


Nejistoty a neurčitosti při aplikaci probitových funkcí v oblasti prevence závažných havárií - část II.

 11.01.2013

Uncertainties and ambiguities in probit function application in the field of major accident hazards prevention - part II

Jakub Dlabka¹, Barbora Baudišová¹

¹*Inovace pro efektivitu a životní prostředí, Vysoká škola báňská - Technická univerzita Ostrava, 17. listopadu 15/2172, Ostrava - Poruba 708 00, E-mail: jakub.dlabka@vsb.cz, barbora.baudisova@vsb.cz*

analýza a hodnocení rizik

nejistota

prevence závažných havárií

probit funkce

toxická

Abstrakt

Článek navazuje na článek Nejistoty a neurčitosti při aplikaci probitových funkcí v oblasti prevence závažných havárií – část I. V první části článku jsou uvedeny obecné rozdíly ve zdrojích dat s uvedením faktorů nejistot používaných při procesu stanovování. Tyto faktory nejistot jsou dále rozebírány v části II, kde jsou doplněny o statistické vyjádření nejistot při zpracování primárních dat. Dále jsou porovnány s limity akutní toxicity s uvedením zhodnocení, významu a omezení samotné probitové funkce.

Klíčová slova: probit funkce, analýza a hodnocení rizik, prevence závažných havárií, toxicita, nejistota

Abstract

This work follows the article “Uncertainties and ambiguities in application of probit function in the field of major accident hazard prevention – part I.” The first section of the work provides general variations in data sources and the list of factors of uncertainties used in evaluation process. These factors of uncertainties’ are discussed further in the part II, where are added statistical uncertainties’ in primary data processing. Factors are compared with the limits of acute toxicity with the state of evaluation, meaning and restriction of probit function.

Keywords: probit function, risk analysis and evaluation, major hazard prevention, toxicity, uncertainty, exposition

Úvod

Článek navazuje na první část, kde jsou řešeny obecné pohledy na nejistoty a neurčitosti, které jsou zásadní pro pochopení faktorů nejistot v rámci probitové funkce. Pro lepší přehlednost je v první části popsán samotný vývoj

probitové funkce, který je využíván v rámci analýzy a hodnocení rizik (dále jen AHR).

Aplikace probitové funkce v AHR bez pochopení širších souvislostí vývoje funkce samotné a jednotlivých konstant často vede k nesprávným výsledkům, popřípadě k jejich chybné interpretaci. Proto se tento článek zabývá nejistotami vztáženým k jednotlivým částem vývoje. Jedná se o nejistoty spojené s:

- Extrapolací dat z pokusů na zvířatech na člověka;
- Jednotlivými databázemi konstant.

Pro větší přehlednost je v závěru provedeno srovnání s podobným nástrojem, který je taktéž hojně využíván v rámci AHR. Jedná se o limity akutní toxicity.

Nejistoty vztážené k extrapolaci

Následující část se zabývá nejistotami, týkají se především extrapolace dat z pokusů na zvířatech na člověka. Dále se zabývá extrapolací na rozdílnost uvnitř lidské populace.

Data z pokusů na zvířatech extrapolovaná na člověka

Závažnost účinků zjištěných během pokusů na zvířatech, extrapolovaných na lidské zdraví závisí na:

- přítomnosti a důležitosti buněk a tkání cílových orgánů ovlivněných zvířat pro člověka;
- přítomnosti a relativním konečném množství jedovaté látky v cílové tkáni pokusného zvířete ve srovnání s člověkem;
- relativní senzitivitě cílové tkáně zvířete k aktivní chemikálii ve srovnání s člověkem.

Malé množství dat, které je k dispozici o základní senzitivitě lidských tkání k cizím chemikáliím (toxikodynamika) naznačuje, že obecně, to není důležitý zdroj druhových odlišností ve srovnání s odlišnostmi v toxikokinetice chemické látky. Druhové odlišnosti týkající se osudu látky v těle (toxikokinetika) vyplývají z odlišností v míře a rozsahu metabolismu a fyziologických rozdílech jako je srdeční tep, srdeční minutový objem, a ledvinový a jaterní krevní tok. [4]

Dokud nebudou k dispozici detailní informace o vztahu toxikokinetiky a toxikodynamiky mezi lidmi a klíčovými pokusnými druhy, vzniká nejistota při extrapolaci z dat získaných ze zvířecích studií klíčových zvířat na člověka, což je nutno započíst do hodnocení rizika. [4]

