)	113.1
Brambory celkem	78.0
Luštěniny	1.9
Zelenina celkem (v hodnotě čerstvé zeleniny)	75.8
Ovoce celkem (v hodnotě čerstvého ovoce)	71.5

Ad 4)

Jednou z metod nutriční epidemiologie používaných k zjišťování spotřeby potravin na národní úrovni je i analýza spotřeby na základě rodinných šetření (dále HBS). Ve světě je známa pod názvem „The National Household Budget Survey“ (Nelson, 1995). Ačkoli byla HBS původně koncipována pro sběr ekonomických informací ve spotřebě potravin, získané údaje se dají s výhodou využít i pro základní nutriční hodnocení (Trichopoulou, 1996). Základní požadavky na práci s databází údajů HBS při nutričním hodnocení definoval Southgate (1991). V ČR jsou ekonomicky koncipované HBS realizovány již mnoho let prostřednictvím Českého statistického úřadu (ČSÚ). Právě tyto sbírané údaje lze efektivně využít pro další hodnocení. Orientační hodnocení spotřeby potravin provádí pravidelně samotný ČSÚ, a to na úrovni asi 100 skupin potravin (viz Edice – Česká statistika, ČSÚ, 1996). Prohloubenou analýzu těchto údajů, zejména z ekonomického hlediska, provádí také Výzkumný ústav zemědělské ekonomiky (Krejčí a kol., 1996, Štiková a kol., 1996). Ještě podrobnější analýza pak byla provedena SZÚ tak, aby data bylo možné využít k rámcovému hodnocení zdravotních rizik. Výsledkem jsou publikace, tzv. Spotřební koše potravin pro ČR, které definují průměrnou dostupnost asi 500 druhů potravin pro průměrnou osobu. Analyzovány byly roky 1991, 1994 a 1997. Tabulka 10 uvádí přehled průměrné spotřeby potravin pro populaci (přesněji dostupnosti potravin) tak, jak byla zjištěna pro rok 1997. Uvedeny jsou pouze sumární hodnoty pro skupiny potravin. Podrobnější údaje (pro 482 druhů potravin) lze nalézt v příslušné publikaci SZÚ Praha. Pozn. : není započteno společné stravování. To představuje navýšení asi o 15 % v průměru.

4. krok : Charakterizace rizika

Charakterizace rizika (Risk characterization) – je srovnání výsledku hodnocení expozice, tedy expoziční dávky,

Přehled průměrné spotřeby potravin pro populaci Tab. 10

Kód skup.	Skupina potravin	g/osobu/den (jak nakoupeno)	g/osobu/den (jak jezeno)
A	Maso a droby	66.0	56.5
B	Drubež a drubeží výrobky	41.2	32.6
C	Masové a drubeží konzervy	7.0	7.0
D	Masné výr. (mimo konzerv)	49.9	48.1
E	Ryby a rybí výrobky	13.0	11.3
F	Mléko	149.7	149.7
G	Sýry	19.0	19.0
H	Mléč. výr. (mimo sýry, máslo)	53.9	53.9
I	Vejce	36.0	32.4
J	Tuky	46.4	46.4
K	Pečivo	203.0	203.0
L	Zelenina	254.9	202.1
M	Ovoce	158.1	129.9
N	Cukr a cukrovinky	62.9	62.9
O	Ostatní potraviny	81.9	81.9
P	Nápoje	461.7	461.7
Q	Polotovary a hotová jídla	8.3	8.3
	Celkem	1712.9	1606.7

s toxikologicky akceptovatelným (tolerovatelným) přívo-dem chemické látky (expozičním limitem).

Charakterizace nekarcinogenního rizika

Za měřítko rizika nekarcinogenního účinku látky pro zdraví člověka se považuje tzv. index nebezpečnosti (hazard index, HI). Ten stanovíme následujícím způsobem :

HI = expoziční dávka / ADI (nebo adekvátní expoziční limit)

Při koeficientu vyšším než 1 hrozí již zvýšené zdravotní riziko. Je věcí managementu rizika, jaká opatření budou přijata v konkrétní situaci. Mírné překročení hodnoty 1, po krátkou dobu, nepředstavuje ještě závažnou míru rizika.

Charakterizace karcinogenního rizika

Při charakterizaci karcinogenního rizika musíme znát velikost expoziční dávky a orální faktor směrnice pro chemickou látku. Riziko zvýšení počtu nádorových onemocnění je kalkulováno pomocí orálního faktoru směrnice (oral slope factor, OSF) a expoziční dávky přepočtené na celoživotní průměrné denní expoziční dávky (lifetime average daily dose, LADD). Přístup je považován za „konzervativní“. Vyjadřuje pravděpodobnost vzniku rakoviny v exponované populaci. Nejedná se však o průměrné ani skutečné riziko. Výsledek je nutno vždy považovat za nejvyšší odhad, vzhledem ke skutečnému riziku. Skutečné riziko může být nižší nebo dokonce i nulové. Na základě uvedených skutečností je možno kvantifikovat riziko týkající se karcinogenních látek následujícím způsobem:

– (OSF x LADD)

P = 1 – e

kde

P = celoživotní pravděpodobnost vzestupu rizika

OSF = orální faktor směrnice

LAAD = přepočet expozice na celoživotní průměrnou denní dávku

Výsledek je bezrozměrný, jedná se o vyjádření pravděpodobnosti. Vypočtené riziko představuje pravděpodobnost, se kterou může exponovaná osoba očekávat onemocnění rakovinou nad pravděpodobnost onemocnění rakovinou z dalších, nezávislých příčin. Za „přijatelné riziko“ považujeme hodnotu pravděpodobnosti 1E-6 pro populaci a 1E-4 pro jednotlivce.

Chceme-li vyjádřit riziko jako odhad počtu postižených osob např. pro populační skupinu, použijeme vztah :

$$\text{Počet postižených osob} = \text{celoživotní pravděpodobnost vzestupu rizika} \times \text{velikost populace}$$

Bylo-li riziko stanoveno např. ve výši pravděpodobnosti 7.7E-6, předpokládáme vznik rakoviny (nad „pozadí“ počtu případů) pro 7.7 osoby z populace o velikosti 1 mil. osob po dobu jejich života. Pro ČR by to tedy bylo asi 77 osob. Chceme-li vyjádřit riziko pro jeden rok, dělíme získané číslo počtem roků života, který byl použit při stanovení expoziční dávky (např. 70 roků). Odhad rizika vyžaduje popis všech nejistot. V některých případech (nedostatek údajů) je kvantitativní hodnocení karcinogenního rizika nevhodné nebo neproveditelné. Numerické výsledky jsou vždy horním odhadem a neměly by být v praxi přeceňovány.

Spolupůsobení více chemických látek

Značným a nevyřešeným problémem je interaktivní působení několika látek současně. Jde tedy o stanovení kombinovaného (toxického) a karcinogenního rizika. Neexistuje zatím dostatek vědeckých podkladů pro hodnocení těchto interakcí. Obvykle se používá princip adice, pokud se předpokládá stejný efekt v organizmu a je popsána relativní míra toxicity (faktory toxicity (TEF) pro přepočet na ekvivalentní sumu vyjádřenou na jednu látku (TEQ)). Z praxe je známo mnoho případů, kdy je adice nepoužitelná, pro synergismus či antagonismus látek.

Praktické otázky a odpovědi

Jako příklad využití principu adice při spolupůsobení více příbuzných chemických látek můžeme uvést postup vyhodnocení tzv. dioxinové toxicity koplánárních kongenerů PCB (IUPAC číslo : 77, 126, 169, 105, 114, 118, 123, 156, 157, 167, 189, 170, 180). Všechny tyto kongenery PCB se vyznačují podobným toxickým efektem na tzv. Ah receptory. Každý kongener má však jinou toxickou potenci. Pomocí srovnávacích testů byl každý toxický kongener PCB přirovnán svou potencí k 2,3,7,8 – TCDD („dioxin“), u kterého je toxická potence označena indexem 1.0. Každý toxický kongener PCB má pak určený tzv. faktor toxického ekvivalentu 2,3,7,8 – TCDD (TEF), který představuje srovnání s výchozí látkou. Hodnota TEF 1.0 znamená, že toxický kongener má stejnou toxicitu jako 2,3,7,8 – TCDD. Např. kongener PCB 126 má TEF 0.1 což znamená, že má desetinu toxicity 2,3,7,8 – TCDD. 1 pg PCB 126 má tedy stejnou toxicitu jako 0.1 pg 2,3,7,8 – TCDD. Tak se dá každý toxický kongener PCB virtuálně převést na 2,3,7,8 – TCDD toxický ekvivalent (TEQ) a hodnoty sečíst jako by to byla jediná chemická látka. Hodnotí se pak efekt pouze této jediné látky. Pro hodnocení podle konceptu přepočtu PCB na toxický ekvivalent PCDD/PCDF (TEQ) lze použít doporučené mezinárodní faktory pro přepočet (I-TEF) (WHO-ECEH / IPCS, 1994) (viz tab. 11).

Kongener PCB (IUPAC No.)		I-TEF
non-ortho	PCB 77	0.00050
non-ortho	PCB 126	0.10000
non-ortho	PCB 169	0.01000
mono-ortho	PCB 105	0.00010
mono-ortho	PCB 114	0.00050
mono-ortho	PCB 118	0.00010
mono-ortho	PCB 123	0.00010
mono-ortho	PCB 156	0.00050
mono-ortho	PCB 157	0.00050
mono-ortho	PCB 167	0.00001
mono-ortho	PCB 189	0.00010
di-ortho	PCB 170	0.00010
di-ortho	PCB 180	0.00001

Při hodnocení expoziční dávky bylo v laboratoři naměřeno v celkové dietě níže uvedené množství koplánárních kongenerů PCB. Jejich množství přepočítáme vynásobením I-TEF na množství 2,3,7,8-TCDD. Součtem jednotlivých hodnot získáme hodnotu jedinou (expoziční dávka TEQ 2,3,7,8-TCDD) (viz tab. 12).

Tab. 12

Kongener	Exp. dávka	I-TEF	TEQ 2,3,7,8-TCDD
PCB	ug/kg t.hm./den		ug/kg t.hm./den
PCB 77	0.023	0.00050	1.2E-05
PCB 126	0.001	0.10000	1.0E-04
PCB 169	0.002	0.01000	2.0E-05
PCB 105	0.011	0.00010	1.1E-06
PCB 114	0.004	0.00050	2.0E-06
PCB 118	0.012	0.00010	1.2E-06
PCB 123	0.009	0.00010	9.0E-07
PCB 156	0.023	0.00050	1.2E-05
PCB 157	0.010	0.00050	5.0E-06
PCB 167	0.054	0.00001	5.4E-07
PCB 189	0.006	0.00010	6.0E-07
PCB 170	0.008	0.00010	8.0E-07
PCB 180	0.047	0.00001	4.7E-07
Suma	0.210		1.6E-04
Přepočet na pg TEQ 2,3,7,8 TCDD/kg t.hm./den			0.156

Příklad charakterizace rizika

Z tabulky výše plyne, že celková dietární expoziční dávka toxickým kongenerům činila 0.210 ug / kg t.hm. / den. Po přepočtu na TEQ 2,3,7,8-TCDD by tato suma měla mít stejnou toxicitu jako 0.156 pg / kg t.hm. / den.

Hodnota limitní expoziční dávky TDI byla WHO doporučena pro dioxiny ve výši 1 – 4 pg / kg t.hm. / den (EU Commission Decision 1999/363/EC a 1999/788/EC). Podle Scientific Committee on Food (EC, DGXXIV, SCF/CS/CNTM/PCB/4 final, 16.6.1999) tato hodnota zahrnuje dioxiny, dibenzofurany a dioxin-like koplánární kongenery PCB. Hazard index by tedy v našem případě činil (0.156/1

až 0.156/4) 0.156 až 0.039. Tato hodnota představuje tolerovatelné zdravotní riziko.

Pokud bychom chtěli vyhodnotit *pravděpodobnost zvýšení počtu nádorových onemocnění* v důsledku zjištěné expoziční dávky TEQ 2,3,7,8-TCDD, pak můžeme pro výpočet použít hodnotu OSF (HEAST, US EPA, 1995) byl pro 2,3,7,8 TCDD předběžně stanovenou ve výši $1.5E+05$. K výpočtu rizika musíme definovat některé další parametry : délka expozice 3 roky, očekávaná střední délka života 72 roků, podíl kontaminované diety 100 %, frekvence kontaminované diety 365x/rok, koeficient absorpce 1.0, tělesná hmotnost 64 kg. Výpočtem podle výše uvedeného vztahu pro hodnocení rizika karcinogenního efektu (nejprve je nutné vypočítat LADD) získáme hodnotu pravděpodobnosti $9.7E-04$. Tato hodnota znamená, že pravděpodobnost zvýšení počtu nádorových onemocnění ve skupině 10000 takto exponovaných osob leží mezi 0-10 případy onemocnění navíc v průběhu jejich života. Podle přijatých zásad hodnocení je takové riziko pro populační skupinu považováno za vysoké a dokonce i pro jednotlivce by bylo nad hranicí tolerovatelnosti.

Hodnocení rizika v praxi ČR

Národní systém zabezpečení nezávadnosti potravin v ČR je postupně přizpůsobován schématu analýzy rizika. Za prioritu je nyní (rok 2000) v ČR považováno studium výskytu perzistentních organochlorových látek (POPs), přírodních toxinů včetně mykotoxinů, některých těžkých kovů a metaloidů, ale i reziduí veterinárních léčiv. V posledním desetiletí bylo zdokonaleno sledování expozice populace pomocí metody tzv. Total Diet Study. Při charakterizaci rizik se v případě chemických agens věnuje hlavní pozornost chronické expozici. Hodnocen je nekarcinogenní a karcinogenní efekt.

Nový způsob hodnocení rizika zaváděný v souvislosti s potravinami na bázi geneticky modifikovaných organismů (GMO)

V souvislosti s uváděním zcela nových druhů potravin na trh vyvstala i otázka, jak hodnotit jejich zdravotní riziko pro konzumenty. Problémem se v 90. letech zabývala celá mezinárodní komunita odborníků, aniž by zatím dospěla k nějakému definitivnímu řešení. Určité postupy však přece jen byly navrženy a také použity v praxi. Teoreticky existují tři základní postupy využívané při hodnocení zdravotního rizika GMO :

1. Klasické hodnocení zdravotního rizika vyvinuté pro jednotlivé chemické látky

Tento způsob se používá v případě hodnocení rizika jednotlivé chemické látky přítomné v GMO. Takový případ nastává např. v případě insertu genu pro toxin či fyziologicky účinnou látku (Bt toxin, aj.). Hodnotí se modelová expoziční dávka na základě variantních expozičních scénářů. Tento způsob se využije vždy, když se v GMO objevuje zvýšený obsah některé jednotlivé látky, která může ovlivňovat zdraví člověka. Tento způsob hodnocení odpovídá standardnímu, výše popsanému postupu.

2. Hodnocení zdravotního rizika na základě srovnání složení původního („rodičovského“) organismu a nového GM organismu (substantial equivalency).

Problémem je určení výčtu složek, které mají být porovnávány. Vychází se ze zkušeností s „rodičovským“ organismem (pozitivních i negativních). Pro každý typ organismu je nutné určit příslušnou sadu látek, které mají být porovnány. Rozhodování o sadě látek je velmi těžké. Vycházet se asi bude z ad hoc rozhodnutí, pokud nebudou mezinárodně určeny seznamy látek pro konkrétní

organismy. Tento způsob hodnocení se používá pro GMO první generace, tj. v případě, že se GMO prakticky velmi blíží původnímu rodičovskému organismu. Obvykle se provádí kombinované hodnocení rizika pro jednotlivé látky a současně celý organismus.

3. Hodnocení zdravotního rizika na základě „rozhodování případ od případu“

Tento postup se využívá u GMO vyšších generací v případě, že se již podstatně liší od svých rodičovských organismů, takže srovnání podstaty složení prakticky není možné (změna vlastností je markantní). Podle charakteru GM se ad hoc rozhoduje, zda provedené hodnocení rizika odpovídá možným eventualitám v praxi. Uživatel musí modelovat řadu variant expozice a jejich důsledků v praxi.

Literatura:

- ⇒ WHO Environmental Health Criteria 70: Principles for the Safety Assessment of Food Additives and Contaminants in Food., WHO, Geneva, 1987, 174 s.
- ⇒ WHO Environmental Health Criteria 6: Principles and Methods for Evaluating the Toxicity of Chemicals, Part I. WHO, Geneva, 1978, 272 s.
- ⇒ US Environmental Protection Agency: Risk Assessment Course Manual. EPA, Bratislava, 1992.
- ⇒ Lovell, D. P.: Risk Assessment of Chemicals. In: Anderson, D. – Conning D.M.: Experimental Toxicology, The Basic Issue., Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1990, s. 414 – 434.
- ⇒ Tardiff, R.G. – Rodricks, J.V.: Toxic Substances and Human Risk, Principles of Data Interpretation., Plenum Press, New York, 1987, 445 s.
- ⇒ OECD : Overview and compendium of international organisations with food safety activities, dokument OECD č. SG/ADHOC/FS(2000)4/REV2, 2000, 31 s.
- ⇒ ILSI : Applicability of the Acceptable Daily Intake (ADI) to Infants and Children, Consensus Report of a Workshop, ILSI Europe, 1997, 18 s.
- ⇒ ILSI : Significance of Excursions of Intake above the Acceptable Daily Intake (ADI), Report of a Workshop, ILSI, 1998, 24 s.
- ⇒ Herrman, J.L. – Younes, M. : Background to the ADI/TDI/PTWI, Regulatory Toxicology and Pharmacology, 30(2), 1999 part 2 of part 2, s. S109-S114.
- ⇒ Tennant, D.R. : Food Chemical Risk Analysis, Blackie Academic & Professional, 1997, 470 s.
- ⇒ ČSÚ 0805-96 : Spotřeba potravin v České republice za rok 1994 a 1995. Edice – Česká statistika, 8 – životní úroveň, ČSÚ Praha, 1996, 11 s.
- ⇒ Krejčí, J. – Štiková, O. : Vývoj změn ve spotřebitelské poptávce po potravinách. Výzkumná zpráva č. 33, VÚZE, Praha, ISBN 80-85898-39-X, 1996, 55 s.
- ⇒ Margetts, B.M. – Nelson, M. : 5. Use of existing nutritional data and household-based surveys. In : Margetts, B.M. – Nelson, M. : Design concepts in nutritional epidemiology., Oxford University Press, Oxford, 1995, s. 120-130.
- ⇒ Ruprich, J. aj. : Spotřební koš potravin pro Českou republiku (1991). Monografie SZÚ, ISBN 80-900034-0-0, 1993, 188 s.
- ⇒ Štiková, O. – Sekavová, H. – Mrhálková, I. – Froněk, P.: Spotřeba potravin a predikce vývoje poptávky po potravinářském zboží. Výzkumná studie VÚZE, Praha, č. 34, 1996, s. 37.

25.4.1 ŘÍZENÍ RIZIKA V HYGIENĚ POTRAVIN A VE VÝŽIVĚ

Interakce mezi snahami státu a výrobci a zpracovateli potravin

Problematika zabezpečení zdravotní nezávadnosti potravin a tedy udržení přijatelné míry zdravotního rizika spojené s výživou pro naši populaci představuje mimořádně komplikovaný organizační problém, který vyžaduje spolupráci všech složek společnosti. Metoda analýzy rizika je považována za hlavní metodický přístup k řešení problematiky ze strany státu. Samozřejmě se bez něj neobejdou ani výrobci a zpracovatelé potravin. Složité vztahy mezi aktivitami státu a výrobců a zpracovatelů potravin na tomto poli znázorňuje schéma 5.

Jako příklad aplikace obecných zásad řízení rizika do problematiky hygieny potravin a výživy následuje popis obecného přístupu k řízení rizik při zabezpečování zdravotní nezávadnosti potravin, zaměřený na výrobce a zpracovatele potravin.

Strategie zabezpečování zdravotní nezávadnosti potravin je dnes velmi významná pro všechny složky společnosti zapojené do procesu jejich výroby, zpracování, transportu a skladování, obchodu i spotřeby. Moderní podmínky obchodu a legislativa vyžadují zavádění **programů řízení rizika**. Omezení zdravotního rizika nemůže být vázáno pouze na kontrolu finálních produktů před jejich spotřebou, ale zcela logicky musí opatření omezující zdravotní rizika prolínat celý potravinový řetězec. Řízení rizika má v praxi podobu programu zabezpečování zdravotní nezávadnosti potravin. Opatření přijímaná k omezení zdravotních rizik

mají podobu organizační i technickou. Program zabezpečování zdravotní nezávadnosti potravin by měl identifikovat klíčová opatření a jejich aplikaci ve všech fázích procesu od výroby potravin až po její konečnou spotřebu.

Základní elementy programu zabezpečování zdravotní nezávadnosti

Program zabezpečování zdravotní nezávadnosti potravin může být realizován prostřednictvím série specifických aktivit které zahrnují následující složky:

Stanovení odpovědnosti a výkonu řízení rizika

Nejvyšší řídicí pracovníci jsou odpovědní za zabezpečení standardů výroby a zpracování potravin ohledně zabezpečení jejich zdravotní nezávadnosti. Výkon této odpovědnosti je základem úspěchu zavedení programu.

Politika zabezpečení zdravotní nezávadnosti potravin

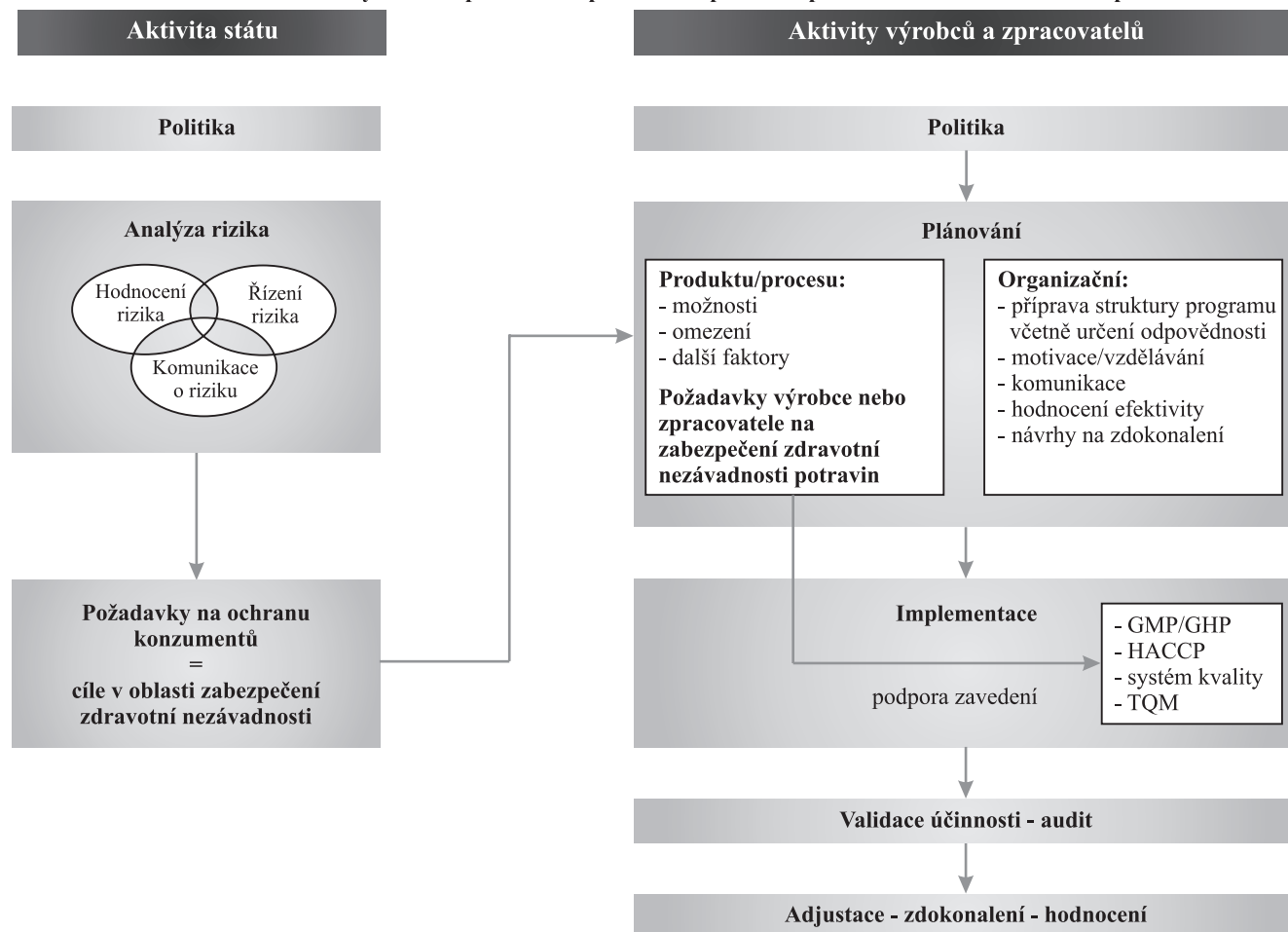
Politika zabezpečení zdravotní nezávadnosti potravin realizovaná nejvyššími řídicími pracovníky je zárukou zdravotně nezávadné produkce a manipulace s potravinami. Politika by měla:

- Odpovídat povaze a intenzitě výroby/obchodu/spotřeby
- Umožňovat neustálé zdokonalování
- Odpovídat platné legislativě
- Být plně pochopitelná a být plně podporována zaměstnanci.

Plánování

Nejvyšší řídicí pracovníci by měli logicky a plně strukturovaně přistupovat k organizačnímu i technickému plánování.

Interakce mezi aktivitami státu a výrobců a zpracovatelů potravin na poli zabezpečení zdravotní nezávadnosti potravin Schéma 5



- Organizační plánování zahrnuje plánování detailů zabezpečení zdravotní nezávadnosti, včetně jasně definované odpovědnosti, zdrojů, požadavků, způsobů komunikace všech zaměstnanců. Tento proces by měl vést, prostřednictvím hodnocení a auditů, k trvalému zdokonalování provozovaného systému.
- Technické plánování zahrnuje jasné a nezaměnitelné definice požadavků na zdravotní nezávadnost produktu. Plánování musí brát v úvahu všechna možná omezení a vnější faktory. Zahrnuty mohou být i komerční požadavky, včetně vývoje produktu, inovace, nových trhů, cen, atd.

Implementace

První požadavek při uskutečnění programu v praxi je plné pochopení všech stádií produkčního cyklu, od produkce suroviny, přes její zpracování, až po spotřebu. To zahrnuje detailní znalost interakcí mezi produktem a zpracovatelským procesem. Tato znalost umožňuje identifikovat faktory, které mohou ovlivňovat zdravotní nezávadnost. Tyto faktory pak mohou být efektivně monitorovány a při překročení přijatelných mezí stanovených operačními kritérii může následovat náprava. V praxi se taková analýza a stanovení opatření provádí v rámci např. tzv. „stanovení kritických kontrolních bodů“ (HACCP).

Hodnocení účinnosti a audit

Nejvyšší řídicí pracovníci jsou odpovědní za zavedení průběžného hodnocení účinnosti programu zabezpečování zdravotní nezávadnosti potravin. Toto hodnocení zahrnuje audit jednotlivých částí programu zaměřený na identifikaci případných nedostatků. Součástí auditu může být i kontrola naplňování požadavků zdravotní nezávadnosti v praktických podmínkách.

Adjustace, zdokonalování a přehledné hodnocení

Hodnotící proces je využíván k adjustaci programu a jeho zdokonalování tak, aby co nejlépe odpovídal konkrétním podmínkám. Přehledné hodnocení slouží k dalšímu zdokonalování programu ve smyslu zvyšování úrovně a efektivity zabezpečení zdravotní nezávadnosti produktu.

Pomůcky využívané v programu zabezpečení zdravotní nezávadnosti potravin

Úspěch realizace programu zabezpečení zdravotní nezávadnosti potravin závisí na užití patřičných metod a pomůcek. Mezi ně patří především tzv. „správná výrobní praxe“ (GMP), „správná hygienická praxe“ (GHP), „systém kontroly kritických bodů“ (HACCP), ale také aplikace obecných metod zabezpečení kvality, jako série norem ISO 9000 a TQM přístup („total quality management approach“). Vztahy mezi jednotlivými pomůckami a metodami zabezpečení zdravotní nezávadnosti objasňuje schéma 6.

Integrovaný přístup k zabezpečení zdravotní nezávadnosti

Integrovaný přístup k zabezpečení zdravotní nezávadnosti potravin představuje takový přístup výrobců a zpracovatelů potravin, při kterém postupují ve zdokonalování svého systému zabezpečení zdravotní nezávadnosti integrací od minimálních požadavků (GMP / GHP) až po vysoce náročné systémy zabezpečení kvality (TQM), kde je zdravotní nezávadnost produktu pouze jedním z cílových požadavků kladených na systém.

GMP / GHP

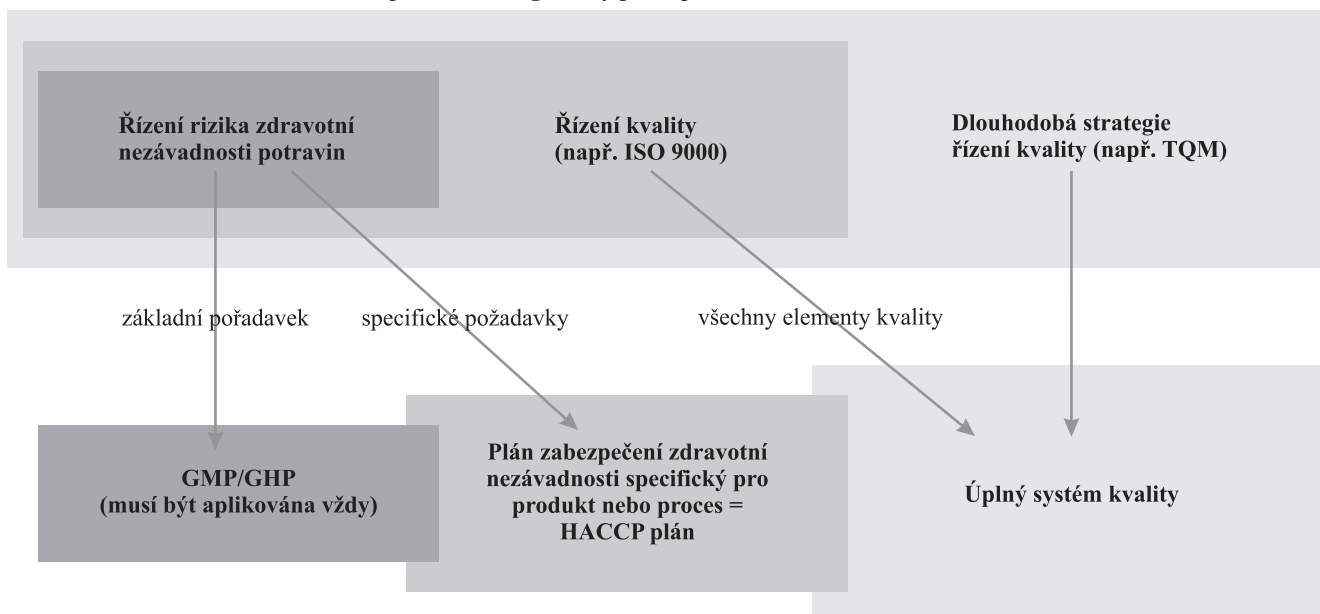
Základem aktivit týkajících se výroby a zpracování potravin, včetně společného stravování je pochopení příslušných požadavků GMP a GHP spojené s určitým výrobkem nebo komoditou. Zahrnutí požadavků GMP a GHP je absolutní minimum z hlediska řízení rizik spojených se zdravotní nezávadností potravin a výživy.

GMP (správná výrobní praxe) zahrnuje fundamentální principy, procedury a přístupy potřebné k vytvoření takového prostředí pro výrobu a zpracování potravin, které umožňuje produkci potravin akceptovatelné kvality. GHP (správná hygienická praxe) zahrnuje základní hygienická pravidla, která musí být dodržována ve výrobě a zpracování potravin, pokud má být produkt akceptovatelný z hlediska zdravotní a hygienické nezávadnosti. GMP / GHP požadavky jsou obecně stanoveny. Obvyklé požadavky na GHP zahrnují:

- Hygienický design a konstrukci prostor pro výrobu a zpracování potravin
- Hygienický design a konstrukci strojního vybavení

Řízení rizika zdravotní nezávadnosti potravin: integrovaný přístup

Schéma 6



- Čistící a desinfekční procedury
- Obecné hygienické praktiky zabezpečující:
 - hygienickou kvalitu potravinářských surovin
 - hygienické provádění manipulace s potravinami
 - hygienu pracovníků včetně zabezpečení pravidelného hygienického vzdělávání

Základním požadavkem systému GMP / GHP je řádné zpracování v písemné podobě a vedení základní evidence o aplikaci v praxi. Tento systém je minimální požadavek, bez kterého nelze výrobu a zpracování potravin spustit.

HACCP

HACCP je dnes v ČR povinně zaváděno do výroby potravin a také do velkých podniků společného stravování (viz zákon č. 110 / 1997 Sb. ve znění pozdějších novel a zákon č. 258 / 2000 Sb.). Systém HACCP je přístup zaměřený na systematickou identifikaci a kontrolu nebezpečných agens spojených s výrobou a zpracováním potravin. Poskytuje mechanismy definice preventivních opatření pro řízení („kontrolu nad“) nebezpečnými agens v potravinách. Výhodou HACCP oproti systému GMP / GHP je to, že poskytuje adresnou specifikaci opatření při výrobě určité potraviny (pokrmu) nebo při použití určité technologie.

Strukturovaný systém HACCP zahrnuje

- identifikaci nebezpečného agens
- stanovení kritických bodů pro sledování identifikovaných agens
- nalezení specifických požadavků na omezení rizika identifikovaných agens
- určení způsobů monitorování nalezených požadavků k omezení rizika identifikovaných agens, včetně evidence
- stanovení nápravných / ochranných opatření v případě nedodržení nalezených požadavků k omezení rizika identifikovaných agens
- průběžná verifikace efektivity sestaveného systému HACCP

Pokračující globalizace klade stále větší požadavky na výrobce a zpracovatele potravin. HACCP se stalo mezinárodně rozpoznávaným a doporučovaným systémem řízení rizika v oblasti potravin a výživy. HACCP může být zavedeno do praxe až po zavedení GMP / GHP systému a obvykle je plán HACCP stažen právě na základě dobře zpracovaného a zvládnutého systému GMP / GHP.

Systémy kvality práce

Řada producentů potravin, ale i provozovatelů stravovacích služeb zavedla systém kvality práce podle pravidel a požadavků stanovených řadou ISO norem 9000. Tam, kde je zavedený tento systém kvality práce, je v tomto systému již integrován i systém HACCP. Systémy zabezpečení kvality práce zahrnují stanovení organizační struktury, stanovení odpovědnosti, popis technologických procedur a procesů, popis zdrojů potřebných k implementaci účinného řízení kvality. Systém kvality je aplikován ve všech fázích a na všech místech výrobního a zpracovatelského procesu.

Systém kvality práce má takovou podobu, aby postihl všechny faktory kvality produktu, včetně zdravotní nezávadnosti. Všechny tyto faktory musí být pod kontrolou systému, který je orientován na zjištění, redukci, eliminaci, ale především prevenci kvalitativních nedostatků produktu. Musí zabezpečit dvě základní funkce – řízení kvality (quality control (QC)) a zabezpečení kvality (quality assurance (QA)). Zabezpečení kvality (QA) představuje činnosti zabezpečující soulad mezi vnějšími požadavky na kvalitu produktu (např.

kvalitativní požadavky trhu) a řízení kvality (QC) představuje soubor vnitřních opatření k dosažení vnějších požadavků na kvalitu produkované potraviny (zahrnuje např. standardní operační postupy, atd.). V systémech kvality práce bývá nižší systém GMP / GHP a HACCP úzce integrován.

Systémy úplné kontroly kvality (TQM)

TQM reprezentuje kvalitativně nejvyšší systém kontroly kvality práce u výrobců a zpracovatelů potravin. Představuje vlastně „novou kulturu práce“. Taková práce je orientována především na kvalitu, přičemž všichni zaměstnanci organizace jsou trvale orientováni na zdokonalování kvality. Cílem je dosažení dlouhodobého úspěchu prostřednictvím spokojenosti zákazníka (veřejnosti), výhod pro zaměstnance a zprostředkovaně pro celou společnost. Kombinace HACCP, systémů kvality práce a TQM představuje absolutní kvalitu v produkci a zpracování potravin, pokrývající samozřejmě i zdravotní nezávadnost potravin. TQM a systémy kvality práce představují filosofii, kulturu a disciplínu nezbytnou k zainteresování každého zaměstnance na naplňování cílů spojených se zabezpečením kvality.

Literatura:

- ⇒ Report of Joint FAO/WHO Consultation: Risk Management and Food Safety, FAO Food and Nutrition Paper, Number 65, Rome, 1997, 27 str.
- ⇒ ILSI : Food Safety Management Tools, Report Series, ILSI Europe, 1998, 20 str.
- ⇒ ICMSF: HACCP in Microbiological Safety and Quality, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1988, 357 str.

25.4.2 KOMPENDIUM NÁRODNÍHO SYSTÉMU ZABEZPEČENÍ NEZÁVADNOSTI POTRAVIN V ČR

Souhrn

Historický rámec

Současný stav a některé perspektivy systému zabezpečení zdravotní (safety) a hygienické (wholesomeness) nezávadnosti potravin (food safety) v ČR jsou poznamenány především hlubokými politickými vlivy na vývoj ve střední Evropě v průběhu a na konci 20. století. Ve druhé polovině 90. let byla zahájena práce na harmonizaci národní legislativy s ohledem na cíl připojit ČR k EU a splnit závazky přijaté vůči WTO. Za zlom v organizaci systému zabezpečení nezávadnosti potravin lze považovat rok 1997, kdy vstoupil v platnost nový „zákon o potravinách a tabákových výrobcích“ a jeho prováděcí předpisy. Vydána byla i celá řada dalších zákonů, které upravují činnost zemědělců, výrobců i dozorových organizací.

Hodnocení rizika

Národní systém zabezpečení nezávadnosti potravin v ČR je přizpůsobován schématu analýzy rizika, které zahrnuje tři nedílné součásti : hodnocení rizika, risk management a komunikaci o riziku. Za prioritu je nyní v ČR považováno studium patogenních mikroorganismů a plísní, výskyt perzistentních organochlorových látek (POPs), naturálních toxinů včetně mykotoxinů, některých těžkých kovů a metaloidů, ale i reziduí veterinárních léčiv. V posledním desetiletí bylo zdokonaleno sledování expozice populace pomocí metody tzv. Total Diet Study. Při charakterizaci mikrobiologických rizik se vychází z porovnávání výsledků mikrobiologického vyšetřování potravin s počtem registrovaných akutních alimentárních onemocnění. V případě chemických agens je

hlavní pozornost věnována chronické expozici. Hodnocen je nekarcinogenní a karcinogenní efekt. Prakticky není zkušenosť s testováním shody složení u GM potravin.

Management rizika

V managementu rizik jsou používány čtyři základní nástroje pro rozhodnutí: analýza poměru riziko / zisk, hodnocení dopadů na výrobce a spotřebitele, zvážení významu zdravotních rizik a souvislosti s životním prostředím. Organizaci státního kontrolního systému definuje zákon č. 110 /1997 Sb. „o potravinách a tabákových výrobcích“ ve znění novely zákona č. 306 / 2000 Sb. Dozor provádí orgány hygienické služby (MZd ČR), orgány veterinární správy ČR a Česká zemědělská a potravinářská inspekce (MZe ČR). Legislativní rámec zabezpečující péči o nezávadnost potravin je v ČR poměrně široký. Je to dáno tradicí a také harmonizací předpisů s EU. Existuje řada samostatných zákonů a desítky jejich prováděcích vyhlášek. Pozornost se věnuje správné výrobní praxi a správné hygienické praxi. Výrobci potravin bylo uloženo zavedení systému kritických bodů (HACCP). V ČR existuje řada výrobců potravin, kteří získali certifikát podle norem ISO 9000. U velkých výrobců je snaha zpracovat dlouhodobou strategii řízení kvality výroby (TQM plány).

Komunikace o riziku

Historie mnohokrát dokázala, že v případě podcenění komunikační strategie, nelze v praxi dosáhnout očekávaného efektu při omezování zdravotních rizik. Komunikační strategie je zaměřena na přípravu odborníků s hygienickým zaměřením, vzdělávání profesionálů manipulujících s potravinami a vzdělávání široké veřejnosti.

Funkčnost systému

Národní systém zabezpečení nezávadnosti potravin prokázal v 90. letech svou funkčnost. Stávající systém však nemusí být do budoucna adekvátní pro nově vznikající problémy spojené s globalizací obchodu potravinami, se zaváděním nových technologií, se zvýšeným pohybem osob a s probíhajícími sociálně-ekonomickými změnami ve státě. V tomto směru se očekává vývoj, který bude harmonizován s vývojem systému v EU.

Historický rámec rozvoje systému (Historical framework of the system)

Současný stav a některé perspektivy systému zabezpečení zdravotní (safety) a hygienické (wholesomeness) nezávadnosti potravin (food safety) v ČR je poznamenána především hlubokými politickými vlivy na vývoj ve střední Evropě v průběhu a na konci 20.století.

Po změně politického systému v roce 1989 a zejména po liberalizaci ekonomiky v roce 1991 došlo v tehdejší Československu k zásadním hospodářským změnám. Rozdělení Československa na Českou republiku (ČR) a Slovenskou republiku v roce 1993 nemělo na systém zabezpečení nezávadnosti potravin prakticky žádný vliv, protože ten již dříve fungoval samostatně na federálním principu.

Národní systém zabezpečení nezávadnosti potravin prokázal v 90. letech svou funkčnost. Není známé, že by po roce 1989 došlo k významnému selhání systému z hlediska známých rizik. Začíná se však ukazovat, že stávající systém nemusí být do budoucna adekvátní pro nově vznikající problémy spojené s globalizací obchodu potravinami, se zaváděním nových technologií, se zvýšeným pohybem osob a s probíhajícími sociálně-ekonomickými změnami ve státě. Rychle rostou požadavky na dokonalejší technické vybavení, na vzdělávání pracovníků a na komunikační schopnosti.

Národní systém zabezpečení nezávadnosti potravin v ČR je dále popsán podle schématu analýzy rizika, které zahrnuje tři nedílné součásti: hodnocení rizika, risk management a komunikaci o riziku.

Hodnocení rizika (Risk assessment)

Stanovení priorit mezi nebezpečnými agens (Hazard prioritisation)

Současný systém stanovení priorit mezi nebezpečnými agens z potravin je založen na kombinovaném využití informací vlastních vědeckých institucí a mezinárodních informací. Odborníci ČR jsou zapojeni do práce většiny mezinárodních organizací zabývajících se identifikací a stanovením priorit mezi nebezpečnými agens v potravinách, včetně WHO, FAO, ILSI, COST, Codex Alimentarius, aj.

Rozhodováním o prioritách v oblasti nebezpečných agens v potravinách se zabývá MZd, ve spolupráci s MZe ČR a MŽP. Priority většinou stanovují experti resortů na základě konsensu. K rozhodování o pořadí priorit je v některých případech používán vícerozměrný skórovací systém (např. pro polutantů pocházející z životního prostředí).

V současné době je v ČR za prioritu považováno studium patogenních mikroorganismů a plísní, výskyt perzistentních organochlorových látek (POPs), přírodních toxinů včetně mykotoxinů, některých těžkých kovů a metaloidů, ale i reziduí veterinárních léčiv. Menší význam je z hlediska potenciálních rizik v současnosti přisuzován radioaktivním látkám, moderním pesticidům, aditivům a fyzikálním agens.

