

Hodnocení toxických  
vlastností:

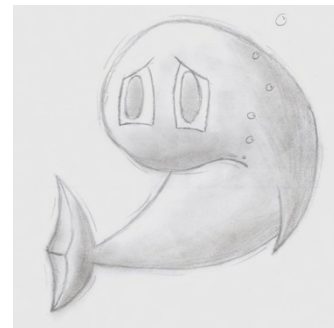
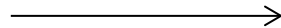
**Vyhodnocení  
ekotoxikologických  
testů**

## Důležité otázky při každém hodnocení dat:

- Jak dobře je studie provedena?
- Jsou aplikovány a dodrženy standardní metodiky?
- Je použitý test vhodný?
- Jsou výsledné parametry stanoveny za relevantních podmínek?
- Je interpretace dat správná?

1

# VZTAH DÁVKA-ODPOVĚĎ



# VZTAH DÁVKA - ODPOVĚD

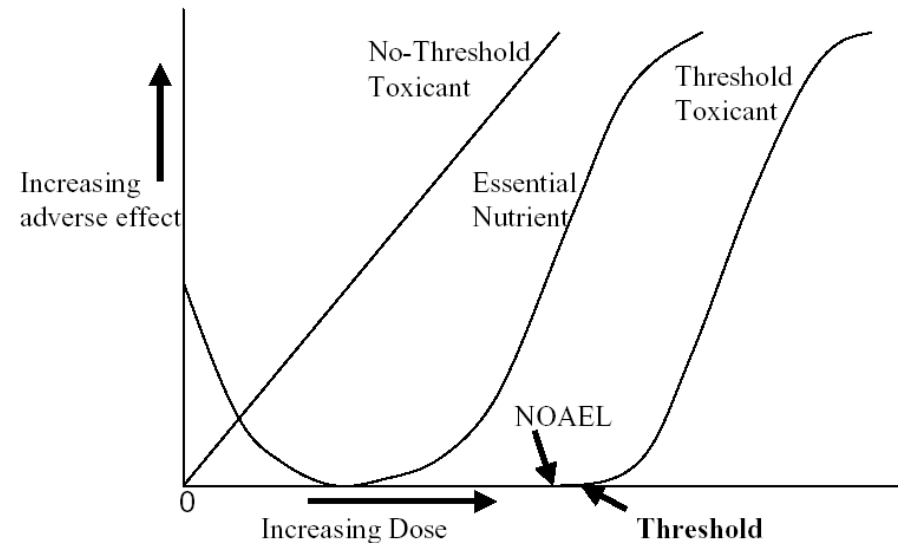
„Všechny látky jsou jedy a závisí pouze na dávce, kdy látka přestává být jedem a stává se léčivem.“

*Paracelsus*

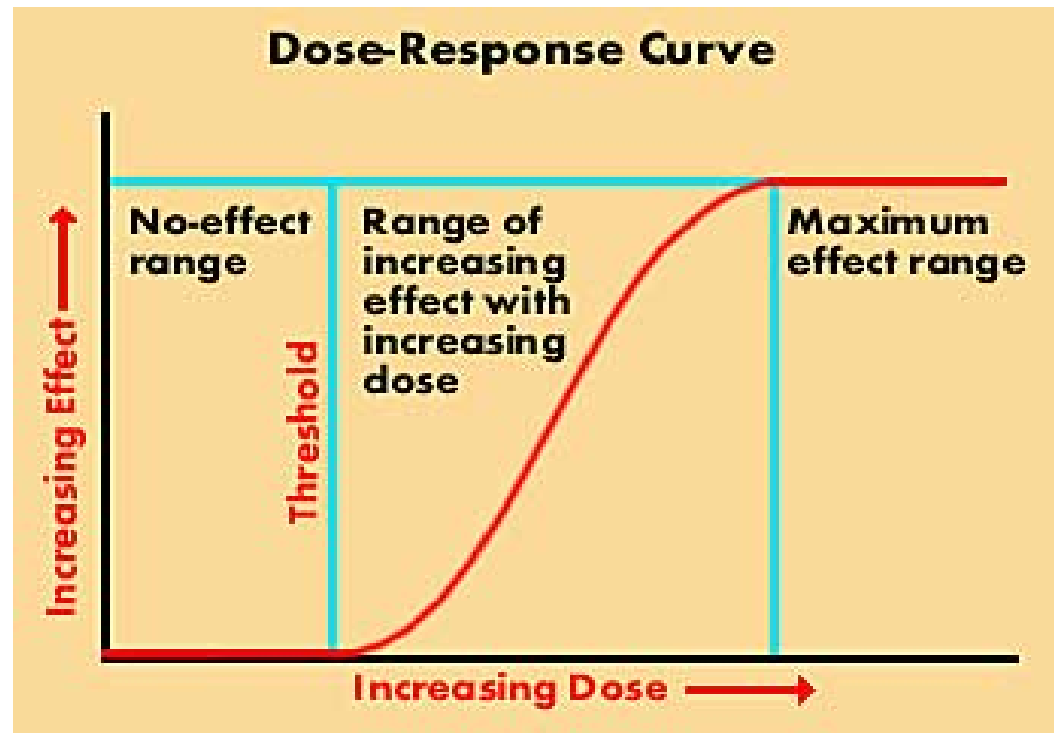
Toxicita látky nezávisí pouze na toxických vlastnostech látky, ale hlavně na její koncentraci/dávce.

