

# MODELOVÁNÍ HLADIN CHEMICKÝCH EXPOZIC V PRACOVNÍM OVZDUŠÍ

## MODELLING OF CHEMICAL EXPOSURES IN THE WORKING ATMOSPHERE

ZDENĚK FIALA<sup>1</sup>, DANIEL DROLET<sup>2</sup>, VLADIMÍR KRAJÁK<sup>3</sup>, ADOLF VYSKOČIL<sup>4</sup>,  
JAN KREMLÁČEK<sup>1</sup>, ONDŘEJ FIALA<sup>5</sup>, LENKA BORSKÁ<sup>1</sup>, PETER BEDNARČÍK<sup>6</sup>, TOMÁŠ BORSKÝ<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Hradec Králové

<sup>2</sup>Occupational Health and Safety Research Institute (IRSST), Montreal, Canada

<sup>3</sup>Zdravotní ústav se sídlem v Hradci Králové, Hradec Králové

<sup>4</sup>University of Montreal, Medical Faculty, Montreal, Canada

<sup>5</sup>Medtec-VOP s.r.o., Hradec Králové

<sup>6</sup>Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

### SOUHRN

Prezentovaný přehledový článek se zabývá možnostmi vybraných nástrojů a přístupů v procesu modelování pracovních expozic chemickým látkám. Popisuje též kritické prvky procesu efektivního odhadu expozice v rámci procedur hodnocení a zvládání zdravotních rizik. Jsou diskutovány stávající metody odhadů expozičních hladin a jsou rozebírány jejich silné a slabé stránky. Je předložena stručná charakteristika konvenčních empirických modelů, statistických empirických modelů, fyzikálně-chemických modelů a bayesovských modelů (přístupů). Širší pozornost je věnována matematickým a fyzikálním vztahům a faktorům, které tvoří základ fyzikálně-chemických modelů.

**Klíčová slova:** pracovní expozice, chemické látky, ovzduší pracovní, modely expozice, hodnocení zdravotních rizik (HRA)

### SUMMARY

Presented review article deals with the possibilities of selected tools and approaches in the process of modeling of occupational exposures to chemicals. It also describes the critical elements of effective exposure assessment in the health risk assessment and management procedures. The existing methods of estimation of exposure levels are discussed and their strengths and weaknesses are analyzed. Brief characteristics of conventional-empirical models, statistical-empirical models, physical-chemical models and Bayesian models are submitted. Greater attention is paid to mathematical and physical relationships and factors that modify the basis of physical-chemical models.

**Key words:** occupational exposure, chemicals, working atmosphere, exposure models, health risk assessment (HRA)

### Úvod

Odhady úrovně expozičních hladin jsou v současné průmyslové hygienické praxi prováděny na základě předchozích zkušeností s expozičními scénáři stejných či strukturně podobných látek nebo na základě výsledků terénních měření, která zahrnují analýzy pracovního ovzduší a analýzy hladin bioukazatelů. Alternativní cestou může být též modelování hladiny očekávané expozice s využitím fyzikálně-chemických dat hodnocené látky a základních technologických charakteristik pracoviště. Každý z uvedených přístupů má svá specifika a poskytuje informace rozdílného charakteru. Kombinace uvedených přístupů může významně přispět ke zvýšení hodnověrnosti interpretace získaných dat a ke snížení nejistot odhadů (1, 2, 3).

Stávající společensko-ekonomické trendy vytvářejí v oblasti průmyslové hygieny tlak na zvyšování přesnosti, rychlosti a flexibility odhadů úrovně expozice za současného snižování objemu finančně a časově náročného terénního měření. Rovněž lze očekávat rozšiřování počtu sledovaných látek. Do předregistrační fáze směrnice REACH bylo zahrnuto 143 tisíc látek a je velmi pravděpodobné, že počet registrovaných látek tak významně přesáhne 30 tisíc. Tyto látky se na pracovištích používají, přestože prostředky nutné pro měření jejich expozice jsou omezené, a to jak z hlediska finančních nákladů, tak z hlediska dostupnosti měřicích metod pro každou sledovanou látku (4).

Stávající situace může být výrazným stimulem k rozvoji kvantitativních modelovacích technik a k jejich širší aplikaci do praxe. Odběrové a analytické postupy

zůstávají samozřejmě standardními součástmi procesu hodnocení pracovních expozic, nicméně v situacích, kdy je člověk vystaven komplikovaným směsím látek, v situacích nutnosti retrospektivního odhadu expozice již neexistujícího zařízení nebo v situacích plánování struktury nových technologií nemohou tyto metody samy o sobě, z čistě technických důvodů, zajistit věrohodnější kvantitativní posouzení expoziční situace.

Posláním fyzikálně-chemických modelů není nahrazení výše uvedených standardních metod, ale naopak doplňování/zlepšování techniky kvantitativního expozičního odhadu, zlepšování strategie odběru vzorků a zvyšování spolehlivosti profesionálních úsudků. Prezentovaný přehledový článek se zabývá možnostmi vybraných nástrojů a přístupů při modelování pracovních expozic a kritickými prvky procesu efektivního odhadu expozice v rámci procedury hodnocení a zvládání zdravotních rizik.

### Expozice chemickým látkám

Hodnocení expozice chemickým látkám na pracovištích představuje důležitou součást prevence rizika vzniku nemocí z povolání, a to jak z hlediska retrospektivního (prováděného nejčastěji v rámci epidemiologických studií), tak z hlediska prospektivního, v rámci dohledu nad mírou expozice pracovníků. Význam slova expozice – kontakt, vystavení něčemu něčemu – je přibližně stejný ve všech oblastech vědeckého zkoumání, ovšem způsob hodnocení získaných výsledků se liší podle toho, s jakými referenčními hodnotami získaná data srovnáváme a jaký cíl hodnocením sledujeme. V hygieně práce je tímto cílem posuzování vlivu pracoviště na okolí, posuzování zdravotních rizik, kterým jsou vystaveny exponované osoby na pracovišti, a kontrola dodržování odpovídajících předpisů a nařízení (2, 5).