Při stanovování konstant probitových funkcí, představuje použití faktorů nejistot pro transformaci dat a výsledků získaných ze studií na zvířatech na hodnoty použitelné pro lidskou populaci jednu z nejvíce problémových částí. S tímto problémem se setkávají všechny metody, které slouží k určování odezvy lidské populace na nebezpečnou chemickou látku. V další části jsou popsány způsoby řešení pro vybrané metody. Jedná se především o přístup použitý ve starší verzi dokumentu Green Book (s pomocí takto určených faktorů byly stanovovány konstanty probitových funkcí pro látky publikované v dokumentu Purple Book [3], která je v současnosti často využívána v rámci analýzy a hodnocení rizik (AHR) v prevenci závažných havárií), přístup americké agentury pro ochranu životního prostředí (EPA) [5] a řešení navržené v rámci evropského projektu Acutex [6].

Postup podle starší verze Green Book je rozdělen na lokálně působící látky a na látky působící systematicky. Faktory nejistoty jsou založeny na vzájemném poměru hmotností člověka a pokusného zvířete. Tento postup je stále uveden v nové verzi Green Book, avšak s poznámkou, že obsahuje dílčí chyby a je třeba ho přehodnotit. Probitové funkce vyvíjené v letech 2008–2009 se tímto postupem neřídí. Například agentura EPA doporučuje při vývoji limitů akutní toxicity používat pro transformaci dat získaných ze studií na zvířatech faktory nejistoty v rozmezí od 1 do 10. V metodice je doporučený postup, jaký faktor pro kterou situaci použít [5].

Směrnice (ACUTEX) [6] se zmiňuje, že univerzálně je bezpečné používat faktor 10 jako kombinace faktoru ovlivnění toxikokinetikou - 4, a faktoru ovlivnění toxikodynamikou - 2,5. V případě akutního vystavení nebezpečné chemické látce, kdy je tělo nuceno vyrovnat se v krátké době s masivní dávkou, je možné toxikokinetický faktor zanedbat. Doporučuje uvažovat pouze o ovlivnění způsobené rozdílnou toxikodynamikou, a tedy použití faktoru 2,5 zaokrouhleného na 3.

Rozdílnost uvnitř lidské populace

Rozdílnost v rámci lidské populace může vzniknout z genetických odlišností, rozdílu věku, pohlaví, prostředí a jiných faktorů týkajících se životního stylu, například výživy. Lidská populace může zahrnovat potenciálně vnímavé a hyper-vnímvavé podskupiny jedinců.

Pro zobrazení rozdílů uvnitř populace je při stanovení probitových konstant použito pravidlo $b \times n = 2$. Rozdíly v účinku uvnitř jednoho druhu jsou dané růzností ve zranitelnosti jednotlivých jedinců. Tato různost se odráží ve strmosti probitové funkce. Čím je funkce strmější, tím menší je rozsah hodnot koncentrace způsobujících určený účinek.

Pro větší hodnoty konstanty b je větší míra strmosti a také rozsah koncentrací je větší. Pro látky uvedené v první verzi Green Book [2], je hodnota konstanty b , vypočtená ze studií na zvířatech, v rozsahu 0,33 až 11,4.

Konstanta b pro probitovou funkci pro účinky na člověka byla v první verzi Green Book určena fixně jako hodnota 1. Pokud se zvolí za b fixní hodnota, rozsah koncentrací způsobujících účinky závisí pouze na hodnotě n . Pak, je rozptyl pro velká n menší, naopak pro malá je větší.

Bylo vyhodnoceno, že závislost pouze na konstantě n je neodpovídající [2]. Proto bylo doporučeno, aby výsledek součinu konstant b a n byl konstantní. Na základě publikovaných experimentů na zvířatech a s nimi souvisejících probitových konstant, byl vytvořen předpoklad, že optimálních výsledků je dosahováno, pokud součin $b \times n$ se rovná dvěma. Will ten Berge ve své práci [7] uvádí důvody, proč doporučit ponechání tohoto pravidla v platnosti. A to z důvodu, kdy statisticky zpracoval výsledky součinů konstant b a n pro látky publikované ve staré verzi Green Book [2], kde se uvádí, že hodnota součinu 2 odpovídá devatenáctému percentilu velikosti hodnoty součinu $b \times n$ pro studované látky, tedy jedná se spíše o konzervativnější hodnotu. Doporučuje tedy její použití.