## Odpověď na stres

- Prahová – žádná biologická odpověď při nízké dávce, pak se odpověď projevuje se vzrůstající dávkou
- Bezprahová – bez biologické odpovědi pouze na nulové koncentraci
- Hormeze – počáteční biologická odpověď na toxikant je pozitivní, při vzrůstu koncentrace se stává negativní, nebo naopak



# Odpověď na stres prahová



## Prahová dávka

~ dávka, pod níž není možné v exponované populaci detekovat škodlivý účinek toxické látky  
(tato dávka platí pro všechny jedince v dané populaci)

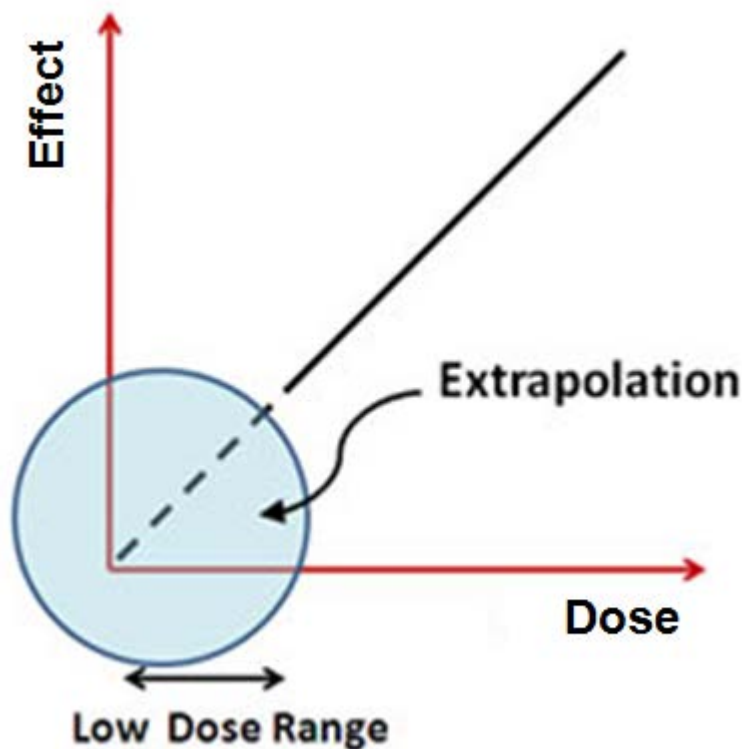
~ tzn. dávka pod kterou nedojde k žádnému úmrtí zvířete, k žádným patologickým změnám, k žádným biochemickým změnám ...

Aproximací prahové dávky bývá hodnota **NOAEL/NOAEC** (No Observed Adverse Effect Level)

(resp. **NOEL, NOEC**)

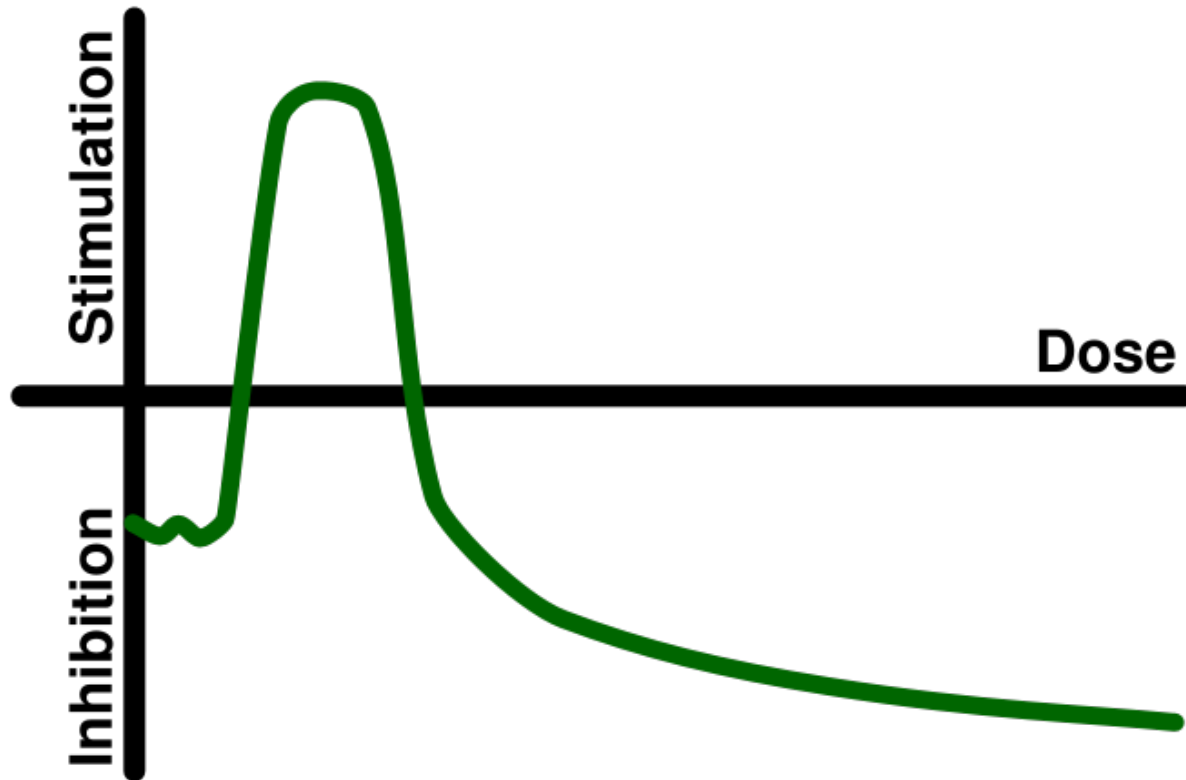
# Odpověď na stres bezprahová

- ~ neexistuje práh účinku, protože již jedna molekula toxické látky může teoreticky způsobit negativní efekt
- ~ používá se u genotoxických karcinogenů - jedna molekula genotoxického karcinogenu může teoreticky způsobit poškození DNA vedoucí k nádoru



# Odpověď na stres hormeze

- ~ nízké a vysoké dávky kontaminantu mají na organismus rozdílný vliv
- ~ alkohol, vitamíny, stopové prvky



# 2

## Křivka dávka – odpověď:

základní nástroj pro hodnocení toxických vlastností  
látek



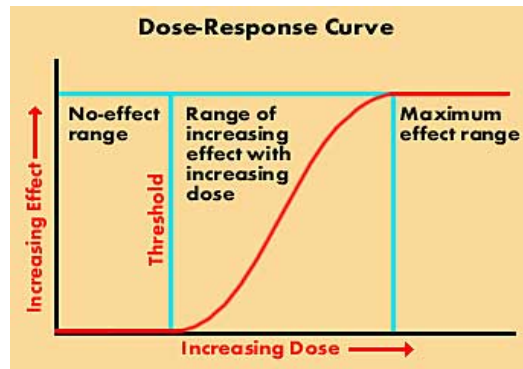
# Definice:

Graf ukazující biologickou odpověď, např. enzymu, proteinu, populace či společenstva na rozmezí koncentrací (dávek) polutantu

Např.: Křivka mortality - závislost kumulativní mortality na vzrůstající koncentraci

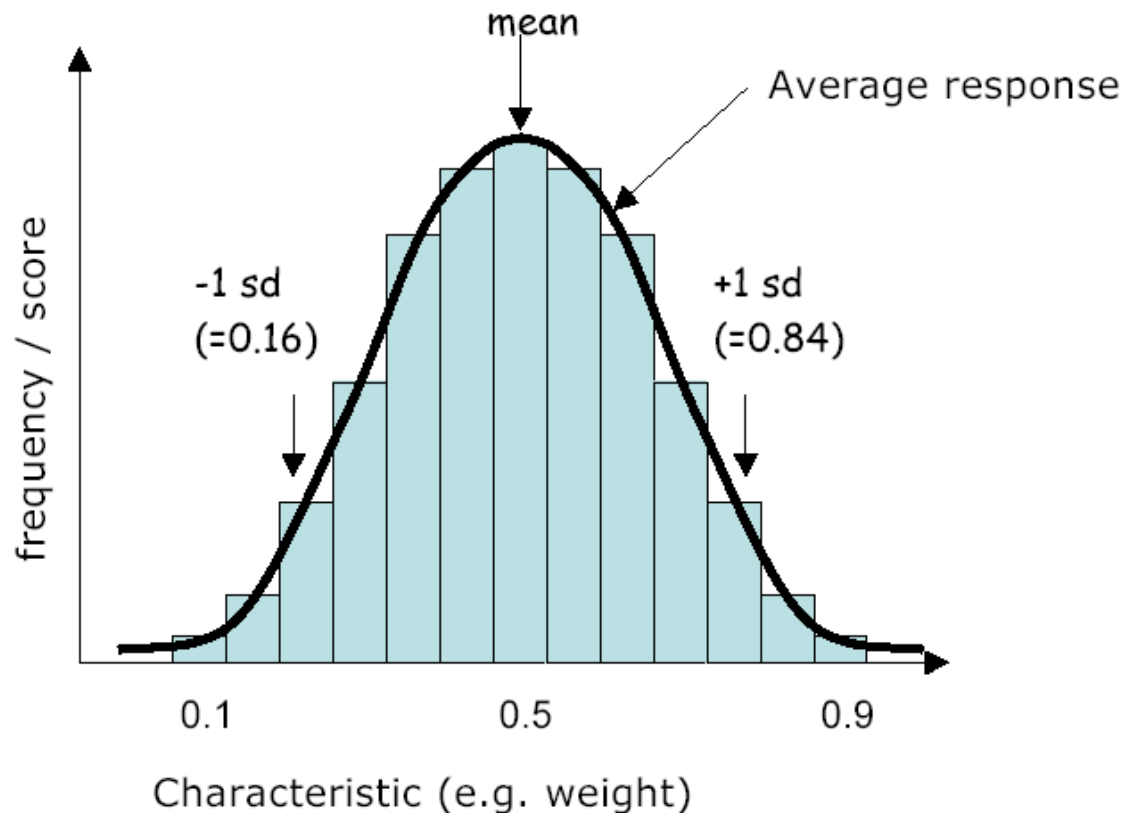
# 2a

## Křivka dávka – odpověď pro látky s prahovým účinkem



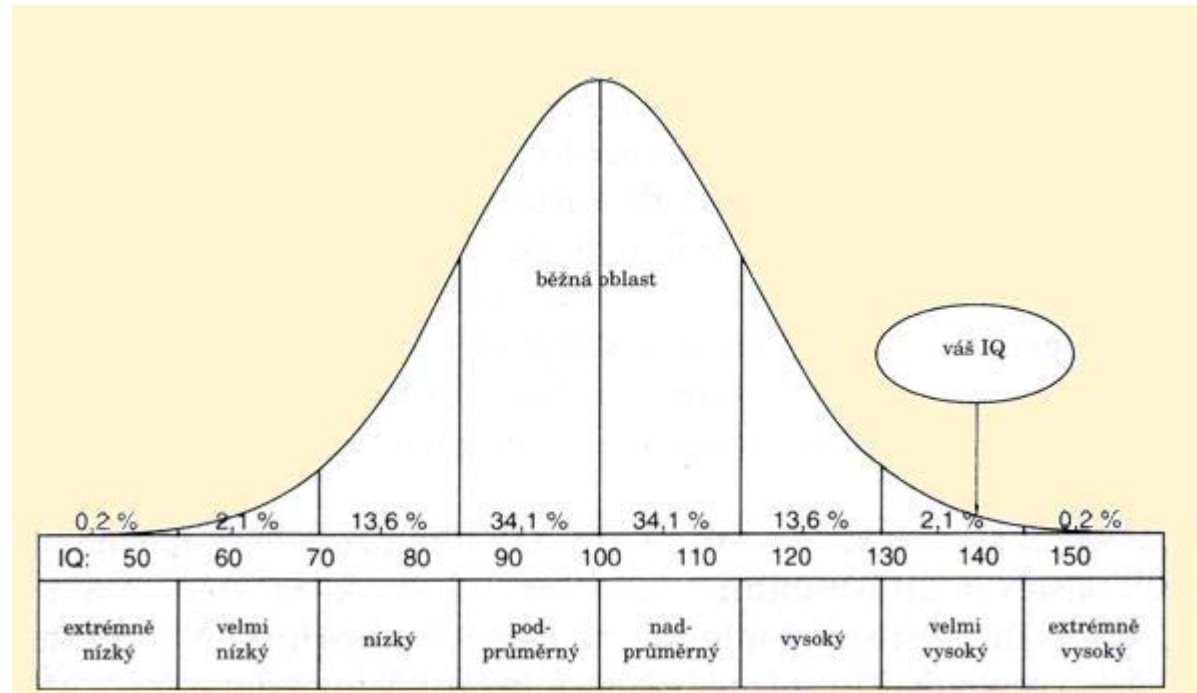
# Křivky dávka-odpověď jsou založeny na normálním (Gaussově) rozložení hodnot