Charakterizace nebezpečí (Hazard characterisation)

Za výsledek charakterizace nebezpečí je považováno stanovení tzv. bezpečné expoziční dávky (safe exposure dose). Z poslední doby nejsou známy tuzemské studie, které by definovaly infekční dávky mikrobiologických agens v potravinách. Ojedinele jsou publikovány návrhy bezpečných expozičních dávek pro chemická agens (např. pro ochratoxin A). Je pravidlem používat pro kvantitativní hodnocení rizika chronické expozice chemickým látkám (risk assessment) mezinárodně doporučené hodnoty (ADI, PTWI, RfD, aj.). Přednost dostávají hodnoty doporučené Codex Alimentarius. V některých případech jsou využívány i hodnoty doporučené US EPA (RfD). Pouze v případě, že hodnoty bezpečné dávky nejsou mezinárodně stanoveny, používá se pro orientaci hodnota doporučená jednotlivými tuzemskými či zahraničními experty, pokud je její hodnota řádně zdůvodněna (např. pro sumu PCB byla používána hodnota TDI doporučená v Holandsku).

Hodnocení spotřeby potravin na národní úrovni (Intake assessment)

V systému zabezpečení nezávadnosti potravin jsou využívány tři typy metod zjišťování dostupnosti (availability) či spotřeby (consumption) potravin. Základní metodou pro rámcové hodnocení dostupnosti potravin je metoda bilanční (food balance sheets), která je rutinně používána v resortu zemědělství. Přesnější metodou hodnocení dostupnosti potravin je metoda hodnocení rodinných účtů (household budget survey) založená na kvantitativních údajích o dostupnosti potravin na úrovni domácnosti. Údaje jsou získávány Českým statistickým úřadem průběžně v panelu více než 2500 domácností. S reprezentativním národním šetřením spotřeby u individuálních osob se počítá v blízké budoucnosti.

Hodnocení expozice (Exposure assessment)

V posledním desetiletí byl systém sledování expozice populace podstatně zdokonalen. Expozice se u nových che-

mických látek, které mohou být obsaženy v potravinách, odhaduje na základě matematických modelů, před uvedením potraviny do oběhu (premarket exposure assessment). Rozsáhlý systém hodnocení expozice je zaveden pro potraviny již uvedené do oběhu (market exposure assessment). Systém využívá metodu tzv. Total Diet Study. Každoročně je vyhodnocována střední nebo průměrná orální expoziční dávka cca pro 50 individuálních chemických látek pro průměrnou osobu v populaci. Současně je sledován i přívod hlavních nutrientů a mikronutrientů (celkem 17 položek). Základem pro výpočty expozičních dávek jsou údaje o spotřebě cca 200 nejvíce konzumovaných druhů potravin, které reprezentují přes 95 % druhů potravin dostupných pro populaci.

Charakterizace rizika (Risk characterisation)

Při charakterizaci rizik se vychází z obecně doporučeného systému, který je v souladu se závazky přijatými v rámci dohod s WTO (SPS agreement). Systém je rozpracován pro biologická a chemická agens v potravinách.

Charakterizace mikrobiologických rizik (Characterization of microbiological risks)

Metoda je založena na porovnávání výsledků mikrobiologického vyšetřování potravin s počtem registrovaných akutních alimentárních onemocnění. Většina onemocnění je přičítána porušování základních pravidel pro manipulaci s potravinami, především při přípravě pokrmů. V oficiální statistice jsou potraviny jako vehikulum potvrzeny pouze u 5 % epidemií alimentárních onemocnění. Zbytek je prokazatelný pouze v epidemiologických souvislostech bez možnosti laboratorního průkazu. Při charakterizaci mikrobiologických rizik existují značné nejistoty. Mezinárodně doporučená kritéria jsou zatím jen dílčí a nepokrývají celý sortiment potravin. V řadě případů je proto používán princip předběžné opatrnosti (precautionary principle). Projevuje se to v managementu rizik např. konzervativním stanovením nulové tolerance přítomnosti patogenního mikroorganismu v určitém objemu vzorku.

Charakterizace chemických rizik (Characterization of chemical risks)

V případě chemických agens je hlavní pozornost věnována chronické expozici. Hodnocen je nekarzinogenní a karzinogenní efekt. K charakterizaci nekarzinogenních rizik je využíván kvalitativní přístup, postavený na předpokladu prahových dávek, s použitím bezpečnostních faktorů (safety factors). Srovnává se v praxi zjištěná expoziční dávka s tzv. bezpečnou expoziční dávkou (ADI, RfD, aj.). K charakterizaci karzinogenního rizika se používá kvantitativní přístup, založený na bezprahových linearizovaných vícefázových modelech (non-threshold linearised multistage models) pro hodnocení vztahu dávka-efekt. Pro látky, které mají stanoven orální faktor směrnice karzinogenního rizika (oral slope factor, OSF), se počítá pravděpodobnost zvýšení počtu nádorových onemocnění v důsledku popsané expoziční dávky. Při řešení nejistot se obvykle uplatňuje konsensus skupiny expertů nebo experta, který je národní autoritou v dané oblasti. Pro rozhodování je používán i princip předběžné opatrnosti.

Testování shody složení (Substantial equivalence testing)

Není oficiálně známo, že by v ČR probíhal vývoj GM potraviny. Proto prakticky není zkušenost s testováním shody složení takové potraviny. Dílčí zkušenosti pocházejí z testování produktů tradičních šlechtitelských metod (např. u brambor, řepky, atd.).

Využití biomarkerů u člověka (Using of biomarkers)

V některých případech je pro sledování expozice využíváno sledování biomarkerů vnitřní expoziční dávky nebo efektu látkám z potravin. V některých případech je totiž výhodnější monitorovat vnitřní expoziční dávku (uptake) nebo efekt než analyzovat potraviny pro odhad expozičních dávek (např. u některých mykotoxinů). V rámci integrovaného monitorovacího programu garantovaného resortem zdravotnictví je od roku 1994 prováděno sledování biomarkerů expozice a efektu pro několik desítek chemických látek. Výsledky jsou pravidelně srovnávány s výsledky analýz potravin, ovzduší a vody.

25.4.3 ŘÍZENÍ RIZIK (RISK MANAGEMENT)

Vnímání rizika spotřebitelem (Consumer risk perceptions)

Ve vnímání rizika spotřebitelem v ČR dochází v období transformace ekonomiky (transition period) k pozitivním posunům. Před rokem 1989 neměla veřejnost k dispozici dostatek informací o skutečné situaci v oblasti nezávadnosti potravin. Po politické změně většina společnosti věřila, že kvalita tuzemských potravin není dobrá. Zejména problémy se znečištěním životního prostředí vedly u veřejnosti k závěru, že řada zdravotních problémů je způsobena závadnými potravinami. Vnímání spoluodpovědnosti spotřebitele za ochranu vlastního zdraví bylo na nízké úrovni. Tato situace se v průběhu 90. let začala měnit. Spotřebitelé pochopili, že za své zdraví odpovídají především sami a stát jim v jejich snaze může efektivně pomáhat.

Kategorizace rizik (Ranking of the risks)

Velikost rizik je rozdílným způsobem vnímána ve veřejnosti a mezi odborníky. Kampaně zájmových skupin vynesly v poslední době do popředí obavy z rizika spojeného s konzumací GM potravin. Poměrně shodně je veřejností i odborníky vnímán význam patogenních mikroorganismů v potravinách, díky rozsáhlé vzdělávací kampani vedené k omezení počtu bakteriálních onemocnění přenosných potravinami. Za úspěch lze považovat i zvýšení úrovně pochopení významu změny dietárních zvyklostí. To přispělo ke značnému snížení úrovně spotřeby živočišných tuků. Vnímání velikosti rizik ve veřejnosti se v současnosti věnuje zvýšená pozornost v různých programech podpory zdraví.

Diskuse o riziku a důvěra veřejnosti (Risk debates and a trust of public)

Prakticky všechny zúčastněné strany včetně médií se pravidelně zapojují do diskuse o riziku. Jejím rozsah je značně poplatný sociální, ekonomické a politické situaci. Zatímco odborníci přijali koncepci hodnocení rizik programově, určité zájmové skupiny výrobců a spotřebitelů někdy účelově zaměňují aktuální a očekávaná („chtěná“) rizika, aniž by existoval důkaz o pravdivosti takového tvrzení. I za těchto podmínek je důvěra veřejnosti v informace orgánů státní správy poměrně vysoká.

Nástroje používané při rozhodování (Decision aids)

V managementu rizik souvisejících s nezávadností potravin jsou odpovědnými resorty v ČR používány čtyři základní nástroje pro přípravu rozhodnutí:

- Analýza poměru riziko / zisk (Risk / benefit analysis).
- Hodnocení dopadů na výrobce a spotřebitele (Assessing impacts on producers and consumers).
- Zvážení významu zdravotních rizik (Valuing human health risks).
- Souvislosti s životním prostředím (Links to the environment).

Vyhodnocení, redukce a kontrola rizik (Risk evaluation, reduction and control)

Proces vyhodnocení rizik, návrhy na jejich redukcii a kontrolu jsou rozhodujícími články managementu v systému zabezpečujícím nezávadnost potravin.

Vyhodnocení rizik (Risk evaluation)

V procesu vyhodnocování rizik jsou využívány informace, které jsou produkovány v rámci sledování efektivity přijaté legislativy (enforcement). Monitorovací systém MZD je zaměřený na popis velikosti rizika v důsledku dietární expozice. Zahnuje nejen část chemickou, ale i mikrobiologickou. Tento systém pracuje nezávisle na dozorových orgánech pro potraviny. Ve své práci ale využívá i data monitorovacích programů dozorových orgánů Státní veterinární správy a České zemědělské a potravinářské inspekce. Procesu vyhodnocení rizik se účastní experti tří resortů – zdravotnictví, zemědělství a životního prostředí. Souhrnné výsledky monitorovacího systému jsou v plném znění přístupné politickým orgánům i široké veřejnosti (souhrn na Internetu).

Snižování rizika (Risk reduction)

V případě nutnosti snížit závažné riziko je většinou nejprve pořízen výčet možností a variant. V další fázi je hledána vhodná strategie pro implementaci opatření. Často ve spolupráci expertů resortu zdravotnictví, zemědělství, životního prostředí, někdy i po předběžné konzultaci s hlavními výrobci potravin jsou posouzeny výhody a nevýhody navržených řešení. V závažných případech je do monitorovacích plánů zařazeno zjištění efektivity přijatých opatření. Např. po legislativní úpravě doporučeného obsahu jódu v soli byl spuštěn program zaměřený na sledování jeho obsahu a epidemiologická studie popisující rozsah používání v populaci. Mezi hlavní nástroje používané pro snižování rizika v ČR patří především: úprava používaných technologií, vyhlášení hygienických limitů, značení potravin, vzdělávání výrobců a spotřebitelů. Výjimečně se přikračuje k zákazům.

Dozor nad potravinami (Food control)

Organizaci státního kontrolního systému zabezpečujícího dozor nad nezávadností potravin definuje zákon č. 110 / 1997 Sb. „o potravinách a tabákových výrobcích“ (nyní ve znění novely – zákon č. 306 / 2000 Sb.). Podle tohoto zákona je státní dozor prováděn orgány ochrany veřejného zdraví (MZd ČR), orgány veterinární správy ČR a Českou zemědělskou a potravinářskou inspekci (MZe ČR). Organizaci a výkon dozoru v oblastech působnosti Ministerstva obrany, Ministerstva vnitra a Ministerstva spravedlnosti vykonávají ve shodě s tímto zákonem uvedené orgány státní správy. Dozorové orgány vypracovávají ve vzájemné spolupráci koncepci státního dozoru a sjednocují postupy pro výkon dozoru nad potravinami.

Dozorové orgány a jejich kompetence jsou:

- Orgány ochrany veřejného zdraví resortu zdravotnictví, které vykonávají dozor v zařízeních poskytujících stravovací služby a dozor v případě zjištění příčin poškození nebo ohrožení zdraví a zamezení šíření infekčních onemocnění nebo jiného poškození zdraví z potravin. Při dozoru plní dále povinnosti plynoucí ze zákona č. 258/2000 Sb., „o ochraně veřejného zdraví“.
- Orgány veterinární správy ČR, které vykonávají dozor při výrobě, skladování, přepravě, dovozu s vývozu surovin a potravin živočišného původu, při prodeji surovin a potravin živočišného původu v tržnicích a tržištích a při jejich prodeji v prodejnách a prodejních úsecích, kde dochází k úpravě masa, mléka, ryb, drůbeže, vajec nebo

k prodeji zvěřiny, při klasifikaci jatečných zvířat a dále povinnosti plynoucí ze zákona č. 166/1999 Sb. „o veterinární péči“.

- Česká zemědělská a potravinářská inspekce, která vykonává dozor při výrobě a uvádění potravin do oběhu, pokud tento dozor není prováděn orgány veterinární správy. Při dozoru plní dále povinnosti plynoucí ze zákona ČNR č. 63/1986 Sb., o České zemědělské a potravinářské inspekci, ve znění zákona č. 110/1997 Sb.

25.4.4 LEGISLATIVA TÝKAJÍCÍ SE NEZÁVADNOSTI POTRAVIN (FOOD SAFETY LEGISLATION)

Legislativní rámec zabezpečující péči o nezávadnost potravin je v ČR poměrně široký. Je to dáno tradicí a také harmonizací předpisů s EU. Existuje řada samostatných zákonů a desítky jejich prováděcích vyhlášek, které garantuje resort zdravotnictví (zákon „o péči o zdraví lidu“, atd.), resort zemědělství (zákon „o potravinách a tabákových výrobcích“, zákon „o odrůdách, osivu a sadbě“, zákon „o krmivech“, zákon „o veterinární péči“, zákon „o České zemědělské a potravinářské inspekci“, atd.), resort životního prostředí (zákon „o chemických látkách“, zákon „o odpadech“, zákon „o nakládání s GMO“, atd.), resort průmyslu a obchodu (zákon „o technických požadavcích na výrobky“, zákon „o ochraně spotřebitele“, atd.). Legislativní rámec doplňuje i řada dalších zákonů a jejich prováděcích vyhlášek.

Kompetence ministerstev plynoucí ze zákona „o potravinách a tabákových výrobcích“

Z klíčového zákona „o potravinách a tabákových výrobcích“ plyne povinnost resortu zemědělství a zdravotnictví vydat předpisy upravující péči o nezávadnost potravin.

Ministerstvo zemědělství upravuje vyhláškami především:

- způsob označování potravin, včetně potravin nového typu, v návaznosti na jejich složení, popřípadě způsob označení šarže;
- druhy potravin s členěním na skupiny a podskupiny;
- způsob stanovení kritických bodů v technologii výroby;
- přípustné odchylky od údajů o množství výrobku označeného symbolem “e”;
- druhy potravin určené pro zvláštní výživu a jejich způsob použití;
- druhy potravin podléhající rychle zkáze, které musí být označeny datem použitelnosti;
- druhy potravin, které nemusí být označeny datem minimální trvanlivosti;
- pro jednotlivé druhy potravin a vyhláškou určených surovin technické požadavky vztahující se k názvu;
- pro jednotlivé druhy potravin a surovin, včetně zmrazených, které jsou uvedeny v prováděcím předpise, též teplotní režimy a relativní vlhkost vzduchu při skladování a zmrazování potravin, způsoby skladování a manipulace s potravinami během jejich uvádění do oběhu, zvláštní požadavky na přepravu a minimální technologické požadavky;
- způsob provádění klasifikace jatečných zvířat;
- metody zkoušení a způsob odběru a přípravy kontrolních vzorků za účelem zjišťování jakosti a zdravotní nezávadnosti, nejde-li o vzorky pro kontrolu plnění mikrobiologických požadavků.

Ministerstvo zdravotnictví stanovuje u stávajících druhů potravin:

- požadavky na zdravotní nezávadnost jednotlivých druhů potravin, včetně potravin nového typu a surovin, zejména množství a druhy potravních doplňků, látek přídatných, látek určených k aromatizaci, kontaminujících, toxikologicky významných a pomocných, reziduí pesticidů a zbytků veterinárních léčiv a biologicky aktivních látek používaných v živočišné výrobě (chemické požadavky), jejich čistotu, identifikaci a podmínky jejich použití do potravin a dále potraviny, popřípadě skupiny potravin, v nichž se mohou tyto látky vyskytovat a jejich označování na obalech, a označování dalších údajů důležitých z hlediska zdravotní nezávadnosti potravin,
- mikrobiologické požadavky na jednotlivé druhy potravin, potravinové suroviny, pomocné a přídatné látky a potravní doplňky, zejména způsob výběru a počet odebíraných vzorků, způsob kontroly a hodnocení,
- potraviny a suroviny, které lze ozářovat ultrafialovými paprsky nebo ionizujícím zářením, podmínky ozáření, druhy záření a nejvyšší přípustné dávky záření a způsob označení na obalu, že potravina nebo surovina byla ozářena,
- rozsah výživového tvrzení, způsob výpočtu a uvádění výživové (nutriční) hodnoty, dále označení údajů o možném nepříznivém ovlivnění zdraví nebo o nevhodnosti k použití určitou skupinou spotřebitelů,
- hygienické požadavky na prodej potravin a rozsah vybavení prodejny podle sortimentu prodáváných potravin,
- způsob úpravy balených vod,
- bližší pravidla pro výběr epidemiologicky rizikových skupin potravin.

MZd je dále zmocněno ke schvalování uvádění do oběhu potravin, které

- obsahují druhy potravních doplňků, látek přídatných, látek určených k aromatizaci, kontaminujících nebo toxikologicky významných, látek pomocných, reziduí pesticidů a zbytků veterinárních léčiv a biologicky aktivních látek používaných v živočišné výrobě (chemické požadavky), dosud neuvedených ve vyhlášce
- dosud nejsou uvedeny ve vyhlášce, kterou se stanoví chemické a mikrobiologické požadavky na potraviny
- jsou potravinami nového typu
- jsou určeny pro zvláštní výživu

Takové potraviny smějí být uvedeny do oběhu pouze za stanovených podmínek. Podmínky mohou zahrnovat i způsob značení.

Regulace vstupu produktů moderních biotechnologií do životního prostředí

Základním právním předpisem v oblasti moderních biotechnologií je zákon č. 153 / 2000 Sb. „o nakládání s geneticky modifikovanými organismy a produkty“. Vstupuje v platnost 1. ledna 2001. Zákon je harmonizován s předpisy EU. Byl připraven MŽP ve spolupráci s MZd ČR a MZe ČR, vědců a představitelů NNO.

Správná výrobní a hygienická praxe (Code of practice, Good hygienic practice)

Velký význam z hlediska dopadu na produkci nezávadných potravin má vydávání technických norem, které usměřují výrobu potravin. Tyto normy nemají v současné době v ČR závazný charakter, ale výrobci je využívají. Takových norem, vydávaných Českým normalizačním institutem, existu-

jí v ČR stovky. Při zahájení činnosti týkající se manipulace s většinou potravin je nutné prokázat znalost tzv. hygienického minima. Provozovatel musí mít vypracován provozní řád a dozorové orgány kontrolují jeho dodržování. S největšími problémy se dozor setkává u malých a středních výrobců.

Zavádění systému HACCP (Implementation of the HACCP system)

Vyšší formou péče o nezávadnost potravin je zavádění systémů HACCP. V ČR bylo vyhláškou č. 147/1998 Sb. uloženo zavedení tzv. systémů kritických bodů (interpretováno jako HACCP) u výrobců potravin od 1.1.2000. MZe vypracovalo pro výrobce vzory pro zpracování systémů kontroly kritických bodů pro některé komodity. Registrovaných výrobců potravin je v ČR poměrně vysoký počet (okolo 9000). Za problém lze považovat povinnost zavedení systému u malých a středních výrobců. Se zaváděním systému HACCP se podle zákona č. 258 / 2000 Sb. „o ochraně veřejného zdraví“ počítá i ve velkých podnicích veřejného stravování.

25.4.5 DOBROVOLNÁ PÉČE O NEZÁVADNOST U VÝROBCŮ POTRAVIN (VOLUNTARY AGREEMENTS, ISO 9000)

Integrovaný systém péče o nezávadnost potravin nezahrnuje pouze povinná opatření u výrobců potravin (GMP/GHP a HACCP), ale i vyšší, v současnosti dobrovolnou spolupráci podniků vyrábějících, zpracovávajících či prodávajících potraviny. V ČR existuje řada výrobců potravin, kteří v rámci managementu kvality získali certifikát podle norem ISO 9000. U velkých výrobců jde snaha o vysokou kvalitu produkce ještě dále. Tito výrobci zpracovávají dlouhodobou strategii řízení kvality výroby (TQM plány).

Organizace běžného dozoru a monitoringu (Surveillance and monitoring)

Dozorovou činnost kontrolních organizací lze rozdělit na běžný dozor podle předem stanoveného plánu vzorkování a cíleovou kontrolní činnost. Doplňkem je obvykle specializovaný „monitorovací program“, který doplňuje běžný dozor.

Organizace běžného dozoru

Pro běžný dozor, který sleduje soulad se stanovenými předpisy, stanovují dozorové organizace plány, které jsou výsledkem kompromisu mezi finančními zdroji a pořadím priorit dozoru. Plán je většinou harmonizován s doporučeními EU, pokud existují. Při stanovení priorit dozoru se dále berou v úvahu výsledky charakterizace rizika, technické možnosti dozorových orgánů, ale i některé další požadavky.

Posuzování shody u potravin

Součástí systému kontroly nezávadnosti potravin v ČR je od roku 1998 i posuzování shody potravin s požadavky plynoucími z vyhlášky č. 220/1998, vydané podle zákona č. 110 / 1997 Sb. „o potravinách a tabákových výrobcích“ ve znění pozdějších novel. Ta vyžaduje, aby výrobce určitých druhů potravin prováděl pravidelnou kontrolu vybraných parametrů ovlivňujících nezávadnost potravin, které byly ve vyhlášce určeny s ohledem na velikost rizik.

Monitorovací programy dozorových orgánů

Vedle běžného dozoru a cílené dozorové činnosti jsou organizovány i dlouhodobé monitorovací programy, jejichž cílem je vyhledávací funkce. Sledovány jsou takové ukazatele nezávadnosti potravin, které se většinou neobjevují v plánech běžného dozoru.

Mezinárodní důsledky (International consequences)

V managementu zdravotních rizik hrají v ČR stále významnější roli mezinárodní vlivy. Tradičně nejvíce jsou využívána doporučení Codex Alimentarius. Velký vliv na systém zabezpečení nezávadnosti potravin mělo i přijetí ČR do WTO. Zejména SPS dohoda (SPS Agreement) využívající analýzu rizik se promítá do organizace a managementu systému zabezpečení nezávadnosti potravin stále více. Nikoli bez problémů. Ty vznikají použitím nových přístupů např. při stanovení hygienických limitů. Za nejdůležitější je však potřebné považovat harmonizaci předpisů ČR a EU. Směrnice EU jsou již nyní z větší části promítnuty do legislativy týkající se nezávadnosti potravin. K prakticky úplné harmonizaci by mělo dojít do konce roku 2000.

Princip předběžné opatrnosti (Precautionary principle)

Princip předběžné opatrnosti je přístupem, který nahrazuje nedostatek vědeckých údajů v případě nutnosti bezprostředně legislativně rozhodovat. Vždy by ale měl být doprovázen zvýšeným tlakem na provedení výzkumů, které by odstranily nebo zdůvodnily obvykle velmi konzervativní řešení vznikající použitím principu.

Uplatnění principu při přípravě zákona „o nakládání s GMO a produkty“

Zákon byl připraven MŽP ve spolupráci s MZd a MZem, ale i vědců a představitelů nevládních ekologických organizací. Zahrnuje pouze organismy schopné rozmnožování nebo přenosu dědičného materiálu a produkty, které tyto rozmnožování schopné organismy obsahují. Netyká se výrobků z GMO, ve kterých již nejsou životaschopné organismy obsaženy (bude pokryto novelou zákona „o potravinách a tabákových výrobcích“). Na základě principu předběžné opatrnosti byly pro uvádění do oběhu stanoveny následující podmínky :

- registrace pro uvedení do oběhu bude dvoustupňová v těch případech, kdy uvádění na trh je upravováno zvláštními právními předpisy. GMO nebo produkt musí být nejprve registrován (po provedení hodnocení zdravotního rizika) pro uvádění do oběhu podle zákona „o nakládání s GMO a produkty“ a poté podle dalších právních předpisů – např. zákona „o potravinách a tabákových výrobcích“, zákona „o odrůdách, osivu a sadbě“ nebo zákona „o krmivech“ uveden do oběhu se souhlasem MZd nebo MZe. Zákon stanoví pro každého, kdo uvádí na trh GMO nebo produkty, povinnost dodržovat podmínky stanovené v rozhodnutí o registraci pro uvedení na trh (např. pokyny pro spotřebitele, balení) a povinnost označovat GMO a produkty zřetelným označením: „geneticky modifikovaný organismus“ nebo „tento výrobek obsahuje geneticky modifikovaný organismus“.

Trvale udržitelný vývoj (Sustainable development)

ČR se hlásí k uplatňování základních principů trvale udržitelného vývoje. Některé nové technologie, včetně moderních biotechnologií jsou částí odborné i laické veřejnosti považovány za technologie ohrožující tento vývoj. Žádají proto o daleko přísnější regulaci. Potenciál těchto technologií proto musí být vyvažován také novým, daleko dokonalejším systémem kontroly potenciálních rizik, ve srovnání s tradičními technologiemi šlechtění.

Komunikace o riziku (Risk communication)

Nedílnou částí analýzy rizika je i komunikace o riziku. Historie mnohokrát dokázala, že v případě podcenění komunikační strategie nelze v praxi dosáhnout očekávaného efektu

při omezování zdravotních rizik. Komunikační strategie je zaměřena na přípravu odborníků s hygienickým zaměřením, vzdělávání profesionálů operujících s potravinami a vzdělávání široké veřejnosti.

Informační zdroje (Information sources)

V současné době jsou pro šíření aktuálních informací k ochraně zdraví spotřebitelů široce používány zejména televize a denní tisk. Pro informace výchovného charakteru se osvědčila média různého typu. Za velmi užitečný nástroj lze považovat produkci letáků, brožur, videokazet v rámci Národního programu zdraví. Stále populárnější je široké využití Internetu. Pro změnu spotřebitelského chování se jako nejvíce efektivní jeví různé vzdělávací programy pro školní mládež. Odborné informace jsou šířeny i spotřebitelskými svazy, z nichž některé vydávají i své časopisy. Ve veřejnosti jsou značně oblíbené, jako protiklad k oficiálním informacím. Nelze zapomínat na to, že velmi významným zdrojem informací je etiketa označující potraviny. V tomto směru je způsob označování spotřebitelských obalů potravin v ČR harmonizováno s EU.

Příjemci informací (Target recipients)

Existuje řada skupin, pro které jsou informace cíleny. Systém komunikace, zabezpečovaný resortem zdravotnictví, je postaven na hodnocení priorit z hlediska zdravotních rizik. Vyhodnocené skupiny se zvýšeným rizikem jsou dále analyzovány s cílem nalézt efektivní strategii pro komunikaci. Mezi zvláštní skupiny, na které se stát zaměřuje, patří např. školní mládež, matky s dětmi, starší osoby, osoby nemocné, ale také např. menšiny se specifickým nutričním chováním – např. romská menšina, vegetariáni. Specializovaný vzdělávací program garantovaný resortem zemědělství existuje také pro zemědělce a výrobce potravin.

Role státních institucí (The role of the government)

Státní orgány plní nezastupitelnou roli v rozvoji komunikace mezi jednotlivými státními institucemi, s výrobci potravin, s NNO, ale i ostatní veřejností. Velmi důležitá je koordinace činnosti mezi dozorovými orgány, protože kompetence jsou nyní rozděleny mezi různé resorty. Existuje řada koordinačních skupin, pracovních skupin a poradních sborů. Efektivita jejich práce je na vertikální úrovni na poměrně dobré úrovni. Na horizontální úrovni dosud existují rezervy.

Role státu se uplatňuje zejména při přípravě nové legislativy, při operativní komunikaci o riziku a při výchově veřejnosti. Nově připravovaná legislativa týkající se nezávadnosti potravin prochází povinným vnitřním a vnějším připomínkovým řízením před tím, než je finální verze předložena vládě a parlamentu ke schválení. Tento mechanismus umožňuje široké odborné i laické veřejnosti uplatňovat své připomínky a názory v období před přijetím legislativních norem. Návrhy předpisů jsou zasílány více než 150-ti různým organizacím. Operativní komunikace o riziku se uskutečňuje prostřednictvím masových médií. Některé z připravovaných předpisů a řada vzdělávacích materiálů je veřejně přístupná na Internetu.

Role médií (The role of the media)

Role médií v poslední době silně vzrostla. Za nejrozšířenější a nejrychlejší způsob šíření informací je považována televize. V současné době vysílá státní televize dva pravidelné programy zaměřené na ochranu a podporu zdraví. Problematika nezávadnosti potravin je v nich rovněž zastoupena. Specializované televizní programy připravované pod kontrolou odborníků mají dobrou odbornou i vzdělávací úroveň.

V kontrastu k nim jsou někdy informace, šířené hlavními zpravodajskými relacemi, zkrácené a odborně nepřesné.

Role výrobců (The role of the producers)

V průběhu 90. let velmi vzrostla role výrobců ve smyslu výchovy spotřebitelů. Státní instituce nejsou samy schopny pokrýt potřeby vzdělávání veřejnosti. V komunikaci mezi státem a výrobcem se proto objevil nový požadavek státu vůči výrobcům, zvýšit iniciativu při výchově spotřebitelů ve smyslu omezování možných zdravotních rizik. Je vyvíjen i tlak na ovlivnění reklamy. V tomto směru se ale zatím nepodařilo dosáhnout všech cílů.

Literatura:

⇒ J. Ruprich a kol.: „Kompendium národního systému zabezpečení nezávadnosti potravin v ČR“, oficiální materiál ČR pro OECD, 2000, 10 str.

25.4.6 POSTUP SCHVALOVÁNÍ POTRAVIN NOVÉHO TYPU PRO UVEDENÍ DO OBĚHU V ČR, ZALOŽENÝ NA HODNOCENÍ ZDRAVOTNÍCH RIZIK

Tento postup při schvalování potravin nového typu je zpracován v souladu s obsahem doporučení EK č. 97/618/ES, ze dne 29. července 1997, které se týká se vědeckých aspektů a prezentace informací potřebných k podpoře žádostí o uvedení potravin nového typu a jejich složek do oběhu a přípravy žádosti na první posouzení podle nařízení (ES) č. 258/97 Evropského parlamentu a Rady. Obecně postup vychází z metodologie hodnocení zdravotních rizik, která má pro nové potraviny, včetně GMO, některá specifika lišící se od klasického přístupu. Materiál lze využít pro studium aplikace metodologie hodnocení zdravotních rizik v praxi.

25.4.7 ÚVOD A TEORETICKÝ VÝKLAD

Úroveň poznání

Oblast produkce potravin nových potravin se rychle rozvíjí. Věda a technologie prodělávají rychlý vývoj a mnoho zemí a mezinárodních organizací připravuje postupy a pokyny pro hodnocení zdravotní nezávadnosti nových potravin. V praxi lze proto očekávat trvalý vývoj přístupů k takovému hodnocení. V tomto světle je potřebné vidět i předkládaný materiál, který je vhodné chápat jako doporučení odpovídající současnému stavu vědeckého poznání v celé oblasti potravin a vztahu ke zdraví člověka.

Obecné úvahy

Potraviny jsou obvykle směsí makro- a mikrosložek, které dodávají energii a živiny a přispívají k uspokojení potřeb lidí. Tradičně byly pokládány za přirozené, prospěšné a nezbytné výrobky, o jejichž zdravotní nezávadnosti a nutriční hodnotě není třeba pochybovat. Přístup státní správy k hodnocení zdravotní nezávadnosti potravin tento postoj odráží a soustřeďuje se proto především na přídavné látky, pomocné látky a kontaminanty přirozeného nebo průmyslového původu. Potraviny tedy až dosud nebyly podrobovány systematickému komplexnímu hodnocení z nutričního nebo toxikologického hlediska, s výjimkou vzácných případů, kdy byly zjištěny akutní toxické účinky komplexní potraviny na člověka (např. solanin a kyanogenní glykosidy) nebo kdy zkoušky na zvířatech nebo lidská zkušenost naznačily negativní vliv syrových potravin (např. syrové sójové mouky). To neznamená, že nebylo prováděno nutriční hodnocení jednotlivých druhů potravin nebo celé diety, ale že nutriční

hodnocení nebylo používáno jako základ pro hodnocení zdravotní nezávadnosti jednotlivých potravin. Na druhé straně není povoleno v potravinách používat přídavné látky, pokud nebyly podrobeny vyčerpávajícímu toxikologickému hodnocení.

O různých potravinách je známo, že obsahují toxické sloučeniny, včetně mutagenů a karcinogenů. V etiologii některých chronických onemocnění člověka hraje výživa důležitou roli. I když se má za to, že některé nepříznivé vlivy výživy na zdraví mají souvislost se zvyklostmi ohledně příjmu živin, přesné mechanismy nejsou známy. Je možné, že některé případy špatného zdraví jsou důsledkem chronické expozice složkám tradičních potravin. Až donedávna bylo věnováno málo pozornosti tomuto aspektu nebo možné roli regulátorů toxických vlivů (např. antikarcinogenů), které se přirozeně vyskytují v potravinách.

Hodnocení zdravotní nezávadnosti potravin včetně potravin nového typu a jejich složek představuje řadu vědeckých problémů. Obvyklé toxikologické metody hodnocení nemohou být pro potraviny použity, protože u potravin se vyskytují zvláštní potíže, se kterými se nesetkáváme při zkoušení přídavných látek a kontaminantů *in vivo* ani *in vitro*. Například množství potravy, které má být začleněno do stravy pro studii výživy zvířat, aniž by to narušilo jejich nutriční rovnováhu, způsobuje, že použití obvyklých bezpečnostních faktorů je nevhodné pro charakterizování nebezpečnosti a v řízení rizika pro výrobky určené k použití jako potravina nebo hlavní složka potraviny. Dále tradiční metabolické a farmakokinetické studie nelze přímo použít na složité chemické směsi, jakými jsou potraviny. Použití zkoušek na mutagenitu a jiných zkoušek *in vitro* v případě potravin vyžaduje speciální techniky a opatrnou interpretaci výsledků.

Z těchto důvodů jsou nezbytné alternativní přístupy ke zkoušení a hodnocení zdravotní nezávadnosti potravin a důležitých složek potravin. Konečná strategie kombinovaného nutričního a toxikologického hodnocení se bude týkat od úvodních zkoušek *in vitro* a *in vivo* na zvířatech až po studie na člověku, pokud budou potřeba.

Geneticky modifikované organismy (GMO)

V ČR platí od 1.1.2001 nový zákon č.153/2000 Sb., o nakládání s geneticky modifikovanými organismy a produkty a o změně některých souvisejících zákonů, který stanoví požadavky na informace týkající se bezpečnosti používání obsažených geneticky modifikovaných organismů (GMO) a mikroorganismů (GMMO) a jejich uvolňování do oběhu. Požadavky tohoto zákona se vztahují rovněž na některé GMO a GMMO, na něž se vztahuje zákon č. 306/2000 Sb., upravující uvádění potravin nového typu a jejich složek do oběhu. Jedná se o všechny GMO a GMMO buněčné nebo nebuněčné, schopné rozmnožování nebo přenosu dědičného materiálu včetně virů, viroidů a živočišných a rostlinných buněk v kultuře, které se využívají jako potraviny nebo jejich složky. Požadavky stanovené zákonem č. 153/2000 Sb. logicky předchází požadavkům stanoveným zákonem č. 306/2000 Sb.

Shoda podstaty

Organizace WHO a OECD zavedly pojem „shoda podstaty“ v souvislosti s potravinami vyráběnými moderní biotechnologií. V terminologii OECD zahrnuje pojetí shody podstaty představu, že stávající organismy používané jako potraviny nebo zdroje potravin mohou sloužit jako základ pro porovnání při hodnocení zdravotní nezávadnosti potravin nebo složek potravin pro lidskou spotřebu, které byly modifikovány

nebo jsou nové. Pokud je zjištěno, že je nová potravina nebo složka potravin v podstatě shodná se stávající potravinou nebo složkou potravin, může s ní být nakládáno stejným způsobem co se týče zdravotní nezávadnosti, ale je třeba mít na paměti, že stanovení shody podstaty samo o sobě není hodnocením nezávadnosti ani nutričním hodnocením, ale přístupem k porovnání možné nové potraviny s jejím obvyklým protějškem.

Použití principu shody podstaty může být rozšířeno na hodnocení potravin získaných z nových zdrojů a novými postupy. V podstatě shodné potraviny nového typu jsou tedy srovnatelné z hlediska jejich bezpečnosti se svými obvyklými protějšky. Shoda podstaty může být stanovena pro potravinu nebo složku potravin včetně zavedené „nové“ změny nebo může být stanovena buď pro celou potravinu, nebo složku potravin s výjimkou zavedené „nové“ změny. Pokud není zjištěno, že potravina nového typu je v podstatě shodná s odpovídající stávající potravinou nebo složkou potravin, neznamená to, že není bezpečná. Pouze to naznačuje, že by tato nová potravina měla být hodnocena na základě svého výjimečného složení a výjimečných vlastností.

Stanovení shody podstaty je analytickou zkouškou hodnocení relativní nezávadnosti nové potraviny v porovnání se stávající potravinou nebo složkou potravin. Zahrnuje dynamický prvek, protože neustálé změny potravin vyžadují, aby se základ pro srovnání vyvíjel tak, aby nejnovější nová potravina byla porovnávána s odpovídající předchozí novou potravinou, a nikoliv nutně s nejtradičnějším protějškem.

Porovnání může být jednoduchý, ale i velmi zdoluhavý úkol, v závislosti na zkoumané nové potravine a její povaze. Technický přístup ke zjištění shody podstaty bude odlišný pro zvířata, rostliny, mikroorganismy, chemické složky potravin a nové postupy. Podrobnější informaci lze získat po zařazení do tříd/podtříd tohoto postupu.

Analyza složení

Analytické studie složení potravin nového typu mají zásadní význam nejenom pro zjištění shody podstaty, ale jsou i nutnou podmínkou pro nutriční a toxikologické hodnocení. Použité metody je třeba standardizovat a ověřit, aby byla zajištěna kvalita a shoda dat. Předkládané analýzy a data by měly vycházet ze solidních vědeckých základů a měly by být upraveny podle povahy nové potraviny. Zkoumání by se zvláště mělo soustředit na stanovení obsahu rozhodujících živin (jak makroživin, tak mikroživin) a na stanovení jakýchkoli rozhodujících toxických látek a antinutričních faktorů, jejichž přítomnost je přirozená nebo podmíněna procesem. Určitou pomůckou mohou být vyvíjené tzv. konsenzuální dokumenty OECD, které poskytují výčet základních charakteristik tradiční potraviny (např. soja, řepka, atd.).

Přívod potravin

Zavedením potraviny nového typu může ve stravovacích zvycích dojít k zásadním změnám, čímž může být ovlivněn stav výživy člověka. Vzhledem k tomu, že může být nemožné takové případy předvídat, mělo by být uvedení nové potraviny na trh doprovázeno programem stálého dohledu („postmarket surveillance“). Tento program by měl zahrnovat informace o změnách podmínek při zpracování a přípravě i o vlivu případného nahrazení jiných potravin nebo složek potravin pro důležité ve výživě. Pokud průzkum zjistí změny těchto ukazatelů, jež vyvolávají znepokojení, pokud jde o nezávadnost, bude třeba přehodnotit přijatelnost nové potraviny.

Nutriční zřetele týkající se toxikologických zkoušek na zvířatech

V celkovém hodnocení má rozhodující význam pečlivá interpretace všech nepříznivých vlivů, které byly pozorovány ve studiích na zvířatech, a rozlišení, zda se projevil toxický vliv, nebo zda došlo k výživové nerovnováze v experimentální stravě. Nutriční a toxikologické aspekty je tedy třeba při hodnocení potraviny nového typu úzce spojit. Důkladná znalost nutričních vlastností nové potraviny (například energetické hodnoty, obsahu bílkovin a biologické dostupnosti mikroživin) je nutnou podmínkou programu toxikologického zkoušení. Při návrhu studií výživy na zvířatech by nejvyšší dávkou měla být maximální dávka včleněná do diety, aniž by způsobila výživovou nerovnováhu, zatímco nejnižší dávka by měla odpovídat očekávané roli ve výživě člověka.

Pokud se očekává, že předpokládaná hladina spotřeby a přívod u konzumenta budou vysoké, mohlo by použití obvyklým způsobem vypočítaných faktorů bezpečnosti pro charakterizaci nebezpečnosti vyvolat potíže při návrhu běžných studií výživy na zvířatech s odpovídajícím množstvím začleněným do stravy, aby bylo možno látku povolit pro lidskou spotřebu při očekávané úrovni spotřeby. Má-li být tato nemožnost použít přiměřené bezpečnostní faktory vyvážená, vyžadují jakékoliv subchronické a chronické výživové studie na zvířatech doplnění o studie absorpce a metabolismu u zvířat a konec konců i u člověka.

Holistická vědecká interpretace celkových dat pro hodnocení nezávadnosti pro jednotlivé případy může poskytnout přijatelné zdůvodnění pro použití nižších bezpečnostních faktorů pro novou potravinu, než těch, které jsou obvykle používány při charakterizaci nebezpečnosti.

Toxikologické požadavky

V zásadě je nezbytné zvažovat toxikologické požadavky na potraviny nového typu případ od případu. Pro stanovení potřebných toxikologických dat je třeba zvažovat tři scénáře:

- 1) Je možné stanovit shodu podstaty s přijímanou obvyklou potravinou nebo složkou potravin. V takovém případě není třeba žádného dalšího hodnocení.
- 2) Shodu podstaty je možné stanovit s výjimkou jednoho nebo několika specifických rysů potraviny nového typu. V takovém případě by se další hodnocení zdravotní nezávadnosti mělo zaměřit specificky na tyto rysy.
- 3) Částečnou ani celkovou shodu podstaty není možné stanovit. V takovém případě musí být zdravotní nezávadnost celé nové potraviny nebo makroživiny hodnocena s použitím vhodného kombinovaného výživově-toxikologického přístupu.

Jestliže není možné stanovit shodu podstaty s obvyklým protějškem, musí hodnocení nezávadnosti brát v úvahu nejen znalost identity, chemické struktury a fyzikálně-chemických vlastností nové potraviny, ale i takové aspekty, jakými jsou zdroj, složení, možný přívod vycházející z doporučeného používání v celkové dietě, možná expozice zvláště citlivých populačních skupin a pravděpodobné účinky technologického a kulinárního zpracování. Čím větší je předpokládaná dietární expozice, tím širší musí být požadovaný program toxikologického zkoušení.

Vliv potraviny nového typu na lidskou výživu

Celkové hodnocení musí brát v úvahu nutriční vlivy jak při očekávaných obvyklých (běžných) přívodech, tak při nejvyšších úrovních spotřeby. Toto vyhodnocení bude vycházet z podrobného posouzení příslušné literatury, analýzy složení, porovnání za účelem zjištění shody podstaty a, je-li to třeba, z dat z modelových výzkumů na zvířatech. Jestliže

se předpokládá, že nová potravina bude hrát významnou roli ve výživě člověka, pak budou nezbytná příslušná data týkající se nutričního hodnocení pro člověka. Je třeba věnovat pozornost zvláštním fyziologickým charakteristikám a metabolickým požadavkům takových skupin, jako jsou kojenci, děti, těhotné a kojící ženy, staří lidé a osoby s chronickými chorobami (např. diabetes mellitus nebo malabsorpce).

Dále budou potřebné informace o dlouhodobých i krátkodobých účincích konzumace nové potraviny. Příslušné informace by měly být získány z kombinovaného pohledu z hlediska výživy a zdravotní nezávadnosti výrobku po jeho uvedení na trh, kromě toho by měla být věnována pozornost účinkům z hlediska nutričního (např. dlouhodobého vlivu náhražek tuků na metabolismus vitaminů rozpustných v tucích).