Nejistoty vztahující se k rozdílům v databázi

Trvání expozice

Pokud ve studii existují data pro různé doby expozice, je možné vzájemný vztah koncentrace-doba určit na základě regresního výpočtu. Probitovou funkci však lze stanovit i v okamžiku, kdy je k dispozici pouze jedna doba expozice. Relativní příspěvek koncentrace a doby expozice pro toxický účinek není pro různé látky vždy stejný. Vzájemný vztah mezi ovlivněním celkového účinku při zvýšení koncentrace a při zvýšení času je vyjádřen pomocí konstanty n . V současné době, je velmi málo známo, jakým způsobem se mění hodnota konstanty n u jednotlivých látek, pokud se zkoumá vliv jejich účinků na různé druhy. Je proto doporučeno používat konstantu n vypočtenou z dat získaných experimenty na zvířatech. Jako základní hodnota při neexistenci dat pro různé doby expozice je v Green Book

používána hodnota $n = 2$.

Mezery a nedostatky v databázích

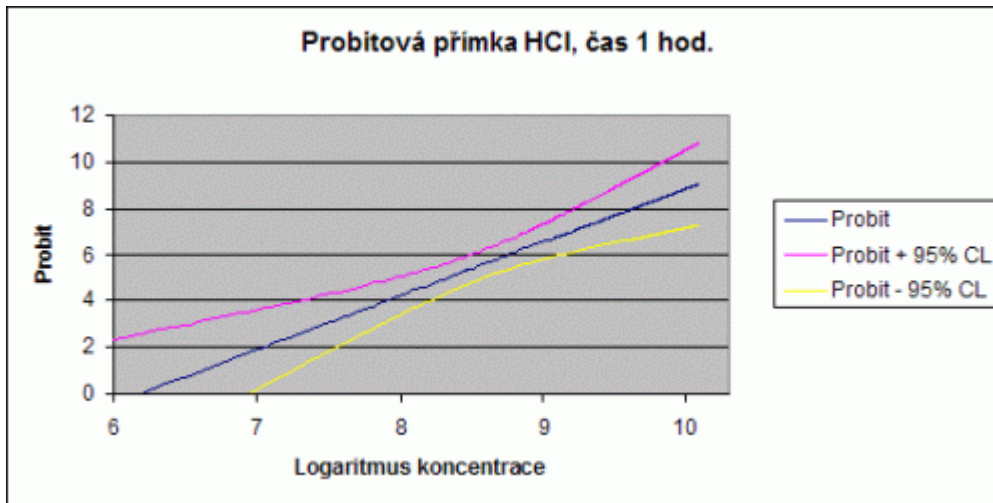
Dostupné studie chemických látek mohou být neadekvátní k pokrytí celé škály toxických efektů, které může látka způsobit. Například data nemusí být k dispozici pro určitá stádia života, jako jsou například účinky na reprodukci. Databáze dostupné pro některé látky může být relativně stará, a použité analytické metody mohou být ve srovnání s moderními standardy omezené. V takových případech zde existuje nejistota, zda byly identifikovány a studovány všechny možné potencionální toxické účinky (např. starší inhalační studie nemusí uvažovat účinky na dýchací trakt). V případech jako jsou tyto, využití v rámci AHR mělo by započítat nejistoty v mezerách ve znalostech. Tyto faktory zpravidla nabývají hodnot 1 až 3.

Identifikované nejistoty při pracování experimentálních dat

Při zpracování experimentálních dat za účelem vytvoření probitové funkce, jsou používány obecně známé statistické nástroje. Za pomoci těchto nástrojů je možné zobrazit stochastické nejistoty vážící se k experimentálním datům. V této části je na příkladu stanovení specifických probitových konstant ilustrována reálně vypočtená nejistota vztahující se už jen k základnímu zpracování statistických dat.