Normal distribution



Křivky dávka-odpověď jsou založeny na normálním (Gaussově) rozložení hodnot

Příklad – rozložení inteligence ve společnosti

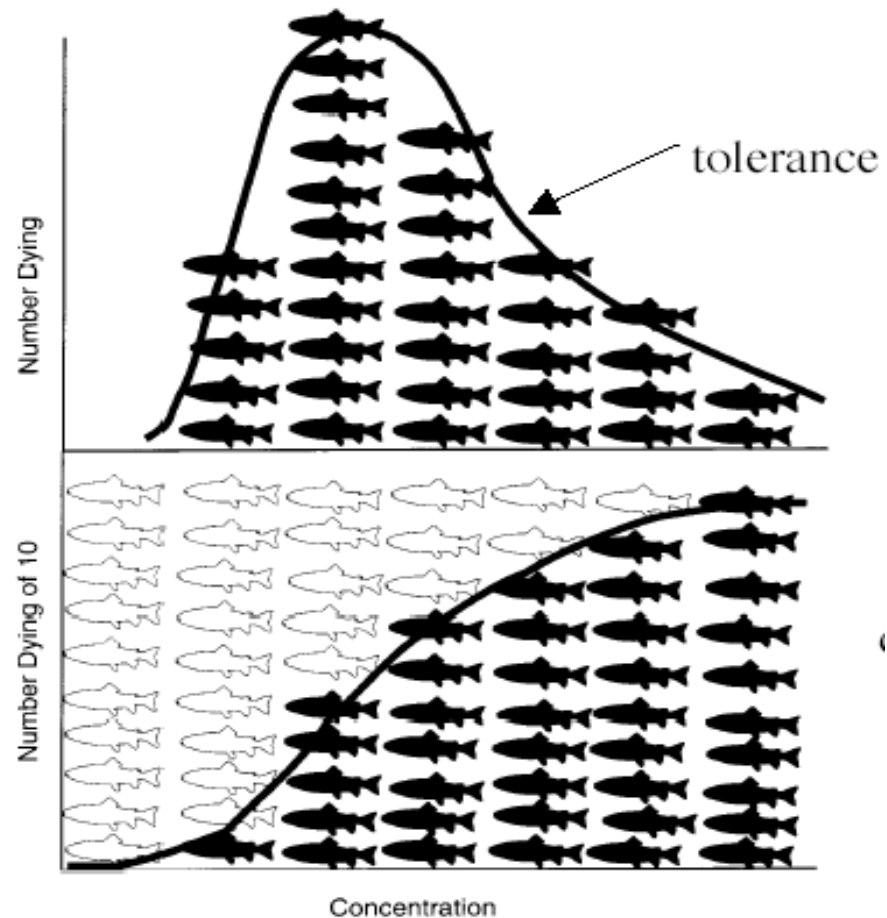


Křivky dávka-odpověď jsou založeny na normálním (Gaussově) rozložení hodnot

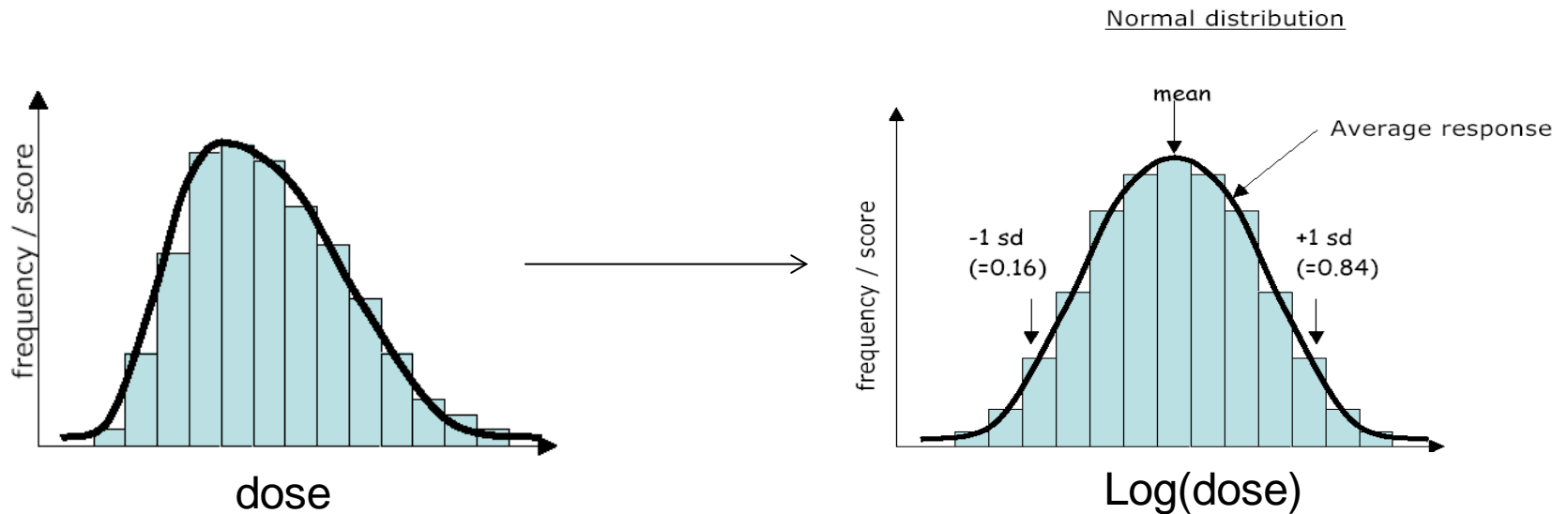
- založeno na konceptu individuální tolerance