Nové mikroorganismy používané v potravinách

Mikroorganismy mohou být používány jako producenti potravin, složek potravin nebo přídatných látek. Mnohé mají dlouhodobou tradici bezpečného používání při fermentaci potravin. Mohou být ve fermentovaném výrobku zahubeny nebo v něm mohou být požívány živé.

Podle definice, mikroorganismy, které nebyly v ČR (Evropě) tradičně používány při výrobě potravin, nemohou mít v ČR (Evropě) v podstatě shodný protějšek, a proto bude nezbytné je plně zhodnotit. Důležitými kritérii jsou: omezení šíření (např. zda je omezen na fermentor, zůstává živý v potravinách nebo je zahuben během zpracování), možnost kolonizovat střeva savců, potenciál toxicity a patogenity u savců a skutečnost, zda bylo či nebylo použito genetické inženýrství. Jestliže bylo použito genetické modifikace, přichází v úvahu zvážení možného přenosu genetického materiálu z GMMO (viz informace podle schématu č. VII).

Hodnocení bezpečnosti GMMO by mělo zvážít původ nově zaváděného materiálu, například vektorů, regulačních prvků, cizích genů včetně cílových a značkovacích genů. Je třeba zvážovat dva možné případy, ve kterých se jedná o segregaci a horizontální stabilitu konstruktů:

- homologní systém (vlastní klonování), kde jsou všechny genetické prvky získány z kmenů stejného taxonomického druhu. Pro organismy s vlastním klonováním by pojetí shody podstaty mohlo být ve většině případů použitelné.
- heterologní systém, kde dárcovský organismus genetických prvků patří do jiného taxonomického druhu, než je recipient. V heterologních systémech je třeba zhodnotit jak bezpečnost genového produktu ve vztahu k jeho účinku na potraviny, tak účinek nových rysů na vlastnosti mikroorganismů v potravinách a po požití ve střevu. Měly by být analyzovány a vyhodnoceny důsledky horizontálního přenosu genů ve střevě.

Alergenní potenciál

Měl by být prozkoumán možný výskyt alergických reakcí na nové bílkoviny nebo jiné složky potravin nového typu. Obecnou zásadou pro hodnocení by mělo být zkoušení imunologické reaktivity jednotlivců, kteří reagují na obvyklé potravinové protějšky nových potravin, *in vitro* a *in vivo*. Posledně zmíněný přístup může vyvolat etické otázky, které je třeba zvážít. Pokud je nová bílkovina vyjádřena geny ze zdroje, o kterém je známo, že je spojován s alergií na potraviny, může být sérum lidí s potvrzenou alergií vůči tomuto zdroji podrobeno specifickým imunologickým zkouškám, např. testu Western-Blotting nebo radio-alergo-sorbčnímu testu (RAST). Pokud budou zkoušky *in vitro* negativní, bude možné provést zkoušku *in vivo* vpichováním do kůže nebo pod klinickým dohledem dvojitým slepým pokusem a kon-

trolovanými změnami u těchto pokusných osob. Všechny studie by měly vyhovět odpovídajícím základním znalostem a etickým zásadám příruček správné klinické praxe a správné laboratorní praxe.

Jako indikátory možné alergenicity nových bílkovin může sloužit mnoho faktorů, jako je sekvenční epitopní homologie se známými alergeny, tepelná stabilita, citlivost na pH, stravitelnost gastrointestinálními proteázami, zjiitelné množství v plazmě a molekulární hmotnost. Další důkazy mohou vyplynout z výsledků pokusů na člověku před uvedením do oběhu a ze zpráv o alergických reakcích pracovníků výzkumu a výroby.

Pro hodnocení potenciální alergenicity potravin nového typu pro člověka je třeba nalézt nové přístupy. Podle současného stavu znalostí by alergenita nových druhů potravin ze zdroje GM měla zahrnout uvážení alergenního potenciálu dárcovského a přijímajícího organismu.

Hodnocení značkovacích genů

Značkovací geny jsou používány jako „visačky“ pro identifikaci a výběr těch buněk rostlin nebo mikroorganismů, které byly úspěšně transformovány metodou genetické modifikace. Obvykle se nepředpokládá, že hrají vlastní roli v konečném výrobku nebo nové potravine. Značkovací geny, které jsou v současné době nejčastěji používány v rostlinách, jsou ty, které udělují např. odolnost vůči antibiotikům nebo zvýšenou toleranci vůči herbicidům. Jiné udělují toleranci vůči těžkým kovům nebo umožňují fenotypovou či biochemickou selekci. Požadavky na hodnocení bezpečnosti značkovacích genů jsou v zásadě podobné požadavkům na hodnocení bezpečnosti jakýchkoli jiných cizích genů.

Při hodnocení v rostlinách se musí zvážít:

- značkovací gen samotný a výrobek, který označuje,
- metody analýzy a kvantifikace značkovacího genu a produktů jeho exprese v potravině,
- možné toxikologické a/nebo výživové účinky spojené s funkcí značkovacího genu,
- možnost horizontálního přenosu genu na mikroorganismy ve střevě.

Použití značkovacích genů v mikroorganismech, zejména těch genů, které udělují odolnost vůči antibiotikům, je třeba hodnotit ve vztahu k hostitelskému organismu, biologickému omezení získanému genetickým konstruktem, k možnosti kolonizace střeva člověka těmito GMO a dále vztah mezi účinností antimikrobiální látky a získanou rezistencí.

Lze očekávat, že seznam schválených značkovacích genů bude možné rozvíjet na základě hodnocení jejich primárních účinků na hostitelský organismus. Jejich sekundární účinky na hostitele budou mimo jiné záviset na místě vložení do DNK hostitele a budou vyžadovat hodnocení případ od případu, i když není žádný důvod předpokládat, že možnost sekundárních účinků značkovacích genů je větší než v případech kterýchkoliv jiných vložených genů.

Forma a obsah žádosti předkládané ke schválení

V této části jsou shrnuta obecná doporučení týkající se aspektů prezentace vědeckých informací o potravině nového typu žadatelem o schválení potraviny nového typu k uvedení do oběhu. Tato jednotná struktura žádostí usnadní jejich vědecké vyhodnocení odborníky MZ ČR a urychlí tak schvalovací proceduru.

Obecné schéma přípravy žádosti o schválení, zahrnující hodnocení rizika

Žádný návrh formálního postupu nemůže dostatečně pokrýt všechny potraviny nového typu. Proto nejsou připravená

schémata hodnocení považována za formální kontrolní seznamy podmínek hodnocení, ale slouží jako vodítko. V žádosti o uvedení potravinového nového typu do oběhu by se však měla odrážet základní filozofie a hlavní zásady tohoto metodického postupu. Následující schéma ilustruje logický postup žadatele při sestavování žádosti o schválení potravinového nového typu k uvedení na trh:

Obecný popis potravinového nového typu včetně technických informací a zařazení do skupin podle zákona č. 306/2000 Sb. (viz tab. č. 1)



Zařazení do jedné ze tříd/podtříd (viz tab. č. 2)



Identifikace požadavků na informace pro posouzení (viz tab. č. 3)



Nahlédnutí do rozhodovacích diagramů – kontrola úplnosti předkládaných informací



Vyhodnocení informací a závěry žadatele pro posuzovatele na MZ ČR

Soubor informací předkládaný v žádosti o schválení (západně v jazyce českém) by měl být uspořádán v níže uvedeném pořadí a pod níže uvedenými hlavičkami:

Obsah žádosti

1. Administrativní informace

Tato sekce by měla obsahovat informace o jméně a adrese žadatele, o výrobcí potravinového nového typu a osobě odpovědné za dokumentaci.

2. Obecný popis

Jestliže má být zajištěno, že potraviny a jejich složky určené k uvedení do oběhu spadají mezi potraviny nového typu, měly by být poskytnuty informace umožňující zařazení do skupin podle zákona č. 306/2000 Sb., § 2, písmeno c) (viz tabulka č.1).

Aby byl usnadněn proces hodnocení, upřesňuje tento postup klasifikaci různých skupin definovaných zákonem podle jejich podobnosti ve smyslu zřetelů zdravotní nezávadnosti dopadů na výživu člověka. V tomto postupu je proto definováno šest hlavních tříd a odpovídající podtřídy (viz tabulka č.2), do kterých by potravina nového typu měla být zařazena a toto zařazení by mělo být vědecky odůvodněno.

3. Stanovení základních požadavků na informace

Tabulka č.3 by měla být použita při rozhodování, která ze schémat I – XIII jsou rozhodující pro zajištění informací umožňujících hodnocení zdravotní nezávadnosti a nutriční hodnocení potravinového nového typu.

4. Informace podle strukturovaných schémat (rozhodovací diagramy)

Strukturovaná schémata I – XIII poskytují přehled, které informace je třeba shromáždit. Schémata představují soustavu otázek uspořádaných do rozhodovacího diagramu. Napomáhají při rozhodování, zda jsou informace dostupné žadateli dostatečné, nebo zda je třeba vyhledat a znovu vyhodnotit další informace před předložením žádosti na MZ ČR.

Dokumentace by se měla řídit logikou schémat. Informace vedoucí k závěru „ano“ nebo „ne“ by měly být pro každý rámeček uvedeny do podrobností. Pokud je navrhováno vynechat určité informace požadované v kterémkoliv ze schémat, mělo by být podáno vědecké zdůvodnění. Pokud jsou k dispozici další informace nebo pokud jsou další informace považovány za důležité pro hodnocení, měly by být předloženy.

5. Hodnocení a závěr žadatele

Závěry, ke kterým žadatel dospěl po vyhodnocení všech shromážděných informací, by měly pokrývat hlavní problémy podstatné pro ochranu zdraví člověka v souvislosti s potravinou nového typu (viz úvodní část tohoto postupu).

6. Shrnutí informací žadatelem

Žadatel musí připravit souhrn svého hodnocení tak, aby vystihoval věcnou podstatu a zahrnul všechny důležité závěry z hlediska hodnocení rizika.

25.4.8 PRAKTICKÝ POSTUP APLIKOVANÉHO HODNOCENÍ RIZIKA PŘI PŘÍPRAVĚ ŽÁDOSTI

1. krok: Rozhodnutí zda se jedná o potravinu nového typu

- Nejprve je potřebné posoudit, zda se jedná skutečně o potravinu nového typu. K rozhodnutí se použije klasifikace uvedená v zákoně č.306/2000 Sb.
- Podle zákona č. 306/2000 Sb., § 2 písmeno c) se potravinami nebo surovinami nového typu (dále “nové potraviny”) rozumí ty, které se dosud ve významné míře nepoužívaly v ČR pro lidskou spotřebu a které patří do těchto skupin (viz tabulka č. 13):

Skupiny potravin nového typu podle zákona č. 306/2000 Sb.

Tab. 13

Skupina potravin nového typu	
Skupina 1.	potraviny obsahující geneticky modifikované organismy,2a)
Skupina 2.	potraviny, které byly vyrobeny z geneticky modifikovaných organismů, ale konkrétní potravina je již neobsahuje,
Skupina 3.	potraviny obsahující novou nebo úmyslně modifikovanou základní molekulární strukturu,
Skupina 4.	potraviny, sestávající z mikroorganismů, hub nebo řas, nebo jsou z nich izolovány,
Skupina 5.	potraviny sestávající nebo izolované z rostlin nebo živočichů, s výjimkou rostlin nebo živočichů získaných tradičním postupem šlechtění nebo chovu nebo rozmnožování, a které jsou považovány za zdravotně nezávadné,
Skupina 6.	potraviny vyrobené dosud nepoužívanými technologickými postupy, které vedou k významným změnám ve struktuře potravin nebo složení, ovlivňující jejich nutriční hodnotu, metabolismus nebo obsah nežádoucích látek;

2a) Zákon č. 153/2000 Sb., "o nakládání s geneticky modifikovanými organismy a produkty a o změně některých dalších zákonů."

2. krok: Bližší klasifikace potravin nového typu do tříd a podtříd pro hodnocení zdravotní nezávadnosti a dopadů na výživu člověka

- Potraviny a složky potravin nového typu, které spadají do působnosti zákona č. 306/2000 Sb. jsou velmi různorodé. Aby bylo usnadněno hodnocení z hlediska zdravotní nezávadnosti, byly potraviny nového typu dále rozděleny do šesti tříd.
- Tyto třídy se liší z hlediska složitosti a problémů, ke kterým je třeba při hodnocení přihlížet. Výsledkem je určené podtřídy, která vystihuje podstatu hodnocené potravinového nového typu.
- Pro klasifikaci do tříd a podtříd potravin nového typu (třída 1-6) podle předem určených skupin (skupina č. 1-6) použijeme tabulku č. 14.

Skupina potravin nového typu podle zákona, §2, písmeno c)		1	2	3	4	5	6
Blížejší určení (x - označuje odpovídající určení třídy 1-6):							
Třída 1	Čisté chemikálie a jednoduché směsi z geneticky nemodifikovaných zdrojů Tato třída obsahuje potraviny a složky potravin, které jsou jednotlivými chemicky definovanými látkami nebo jejich směsmi a které nebyly získány z geneticky modifikovaných rostlin, živočichů nebo mikroorganismů, které byly geneticky modifikovány. Zahrnuje dvě podtřídy: 1.1. Zdroj potravin nového typu byl historicky používán v ČR jako potravina. 1.1. Zdroj potravin nového typu nebyl historicky používán ve ČR jako potravina.			×	×	×	
Třída 2	Složité potraviny nového typu z geneticky nemodifikovaných zdrojů Tato třída obsahuje složité nové potraviny, které nejsou geneticky modifikované nebo jsou získány ze zdrojů, které nebyly geneticky modifikovány. V této třídě jsou zahrnuty neporušené rostliny, živočichové a mikroorganismy používané jako potraviny i jako složky potravin (např. složité sacharidy, tuky, bílkoviny nebo látky, které se souhrnně popisují jako vláknina). Zahrnuje dvě podtřídy: 2.1. Zdroj potravin nového typu byl historicky používán v ČR jako potravina. 2.2. Zdroj potravin nového typu nebyl historicky používán ve ČR jako potravina.				×	×	
Třída 3	Geneticky modifikované rostliny a produkty z nich Geneticky modifikované rostliny mohou být konzumovány přímo jako nezpracované potraviny, nebo po zpracování na potraviny a složky potravin včetně čistých chemikálií. Tato třída potravin nového typu obsahuje všechny takové potraviny a složky potravin. Zahrnuje dvě podtřídy: 3.1. Hostitelská rostlina použitá pro genetickou modifikaci byla/je historicky používána jako potravina nebo jako zdroj potravin v ČR za srovnatelných podmínek přípravy a příjmu. 3.2. Hostitelská rostlina použitá pro genetickou modifikaci nebyla/není historicky používána jako potravina nebo jako zdroj potravin v ČR za srovnatelných podmínek přípravy a příjmu.	×	×				
Třída 4	Geneticky modifikovaná zvířata a produkty z nich Geneticky modifikovaná zvířata mohou být konzumována přímo jako nezpracované potraviny, nebo po zpracování do potravin a složek potravin včetně čistých chemikálií. Produkty přímo produkované geneticky modifikovanými zvířaty (např. vejce, mléko) mohou být konzumovány buď zpracované, nebo nezpracované. Tato třída NP obsahuje všechny takové potraviny a složky potravin. Zahrnuje dvě podtřídy: 4.1. Hostitelské zvíře použité pro genetickou modifikaci bylo/je historicky používáno jako potravina nebo jako zdroj potravin v ČR za srovnatelných podmínek přípravy a příjmu. 4.2. Hostitelské zvíře použité pro genetickou modifikaci nebylo historicky používáno jako potravina nebo jako zdroj potravin v ČR za srovnatelných podmínek přípravy a příjmu.	×	×				
Třída 5	Geneticky modifikované mikroorganismy a produkty z nich Živé geneticky modifikované mikroorganismy mohou být používány při výrobě potravin nebo při výrobě složek potravin. Tato třída zahrnuje všechny potraviny nového typu, které jsou geneticky modifikované mikroorganismy nebo jsou vyrobené s jejich použitím, bez ohledu na to, zda při konzumaci obsahuje potravina nového typu jakékoli živé buňky. Zahrnuje dvě podtřídy: 5.1. Hostitelský mikroorganismus použitý pro genetickou modifikaci byl/je historicky používán jako potravina nebo jako zdroj potravin ve Společenství za srovnatelných podmínek přípravy a příjmu. 5.2. Hostitelský mikroorganismus použitý pro genetickou modifikaci nebyl/není historicky používán jako potravina nebo jako zdroj potravin ve Společenství za srovnatelných podmínek přípravy a příjmu.	×	×				
Třída 6	Potraviny vyrobené novým postupem Tato třída obsahuje potraviny a složky potravin, jež byly podrobeny postupu, který v současné době není používán ve výrobě potravin. Nové postupy ve výrobě potravin zahrnují např. nové typy tepelného zpracování, metody konzervace bez použití tepla, nové postupy sušení výrobků nové postupy chlazení a zmrazování a nové postupy katalyzované enzymy. Podle nařízení zákona č. 306/2000 Sb. je výsledný výrobek považován za potravinu nového typu pouze tehdy, jsou-li výsledkem postupu změny v chemickém složení nebo struktuře potravin či složky potravin, které ovlivní jejich nutriční hodnotu, metabolismus nebo množství nežádoucích látek.						×

Poznámka: Pro účel těchto doporučení zahrnuje termín „rostliny“ rovněž mořské řasy. Termín „zvířata“ zahrnuje ryby, koryšce a měkkýše a termín „mikroorganismy“ zahrnuje bakterie, houby (včetně kvasinek) a mikroskopické řasy (viry a plasmidy jsou mimo působnost těchto pokynů).

Rozsah hodnocení potravin nového typu		Předem určená podtřída potravin nového typu										
		1. 1	1. 2	2. 1	2. 2	3. 1	3. 2	4. 1	4. 2	5. 1	5. 2	6
I.	Specifikace potravin nového typu	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
II.	Vliv použitého výrobního postupu na potraviny nového typu	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
III.	Historie organismu použitého jako zdroj potravin nového typu	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
IV.	Vliv genetické modifikace na vlastnosti hostitelského organismu					x	x	x	x	x	x	
V.	Genetická stabilita GMO					x	x	x	x	x	x	
VI.	Specifičnost exprese nového genetického materiálu					x	x	x	x	x	x	
VII.	Přenos genetického materiálu z GM mikroorganismů					x	x	x	x	x	x	
VIII.	Schopnost přežít v lidském střevě a kolonizovat je									x	x	
IX.	Očekávaný přívod/očekávaná míra používání potravin nového typu	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
X.	Informace vycházející z dřívější expozice člověka potravině nového typu nebo jejímu zdroji	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
XI.	Nutriční informace o potravině nového typu	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
XII.	Mikrobiologické informace o potravině nového typu	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
XIII.	Toxikologické informace o potravině nového typu	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

3. krok: Určení rozsahu hodnocení potravin nového typu podle předem určené podtřídy

- Je-li určena podtřída potravin nového typu, určíme požadavky na rozsah hodnocení.
- Rozsah hodnocení je strukturován do 13 různých požadavků na posouzení. Pro každou podtřídu je určen konkrétní výčet požadavků, které musí být při hodnocení zdravotní nezávadnosti posouzeny.
- V tabulce 15 lze určit rozsah hodnocení (I – XIII):

Informace vyžadované pro každý jednotlivý požadavek strukturovaného hodnocení zdravotní nezávadnosti potravin nového typu a jejich vlivu na výživu jsou podrobněji popsány níže:

I. Specifikace potravin nového typu

Specifikace původu a složení NP je třeba k zajištění identity hodnoceného výrobku, který má být uveden do oběhu. V návrhu specifikace by měly být zvaženy nejpodstatnější parametry, které charakterizují výrobek z hlediska zdravotní nezávadnosti a výživy. Tyto parametry zahrnují především druh a taxon, chemické složení zvláště s ohledem na nutriční vlastnosti případné antinutriční a toxikologické pochybnosti. Taxonomická identita by měla být stanovena podle ověřených a mezinárodně přijatých zásad a odchylky od těchto zásad by měly být vysvětleny. Měly by být předloženy informace o dostupnosti referenčního materiálu shodného se specifikovanou potravinou nového typu.

II. Vliv použitého výrobního postupu na potraviny nového typu

V zásadě se toto posouzení týká všech potravin nového typu, které byly během výroby zpracovány. Popis technických podrobností musí být dostatečně detailní, aby:

- umožnil rozlišit mezi novým a stávajícím postupem výroby potravin (technologický postup výroby),
- umožnil předpovědět, zda výrobní nebo technologický postup může vnést do potravin fyzikální, chemické a/nebo biologické změny, které by mohly mít vliv na hlavní nutriční, toxikologické a biologické parametry konečného výrobku.

Hodnocení nových technologií se musí zabývat všemi organickými a anorganickými rezidui a kontaminanty pocházejícími z přístrojů a zařízení nebo z chemických,

fyzikálních či biologických prostředků používaných v novém postupu. Rozhodujícími aspekty výrobního procesu ve vztahu k potravinám nového typu jsou ty, které zajišťují, že konečný výrobek popsaného postupu splňuje specifikace uvedené v posouzení I.

Do posouzení se nezahrnují ty hygienické parametry, kterými se zabývá vyhláška č. 147/1998 Sb., o způsobu stanovení kritických bodů v technologii výroby.

Hodnocení potravinářského výrobku, který je výsledkem nového postupu, musí být prováděno pro každý případ zvlášť. Konečným cílem tohoto posouzení je zhodnocení výrobního postupu v širším kontextu, aniž by bylo třeba skutečně zkoušet a hodnotit každou případnou kombinaci druhu potravin a postupu. To si vyžaduje širší strategii, podle které by zástupci příslušných podtříd potravin, zpracované novým potravinářským postupem, měli být srovnávány buď s nezpracovanými protějšky, nebo s protějšky, které byly zpracovány odpovídajícím tradičním způsobem.

III. Historie organismu použitého jako zdroj potravin nového typu

Novost potravinářských rostlin, potravinářských zvířat nebo potravinářských mikroorganismů ve vztahu k těmto pokynům je definována jako „jejich novost v nabídce potravin v ČR. Pokud druhy/taxony rostlin, zvířat nebo mikroorganismů dosud nebyly prokazatelně používány ve výživě člověka v ČR (podmíněně v EU), je druh/taxon považován za nový a je třeba jeho úplného popisu pro zhodnocení jeho budoucí role v nabídce potravin na trhu v ČR. Popis by měl zahrnovat informace o historickém a současném využívání rostliny, zvířete nebo mikroorganismu a z něj vytvořených produktů v nabídce potravin v jiných částech světa. Tyto informace by rovněž měly obsahovat popis:

- dřívějších a současných metod získávání surovin a potravin, např. pěstováním, sklizní, porážkou a sběrem,
- postupy fermentace a přípravy,
- popis přepravních a skladovacích podmínek,
- jeho tradiční roli ve stravě v místech mimo ČR.

IV. Vliv genetických modifikací na vlastnosti hostitelského organismu

Informace získané prostřednictvím tohoto požadavku se soustřeďují na účinky genetických modifikací na vlastnosti

GMO ve srovnání s hostitelským organismem. Rozlišuje se mezi záměrnými a nezáměrnými účinky GM. V druhém případě by měla být zvláštní pozornost věnována jakýmkoliv nutričním, toxikologickým a mikrobiologickým dopadům na potraviny a na konzumenta.

Geneticky modifikované rostliny

Zásady pro hodnocení geneticky modifikovaných rostlin a výrobků z nich jsou podobné těm, které platí pro geneticky nemodifikované rostliny a výrobky z nich. Hodnocení zdravotní nezávadnosti geneticky modifikované rostliny může být i jednodušším úkolem než hodnocení nové geneticky nemodifikované rostliny, pokud je výchozí nemodifikovaný organismus obvyklá potravinářská rostlina a ke změně došlo pomocí přesně definovaného postupu genetické modifikace. V tomto případě se hodnocení nezávadnosti může soustředit na výsledky genetické modifikace.

Pokud je výsledkem genetické modifikace nový fenotyp, měly by být stanoveny a vyzkoušeny důsledky této modifikace na složení. Pokud je například geneticky modifikovaná rostlina navržena tak, aby produkovala v přírodě se vyskytující insekticid, který je kódován genem odvozeným z jiného organismu, a stala se tedy odolnou vůči určitým hmyzím škůdcům, je třeba stanovit toxikologický profil vnesené insekticidní složky. Bezpečnost této modifikace chemického složení může být vyhodnocena pomocí standardních toxikologických postupů; mělo by být rovněž zahrnuto vyhodnocení možné alergenicity. Dále je třeba uvážit druhotné vlivy (vlivy polohy nové části DNK). Tyto vlivy vložení, např. samotné inserční mutace nebo přeuspořádání genomu, ovlivní celkový výsledek genetické modifikace. Podstatná je znalost přirozené produkce toxinů v rostlině a účinek, který na ni mají různé růstové a kultivační podmínky, za nichž je geneticky modifikovaná rostlina pěstována, stejně jako znalost, zda se nový genový produkt objevuje v konečné potravíně. Stejně důvody platí pro nutričně významné složky, zvláště u rostlin s potravinářským využitím.

Proto jsou základními kroky při hodnocení zdravotní nezávadnosti:

- charakterizace původního potravinářského organismu,
- charakterizace povahy genetické modifikace na molekulární úrovni, včetně polohy vložení, počtu kopií a úrovně biochemického vyjádření exprese,
- v rámci možností stanovení shody podstaty mezi původním potravinářským organismem a jeho novým derivátem pomocí chemické a fenotypové analýzy,
- pokud nelze stanovit shodu podstaty, je potřeba provést obvyklé bezpečnostní studie specifických chemických látek, které se objevují v potravíně následkem změny fenotypu, zahrnující buď metabolický produkt nového genu, nebo bezpečnost inherentních přírodních toxinů, které jsou nyní přítomny ve změněných množstvích. Rovněž je třeba se zabývat potenciální alergenitou nových složek.

Geneticky modifikovaná zvířata

Obecné zásady stanovené pro hodnocení zdravotní nezávadnosti geneticky modifikovaných rostlin se týkají rovněž geneticky modifikovaných zvířat. Hodnocení zdravotní nezávadnosti se bude zpočátku zabývat zjištěním shody podstaty mezi výchozím organismem a geneticky modifikovaným organismem, přičemž se soustředí na primární a sekundární účinky postupu genetické modifikace. Pokud je například modifikace zaměřena na změnu globulinů v kravském mléce směrem k „lidskému“ typu, je třeba posoudit nové globuliny. Jiným příkladem mohou být ryby geneticky modifikované tak, aby produkovaly bílkoviny zabraňující zmrznutí. Bez-

pečnost této chemické modifikace může být hodnocena pomocí konvenčních toxikologických strategií a měla by rovněž zahrnout hodnocení aspektů alergenicity.

Geneticky modifikované mikroorganismy

V souladu s ustanoveními pro geneticky modifikované rostliny a zvířata a v zájmu zjednodušení postupu hodnocení musí být výchozí mikroorganismus, jenž je předmětem genetické modifikace, *a priori* uznán buď jako mikroorganismus s tradicí ve fermentaci potravin v ČR, jako nepatogenní biologicky prospěšný komenzál ve střevech člověka, nebo jako běžně používaný organismus pro výrobu potravin, včetně potravinářských přídatných látek a technických pomocných prostředků. V ostatních případech je třeba zhodnotit nejen genetickou modifikaci, ale rovněž výchozí mikroorganismus jako nové.

V. Genetická stabilita GMO používaných jako zdroj potravin nového typu

Problém genetické stability se týká zachování struktury a místa vloženého genetického materiálu a vyjádření genu v geneticky modifikovaném organismu.

VI. Specifičnost exprese nového genetického materiálu

Toto posouzení se týká faktorů zahrnutých v regulaci exprese genu, např. orgánové/tkáňové specifičnosti, podmínek represe a aktivace.

VII. Přenos genetického materiálu z GMO

Na základě současných znalostí se úvahy o přenosu genu z GMO v lidském střevě soustřeďují na mikroorganismy. Horizontální přenos genů mezi mikroorganismy je dobře potvrzen, a proto je třeba jej zvažovat při hodnocení zdravotní nezávadnosti potravin. Jedním z aspektů biologické ochrany je možný přenos genetického materiálu z geneticky modifikovaných mikroorganismů na mikroflóru lidského střeva. Existují různé možnosti řešení tohoto aspektu v experimentálním uspořádání, např. modely na zvířatech nebo *in vitro* modely střeva.

Při hodnocení bezpečnostních důsledků přenosu genů je třeba brát v úvahu povahu genu a jeho produktu, frekvenci přenosu a úroveň exprese v transformovaných střevních mikroorganismech. Přenos genů z rostlin na mikroorganismy je teoretickou možností; následky takové události by měly být také zváženy.

VIII. Schopnost GMMO přežít v lidském střevě a kolonizovat je

Genetická modifikace může usnadnit přežití mikroorganismů během průchodu trávicím traktem a kolonizaci lidských střev. Mohou nastat antagonistické a synergické účinky na složení střevní flóry jež mohou mít vliv na zdraví člověka. Proto jsou vyžadována experimentální data o příslušných vlastnostech GMMO.

U živých GMMO v potravíně by se měla pozornost soustředit zejména na jejich schopnost přežít v gastrointestinálním traktu a kolonizovat jej a zachovat si stabilitu genomu. Pro toto hodnocení jsou nutné modely střev *in vitro* a *in vivo* co nejpřesněji napodobující stav u lidí. Zvláštní pozornost vyžadují aspekty týkající se patogenity a gastrointestinální imunity.

IX. Očekávaný přívod / očekávaná míra používání potravin nového typu

Pro vyhodnocení dietního a nutričního významu potravin nového typu je nezbytné předpovědět očekávaný dietární

přívod. Toto hodnocení bude samozřejmě založeno na informacích o povaze nové potraviny a jejím očekávaném použití vycházejícím z jejich vlastností, např. využití jako náhrady tuků.

X. Informace vycházející z dřívější expozice člověka potravině nového typu nebo jejímu zdroji

Dokumentace o předchozím používání zdroje potraviny nového typu a/nebo zdroje potraviny nového typu v jiných částech světa je důležitá pro vytvoření základu srozumitelného posouzení. Historické používání potraviny mimo ČR však samo o sobě není zárukou, že potravina nového typu může být v ČR bez rizika konzumována. Informace by se měly zabývat těmito aspekty tam, kde tradiční zacházení a příprava rostliny, zvířete nebo mikroorganismu zabraňuje nebezpečnému použití nebo nepříznivým krátkodobým a dlouhodobým účinkům na zdraví, např. takovým, které vyplývají z inherentních antinutričních a toxických faktorů. V mnoha případech se potřebná opatření odrážejí v odpovídajících místních a kulturních zvycích.

XI. Nutriční informace o potravině nového typu

Celkové hodnocení by mělo, jak je uvedeno výše, zahrnovat systematické hodnocení složení, přípravy a úlohy, kterou bude potravina nového typu patrně hrát ve výživě. Toto hodnocení spolu s přehledem příslušného publikovaného materiálu umožní posoudit shodu podstaty s obvyklou potravinou nebo složkou potraviny.

Pokud nelze zjistit shodu podstaty, měla by být na zvířecích modelech provedena vhodná předběžná hodnocení, jejichž cílem bude zjistit některé aspekty nutriční hodnoty, avšak úplné nutriční hodnocení musí být provedeno na člověku. Tyto studie by měly vycházet ze správně definovaných hypotéz s jasnými nutričními a metabolickými výsledky týkajícími se potraviny nového typu, a jejich dietárních souvislostí očekávaných u skupiny konzumentů.

Nutriční důsledky by měly být hodnoceny při normální (střední) a nejvyšší úrovni spotřeby a nutriční data o složení by měla vzít v úvahu vliv skladování, dalšího zpracování a vaření. Rovněž by měl být vyhodnocen účinek antinutričních faktorů (např. inhibice absorpce minerálů nebo biologické dostupnosti) na nutriční hodnotu celé diety.

Velikost pokusných skupin by měla zajistit, aby informace byly dostatečně statisticky významné. Všechny studie by měly vyhovět základním znalostem a etickým zásadám správné klinické praxe a správné laboratorní praxe.

Předpokládá se, že za určitých okolností by měly být připraveny i plány pro dohled po uvedení do oběhu vzhledem k možným dlouhodobým vlivům potravin nového typu („postmarket surveillance“).

XII. Mikrobiologické informace o potravině nového typu

Vedle toxikologické a nutriční nezávadnosti zahrnuje nezávadnost potraviny nového typu také mikrobiologickou nezávadnost. Obecně musí být záměrně využitý zdrojový organismus pro novou potravinu uznán za nepatogenní, netoxinogenní mikroorganismus se známou genetickou stabilitou, jenž neovlivňuje žádoucí vlastnosti normální střevní flóry. Zkoušky potraviny nového typu by měly zahrnovat charakterizaci přítomných mikroorganismů a analýzu jejich metabolitů.

XIII. Toxikologické informace o potravině nového typu

Toto posouzení se zabývá souborem toxikologických informací potřebných pro hodnocení potraviny nového typu. Scénáře sahají od potravin, u kterých lze stanovit shodu

podstaty, až k potravinám, u kterých shodu podstaty nelze stanovit a které tedy vyžadují vhodný samostatný nutričně toxikologický zkušební program.

Pokud nemůže být stanovena shoda podstaty s obvyklým protějškem, hodnocení nezávadnosti prováděné případ od případu musí vzít v úvahu následující prvky:

- zvážení případné toxicity analyticky identifikovaných jednotlivých chemických složek,
- studie toxicity *in vitro* a *in vivo*, včetně studií mutagenity, reprodukční a teratogenní studie i dlouhodobé krmené studie následované hodnocením od obecného hodnocení k více konkrétnímu („top-down approach“), případ od případu,
- studie možné alergenicity.

V případě nových mikrokonstituentů a izolovaných nových složek potravin, které se liší identifikovatelnými charakteristikami od obvyklých potravin nebo definovaných nových výrobků získaných z geneticky modifikovaných organismů, je možné omezit zkoušky pouze na tyto výrobky nebo látky, namísto celé NP. V některých případech by zkoušení nové vlastnosti mělo pouze okrajové nutriční důsledky na laboratorní zvířata, takže pro stanovení nezávadnosti může být použit tradiční toxikologický přístup.

Bezpečnost většiny z definovaných chemických látek může být pravděpodobně zkoušena na podobně jako bezpečnost přídatných látek s využitím obvyklých metod hodnocení nezávadnosti, tj. za použití obvyklých toxikologických zkušebních postupů v sestupném pořadí pořadí („top-down“, „tiered approach“). Ty budou zahrnovat počáteční studie mutagenity a vhodnou výživovou studii u hlodavců s vyčerpávajícím vyšetřením všech relevantních toxikologických parametrů. Pokud je to oprávněno z hlediska strukturálních nebo expozičních úvah, měla by být dále podniknuta další vyšetření, která se budou zabývat všemi obvyklými toxikologickými důsledky, včetně dopadů na metabolismus, toxikokinetiky, chronické toxicity/karcinogenity, reprodukční funkce, teratogenity a případně neurotoxicity a imunotoxicity.

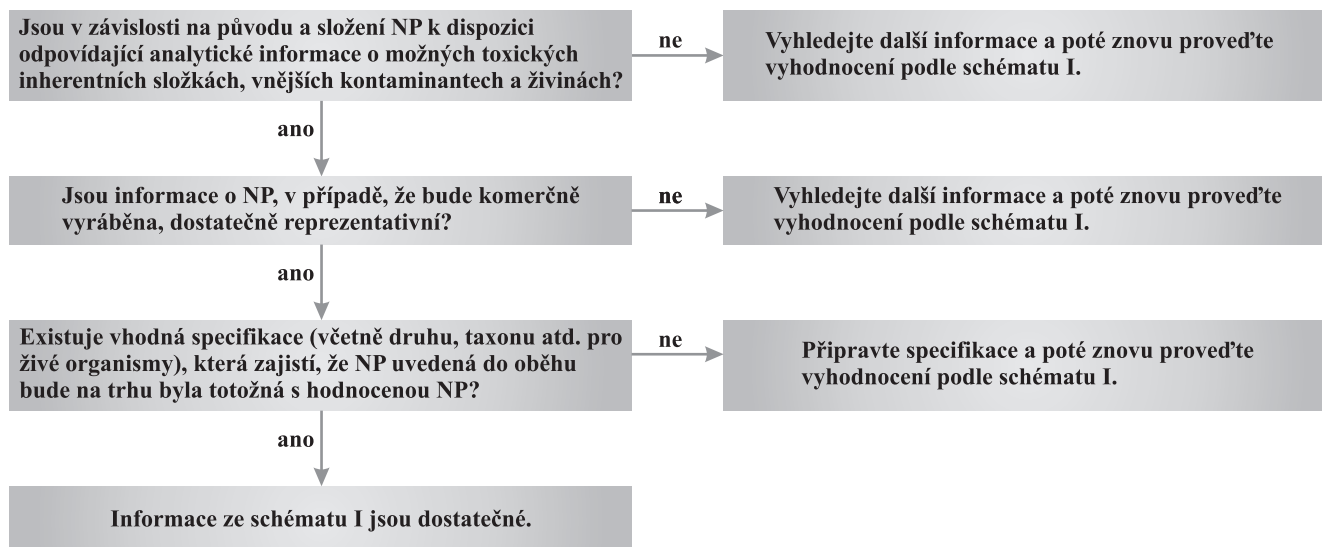
Nové makrosložky nebo potraviny nového typu, které nejsou v shodě svou podstatou s obvyklými protějšky, budou vyžadovat zkušební program, jenž bude záviset na vzniklých toxikologických obavách. Tento program by obecně měl zahrnovat alespoň devadesátidenní výživovou studii na hlodavcích, přičemž zvláštní pozornost bude věnována výběru dávek a tomu, jak se vyhnout problémům s nutriční nerovnováhou. Tato omezení možná budou vyžadovat odlišný způsob provedení toxikologických studií a interpretace jejich výsledků.

Mutagenní potenciál vyžaduje šetření. Každá studie mutagenity *in vitro* bude muset pokrývat obvyklé závažnější důsledky. Při zkoušení nových makrosložek ve zkušebních systémech mutagenity *in vitro* se mohou objevit speciální technické problémy, zvláště v důsledku účinku nové potraviny nebo jejích složek na růstové médium, na zkušební buňky nebo na zkušební organismy, bez vztahu k mutagenitě. Mohou nastat případy, kdy bude třeba provést výživové studie na jiném druhu a provést zkoumání vlivu na složení střevní flóry. Možná bude nutné rovněž provést studie chronické toxicity/karcinogenity. Rovněž je třeba vyšetřit alergenní potenciál.