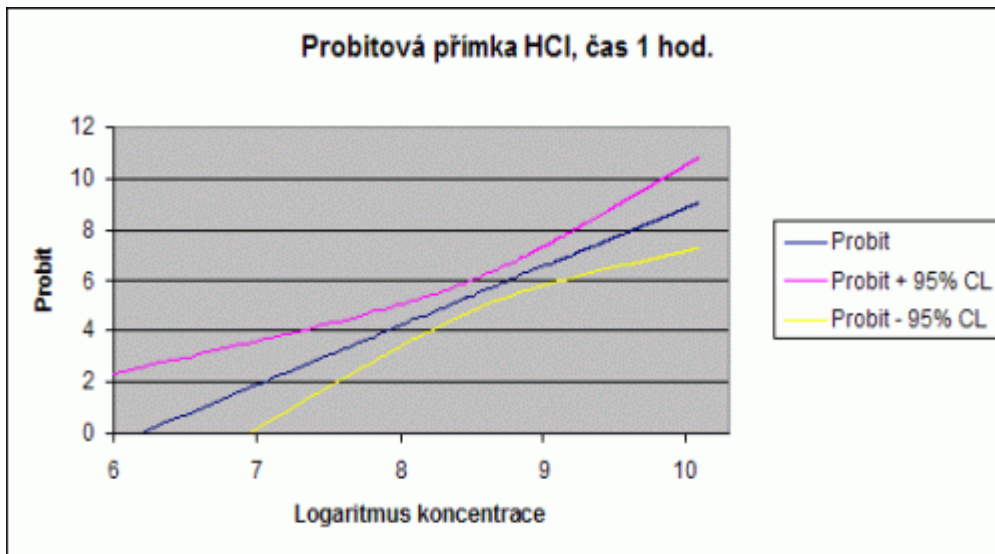
Probitová analýza experimentálních dat

Statistické základy probitové funkce a použití metody maximální věrohodnosti je popsáno v publikacích [1], [8], [9].



Obrázek 1: Probitová přímka HCl

Na obrázku 1 je zobrazená probitová přímka, vzniklá regresí z experimentálních dat. Přímka je zobrazena na transformované stupnici, kde na ose x je uveden logaritmus koncentrace a na ose y probit. Převedeme-li tuto stupnici na dekadickou, probitová přímka se nám transformuje na křivku - obrázek 2, kde jsou zároveň zobrazeny hodnoty získané z experimentálních dat.



Obrázek 2: Křivka dávka účinek pro HCl

Spojitá funkce účinku, kterou z probitové rovnice ve skutečnosti získáme, je ovšem funkcí dvou parametrů (tj. nejen koncentrace, ale i času), a měla by být zobrazena ve trojrozměrném grafu (tj. s přidanou časovou osou). Pro zjednodušení je zde zobrazena pouze ve dvourozměrném grafu jako závislost procentuálního účinku na koncentraci látky.

V tabulce 1 jsou uvedeny hodnoty pro spodní a horní 95% hranice spolehlivosti, pro koncentrace s očekávaným účinkem. Tyto hranice spolehlivosti se váží k datům studie, ze které byly vypočteny konstanty probitové funkce. Je zřejmé, že přestože největší číselný rozsah je kolem 50% hodnoty, největší rozdíl vztahovaný k násobku vztahované hodnoty je v krajních hodnotách. Zatímco hranice v 50 % představují polovinu, resp. jeden a půl násobek hodnoty, u hranic v okolí jednoho procenta se jedná v jednom případě o 0 (vyjádřeno tak malým číslem, že může být považováno za nulu) na druhé straně sedmnácti násobek dané hodnoty.

Koncentrace [mg/m3]	Doba expozice [min]	Úmrtnost [%]	95% dolní hranice spolehlivosti [%]	95% horní hranice spolehlivosti [%]
1522	60	1	0	17,9
2043	60	5	0,27	30,38
2391	60	10	1,14	38,69
2893	60	20	6,61	50,04
3318	60	30	10,17	58,84
4162	60	50	26,24	73,74