Při posuzování expozice chemickým látkám je expoziční dávka vyjadřována jako hmotnost absorbované látky na kilogram tělesné hmotnosti (mg/kg) v případě jednorázové akutní expozice nebo v mg/kg/den v případě chronických expozic. Zjištěná expoziční dávka je porovnávána s referenčními expozičními hodnotami, odvozenými z hodnot NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) nebo LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level). Výsledkem je odhad hladiny zdravotního rizika exponované osoby. Hodnotu expoziční dávky významně ovlivňují antropometrické charakteristiky exponované osoby, druhy pracovních činností, velikost pracovního prostoru a expoziční doba (6, 7).

Hladinu expozice je možné charakterizovat v zásadě třemi způsoby. Kvalitativní a semi-kvalitativní popis expozice bývá v případech absence naměřených hodnot založen na předchozích zkušenostech s expozičními scénáři stejných či strukturně podobných látek (profesionální úsudek). Tímto způsobem lze odhadnout nejpravděpodobnější či nejzávažnější expozice a stanovit priority v oblasti kontroly a řízení rizik. Popis umožňuje zařazení jednotlivých expozic do předem definovaných kategorií podle jejich vztahu k referenčním hodnotám. Zdravotní riziko lze potom obecně charakterizovat podle toho, zda hodnoty expozic jsou významně pod referenčními hodnotami, blízko referenčních hodnot nebo významně nad referenčními hodnotami. Uvedený postup je vhodný zejména pro prvotní posouzení úrovně expozic (8, 5).

Druhý způsob charakterizace, kvantitativně deterministický popis expozice, specifikuje expozici prostřednictvím jediné veličiny. Hodnota veličiny může být stanovena na základě jednoho měření nebo jako průměr více naměřených hodnot. Tímto přístupem lze hodnotit hladinu expozice, ale většinou již nejsme schopni blíže popsat determinanty expozice formou specifikace a kvantifikace vlivu jednotlivých proměnných. Hygiena práce je v současné době zaměřena především na hodnocení hladiny expozice a věnuje poměrně malou pozornost jejím determinantům. Dostupné databáze obsahují velké množství informací o úrovních expozičních koncentrací, ale bohužel jen omezené množství informací o faktorech, které tuto expozici vyvolávají a modifikují. Třetí způsob, kvantitativně pravděpodobnostní popis expozice, charakterizuje expozici jako distribuční křivku pravděpodobných hodnot expozice. Konečný výpočet hladiny expozice může být proveden například metodou „Monte Carlo“. Uvedený přístup je ve srovnání s přístupem deterministickým složitější, ovšem na druhou stranu lépe zohledňuje expoziční variability a snižuje nejistoty odhadu (2, 5, 8).

Monitorování úrovně inhalační expozice bývá prováděno velmi často formou přímého měření koncentrace látky v dýchací zóně pracovníka po dobu celé pracovní směny nebo její části. Expozice jsou vyjadřovány jako časově vážené průměrné koncentrace látek v  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ . Pro účely prevence a ochrany osob byly deklarovány hodnoty nejvyšších přípustných krátkodobých koncentrací (po dobu nejvýše 15 minut) pro případy jednorázových (akutních) expozic (nejvyšší přípustné koncentrace, NPK-P) a hodnoty osmihodinových přípustných expozičních limitů pro expozice chronické (přípustný expoziční limit, PEL). Expoziční limity jsou odvozovány, s adekvátní dávkou nejistoty, ze vztahů (dávka–odpověď), které jsou prezentovány v experimentálních a epidemiologických studiích (9). Úroveň dermální expozice (absorpce kůží) bývá posuzována spíše výjimečně z důvodu obtížnosti měření (velká variabilita úrovně expozice) a z důvodu neexistence spolehlivých referenčních hodnot. Nicméně, hodnocení pracovních dermálních expozic je pravděpodobně jedním z hlavních směrů budoucího výzkumu v oblasti monitorování pracovních chemických rizik (10, 11).

V průběhu pracovní směny může docházet ke značným výkyvům hodnot expoziční hladiny v důsledku variability zdrojů expozice a variability pracovních postupů. Z tohoto důvodu je při hodnocení expozice velmi důležité posuzovat i proměnné, které její intenzitu ovlivňují. Většina faktorů ovlivňujících úroveň expozice je poměrně snadno identifikovatelná či predikovatelná. Jedná se například o teplotu ovzduší na pracovišti, rozměry a uspořádání pracovní místnosti, parametry ventilace či o emisní charakteristiky daného technologického postupu. Pokud jsou tyto faktory zahrnuty do metodiky hodnocení expozice, výrazně se snižuje nejistota odhadu měření a zvyšuje validita interpretace naměřených dat (2, 12).

### Význam odhadu hladiny expozice pro úroveň hodnocení zdravotních rizik

Při hodnocení zdravotních rizik chemických látek může být hladina rizika chápána jako součin míry expozice určité látky a intenzity biologického účinku, sou-