Rozhodovací diagramy pro potraviny nového typu a jejich složky (podle tabulky č. 15) (dále také „NP“)

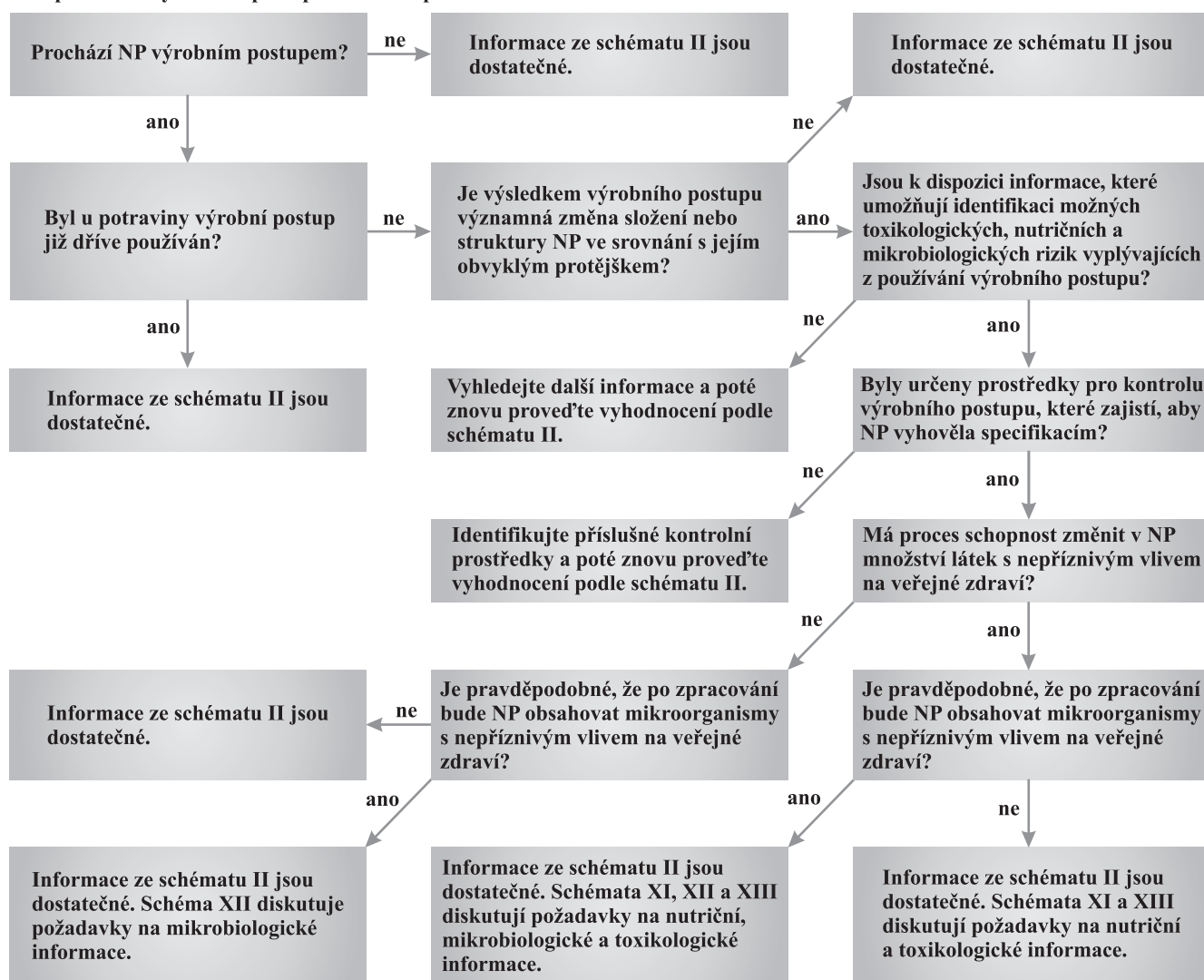
Specifikace potraviny nového typu

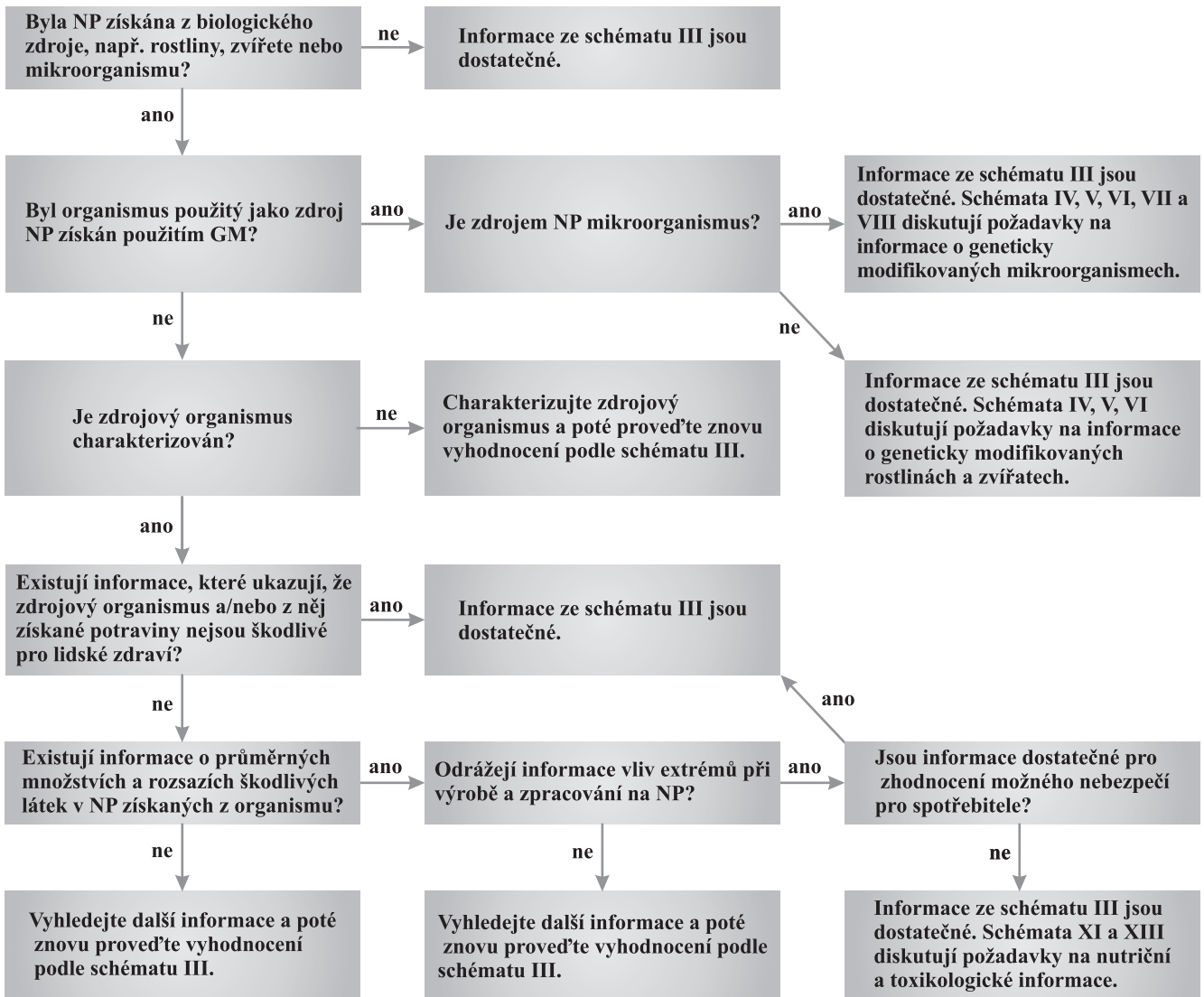
Schéma 1



Vliv použitého výrobního postupu na novou potravinu

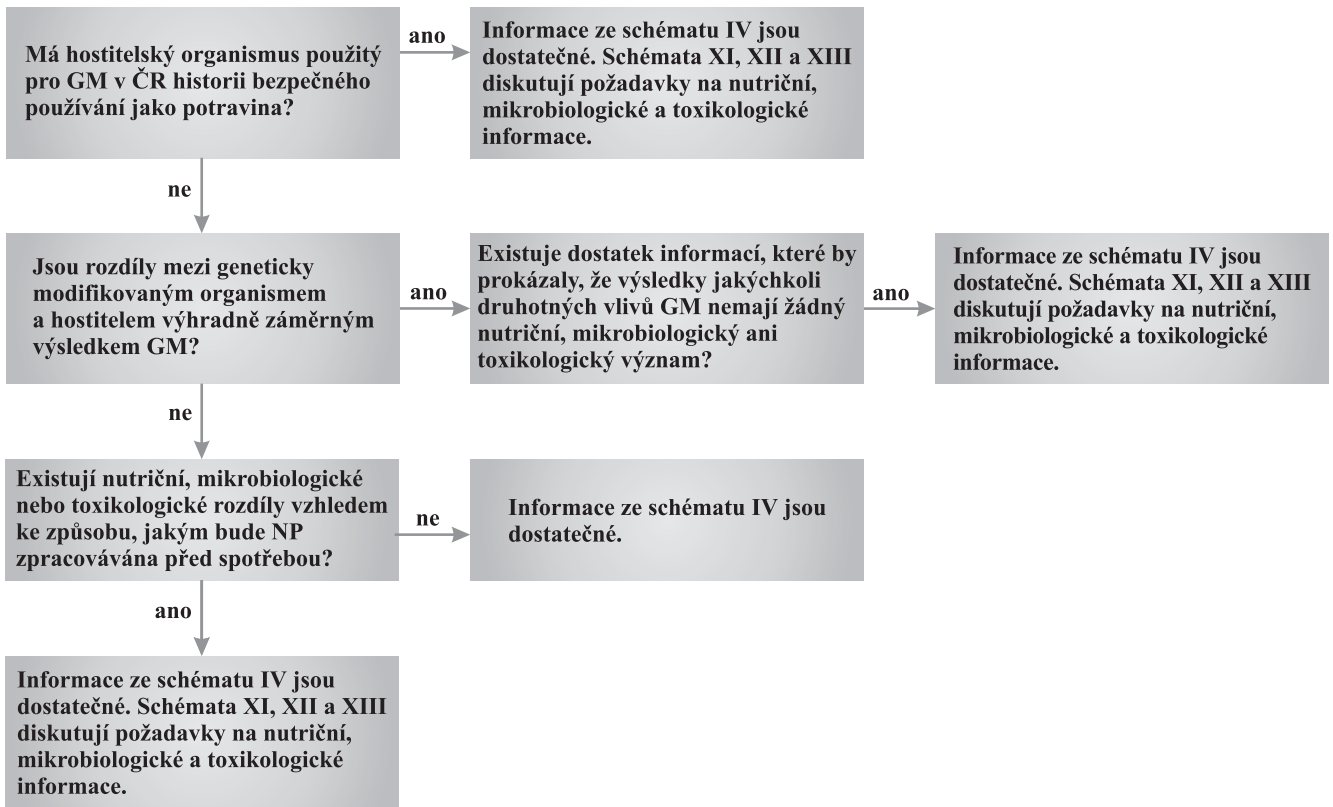
Schéma 2





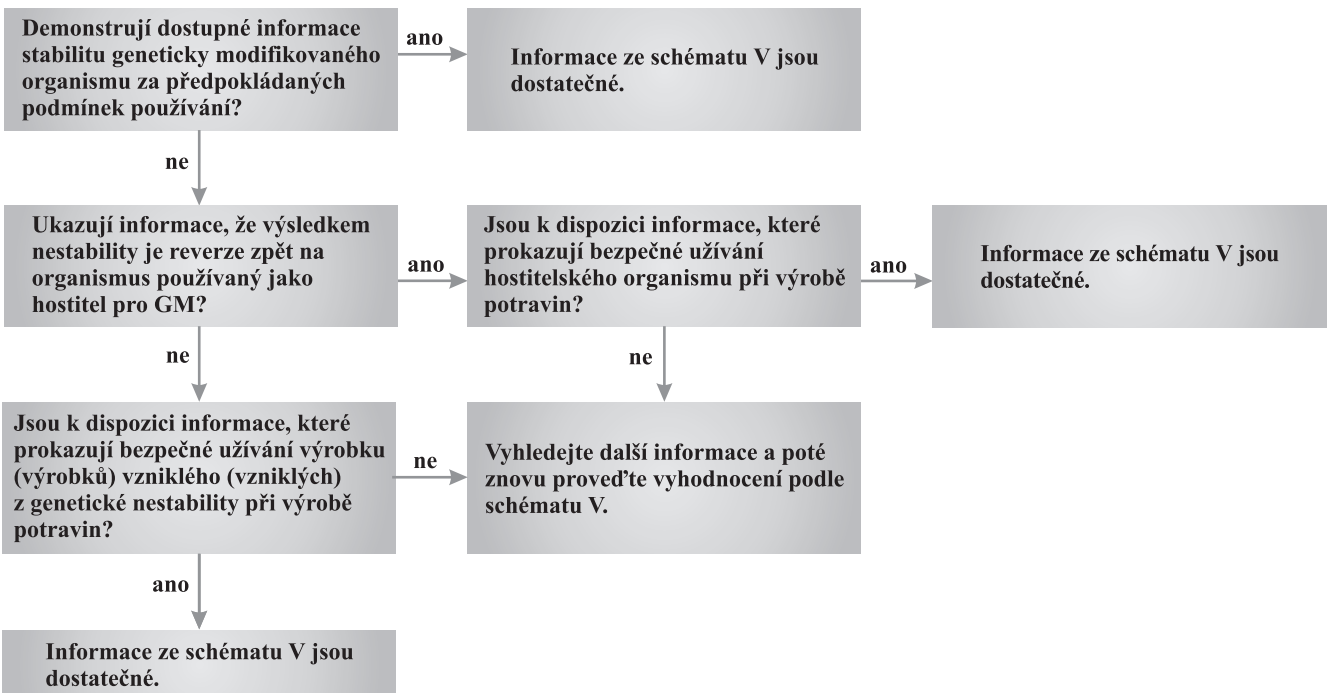
Vliv genetické modifikace na vlastnosti hostitelského organismu

Schéma 4



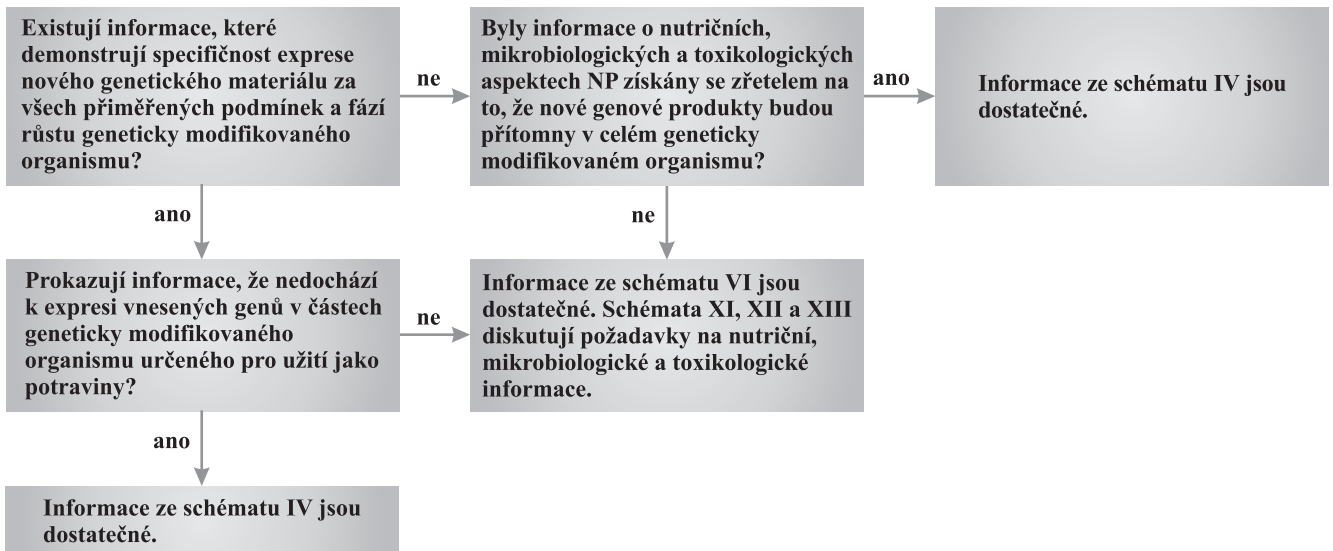
Genetická stabilita GMO používaných jako zdroj nových potravin

Schéma 5



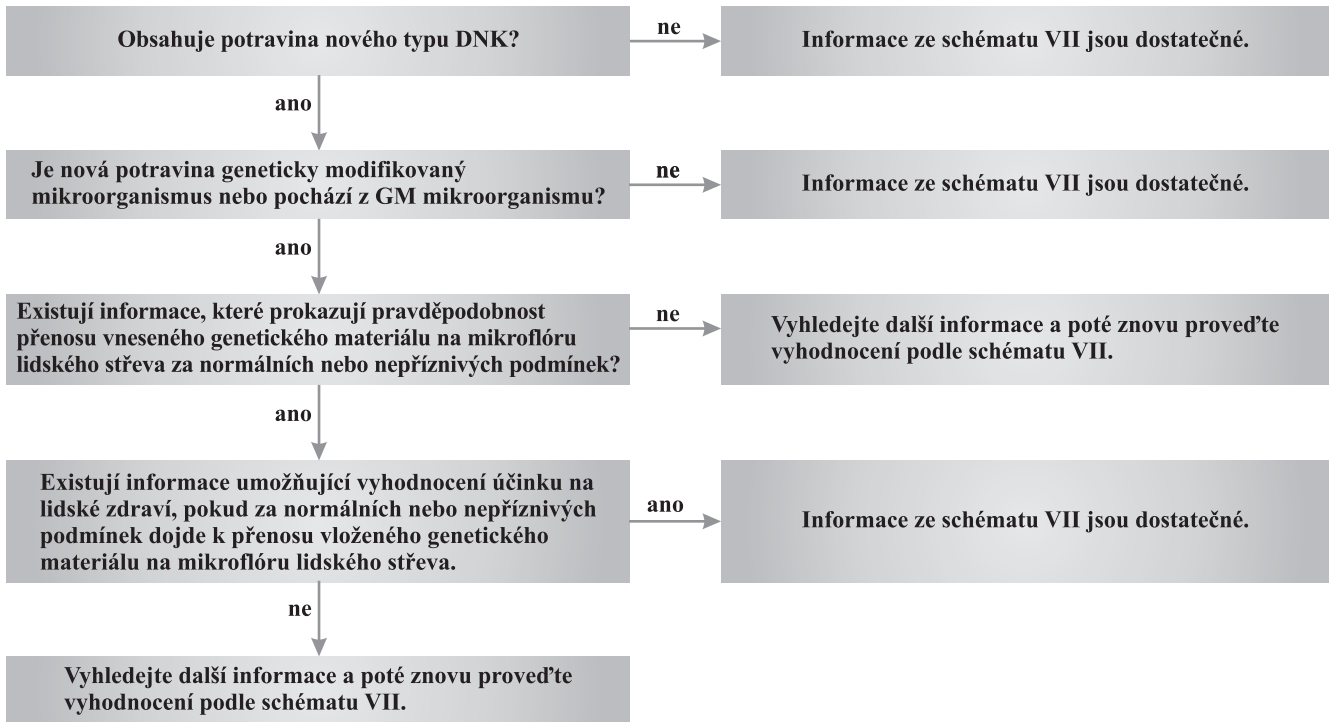
Specifičnost exprese nového genetického materiálu

Schéma 6



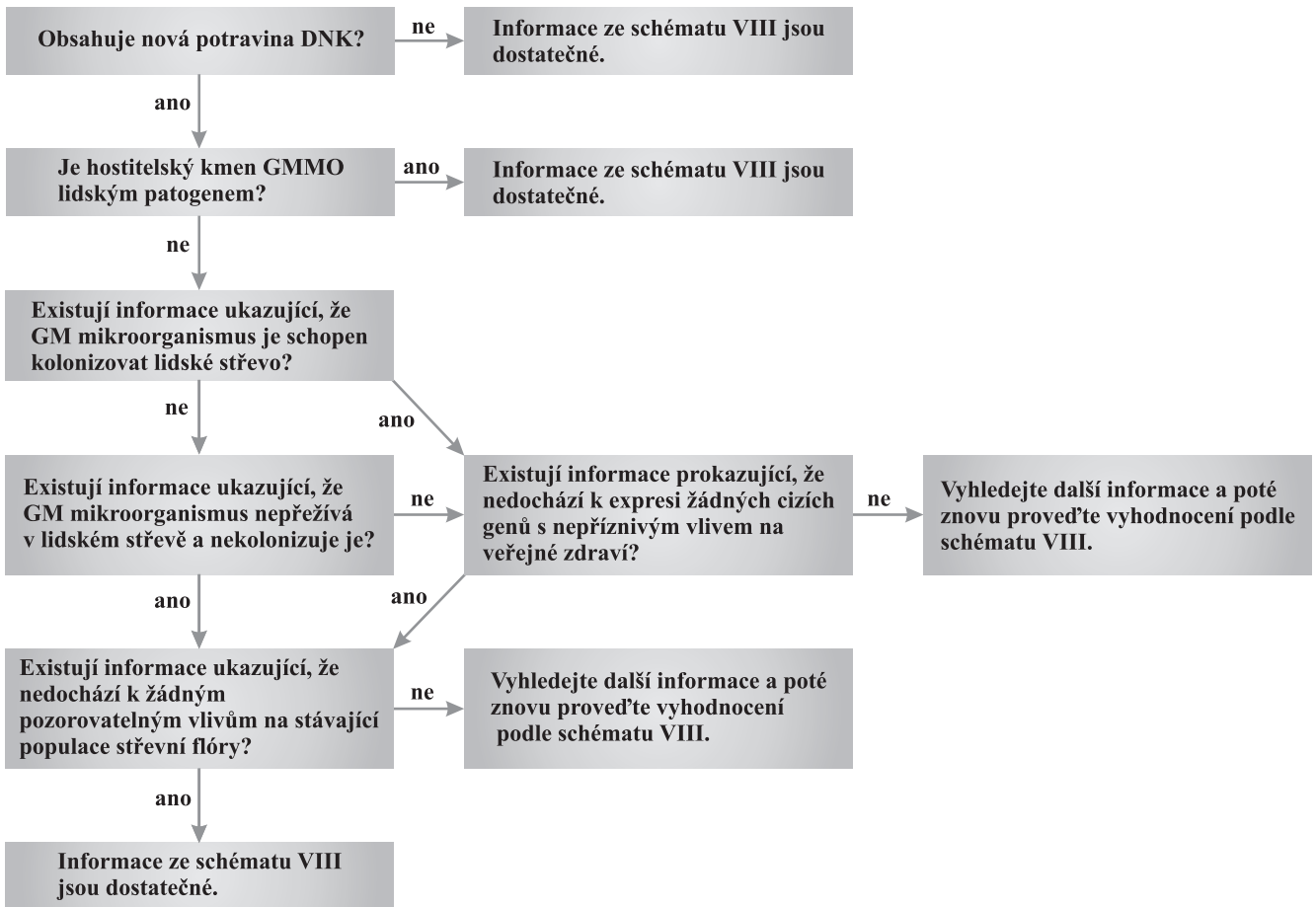
Přenos genetického materiálu z GMO

Schéma 7



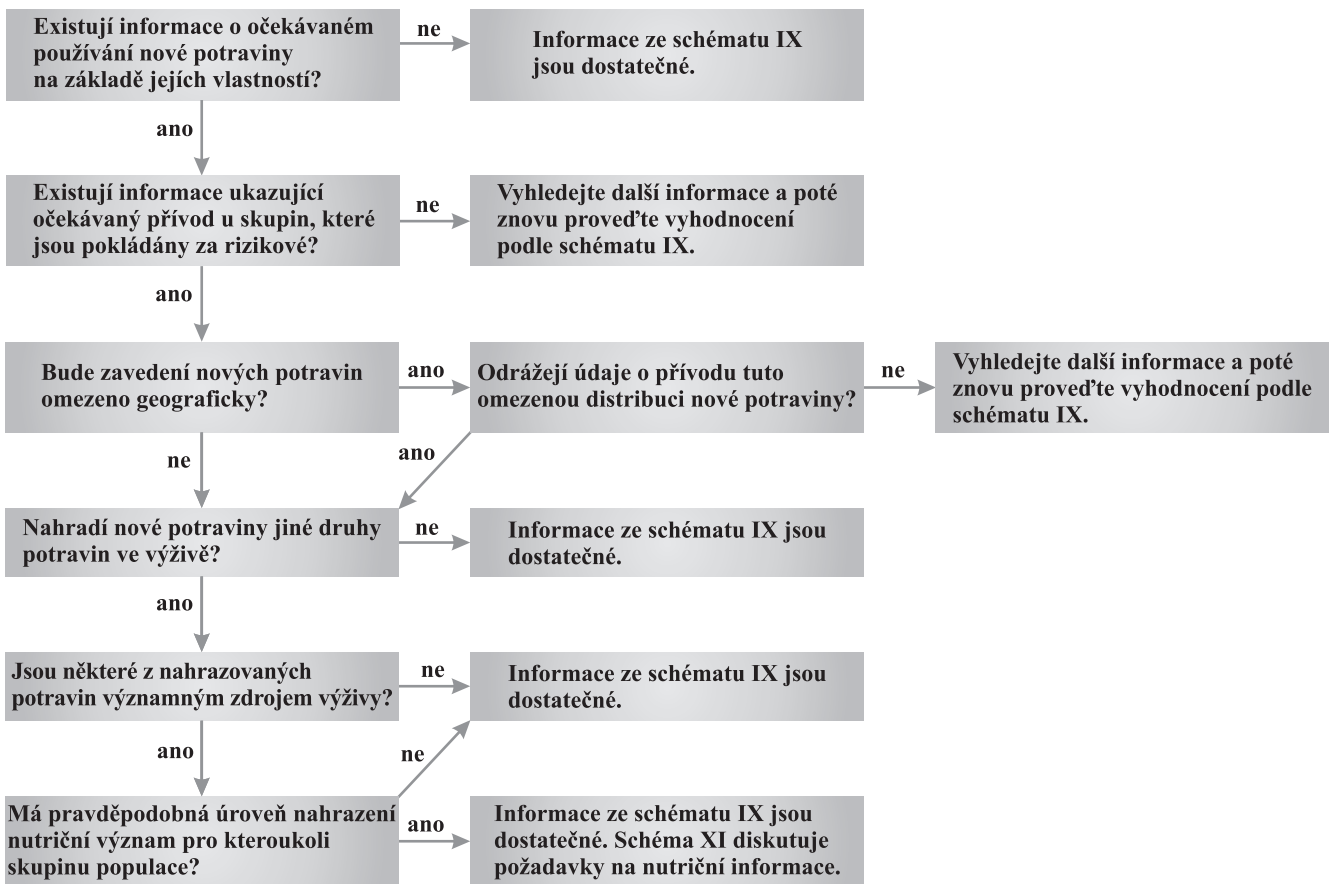
Schopnost GMMO přežít v lidském střevě a kolonizovat je

Schéma 8



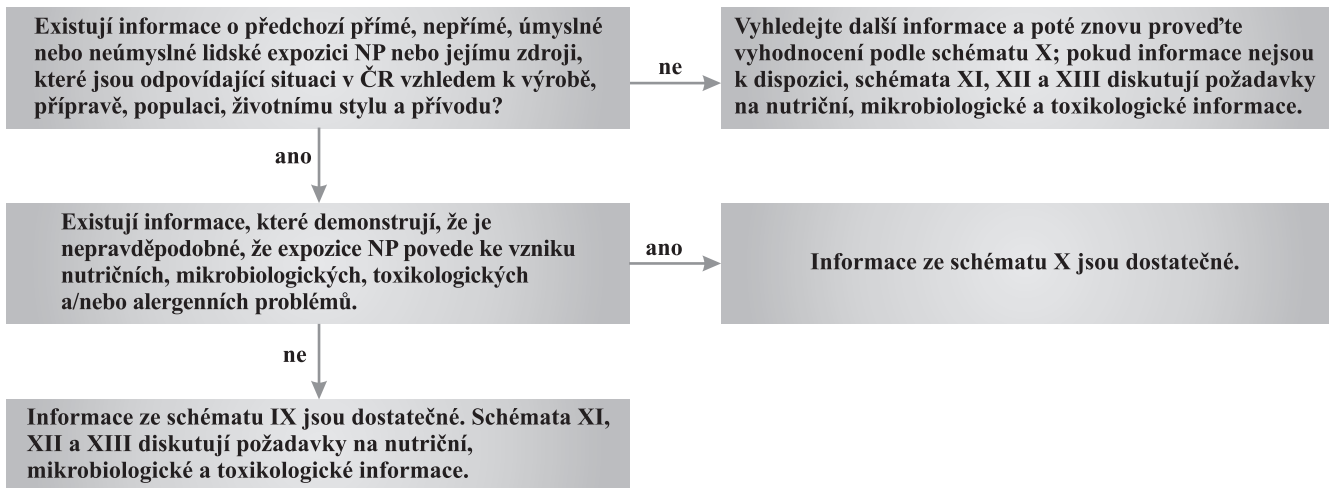
Očekávaný přívod/očekávaná míra používání nové potraviny

Schéma 9



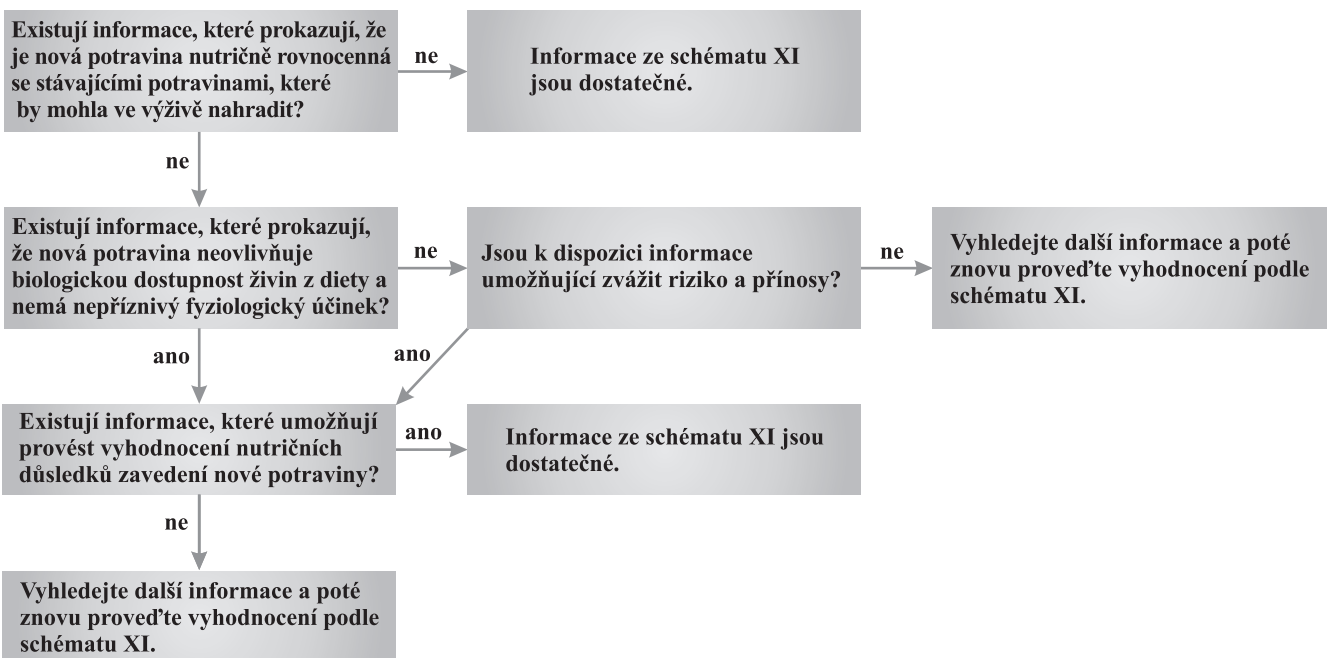
Informace vycházející z dřívější expozice člověka nové potravině nebo jejím zdroji

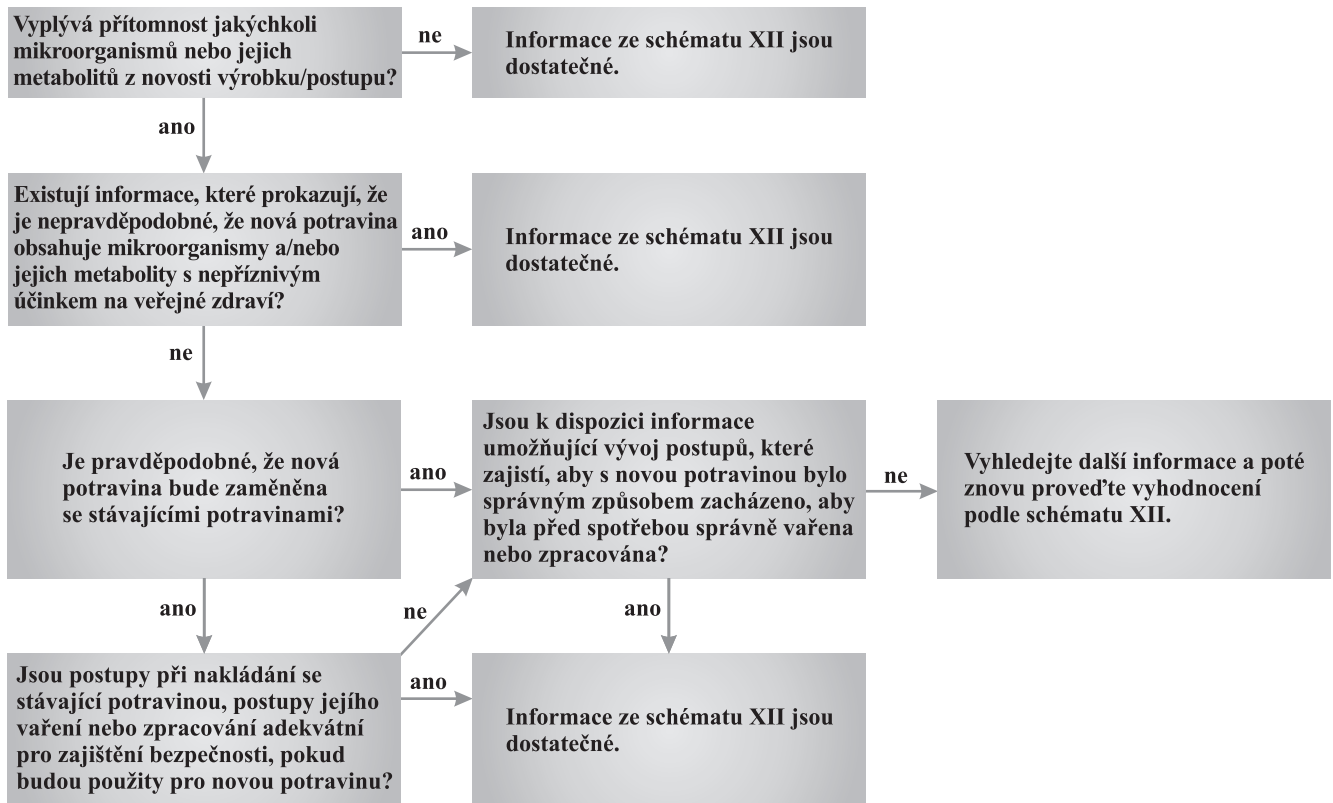
Schéma 10

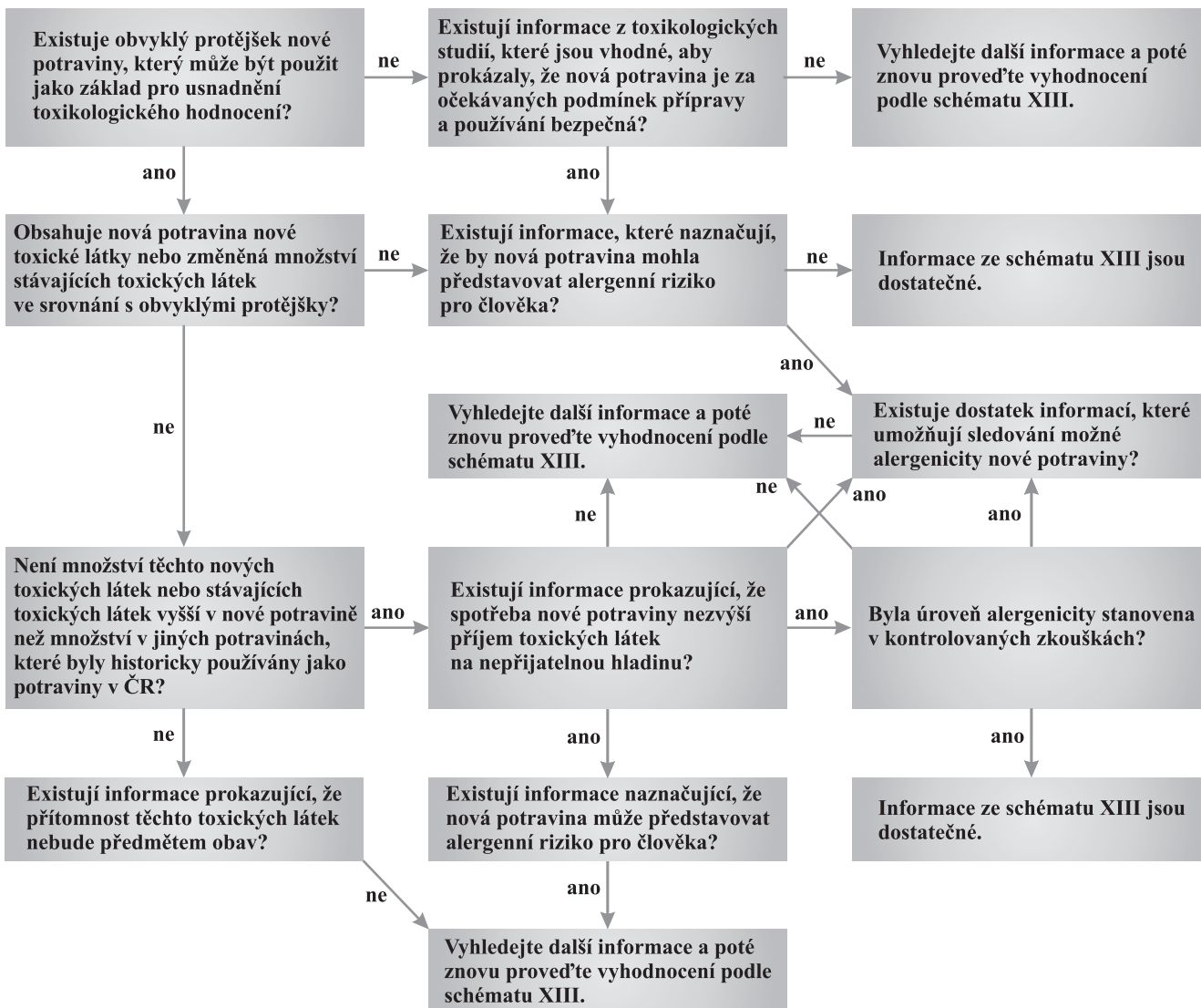


Nutriční informace o nových potravinách

Schéma 11







Slovník pojmů

Účelem tohoto slovníku je spíše jednoduše vysvětlit některé termíny, než poskytnout přesné vědecké definice

počet kopií	Četnost, s jakou jsou určité kódové sekvence přítomny v genomu
DNK	Deoxyribonukleová kyselina, která je přítomna ve všech živých buňkách a obsahuje informace o struktuře buňky, její organizaci a funkci
dárce	Organismus, ze kterého byl získán genetický materiál pro následný přenos
epitop	Určitá oblast antigenu, která je rozeznána kombinačním místem protilátky
exprese	Projev vlastnosti (např. produkce látky), která je kódována genem
alergie na potraviny	Záporné imunitně (IgE) zprostředkované reakce na potraviny nastávající u citlivých jedinců
gen	Nejmenší část molekuly DNK, která obsahuje dostatečné množství dědičné informace, aby kódovala určitý rys nebo funkci organismu
genetická modifikace	Změna genetického materiálu s použitím techniky definované v zákoně č. 153/2000 Sb.
gen. modifikovaný organismus (GMO)	Organismus, jehož genetický materiál byl modifikován způsobem, který nenastává v důsledku páření a/nebo přirozené rekombinace
genetická stabilita	Stupeň, ve kterém je genetická stavba organismu zděděna v následujících generacích beze změn
genom	Soubor genů organismu
hostitel	Organismus, do kterého byl vnesen dědičný genetický materiál připravený vně
imunologická zkouška	Metoda měření s použitím protilátek na zjištění koncentrace neznámých substancí
vložení, inserce	Přidání jednoho nebo více párů nukleotidových bází do molekuly DNK
organismus	Jakákoli biologická entita schopná replikace nebo přenosu genetického materiálu
plazmid	Kruhová část extra-chromozomální DNK v bakteriích a určitých jiných organismech, schopná nezávislé replikace chromozómu
vliv polohy	Nezáměrný vliv způsobený vložením genu, který interferuje s normální funkcí jiného genu
vektor	Samoreplikující molekula DNK, modifikovaná tak, aby přenesla cizí segment DNK do genomu hostitele

Seznam použitých akronymů a zkratk

2,3,7,8-TCDD	2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin	
AAS	atomic absorption spectrophotometry	Atomová absorpční spektrofotometrie
ADD	Average daily dose	Průměrná denní dávka
ADI	Acceptable daily intake	Akceptovatelný denní přívod
APCR	Annual population cancer risk	
AR	Attributable risk	Atributivní riziko
BOZP		Bezpečnost a ochrana zdraví při práci
CNS		Centrální nervový systém
EHC	Environmental Health Criteria	Zdravotní kritéria pro prostředí
FAO	Food and Agriculture Organization	Organizace pro potraviny a zemědělství
FBS	Food balance sheets	
GLP	Good laboratory practice	Správná laboratorní praxe
GMO	Genetic modified organism	Geneticky modifikovaný organismus
HACCP	Hazard analysis and critical control points	Analýza nebezpečnosti a kritické kontrolní body
HI	Hazard index	
HSGs	Health and safety guides	
CHSK		Chemická spotřeba kyslíku
IARC	International Agency for Research on Cancer	Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny
ILDC	Individual lifetime cancer risk	
ILO	International Labour Organization	
IPCS	International program of chemical safety	Mezinárodní program chemické bezpečnosti
LADD	Lifetime average daily dose	Celoživotní průměrná denní expoziční dávka
LOAEL	Lowest observed adverse effect level	
MF	Modified factor	Modifikující faktor
MLR		Maximální limit reziduí
NNO		Nevládní neziskové organizace
NOAEL	No observed adverse effect level	
OECD		
OOPP		Osobní ochranné pracovní prostředky
OR	Odds ratio	Křížový poměr
OSF	Oral slope factor	Orální faktor směrnice
PAU		Polycyklické aromatické uhlovodíky
PCB	Polychlorinated biphenyls	Polychlorované bifenylly
PCDD	Polychlorinated dioxines	Polychlorované dioxiny
PCDF	Polychlorinated dibenzofuranes	Polychlorované dibenzofurany
PCE		Perchlortylen
PMTDI	Provisional maximum tolerable daily intake	Provizorní maximální tolerovatelný denní přívod
POPs	Persistent organochlorine pollutants	Peristentní organické chlorované látky
PTWI	Provisional tolerable weekly intake	Provizorní tolerovatelný týdenní přívod
QSAR	Quantitative structure-activity relationship	Kvantitativní vztahy mezi chemickou strukturou a biologickou účinností
RBC	Reference-based concentration	
RfC	Reference concentration	Referenční koncentrace
RfD	Reference dose	Referenční dávka
SF	Safety factor	Bezpečnostní faktor
SPS	Ruprich s. 177 2,7	
SZO (WHO)	Světová zdravotnická organizace	World Health Organization
TCE		Trichlortylen
TDE (p,p',o,p')		Isomer DDT
TDI	Temporary daily intake	Dočasný denní přívod

TEF	Toxic equivalency factor	Toxický ekvivalenční faktor
TEQ	Toxic equivalent	Toxický ekvivalent
TQM	Total quality management	Úplné řízení kvality
U.S. EPA	U.S. Environmental Protection Agency	Agentura USA pro ochranu životního prostředí
UDS	Unscheduled DNA synthesis	Neplánovaná syntéza DNA
UF	Uncertainty factor	Faktor nejistoty
VOC	Volatile organic compounds	Těkavé organické látky
VSD	Virtually safe dose	Prakticky bezpečná dávka
WTO	World Trade Organisation	

26 PŘÍKLADOVÁ STUDIE ODHADU ZDRAVOTNÍCH RIZIK V PROCESU EIA

26.1 OSTRAVA

26.1.1 ÚVOD

Ve městě Kocourkově se připravuje výstavba Závodu. Jde o podnik na výrobu trpaslíků a dalších zahradních popř. domácích ozdob. S ohledem na rozsah výroby je nutno zpracovat a projednat dokumentaci EIA. Protože majitel Závodu je humanitně vzdělaný požaduje odhad zdravotních rizik jako součást procesu EIA.

Cílem této příkladové studie je ukázat na možnosti odhadu zdravotního rizika z odhadnuté expozice škodlivinám, kterým mohou být vystaveny neúčastněné osoby – obyvatelé v blízkosti posuzovaného závodu. Celý postup je rozdělen na několik kroků. Postup při hodnocení potenciálních rizik dosud neexistující stavby není přesně kodifikován ani standardizován. Zde se vychází, per analogiam, z postupů využívaných a do jisté míry kodifikovaných a standardizovaných v USA resp. využívaných v ČR při hodnocení zdravotních rizik dle metodického návodu hlavního hygienika ČR ze dne 16. 11. 1999 HEM 300 – 15.11.99/42358 a dalších dokumentů.

26.1.2 IDENTIFIKACE ŠKODLIVIN

Je prvním krokem, kterým většinou odhad zdravotních rizik začíná. Při identifikaci škodlivin vycházíme ze znalosti technologie a v ní se vyskytujících chemických látek. Pro zařazení do procesu odhadu rizika musí být splněno několik podmínek. Chemická látka či přípravek musí být identifikovatelné. To znamená, že jde o látku, které lze přiřadit čísloCAS. Po kvalitativní analýze byla provedena analýza dostupných dat kvantitativních. Tj. jaké hodnoty emisní lze získat z hodnot naměřených popř. hodnot deklarovaných dodavateli technologie. Tyto údaje byly získány od hypotetického zadavatele a z hypotetické rozptylové studie. Posuzované látky byly rozděleny do skupin podle emisních koncentrací. S ohledem na účel této případové studie jsou některé názvy látek umělé tzn., že jde o neexistující názvy sloučenin. Jejich čísla CAS jsou uváděna obecně. O zařazení do modelovaných škodlivin bylo rozhodnuto podle porovnání emisní koncentrace (množství) a dostupných údajů o RBC inhalační viz dále.. Do modelu vstupují také skupiny látek – škodlivin, u kterých nelze zdravotní rizika odhadovat – C_xH_y a VOC. Další skupinu škodlivin tvoří ty, u kterých model nevypočte průměrnou denní koncentraci, nutnou pro výpočet OR resp. RR viz dále. Jde o oxidy síry a CO. Samostatnou skupinu tvoří látky typu TCDD, TCDF, PeCDD, PeCDF. Tato skupina se v emisích vyskytuje v řádových koncentracích xE-0y mg.m⁻³. Porovnáním rozptylu těchto látek s rozptylem BaP, který je emitován v řádových koncentracích a+E-0b mg.m⁻³. Modelované hodnoty se dostávají u BaP do oblasti femtogramů (fg) resp. 1E-9 mg.m⁻³. Jejich modelování by se minulo účinkem. Viz dále.

Popis technologie

Popis technologických celků, ze kterých dochází k emisím do ovzduší, technologie vzniku škodlivin, používané chemické

látky, technologie čištění, účinnost a typ čistícího zařízení jsou většinou uvedeny v jiných částech kompletní dokumentace EIA. V dokumentaci jsou také uvedeny informace o variantách řešení. Pokud se zpracovává samostatné hodnocení zdravotních rizik je nutno tuto kapitolu poměrně podrobně uvádět.

Přehled škodlivin vstupujících do procesu rizika

a) ABC – tvorba sádrových trpaslíků

Smradmín (jde o nejasný amin)
tuhé aerosoly
VOC

b) DEF– odlévání sněhurek

prach
VOC
fenol
formaldehyd
amoniak

c) Regenerace pískovišť

prach
NO_x
VOC
1,2,4-trimethylbenzen
1,3,5-trimethylbenzen
acenaftylen
čpavek
anthracen***)
benzen
benz(a)anthracen***)
benzo(a)pyren
benzo(b)fluoranthene***)
benzo(ghi)perylene***)
benzo(k)fluoranthene***)
kadmium
kumen
oxid uhelnatý
dibenz(a,h)anthracen***)
aminy (DMEA)*
fluoranthene***)
fluorene***)
formaldehyd
sirovodík
chrysen***)
indeno(+,2,3,c,d)pyrene
xyleny včetně o-xylenu)
naftalen
olovo

d) Confidential centrum

prach
NO_x
VOC
oxid uhelnatý
benzo(a)fluoranthene***)
kadmium
fluoranthene***)
chlorovodík
fluorovodík
1,2,3,6,7,8-hexachlordibenzofuran (HxCDF)**)
NO₂
1,2,3,7,8-pentachlorodibenzodioxin (PeCDD)**)
1,2,3,7,8-pentachlordibenzofuran (PeCDF)**)
2,3,4,7,8-pentachlordibenzofuran (PeCDF)**)
2,3,7,8-tetrachlordibenzodioxin (TCDD)**)
2,3,7,8-tetrachlordibenzofuran (TCDF)**)

*) Při použití foumarinových kompozičních pěn se mohou použít různé smradímý (aminy) – dimethylamin, dimethylthylamin aj. Jejich použití je určeno vlastnostmi a je u vý-

robců patrná snaha využívat méně toxických aminů. Také v posuzované technologii se předpokládá použití DMEA, ale s ohledem na nedostupnost toxikologických dat bylo pro analýzu rizika použito informací platných pro DMA (viz tab. 16).