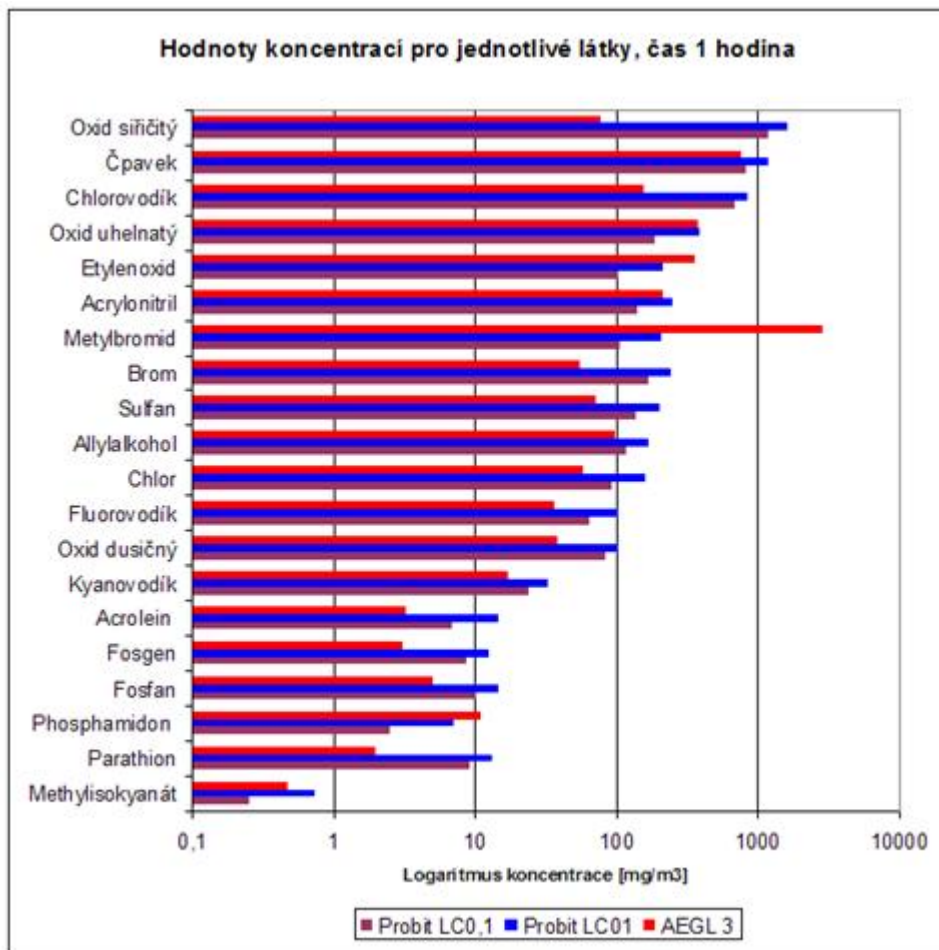
Tabulka 1: Hranice spolehlivosti pro hodnoty vypočtené z probitové rovnice získané metodou maximální věrohodnosti ze studie na zvířatech pro HCl

Srovnání s limity akutní toxicity.

Problémem stanovené probitové funkce je nemožnost její validace. Přestože získanou funkci je možné verifikovat, ověřit správnost postupu, ověření její platnosti v reálném světě nelze provést. Experiment, který by ověřil platnost nelze provést, jelikož z pochopitelných důvodů nemůžeme vystavit lidské jedince nebezpečné koncentraci toxické látky. Ověřit platnost předpovědí na skutečném případě není možné, protože nejistoty při reálných haváriích (nemožnost změřit aktuální koncentraci) jsou tak podstatné, že konečné výsledky bychom nemohli považovat za použitelné. Jednou z možností jak posoudit získané hodnoty je srovnat je s jinými hodnotami používanými v oblasti hodnocení akutní inhalační toxicity. Jako vhodné limity pro srovnání byly vybrány limity akutní toxicity AEGL (EPA).

Limity AEGL patří k jedněm ze světově nejpoužívanějších limitů akutní toxicity. Zároveň poskytují veřejně přístupnou a jasnou metodiku, která vede k vývoji těchto limitů. Pokud jsou hodnoty AEGL stanoveny pro určitou látku, je poskytnut i TGD, kde je přesně specifikován způsob jakým bylo daných hodnot dosaženo.

Proto srovnání hodnot vypočtených pomocí probitové funkce bylo provedeno právě s těmito limity. Srovnání bylo provedeno s úrovní AEGL-3, která odpovídá koncentraci, nad kterou se předpokládá, že mezi zasaženým obyvatelstvem může dojít k úmrtí. Jako odpovídající hodnoty byly z probitové funkce zvoleny úrovně LC_{01} a $LC_{0,1}$, tedy úrovně, které udávají očekávanou úmrtnost v zasažené populaci buď jedno, nebo jednu desetinu procenta. Srovnání bylo provedeno pro 22 látek, pro které byly konstanty probitové funkce publikovány v Purple Book v roce 1999. Výsledky jsou zobrazeny v grafu na obrázku 3. Jako doba expozice byla zvolena jedna hodina. Na Obrázku je zobrazeno pouze 20 látek a to z důvodu, že pro dvě látky nebyly limity AEGL doposud stanoveny.