visejícího s jednotkovou expozicí této látky. Standardní struktura metodiky hodnocení zdravotních rizik zahrnuje čtyři základní kroky: 1) identifikaci nebezpečnosti, 2) charakterizaci nebezpečnosti, 3) hodnocení expozice a 4) charakterizaci rizika. Na proceduru hodnocení zdravotních rizik navazuje procedura řízení (zvládání) rizik, která zahrnuje návrhy a realizaci opatření k případnému snížení úrovně rizik, včetně návrhu harmonogramu periodických kontrol aktuální expoziční situace (13). Platný právní předpis, stanovující podmínky ochrany zdraví při práci, vyžaduje v rámci metodiky hodnocení zdravotních rizik expozice chemické látky nebo prachu: a) zjištění přítomnosti chemické látky nebo prachu na pracovišti, b) zjištění nebezpečných vlastností chemické látky nebo prachu, c) využití údajů z bezpečnostního listu a z dalších zdrojů, d) zjištění úrovně, typu a trvání expozice, e) popis technologických a pracovních operací, f) využití dat o přípustných expozičních limitech a nejvyšších přípustných koncentracích (9). Z pohledu výše uvedených oblastí hodnocení zdravotních rizik lze požadavky v bodech a)–c) považovat za identifikaci a charakterizaci nebezpečnosti (kvalitativní a kvantitativní analýza biologické odpovědi ve vztahu k hladině expozice), požadavky v bodech d)–e) za hodnocení expozice akutní a/nebo chronické a požadavek v bodě f) za charakterizaci rizika (porovnání zjištěných koncentrací s NPK-P a PEL). Následné preventivní kroky, vycházející ze zjištěné úrovně rizika (charakterizace rizika), včetně harmonogramu kontrolních měření, lze potom označovat jako zvládání rizik. Uvedená fakta potvrzují význam odhadu expoziční dávky, který minimálně z 50 % determinuje kvalitu odhadu úrovně zdravotních rizik.

### Proč se zabývat modelováním úrovně expozice, když ji lze odhadnout či změřit?

Jak bylo uvedeno výše, úroveň expozice je možné charakterizovat kvalitativním či semi-kvalitativním popisem, kvantitativně deterministickým popisem nebo kvantitativně pravděpodobnostním popisem. Uvedené standardní postupy bezesporu chrání pracovníky před nadměrnou expozicí, nicméně mají i řadu nejistých bodů.

Je obtížné objektivně dokladovat závěry hodnocení vycházejících pouze z kvalitativního či semi-kvalitativního popisu expozice nebo převádět tyto závěry do prostředí jiných pracovních činností. V situaci absence naměřených dat závisí profesionální úsudek významně na zkušenostech průmyslového hygienika a z tohoto důvodu je logicky vystaven riziku nespolehlivosti. Známa je například nespolehlivost typu „potvrzujících zjištění“, kdy odborník má tendenci vybírat ze zjištěných údajů pouze takové, které potvrzují jeho intuici nebo zkušenost, a zanedbávat zjištění, která jeho intuici nebo zkušenost nepodporují, či nespolehlivost typu „snadné dostupnosti“, spočívající v tom, že odborník má tendenci používat pro svá rozhodnutí nástroje nebo metody, které ovládá nejlépe. Dalším příkladem nespolehlivosti může být nespolehlivost typu „hráčův paradox“ (nespolehlivost „Monte Carlo“), kdy odborník může mít tendenci předpokládat, že v případě naměřených hodnot expozice se v dalších měřeních tyto hodnoty vykompenzují tak, aby zjištěné hodnoty odpovídaly očekávaným nebo předpokládaným hodnotám (5, 14).

U kvantitativně deterministického přístupu je možno poukázat na limitovaný počet dostupných měřicích metod a omezenou schopnost měření bezprostřední hladiny expozice v neočekávaných kritických situacích. Nereálné je měření retrospektivní expozice v případech, kdy výrobní technologie již neexistují. Rovněž tak je nereálné měření prospektivní expozice při plánování struktury nových výrobních technologií. Terénní měření bývají prováděna jednorázově, zachycují malou část expoziční historie, a jakkoliv se jeví objektivní z pohledu instrumentální analýzy, většinou nejsou schopna zachytit časové a prostorové variace determinujících faktorů, které modifikují vztah příčiny (expozice) a účinku (konečné biologické odpovědi). Determinující faktory zahrnují charakteristiky zdrojů kontaminace, formy transportu látek v prostředí a formy kontaktu látek s organismem. V případě inhalačních expozic patří mezi hlavní modifikující faktory (vedle základních technologických charakteristik) tlak par látek, rozměry pracovní místnosti, plocha kapaliny, ze které dochází k odparu látek, a rychlost/směr proudění vzduchu nad touto plochou. Protože objektivní popisnou charakteristikou expozice je její distribuce, a nikoliv jediná hodnota, výsledky malého počtu jednotlivých měření nemusí odpovídat reálné situaci, ale pouze lokálním hodnotám expozice na distribuční křivce. Pokud nejsou variace determinujících faktorů zohledněny při celkovém hodnocení, nemusí výsledky odpovídat skutečným podmínkám na pracovišti při běžném pracovním dnu. Odběr a analýza většího počtu vzorků mohou zvýšit hodnověrnost závěrů, avšak tato alternativa často naráží na problémy finanční, časové a personální (8, 14, 15).

Při posuzování úrovně expozice se potýkáme s celou řadou obecných nejistot. Nejistoty mohou mít různý charakter podle toho, co je hodnoceno. V případě hodnocení chemických rizik nejistoty charakterizují rozsah možné difference mezi očekávanou hodnotou a skutečně naměřenou hodnotou. Nejistoty lze v zásadě rozdělovat na nejistoty základní a nejistoty operativní (provozní). Základní nejistoty mají kvalitativní charakter a jsou neměřitelné. Jedná se například o nejistoty při výběru modelů použitých pro popis expozice, o výběr scénářů pro popis pracovních podmínek nebo o formu zohledňování časového faktoru (expozice akutní, subakutní, subchronické a chronické) expozice (16, 17).