Tab. 16

Látka	DMEA	DMA
Cas. No.	xyz-ab-c	abc-xy-c
Vzorec	C _x H _y a	C _x H _y a
Hustota	0,675	0,938
Bod tání (°C)	-140	-37
Bod varu (°C)	36	6,9

- ***) popisováno a hodnoceno jako skupina PAU (polyaromatických uhlovodíků)
- ***) popisováno a hodnoceno jako skupina chlorovaných dioxinů
- *) nehodnoceno, je běžnou součástí prachu

e) Výrobní hala

Hala je odsávána pouze technologií, není samostatné odvětrání pracovního prostředí.

26.1.3 TOXIKOLOGICKÉ CHARAKTERISTIKY ŠKODLIVIN

Toxikologické vlastnosti škodlivin jsou uvedeny v literatuře a databázích. Zde je podána jen ukázka stručného výčtu toxických vlastností náhodně vybraných škodlivin. Toxické vlastnosti vycházejí vždy ze vztahu dávka/účinek. Údaje o působení chemické látky na člověka vychází z kasuistiky otrav, z průmyslové toxikologie a pracovního lékařství, tj. situace, kdy dojde k překročení limitů pro pracovní prostředí a v neposlední řadě z výsledků experimentální toxikologie. Nelze tedy, s výjimkou látek působících stochasticky, hodnotit vlastnosti látek či škodlivin bez znalosti dávky resp. expozice. Byla proto vyvinuta celá řada „ukazatelů toxicity“. Správně zhodnotit toxické vlastnosti, které by se uplatnily v expozici nízkým dávkám je výrazně problematické, jak o tom svědčí absence RfC (referenčních koncentrací) pro většinu zde popisovaných škodlivin.

Stochastické účinky, mezi které patří karcinogenita a mutagenita, se hodnotí expertním posouzením v různých agenturách. Mezi nejvýznamnější patří IARC v Lyonu a také např. US EPA. Zkratkou LOEL se označuje „lowest observed effect levels“ tedy nejnižší hladiny škodliviny vyvolávající efekt, LOAEL označuje „lowest observed adverse effect levels“, tedy hladiny škodlivin, u kterých je pozorován škodlivý účinek, NOEL je „no observed effect levels“ hladiny, při kterých není pozorován efekt nebo NOAEL „no observed adverse effect levels“ hladiny, kde se nepozoruje škodlivý efekt. Jde o standardně vyjadřované hodnoty popisující jedovatost – toxicitu, popř. jiné vlastnosti látek. Těchto hodnot se používá i při tvorbě Air Quality Guidelines for Europe WHO/Euro (poslední revize 1998) (doporučení pro kvalitu ovzduší), tedy dokumentu, který doporučuje limity pro evropský region světové zdravotnické organizace – WHO se sídlem v Kodani. Unit risk (jednotka rizika) je udán pro ovzduší v mg.m⁻³ a vyjadřuje riziko na mg.m⁻³. Další použité zkratky jsou obecně používány v toxikologické literatuře. Pro orientaci uvádím také závazné limity platné v členských státech EU (viz tab 17).

Limity vybraných škodlivin stanovené v Evropě CD 1999/30/EC

Tab. 17

Škodlivina	SO ₂	NO ₂	PM10	Pb
1 hod. max. (g.m ⁻³)	350	200	50	
24 hod. průměr (g.m ⁻³)	125	40	40	
Roční průměr (g.m ⁻³)	20	30	40(20*)	0,5

Acenaften (CAS No. 208-96-8)

C₁₂H₈, m.h.152.2. bylo vysloveno podezření na mutagenitu, na základě Amesova testu a dalších testů in vitro. Data o karcinogenitě pro člověka nejsou k dispozici, US EPA klasifikuje jako D. Toxické vlastnosti nevybočují z řady PAH.

Amoniak (CAS No. 7664-41-7)

NH₃ plyn. Jeho toxicita je dostatečně a obecně známá. Člověk se může adaptovat na opakované koncentrace nad 100 ppm a dokonce tolerovat koncentrace 250 ppm. US EPA stanovila RfC na 0,1 mg.m⁻³. 1 ppm = 0,71 mg.m⁻³.

Benzen (Benzene, CAS No. 71-43-2)

C₆H₆, bezbarvá aromatická kapalina, molekulová hmotnost (m.h.) 78,110, rozpustnost ve vodě 1790 mg/l při 25 st. C, parciální tlak par 95 torr při teplotě 25 st. C. Henryho konstanta 0,0055, K_{ow} 134,900, bod varu 80,00 st. C.

Pro člověka byla popsána koncentrace 20 000 ppm tj. 63 800 mg.m⁻³ (LCL_o INHAL) jako smrtelná při expozici 5 až 10 minut. Krátkodobé koncentrace na úrovni 9 000 mg.m⁻³ dráždí oči a respirační trakt, prodloužená expozice takovým koncentracím vede k euforii, agitovanému chování a posléze ke komatu. Inhalace koncentrací kolem 1 200 mg.m⁻³ vede k závratím, bolestem hlavy a naucei. TCL_o pro člověka inhalačně je uváděna různě kolem 100 ppm. Tj. 319 mg.m⁻³.

Benzen je prokázaným chemickým karcinogenem (A). Působí po metabolické přeměně na fenol, hydrochinon a katechol. Meziprodukty benzenové oxidace za spolupůsobení uvedených metabolitů způsobují poškození proteinů spojených s DNA. Toto poškození vyvolává zlomy v řetězci DNA, mitotické recombinační, chromosomální translokace a v konečném důsledku k produkci aneuploidů. Epigenetický efekt benzenu a jeho metabolitů je ve stromatu kostní dřene a v konečném důsledku může vyvolat vznik leukemických klonů. Toto je nyní užívaná pracovní hypotéza.

Pro vznik rizika leukémie byly odhadnuty následující hladiny a koncentrace. Pro riziko 1 v 10 000 (E-04 při koncentraci od 13,0 do 45,0 μg.m⁻³, pro riziko E-05 koncentrace od 1,3 do 4,5 μg.m⁻³ a pro referenční, zde v RBC použitou hladinu rizika E-06 koncentrace od 0,13 do 0,45 μg.m⁻³).

Benzo(a)pyren (CAS No. 50-32-8)

C₂₀H₁₂, m.h. 252,300, rozpustnost ve vodě 0,0038 mg/l při 25 st. C, Parciální tlak 5,5E-09 torr při 25 st. C, K_{ow} 1,3+07, bod varu 500 st. C, světle žluté plátky nebo jehlice.

Je nejznámějším zástupcem tzv. PAU při posuzování karcinogenity. Ve vysokých koncentracích převyšujících běžné pracovní expozice je dráždivý. Při expozici pracovníků na koksově v rozmezí 0,2 až 50 μg/m³ byla nalezena významně snížená hladina IgG a IgA. Je zařazen do skupiny 2A (IARC, 1987). V severní Karolině (USA) je povolena koncentrace ve volném ovzduší 0,000033 μg.m⁻³, tj. 0,033 ng.m⁻³.

Fenol (Phenol, hydroxybenzen CAS No. 108-95-2)

C₆H₆O, m.h. 94, rozpustnost ve vodě 82 800 mg/l při 25 st. C, parciální tlak par 0,35 při 25 st. C 1 520 torr, K_{ow} 28,840

bod tání 40,9 st. C, bod varu 181.84 st. C. 1 ppm = 3,85 mg.m⁻³. Bílá krystalická hydroskopická látka rozpouštějící se ve vodě a v alkoholu. Pro člověka je odhadnuta minimální letální dávka 140 mg/kg p.o. Je jedovatý při styku s kůží a při požití. Způsobuje poleptání. Při akutní otravě vznikají na kůži a sliznicích nekrotická ložiska. Po resorpci se poškodí ledviny. Chronická otrava se projevuje bolestmi hlavy a nechutí k jídlu. Inhalační smrtelné otravy nejsou popisovány. Chronická expozice koncentracím vysoce překračujícím NPK-P vede k bolestem hlavy, kašli, slabosti, pocení, nervozitě, anorexii, nausei, vomitu, insomnii, ztrátě na váze, peresthesii a albuminurii. LC50 pro potkana 316 mg.m⁻³. IARC hodnotí průkaz karcinogenity jako nedostatečný a US EPA jako nekarcinogenní, tedy ve skupině D. Z experimentu na zvířeti byly odvozeny NOAEL pro krysou 153 mg/kg/den. Pro myš s ohledem na fetotoxicitu 60 mg/kg/den.

Formaldehyd (Formaldehyde CAS No. 50-00-0)

CH₂O, bezbarvý plyn štiplavého zápachu, molekulová váha 30, rozpustnost 50 000 mg/l při 20 st. C. Parciální tlak par (torr) 0,00068 při 25 st. C, Henryho konstanta 0,000039. Konstanta oktanol – voda (K_{ow}) 123 000, bod vzplanutí je 50 °C.

Formaldehyd patří do skupiny aldehydů, které výrazně dráždí působí na sliznice očí, nosu, dráždí dýchací cesty a může vyvolat respirační symptomy pokud jeho koncentrace překročí 4,5 mg.m⁻³. US EPA řadí formaldehyd do skupiny B1 a odhadla koncentraci pro pravděpodobnost 1E-06 na 8E-05 mg.m⁻³ tj. 8E-02 µg.m⁻³. (Koncentrace v zájmovém území dosahují maximálních hodnot 1E-06 µg.m⁻³). Cílovým orgánem jsou sliznice, na kterých v experimentu na zvířeti vyvolal karcinom.

Kadmium (CAS No. 7440-43-9)

Cd, kov jehož páry jsou mnohem toxičtější než jeho požití. Koncentrace ve volném ovzduší jen výjimečně dosahují toxických hodnot, i když jsou popsány případy chronických otrav žen z Belgie. Závažné jsou účinky karcinogenní při inhalační expozici. US EPA přisoudila koncentraci 6E-04 mg.m⁻³ riziko 1E-06, koncentraci 6E-03 mg.m⁻³ riziko 1E-05 riziko je odhadnuto na vznik a úmrtí na nádor plic, tracheji a bronchů Inhalation Unit Risk je 1,8E-03 µg.m⁻³. Vychází z testů na zvířatech a epidemiologických studiích u pracoviště exponovaných osob. Kadmium je klasifikováno ve skupině B1 jako pravděpodobně karcinogenní pro člověka. WHO doporučuje, s ohledem na toxicitu pro ledviny, koncentraci 5E-03 µg.m⁻³ jako roční průměr.

Kumen (Cumene CAS No. 98-82-8)

C₉H₁₂, m.h.120, 1 µg/l = 204 ppm, 1 ppm = 4,91 µg/m³ b.v. = 152 st. C, za pokojové teploty kapalina. Nejsou informace o toxickém působení kumenu na člověka. V experimentu na samici laboratorního potkana byl LOAEL stanoven na 154 mg/kg/den. NOAEL byl pro 194 dnů trvající pokus stanoven na 110 µg/kg/den. Toxické projevy v experimentu zahrnovaly vzrůst hmotností orgánů zejména jater. Po zahrnutí faktoru nejistoty bez zahrnutí modifikačního faktoru byla RfD stanovena na 0,1 µg/kg/den. Pro inhalační cestu byla koncentrace 1 202 ppm označena za LOAEL a 496 ppm za NOAEL z toho RfC 435 µg.m⁻³. Nebyly nalezeny důkazy pro karcinogenní působení či teratogenitu a toxické působení při reprodukci. Neurotoxický efekt nebyl pozorován ani při dlouhodobém sledování. Změna chování v experimentu byla podobná jako po podání alkoholu. Při koncentraci vyšší než 500 ppm se projevovat akutní neurotoxický efekt výjimečně.

Chlorovodík (Hydrogen Chloride CAS No. 7647-01-0)

HCl, m.h. 36,50, rozpustnost ve vodě 673000 µg/l při 17,8 st. C, 1 ppm = 1,49 µg.m⁻³. Toxické vlastnosti, žíravost a dráždivost jsou všeobecně známé. Koncentrace bezvodého HCl vyšší než 5 ppm mohou poleptat sliznice očí, dýchacích cest i zažívacího traktu. Karcinogenita není uváděna. LAOEL pro krysou je 15,0 µg/m³, RfC 0,02 µg.m⁻³. Je jedovatý při vdechování. Způsobuje těžké poleptání.

Polyaromatické uhlovodíky (PAU)

Jsou obecně i přes svoji heterogenitu považovány za málo toxické. Společnou vlastností je fotosensibilisace, a dráždění pokožky. Podle míry těkavosti mohou dráždit dýchací cesty. Míra karcinogenity je různá. Klasifikace látek zde přicházejících v úvahu je uvedena v tab 18.

Klasifikace škodlivin

Tab. 18

Škodlivina		klasifikace - IARC Lyon (1987) *) klasifikace - US EPA
Anthracen	3	neklasifikován jako karcinogenní pro člověka
Benzo(a)anthracen	2A	pravděpodobně karcinogenní pro člověka
Benzo(k)fluoranthén	2B	možný karcinogen pro člověka
Benzo(ghi)perylen	3	neklasifikován jako karcinogenní pro člověka
Pyren	3	neklasifikován jako karcinogenní pro člověka
Fluoranthén	D*)	neklasifikován jako karcinogenní pro člověka
Fluoren	D*)	neklasifikován jako karcinogenní pro člověka
Chrysen	B2*)	pravděpodobně karcinogenní pro člověka
Dibenz(a,h)anthracen	2A	pravděpodobně karcinogenní pro člověka
Benzo(a)pyren	2A	pravděpodobně karcinogenní pro člověka

Z uvedeného přehledu je patrné, že použití BaP jako modelové škodliviny je možné. Karcinogenní potenciál PAU je dán mimo jiné i schopností organismu oxidovat tyto látky při jejich metabolické přeměně. Tato schopnost je mezi jednotlivci rozdílná a do značné míry závisí na genetické výbavě jednotlivce.

WHO air quality guidelines for carcinogenic compounds stanovila jako průměrnou koncentraci ve volném ovzduší 1 až 10 E-03 µg.m⁻³ PAU (BaP)

2,3,7,8-tetrachlorodibenze-p-dioxin (Tetrachlorodibenzodioxin, TCDD) (CAS No 1746-01-6) a jemu podobné sloučeniny)

C₁₂H₄C₁₄O₂, TCDD je nejtoxičtější ze 75 dioxinů. Sloučeniny typu chlorovaných dioxinů a dibenzofuranů jsou hojně popsány v toxikologické literatuře. Poslední souhrnná a přehledná práce je z května tohoto roku viz literatura. Vedle obecně známých zdrojů se za významný zdroj považuje cigaretový dým, ve kterém je kolem 5 µg.m⁻³ TCDD, což odpovídá TEQ 1,81 ng.m⁻³. Z toxikologického přehledu je patrné, že i nadále je používán tzv. Toxicity Equivalence Factor (quotient) TEF(Q), který popisuje toxickou potenci u uvedených sloučenin. K dispozici jsou, vedle experimentál-

ních dat, také výsledky epidemiologických studií pracovních kolektivů profesionálně exponovaných. Dalším významným zdrojem informací jsou studie veteránů vietnamské války a obyvatel Seveza. Klasické toxické účinky jsou obecně známé, za závažnější se považují oddálené účinky při chronickém a subchronickém podávání, dopad na vývoj plodu, na imunitní systém aj. TCDD a další chlorované dioxiny a dibenzofurany vyvolávají v experimentu sarkomy a jsou obecně považovány za karcinogenní.

Vztah dávky/účinku dobře ukazuje např. studie Manze a kol. (1991). Nalézá u dělníků německých chemiček následující vztahy : při expozici nízké a střední, tj. koncentrace TCDD v podkožním tuku 60 ng/kg je RR úmrtí na jakýkoliv nádor 1,2 (CI 0,9-1,5). Při koncentraci TCDD v podkožním tuku 137 ng/kg je RR = 1,4 (CI 1,0-2,0).

Pro reprodukční toxicitu byla v experimentu stanovena NOAEL pro krysy samice 0,001 µg/kg/den. Pro člověka nebyla NOAEL stanovena ani dosud navržena.

V SRN je stanovena MAK 1E-08 mg/m³ tj. 10 pg/m³. V Severní Karolíně USA, je povolena ve volném ovzduší koncentrace 3E-09 mg/m³ tj. 3 pg./m³.

VOC volatily organic compound

Je heterogenní skupina látky těkavých, zahrnující nejčastěji látky typu toluen, xyleny atd. Nelze jí jednoduše toxikologicky popsat a tak jí nelze použít pro hodnocení zdravotních rizik. Používá se jako indikátor kvality ovzduší.

Xyleny (směs o-,m-,p-xyleny CAS No. 1330-20-7)

C₈H₁₀, aromatické uhlovodíky, za normálního tlaku a teploty – kapaliny. Nejsou významně toxické (v koncentracích dosažených ve volném ovzduší) a klasifikovány jako karcinogeny nejsou. Patří do skupiny D (US EPA) IARC ve skupině 3. Koncentrace 1 000 ppm se považují za nebezpečné. RfC nebyla stanovena. RfD byla stanovena na 2 mg/kg/den per os.

WHO doporučuje pro průměrnou roční koncentraci 870 µg.m⁻³ (EHC 1997).

Vstupní podklady

Podklady deklarované

Jedná se o základní podklady o množství emitovaných škodlivin, které jsou deklarované dodavatelé jednotlivých druhů zařízení. Tyto informace jsou v rizikové analýze považovány za stěžejní a rozhodující.

Podklady ověřené měřením

Jedná se o podklady získané z měření emisí ze stejných nebo obdobných zařízení a technologií, které se budou nacházet i v *hodnoceném* závodě. Tyto údaje slouží při odhadu rizik jako podpůrné.

Vlastní analýzy

K ověření vstupních informací byl proveden rozbor – chemická analýza vzorku prachu zachyceného v odlučovačích obdobné technologie, které bude použito při výrobě trpaslíků. Jde o vzorek odebraný pracovníky NOWAK & Sons Dwarfish Inc. 14. 12. 2000 v 16,15 hod rutinním vzorkováním v závodě Zeus Pygmy Products, Lhoota, UK.

Uvedený vzorek byl podroben analýze na K.H.S. ve spolupráci s národní referenční laboratoří. Byla provedena řada akreditovaných zkoušek RTG spektrometrií na zjištění obsahu prvků, zejména kovů. Dále byla provedena GC/MS analýza extraktu. Z výsledků plyne, že předložený vzorek neobsahuje žádná významná množství toxikologicky významných kovů. Např. Cd je přítomno pod mezí stanovi-

telnosti resp. detekce (0,3 mg/kg). Výsledky kvantitativní analýzy vzorku na přítomnost organických látek ukazují na přítomnost velmi malého množství derivátů benzenů (cca 0,01 – 0,05 mg/kg vzorku), naftalenů (cca 0,5 mg/kg vzorku) dále deriváty naftalenů. V koncentrační hladině cca 0,02 mg/kg byly nalezeny PAU – flouranthen, pyren, fenantren. Identifikační analýza na přítomnost dioxinů a dibenzofuranů včetně vybraných kongenerů PCB vychází pod detekčním limitem, s výjimkou OCDD, kde se našlo 3,64 ng/kg vzorku a PCB 77, kde se našlo 5,82 ng/kg. Zde však nelze vyloučit kontaminaci vzorku při odběru, neboť jde o látku technologicky nejasného původu.

Škodliviny vstupující do modelu

Po zvážení emisních koncentrací resp. toků byla v modelu SYMOS namodelována a v odhadu rizika použita distribuce následujících škodlivin: prach, NO_x, prach, „amíny“, benzen, benzo(a)pyren, formaldehyd, chlorovodík, sirovodík. Dále byly disperzní modely k dispozici pro SO₂, H_xC_y, fenol, olovo.

Disperzní model

Disperzní model SYMOS je popsán v dostupné literatuře. S ohledem na zadání a vlastnosti modelu byly využitelné výstupy z modelu roční průměrné koncentrace. Ostatní hodnoty lze posoudit jen komparací s existujícími limity nebo RBC.

Hodnocení expozice

Popis území

Níže uvedená čísla jsou kvalifikovaným odhadem provedeným na základě sčítání lidu, domů a budov v roce 1991 s přihlédnutím k vývoji počtu obyvatelstva města. Podrobnější údaje nebyly k dispozici.

Hornice

Jedná se o klidnou vilovou zástavbu městského typu nacházející se severovýchodně od plánovaného závodu ve vzdálenosti cca 1 980 m. Je tam také mateřská škola. V jižní části urbanistického obvodu 0AA (viz následující ulice) trvale bydlí cca 2 500 obyvatel.

- Devátá
- Desátá
- Dvanáctá
- Čtrnáctá
- První
- Druhá A

Za větrem

Jde o lokalitu s obytnou zástavbou nacházející se severozápadně od plánovaného závodu ve vzdálenosti cca 300 m. Území se nachází mezi stávající velmi frekventovanou komunikací a areálem závodu Želstoj. Území leží částečně v ochranném pásmu závodu. Je tam především jedno až dvoupodlažní zástavba rodinných domů.

V území žije trvale cca 500 obyvatel. Jde o tyto ulice:

- U Hřebčína
- Na Souvratí
- Chvaletická

Stará Kasárna

Jde o městskou čtvrť cca 800 – 1 000m západně od místa předpokládané výstavby závodu. Zástavba je tvořena původní vesnickou zástavbou, doplněnou pozdější výstavbou panelových domů. V současné době se tam staví mnoho nových rodinných domů.

Níže uvedené ulice představují celý urbanistický obvod OBB s cca 800 trvalých obyvatel:

- Zavřená
- Od polí
- K městu
- Bezejmenná

Modrá hvězda

Jde o území o rozloze 38,36 ha, v současné době nezastavěné, neobydlené.

Lesy

Rekreační oblast zahrnující pro volný čas, sporty a odpočinek cca 2,0 ha. Severoseverozápadně od Závodu. Bez trvalého osídlení.

V tabulce 19 jsou uvedeny údaje Českého statistického úřadu ze sčítání lidu domů a bytů v roce 1991.

Tab. 19

Sledovaný parametr	Hornice	Stará Kasárna	Za Větrem	Modrá Hvězda
Katastrální výměra (ha)	54	86	29	163
Počet obyvatel trvale bydlících :	4 909	855	52	47
0 - 14 let	762	195	74	0
15 - 59 let muži	1 486	262	132	5
15 - 54 let ženy	1 398	264	108	2
muži 60 let a více, ženy 55 let a více	1 257	129	20	90
Domy trvale obydlené:				
- celkem	400	120	137	3
- z toho RD	172	116	109	1
Domy neobydlené	12	19	17	3
Byty trvale obydlené:				
- celkem	2 017	321	215	2
- z toho v RD	284	125	113	1
Byty neobydlené	50	21	20	0

Tabulka vychází se statistických údajů a popis vychází ze místního šetření. Pro odhad rizika bylo využito údajů z tabulky. S ohledem na výsledky (viz dále) nebylo nutno dopočítávat riziko pro hypotetický počet obyvatel v plánované lokalitě Modrá Hvězda.

Dále byla vtipována území **Zimního stadionu** a **Luna-parku** jako zájmová území volného času a sportu.

Expoziční scénáře zahrnují možnou expozici složkám životního prostředí a proto se hodnotí možné cesty kontaminace.

● **Kontaminace vody**

Nejde o vodonosné území. V zájmovém území není chráněná oblast přirozené akumulace vod.

● **Kontaminace půdy a dopad na potravinový řetězec**

V zájmovém území se nejsou zemědělsky či zahrádkářsky využívané plochy.

S ohledem na městský charakter území neočekává se dopad na zemědělské produkty určené k hromadnému zásobování obyvatel.

Jako jediná a dominantní expozice pro obyvatele byla vyhodnocena expozice inhalační.

Inhalační expozice

S ohledem na zadání – odhadnout zdravotní rizika vyvolaná expozicí plyným škodlivinám spojená s výstavbou a následujícím provozem závodu a s ohledem na charakter koncentrací bylo využito dvou přístupů viz dále. Inhalační expozice byla vztažena na obyvatele výše popsanych území a s ohledem na použité epidemiologické vztahy je inhalační expozice zahrnuta. Pro RBC viz dále je uvažováno s hodnotami ventilace 20 m³/den/ a průměrnou hmotností člověka 70 kg.

26.1.4 ODHAD RIZIKA

Odhad zdravotních rizik z expozice v životním prostředí vychází z nutnosti standardním postupem zhodnotit resp. odhadnout míru zdravotního rizika. Zdravotní riziko je pravděpodobnost změny zdravotního stavu exponované osoby. Proces odhadu zdravotních rizik (Health Risk Assessment, Environmental Risk Assessment) byl zahájen v USA v osmdesátých letech. Přestože, je částečně kodifikován, jako jednotlivé metodické postupy, ve Federal Register, nelze hodnocení zdravotních rizik považovat za jednoduchou kuchařku či předpis. Standardizace spočívá v logickém algoritmu přístupu k informacím, jejich hodnocení a interpretaci výsledků procesu, včetně uvedení nejistot. Pro odhad rizika musí být splněny dvě základní podmínky. Musí být exponována osoba a musí být dostatečné informace o látce či látkách, kterým je člověk v daném expozičním scénáři vystaven.

S ohledem na charakter území a předpokládaných zdrojů je zde pro účel procesu EIA možný pouze odhad zdravotního rizika z expozice škodlivinám v ovzduší. S ohledem na proces EIA je nejvýhodnější komparace stavu před případnou realizací stavby a po realizaci stavby. Tam, kde údaje o současném stavu nejsou, je nutno hodnotit rizika pouze po případné realizaci stavby. Tam, kde znalosti o toxicitě a dalších vlastnostech látky nejsou k dispozici, bylo výjimečně použito „náhradníka“ tj. látky, kde lze očekávat podobné vlastnosti. Vlastní proces zde použitý vychází z tzv. konzervativního přístupu. Tj. hodnotí nejpřísnější variantu. Vlastní postup se dělí tradičně na: **identifikaci škodlivin a jejich nebezpečnosti, zhodnocení vztahu dávka-účinek, hodnocení expozice obyvatelstva neboli expoziční scénář, charakteristika rizika.** Pro zde presentovaný případ byla identifikace škodlivin provedena technology připravovaného závodu. Údaje o fyzikálních, chemických a toxikologických vlastnostech byly získány převážně z databáze THOMES⁺ s přímými vstupy na www WHO, US EPA aj.

Pro odhad rizika škodlivin, pro které nejsou metody odhadu zdravotních rizik vhodné, neboť je zde dostatek epidemiologických studií humánních, byly využity vztahy publikované v Norsku.⁽¹⁾

Vztahy dávky a účinky byly zahrnuty do postupu vycházejícího z porovnání předpokládaných koncentrací s RBC tj. s koncentracemi postavenými na riziku. V tomto případě se za hranici rizika považuje u nekarcinogenně působících látek hladina hazard quotient HQ = 1 a pro karcinogenně působících látek hladina rizika na úrovni 1E-06. Viz dále.

Pro posouzení zdravotních rizik se využívá několika možných přístupů a postupů. Jsou dva základní vstupy do procesu odhadu zdravotních rizik. První vychází z epidemiologických studií, které vyhledají vztah mezi dávkou (expozicí) a účinkem u člověka. Druhým vstupem jsou experimentálně získané toxikologické charakteristiky látek aproximované do hodnot blízkých se reálné expozici člověka.

Pro škodliviny, pro které není konstrukce RfD resp. RfC vhodná nebo možná pro nízkou toxicitu nebo pro působení na systémy v experimentální toxikologii jen nepřesně pops-

telnými jako např. imunitní systém, zde – TZL (prach) a oxidy dusíku, bylo využito publikovaných vztahů mezi koncentrací a incidencí zdravotních obtíží nebo úmrtí. S ohledem na výsledky modelování šíření škodlivin v prostředí byly použitelné pouze **průměrné roční koncentrace Kr**. U některých modelovaných škodlivin (indikátorů) – SO₂, H_xC_x nejsou dosud nalezeny odpovídající vztahy pro roční průměrné koncentrace.

Pro odhad zdravotních rizik bylo použito porovnání **zdravotního rizika za stávajícího stavu**, tj. bez nových výrobních kapacit a výsledný dopad na zdraví po případné realizaci stavby – **zdravotní rizika stavu budoucího**.

Chronické respirační symptomy u dětí a dospělých jsou lépe doloženým a více studovaným vztahem mezi expozicí a účinkem. Pro dětskou populaci, vedle jiných vztahů nalezených pro PM₁₀, PM₁₅, byl při expozici prachu – TSP nalezen, Özkaynakem et al,⁽⁵⁾ Schwartzem a Dockerym⁽⁶⁾ nalezen následující vztah k prevalenci bronchitidy u dětí.

OR = exp(b . Kr), kde b = **0,01445** (95% CI 0,00150 – 0,02851) Koncentrace K se vkládá jako roční průměr Kr je v µg/m³ TSP.

Protože OR pro bronchitidu byl ve studii⁽⁷⁾ blízko OR pro všechny chronické respirační symptomy vztažené k PM₁₅ s OR>1 může uvedený vztah sloužit jako indikátor rizika pro chronické respirační nemoci u dětí obecně.

Na základě meta-analýzy epidemiologických studií expozici NO₂ v interiéru (indoor air) byl odvozen⁽⁷⁾ vztah pro riziko vzniku chronické bronchitidy resp. chronických respiračních symptomů.

OR = exp(b . Kr) kde b = **0,0055** (95% CI, 0,0026 – 0,0088) kde se koncentrace Kr vkládá v µg/m³ NO₂ jako roční průměr.

Pro chronické respirační symptomy u dospělých uvádí Kristina Aunan⁽¹⁾ **OR = exp (β . Kr)**, kde β = **0,029** (odhadnutý interval nejistoty 0,015 – 0,054 a koncentrace Kr se vkládá jako µg/m³ TSP roční průměr). Odhadnutá prevalence při hypotetické nulové koncentraci je 1,3% dospělé populace.

Velmi citlivým ukazatelem zdravotních rizik je výskyt asthmatické symptomatologie u dětí v závislosti na expozici NO₂. Z práce Kagawy⁽⁸⁾ vyšla Aunan⁽¹⁾ a popisuje vztah asthmatické symptomatologie u dětí a expozici NO₂.

OR = exp (β . C), kde β = **0,016** (interval nejistoty 0,002 – 0,0030 a C se vkládá jako µg/m³ NO₂ roční průměr. Odhadnutá prevalence asthmatických symptomů u dětí exponovaných hypotetické nulové koncentraci je 2%.

Vzestup mortality vyvolaný expozicí prachu popř. dalším škodlivinám, je relativně robustním ukazatelem zdravotního rizika vyvolaného kvalitou ovzduší. Byla nalezena celá řada vztahů⁽¹⁾. S ohledem na dostupná data byl pro odhad rizika vybrán vztah nalezený Schwartzem a Dockerym⁽⁶⁾ kde mortalita pro občany starší 65 let je vyjádřena jako:

RR = exp (β - C) kde β = **0,0007** (odhadnutý 95% CI, 0,0003 – 0,0010) a C se vkládá jako µg/m³ TSP roční průměr.

Pro osoby mladší 65 let byl stejným týmem nalezen vztah:

RR = exp (β . Kr) kde b = **0,0003** (odhadnutý 95% CI, 0,0001 – 0,0004), Kr se vkládá jako µg/m³ TSP roční průměr.

Pro výpočet hypotetické prevalence při nulové koncentraci platí:

$$P_0 = \frac{p^{abs}(K_i)}{OR_i - OR_i \cdot p^{abs}(K_i) + p^{abs}(K_i)}$$

Pro výpočet prevalence platí vztah:

$$p_i = \frac{OR_i \cdot P_0}{1 - P_0 + OR_i \cdot P_0}$$

Pro výpočet sumy osobo/dní ve kterých je symptom přítomen platí vztah:

$$Sprům = p(kr) \cdot N \cdot 365 = \frac{\exp(\beta \cdot Kr) \cdot P_0}{1 - P_0 + \exp(\beta \cdot Kr) \cdot P_0} N \cdot 365$$

Do výše uvedených vztahů byly dosazeny hodnoty získané modelováním ve výše popsaném modelu v referenčních místech vybraných podle rozmístění sídel v zajímavém území tak, aby byla postihnuta přibližně vnitřní hranice obytného území s využitím některých bodů uvnitř obytné zóny. Byly tak získány referenční body resp. koncentrace. Pro přehlednost a s ohledem na hodnoty koncentrací škodlivin v jednotlivých bodech, byl vypočten aritmetický průměr **reprezentující roční průměrné Kr – koncentrace dané škodliviny platné pro dané území** – obytné zóny, resp. zájmového území. S ohledem na omezení daná modelem a na malé rozdíly v koncentracích v obytné zóně bylo použito pro odhad zdravotního rizika také **maximální hodnoty Kr – roční průměrné koncentrace pro danou oblast**. Tento postup vede samozřejmě k nadhodnocení rizika, neboť je zřejmé, že tato maximální koncentrace neplatí pro celé dané území.

Vzhledem k tomu, že nebyly k dispozici údaje o koncentraci jednotlivých oxidů dusíku bylo pro potřeby odhadu uvažováno jakoby **koncentrace NO_x byla rovna NO₂**. Samozřejmě vede tento postup k nadhodnocení rizika, protože NO je řádově méně toxický než NO₂.

Pro takto získané dvě hodnoty koncentrací škodlivin byly vypočteny podle výše uvedených vztahů OR, prevalence a počet osob – dnů, ve kterých se daný zdravotní end-point vyskytuje, resp. počet postižených. Výsledky jsou v tabulkách. Tyto hodnoty byly porovnány ve dvou variantách výše uvedených a výsledky jsou v příložených tabulkách.

S ohledem na charakter odhadu a hodnocení rizika pro dokumentaci o hodnocení vlivu na životní prostředí (EIA) byly využity zkušenosti US EPA (Agentura ochrany prostředí Spojených států amerických) screeningem rizika při tzv. konzervativním přístupu. Jde zejména o zkušenosti využívající tzv. RBC (koncentrací založených na riziku). Tyto koncentrace definoval a vypočítal původně Roy L. Smith Ph.D. pro Region III Superfund program. Poslední dostupná verze RBC, upravena paní Jennifer Hubbard z Superfund Technical Support Section, Philadelphia, Pennsylvania, USA. RBC je u jedů stanovena tak, aby zajistila cílový HQ (hazard quotient – podíl rizika) na úrovni 1. U stochasticky působících karcinogenních látek jsou zde používány RBC postaveny na úrovni pravděpodobnosti karcinogenního rizika 1E-6.

Je samozřejmé, že pro volné ovzduší se RBC stanoví samostatně. Tam, kde nejsou k dispozici informace o inhalační toxicitě, vyšlo se z tzv. oral potency slopes. RBC pro jedy (nekarinogenní látky) byla vypočtena podle následujícího vzorce:

$$RBC [\mu g \cdot m^{-3}] = \frac{THQ \times RFDi \times BWa \times ATn \times 1000 \mu g / mg}{EFr \times EDtot \times IRAa}$$

RBC pro chemické karcinogeny v obytné zóně byly vypočteny podle následujícího vzorce:

$$RBC [\mu g \cdot m^{-3}] = \frac{TR \times ATc \times 1000 \mu g / mg}{Efr \times IFAadj \times CPsi}$$

kde:

TR	Target cancer risk (cílové riziko rakoviny)	1e-06
THQ	Target hazard quotient (cílový kvocient rizika)	1
RFDi	Reference dose inhaled (referenční dávka vdechutím)	mg/kg/den
BW _a	Body weight, adult (kg) (tělesná hmotnost dospělého)	70
ATc	Averaging time carcinogens(d) (průměrná doba expozice karcinogenům ve dnech)	25550
ATn	Averaging time non-carcinogenic (d) (průměrná doba expozice jedům ve dnech)	ED* 365
Efr	Exposure frequency (d/y) (četnost expozice dny v roce)	350
EDtot	Exposure duration (y) (trvání expozice roky)	30
IRAA	Inhalation (m ³ ·d ⁻¹) (dýchání m ³ za den)	20
IFAadj	Inhalation factor, age-adjusted (m ³ -y/kg-d) (inhalační faktor adjustovaný na věk)	11,66

* násobení

IFAadj se zde zavádí s ohledem na různý příjem resp. kontakt se škodlivinou v dětství a dospělosti. Vypočte se podle vztahu:

$$IFAadj = \frac{m^3 \cdot y}{kg \cdot d} = \frac{EDc \times IRAc}{BWc} + \frac{(EDtot - EDc) \times IRAA}{BWa}$$

kde:

IRAc	Inhalation, child (m ³ /d) (dýchání m ³ za den)	12
BWc	Body weight, age 1-6 (kg) (tělesná hmotnost ve věku 1-6 roků)	15
EDc	Exposure duration, age 1-6 (y) (trvání expozice ve věku 1-6)	6

Z uvedeného jsou patrné základní vztahy nutné k pochopení dalšího využití RBC pro screening zdravotního rizika. Základními informačními zdroji pro získání RBC byly dokumenty US EPA.

Získané RBC byly porovnány s koncentracemi (roční průměr) získaným dispersním modelem. Poměr mezi RBC a modelem odhadnutou koncentrací v obytné zóně vyjadřuje možnost zvýšení zdravotního rizika přítomností dané škodliviny v dané koncentraci. Při výběru referenčních bodů se vycházelo z okraje obytné zástavby – nejbližší zdrojům znečištění a z referenčního bodu v přibližném středu obytné zástavby zahrnuté do modelovaného území. Rozsah modelovaného území je v „Rozptylové studii“.

Při výpočtu RBC se dává přednost použití (při inhalační expozici) RfDs (referenční dávky) a CSFs (cancer slope factor) před použitím RfCs (referenčních koncentrací) nebo jednotkovým rizikem rakoviny (inhalací). Použití RBC má samozřejmě svá **omezení**.

Počítá s jednoduchým expozičním scénářem. V posuzovaném případě není toto omezení, neboť se hodnotí pouze možná expozice z potenciálně kontaminovaného ovzduší. Počítá s distribucí jedné chemické škodliviny. Nezahrnuje rizika pro jiné tvory v prostředí než pro člověka.

Porovnáním reálné dávky či koncentrace z hodnotou referenční vznikne index, který se někdy označuje jako HI – hazard index. Je samozřejmé, že pokud je menší než jedna, je koncentrace či dávka referenční větší než reálná hodnocená koncentrace či dávka. Z hlediska konzervativního se v literatuře požaduje, aby HI byl menší nebo roven 0,5.

26.1.5 CHARAKTERISTIKA RIZIKA – VÝSLEDKY ODHADU

Charakteristika rizika

Pro tento modelový odhad zdravotních rizik se uvažuje s jednoduchým expozičním scénářem – expozice škodlivinám obsaženým ve volném ovzduší v okolí uvažované stavby. Koncentrace škodlivin jsou získány na základě dispersního modelu šíření škodlivin ze zdrojů v množství, které bylo vypočteno nebo změřeno na podobných zařízeních ve světě. Odhad počtu exponovaných osob vychází ze sčítání lidu a z projektované kapacity obydlí nových. V expozičním scénáři se konzervativně uvažuje, při porovnání s RBC, pobyt osob v místě bydliště po dobu 24 hodin denně po období 30 let. RBC jsou konstruovány pro 70 kg člověka. Epidemiologické vztahy vychází z rozvrstvení expozice v německých, japonských a amerických městech, velikostí srovnatelných s Kocourkovem nebo větších. Odhad zdravotního rizika vycházejícího z expozice škodlivinám prach a NO_x je proveden pro dvě situace – současný stav a stav po výstavbě a při provozu Závodu. Pro ostatní škodliviny hodnocené porovnáním s RBC nejsou k dispozici validní data o současných koncentracích, a proto je zdravotní riziko odhadováno pouze pro situaci po realizaci stavby při provozu.

Výsledky odhadu na základě epidemiologických studií

Pro škodlivinu prach bylo odhadováno:

- Výskyt chronických respiračních symptomů – prevalence bronchitidy u dětí. Vztah byl nalezen na základě studií ve městech, kde se koncentrace PM₁₀ pohybovala od 20 do 50 μg·m⁻³ a poměr TSP/PM₁₀ byl 1/0,61 výsledky jsou v tabulce č. 1 a 2.
- Výskyt chronických respiračních symptomů u dospělých Symptomy zahrnují chronické zahnění, chronické pískoty. Studie (Madea et al. 1991/92 publikovaná v ¹⁾ proběhla ve třech oblastech s rozdílnou koncentrací. Studie byla provedena na ženách, vztah na kouření, typ topení atd. Výsledky jsou v tab. č. 1 a 2.
- Relativní riziko celkové mortality, mortality osob starších 65 let a mortality osob mladších 65 let, podle výše uvedených vztahů, popisuje vzestup úmrtnosti proti očekávání v závislosti na expozici prachu. Tyto závislosti patří k nejlépe popsaným vztahům v epidemiologii. Relativní riziko úmrtí a prevalence úmrtí se zvažuje na celou dotčenou populaci bez ohledu na věk. Výsledky jsou v tab. č. 1 a 2 v druhých částech.

Pro škodlivinu NO_x byl použit vztah platný pro NO₂. To znamená, jako by všechny oxidy dusíku byly NO₂. Na základě této úvahy bylo odhadováno:

- Asthmatické symptomy u dětí. Epidemiologické studie prokázaly, významný vztah koncentrace NO₂ a prevalence respiračních symptomů provázející asthma bronchiale. Vztahy k SO₂ a prachu nebyly významné. Zde použitý vztah vychází se sledování dětí (chlapců a dívek v Tokiu). Výsledky jsou v tab. č. 3 a 4.
- Chronické respirační symptomy u dětí. Epidemiologické studie ukázaly významnou závislost chronických respi-

račních symptomů tam, kde expozice prachu není vysoká a koncentrace NO_2 se pohybovaly od 30 do 200 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Vysoké koncentrace byly naměřeny uvnitř domů kde se topilo plynem nebo naftou. Mezi nalezené chronické symptomy byly zařazeny bolesti na hrudi, kašel chronický, chronické pískoty a kašel, bronchitida, kašel s vykašláním hlenu¹⁾. Výsledky jsou v tabulce č. 3 a 4.

V tabulce č. 5 je provedeno porovnání mezi dny, kdy je přítomen daný symptom(y). Tento ukazatel se označuje jako osobo – den (person-day). Je to tedy suma (viz výše) dnů, po které byl někdo nemocen resp. uvedl sledované symptomy. Tento údaj je samozřejmě závislý na počtu exponovaných (přímo) a na koncentraci (přímo). Z uvedeného porovnání situace po realizaci stavby a situace stávající je patrný velmi malý nárůst počtu osobo – dnů. Rozdíl je velmi malý a vezeme-li v úvahu všechna omezení daná modelem i mezemi spolehlivosti výsledků epidemiologické studie zanedbatelný.

V tabulce č. 6 jsou uvedeny shodně s tabulkou č. 5 osobo – dny pro asthmatické symptomy a chronické respirační symptomy u dětí exponovaných NO_x . Vezmeme-li v úvahu nadhodnocení použitím NO_2 místo NO_x a další faktory, lze uzavřít daný přehled konstatováním, že k žádnému zvýšení rizika prakticky realizací stavby nedojde.

V tabulce č. 7 jsou rozdíly v celkové mortalitě. V žádném případě nedochází ke zvýšení mortality po realizaci stavby.