~ individuální účinná dávka (IED) – minimální dávka vedoucí ke smrti jedince

~ geneticky určená pro každého jedince



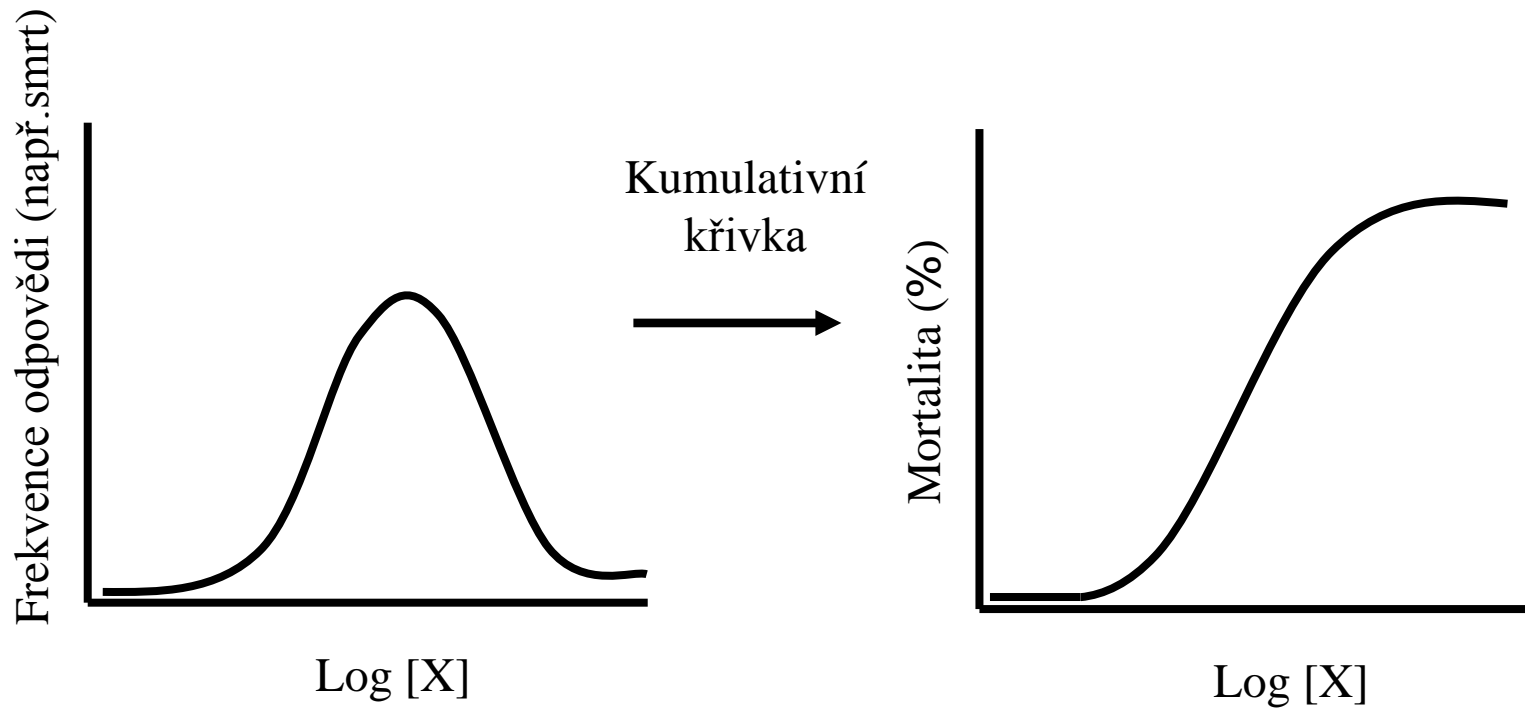
Křivky dávka-odpověď jsou založeny na normálním (Gaussově) rozložení hodnot



! Populační odpověď na toxické látky je zpravidla skloněná nalevo !  
→ Normálnímu rozložení se přiblížíme logaritmicou transformací dávky toxikantu

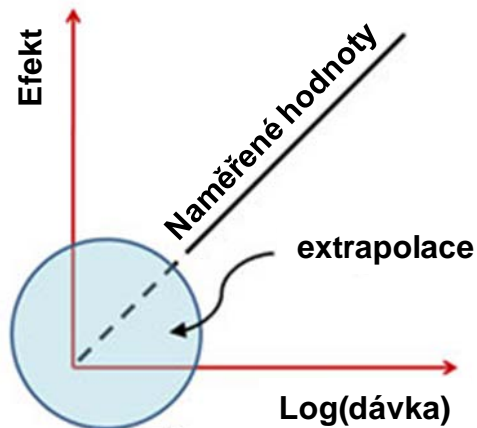
Křivky dávka-odpověď jsou založeny na normálním (Gaussově) rozložení hodnot

Získ typické křivky dávka – odpověď pro prahový účinek:



# 2b

## Křivka dávka – odpověď pro látky s bezprahovým účinkem



~ naměřené hodnoty efektu lineárně extrapolujeme do nuly ...