Provozní nejistoty jsou měřitelné. Týkají se hodnot fyzikálně-chemických konstant sledovaných škodlivin, hodnot fyzikálních a termodynamických konstant pracovního prostředí (například difuzní a teplotní koeficienty nebo koeficienty prostupu tepla) a věrohodnosti charakteristik harmonogramu práce (expozičního scénáře). Do skupiny provozních nejistot řadíme též nejistoty související s nespolehlivostí terénních měření z hlediska statistiky a nejistoty pramenící z variability vstupních parametrů. Provozní nejistoty lze snižovat pomocí technik modelování. U pravděpodobnostních modelů je tento typ nejistoty vzat v úvahu již konstrukcí distribuční křivky, u „bayesovských“ modelů je možné váhy parametrů (v přeneseném slova smyslu míru nejistoty) měnit podle aktuálního stupně důvěryhodnosti, který je danému parametru přiřkládán (16, 17).

Americká organizace AIHA (American Industrial Hygiene Association, Exposure Assessment Strategies Committee) uvádí ve své publikaci schéma systema-



tického komplexního přístupu k hodnocení (odhadům) a kontrole zdravotních rizik v pracovním prostředí. Systém je cyklický, stupňovitý a umožňuje průběžné zkvalitňování odhadů i kontroly. V daném systému jsou dostupné informace o nebezpečnosti látky porovnávány s informacemi o hladinách její expozice. Zdravotní riziko je v následném kroku vyhodnocováno buď jako akceptovatelné s nutností periodického přehodnocování nebo jako nejisté s nutností sběru dalších dat pro konečné posouzení nebo jako neakceptovatelné s nutností realizace odpovídající intervence a kontinuální kontroly expozice. Pro účely periodického přehodnocování jsou do systému průběžně přidávány veškeré nové informace o nebezpečnosti látky a o úrovni její expozice. Při posuzování zdravotního rizika prací se zcela novými látkami nebo prací s běžnými látkami v nových expozičních scénářích je pro první cykly výše uvedeného systému typický nedostatek monitorovacích dat. Iniciální fáze hodnocení expozice se tak mohou opírat prakticky pouze o omezené zkušenosti z praxe a/nebo právě o výsledky modelování (18).

Díky možnostem moderních vědecko-výzkumných metod (epidemiologické studie, klinická data, in vivo a in vitro experimenty, QSAR/SAR – Quantitative Structure-Activity Relationship and Structure-Activity Relationship) a díky snadné dostupnosti toxikologických informací (toxikologické a literární elektronické databáze) se poměrně rychle prohlubuje úroveň našich znalostí o nebezpečnosti chemických látek (6). S průběžnými změnami ve společnosti se rovněž mění způsob vnímání chemických rizik a stupeň jejich akceptovatelnosti ze strany veřejnosti. Vliv všech výše uvedených faktorů vede ke kontinuálním úpravám (většinou ke snižování) referenčních koncentrací a tím zákonitě i expozičních koncentrací. Snižování se týká především látek s účinkem karcinogenním a mutagenním a látek s reprodukční toxicitou (látky s bezprahovým působením). Výrazné snižování expozičních koncentrací však může v praxi indukovat problém jejich obtížné měřitelnosti běžně dostupnými instrumentálními metodami (problém nízkých mezí stanovitelnosti). V důsledku absence zkušeností s nízkými hladinami expozice a v důsledku absence měřených dat se tak můžeme potýkat s nedostatkem podkladů pro kvalitativní i kvantitativně deterministický odhad úrovně expozice. V daných situacích se modely mohou stát velmi významným zdrojem informací (19).

### Expoziční modely

V oblasti kontroly expozice chemickým látkám se můžeme setkat s modely empirickými a statistickými, které vycházejí z databází naměřených hodnot, s modely fyzikálně-chemickými, založenými na fyzikálně-chemických výpočtech množství škodlivin uvolněných do prostředí, a s komplexními modely bayesovskými, které berou v úvahu též subjektivní prvky modelování. Expoziční modely představují relativně levný, rychlý a validní nástroj, který může být s výhodou využit při odhadech expoziční zátěže stávající, retrospektivní i prospektivní. Velkou výhodou této alternativy standardního měření je skutečnost, že nevyžaduje fyzickou přítomnost hodnoceného procesu nebo operace. To byl jeden z hlavních důvodů akceptování modelů pro odhady expozičních rizik dle směrnice REACH (6, 7).

Při retrospektivním hodnocení míváme k dispozici většinou jen velmi omezené údaje o expozici konkrétního zaměstnance konkrétní chemické látky. Pracovní prostředí bývá charakterizováno převážně kvalitativně a omezuje se na popis pracovních činností a množství vstupujících materiálů. I tato data je však možné použít v modelech retrospektivního odhadu koncentrací sledované chemické látky, jimž mohl být daný zaměstnanec v minulosti vystaven. Retrospektivní modelování expozičních scénářů v minulosti je tak prakticky jediným zdrojem informací v situacích, kdy z technických či finančních důvodů je vyloučeno tyto scénáře simulovat jinak.

Prospektivní modelování expozice může být velmi užitečné při plánování nových technologií a operací, konkrétně při výběru vhodné technologické varianty, při výběru chemických komponent a při plánování kontroly úrovně expozice. Významným prvkem přitom může být úspora času a finančních prostředků za laboratorní expertizu. Modely umožňují odhad očekávané expozice při návrhu rozměrů místností a kabin, při umístění strojů a zařízení, při instalaci klimatizace, ventilace či filtračního zařízení a při náhradách používaných chemických látek látkami jinými, například při náhradě látek karcinogenních, mutagenních a látek s reprodukční toxicitou (6, 8, 15).

Expoziční modely umožňují stanovit hladinu expozice a/nebo objasnit míru vlivu determinujících faktorů. Uspokojivá funkce modelů je podmíněna validitou vstupních dat. Jejich spolehlivá kvantifikace s sebou přináší podmínku dobré znalosti expozičního prostředí a redukuje tak možnost opominutí atypických expozičních rysů. Používání expozičních modelů v rozhodovacích procesech zvyšuje rychlost, přesnost a reprodukovatelnost profesionálního úsudku a snižuje pravděpodobnost systematických chyb a chyb v důsledku selhání lidského faktoru. Přínosem dlouhodobého využívání expozičních modelů by mohla být datová platforma, která by umožnila vytváření standardních postupů hodnocení úrovně expozice definovaných průmyslových operací. Postupy by byly kontinuálně doplňovány a modifikovány dalšími terénními daty. Ve finále by se pak vyznačovaly vysokou flexibilitou použití a vysokou spolehlivostí výsledků s nízkým nárokem na vstupní monitorovací data (3, 19).