Výsledky odhadu na základě porovnání s RBC

V tabulkách 8 až 13 je porovnání namodelovaných koncentrací **specifických škodlivin** v referenčních bodech, (shodných pro odhad rizika prašnosti a NO_x), s RBC. Na první pohled je patrný několikařádkový rozdíl, vyjádřený v tabulkách poměrem Kr/RBC. Modelové koncentrace jsou u škodlivin – smradin, benzen, formaldehyd, fenol, benzo(a)pyren, sirovodík, kys. chlorovodíková významně nižší než RBC pro dané škodliviny. Vzhledem k nalezenému lze odvodit, že také další specifické škodliviny z výše uvedeného přehledu nedosáhnou v zájmovém území koncentrací zvyšující zdravotní rizika.

Z uvedeného odhadu je patrné značné zjednodušení, zejména expozičního scénáře. Toto zjednodušení však vždy vede k nadhodnocení rizika. Je uvažováno s 24 hodinovým pobytém osob v daném místě, i když ve skutečnosti je kratší. Expozice je v RBC uvažována 350 dnů v roce, ale u nás máme čtyři až pět neděl dovolené, kterou část lidí tráví mimo bydliště a dalším zvykem je trávit soboty a neděle mimo bydliště. Toto také vede k nadhodnocení rizika. Vyjadřuje-li RBC riziko jednoho případu z milionu exponovaných u chemických karcinogenů je poměr v řádech E-06 (v nejhrošším případě benzenu) dostatečně výmluvný. U jedů nekarcinogenně působících je RBC postaveno na HQ = 1, ale z tabulky je patrné, že zjištěný HQ je řádově 0,0001!

Výsledky porovnání na základě logického porovnání s existujícími limity

U chlorovaných dioxinů viz přehled lze odhadnout zdravotní riziko na základě porovnání koncentrací odhadovaných na základě měření v emisích $1\text{E}-09 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ s povolenou hodnotou v Severní Karolíně v USA. Z dostupných podkladů je patrné, že předpokládané koncentrace TCDD v emisích z uvažované stavby jsou na úrovni jednotek $\text{pg}\cdot\text{m}^{-3}$, konkrétně $4 \text{ pg}\cdot\text{m}^{-3}$. S ohledem na distribuci škodliviny je jisté, že bude dodržen mně jedině známý, výše uvedený limit.

Výsledky odhadu zdravotního rizika na základě logického porovnání s existujícími limity

U chlorovaných dioxinů, viz přehled, lze odhadnout zdravotní riziko na základě porovnání koncentrací odhadovaných na základě měření TCDD v emisích na $4\text{E}-09 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3} \text{ TEQ}$ tj. $4 \text{ pg}\cdot\text{m}^{-3} \text{ TEQ}$ s povolenou hodnotou v Severní Karolíně v USA pro volné ovzduší, která je $3 \text{ pg}\cdot\text{m}^{-3} \text{ TCDD}$ jako TEQ. S ohledem na distribuci škodliviny v ovzduší je jisté, že bude dodržen mně jedině známý, výše uvedený limit v zájmových oblastech. Zdravotní riziko je pro uvedenou koncentraci stanoveno na v USA požadovanou úroveň $1\text{E}-06$ a s ohledem na výše uvedené, bude o několik řádů nižší.

Ostatní látky, u kterých nebylo hodnocení zdravotního rizika provedeno

Z uvedeného přehledu a výsledků je zřejmé, že část chemických látek potenciálně existujících nemohla být a ani nemusela být modelována a individuálně hodnocena. Je zřejmé, že určité technologie neemitují škodliviny odděleně, ale v komplexu. Pokud tedy jsou vybrány zástupci jednotlivých skupin tak, jak tomu bylo zde, není nutno hodnotit individuální rizika všech jednotlivých zástupců.

26.1.6 NEJISTOTY

Nejistoty odhadu zdravotních rizik vychází obecně z omezení, daných aproximací experimentálně získaných dat do koncentrací nízkých, reálných pro člověka. Tuto nejistotu řešíme zde částečně využitím epidemiologických vztahů místo klasického řešení. RBC vychází z experimentálních dat. Zahrnutí výsledků z experimentů vyžaduje rozsáhlé znalosti a zpracování rozsáhlých informačních souborů na specializovaných pracovištích. Zde však jsou použity RBC vypracované expertním týmem US EPA, což poněkud snižuje míru chyby při stanovení RBC

Další nejistoty vychází z použitých dat. Zde byla vyvinuta maximální snaha o získání informací z obdobných zařízení pracujících ve světě. Tato snaha značně rozšířila paletu potenciálních škodlivin, neboť současná analytika umožňuje nalézat organické sloučeniny prakticky všude. Toto se ukazuje i na výsledcích, kde koncentrace některých škodlivin dosahují v modelu běžně neměřitelných hodnot. Hodnoty vstupující do modelu na základě výpočtu resp. garanci projektantů jsou jistě zatíženy chybou, ale s ohledem na případná reklamační řízení lze usoudit, že projektant se jistí uvedením reálné nebo i mírně nižší účinnosti než je v reálném provozu. V opačném případě by nedodržel smluvní podmínky a byl by významně postižen. Toto udržuje nejistoty dané použitím takových dat pro model v běžných mezích.

Nejistoty a omezení modelu jsou pro jednotlivé dispersní (gausovské) modely známy. Zde jde o modelování v relativně velmi jednoduché konfiguraci terénní, kde bylo modelováno malé území, a proto chyby vnesené modelem nemohou být velké. Odhad rizik však využívá situace porovnání stavu stávajícího se stavem budoucím, a proto nejistoty dané modelem jsou prakticky shodné a pro škodlivinu prach a NO_x zanedbatelné.

Další nejistotou je nezahrnutí změn a proměn chemických látek v průběhu transportu v ovzduší. Vzájemným působením chemických látek v ovzduší přítomných a energetickým potenciálem UV záření dochází k celé řadě fotochemických a dalších jevů, které nejsou v modelu zahrnuty.

Nejistoty použití závěrů epidemiologických studií jsou poměrně značné a vychází z možných rozdílů v chování obyvatelstva – Japonsko versus USA, Německo atd. Celá řada tzv. třetích činitelů může být pro studované riziko odlišná od

původních pro epidemiologickou studii platných. Vedle toho jsou mnohdy epidemiologicky nalezené vztahy úzce spojeny s expozicí. I toto je zde do jisté míry eliminováno použitím shodného vztahu při hodnocení pozadí a situace s provozem Závodu. Další nejistotou ve využití epidemiologických dat je linearita vztahu. V mnoha případech dané vztahy nejsou zcela lineární, ale zde nejsou rozdíly mezi koncentracemi takové, aby se nelinearita významně a zásadně podílela na závěru.

Nejistota provázející nemožnost odhadnout rizika pro všechny potenciální škodliviny (pro absenci dat a vztahů) a tak daná možnost spekulací je jistě závažná, ale lze jen obtížně očekávat, že škodliviny, pro které chybí dané údaje v toxikologických databázích jsou extrémně toxické nebo jinak nebezpečné. Je také obtížně představitelné, že by v existujících provozech nebyla nějaká významná látka změřena či monitorována. Proto tyto nejistoty jsou spíše teoretické.

26.1.7 ZÁVĚR

Při hodnocení zdravotních rizik spojených s možnou změnou kvality ovzduší v okolí uvažované stavby Závodu bylo konzervativně a s využitím posledních dostupných informací a postupů zvolených s ohledem na kvalitu a dostupnost dat zjištěno:

- a) Nespecifické škodliviny prach a NO_x nezvýší významně stávající zdravotní riziko vycházející ze současné hladiny škodlivin v ovzduší. Nepatrný nárůst průměrného počtu osob s příznaky nemoci nezvyšuje populační riziko.
- b) Specifické škodliviny – potenciálně emitované z budoucího provozu znamenají riziko hluboce pod světově akceptovatelnou hladinou jednoho případu z milionu pro karcinogenně působící látky.
- c) Nejistilo se překračování limitů, které jsou již konstruovány s ohledem na přijatelné zdravotní riziko.

Uvedené závěry vychází z podkladů poskytnutých rozptylovou studií a týmem pracovníků podílejících se na přípravě stavby Závodu.

26.1.8 NÁVRH OPATŘENÍ

S ohledem na výsledky odhadu zdravotních rizik se doporučuje zajistit monitorování na jednotlivých technologických celcích tak, aby výše uvedené a měřením či výpočtem deklarované škodliviny byly pravidelně měřeny, vyhodnocovány a byly pro ně stanoveny limity vycházející z odhadnutých rizik. Uvedené monitorování zajistí, že to, co zde bylo na základě dat zjištěno bude i během dlouhodobého provozu v praxi dodrženo.

Prach - pozadí + Závod

Tab. 1

Zájmová území	Souřadnice		Konec koncetrace Kr µg.m ⁻³ (roční průměr)	Chronický respirační symptom - děti			Chronický resp. symptom - dospělí			Celková mortalita			Mortalita nad 65let			Mortalita pod 65 let			Incidence Ca plic			Počty děti dospělí celkem
	X	Y		beta*Kr	OR	prevalence	S	beta*Kr	OR	prevalence	beta*Kr	RR	prevalence	beta*Kr	RR	prevalence	beta*Kr	OR	prevalence	beta*Kr	OR	
Stará Kasárna	-800	3200	1,93E+00		3,0000E-02		1,3000E-02	2,90E-02	7,00E-04	9,0000E-04	2,5100E-05	0,00000251	3,00E-04	3,00E-04	0,00000091	6,00E-03						195
	-600	3400	1,40E+00																			660
	-600	3600	9,60E-01																			855
	-600	3800	7,70E-01																			
střed území	-800	3400	1,02E+00																			
	aritmický průměr		1,22E+00	1,7632E-02	1,0178E+00	3,0517E-02	2,1721E-03	3,5264E-02	1,0359E+00	1,3460E-02	3,2426E+03	8,51E-04	1,0009E+00	2,5121E-05	1,0944E-03	1,0011E+00	1,6018E-05	3,6480E-04	1,0004E+00	9,1033E-06	7,2960E-03	1,0073E-03
maximální hodnota		1,93E+00	2,7985E-02	1,0284E+00	3,0825E-02	2,1940E-03	5,5970E-02	1,0576E+00	1,3738E-02	3,3095E+03	1,35E-03	1,0014E+00	2,5134E-05	1,7370E-03	1,0017E+00	1,6028E-05	5,7900E-04	1,0006E+00	9,1053E-06	1,1580E-02	1,0116E-03	0,3049E-04
Za Větrem	200	3800	2,18E+00																			74
	400	3800	1,80E+00																			450
	600	3800	1,65E+00																			524
	800	4000	1,89E+00																			
střed území	1000	4200	2,29E+00																			
	600	4400	1,07E+00																			
	800	4200	3,71E+00																			
	aritmický průměr		2,08E+00	3,0222E-02	1,0307E+00	3,0892E-02	8,3439E-02	6,0444E-02	1,0623E+00	1,3799E-02	2,2665E+03	1,46E-03	1,0015E+00	2,5137E-05	1,8759E-03	1,0019E+00	1,6030E-05	6,2529E-04	1,0006E+00	9,1057E-06	1,2506E-02	1,0126E-03
maximální hodnota		3,71E+00	5,3795E-02	1,0555E+00	3,1606E-02	8,5367E-02	1,0759E-01	1,1136E+00	1,4455E-02	2,3743E+03	2,60E-03	1,0026E+00	2,5165E-05	3,3390E-03	1,0033E+00	1,6054E-05	1,1130E-03	1,0011E+00	9,1101E-06	2,2260E-02	1,0225E-03	0,675E-04
Hornice	3200	3000	1,58E+00																			762
	3200	3200	1,56E+00																			4147
	3000	3400	2,09E+00																			4909
	2800	3600	2,32E+00																			
střed území	2800	3800	2,79E+00																			
	3000	4000	2,35E+00																			
	3000	4200	2,79E+00																			
	aritmický průměr		2,21E+00	3,2066E-02	1,0326E+00	3,0947E-02	8,6074E+03	6,4131E-02	1,0662E+00	1,3849E-02	2,0963E+04	1,55E-03	1,0015E+00	2,5139E-05	1,9903E-03	1,0020E+00	1,6032E-05	6,6343E-04	1,0007E+00	9,1060E-06	1,3269E-02	1,0134E-03
maximální hodnota		2,79E+00	4,0455E-02	1,0413E+00	3,1200E-02	8,6776E+03	8,0910E-02	1,0843E+00	1,4080E-02	2,1312E+04	1,95E-03	1,0020E+00	2,5149E-05	2,5110E-03	1,0025E+00	1,6040E-05	8,3700E-04	1,0008E+00	9,1076E-06	1,6740E-02	1,0169E-03	0,5006E-04
Lesy	2600	2600	1,85E+00																			0
	1800	2400	8,20E-01																			0
Lunapark	1800	2600	1,47E+00																			0
	aritmický průměr		1,38E+00	2,0010E-02	1,0202E+00	3,0588E-02	4,0020E-02	1,0408E+00	1,3524E-02	9,66E-04	1,0010E+00	2,5124E-05	1,2420E-03	1,0012E+00	1,6020E-05	4,1400E-04	1,0004E+00	9,1038E-06	8,2800E-03	1,0083E-03	0,2049E-04	
maximální hodnota		1,85E+00	2,6825E-02	1,0272E+00	3,0791E-02	5,3650E-02	1,0551E+00	1,3707E-02	1,30E-03	1,0013E+00	2,5133E-05	1,6650E-03	1,0017E+00	1,6027E-05	5,5500E-04	1,0006E+00	9,1051E-06	1,1100E-02	1,0112E-03	0,3035E-04		
Zelený Trojúhelník	2000	2800	1,39E+00																			0
	2000	3000	1,48E+00																			7
	2000	3200	1,70E+00																			7
	2200	3000	1,46E+00																			
střed	2200	3200	1,65E+00																			
	2400	3400	2,02E+00																			
aritmický průměr		1,55E+00	2,2501E-02	1,0228E+00	3,0662E-02	4,5003E-02	1,0460E+00	1,3590E-02	1,09E-03	1,0011E+00	2,5127E-05	1,3966E-03	1,0014E+00	1,6022E-05	4,6555E-04	1,0005E+00	9,1042E-06	9,3109E-03	1,0094E-03	0,2028E-04		
maximální hodnota		2,02E+00	2,9290E-02	1,0297E+00	3,0864E-02	5,5850E-02	1,0603E+00	1,3773E-02	1,41E-03	1,0014E+00	2,5136E-05	1,8180E-03	1,0018E+00	1,6029E-05	6,0600E-04	1,0006E+00	9,1055E-06	1,2120E-02	1,0122E-03	0,3036E-04		

P₀ - hypotetická prevalence při nulové koncentraci

S - počet "person-days" s daným symptomem za rok

S - počet "person-days" s daným symptomem za rok

Prach - pozadí

Počty

Tab. 2

Zájmová území	Souřadnice		Koncentrace Kr $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (roční průměr)		Chronický respirační symptom - děti			Chronický resp. symptom - dospělí			Celková mortalita			Mortalita nad 65let			Mortalita pod 65 let			Incidence Ca plic			dětí dospělí celkem				
	X	Y	beta*Kr	OR	prevalence	S	beta*Kr	OR	prevalence	S	beta*Kr	OR	prevalence	RR	beta*Kr	OR	prevalence	RR	beta*Kr	OR	prevalence	beta*Kr		OR	prevalence		
Stará Kasárna	-800	3200	1,4500E-02		$p_0=0,03$		2,90E-02		$p_0=0,013$		7,00E-04		$p_0=0,0000251$		3,00E-04		$p_0=0,0000091$		6,00E-03		$p_0=0,0003$				195		
	-600	3400																							660		
	-600	3600																								855	
	-600	3800																									
	-800	3400																									
sřed území																											
aritmický průměr			1,5573E-02	1,0157E+00	3,0457E-02	2,1677E-03	3,1146E-02	1,0316E+00	1,3406E-02	3,2294E+03	7,52E-04	1,0009E+00	2,5121E-05	9,6660E-04	1,0010E+00	1,6015E-05	3,2220E-04	1,0003E+00	9,1029E-06	6,4440E-03	1,0065E-03	1,0065E-03	1,0065E-03	1,0065E-03	1,0065E-03	1,0065E-03	1,0065E-03
			2,5665E-02	1,0260E+00	3,0756E-02	2,1891E-03	5,1330E-02	1,0527E+00	1,3675E-02	3,2944E+03	1,24E-03	1,0012E+00	2,5131E-05	1,5930E-03	1,0016E+00	1,6026E-05	5,3100E-04	1,0005E+00	9,1048E-06	1,0620E-02	1,0107E-03	1,0320E-03	1,0320E-03	1,0320E-03	1,0320E-03	1,0320E-03	1,0320E-03
maximální hodnota																											74
	200	3800																									450
Za Větrm	400	3800																									524
	600	3800																									
	800	4000																									
	1000	4200																									
	600	4400																									
sřed území																											
	800	4200																									
aritmický průměr			2,7799E-02	1,0282E+00	3,0820E-02	8,3244E-02	5,5597E-02	1,0572E+00	1,3733E-02	2,2556E+03	1,34E-03	1,0013E+00	2,5134E-05	1,7254E-03	1,0017E+00	1,6028E-05	5,7514E-04	1,0006E+00	9,1052E-06	1,1503E-02	1,0116E-03	1,0116E-03	1,0116E-03	1,0116E-03	1,0116E-03	1,0116E-03	1,0116E-03
			5,1620E-02	1,0530E+00	3,1539E-02	8,5187E-02	1,0324E-01	1,1088E+00	1,4393E-02	2,3641E+03	2,49E-03	1,0025E+00	2,5163E-05	3,2040E-03	1,0032E+00	1,6051E-05	1,0680E-03	1,0011E+00	9,1097E-06	2,1360E-02	1,0216E-03	1,0216E-03	1,0216E-03	1,0216E-03	1,0216E-03	1,0216E-03	1,0216E-03
maximální hodnota																											762
	3200	3000																									4147
Hornice	3200	3200																									4909
	3000	3400																									
	2800	3600																									
	2800	3800																									
	3000	4000																									
aritmický průměr			2,9311E-02	1,0297E+00	3,0865E-02	8,5844E-03	5,8621E-02	1,0604E+00	1,3774E-02	2,0849E+04	1,42E-03	1,0014E+00	2,5156E-05	1,8193E-03	1,0018E+00	1,6029E-05	6,0643E-04	1,0006E+00	9,1055E-06	1,2129E-02	1,0122E-03	1,0122E-03	1,0122E-03	1,0122E-03	1,0122E-03	1,0122E-03	1,0122E-03
			3,7700E-02	1,0384E+00	3,1117E-02	8,6545E-03	7,5400E-02	1,0783E+00	1,4004E-02	2,1197E+04	1,82E-03	1,0018E+00	2,5146E-05	2,3400E-03	1,0023E+00	1,6037E-05	7,8000E-04	1,0008E+00	9,1071E-06	1,5600E-02	1,0157E-03	1,0157E-03	1,0157E-03	1,0157E-03	1,0157E-03	1,0157E-03	1,0157E-03
maximální hodnota																											0
	2600	2600																									0
Zimní stadion	1800	2400																									0
	1800	2600																									0
aritmický průměr			1,8077E-02	1,0182E+00	3,0531E-02		3,6153E-02	1,0368E+00	1,3472E-02		8,73E-04	1,0009E+00	2,5122E-05	1,1220E-03	1,0011E+00	1,6018E-05	3,7400E-04	1,0004E+00	9,1034E-06	7,4800E-03	1,0075E-03	1,0075E-03	1,0075E-03	1,0075E-03	1,0075E-03	1,0075E-03	
			2,4940E-02	1,0253E+00	3,0734E-02		4,9880E-02	1,0511E+00	1,3656E-02		1,20E-03	1,0012E+00	2,5130E-05	1,5480E-03	1,0015E+00	1,6025E-05	5,1600E-04	1,0005E+00	9,1047E-06	1,0320E-02	1,0104E-03	1,0320E-02	1,0104E-03	1,0320E-02	1,0104E-03	1,0320E-02	
maximální hodnota																											0
	2000	2800																									7
Zelený Trojúhelník	2000	3000																									7
	2000	3200																									7
sřed	2200	3000																									
	2200	3200																									
aritmický průměr			1,9889E-02	1,0201E+00	3,0584E-02		3,9778E-02	1,0406E+00	1,3520E-02		9,60E-04	1,0010E+00	2,5124E-05	1,2345E-03	1,0012E+00	1,6020E-05	4,1150E-04	1,0004E+00	9,1037E-06	8,2300E-03	1,0083E-03	1,0083E-03	1,0083E-03	1,0083E-03	1,0083E-03	1,0083E-03	
			2,5520E-02	1,0258E+00	3,0732E-02		5,1040E-02	1,0524E+00	1,3671E-02		1,23E-03	1,0012E+00	2,5131E-05	1,5840E-03	1,0016E+00	1,6025E-05	5,2800E-04	1,0005E+00	9,1048E-06	1,0560E-02	1,0106E-03	1,0560E-02	1,0106E-03	1,0560E-02	1,0106E-03	1,0560E-02	
maximální hodnota																											

p₀ - hypotetická prevalence při nulové koncentraci

S - počet "person-days" s daným symptomem za rok

S - počet "person-days" s daným symptomem za rok

Zájmová území	Souřadnice		Koncentrace Kr µg.m ⁻³ (roční průměr)	Astmatické symptomy u dětí				Chronický resp. symptom - dospělí				počet dětí	
	X	Y		beta*Kr	OR	prevalence	S	beta*Kr	OR	prevalence	S		
Stará Kasárna	-800	3200	9,43E+00	1,60E-02									
	-600	3400	6,62E+00										
	-600	3600	4,37E+00										
	-600	3800	3,38E+00										
	-800	3400	4,73E+00										
sřed území													
aritmetický průměr			5,71E+00	9,1296E-02	1,0956E+00	2,1870E-02	1,5566E+03	3,1383E-02	1,0319E+00	3,0927E-02	2,2012E+03		
maximální hodnota			9,43E+00	1,5088E-01	1,1629E+00	2,3182E-02	1,6500E+03	5,1865E-02	1,0532E+00	3,1547E-02	2,2453E+03		
Za Větrem	200	3800	9,94E+00										
	400	3800	8,13E+00										
	600	3800	7,11E+00										
	800	4000	7,50E+00										
	1000	4200	8,57E+00										
sřed území													
aritmetický průměr			1,54E+01										
maximální hodnota			8,68E+00	1,3881E-01	1,1489E+00	2,2910E-02	6,1880E+02	4,7716E-02	1,0489E+00	3,1420E-02	8,4866E+02		
Hornice	3200	3000	9,41E+00	2,4704E-01	1,2802E+00	2,5462E-02	6,8773E+02	8,4920E-02	1,0886E+00	3,2572E-02	8,7978E+02		762
	3200	3200	8,85E+00										
	3000	3400	1,22E+01										
	2800	3600	1,32E+01										
	2800	3800	1,59E+01										
sřed území													
aritmetický průměr			1,39E+01										
maximální hodnota			1,21E+01	1,9406E-01	1,2142E+00	2,4180E-02	6,7251E+03	6,6707E-02	1,0690E+00	3,2003E-02	8,9011E+03		
Lesy	2600	2600	1,21E+01	2,5440E-01	1,2897E+00	2,5645E-02	7,1327E+03	8,7450E-02	1,0914E+00	3,2652E-02	9,0815E+03		0
	1800	2400	4,08E+00										
	1800	2600	8,40E+00										
Zimní stadion													
Lunapark													
aritmetický průměr			8,19E+00	1,3099E-01	1,1400E+00	2,2735E-02		4,5027E-02	1,0461E+00	3,1338E-02			
maximální hodnota			1,21E+01	1,9328E-01	1,2132E+00	2,4161E-02		6,6440E-02	1,0687E+00	3,1995E-02			0
Zelený Trojúhelník	2000	2800	7,26E+00										
	2000	3000	7,40E+00										
	2000	3200	8,36E+00										
	2200	3000	7,47E+00										
	2200	3200	8,22E+00										
sřed území													
aritmetický průměr			1,08E+01										
maximální hodnota			8,58E+00	1,3722E-01	1,1471E+00	2,2874E-02		4,7168E-02	1,0483E+00	3,1403E-02			
hypotetická prevalence při nulové koncentraci				1,7280E-01	1,1886E+00	2,3683E-02		5,9400E-02	1,0612E+00	3,1778E-02			
				1,08E+01									

S - počet "person-days" s daným symptomem za rok

S - počet "person-days" s daným symptomem za rok

Prach - rozdíly v počtu "person-days" s daným symptomem za rok při koncentraci prachu - pozadí + Závod a prachu - pozadí Tab. 5

Zájmová území	roční hodnoty	Chronické RS - děti			Chronické RS - dospělí		
		S _{prach-pozadí + Závod}	S _{prach pozadí}	rozdíl	S _{prach-pozadí + Závod}	S _{prach pozadí}	rozdíl
Stará Kasárna	aritmetický průměr	2172	2168	4	3243	3229	13
	maximální hodnota	2194	2189	5	3310	3294	15
Za Větrem	aritmetický průměr	834	832	2	2266	2256	10
	maximální hodnota	854	852	2	2374	2201	173
Hornice	aritmetický průměr	8607	8584	23	20963	20849	114
	maximální hodnota	8678	8654	23	21312	21197	115
Lesy	aritmetický průměr	0	0	0	0	0	0
	maximální hodnota						
Modrá Hvězda	aritmetický průměr	0	0	0	0	0	0
	maximální hodnota						

Nox - rozdíly v počtu "person-days" s daným symptomem za rok při koncentraci NO₂-pozadí + Závod a NO₂ pozadí Tab. 6

Zájmová území	roční hodnoty	Astmatické symptomy - děti			Chronické respirační symptomy - děti		
		S _{NO₂-pozadí + Závod}	S _{NO₂ pozadí}	rozdíl	S _{NO₂-pozadí + Závod}	S _{NO₂ pozadí}	rozdíl
Stará Kasárna	aritmetický průměr	1563	1557	6	2204	2201	3
	maximální hodnota	1658	1650	8	2249	2245	4
Za Větrem	aritmetický průměr	622	619	3	850	849	1
	maximální hodnota	691	688	3	881	880	1
Hornice	aritmetický průměr	6771	6725	46	8922	8901	21
	maximální hodnota	7193	7133	60	9108	9082	26
Lesy	aritmetický průměr	0	0	0	0	0	0
	maximální hodnota						
Modrá Hvězda	aritmetický průměr	0	0	0	0	0	0
	maximální hodnota						

Prach - rozdíly v celkové mortalitě při koncentraci prachu - pozadí + Závodu a prachu - pozadí

Tab. 7

Zájmová území	roční hodnoty	Prevalence		Prevalence přepočtená na počet osob			počet osob
		S _{prach-pozadí + Závod}	S _{prach pozadí}	S _{prach-pozadí + Závod}	S _{prach pozadí}	rozdíl	
Stará Kasárna	aritmetický průměr	2,51213E-05	2,51213E-05	2,14787E-02	3229	0,0000E+00	855
	maximální hodnota	2,51339E-05	2,51311E-05	2,14895E-02	3294	2,4067E-06	
Za Větrem	aritmetický průměr	2,51366E-05	2,51337E-05	1,31716E-02	2256	1,5410E-06	524
	maximální hodnota	2,51653E-05	2,51626E-05	1,31866E-02	2201	1,3845E-06	
Hornice	aritmetický průměr	2,51389E-05	2,51355E-05	1,23407E-01	20849	1,6412E-05	4909
	maximální hodnota	2,51491E-05	2,51457E-05	1,23457E-01	21197	1,6419E-05	
Lesy	aritmetický průměr	2,51243E-05	2,51219E-05		0		0
	maximální hodnota	2,51325E-05	2,51302E-05				
Modrá Hvězda	aritmetický průměr	2,51273E-05	2,51241E-05		0		0
	maximální hodnota	2,51355E-05	2,51309E-05				

Zájmová území	Souřadnice		Koncentrace	Kr/RBC air
			Kr $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	RBC air $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$
	X	Y	(roční průměr)	2.10E-02
Stará Kasárna	-800	3200	4.63E-06	2.20E-04
	-600	3400	4.44E-06	2.11E-04
	-600	3600	4.00E-06	1.90E-04
	-600	3800	3.47E-06	1.65E-04
střed území	-800	3400	4.14E-06	1.97E-04
aritmetický průměr			4.14E-06	1.97E-04
maximální hodnota			4.63E-06	2.20E-04
Za Větrem	200	3800	3.73E-06	1.78E-04
	400	3800	4.20E-06	2.00E-04
	600	3800	5.99E-06	2.85E-04
	800	4000	5.98E-06	2.85E-04
	1000	4200	6.38E-06	3.04E-04
	600	4400	2.22E-06	1.06E-04
střed území	800	4200	4.11E-06	1.96E-04
aritmetický průměr			4.66E-06	2.22E-04
maximální hodnota			6.38E-06	3.04E-04
Hornice	3200	3000	4.41E-06	2.10E-04
	3200	3200	4.70E-06	2.24E-04
	3000	3400	5.48E-06	2.61E-04
	2800	3600	6.69E-06	3.19E-04
	2800	3800	6.89E-06	3.28E-04
	3000	4000	6.15E-06	2.93E-04
	3000	4200	5.71E-06	2.72E-04
aritmetický průměr			5.72E-06	2.72E-04
maximální hodnota			6.89E-06	3.28E-04
Lesy	2600	2600	3.93E-06	1.87E-04
Zimní stadion	1800	2400	2.47E-06	1.18E-04
Lunapark	1800	2600	5.25E-06	2.50E-04
aritmetický průměr			3.88E-06	1.85E-04
maximální hodnota			5.25E-06	2.50E-04
Modrá Hvězda	2000	2800	5.95E-06	2.83E-04
	2000	3000	6.69E-06	3.19E-04
	2000	3200	8.23E-06	3.92E-04
střed	2200	3000	5.83E-06	2.78E-04
	2200	3200	7.28E-06	3.47E-04
	2400	3400	7.62E-06	3.63E-04
aritmetický průměr			6.93E-06	3.30E-04
maximální hodnota			8.23E-06	3.92E-04

Zájmová území	Souřadnice		Koncentrace	Kr/RBC air
			Kr $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	RBC air $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$
	X	Y	(roční průměr)	2.20E-01
Stará Kasárna	-800	3200	4.40E-07	2.00E-06
	-600	3400	4.10E-07	1.86E-06
	-600	3600	3.70E-07	1.68E-06
	-600	3800	3.20E-07	1.45E-06
střed území	-800	3400	3.90E-07	1.77E-06
aritmetický průměr			3.86E-07	1.75E-06
maximální hodnota			4.40E-07	2.00E-06
Za Větrem	200	3800	3.00E-07	1.36E-06
	400	3800	3.30E-07	1.50E-06
	600	3800	4.80E-07	2.18E-06
	800	4000	5.00E-07	2.27E-06
	1000	4200	6.00E-07	2.73E-06
	600	4400	2.00E-07	9.09E-07
střed území	800	4200	3.50E-07	1.59E-06
aritmetický průměr			3.94E-07	1.79E-06
maximální hodnota			6.00E-07	2.73E-06
Hornice	3200	3000	4.80E-07	2.18E-06
	3200	3200	5.20E-07	2.36E-06
	3000	3400	6.00E-07	2.73E-06
	2800	3600	7.30E-07	3.32E-06
	2800	3800	7.60E-07	3.45E-06
	3000	4000	6.90E-07	3.14E-06
	3000	4200	6.40E-07	2.91E-06
aritmetický průměr			6.31E-07	2.87E-06
maximální hodnota			7.60E-07	3.45E-06
Lesy	2600	2600	4.10E-07	1.86E-06
Zimní stadion	1800	2400	2.30E-07	1.05E-06
Lunapark	1800	2600	4.80E-07	2.18E-06
aritmetický průměr			3.73E-07	1.70E-06
maximální hodnota			4.80E-07	2.18E-06
Modrá Hvězda	2000	2800	5.80E-07	2.64E-06
	2000	3000	6.60E-07	3.00E-06
	2000	3200	8.20E-07	3.73E-06
střed	2200	3000	5.90E-07	2.68E-06
	2200	3200	7.40E-07	3.36E-06
	2400	3400	8.00E-07	3.64E-06
aritmetický průměr			6.98E-07	3.17E-06
maximální hodnota			8.20E-07	3.73E-06

Zájmová území	Souřadnice		Koncentrace	Kr/RBC air
			Kr $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	RBC air $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$
	X	Y	(roční průměr)	2.00E-03
Stará Kasárna	-800	3200	8.10E-10	4.05E-07
	-600	3400	7.50E-10	3.75E-07
	-600	3600	6.80E-10	3.40E-07
	-600	3800	5.90E-10	2.95E-07
střed území	-800	3400	7.30E-10	3.65E-07
aritmetický průměr			7.12E-10	3.56E-07
maximální hodnota			8.10E-10	4.05E-07
Za Větrem	200	3800	5.50E-10	2.75E-07
	400	3800	6.10E-10	3.05E-07
	600	3800	8.80E-10	4.40E-07
	800	4000	9.20E-10	4.60E-07
	1000	4200	1.11E-09	5.55E-07
	600	4400	3.70E-10	1.85E-07
střed území	800	4200	6.50E-10	3.25E-07
aritmetický průměr			7.27E-10	3.64E-07
maximální hodnota			1.11E-09	5.55E-07
Hornice	3200	3000	8.90E-10	4.45E-07
	3200	3200	9.60E-10	4.80E-07
	3000	3400	1.11E-09	5.55E-07
	2800	3600	1.35E-09	6.75E-07
	2800	3800	1.40E-09	7.00E-07
	3000	4000	1.27E-09	6.35E-07
	3000	4200	1.19E-09	5.95E-07
aritmetický průměr			1.17E-09	5.84E-07
maximální hodnota			1.40E-09	7.00E-07
Lesy	2600	2600	7.60E-10	3.80E-07
Zimní stadion	1800	2400	4.30E-10	2.15E-07
Lunapark	1800	2600	8.90E-10	4.45E-07
aritmetický průměr			6.93E-10	3.47E-07
maximální hodnota			8.90E-10	4.45E-07
Modrá Hvězda	2000	2800	1.07E-09	5.35E-07
	2000	3000	1.22E-09	6.10E-07
	2000	3200	1.52E-09	7.60E-07
střed	2200	3000	1.09E-09	5.45E-07
	2200	3200	1.37E-09	6.85E-07
	2400	3400	1.48E-09	7.40E-07
aritmetický průměr			1.29E-09	6.46E-07
maximální hodnota			1.52E-09	7.60E-07

Zájmová území	Souřadnice		Koncentrace	Kr/RBC air
			Kr $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	RBC air $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$
	X	Y	(roční průměr)	1.40E-01
Stará Kasárna	-800	3200	4.20E-07	3.00E-06
	-600	3400	3.90E-07	2.79E-06
	-600	3600	3.50E-07	2.50E-06
	-600	3800	3.10E-07	2.21E-06
střed území	-800	3400	3.80E-07	2.71E-06
aritmetický průměr			3.70E-07	2.64E-06
maximální hodnota			4.20E-07	3.00E-06
Za Větrem	200	3800	2.90E-07	2.07E-06
	400	3800	3.20E-07	2.29E-06
	600	3800	4.60E-07	3.29E-06
	800	4000	4.80E-07	3.43E-06
	1000	4200	5.70E-07	4.07E-06
	600	4400	1.90E-07	1.36E-06
střed území	800	4200	3.40E-07	2.43E-06
aritmetický průměr			3.79E-07	2.70E-06
maximální hodnota			5.70E-07	4.07E-06
Hornice	3200	3000	4.50E-07	3.21E-06
	3200	3200	4.80E-07	3.43E-06
	3000	3400	5.60E-07	4.00E-06
	2800	3600	6.80E-07	4.86E-06
	2800	3800	7.00E-07	5.00E-06
	3000	4000	6.30E-07	4.50E-06
	3000	4200	5.90E-07	4.21E-06
aritmetický průměr			5.84E-07	4.17E-06
maximální hodnota			7.00E-07	5.00E-06
Lesy	2600	2600	3.80E-07	2.71E-06
Zimní stadion	1800	2400	2.20E-07	1.57E-06
Lunapark	1800	2600	4.60E-07	3.29E-06
aritmetický průměr			3.53E-07	2.52E-06
maximální hodnota			4.60E-07	3.29E-06
Modrá Hvězda	2000	2800	5.50E-07	3.93E-06
	2000	3000	6.30E-07	4.50E-06
	2000	3200	7.80E-07	5.57E-06
střed	2200	3000	5.60E-07	4.00E-06
	2200	3200	7.00E-07	5.00E-06
	2400	3400	7.50E-07	5.36E-06
aritmetický průměr			6.62E-07	4.73E-06
maximální hodnota			7.80E-07	5.57E-06

Zájmová území	Souřadnice		Koncentrace	Kr/RBC air
			Kr $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	RBC air $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$
	X	Y	(roční průměr)	2.10E+01
Stará Kasárna	-800	3200	1.30E-07	6.19E-09
	-600	3400	1.20E-07	5.71E-09
	-600	3600	1.10E-07	5.24E-09
	-600	3800	9.00E-08	4.29E-09
střed území	-800	3400	1.20E-07	5.71E-09
aritmetický průměr			1.14E-07	5.43E-09
maximální hodnota			1.30E-07	6.19E-09
Za Větrem	200	3800	9.00E-08	4.29E-09
	400	3800	1.10E-07	5.24E-09
	600	3800	1.40E-07	6.67E-09
	800	4000	1.90E-07	9.05E-09
	1000	4200	2.00E-07	9.52E-09
	600	4400	1.10E-07	5.24E-09
střed území	800	4200	1.40E-07	6.67E-09
aritmetický průměr			1.40E-07	6.67E-09
maximální hodnota			2.00E-07	9.52E-09
Hornice	3200	3000	1.60E-07	7.62E-09
	3200	3200	1.70E-07	8.10E-09
	3000	3400	2.00E-07	9.52E-09
	2800	3600	2.40E-07	1.14E-08
	2800	3800	2.40E-07	1.14E-08
	3000	4000	2.10E-07	1.00E-08
	3000	4200	2.00E-07	9.52E-09
aritmetický průměr			2.03E-07	9.66E-09
maximální hodnota			2.40E-07	1.14E-08
Lesy	2600	2600	1.40E-07	6.67E-09
Zimní stadion	1800	2400	9.00E-08	4.29E-09
Lunapark	1800	2600	1.90E-07	9.05E-09
aritmetický průměr			1.40E-07	6.67E-09
maximální hodnota			1.90E-07	9.05E-09
Modrá Hvězda	2000	2800	2.10E-07	1.00E-08
	2000	3000	2.30E-07	1.10E-08
	2000	3200	2.90E-07	1.38E-08
střed	2200	3000	2.00E-07	9.52E-09
	2200	3200	2.60E-07	1.24E-08
	2400	3400	2.70E-07	1.29E-08
aritmetický průměr			2.43E-07	1.16E-08
maximální hodnota			2.90E-07	1.38E-08

Zájmová území	Souřadnice		Koncentrace	Kr/RBC air
			Kr $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	RBC air $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$
	X	Y	(roční průměr)	1.00E+00
Stará Kasárna	-800	3200	1.13E-06	1.13E-06
	-600	3400	1.05E-06	1.05E-06
	-600	3600	9.40E-07	9.40E-07
	-600	3800	8.20E-07	8.20E-07
střed území	-800	3400	1.01E-06	1.01E-06
aritmetický průměr			9.90E-07	9.90E-07
maximální hodnota			1.13E-06	1.13E-06
Za Větrem	200	3800	7.70E-07	7.70E-07
	400	3800	8.50E-07	8.50E-07
	600	3800	1.23E-06	1.23E-06
	800	4000	1.28E-06	1.28E-06
	1000	4200	1.55E-06	1.55E-06
	600	4400	5.10E-07	5.10E-07
střed území	800	4200	9.10E-07	9.10E-07
aritmetický průměr			1.01E-06	1.01E-06
maximální hodnota			1.55E-06	1.55E-06
Hornice	3200	3000	1.24E-06	1.24E-06
	3200	3200	1.33E-06	1.33E-06
	3000	3400	1.54E-06	1.54E-06
	2800	3600	1.66E-06	1.66E-06
	2800	3800	1.88E-06	1.88E-06
	3000	4000	1.76E-06	1.76E-06
	3000	4200	1.65E-06	1.65E-06
aritmetický průměr			1.58E-06	1.58E-06
maximální hodnota			1.88E-06	1.88E-06
Lesy	2600	2600	1.05E-06	1.05E-06
Zimní stadion	1800	2400	6.00E-07	6.00E-07
Lunapark	1800	2600	1.24E-06	1.24E-06
aritmetický průměr			9.63E-07	9.63E-07
maximální hodnota			1.24E-06	1.24E-06
Modrá Hvězda	2000	2800	1.49E-06	1.49E-06
	2000	3000	1.70E-06	1.70E-06
	2000	3200	2.12E-06	2.12E-06
střed	2200	3000	1.92E-06	1.92E-06
	2200	3200	2.32E-06	2.32E-06
	2400	3400	2.35E-06	2.35E-06
aritmetický průměr			1.98E-06	1.98E-06
maximální hodnota			2.35E-06	2.35E-06

Literatura

- ⇒ Anuan., K. *Exposure-Response Function for Health Effects of Air Pollutants Based on Epidemiological Findings*. Oslo: Center for International Climate and Environmental Research Reports, 1995, vol.8.
- ⇒ Braun-Fahrländer, C., Ackermann-Liebrich, U., Schwartz, J., Gnehm, H.P., et al. Air pollution and respiratory symptoms in preschool children. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1992, vol. 145, p. 42-47.
- ⇒ Schwartz, J., Spix, C., Wichmann, H.E. and Malin, J. Air pollution and acute respiratory illness in five German communities. *Environ. Res.*, 1991, vol. 56, p. 1-14.
- ⇒ Schwartz, J., Zeger, S. Passive smoking, air pollution, and acute respiratory symptoms in a diary study of student nurses. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1990, vol. 141, p. 62-67.
- ⇒ Özkaynak, H., Schatz, A.D., et al. Relationship between aerosol extinction coefficient derived from airport visual range observation and alternative measures of airborne particle mass. *J. Air. Pollutin Contr.*, 1985, Ass. 35, p.1176-85.
- ⇒ Schwartz, J., and Dockery, D.W. Increased mortality in Philadelphia associated with air pollution concentrations. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1992, vol.145, p. 600-604.
- ⇒ Hasselblad, V., Eddy, D.M., and Kotchmar, D.J. Synthesis of environmental evidence: Nitrogen dioxide epidemiology studies. *J. Air Waste Managem. Ass.*, 1992, vol. 42, no.5, p. 187-192.
- ⇒ *Extrapolation of the benzene inhalation unit risk estimate to the oral route of exposure*. U.S. EPA, National Center for Environmental Health, Office of Research and Development. Washington, DC. 1999. NCEA-W-0517.
- ⇒ *Ambient Water Quality Criteria Doc: Polynuclear Aromatic Hydrocarbons (Draft)*. U.S. EPA. Washington: U.S. EPA, 1980.
- ⇒ *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons* 1979. Health & Welfare Canada. Report No. 80-EHD-50.
- ⇒ *Health Assessment Document: Polycyclic Organic Matter*. U.S. EPA. Washington: U.S. EPA, 1979. EPA-600/9-79-008.
- ⇒ Perwalk, J et al. *Exposure and risk assessment for benzo(a)pyrene and other polycyclic aromatic hydrocarbons*. Volumes 1-3. Gov't Reports Announcements & Index, Issue 21. 1985.
- ⇒ Staples, C.A and Werner, A.F. Priority pollutant assessment in the USA: Scientific and regulatory implications. *Toxic Subst.*, 1985, vol. 6 no. 4, p. 186-200.
- ⇒ Wilkins, E.S, Wilkins, M.G. Review of toxicity of gases emitted from combustion pyrolysis of municipal and industrial wastes. *J Environ Sci Health. Part A : Environ Sci Eng.*, 1985, Vol.20, no.2
- ⇒ Arcos, J.C et al. *Chemical Induction of Cancer*. New York: Academic Press, Inc., 1968-1985, Vol 1, 2A, 2B, 3A, 3B.
- ⇒ Health Assessment for 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD compounds) (Draft Final), US EPA /600/P-00/001Ae, May 2000
- ⇒ Proposed Guidance for Carcinogenic Risk Assessment, US EPA/600/P-92/003C, April 1996
- ⇒ HSDB: Hazardous Substances Data Bank National Library of Medicine. CD-ROM. July 31, 2000. Englewood, Colorado: MICROMEDEX 2000.
- ⇒ IRIS: Integrated Risk Information System U.S. EPA. CD-ROM. July 31, 2000. Englewood, Colorado: MICROMEDEX 2000.
- ⇒ New Jersey Hazardous Substances Fact Sheets: NJFS: Right to Know Program. New Jersey Department of Health. CD-ROM. July 31, 2000. Englewood, Colorado: MICROMEDEX 2000.
- ⇒ NIOSH: Pocket Guide to Chemical Hazards. National

- Institute for Occupational Safety and Health. CD-ROM. July 31, 2000. Englewood, Colorado: MICROMEDEX 2000. OHM/TADS: Oil and Hazardous Materials Technical Assistance Data System. U.S. Environmental Protection Agency. CD-ROM. July 31, 2000. Englewood, Colorado: MICROMEDEX 2000. RTECS R : Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. National Institute for Occupational Safety and Health. CD-ROM. July 31, 2000. Englewood, Colorado: MICROMEDEX 2000.
- ⇒ Risk assessment guidance for superfund Vol. I Human health evaluation Manual, US EPA/540/1-89/002, December 1989
- ⇒ LOLI Global Inventories. ChemADVISOR R, Inc. CD-ROM. July 31, 2000. Englewood, Colorado: MICROMEDEX 2000.
- ⇒ Risk-Based Concentration Table, US EPA Region III, Philadelphia, Pennsylvania 19107, 13. 4. 2000
- ⇒ Air Quality Guidance for Europe, WHO, Copenhagen 1998,1999

26.2 KARVINÁ

Úvod

V rámci monitorování složek životního prostředí sleduje hygienická služba i kvalitu půd. Těžký hutní průmysl v ostravském regionu se podílí na zvýšeném výskytu těžkých kovů v půdách. Vzhledem k vysokým hodnotám kadmia v půdě v blízkosti závodu na výrobu oxidu kadmátého byl proveden podrobný monitoring půd v oblasti města „X“. Tato studie se zabývá rozбором možných zdravotních rizik pro obyvatelstvo města „X“ s využitím metodiky „Risk Assessment“ pro zjištění koncentrace kovů v půdě v letech 1991 až 1998.