Obrázek 3: Rozdíly hodnot vypočtených probitovou funkcí a hodnotami AEGL-3

Z grafu je jasně patrné, že v několika případech si hodnoty výrazně liší. V dokumentech TGD poskytnutých s nově vyvinutými probitovými konstantami je v případě výraznějších rozdílů specifikováno, jaké faktory mají na rozdílnost výsledků největší vliv. Většinou se jedná o rozdílné výchozí studie, nebo použití odlišných faktorů nejistoty, což samo o sobě může způsobit výrazný rozdíl ve výsledných hodnotách.

Závěr

Určování probitových konstant s sebou nese během celého procesu stanovování vznik velkého množství nejistot.

První nejistota plyne již ze samotného použití modelu. Logaritmicko-normální rozdělení slouží k popisu velkého množství různých dějů (např. doba přežití po diagnóze rakoviny, znečištění ovzduší, délka mluvených slov) uvedených v literatuře [10]. Jak předpokládá Bliss a Finney [9], slouží zároveň k popisu vztahu dávka odpověď u toxických účinků insekticidů, léčiv, vitamínů a toxických látek. Obecně však aplikace tohoto modelu na tak rozsáhlý problém, jako je inhalační expozice populace zasažené únikem toxické látky, je neověřitelná, a tedy i jeho platnost je v takovém případě pouze předpokladem.

Další nejistota je určena přímo zpracováním experimentálních dat. V celém procesu vývoje konstant se jedná o jedinou část, kdy může být nejistota u některých látek vyjádřena pomocí statistického aparátu. Jsou-li konstanty probitové funkce určeny přímo ze souboru experimentálních dat z pokusu na zvířatech, poskytuje statistický aparát možnost zobrazit takzvané hranice spolehlivosti nebo konfidenční limity. Každá hodnota, vypočtená na základě rovnice s koeficienty zjištěnými regresí, může být udávána v určitém intervalu určující spolehlivost dané hodnoty. Přestože

koeficienty probitové funkce jsou dále ovlivňovány, případně jiným způsobem upravovány, nesou si v sobě současně nejistoty, které vznikly při zpracování původních experimentálních dat.

Nejistota plynoucí ze zpracování toxikologických dat silně závisí na počtu testovaných jedinců a na rozložení jejich tolerance. Pro některé látky, jejichž konstanty jsou založeny na rozsáhlejších studiích, může být přesnost pro menší procentuální účinek větší, než u vyššího procentuálního účinku u jiných látek, založených na studiích s menším počtem dat. Samotná povaha testů neumožňuje jejich velkou přesnost, nechceme-li zahubit nepřiměřené množství zvířat. Proto je důležité si tuto nejistotu uvědomovat, především pak při aplikaci výsledků, například při AHR.

Při transformaci z hodnot získaných z pokusů na zvířatech na hodnoty použitelné pro člověka vzniká největší nejistota a to především, protože vzájemný vztah při převodu je dosud velmi nejasný. Tato skutečnost je způsobena tím, že nejsou k dispozici dostatečná data, především pro lidskou inhalační toxicitu. Při transformaci zvířecích dat na lidská jsou používány faktory nejistoty, které spíše než aby přesným způsobem zobrazily skutečné vztahy, mění pouze hodnoty konstant získaných z experimentálních dat. A to tak, aby posunuly probitovou plochu na hranici, o které se předpokládá, že bude odpovídat účinku v lidské populaci. Jelikož tyto faktory nejistot snižují hodnotu LC_{50} , tedy posunutí probitové plochy většinou několikanásobně, nejistoty plynoucí z tohoto zpracování jsou značné

Určitá nejistota také plyne z rozdílů uvnitř populace. V probitové funkci je tento rozdíl ošetřen použitím pravidla $b \times n = 2$, které je použité bez ohledu na konstantu b vypočtenou z dat získaných na zvířatech. Jak uvádí ve své práci Berge [7], použití tohoto pravidla zajišťuje konzervativnější přístup k určení rozsahu koncentrací – v praxi to znamená, že rozsah mezi hodnotami způsobujícími hraniční účinek (1 – 99%) je obecně větší.