Za předpokladu použití dostatečně konzervativního modelu (modelování nejhorších, ještě reálných expozičních scénářů) mohou datové výstupy charakterizovat v zásadě tři obecné situace. První situaci reprezentuje nízký odhad hladiny expozice. Nejistota takového odhadu je díky konzervativnímu scénáři relativně malá a expozice může být hodnocena jako přijatelná. Druhý případ reprezentuje situaci, kdy odhad hladiny expozice se blíží k referenční hodnotě. V těchto případech je nutno zvážit nejistoty výběru modelu a získat více informací o expozici cestou monitorování nebo použitím jiného modelu. Třetí případ reprezentuje situaci, kdy odhad hladiny expozice referenční hodnotu překračuje. V těchto případech je nutno zvážit nejistoty výběru modelu, výdaje spojené s úpravou a následnou pravidelnou kontrolou technologie a výdaje spojené s měřením reálné expozice. Rovněž je nutno zvážit akutní účinky látky. V případech, kdy výdaje spojené s úpravou a kontrolou technologie jsou relativně nízké a výdaje spojené s měřením reálné expozice naopak vysoké, by expozice

měla být označena jako nepřijatelná s doporučením úprav a pravidelné kontroly technologie. V případech, kdy cena měření reálné expozice je nízká a cena úprav a kontroly technologie naopak vysoká, je vhodné navrhnout ještě doplňková měření pro snížení nejistot modelovaného odhadu expozice. V případech silných akutních účinků (většinou dráždivých) je nutno zařadit do rámce pravidelných kontrol expozice i kontroly krátkodobé a doporučit vhodné prostředky pro ochranu dýchacího ústrojí (3, 6, 18).

### Konvenční empirické modely

Konvenční empirické modely představují jedny z prvních nástrojů pro modelování expozice (například EASE, ECETOC, TRA) (6). Jsou založeny na údajích o expozici a na popisu faktorů, které mohou hodnoty expozice ovlivňovat. Jednotlivým faktorům je v modelu přiřazována určitá váha, faktory jsou kombinovány a na základě jejich kombinace je v konečném kroku proveden odhad hladiny expozice. Spolehlivost modelů je hodnocena porovnáním vypočtených hodnot s hodnotami naměřenými. V rámci agendy REACH prezentovala Evropská komise na svých internetových stránkách model s názvem „Advanced REACH Tool“ (ART). Tento model byl vytvořen nizozemskou organizací aplikovaného výzkumu TNO (Netherlands Organization for Applied Scientific Research) a jedná se o poslední z dosud vytvořených konvenčních empirických modelů. Umožňuje odhadnout hodnotu expozice na základě otázek, které popisují pracoviště, fyzikálně-chemické vlastnosti sledované látky a použité technologické a pracovní postupy. Model je poměrně spolehlivý, pokud je používán pro řešení situací, které se významněji neliší od scénáře použitého pro konstrukci modelu. Komplikace se mohou vyskytnout při ověřování nových látek a nových pracovních postupů (20).

### Statistické empirické modely

Tyto modely využívají statistickou regresní analýzu pro popis vztahů mezi charakteristikami vstupních parametrů (určujícími kritérii expozice) a naměřenými hodnotami expozice. Využívají rovněž analogií se situacemi, které již byly empiricky ověřeny. Modely jsou vhodné pro případy, kdy disponujeme omezenými informacemi o hladinách reálné expozice. Příkladem mohou být rekonstrukce expozic v retrospektivních epidemiologických studiích, kdy často máme k dispozici jen omezený počet dřívějších měření. Slabým místem těchto modelů je nedostatek transparentnosti ve vztahu mezi určujícími kritérii expozice a naměřenými údaji. Někdy může mít tento vztah „umělý charakter“, který je příliš těsně svázaný s databází, na jejímž základě byl daný model vytvořen. Potom lze jen obtížně vysvětlovat odchylky mezi modelovými výstupy a údaji, které byly zjištěny měřením (21).

### Fyzikálně-chemické modely

Základem této skupiny modelů jsou fyzikálně-chemické vztahy charakterizující procesy uvolňování chemických látek do ovzduší a změny jejich koncentrací v pracovním ovzduší. Nezbytným předpokladem pro použití fyzikálně-chemického modelu jsou znalosti o způsobu a míře uvolňování látky do pracovního ovzduší, o způsobu její distribuce v prostoru a o způsobu její eliminace

z prostředí. Přesnější deskripce a kvantifikace výše uvedených požadavků bývá obtížná, nicméně lze definovat několik základních matematicko-fyzikálních vztahů, které tuto deskripci a kvantifikaci umožňují a které se uplatňují ve většině fyzikálně-chemických modelů.

Základním postulátem fyzikálně-chemických modelů je zákon o zachování hmoty. Látka vstupuje do ovzduší místnosti při uvolňování z plynné fáze (například tlakové lahve) nebo z kapalně fáze (odpařování) či cestou kontaminovaného vzduchu přiváděného ventilací. Po vstupu do ovzduší místnosti je látka v daném prostoru homogenně nebo heterogenně distribuována. V konečné fázi je látka z místnosti odstraňována nejčastěji cestou ventilace (obecně větráním). Ke snižování koncentrace látky v ovzduší může významně přispívat její adsorpce na povrchu stěn a vybavení místnosti a její degradace cestou chemických reakcí s jinými látkami, přítomnými v ovzduší nebo na površích. Tato skutečnost by bezesporu měla být v modelech zohledněna (15).