Pro vybrané škodliviny monitorované v půdě byly shromážděny dostupné údaje o jejich účincích na lidské zdraví a na životní prostředí (databáze IRIS, databáze dostupné na INTERNETU, databáze WHO atd.). Vzhledem k tomu, že se jedná o vybrané kovy, které mají karcinogenní i nekarcinogenní působení, byly pro hodnocení vztahu dávky a účinku vzaty toxikologické ukazatele dle US EPA, tj. – referenční dávky a směrnice rakovinného rizika (slope faktory). Hodnoty slope faktorů jsou obecně stanoveny jako 95-tý percentil intervalu spolehlivosti z použitého „linearized multistage“ modelu, který je založen na datech z pokusů na zvířeti, event. epidemiologických studií (stanovení slope faktoru z epidemiologických humánních studií dávají nejvhodnější data). Hodnoty slope faktorů představují horní hranici možného odhadu vztahu dávka – účinek. Směrnice rakovinného rizika – tzv. Cancer Slope Factor (CSF) oral a inhaled je směrnice závislosti dávka-účinek v oblasti nízkých dávek. Faktor směrnice rakovinného rizika se vyjadřuje v jednotkách (mg/kg/den)⁻¹.

Pro vyjádření vztahu dávka – účinek byly vzaty tzv. RfD (referenční dávka). RfD a RfC jsou vyjádřeny jako hmotnost látky přijaté na jednotku tělesné hmotnosti za jednotku času (mg/kg/den). Pro vypočítané referenční dávky RfD resp. referenční koncentrace RfC uvádí US EPA tři stupně jistoty (nízká-low, střední-medium, vysoká-high).

Odhad expozice

Odhad expozice je pravděpodobně nejobtížnější a současně klíčový krok při hodnocení rizika popisujícího zdroje emisí škodliviny do životního prostředí, cesty přenosu škodliviny, množství emitované škodliviny, četnost a délku trvání vystavení dané populace sledované škodlivině. S ohledem

na komplexnost procesů zahrnutých v distribuci látek v prostředí je hodnocení expozice kritickou složkou hodnocení rizika. Pro odhad byla použita tzv. potenciální (vnější) dávka – množství chemické látky přicházející do styku s organismem. Obvykle se vyjadřuje jako hmotnost chemické látky přicházející do styku s organismem vztážená na jednotku tělesné hmotnosti za jednotku času (např. mg/kg/den).

Při hodnocení expozice nebyly zohledněny následující procesy, které bližším způsobem charakterizují osud chemických látek v životním prostředí:

- Transport – pohyb látky zapříčiněný přírodními silami a probíhající v příslušné složce (ovzduší, voda, půda). Jako příklad může posloužit pronikání látky různými vrstvami půdy. Lze sem rovněž řadit hromadění škodliviny v dané složce (akumulace).
- Transformace – jakýkoliv proces způsobující fyzikální změny či změny chemické struktury znečišťující látky. Transformace může jak zvýšit, tak snížit nebezpečnost chemické látky. Typickým příkladem jsou fotochemické či mikrobiální degradace.
- Přenos mezi složkami prostředí (Intermedia Transfer) – pohyb znečišťující látky mezi složkami tj. mezi ovzduším, vodou, půdou a biotickou složkou. Např. látka může být přenášena z atmosféry na zemský povrch buď sedimentací, nebo vymýváním deštěm. Přenos napříč složkami může mít za výsledek rozsáhlou distribuci znečišťující látky v prostředí a tím následně větší potenciál pro expozici člověka z různých zdrojů.

Při rizikové analýze byl použit on-line výpočtový software US EPA RAIS „Human Health Risk Exposure Model“ (na internetové stránce http://risk.lsd.ornl.gov/prg/for_ent_data.shtml – Pick Analytes for Risk Equations).

Pro styk s kontaminovanou půdou je možné použít následující scénáře:

- výkopový expoziční scénář (excavation) – například stavební a výkopové práce, práce spojené s dekontaminací půdy
- expoziční scénář pro obytnou zástavbu (residential) s expozicí dospělé a dětské populace
- rekreační expoziční scénář, který se liší od expozičního scénáře pro obytnou zástavbu velmi krátkým pobytem v oblasti a případnou konzumaci ryb z kontaminovaných místních vodních zdrojů
- zemědělský expoziční scénář, který je doplňkem expozičního scénáře, umožňuje odhad zvýšení rizika v důsledku požívání zeleniny a ovoce, mléka a masa vypěstovaných na kontaminované půdě

Vzhledem k tomu, že v našem případě se jedná o půdu ve městě (vesměs travnaté plochy a zahrady) byl použit residenční expoziční scénář pro dospělé bez expozice radionuklidů a to následovně:

Residenční expoziční scénář

Byl stanoven dle metodiky US EPA pro obyvatele trvale bydlící na území.

a) Požití půdy dospělými i dětmi

Průměrná denní dávka karcinogenní CDI_c (mg/kg/den)

$$CDI_c = \frac{CS \cdot FI \cdot EF}{AT} \cdot \frac{ED_c \cdot IR_c}{BW_c} + \frac{ED_a \cdot IR_a}{BW_a}$$

Průměrná denní dávka nekarcinogenní CDI_n (mg/kg/den)

$$CDI_n = \frac{CS \cdot FI \cdot EF \cdot IR_n \cdot ED_n}{BW_n \cdot AT_n}$$

kde:

CS	koncentrace v půdě	mg/kg
IR_c	konzumace půdy – děti	0,0002 kg/den
IR_a	konzumace půdy – dospělí	0,0001 kg/den
CF	konverzní faktor	10^3 g/kg
FI	podíl konzumace	1 (bezrozměrný)
EF	roční expozice	350 dní/rok
ED_c	trvání expozice – děti	6 let
ED_a	trvání expozice – dospělý	24 let
BW_c	tělesná hmotnost – dítě	15 kg
BW_a	tělesná hmotnost – dospělý	70 kg
AT_c	průměrný čas pro nekarcinogenní	365 dní/rok ED_c nebo a
AT_a	průměrný čas pro karcinogenní	365 dní/rok 70 let
AT_n	průměrný čas pro nekarcinogenní	365 dní/rok ED
IR_n	konzumace půdy	0,0002 nebo 0,0001 kg/den
ED_n	trvání expozice	6 nebo 24 let
BW_n	tělesná hmotnost	15 nebo 70 kg

b) Dermální kontakt s půdou

$$CDI_d = \frac{CS \cdot FI \cdot AF \cdot ABS \cdot SA \cdot ED \cdot EF}{BW \cdot AT}$$

kde:

CS	koncentrace v půdě	mg/kg
CF	konverzní faktor – přepočít jednotek	10^{-6} kg/mg* 10^4 cm ² /m ²
SA	dosažitelný povrch těla	0,53 m ² /den
AF	adhezivní faktor	1,0 mg/cm ²
ABS	absorpční faktor	0,001 pro anorganické sloučeniny 0,01 pro organické sloučeniny
EF	roční expozice	350 dní/rok
ED	trvání expozice	30 let
BW	tělesná hmotnost – dospělý	70 kg
AT	průměrný čas pro nekarcinogenní	365 dní/rok ED
	průměrný čas pro karcinogenní	365 dní/rok 70 let

c) Inhalace prachu z půdy

$$CDI_i = \frac{CS \cdot IR \cdot EF \cdot ED \cdot (VF^{-1} + PEF^{-1})}{BW \cdot AT}$$

kde:

CS	koncentrace v půdě	mg/kg
IR	denní inhalace	20 m ³ /den

CF	konverzní faktor – přepočet jednotek	10 ³ g/kg
PEF	emisní faktor prach – dle klimat. podmínek	m ³ /kg
AF	adhezní faktor	1,0 mg/cm ²
ABS	absorpční faktor	0,001 pro anorganické
VF	faktor těkavosti látky	m ³ /kg
BW	tělesná hmotnost – dospělý	70 kg
AT	průměrný čas pro nekarcinogenní	365 dní/rok ED
	průměrný čas pro karcinogenní	365 dní/rok 70 let

V rovnici se vyskytují dva základní typy expozičních faktorů tj. ty, které je možno objektivně v daném případě změřit nebo modelovat a ty, u kterých jsou zpravidla použity konvenční hodnoty – např. množství neúmyslné požití půdy u různých věkových skupin za den (viz US EPA Exposure Factors Handbook ; EPA/600/8-89/043).

Charakterizace rizika

Charakterizace rizika je konečný krok v procesu hodnocení rizika integrující data získaná v předchozích krocích. Účelem charakteristiky rizika je předložit instituci zodpovědné za kontrolu a řízení rizika (management rizika) přehled a syntézu všech údajů a informací, které byly použity při hodnocení povahy a rozsahu rizika.

a) Kvantifikace rizika karcinogenních látek

Z hlediska pravděpodobnostního přístupu k hodnocení zdravotního rizika karcinogenních látek se konkrétně přijatá dávka za přesně definovaný čas přepočítává na celkovou předpokládanou délku života exponované osoby – stanovuje se průměrná celoživotní denní expozice (Chronic Daily Intake – CDI) a to z toho důvodu, neboť se hodnotí celoživotní pravděpodobnost možného karcinogenního rizika.

$$ILCR = CDI_c \cdot CSF$$

kde

CDI_c průměrná celoživotní denní expozice karcinogenní – mg/kg a den

CSF směrnice rakovinového rizika – (mg/kg a den)

Tento parametr kvantifikující riziko je nazýván v anglické literatuře ILCR (Individual Lifetime Cancer Risk – individuální celoživotní riziko rakoviny). Karcinogenní riziko takto vypočtené tzn. celoživotní individuální riziko pro jednotlivce se považuje za teoretické navýšení pravděpodobnosti počtu nádorových onemocnění nad všeobecný průměr pro jednotlivce v důsledku definované expozice hodnocené látky. Tyto odhady individuálního rizika teoreticky představují nové případy rakoviny tj. navýšení rizika rakoviny, které je vztaženo k přirozené incidenci zhoubného nádoru v pozadí – v populaci.

Použití faktoru směrnice vychází z lineárního vícefázového (linearized multistage) modelu a je tedy horní hranicí odhadu. Reálné riziko bude tedy pravděpodobně nižší.

Odhad karcinogenního rizika vyvolává otázku, jak získaný výsledek posoudit, jakou pravděpodobnost považovat za „ještě zdravotně bezpečnou“.

V současnosti existuje ve světě dohoda, že pro hodnocenou populaci se za „ještě zdravotně bezpečnou“ označuje pravděpodobnost vzniku nádorového onemocnění 1E-06 a pro jednotlivce 1E-04. V ČR jsou doporučeny následující akceptovatelné ILCR pro pitnou vodu 1 E-05, pro volné

ovzduší 5E-05. V naší studii uvažujeme s nejkonzervativnějším limitem 1E-06.

b) Kvantifikace efektů nekarcinogenních látek

Kvantifikace rizika nekarcinogenních látek se stanovuje na základě znalosti referenčních dávek RfD a RfC, získaných z analýzy vztahu „dávka – účinek“, a měřené nebo modelované průměrné denní dávky stanovením tzv. koeficientu nebezpečnosti (Hazard Index – HI). Koeficient nebezpečnosti (HI) je dán obecnou rovnicí:

$$HI = \frac{CDI_n}{RfD}$$

kde

CDI_n průměrná denní expozice nekarcinogenní – mg/kg a den
RfD referenční dávka – mg/kg a den

U hodnocení nekarcinogenního rizika více škodlivin s obdobným systémovým působením (tj. např. vliv na jaterní parenchym, na ledviny a pod.) je možno stanovit sumární index nebezpečnosti (Hazard Index – HI) podle vzorce : HI = HI₁ + ... HI_n. Na rozdíl od rizika u karcinogenního účinku nemá HI pravděpodobnostní význam. Reálné riziko nekarcinogenního účinku nastává v případě, když HI > 1.

Takto získané sumární indexy nebezpečnosti jsou přitom zatíženy jednak předpoklady zmíněnými u karcinogenních účinků (nezávislost účinku, aditivita), jednak skutečností, že jednotlivé RfD jsou odhadnuty s různým stupněm nejistoty (UF, MF).

V naší studii stanovujeme pouze celkový index nebezpečnosti pro jednotlivé kovy pro souhrnný příjem neúmyslným požitím, kožním kontaktem a inhalací. Nestanovujeme sumární index nebezpečnosti, protože hodnocené kovy nemají obdobný cílový orgán v lidském těle.

Identifikace chemických látek

V půdě ve městě „X“ byly stanoveny koncentrace následujících kovů: olovo, kadmium, nikl, chrom, kobalt, měď, zinek, berylium, arsen, rtuť

Vzorky půd byly odebírány v následujících lokalitách: „Střed města“ – 19 vzorků a „Průmyslová zóna“ – 61 vzorků.

Arsen

Je dle klasifikace IARC i US EPA prokázaným karcinogenem pro člověka.

Klinické obrazy otrav arsenem se značně liší. Obvykle převládají změny kůže, mukózních membrán a neurologická vaskulární a hematologická poškození. Při zasažení gastrointestinálního traktu může docházet ke zvýšenému slinění, k poruchám trávení, ke křečím v břiše a ztrátě tělesné hmotnosti.

U chronických otrav arsenem může docházet ke kontaktním alergickým dermatitidám. Chronické dermatologické postižení se může projevovat ekzémy, zánětem vlasových míšků, zarudnutím nebo vřídky. Anorganický arsen má inhibiční účinek na krvetvorbu, vede k anémii, nejčastěji hypoplastického typu.

Po expozicích vdechováním je kritickým účinkem arsenu vyvolání ca plíc. Dále byly zjištěny četné nádory dalších vnitřních orgánů (játra, ledviny a močový měchýř) a zvýšená incidence kožních nádorů u lidí, kteří pili vody s vysokou koncentrací anorganického arsenu.

Berylium

Je prokázaný lidský karcinogen. Způsobuje karcinom plíc.

Při akutním onemocnění dochází k postižení dýchacích cest

z chemického dráždění (zánět nosohltanu, tracheobronchitida nebo zánět plicní tkáně). Na kůži vyvolává berylium kontaktní dermatitidu. Při chronickém onemocnění (berilióza) poškozují plíce (zmnožení retikulární kresby a tvorba uzlíků).

Chrom

Mezi zdravotně nejzávažnější účinky patří jeho karcinogenní účinek. IARC a U.S. EPA klasifikuje šestimocný chrom jako karcinogen pro člověka, třímocný chrom není jako karcinogen klasifikován. V naší studii uvažujeme s podílem Cr^{VI} 30 % z celkového obsahu chromu.

Dosud byly popsány vředy způsobené chromem, korozivní reakce na nosní přepážce, akutní dráždivé záněty kůže, alergické kožní ekzémy a astma bronchiale. Systémové účinky expozice chromu na lidský organismus byly popsány pro dýchací cesty, kardiovaskulární systém, ledviny a játra.

Ve více studiích byl prokázán vliv expozice chromu a jeho anorganických sloučenin na zvýšený výskyt ca. Rozsáhlé důkazy o genetických účincích sloučenin chromu svědčí o tom, že šestimocný chrom je pro člověka velmi účinným mutagenem.

Kadmium

Je dle IARC i US EPA pravděpodobným karcinogenem pro člověka.

Po vdechování vysokých koncentrací kadmia lze očekávat akutní respirační účinky (chemickou pneumonitis). Kriticky ohroženým orgánem jsou ledviny, kde akumulace kadmia ovlivňuje reabsorpční schopnosti ledvinových kanálků a první známkou otravy je pak zvýšené vylučování nízkomolekulárních bílkovin (tubulární proteinurie).

Bylo popsáno zvýšení počtu případů úmrtí na karcinom prostaty a zvýšení výskytu karcinomu plic u osob pracovně exponovaných kadmiumu.

Kobalt

U pracovníků s kovovým kobaltem byla popsány pestré a dosti neurčité nálezy. Může způsobovat zažívací potíže, kožní záněty a působí fibrogeně.

Měď

Není klasifikována IARC a US EPA jako karcinogen pro člověka. Údaje o chronickém působení vyšších koncentrací mědi nejsou k dispozici.

Nikl

Je dle IARC a US EPA karcinogenem pro člověka.

Vdechování všech sloučenin niklu vyvolává podráždění a poškození dýchacích cest, různorodé imunologické odezvy včetně zvýšení počtu alveolárních makrofágů, snížení aktivity řasinek a imunosupresi. Všechny tyto účinky jsou projevem mobilizace funkce obranného systému dýchacích cest. Dále jsou popisovány u člověka alergické kožní reakce (nejvíce se vyskytují u žen).

Karcinogenní účinky byly popsány u profesionální expozice niklu v rafineriích, provozech kalcinace, pražení a loužení niklu. Jednalo se o vysoké riziko karcinomu plic a nosních dutin a pravděpodobně i hrtanu.

Olovo

Je dle US EPA klasifikováno B2 – možný lidský karcinogen (dostatek důkazů v pokusech na zvířatech – karcinomy ledvin).

Hlavním rizikovým vlivem je jeho působení na dětský vyvíjející se organismus, u kterého může způsobovat funkční poruchy CNS převážně u dětí do cca 7 let. Olovo toxicky působí na biosyntézu hemu a erytropoézu. Působí i na nervo-

vý systém (encefalopatie, snížení rychlosti vedení vzruchů smyslových a motorických nervů) a zvyšuje krevní tlak.

Rtuť

Není klasifikovaná jako karcinogen.

Při chronické otravě rtuť je kritickým orgánem mozek. Zpočátku se projevuje slabostí, únavou, bolestmi hlavy, závratěmi, nechutenstvím, poklesem hmotnosti a poruchami trávení. Později se vyvíjí charakteristické příznaky – ginvitis, svalový třes a změny chování.

Zinek

Není klasifikován IARC a US EPA jako karcinogen pro člověka. Zinek je prvek esenciální. Ve vyšších dávkách působí nekroticky na buňky.

Výchozí hodnoty pro rizikovou analýzu

V tabulce 1 jsou uvedeny 95-té percentily zjištěných koncentrací kovů v půdě (mg.kg⁻¹), pro které je zpracována následovně riziková analýza, přičemž je uvažováno s 30 % obsahem šestimocného a 70 % obsahem třímocného chromu.

Tab. 1

Parametr	Střed města	Průmyslová zóna
Arsén	3.9E+01	1.4E+01
Berylium	1.0E+00	1.0E+00
Kadmium	5.0E+00	2.2E+01
ChromIII	7.0E+00	6.0E+00
ChromVI	3.0E+00	2.0E+00
Kobalt	4.0E+00	5.0E+00
Měď	4.0E+00	3.7E+01
Olovo	1.7E+02	2.5E+02
Rtuť	1.0E+00	2.0E+00
Nikl	1.3E+01	1.2E+01
Zinek	4.8E+02	9.2E+02

Pro hodnocení rizika byly zjištěny v databázi EPA Region III RBC Table 4/12/1999 (<http://www.epa.gov/reg3hwmd/risk/riskmenu.htm>) následující hodnoty RfD a CSF a limitní hodnoty obsahu rizikových prvků v ostatních zemědělských půdách dle vyhlášky č.13/1994 Sb. (viz tab. 2).

Tab. 2

Parametr	CASRN	EPA klasif.	RfDo mg/kg/d	CSFo 1/mg/ kg/d	RfDi mg/kg/d	CSFi 1/mg/ kg/d	vyhl. 13/94 mg/ kg
Arsén	7440382	A	3,00E-04	1,50E+00		1,51E+01	4,5
Berylium	7440417	B1	2,00E-03		5,70E-06	8,40E+00	2
Chrom ^{III}	16065831	D	1,50E+00				40
Chrom ^{VI}	18540299	A	3,00E-03		3,00E-05	4,10E+01	
Kadmium	7440439	B1	1,00E-03			6,30E+00	1
Kobalt	7440484	NA	6,00E-02				25
Měď	7440508	D	4,00E-02				50
Nikl	7440020	A	2,00E-02				25
Olovo	7439-92-1	B2					70
Rtuť	7439976	D			8,60E-05		0,8
Zinek	7440666	D	3,00E-01				100

Hodnocení dle limitů vyhlášky č. 13/1994 Sb.

Srovnání koncentrací kovů v půdě s limity vyhlášky – ($C_{95 \text{ percentil}}/C_{\text{vyhl.13/94 Sb. [-]}}$) (viz tab. 3).

Srovnání koncentrací kovů v půdě s limity vyhlášky - ($C_{95 \text{ percentil}}/C_{\text{vyhl.13/94 Sb. [-]}}$)

Tab. 3

Parametr	Střed města	Průmyslová zóna
Arsen	2,5	1,3
Berylium	0,5	0,4
Chrom	0,2	0,1
Kadmium	1,9	8,2
Kobalt	0,1	0,1
Měď	0,7	0,5
Nikl	0,3	0,3
Olovo	1,0	1,1
Rtuť	0,5	1,1
Zinek	1,9	4,2

Výše uvedenou vyhláškou Ministerstva životního prostředí, se upravují některé podrobnosti ochrany zemědělského půdního fondu a jsou v ní v příloze 1 uvedeny limitní hodnoty obsahu rizikových prvků v ostatních zemědělských půdách.

U arsenu se koncentrace ve vzorcích půdy pohybují kolem limitní hodnoty 4,5 mg/kg půdy. 95-té percentily tento limit překračují s tím, že v lokalitě „Střed měst“ je hodnota 95-tého percentilu přibližně dvojnásobná ve srovnání s „Průmyslovou zónou“.

U kadmia jsou průměrné koncentrace v půdě ve „Středu města“ na hranici limitní hodnoty 1 mg/kg půdy, 95-tý percentil překračuje limitní hodnotu přibližně 2x. Obsah kadmia ve vzorcích půdy v průmyslové zóně je téměř ve všech vzorcích vysoko nad limitní hodnotou 1 mg/kg půdy, 95-tý percentil překračuje tuto limitní hodnotu více než 8 x. Provedené rozborů potvrzují výraznou kontaminaci půdy kadmium v důsledku dlouhodobé výroby akumulátorových hmot této lokalitě.

U berylia, chromu, kobaltu, mědi a niklu jsou koncentrace ve vzorcích půdy vesměs hluboko pod hranicí limitní hodnoty dle vyhlášky č.13/94 Sb. a je zde malá pravděpodobnost překročení limitní hodnoty. Hodnoty ve „Středu města“ v „Průmyslové zóně“ se od sebe výrazně neliší.

U olova jsou koncentrace ve vzorcích půdy vesměs pod hranicí limitní hodnoty 70 mg/kg půdy s tím, že 95-té percentily tento limit v mírně překračují.

U rtuti jsou koncentrace ve vzorcích půdy vesměs pod hranicí limitní hodnoty 0,8 mg/kg půdy s tím, že 95-tý percentil v „Průmyslové zóně“ tento limit mírně překračuje a je přibližně dvojnásobný ve srovnání se „Středem města“.

U zinku jsou koncentrace ve vzorcích půdy vesměs nad hranicí limitní hodnoty 100 mg/kg půdy s tím, že 95-tý percentil v „Průmyslové zóně“ tento limit 4 x překračuje a je přibližně dvojnásobný ve srovnání se „Středem města“.

Srovnáme-li naměřené hodnoty koncentrace kovů ve vzorcích půdy s limitními koncentracemi dle vyhlášky č.13/1994 Sb., pak jsou tyto koncentrace překračovány u arsenu, kadmia, olova, rtuti a zinku. Nejvýrazněji pak u kadmia v lokalitě „Průmyslová zóna“ (znečištění oblasti z výroby kademnatých akumulátorových hmot). Půda v obou lokalitách není vhodná pro zemědělskou výrobu.

Nekarcinogenní denní příjem kovů z půdy CDI dospělí Tab. 4

Lokalita	Střed města		
Parametr	požitím	kožní	inhalační
Rozměr	mg/kg/d	mg/kg/d	mg/kg/d
Arsén	5,30E-05	2,80E-06	2,80E-08
Berylium	1,40E-06	7,30E-08	7,30E-10
Chrom ^{III}	9,60E-06	5,10E-07	5,10E-09
Chrom ^{VI}	4,10E-06	2,20E-07	2,20E-09
Kadmium	6,80E-06	3,60E-06	3,60E-09
Kobalt	5,50E-06	2,90E-07	2,90E-09
Měď	5,50E-06	2,90E-07	2,90E-09
Nikl	1,80E-05	9,40E-07	9,50E-09
Olovo	2,40E-04	1,20E-05	1,30E-07
Rtuť	1,40E-06	7,30E-08	2,90E-05
Zinek	6,60E-04	3,50E-05	3,50E-07
Lokalita	Průmyslová zóna		
Parametr	požitím	kožní	inhalační
Rozměr	mg/kg/d	mg/kg/d	mg/kg/d
Arsén	1,90E-05	1,00E-06	1,00E-08
Berylium	1,40E-06	7,30E-08	7,30E-10
Chrom ^{III}	8,20E-06	4,40E-07	4,40E-09
Chrom ^{VI}	2,70E-06	1,50E-07	1,50E-09
Kadmium	3,00E-05	1,60E-05	1,60E-08
Kobalt	6,80E-06	3,60E-07	3,60E-09
Měď	5,10E-05	2,70E-06	2,70E-08
Nikl	1,60E-05	8,70E-07	8,70E-09
Olovo	3,50E-04	1,80E-05	1,80E-07
Rtuť	2,70E-06	1,50E-07	5,90E-05
Zinek	1,30E-03	6,70E-05	6,70E-07

Nekarcinogenní index škodlivosti HI - dospělí

Tab. 5

Lokalita	Střed města			
Parametr	požitím	kožní	inhalační	celkem
Rozměr	-	-	-	
Arsén	1,8E-01	2,3E-02		2,0E-01
Berylium	6,8E-04	3,6E-03	3,6E-05	4,3E-03
Chrom ^{III}	6,4E-06	6,8E-05	2,2E-05	9,6E-05
Chrom ^{VI}	1,4E-03	3,6E-03		5,0E-03
Kadmium	6,8E-03	3,6E-01		3,7E-01
Kobalt				0,0E+00
Měď				0,0E+00
Nikl	8,9E-04	1,7E-04		1,1E-03
Olovo				0,0E+00
Rtuť	4,6E-03	3,5E-03	9,8E-02	1,1E-01
Zinek	2,2E-03	5,9E-04		2,8E-03
Lokalita	Průmyslová zóna			
Parametr	požitím	kožní	inhalační	celkem
Rozměr	-	-	-	
Arsén	6,4E-02	8,3E-03		7,2E-02
Berylium	6,8E-04	3,6E-03	3,6E-05	4,3E-03
Chrom ^{III}	5,5E-06	5,8E-05	1,5E-05	7,9E-05
Chrom ^{VI}	9,1E-04	2,4E-03		3,3E-03
Kadmium	3,0E-02	1,6E+00		1,6E+00
Kobalt				0,0E+00
Měď				0,0E+00
Nikl	8,2E-04	1,6E-04		9,8E-04
Olovo				0,0E+00
Rtuť	9,1E-03	6,9E-03	2,0E-01	2,1E-01
Zinek	4,2E-03	1,1E-03		5,3E-03

Nekarcinogenní denní příjem kovů z půdy požitím a index škodlivosti HI děti

Parametr	Střed města	Průmyslová zóna	Střed města	Průmyslová zóna
Parametr	CDI _n	CDI _n	HI	HI
Rozměr	mg/kg/d	mg/kg/d	-	-
Arsen	5,00E-04	1,80E-04	1,70E+00	6,00E-01
Berylium	1,30E-05	1,30E-05	6,40E-03	6,40E-03
ChromIII	8,90E-05	7,70E-05	6,00E-05	5,10E-05
ChromVI	3,80E-05	2,60E-05	1,30E-02	8,50E-03
Kadmium	6,40E-05	2,80E-04	6,40E-02	2,80E-01
Kobalt	5,10E-05	6,40E-05		
Měď	5,10E-05	4,70E-04		
Nikl	1,70E-04	1,50E-04	8,30E-03	7,70E-03
Olovo	2,20E-03	3,20E-03		
Rtuť	1,30E-05	2,60E-05	4,30E-02	8,50E-02
Zinek	6,20E-03	1,20E-02	2,10E-02	3,90E-02

U většiny kovů (arsen, berylium, chrom, kobalt, měď, olovo, nikl a zinek) je rozhodující příjem neúmyslným požitím (95,0% Σ CDI), dále pak kožním kontaktem (5,0% Σ CDI) a zcela zanedbatelný je inhalační příjem (0,05% Σ CDI).

U kadmia je rozhodující příjem neúmyslným požitím (65,3% Σ CDI), dále pak kožním kontaktem (34,7% Σ CDI) a zcela zanedbatelný je inhalační příjem (0,03% Σ CDI).

U rtuti je rozhodující inhalační příjem (95,3% Σ CDI), dále pak příjem požitím (4,5% Σ CDI) a velmi malý příjem kožním kontaktem (0,2% Σ CDI).

Pouze u arsenu v lokalitě „Střed města“ je překročena přípustná hodnota indexu škodlivosti (HI = 1,7) pro neúmyslné požití půdy dětmi a u kadmia v lokalitě „Průmyslová zóna“ pro kožní příjem u dospělých je překročena přípustná hodnota indexu škodlivosti (HI = 1,6). Z toxikologického hlediska je u dospělých ještě významný příjem kadmia kožním kontaktem (HI = 0,4) a příjem arsenu požitím (HI = 0,2) v lokalitě „Střed města“ a u dětí pro neúmyslné požití půdy je ještě významný příjem arsenu (HI = 0,6) a kadmia (HI = 0,3) v lokalitě „Průmyslová zóna“.

Inhalační příjem kovů prachem a par z půdy je nevýznamný ve srovnání s příjmem půdy požitím a kožním kontaktem s výjimkou rtuti.

Karcinogenní denní příjem kovů půdy CDI_c - dospělí Tab. 7

Lokalita	Střed města		
Parametr	požitím	kožní	inhalační
Rozměr	mg/kg/d	mg/kg/d	mg/kg/d
Arsén	6,10E-05	1,20E-06	1,20E-08
Berylium	1,60E-06	3,10E-08	3,10E-10
Kadmium	7,80E-06	1,60E-06	1,60E-09
Chrom ^{VI}	4,70E-06	9,30E-08	9,40E-10
Lokalita	Průmyslová zóna		
Parametr	požitím	kožní	inhalační
Rozměr	mg/kg/d	mg/kg/d	mg/kg/d
Arsén	2,20E-05	4,40E-07	4,40E-09
Berylium	1,60E-06	3,10E-08	3,10E-10
Kadmium	3,40E-05	6,80E-06	6,90E-09
Chrom ^{VI}	3,10E-06	6,20E-08	6,20E-10

Celoživotní individuální riziko rakoviny ILCR - dospělí Tab. 8

Lokalita	Střed města		
Parametr	požitím	kožní	inhalační
Rozměr	-	-	-
Arsén	9,20E-05	4,40E-06	5,20E-08
Berylium	6,70E-06	1,30E-05	7,50E-10
Chrom ^{VI}			1,10E-08
Kadmium			2,80E-09
Lokalita	Průmyslová zóna		
Parametr	požitím	kožní	inhalační
Rozměr	-	-	-
Arsén	3,30E-05	1,60E-06	1,90E-08
Berylium	6,70E-06	1,30E-05	7,50E-10
Chrom ^{VI}			7,50E-09
Kadmium			1,20E-08

Karcinogenní denní příjem kovů půdy CDI_c a celoživotní individuální riziko rakoviny ILCR pro neúmyslné požití půdy - děti Tab. 9

Lokalita	Střed města	Průmyslová zóna	Střed města	Průmyslová zóna
Parametr	CDI _c	CDI _c	ILCR	ILCR
Rozměr	mg/kg/d	mg/kg/d	-	-
Arsen	6,1E-05	2,2E-05	9,2E-05	3,3E-05
Berylium	1,6E-06	1,6E-06	6,7E-06	6,7E-06

U arsenu, berylium a chromu^{VI} je rozhodující příjem neúmyslným požitím (98,1% Σ CDI), dále pak kožním kontaktem (1,9% Σ CDI) a zcela zanedbatelný je inhalační příjem (0,02% Σ CDI). U kadmia je rozhodující příjem neúmyslným požitím (83% Σ CDI), dále pak kožním kontaktem (17% Σ CDI) a zcela zanedbatelný je inhalační příjem (0,02% Σ CDI). Ostatní kovy nemají karcinogenní účinek, nebo nejsou údaje o kvantifikaci rizika.

Míra karcinogenního rizika se pohybuje podle provedeného odhadu v rozmezí řádu 1,0E-05 až 1,0E-7 s tím, že u arsenu a berylia je hranice 1,0E-06 překročena na všech hodnocených místech. Karcinogenní riziko inhalace kovů v prachu z půdy je zcela zanedbatelné (1,0E-08 až 1,0E-10).

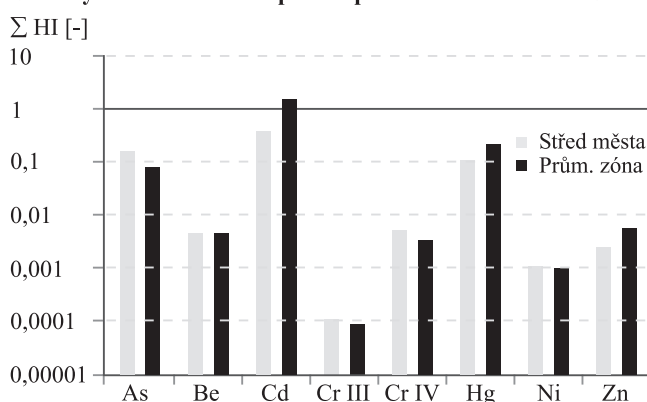
Celkové hodnocení

Srovnáme-li naměřené hodnoty koncentrace kovů ve vzorcích půdy s limitními koncentracemi dle vyhlášky č.13/1994 Sb., pak jsou tyto koncentrace překračovány u arsenu, kadmia, olova, rtuti a zinku. Nejvýrazněji pak u kadmia v lokalitě „Průmyslová zóna“ (znečištění oblasti z výroby kademnatých akumulátorových hmot). Půda v obou lokalitách není vhodná pro zemědělskou výrobu.

Odhad expozice byl proveden pro expoziční scénáře tj. pro dospělého člověka a pro neúmyslné požití půdy a dále pro dospělého člověka pro kožní kontakt s půdou a inhalační expozici prachu z půdy. Expoziční scénář dospělého byly převzaty z programu RAIS US EPA. V rámci ČR neexistují validní expoziční faktory pro stanovení obdobného scénáře.

Míra nekarcinogenního rizika se vesměs pohybuje několik řádů pod hodnotou 1,0 s výjimkou arsenu v lokalitě „Střed města“ (HI = 1,7) pro neúmyslné požití půdy dětmi a kadmia v lokalitě „Průmyslová zóna“ pro dermální kontakt s půdou u dospělých (HI = 1,6). Nekarcinogenní riziko inhalace prašných částic a par z kovů v půdách je zcela zanedbatelné.

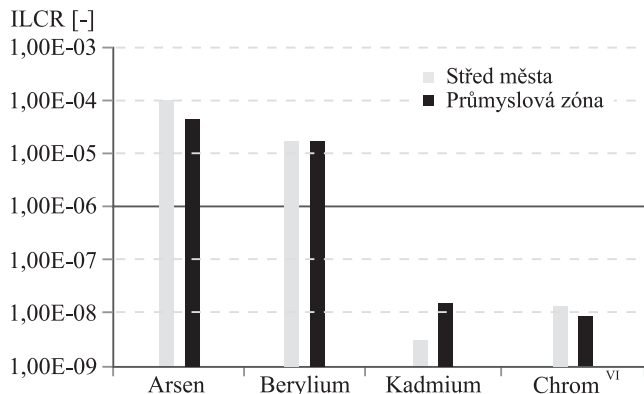
Celkový index škodlivosti pro dospělé Graf 1



Míra karcinogenního rizika se pohybuje podle provedeného odhadu v rozmezí řádu 1,0E-05 až 1,0E-7 s tím, že u arsenu a berylia je hranice 1,0E-06 překročena na všech hodnocených místech. Karcinogenní riziko inhalace kovů v prachu z půdy je zcela zanedbatelné (1,0E-08 až 1,0E-10).

Únosná míra celoživotního individuálního rizika rakoviny $1E-6$ je pro arsen a berylium u dospělých překročena v obou lokalitách pro neúmyslné požití půdy a kožní kontakt s půdou a u dětí pro neúmyslné požití půdy. Protože nejsou údaje pro šestimocný chrom a kadmium o kvantifikaci rizika požitím a kožním kontaktem, je karcinogenní riziko inhalačním příjmem těchto kovů zanedbatelné.

Celoživotní individuální riziko rakoviny - dospělí Graf 2



Nejistoty odhadu rizik

Proces hodnocení rizika poškození zdraví faktory prostředí je dostatečně propracován a dokumentován. Zahrnuje čtyři kroky: identifikaci škodlivého faktoru, stanovení účinku v závislosti na dávce, odhad expozice a charakteristiku rizika. Bohužel stále ještě existují mezery ve vědeckém poznání, které se negativně promítají do jednoho nebo i více kroků hodnocení rizika. Tento nedostatek poznatků je zdrojem nejistot. Provedená riziková analýza není zcela kompletní, protože nejsou k dispozici údaje o směrnicích rakovinného rizika pro orální příjem kadmia a šestimocného chromu, dále pak žádné údaje o CSF pro olovo.

Diskutabilní je konstrukce expozičního scénáře. Dle našeho odborného názoru oba konstruované scénáře nadhodnocují expozici. Dospělý člověk i dítě se pohybuje 350 dnů venku při aktivitách, kdy neúmyslně může konzumovat zbytky půdy. Dle našeho názoru je třeba provést odborný odhad skutečného expozičního scénáře s ohledem na naše klimatické podmínky. Je zcela evidentní, že v důsledku souvislé sněhové přikrývky nemůže dojít ke kontaktu s půdou. Rovněž při trvalých deštích a chladnu je pohyb dospělých i dětí venku velmi omezen. V našich klimatických podmínkách je půda vesměs krytá po většinu roku vegetací, která omezuje přímý styk s půdou. Expoziční scénář odpovídá spíše expozici zahrádkářů než expozici průměrného obyvatele ve městě v našich podmínkách. Na množství neúmyslně požitých částic se podílejí u dospělých a zejména dětí míčové hry (nejhůře je hodnoceno např. rugby, fotbal). V našich podmínkách se jen velmi malá část dospělé populace věnuje venku provozovaným sportům a hrám a z toho ještě menší část žen.

U kožního kontaktu s půdou je v odhadu rizika uvažováno s dosažitelným povrchem těla $0,53 \text{ m}^2$, což je přibližně čtvrtina celkového povrchu těla dospělého muže.

Vyhodnocení bylo provedeno nejnepříznivější variantou (95-tý percentil naměřených koncentrací kovů v půdě).

Jako další kroky v upřesnění odhadu rizik lze navrhnout následující:

- zpracovat odhad rizika pro kožní příjem a příjem inhalací pro dětskou populaci
- zpracovat odhady rizik pro dospělé i děti pro reálné expoziční scénáře (buď na základě kvalifikovaného odhadu, nebo na základě vlastního šetření). Potřebné hodnoty je

možné vyhledat v „Exposure Factors Handbook“ US EPA 1997, čímž dostaneme spodní hranici odhadu rizika.

- porovnat oba odhady rizik (maximální a minimální) a vyhodnotit reálné riziko.
- navrhnout opatření ke snížení rizik (např. dostatečný počet nekontaminovaných pískovišť, dětských a sportovních hřišť, zahrádkářkou činnost omezit na okrasné zahradnictví)

26.3 PŘÍBRAM

Úvod

Od šedesátých let se vědělo, že oblast v okolí příbramských kovohutí je značně kontaminovaná olovem. Začátkem sedmdesátých let zde došlo k opakovaným otrávám dobytka olovem. V reakci na tyto události byly instalovány měřící sítě kontrolující kvalitu ovzduší a bylo zde provedeno několik epidemiologických a ekologických studií zaměřených na popis úrovně expozice dětské populace olovu a popis kontaminace jednotlivých složek životního prostředí, včetně potravinového řetězce.

Začátkem devadesátých let se objevily nové poznatky o účincích olova na dětský organismus, které velmi konzistentním způsobem ukázaly, že olovo je pro dětský organismus toxické při překvapivě nízkých hodnotách, v té době celkem běžných např. ve velkoměstském prostředí průmyslově rozvinutých zemí a specificky pro USA také v interiérech obytných domů. Nové informace se staly impulsem pro přehodnocení expoziční situace v okolí kovohutí a došlo se k závěru, že děti žijící v blízkosti kovohutí jsou ve vysokém riziku chronické intoxikace olovem přítomným v jejich životním prostředí.

Ve spolupráci se SZO/ Evropským centrem pro životní prostředí a zdraví v Bilthovenu vznikl program, který si klád následující cíle:

- Definovat rozsah a geografické hranice oblasti, kde úroveň kontaminace představuje pro lidský organismus zdravotní riziko.
- Zhodnotit úroveň expozice olovu u dětí žijících v takto vymezené oblasti.
- Zhodnotit úroveň expozice olovu u dětí žijících v jiných částech ČR.
- Odhadnout příspěvek jednotlivých zdrojů kontaminace a expozičních cest k této expozici.