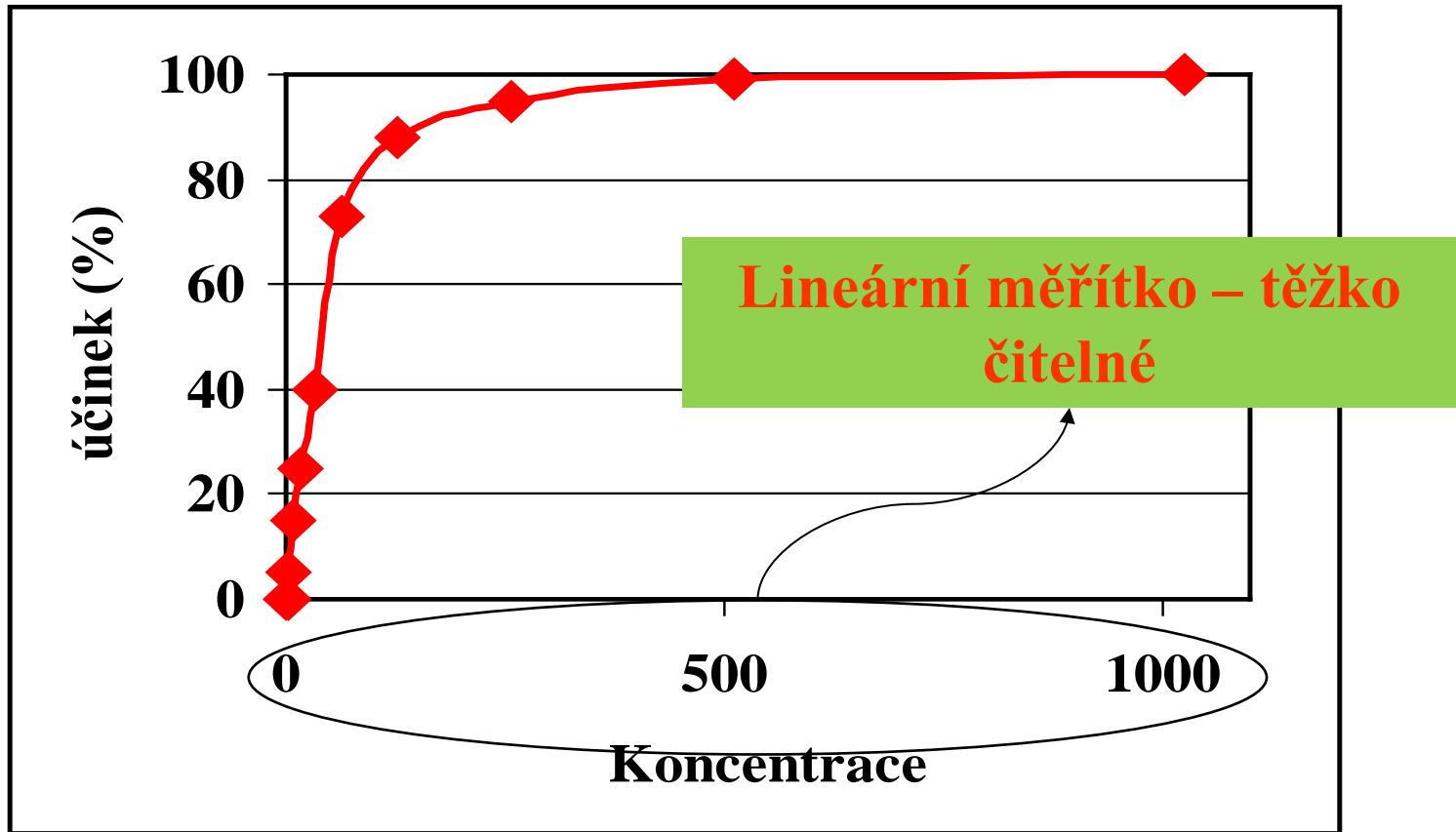
# 3

## Experimentální design pro testy toxicity (látky s prahovým účinkem)



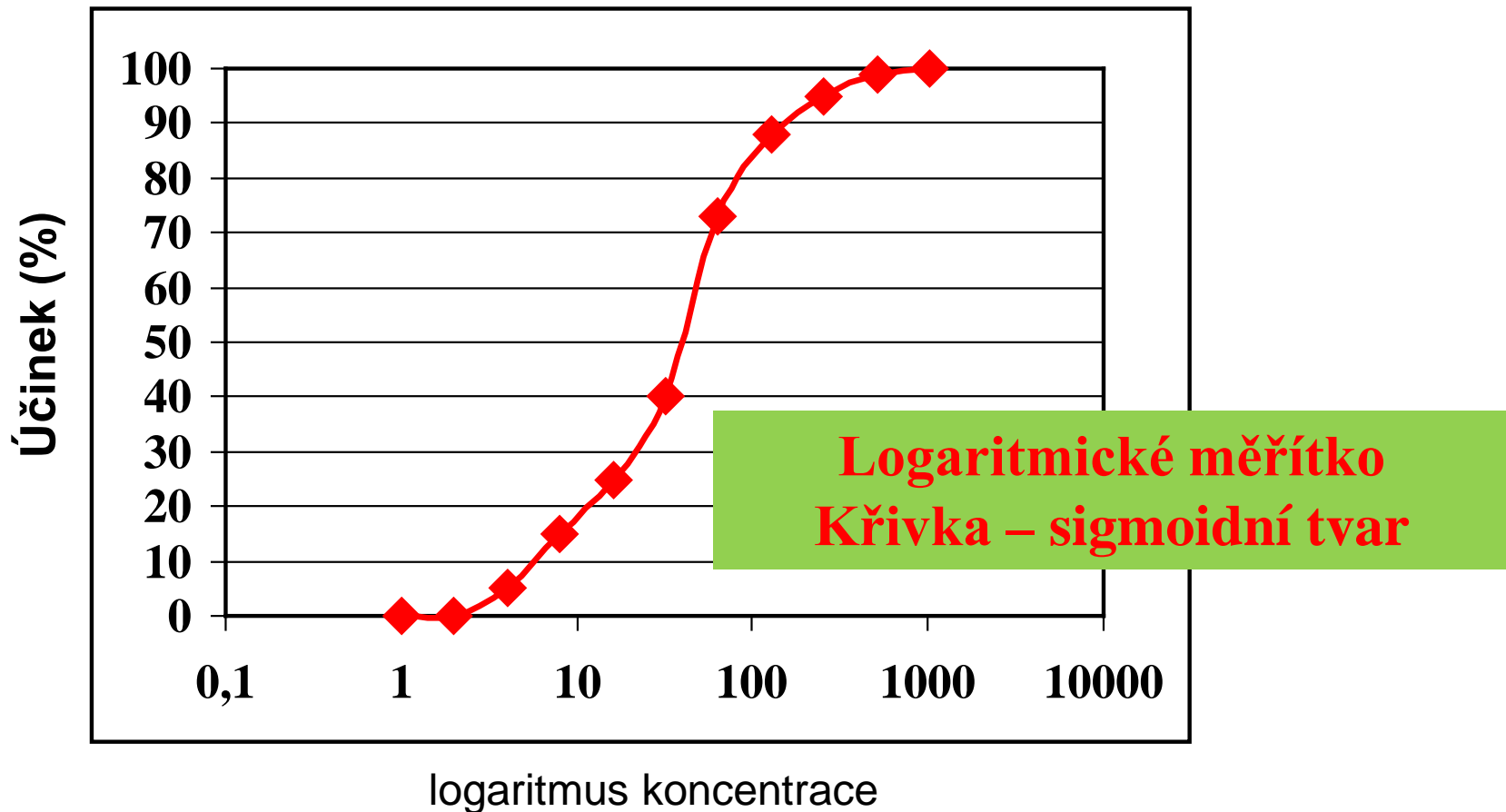
## Ideální křivka dávka – odpověď:

~ naměřené efekty pokrývají celou škálu účinků od minimálních po maximální možné



## Ideální křivka dávka – odpověď:

~ naměřené efekty pokrývají celou škálu účinků od minimálních po maximální možné



# Experimentální design: Správné testování toxicity (letální účinky)

## Krok 1 – Skrínigový test

Provádí se, pokud nemáme podkladová data  
(pro úsporu materiálu při hledání lineární části odpovědi)

- Exponovat 5 – 10 organismů desítkové koncentrační řadě po 24 - 96 h
- Cílem určit rozmezí kde se nachází 50 % letální koncentrace (LC50)

# mrtvých	žádný	žádný	několik	všichni	všichni
	0	0	30%	100%	100%
Koncen.	$10^{-3}$	$10^{-2}$	$10^{-1}$	$10^0$	$10^1$

## Krok 2 – Definitivní test

- Z předchozích výsledků – stanovit rozmezí testu:

→ dolní =  $10^{-2} = 0.01$  mg/L

→ horní =  $10^0 = 1.0$  mg/L

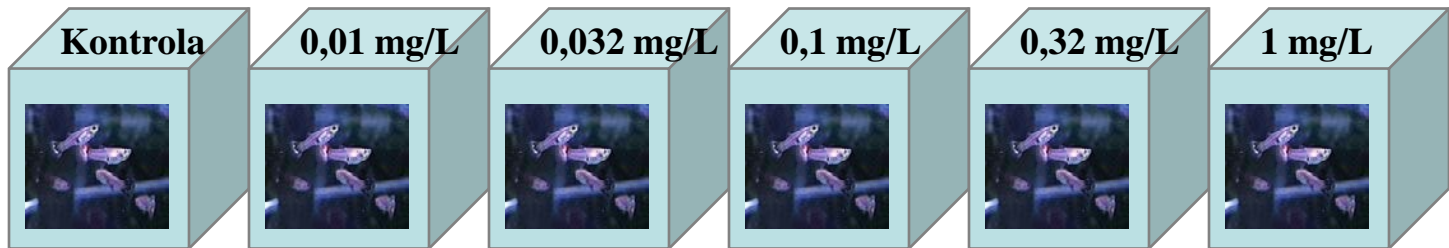
- Použít 10 – 30 organismů → náhodně rozdělit mezi testovacími nádobami
- Provést test s využitím logaritmického měřítka koncentrací, protože organismy zpravidla odpovídají logaritmicky na toxikanty
  - Obvykle použít alespoň 5 koncentrací + kontrola

Kontrola – ověřuje toxicitu pozadí, ředící vody, media, zdravotní stav organismů, vliv stresu testovacího prostředí (testovací nádoby, osvětlení, teplota, atd.)

!!Validita testu!! např. úhyn  $>10\%$  kontrolních organismů → neplatný test!

## Příklad uspořádání definitivního testu

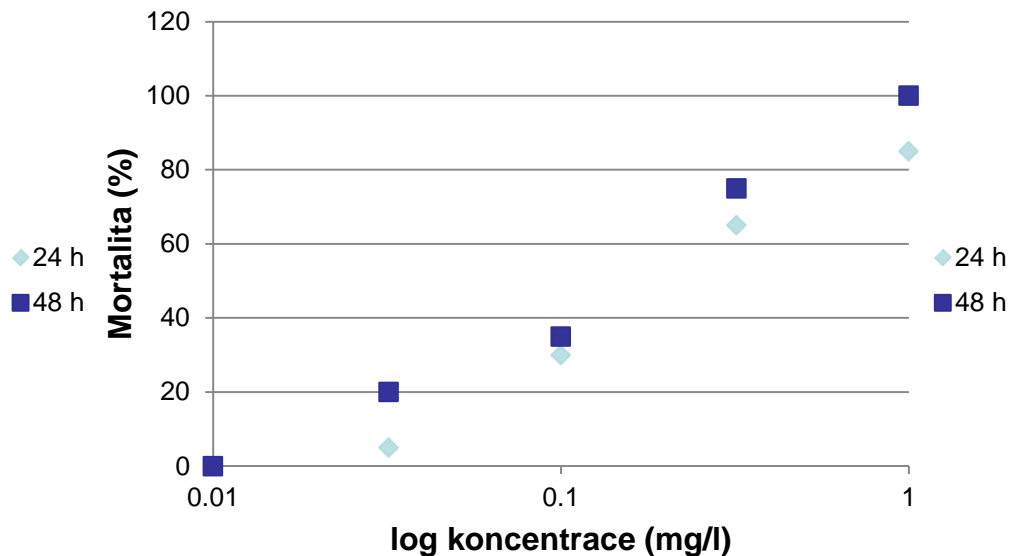
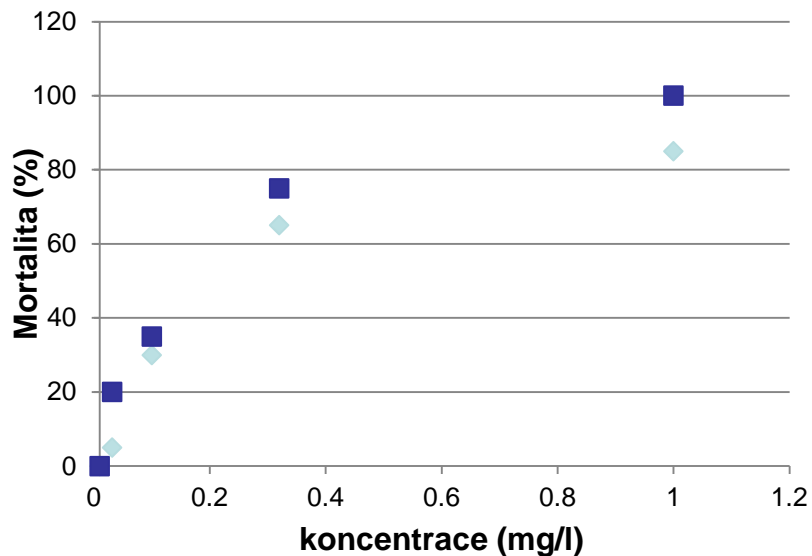
Pokus. zásah	Ředění	Koncentrace (mg/L)
1	$10^{-2}$	0.01
2	$10^{-1.5}$	0.032
3	$10^{-1}$	0.1
4	$10^{-0.5}$	0.32
5	$10^0$	1.0
Kontrola		0.0