Fyzikálně-chemické modelování inhalační expozice využívá tři oblasti matematicko-fyzikálních vztahů. První oblast popisuje koncentraci látek v dýchací zóně exponované osoby pomocí míry jejich produkce a pomocí mechanismů jejich transportu do této zóny. Sem patří modely odhadů na bázi hmotnostní rovnováhy, na bázi tlaku nasycených par látky, na bázi odparu látky z povrchu kapaliny a na bázi emisních faktorů (5). Emisní faktory vyjadřují míru uvolnění látky jako funkci periodického procesu. Většinou se stanovuje míra uvolnění látky jednotkového kroku „technologie“ (například z jednoho výrobku), která se násobí počtem těchto kroků. Tento postup umožňuje poměrně jednoduchý odhad množství uvolnění látky, je však citlivý k případným změnám jednotkového kroku nebo technologie (22, 23).

Druhá oblast vztahů využívá vstupních proměnných veličin WMB modelu, reprezentujícího homogenně kontaminované ovzduší pracovní místnosti (WMB model = Well Mixed Box model). Vstupní proměnné zahrnují míru a časový charakter produkce kontaminantu ze zdroje, objem místnosti, míru výměny vzduchu v místnosti a čas od začátku simulace expozice. Tyto modely jsou vhodné pro expoziční situace s turbulentně promíšeným ovzduším nebo pro situace, kdy je látka uvolňována v různých částech místnosti. Nedostatkem modelu je rámcový předpoklad okamžité, homogenní distribuce látky po odpaření a nerespektování existence koncentračních gradientů. Koncentrace látky v blízkosti zdroje jsou přitom prokazatelně vyšší než koncentrace v ostatních částech místnosti. Nicméně, ve větší vzdálenosti od zdroje poskytuje tento model akceptovatelné odhady očekávaných koncentrací (24).

Třetí oblast vztahů charakterizuje expozici prostřednictvím koncentrace látky v ovzduší a míry kontaktu exponované osoby s touto látkou. Míra kontaktu s látkou závisí na pozici pracovníka vůči zdroji (tj. na koncentračním gradientu), na délce expozice a na fyzické zátěži pracovníka (dechové frekvenci) během expozice. Jedním ze způsobů, jak částečně respektovat existenci koncentračního gradientu, je rozdělení kontaminovaného prostoru na více zón, které jsou hodnoceny samostatně. Obvykle se uvažuje o blízké, středně vzdálené a vzdálené zóně. Na vzniku koncentračních zón se vedle přirozeného koncentračního gradientu podílejí i geometrie místnosti a umístění ventilace. Uvnitř každé zóny

je prostor považován za homogenně kontaminovaný. Tento přístup může být velmi užitečný pro porovnání expozice pracovníka, který se nachází přímo v blízkosti zdroje škodlivin, a pracovníka, který se nachází ve stejné místnosti, ale je od zdroje emise více vzdálen. V bezprostřední blízkosti zdroje však ani tyto modely neposkytují zcela reprezentativní výsledky a je obtížné odhadovat míru transportu látky mezi zónami (25, 26). Pro účely modelování vysokých koncentračních gradientů v bezprostřední blízkosti zdrojů bývají užívány kontinuální gradientové modely. Tyto modely však vyžadují hodnoty parametrů turbulentní difuze, které nebývají běžně k dispozici a jejich zjišťování vyžaduje velmi citlivá zařízení pro měření rychlosti proudění (27).

Vhodný fyzikálně-chemický expoziční model je vybírán na základě informací z expozičního scénáře. Tento scénář zahrnuje popis pracovního prostředí (rozměry pracoviště, majoritní i minoritní zdroje kontaminace, popis pracovních úkonů a způsoby ventilace), informace o znečišťující látce (fyzikálně-chemické vlastnosti a referenční hodnoty) a informace o exponované osobě (četnost provádění pracovních úkonů a používání ochranných pomůcek) (5, 8).

Majoritní zdroje kontaminace lze dělit na zdroje bodové a plošné. U bodového zdroje bývá kontaminant uvolňován do definovaného prostoru, reprezentovaného specifickým technologickým procesem nebo zařízením. U plošného zdroje je kontaminant uvolňován do blíže neohrazeného prostoru (odpar z velkých kontaminovaných ploch nebo odpar z velkého množství skladovaných výrobků). V modelových úvahách je nutno zohlednit též minoritní zdroje kontaminace, reprezentované zbytkovými koncentracemi látky v ovzduší pracoviště (po předchozích expozicích) a/nebo koncentracemi látky ve vzduchu přiváděném ventilací. Produkce kontaminantu může být kontinuální se stálým zdrojem produkce, přerušovaná nebo kontinuální s variabilním zdrojem produkce. Při modelových výpočtech musí být rovněž zohledňován zpětný tlak par látky, variabilita velikosti plochy odparu a časově či tepelně podmíněná variabilita míry evaporace (24, 28).

Datové výstupy fyzikálně-chemických modelů mohou mít formu deterministickou, jejímž výstupem je jedna nebo několik hodnot charakterizujících hodnocenou expoziční situaci. Tyto datové výstupy jsou jednodušší, méně přesné a jsou vhodné pro screeningové odhady. Jinou formu datových výstupů představují výstupy pravděpodobnostní. Ty jsou výsledkem mnoha výpočtů, prováděných na základě opakovaných zadání hodnot vstupních proměnných. Hodnoty vstupních proměnných jsou generovány pomocí generátorů náhodných čísel (Simulace Monte Carlo, Excel, Analysis Tool Pack). Výstupní formou těchto dat bývá nejčastěji histogram. Přístup zohledňuje variabilitu vstupních proměnných a je jím možno hodnotit jejich váhu (vliv). Variabilitu je nutno předem změřit nebo odhadnout (5).