Materiál, metody, studovaná populace

Odběry vzorků krve

Odběry krve byly organizovány paralelně se sérologickými přehledy, prováděnými v říjnu a listopadu 1992. Odběry vzorků krve se řídily výběrovými kritérii pro tyto rutinní sérologické přehledy. Výběrová strategie vyžadovala odběr krve u reprezentativního vzorku příbramské populace s proporcionálním zastoupením jednotlivých částí okresu. Výběr participantů byl proveden personálem zodpovědným za serologické přehledy, který nebyl obeznámen ani se specifickými hypotézami, které měly být testovány, ani neměl žádné informace o rozsahu a charakteru kontaminace půdy, protože tyto informace byly k dispozici až poté, co byly odebrány vzorky krve. V době provádění sérologických přehledů žilo na území okresu Příbram asi 108 000 obyvatel. Vzorek krve byl získán přibližně od 1,7% ($n = 374$) dětí ve věku 1 – 14 let ($n = 21\ 882$). Rodiče 36 dětí, kterým byla odebrána krev, odmítli poskytnout informace nutné pro další analýzy a proto byla tato skupinka dětí ze studie vyloučena.

Celkem byl pro studii k dispozici vzorek 1,5% (n = 338) dětí ve věku 1 – 14 let.

Pro studii a pro biologický monitoring olova byly za vhodné považovány děti, které netrpěly žádnou chronickou nemocí spojenou s deprivovanou reakcí na očkování (chronická infekční onemocnění, dědičná onemocnění s imunologickou komponentou jako např. dysglobulinémie) nebo akutním horečnatým onemocněním. Jiná kritéria vhodnosti pro účast ve studii aplikována nebyla.

V souladu s výběrovými kritérii sérologických přehledů reprezentoval tento vzorek děti ve věku od 1 – 14 let (medián = 7let), žijící v r. 1992 v okrese Příbram. Zastoupení obou pohlaví bylo přibližně stejné (dívky 50,9%, chlapci 49,1%). 58% participantů žilo v městském prostředí, 42% participantů bylo z venkovských oblastí. 16,6% participantů bylo z rodin s jedním dítětem, 60,6% participantů bylo z rodin se dvěma dětmi, 17,6% z rodin s třemi dětmi, 3,8% z rodin se čtyřmi dětmi a 0,9% z rodin s pěti dětmi. Průměrný měsíční příjem na hlavu méně než 1 000 Kč udávalo 3,6% rodin. V 58,2% rodin byl příjem na hlavu mezi 1 001 – 2 000 Kč a v 30,6% rodin byl příjem mezi 2 001 – 3 000 Kč. Příjem vyšší než 3000 Kč na hlavu udalo 7,6% rodin. V rodinách bylo 16% matek s ukončeným základním vzděláním, 28,1% matek s odborným, 41,1% se středoškolským a 8,8% vysokoškolským vzděláním.

Sběr zubů

V průběhu let 1993 – 1994 byly sbírány mléčné zuby dětí žijících v okrese Příbram. Podstatná část jich byla získána díky spolupráci se školními zubními lékaři. Existovala však dohoda i s dalšími vybranými ordinacemi tak, aby bylo pokryto celé území okresu. V některých případech byli požádáni rodiče, aby dali k dispozici i zuby svých potomků, které uchovávali doma. Byl to jediný způsob, jak v relativně krátkém období získat alespoň nějaké zuby od relativně malé populace dětí žijící v blízkosti kovohutě. V důsledku časové tísně a těžkostí spojených se získáváním mléčných zubů nebyla aplikována žádná specifická výběrová kritéria ani kritéria vhodnosti. Celkem bylo získáno 162 mléčných zubů, které reprezentovaly 1,15% dětí ve věku 6 – 14 let (n = 14 067). Každé dítě přispělo pouze jedním zubem.

Hodnocení expozice

Plumbémie a koncentrace olova v zubech

Byly stanoveny metodou atomové absorpční spektrofotometrie.

Rizikové faktory a rušivé faktory

Dotazník při odběru krve

Ihned po odběru krve byl rodičům předložen dotazník, při jehož vyplňování pomáhal zaškolený personál. Použitý dotazník byl zaměřen na informace o potenciálních rizikových faktorech expozice, rodinném zázemí a dalších faktorech. Obdobný dotazník byl používán již v předcházejících studiích. Otázky se zaměřovaly na místo trvalého bydliště (dobu pobytu, typ obytné budovy, charakter bydlení), socio-ekonomickou úroveň a strukturu rodiny (počet dětí, počet členů rodiny, průměrný příjem na člena rodiny, vzdělání rodičů, zaměstnání členů rodiny), kuřáctví v rodině, stravovací návyky (včetně otázek na konzumaci doma vyrobených potravin – ovoce, zelenina, domácí zvířata, vejce), zdroje pitné vody (místní studny nebo vodovod), rekreační aktivity (počet dní pravidelně trávených mimo trvalé bydliště) a rizikové chování dětí (vkládání předmětů a prstů do úst, okusování nehtů, jídání hlíny).

Dotazník při sběru mléčných zubů

Ke sběru informací o věku dítěte v okamžiku extrakce nebo ztráty zubu, důvodu extrakce, extrakci živého či mrtvého zubu, druhu zubu a délce trvalého pobytu na současnou adresu byl použit jednoduchý dotazník. Protože ani rodiče, ani zubní lékaři dotazník nevyplňovali kompletně, byly pro analýzu použity pouze informace o věku, pohlaví a místě trvalého bydliště. Žádné další informace o potenciálních interferujících faktorech nebyly k dispozici.

Kontaminace půdy

V průběhu této studie se došlo k závěru, že kontaminace půdy je také významným zdrojem expozice. S cílem rozšířit znalosti o úrovni kontaminace půdy byly využity dva hlavní zdroje informací.

Zprvce to byla studie provedená Okresní hygienickou stanicí Příbram (podpořená grantem Ministerstva životního prostředí č. GA/62/93), která se soustředila na detailní zmapování kontaminace půdy v okolí kovohutí. Z výsledků vyplynulo, že zde existují značné nepravidelnosti, a že lokální maxima kontaminace nemají vztah k provozu kovohutí, ale jsou pozůstatky těžby a zpracování neželezných kovů ještě ze středověku. Distribuci olova v půdě ukazuje obr. č. 1. Vzdálenější oblasti okresu Příbram, kde se analýzy půdy neprováděly, se považovaly za oblast, kde je koncentrace olova v povrchové půdě < 100 mg/kg.

Závěry o stupni kontaminace půdy v okolí kovohutí byly podpořeny nezávislým průzkumem provedeným Imperial College of Science, Technology and Medicine v Londýně.

Kontaminace ovzduší

Koncentrace olova ve vnějším ovzduší byly systematicky monitorovány posledních 20 let. V r. 1991 se měření provádělo po většinu roku v 8 bodech rozmístěných ve vzdálenosti do 6 km od kovohutě. Ve vzdálenosti 2,5 – 3,3 km od kovohutě kolísaly průměrné 24-hodinové koncentrace v rozsahu od 0,2 do 0,3 $\mu\text{g Pb/m}^3$. Průměrná 24-hodinová koncentrace 1,5 $\mu\text{g/m}^3$ byla zaznamenána v přilehlé vesnici (měřící bod ve vzdálenosti 0,5 km od komína). V r. 1992 průměrné 24 hodinové koncentrace ve vzdálenosti od 2,5–3,3 km kolísaly v rozpětí od 0,14 do 0,72 $\mu\text{g Pb/m}^3$. Měření provedená ve větší blízkosti kovohutě nebyla v tomto roce k dispozici.

Protože v okrese Příbram se na jiných místech koncentrace olova v ovzduší systematicky neměřila, byla jako náhradní ukazatel znečištění ovzduší použita vzdálenost od kovohutě.

Statistická analýza

Aby bylo dosaženo normalizace doprava skloněného rozložení, byly naměřené koncentrace olova v krvi a v zubním dentinu logaritmicke transformovány.

Pro všechny proměnné byly vypočteny univariální statistiky. K hodnocení vztahů mezi plumbémií, resp. koncentrací olova v zubním dentinu a ostatními kovariátami byla použita Kruskal-Wallisova analýza variance (ANOVA) a bivariální regrese. Také byla testována korelace mezi jednotlivými proměnnými.

V multivariálních regresních modelech byly jako závislé proměnné použity log-transformované hodnoty plumbémie a koncentrace olova v zubním dentinu. Jako nezávislé proměnné byly použity kovariáty představující jednotlivé rizikové faktory nebo potenciální rušivé faktory. K výběru signifikantních prediktorů byla použita kroková regrese se vzestupným i sestupným výběrem regresorů. Alfa hodnota pro zařazení i vyloučení regresoru z modelu byla nastavena na 0,05.

Protože všechny statistické výsledky dávaly konzistentní obraz, jsou v dalším textu použity výsledky analýzy variance a multivariátních modelů. Všechny testované hypotézy byly oboustranné. K analýzám byl použit statistický program EPI-INFO 5,01b a SPSS PC+.

Výsledky

Plumbémie

S cílem testovat hypotézu, že kontaminace půdy v důsledku různých průmyslových aktivit spolu s atmosférickým přenosem olova z kovohutě jsou hlavními zdroji expozice, byl simultánně studován vztah mezi vzdáleností od kovohutě spolu se stupněm kontaminace půdy a hladinou plumbémie. Jasná závislost průměrné plumbémie na vzdálenosti od kovohutě a zřetelný vztah mezi úrovní kontaminace půdy a plumbémií ve větší vzdálenosti od kovohutě jsou významnými zjištěními. Pravděpodobně v důsledku malých počtů vzorků reprezentujících jednotlivé expoziční kategorie nedosáhly zjištěné rozdíly statistické významnosti. Tabulka č. 1 ukazuje výsledky sedmi různých analýz variance (ANOVA). V řádkách se uvádí hodnoty plumbémie podle stupně kontaminace půdy v daných vzdálenostech od kovohutě. Hladiny plumbémie podle daných vzdáleností a s přihlédnutím k stupni kontaminace půdy jsou uvedeny ve sloupcích tabulky. Z tabulky vyplývá, že průměrná plumbémie v epicentru znečištění dosáhla hodnoty 15,42 µg Pb/100ml (n = 6, 95%CI = 7,17; 33,17). V oblastech, které nejsou zatíženy z tohoto bodového zdroje olova, byla pozorována průměrná plumbémie 4,66 µg Pb/100 ml (n = 165, 95%CI = 4,30; 5,04). V důsledku distribuce obyvatelstva a kontaminace prostředí olovem čtyři políčka tabulky č. 1 reprezentují kombinace expozičních úrovní, které se nevyskytují.

Pro statistické modelování popisující korelaci mezi plumbémií, potenciálními rizikovými faktory a možnými interferujícími faktory bylo použito 27 proměnných. Výsledný model je uveden v tabulce č. 2. Jako statisticky signifikantní prediktory plumbémie (p<0,05) se uplatnily následující faktory: koncentrace olova v půdě, vzdálenost trvalého bydliště od kovohutě, domácí produkce zeleniny a ovoce, používání pitné vody z místních studní, úroveň vzdělání matky, kouření v rodině a počet dětí v rodině. Výsledná plumbémie byla nepřímo úměrná věku dítěte.

Koncentrace olova v zubech

Tabulka č. 3 ukazuje vztah koncentrace olova v zubech první dentice ke vzdálenosti od kovohutě a stupni kontaminace půdy. Podobně jako v tabulce č. 1, 4 políčka tabulky zůstávají neobsazena, neboť taková kombinace kontaminace, vzdálenosti a lidských sídel se nevyskytuje. Páté políčko (vzdálenost > 5 km, koncentrace olova v půdě 400- 999 mg/kg)

Multivariátní regresní analýza rizikových faktorů asociovaných s hladinou plumbémie

Tab. 2

Závislá proměnná	Parciální regresní koeficient	95% interval spolehlivosti		p-hodnota
		dolní mez	horní mez	
Pb v půdě >= 5 000 mg/kg	0,3359	0,1178	0,5541	< 0,05
Vzdálenost od hutě < 3 km	0,2578	0,1466	0,369	< 0,05
Pb v půdě 100 - 399 mg/kg	0,1186	0,0571	0,1802	< 0,05
Pb v půdě 400 - 999 mg/kg	0,1062	0,042	0,1704	< 0,05
Domácí zelenina nebo ovoce	0,0808	0,0287	0,1329	< 0,05
Vzdělání matky	0,0804	0,0326	0,1283	< 0,05
Pitná voda z místní studny	0,0795	0,0171	0,1419	< 0,05
Kouření rodin. příslušníků	0,0622	0,0123	0,1121	< 0,05
Počet dětí v rodině	0,0375	0,007	0,0678	< 0,05
Věk dítěte	-0,0097	-0,0164	-0,0029	< 0,05
Y-průsečík	0,4853			
R	0,31			
RxR	0,56			

je prázdné, protože z této oblasti se nepodařilo získat žádné zuby. Další tři políčka jsou zastoupena jedním nebo dvěma zuby. Přes toto omezení z dostupných dat vyplývá, že v oblasti do 3 km od kovohutě existuje statisticky signifikantní (p< 0,05) rozdíl v průměrných koncentracích olova v zubech v závislosti na stupni kontaminace půdy. Statisticky signifikantní je také rozdíl v průměrné koncentraci olova v zubech mezi nejvíce kontaminovanou oblastí (6,44 µg Pb/g; n = 13, 95%CI = 3,95; 10,50) a nezatíženou oblastí (kontaminace půdy < 100 mg/kg, vzdálenost > 5 km, 1,45 µg Pb/g, n = 36, 95%CI = 1,14; 1,83).

Přes zřejmá omezení těchto dat, byla snaha i v tomto případě vyvinout vhodný statistický model popisující vzájemné vztahy mezi koncentrací olova v zubech a rizikovými faktory za současné kontroly možných interferujících faktorů. Protože většina dotazníků byla neúplná, jako potenciální interferující faktory mohly být použity pouze věk a pohlaví dítěte. V modelu se jako signifikantní prediktory uplatnily lokalizace trvalého bydliště v oblasti těžce kontaminované olovem (> 5 000 mg/kg) a vzdálenost do 3 km od kovohutě (p<0,05).

Plumbémie podle stupně kontaminace půdy a vzdálenosti od kovohutě

Tab. 1

Vzdálenost od hutě (km)	Stupeň kontaminace půdy olovem							
	< 100 mg/kg				100 - 399 mg/kg			
	N	G. průměr (µg/dl)	95% interval spolehlivosti		N	G. průměr (µg/dl)	95% interval spolehlivosti	
			dolní mez	horní mez			dolní mez	horní mez
< 3	-	-	-	-	14	10,59	8,96	12,49
3 - 5	-	-	-	-	76	5,41	4,86	6,01
> 5	165	4,66	4,30	5,04	2	4,85	1,58	14,90
< 3	3	8,59	7,88	9,36	6	15,42	7,17	33,17
3 - 5	66	5,50	4,75	6,36	-	-	-	-
> 5	6	5,43	3,11	9,49	-	-	-	-

Vzdálenost od hutě (km)	Stupeň kontaminace půdy olovem							
	< 100 mg/kg				100 - 399 mg/kg			
	N	G. průměr (µg/dl)	95% interval spolehlivosti		N	G. průměr (µg/dl)	95% interval spolehlivosti	
			dolní mez	horní mez			dolní mez	horní mez
< 3	2	2,79	0,02	317,00	8	2,30	81,76	2,99
3 - 5	1	2,36	-	-	64	1,45	1,45	1,70
> 5	35	1,43	1,11	1,84	2	1,42	1,42	266,00
< 3	2	2,25	0,18	28,13	13	6,44	3,95	10,50
3 - 5	32	1,41	0,19	1,67	-	-	-	-
> 5	-	-	-	-	-	-	-	-

Hodnocení dopadu expozice olovu na dětskou populaci

Za účelem vyčíslení počtu dětí ohrožených chronickou otravou olovem v důsledku expozice olovu přítomným v životním prostředí na okrese Příbram byly vypočteny průměrné prevalence plumbémie $\geq 10 \mu\text{g}/100\text{ml}$ v oblasti do 3 km od kovohutě a ve vzdálenosti > 3 km od kovohutě podle stupně kontaminace půdy. Tyto prevalence pak byly aplikovány na počty dětí ve věku 1 – 14 let žijících v takto vymezených oblastech v době odběrů krve a byly vypočítány předpokládané počty dětí v riziku chronické intoxikace olovem. Atributivní frakce pro exponované děti žijící v oblasti ve vzdálenosti do 3 km od kovohutě indikuje, že u 94% dětí s plumbémií $\geq 10 \mu\text{g}/100\text{ml}$ je za zvýšenou expozici zodpovědná kontaminace životního prostředí ($AF_{<3\text{km}} = 93,62\%$).

Údaje o celkových počtech dětí ve věku 1 – 14 let byly získány z databází jednotlivých obcí okresu Příbram. Výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 4.

Kvantitativní vyhodnocení rizika chronické intoxikace olovem pro dětskou populaci okresu Příbram

Tab. 4

Vzdálenost od kovohutě	Prevalence plumbémie $\geq 10 \mu\text{g}/\text{dl}$	Relativní riziko	Velikost populace 0 - 14 let	Počet očekáv. případů v populaci
< 3 km	75,04%	15,69	458	344
> 3 km	4,78%	1,00		
400 - 999 mg/kg	16,93%	3,81	4713	798
100 - 399 mg/kg	5,73%	1,29	6079	349
< 100 mg/kg	4,44%	1,00	12195	542
Celkem				2033

Diskuse

Vzorky krve byly odebírány paralelně s pravidelnými sérologickými přehledy, které byly naplánovány a provedeny nezávisle na biologickém monitoringu dětí exponovaných olovu. Tato strategie přinesla pro studii jak výhody, tak určité problémy. Survey zaručovala náhodný výběr participantů s rovnoměrným zastoupením všech částí okresu. Z pohledu hodnocení validity studie je důležité, že výběr nemohl být ovlivněn znalostí expozičního statutu jednotlivých subjektů studie, a proto proběhl nezávisle na expozici.

Použití kritérií vhodnosti bylo nevyhnutelným kompromisem mezi potřebami biologického monitoringu olova a potřebami sérologických přehledů. Podstatné v této souvislosti je, že ze studie nebyly vyloučeny žádné klinické syndromy známé v souvislosti s chronickou otravou olovem. Ve skutečnosti všechny děti pozvané k odběrům krve splnily

výběrová kritéria a byly do studie zahrnuty. Žádné dítě nebylo odmítnuto z důvodu imunologických dysfunkcí. Výběr participantů studie tedy nebyl ovlivněn ani potenciálními důsledky expozice.

Jako dotazníky byly v této studii použity mírně upravené dotazníky používané v předcházejících studiích. Úpravy se týkaly především části týkající se kouření rodinných příslušníků, o kterou byly dotazníky rozšířeny. Z důvodu časové tísně nemohla být validita a reliabilita dotazníků plně ověřena. Přesto se neočekával žádný nežádoucí efekt dotazníků na interní validitu studie, neboť otázky byly jednoduché a při vyplňování dotazníků asistoval stále stejný zaškolený personál. Z toho důvodu se domníváme, že většina relevantních interferujících faktorů byla v části studie zabývajících se plumbémií dostatečně kontrolována.

Část studie zabývajících se koncentrací olova v zubech může trpět v důsledku interference řady faktorů, které nebylo možné kontrolovat. Zubní lékaři nebyli dostatečně motivováni, aby přesně charakterizovali sbírané zuby a nebyli k dispozici ani informace o dalších interferujících faktorech. Dohledávání zubů uchovaných doma rodiči dětí, žijících v blízkosti kovohutě mohlo do této části studie zavléct selekční bias.

Pro biologický monitoring expozice dětské populace okresu Příbram olovu byly použity dva biomarkery s naprosto odlišnými charakteristikami. Přestože zde není žádný překryv mezi dětmi participujícími v části zabývajících se plumbémií a části zabývajících se koncentrací olova v zubním dentinu, obě sady dat téměř identicky odrážejí úroveň expozice a její závažnost. Navíc data potvrzují pracovní hypotézu, že existují dva zdroje expozice. V důsledku těsné korelace mezi koncentrací olova v půdě a vzdáleností od kovohutě nebylo v bezprostřední blízkosti kovohutě (vzdálenost < 3 km) možné hodnotit relativní příspěvek emisí z hutě a staré zátěže z půdy. Ve větší vzdálenosti od kovohutě je však příspěvek kontaminace půdy k celkové expozici evidentní.

Porovnání průměrné expozice zjištěné v této studii s hodnotami publikovanými v předcházející práci ukazují na značný rozdíl. V období 1986 – 1990 byla v oblasti odpovídající přibližně naší zóně do 3 km od kovohutě udávána průměrná plumbémie $37,2 \mu\text{g Pb}/100 \text{ml}$, což je třikrát více než v této studii (průměrná plumbémie v porovnatelné populaci $11,35 \mu\text{g Pb}/100 \text{ml}$ (95%CI = 9,32; 13,82) v r. 1992). Je málo pravděpodobné, že se expoziční podmínky v období 1986 – 1992 tak radikálně měnily, aby se vysvětlil tento rozdíl. Při tak vysoké průměrné plumbémii by se navíc v této oblasti musely objevit aparentní příznaky chronické intoxikace olovem alespoň v některých případech. V osmdesátých letech však žádný takový případ pozorován nebyl. Jako vysvětlení se nabízí, kromě nedostatečné kontroly interferujících faktorů, především chybní systému kontroly kvality v analytické

části studie. Tento názor se opírá i o výsledky paralelních analýz provedených v Belgii. Podle těchto kontrolních analýz byla průměrná plumbémie v oblasti 12,1 µg Pb/100 ml, což je hodnota prakticky identická s naším nálezem.

Na téma rizikové faktory expozice dětské populace olovu existuje objemná literatura. Rizikové faktory identifikované v této studii jsou plně v souladu se současnými poznatky. Naprostá většina informací o této problematice však vznikla v oblastech se zcela odlišným kulturním, ekonomickým a politickým prostředím, než je ve střední Evropě. Proto považujeme za důležité především srovnání našich výsledků s výsledky epidemiologického výzkumu pocházejícími právě z tohoto geografického prostoru. Zejda popsal v Horním Slezsku, řadu rizikových faktorů, které se zcela překrývají s těmi, které uvádíme v této práci. K stejným závěrům o významu staré kontaminace půdy v okolí olovené hutě v Chorvatsku a dlouhodobém příspěvku kontaminace půdy k lidské expozici došel i poté, co byl problém představovaný emisemi pod kontrolou.

Překvapujícím se zdá vyšší expoziční příspěvek půdy s koncentrací olova 100-399 mg/kg než je expoziční příspěvek půdy s kontaminací 400 – 999 mg/kg (tabulka č. 2). Vysvětlením může být rozdíl v biologické dostupnosti olova pocházejícího z různých zdrojů. Oblast má poměrně složitou strukturu s lokálními maximy, kde se olovo vyskytuje v podobě různých chemických sloučenin. Navíc znečištění oblasti důsledkem složitého průmyslového rozvoje a kontaminace pochází z různých technologických operací prováděných s různou intenzitou v různých historických obdobích. Ve středověku to byla především těžba stříbra a zejména jeho rafinace. V 2. polovině 19. století se stala nejdůležitějším odvětvím těžba olovených rud a výroba a zpracování olova. Po 2. světové válce ke kontaminaci oblasti přispěla těžba dalších neželezných kovů a zejména uranu. Svoji úlohu může sehrávat, především v okresním městě Příbram, i kontaminace, která jde na vrub používání olovnatých benzínů. V takto komplikovaném terénu, kdy různé technologie přispívají ke kontaminaci prostředí různými chemickými formami olova, neposkytuje prosté určení obsahu olova v půdě žádné informace o biologické dostupnosti olova, která závisí na chemické formě, velikosti částic, stáří částic v jednotlivých složkách prostředí a řadě dalších faktorů. Proto je možné, že méně kontaminovaná oblast obsahuje olovo ve formě, která je biologicky dostupnější.

Pro výpočet předpokládaných počtů dětí v riziku chronické intoxikace olovem byla dána přednost průměrným hodnotám prevalence plumbémie ≥ 10 µg/100 ml před horním okrajem 95% intervalu spolehlivosti pro plumbémii proto, že v tomto specifickém případě nešlo o získání co nejkonzervativnějšího odhadu situace, ale o získání co nejrealističtějšího obrazu o expozici v posuzovaných částech okresu Příbram.

Závěr

V centru environmentální kontaminace, kde k celkové expozici přispěla s největší pravděpodobností, jak kontaminace ovzduší, tak kontaminace půdy, dosáhla průměrná plumbémie hodnoty 15,42 µg/100 ml a koncentrace olova v zubech 6,44 µg/g zubního dentinu. Ve vzdálenějších oblastech se jako zdroj expozice dětské populace olovu uplatňuje kontaminace půdy, která je důsledkem dalších průmyslových aktivit, které nesouvisí přímo s provozem kovohutě.

V oblasti vymezené vzdáleností do 3 km od kovohutí byla zjištěna plumbémie ≥ 10 µg/100 ml u asi 75% testovaných dětí. To znamená, že z celkem 458 dětí ve věku 1 – 14 let žijících v této zóně lze očekávat vyšší plumbémii a potenciální chronickou otravu olovem u 344 dětí. V přibližně 94% z tohoto počtu souvisí s expozicí v důsledku kontami-

nace půdy a ovzduší z místních specifických zdrojů. Vyšší prevalence zvýšené plumbémie asi 17% byla zjištěna i ve větší vzdálenosti od kovohutě na půdách s koncentrací olova 400 – 999 mg/kg. Vzhledem k počtu dětí žijících v této oblasti ($n = 4\ 713$) lze očekávat dalších 798 případů potenciální chronické otravy olovem. V celém okrese Příbram byl odhadnut počet potenciálních chronických otrav olovem na 2 033 případů, z toho 542 případů vzniklo mimo zájmovou oblast vymezenou kontaminací povrchových půd a jako hlavní zdroj expozice se předpokládá používání olovnatých benzínů.

Mezi další faktory asociované se zvýšením plumbémie patří produkce domácí zeleniny a ovoce, používání pitné vody z místních studní a kouření členů rodiny.

Výsledky této studie se staly základem pro nový intervenční program, který bral v úvahu specifické podmínky ve znečištěné oblasti. Intervenční program zahrnující dobrovolný screening plumbémie byl v oblasti zaveden v r. 1994.

26.3.1 SLOVNÍČEK POJMŮ

Absorbovaná dávka (Absorbed Dose)

Množství chemické látky pronikající během expozice do organismu. Je vypočtena z celkového příjmu a účinnosti absorpce. Obvykle se vyjadřuje jako hmotnost látky vstřebené (absorbované) jednotkou tělesné hmotnosti za jednotku času (např. mg/kg/den).

ADI = Acceptable Daily Intake = akceptovatelný denní přívod – je množství přiváděné látky (používá se pro úmyslně člověkem používané látky – to jsou aditiva, pesticidy, léčiva) vyjádřeného v množství (obvykle mg) na jednotku tělesné hmotnosti člověka, které může být člověk exponován denně, po dobu celého života, bez průkazného zvýšení zdravotního rizika.

ADI not specified = ADI není specifikováno – termín se používá pro aditiva a rezidua látek s velmi nízkou toxicitou. Na základě praktických údajů je JECFA toho názoru, že látka použitá v množství potřebném k dosažení požadovaného efektu v potravině nebo rezidua látky, nepředstavují nebezpečí pro zdraví. Proto není hodnota ADI specifikována numericky.

No ADI allocated = ADI není určeno – tento termín je použit JECFA v případě, že:

- existují pouze nedostatečná data o bezpečnosti,
- nejsou dostupné informace o použití v potravinách, či reziduích v potravinách,
- nebyly připraveny specifikace pro identifikaci a čistotu látky.

Temporary ADI = dočasné ADI – používá JECFA pro ty látky, u kterých má dost důkazů o bezpečnosti z hlediska expozice v kratších časových periodách, ale nedostatečná data o bezpečnosti vzhledem k celoživotní expozici. Proto je použit vyšší bezpečnostní faktor (SF) než normálně a je stanoveno konečné (expirační) datum pro podstoupení dalších bezpečnostních údajů pro přehodnocení komisí expertů JECFA.

Akutní otrava je poškození zdraví chemickou škodlivinou vzniklé v průběhu expozice (většinou se uvažuje o expozici kratší než 24 hodin) nebo v krátké době po jejím ukončení.

Akutní expozice (Acute exposure)

Expozice jedné nebo opakovaným dávkám v průběhu krátkého času (24 h a méně).

Analýza rizika (Risk analysis)

Rozbor (analýza) všech dosud zmíněných kroků týkajících se hodnocení i řízení rizika.

Atributivní riziko (Attributable risk)

V podstatě stejný pojem pro nekarcinogenní riziko; rozdíl

mezi rizikem škodlivého účinku způsobeného expozicí toxické látky a rizikem tohoto účinku bez expozice.

Bezpečný (Safe)

Expoziční podmínky, za kterých existuje reálná jistota, že exponovaní jednotlivci nebudou ohroženi.

Biologická dostupnost (Bioavailability)

Míra dostupnosti chemické látky nabídnuté v životním prostředí pro vstup do organismu jednotlivými expozičními cestami.

Celková dávka (Total dose)

Součet dávek přijatých organismem všemi expozičními vstupy.

Dávka (Dose)

Množství látky přijaté subjektem (člověk, zvíře).

Ekvivalentní dávka pro člověka (Human equivalent dose)

Dávka, která u člověka pravděpodobně způsobí účinek stejného rozsahu jako způsobila dávka u exponovaného zvířete.

Ekvivalentní koncentrace pro člověka (Human equivalent concentration)

Expoziční koncentrace stanovená z rozdílů mezi člověkem a exponovaným zvířetem tak, aby odpovídala koncentraci, při které byly u zvířete pozorovány dané účinky.

Embryotoxické (fetotoxické) látky mohou poškodit plod, a to někdy již v dávkách (při expozicích), které ještě nepoškozují zdraví matky. Jejich účinky se mohou projevit již během nitroděložního života plodu nebo až po jeho narození. Některá poškození plodu nejsou sluchitelná s jeho dalším vývojem a životem a končí potratem nebo nitroděložní smrtí plodu. Naproti tomu však může být narozený jedinec zdánlivě normální a důsledky jeho poškození se projeví až v pozdějším věku.

Expozice (Exposure)

Kontakt fyzikálního, chemického případně biologického faktoru s vnějšími hranicemi organismu.

Expoziční cesta (Exposure pathway)

Procesy, kterými prochází škodlivina v jednotlivých složkách životního prostředí, zahrnující i expoziční vstup. Příklad: voda – půda – rostliny – ingesce, ale i užitková voda – inhalace, vstřebávání kůží.

Expoziční vstup (Brána expozice) (Exposure Route)

Cesta, kterou fyzikální, chemický nebo biologický faktor vstupuje do organismu, překonává jeho vnější hranici (např. inhalace, ingesce, vstřebávání kůží).

Extrapolace (Extrapolation)

Určení číselné hodnoty empirické funkce v bodě ležícím mimo rozsah, ve kterém byla funkce odvozena. Např. kvantifikace rizika karcinogenních látek je založena na pozorování učiněného při vysokých dávkách na dávky nízké. Dalším příkladem extrapolace je odvození dat pro člověka z údajů získaných na laboratorních zvířatech.

Faktor nejistoty (Uncertainty factor, UF)

Faktor, obecně nabývající hodnoty násobků deseti, používaný při odvozování referenční dávky RfD z experimentálních dat (viz referenční dávka). UF vyjadřuje nejistoty vyplývající

- 1) z rozdílné senzitivity členů populace,
- 2) z extrapolace dat získaných ze studií trvajících dobu kratší než délka života,
- 3) z extrapolace dat získaných na exp. zvířatech na člověka a
- 4) z použití LOAEL místo NOAEL.

Faktor směrnice (Slope Factor)

Směrnice závislosti dávka-odpověď v oblasti nízkých dávek. Faktor směrnice bývá vyjádřen v jednotkách (mg/kg/den)⁻¹.

Farmakokinetika (Pharmacokinetics)

Studuje absorpci, distribuci, metabolismus a vylučování léků.

Hodnocení rizika (risk assessment)

Určení druhu a stupně nebezpečnosti představovaného určitým faktorem, dále určení, v jakém rozsahu byly, jsou nebo v budoucnu mohou být působení tohoto faktoru vystaveny jednotlivé skupiny populace a konečně charakterizace existujících či potenciálních rizik vyplývajících z uvedených zjištění. Proces hodnocení rizika sestává ze čtyř kroků – identifikace nebezpečnosti, charakterizace nebezpečnosti-vztah dávka-odpověď, hodnocení expozice a charakterizace rizika.

Charakterizace rizika (Risk characterization)

Konečný krok v procesu hodnocení rizika zahrnující integraci (syntézu) dat získaných v předchozích krocích a vedoucí k určení pravděpodobnosti, s jakou lidský organismus bude poškozen.

Chronická expozice (chronic exposure)

Expozice trvající nebo opakující se dlouhou dobu, zahrnující podstatnou část života jednotlivce resp. experimentálního zvířete.

Chronická otrava je poškození zdraví vzniklé po delší expozici, v jejímž průběhu dochází buď ke kumulaci toxické látky v organismu nebo ke kumulaci účinků, které jsou důsledkem opakovaného působení dané látky na kritické orgány.

Chronický (pozdní) účinek (Chronic effect)

Účinek, projevující se teprve po nějaké době od zahájení expozice, případně po jejím skončení.

Chronická studie (Chronic study)

Toxikologická studie zaměřená na zjištění účinků chronické expozice.

Identifikace nebezpečnosti (Hazard identification)

První složka procesu hodnocení rizika, která zahrnuje sběr a vyhodnocení dat o typech poškození zdraví, která mohou být vyvolána noxou a o podmínkách expozice, za kterých k těmto poškozením dochází.

Incidence (Incidence)

Počet nových případů nemoci v určitém časovém období.

Jednotka rizika maligního novotvaru (Cancer Unit Risk)

Horní hranice zvýšeného celoživotního rizika maligního novotvaru u jednotlivce nepřetržitě exponovaného dané látky.

Karcinogen (Carcinogen)

Látka schopná vyvolat maligní novotvar.

Karcinogeneze (Carcinogenesis)

Proces vzniku maligního novotvaru sestávající se z řady kroků, který vede ke vzniku populace buněk změněných.

Kohortová studie (Cohort study)

Epidemiologická studie zkoumající subjekty rozdělené do skupin podle podmínek expozice a srovnávající četnost účinků.

Krátkodobá expozice (Short-term exposure)

Opakovaná nebo kontinuální expozice trávající krátkou dobu (max. týden) Pozor na rozdíl mezi krátkodobou a akutní expozicí.

Kritické období (vývoje) (Critical period)

Vývojové období vyznačující se zvýšenou vnímavostí pro strukturální a funkční změny.

Kritický účinek (Critical effect)

Je ten, který zjišťujeme u nejvíce citlivého živočišného druhu při nejnižších dávkách.

Látky s pozdními účinky na zdraví se projevují pozorovatelným účinkem až po dlouhém časovém odstavu od počátku expozice, resp. od jejího ukončení. Časový odstup může být i desítky let. Nejznámějším příkladem pozdního účinku je účinek karcinogenní.

LOAEL (Lowest-observed-adverse-effect level)

Nejnižší úroveň dávky, při které je ještě pozorována nepříznivá odpověď na statisticky významné úrovni ve srovnání s kontrolní skupinou.

Logitový model (Logit model)

Druh modelové závislosti dávka-odpověď vyjádřený rovnicí

MOE (Margin of Exposure)

Hraniční expozice vyjádřená rovnicí $MOE = NOAEL / \text{Expoziční dávka}$

Modifikující faktor (Modifying factor (MF))

Faktor nabývající hodnot do 1 do 10, vyjadřující nejistotu nezachycenou faktorem nejistoty (UF – viz referenční dávka).

Mutagenní látky jsou látky, které způsobují změnu genetického kódu buněk. Postihne-li mutace pohlavní buňky (gametické mutace), může se přenášet na další generace. Mutace vzniklé v buňkách jiných tkání (somatické mutace) mohou vést ke vzniku klonu buněk, který se může zhubně zvrhnout.

Nebezpečnost chemických látek je vlastnost látky způsobovat škodlivý účinek na zdraví člověka či na životní prostředí. Tato vlastnost je od dané látky neoddelitelná (je jí „vrozená“), projevuje se však pouze tehdy, je-li organismus člověka vystaven působení této látky (je-li exponován).

NOAEL (No-observed-adverse-effect level)

Nejvyšší dávka (úroveň expozice), při které ještě není pozorována žádná nepříznivá odpověď na statisticky významné úrovni ve srovnání s kontrolní skupinou. Určité účinky mohou být pozorovány, např. ztráta tělesné hmotnosti, nejsou však považovány za nežádoucí, ani za prekurzory nežádoucích účinků. Pro charakterizaci rizika je z několika různých NOAEL brána v úvahu vždy nejvyšší hodnota.

NOEL (No-observed-effect level)

Nejvyšší úroveň expozice, při které není pozorována žádná odpověď na statisticky významné úrovni ve srovnání s kontrolní skupinou.

Práh (Threshold)

Dávka (úroveň expozice) pod níž se neočekává nepříznivý účinek. U karcinogenů se předpokládá neexistence prahové hodnoty, tj. jakákoli expozice představuje riziko.

PROBIT

Druh modelové závislosti dávka-odpověď vyjádřený rovnicí

PTWI – provisional tolerable weekly intake = provizorní tolerovatelný týdenní přívod – byl použit poprvé roku 1972. Používá se pro kontaminanty potravin s kumulativními vlastnostmi (např. tzv. těžké kovy, chlorované organické polutanty). Hodnota PTWI reprezentuje tolerovatelnou týdenní expozici člověka těm kontaminantům, které jsou neodstranitelně spojeny s konzumací jinak plnohodnotných potravin. Pojem „akceptovatelný“ byl nahrazen pojmem „tolerovatelný“, protože lépe vystihuje povahu látky (kontaminantu). Pojem „provizorní“ vystihuje dočasnost stanovené hodnoty (odpovídá soudobým poznatkům o nebezpečnosti a riziku látky). Pojem „týdenní“ lépe vystihuje kumulační efekt řady kontaminantů. Umožňuje realizovat kontrolu v delším časovém intervalu, ale i denní kolísání nad běžný aritmetický podíl dávky vypočtené na jeden den.

PMTDI – provisional maximum tolerable daily intake = provizorní maximální tolerovatelný denní přívod – byl použit poprvé roku 1978 a představuje koncepci tzv. „neredukovatelných hladin“, což lze zhruba definovat jako koncentrace látky, která nemůže být eliminována z potravin bez

jejího současného narušení. Je používán pro kontaminanty, které nemají kumulativní vlastnosti (cín, železo, zinek, měď, styren, aj.). Hodnota představuje tolerovatelnou maximální expozici člověka jako důsledek „přirozeného“ výskytu látky v potravine. V roce 1982 změnila JECFA metodologii hodnocení expozičních limitů stopových prvků, které jsou jak esenciální, tak „kontaminující“ (zinek, měď). V těchto situacích jsou vyjádřeny dvě hodnoty: nižší hodnota je hladina esenciality a vyšší PMTDI.

Referenční dávka (Reference Dose (RfD))

Denní expozice, která při celoživotní expozici pravděpodobně nezpůsobí poškození zdraví. $RfD = NOAEL (LOAEL) / UF \times MF$ a vyjadřovaná jako přívod látky na jednotku tělesné hmotnosti za jednotku času (např. mg/kg/den)

Referenční koncentrace (Reference Concentration (RfC))

Stanovená koncentrace (odhadnutá v rozpětí až jednoho řádu), která při celoživotní inhalační expozici populace (včetně citlivých podskupin) pravděpodobně nezpůsobí poškození zdraví.

Relativní riziko (Relative risk (risk ratio))

Poměr rizika u exponovaných a neexponovaných jedinců.

Riziko (Risk)

Matematická pravděpodobnost, se kterou za definovaných podmínek dojde k poškození zdraví, nemoci nebo smrti. Kvantitativně se pohybuje od nuly (k poškození vůbec nedojde) do jedné (k poškození dojde ve všech případech). Riziko lze vyjádřit rovnicí

$$P(d) = d : n$$

kde d je počet jedinců, u kterých bylo poškození pozorováno a n je počet jedinců ve zkoumané části populace.

Riziko jednotlivce (Individual risk)

Pravděpodobnost, se kterou u exponovaného jednotlivce dojde k poškození zdraví. Toto riziko, není-li řečeno jinak, je shodné s rizikem pro populaci.

Riziko ohrožení lidského zdraví (Human health risk)

Pravděpodobnost, se kterou expozice (jednorázová či opakovaná) za daných podmínek způsobí poškození zdraví u exponovaných jedinců (populace).

Řízení (management) rizika (Risk management)

Rozhodovací (decision-making) proces vycházející z charakterizace a hodnocení rizika, který po zhodnocení dalších faktorů, zejména

- ekonomických („cost – benefit“)
- technických
- sociálních
- politických

vyvíjí, analyzuje a srovnává možná regulační opatření a vybírá z nich nejúčinnější tak, aby maximálně omezila existující či potenciální riziko. Vedle zmíněných faktorů je jako součást řízení rizika chápáno i šíření informací o riziku, (komunikace rizika, r. communication) a vnímání rizika (r. perception).

Současně působící faktor, interferující faktor (Confounder)

Faktor, (proměnná), která vyvolává obdobnou odezvu jako faktor studovaný. Vlivy takových faktorů mohou být poznány a vyloučeny na základě analýzy.

Standardní úmrtnostní index (Standardized mortality ratio (SMR))

Poměr úmrtí pozorovaných a úmrtí očekávaných.

Systémové účinky (Systemic effects)

Účinky chemické látky vyžadující její absorpci a transport do míst vzdálených od místa vstupu. Většina chemických látek vykazujících systémovou toxicitu má nejvýznamnější účinky na jeden až dva orgány nazývané cílové (target organs).

Šíření informací o riziku (Risk communication)

Součástí řízení rizika zahrnující tok informací o riziku, jeho hodnocení a řízení mezi všemi zúčastněnými stranami.

Teratogenní účinek: Je typem embryotoxického účinku, který se projevuje hrubšími malformacemi, např. abnormalitami kostry, cévního systému atd.

Vicestupňový model (Multistage model)

Druh modelové závislosti dávka-odpověď vyjádřený rovnicí

$$P(d) = 1 - \exp \{-[q(0) + q(1)d + q(2)d^2 + \dots + q(k)d^k]\}$$

kde $P(d)$ je pravděpodobnost vzniku rakoviny při stálé expoziční dávce d , $q(i)$ jsou konstanty a k je počet skupin exponovaných různými dávkami (případně počet kroků z nichž karcinogeneze sestává). Model předpokládá, že ke vzniku rakoviny dochází mutací buněk v konečném počtu kroků.

Vnímání rizika (Risk perception)

Proces pochopení existence rizika, které se v praxi projevuje postojem k ochraně zdraví.

Vyhodnocení expozice (Exposure evaluation)

Složka hodnocení rizika sestávající z charakteristiky dané skupiny populace a velikosti expoziční dávky (koncentrace), a frekvence resp. trvání expozice. Může se zabývat expozicí již skončenou, trvajícím, či předpokládanou v delším časovém úseku.

Vztah mezi dávkou a odpovědí (Dose-response relationship)

Část procesu hodnocení rizika, též nazývaná charakterizace nebezpečnosti, která popisuje kvantitativně vztah mezi dávkou a rozsahem poškození, nemoci, škodlivého účinku.

Zvýšené celoživotní riziko (Excess lifetime risk)

Zvýšení celoživotního rizika jednotlivce plynoucí z expozice chemické látky. (viz přídatné riziko)

Žádná data (No data)

K dispozici nejsou studie, které by umožnily jakýkoli závěr o účinku dané chemické látky.

Žádné důkazy o karcinogenitě (No evidence of carcinogenicity)

Podle Doporučení US EPA pro hodnocení rizika u karcinogenních látek jde o situaci, kdy nejméně dvě kvalitně provedené studie na dvou různých živočišných druzích neprokážou signifikantní vzrůst výskytu neoplasmů.