Dále je důležité si uvědomit to, že probitová funkce může být stanovována různými způsoby. Výpočet konstant je v některých případech prováděn jen s minimálním množstvím dat. Z takovýchto dat nelze potom žádným způsobem vypočítat hranice spolehlivosti. Probitová funkce se potom v několika případech stává pouze sofistikovaným odhadem, na základě minimálních dat a předpokladu obecného fungování určitých pravidel (např. použití standardních konstant $b = 1$ a $n = 2$). Pro chemické látky, pro které nejsou k dispozici žádné další informace, se opět jedná o nástroj, který může být užitečný, nicméně je třeba uvědomovat si všechna jeho omezení.

Ve světové literatuře lze narazit na více probitových funkcí pro stejné chemické látky, avšak s různými hodnotami. Tvary výsledných křivek (ploch) a z nich plynoucích i jednotlivých hodnot se často výrazně liší. Jelikož hodnoty publikované v Nizozemsku a to jak v rámci TNO (starší), tak v rámci RIVM (novější), jsou podepřeny poměrně exaktní metodou, popisem zdrojových dat a postupu vývoje, lze na ně pohlížet jako na spolehlivější. To ovšem nedává záruku správnosti výsledných hodnot, na ty je třeba se stále dívat kriticky.

Svět kolem nás nedává jednoznačné odpovědi, a chceme-li se v něm orientovat, je třeba některým procesům hlouběji porozumět, a ne pouze přebírat zjednodušené výsledky.

Tento článek byl podpořen z projektu OPVaVpl, „Inovace pro efektivitu a životní prostředí“ financovaného MŠMT (evidenční číslo: CZ.1.05/2.1.00/01.0036).

Zdroje

[1] DLABKA, J.; BAUDIŠOVÁ, B.; DANIHELKA, P. Základní principy probitové funkce v rámci prevence závažných havárií. *Spektrum*, 2010, roč. 10, č. 2, s. 51-54. ISSN 1211-6920.

[2] Methoden voor het bepalen van mogelijk schade aan mensen en goederen door het vrijkomen van gevaarlijke stoffen (Green Book) : Hoofdstuk 5 : Schade door acute intoxicatie. Voorburg : Commissie Preventie van Rampen door Gevaarlijke Stoffen (CPR), 1990. ISBN 90-5307-052-4.

[3] P.A.M. Uijt de Haag. B.J.M. Ale. *Guideline for quantitative risk assessment : Purple Book*. The State Secretary of Housing Spatial Planning and the Environment (VROM), 2005. 237s.

[4] *Chemicals : Interdepartmental Group on Health Risks from. Uncertainty factors : their use in human health risk assessment by UK government*. Leicester : MRC Institute for Environment, 2004. ISBN 18-991-1038-0.

[5] Subcommittee on Acute Exposure Guideline Levels, Committee on Toxicology, Board on Environmental Studies and Toxicology, National Research Council. *Standing Operating Procedures for Developing Acute Exposure Guideline Levels for Hazardous Chemicals*. Washington D.C. : The National Academies Press, 2001. 224 s. ISBN 978-0-309-07553-4.

[6] *Council Directive 96/82/EC*. 2006 Methodology to develop AETLs. ACUTEX. January, 2006. 162 s.

[7] BERGE, Will ten. *Arguments for keeping the product of exponent x slope (n x b) at a fixed value of 2 for all probit equations predicting mortality in humus*. Geleen : DSM, 1993.

[8] DLABKA, J. Kritická analýza probit funkcí používaných v rámci prevence závažných havárií. Diplomová práce. Ostrava : VŠB-TU, 2010.

[9] FINNEY, D.J. *Probit Analysis*. 3rd ed. Cambridge : Cambridge University Press, 1971..

[10] LIMPET, E.; STAHEL, W. A. *Life is log-normal!* [online]. Zurich : E. Limpert ETH, last modified: 13.11.2002. Dostupný z WWW: <<http://www.inf.ethz.ch/personal/gut/lognormal/brochure.html>>.

Vzorová citace

DLABKA, Jakub; BAUDIŠOVÁ, Barbora. Nejistoty a neurčitosti při aplikaci probitových funkcí v oblasti prevence závažných havárií : část II. *Časopis výzkumu a aplikací v profesionální bezpečnosti* [online], 2012, roč. 5, č. 3-4. Dostupný z WWW: <<http://www.bozpinfo.cz/josra/josra-03-04-2012/aplikace-probit-funkciii.html>>. ISSN 1803-3687.

Autor článku:

[Ing. Barbora Baudišová](#)

[Ing. Jakub Dlabka](#)