Hladina vnitřní expozice pracovníka (množství látky absorbované v organismu) je výslednicí složité superpozice determinujících faktorů, které zahrnují časovou a prostorovou variabilitu koncentrace látky v ovzduší a časovou a prostorovou aktivitu exponované osoby. Specifickým faktorem je zvýšená vnímavost k absorpci látky (biologická predispozice). Výstupem modelů je pouze odhad časové a prostorové variability koncentra-

ce látky v ovzduší. Je nutno zdůraznit, že doba strávená v kontaminovaném prostoru a odpovídající fyzická aktivita exponované osoby jsou pro hodnocení rizika expozice stejně důležité jako vlastní odhad koncentrace. Pokud je modelování prováděno za účelem orientačního posouzení hladiny rizika (plánování struktury technologie), může konzervativní náhled na nejhorší pracovní scénář potvrdit nízkou úroveň rizika. Avšak v případech nutnosti podrobného zhodnocení hladiny expozičního rizika (epidemiologické studie) nebo v případech, kdy při orientačním posouzení konzervativní expoziční scénář indikoval nepřijatelnou úroveň expozice nebo úroveň na hranici referenčních hodnot, je naprosto nezbytné posoudit reálný časový snímek expozice a související úroveň fyzické aktivity exponované osoby.

### Bayesovské modely (komplexní přístupy)

Bayesovská statistika je větev moderní statistiky, která pracuje s podmíněnými pravděpodobnostmi a dovoluje zpřesňovat pravděpodobnost výchozí hypotézy podle nových relevantních skutečností. V bayesovské statistice pravděpodobnost nepředstavuje četnost výskytu, ale spíše stupeň důvěryhodnosti, který lze přikládat dané hypotéze. Odhad pravděpodobné hladiny expozice je v bayesovských modelech postaven na stanoviskách odborníků (premisách, založených na jejich předchozích zkušenostech s analogickými situacemi), na věrohodných analytických datech a na výstupech empirických či fyzikálních modelů (16). Bayesovská hypotéza tímto způsobem využívá subjektivních i objektivních zdrojů informací. Na jejich základě lze odhadovat úroveň expozice s relativně nízkou nejistotou (5, 17, 19, 29). Evropská komise akceptovala bayesovský model (BEAT – Bayesian Exposure Assessment Tool) pro hodnocení expozice některých chemických látek zahrnutých ve směrnici REACH (30, 31).

---

### Závěr

---

Modelování expozičních hladin má nezanedbatelnou výpovědní hodnotu a tím i své místo v hodnocení úrovně expozice chemickým látkám na pracovišti. K hlavním výhodám modelování patří rychlost provedení, možnost optimalizace vstupních parametrů, možnost prospektivních i retrospektivních odhadů a významné snížení nejistot profesionálních úsudků a měření. Pro dobrou funkci modelů jsou nezbytné kvalitní údaje o vstupních parametrech a vhodné počítačové programy. Z možných alternativ vykazují kvantitativně pravděpodobnostní a bayesovské přístupy nejvyšší stupeň objektivity, nicméně jejich využívání je podmíněno rozsáhlými znalostmi a dlouholetými zkušenostmi v oboru. Expoziční modely představují jen jeden z nástrojů posuzování a v žádném případě nemohou zcela nahradit komplexní profesionální analýzu. Nejsou-li výstupy modelovacích metod posuzovány s kritickým nadhledem, mohou vést k jejich přeceňování a k chybám.

*Poděkování:*

*Článek je prezentován jako součást projektu CHEMTEK/ /OV/MEDTEC20092/090183080.*



## LITERATURA

1. Cikrt M, Málek B. Hygienické limity pro chemické látky a monitorování expozice. In: Cikrt M, Málek B a kol. Pracovní lékařství. 1. díl. Hygiena práce. Praha: CIVOP; 1995. s. 165-73.
2. Tuček M, Cikrt M, Pelclová D. Pracovní lékařství pro praxi. Praha: Grada Publishing; 2005.
3. Mulhausen JR. Mathematical modeling tools: critical elements of an effective and efficient exposure assessment and management program. In: Keil CB, Simmons CE, Anthony TR, editors. Mathematical models for estimating occupational exposure to chemicals. 2nd ed. Fairfax (USA): AIHA; 2009. p. ix-xi.
4. ECHA European Chemicals Agency. Information on Chemicals. Pre-registered substances [Internet]. Helsinki: ECHA; 2010 [updated 2010 Sep 23; cited 2011 Nov 5]. Available from: <http://apps.echa.europa.eu/preregistered/pre-registered-sub.aspx>.
5. Bertrand N, Vincent R. Modelling occupational exposures to chemical agents: review and prospects. Hygiene et Securite du Travail. 2010;(220):21-33. (In French.)
6. ECHA European Chemicals Agency. Guidance on REACH and CLP implementation [Internet]. Helsinki: ECHA [updated 2008 May; cited 2011 Nov 14]. Available from: [http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/information\\_requirements\\_r14\\_en.pdf](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_r14_en.pdf).
7. European Commission. Enterprise and Industry. Chemicals REACH - registration, evaluation, authorisation and restriction of chemicals [Internet]. European Commission [updated 2011 Nov 11; cited 2011 Nov 12]. Available from: [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/chemicals/reach/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/chemicals/reach/index_en.htm).
8. Jaycock M. Why Model? In: Keil CB, Simmons CE, Anthony TR, editors. Mathematical models for estimating occupational exposure to chemicals. 2nd ed. Fairfax (USA): AIHA; 2009. p. 1-5.
9. Nařízení vlády č. 361/2007 Sb., kterým se stanoví podmínky ochrany zdraví při práci. Sbírka zákonů ČR. 2007;částka 111:5086-236.
10. Kromhout H, Vermeulen R. Temporal, personal and spatial variability in dermal exposure. Ann Occup Hyg. 2001 Jun;45(4):257-73.
11. van Hemmen JJ. Dermal exposure to chemicals. Ann Occup Hyg. 2004 Apr;48(3):183-5.
12. Schneider T. Improving exposure assessment requires measurements and modeling. Scand J Work Environ Health. 2002 Dec;28(6):367-9.
13. Havel B. K metodice hodnocení zdravotních rizik - aktualizace postupu EPA v hodnocení rizika inhalační expozice chemickým látkám. Hygiena. 2011;56(2):62-4.
14. Logan P, Ramachandran G, Mulhausen J, Hewett P. Occupational exposure decisions: can limited data interpretation training help improve accuracy? Ann Occup Hyg. 2009 Jun;53(4):311-24.
15. Nicas M. Using mathematical models to estimate exposure to workplace air contaminants. Chem Health Saf. 2003;10(1):14-21.
16. Sottas PE, Lavoué J, Bruzzi R, Vernez D, Charrière N, Droz PO. An empirical hierarchical Bayesian unification of occupational exposure assessment methods. Stat Med. 2009 Jan 15;28(1):75-93.
17. Hewett P, Logan P, Mulhausen J, Ramachandran G, Banerjee S. Rating exposure control using Bayesian decision analysis. J Occup Environ Hyg. 2006 Oct;3(10):568-81.
18. Ignacio JS and Bullock WH, editors. A Strategy for assessing and managing occupational exposures. 3rd ed. Fairfax (USA): AIHA; 2006.
19. Vadali M, Ramachandran G, Mulhausen J. Exposure modeling in occupational hygiene decision making. J Occup Environ Hyg. 2009 Jun;6(6):353-62.
20. Advanced Reach Tool (ART). Welcome to the Advanced Reach Tool 1.0 [Internet]. Netherlands Organization for Applied Scientific Research (TNO) [cited 2011 Nov 14]. Available from: <http://www.advancedreachtool.com/>.
21. Human exposure to biocidal products. Technical notes for guidance, version 2 [Internet]. European Commission. Joint Research Centre, Institute for Health and Consumer Protection (IHCP); 2007 [cited 2011 Nov 10]. Available from: [http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our\\_activities/health-env/risk\\_assessment\\_of\\_Biocides/doc/TNsG/TNsG\\_ON\\_HUMAN\\_EXPOSURE/TNsG%20-Human-Exposure-2007.pdf](http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_activities/health-env/risk_assessment_of_Biocides/doc/TNsG/TNsG_ON_HUMAN_EXPOSURE/TNsG%20-Human-Exposure-2007.pdf).
22. National Atmospheric Emission Inventory. Emission Factors Database [Internet]. UK National Atmospheric Emission Inventory [cited 2011 Nov 14]. Available from: <http://naei.defra.gov.uk/emissions/index.php>.
23. AP 42 compilation of air pollutant emission factors [Internet]. [updated 2011 Feb 8; cited 2011 Nov 10]. Available from: [http://en.citizendium.org/wiki/AP\\_42\\_Compilation\\_of\\_Air\\_Pollutant\\_Emission\\_Factors#Chapters\\_in\\_AP\\_42.2C\\_Volume\\_1.2C\\_Fifth\\_Edition](http://en.citizendium.org/wiki/AP_42_Compilation_of_Air_Pollutant_Emission_Factors#Chapters_in_AP_42.2C_Volume_1.2C_Fifth_Edition).
24. Keil CB, Nicas M. Predicting room vapor concentrations due to spills of organic solvents. AIHA J (Fairfax, Va). 2003 Jul-Aug;64(4):445-54.
25. Spencer JW, Plisko MJ. A comparison study using a mathematical model and actual exposure monitoring for estimating solvent exposures during the disassembly of metal parts. J Occup Environ Hyg. 2007 Apr;4(4):253-9.
26. Nicas M, Neuhaus J. Predicting benzene vapor concentrations with a near field/far field model. J Occup Environ Hyg. 2008 Sep;5(9):599-608.
27. Nicas M, Armstrong TW. Computer implementation of mathematical exposure modeling. Appl Occup Environ Hyg. 2003 Aug;18(8):566-71.
28. Fehrenbacher MC, Hummel AA. Evaluation of the mass balance model used by the Environmental Protection Agency for estimating inhalation exposure to new chemical substances. Am Ind Hyg Assoc J. 1996 Jun;57(6):526-36.
29. Zhang Y, Banerjee S, Yang R, Lungu C, Ramachandran G. Bayesian modeling of exposure and airflow using two-zone models. Ann Occup Hyg. 2009 Jun;53(4):409-24.
30. Tieleman E, Warren N, Schneider T, Tischer M, Ritchie P, Goede H, et al. Tools for regulatory assessment of occupational exposure: development and challenges. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2007 Dec;17 Suppl 1:S72-80.
31. European Commission. Joint Research Centre, Institute for Health and Consumer Protection (IHCP) Training workshop. "Assessing human exposure to biocides using BEAT and ConsExpo" [Internet]. Institute for Health and Consumer Protection (IHCP); 2011 [updated 2011 Oct 30; cited 2011 Nov 13]. Available from: [http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our\\_activities/health-env/risk\\_assessment\\_of\\_Biocides/cat-training-workshop-enlargement-and-integration](http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_activities/health-env/risk_assessment_of_Biocides/cat-training-workshop-enlargement-and-integration).

Došlo do redakce: 23. 11. 2011

Přijato k tisku: 30. 1. 2012

Prof. Ing. Zdeněk Fiala, CSc.  
Lékařská fakulta UK v Hradci Králové  
Šimkova 870  
500 38 Hradec Králové  
E-mail: [fiala@lfhk.cuni.cz](mailto:fiala@lfhk.cuni.cz)