Exponováno 20 jedinců/koncentraci					
Odpověď po 24 hodinách, jedinců					
0	0	1	6	13	17
Odpověď po 96 hodinách, jedinců					
0	0	4	9	15	20

# Výsledek testu

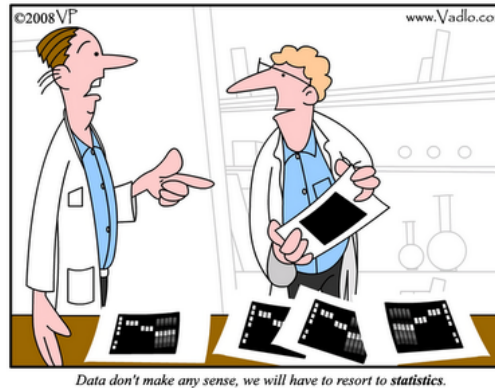
Koncentrace	Kontrola	0.01 mg/L	0.032 mg/L	0.1 mg/L	0.32 mg/L	1 mg/L
Účinek 24 h	0%	0%	5%	30%	65%	85%
Účinek 96 h	0%	0%	20%	35%	75%	100%



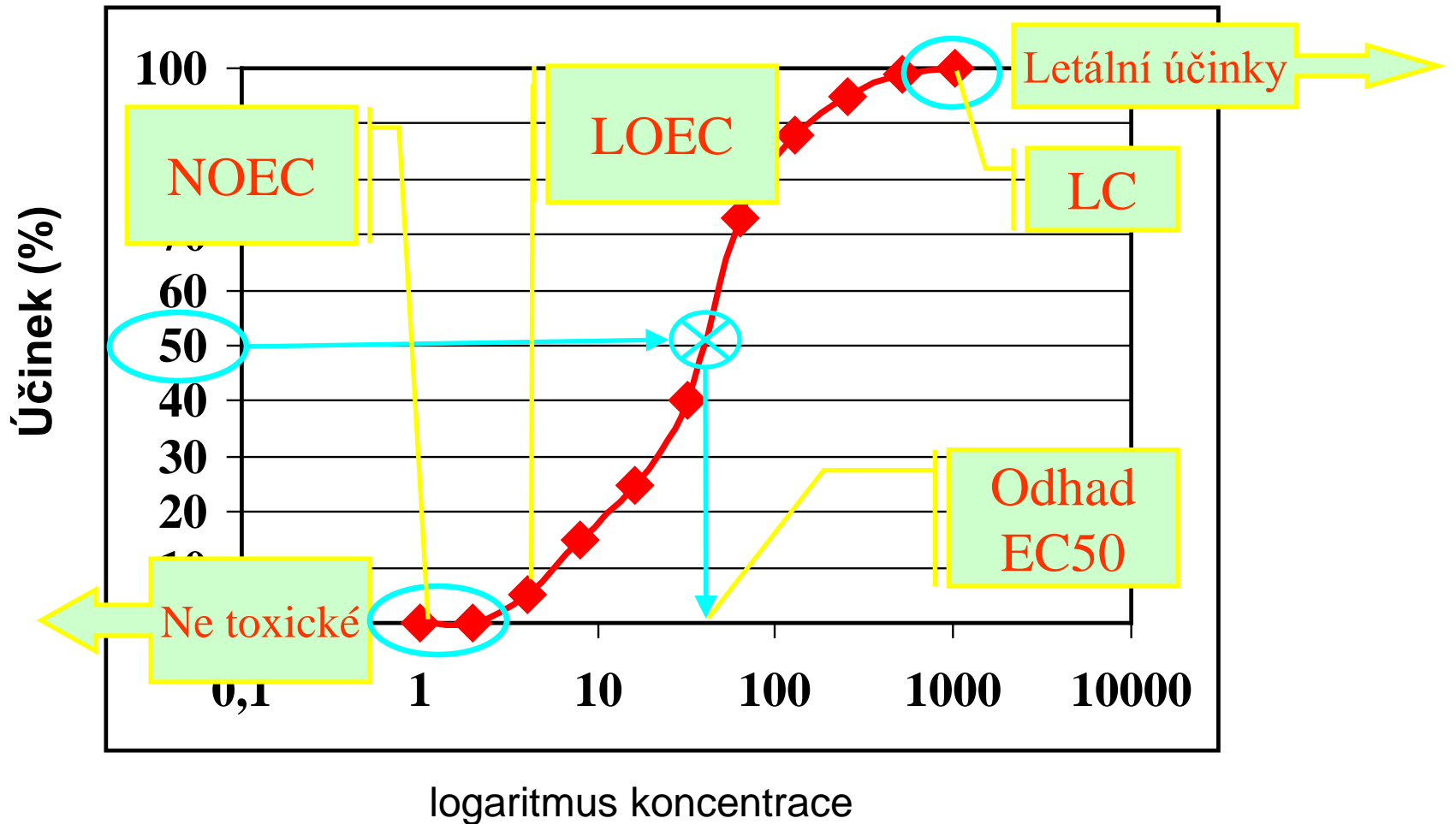


# 4

## Hodnocení ekotoxikologických účinků (látky s prahovým účinkem)



# Ideální křivka dávka – odpověď



Logaritmické měřítko  
Křivka – sigmoidní tvar

# Sledované parametry testů toxicity

## krátkodobé studie:

- LC50 (letální koncentrace pro 50% testovaných organismů)
- EC50 (účinná koncentrace pro 50% testovaných organismů)

## dlouhodobé studie :

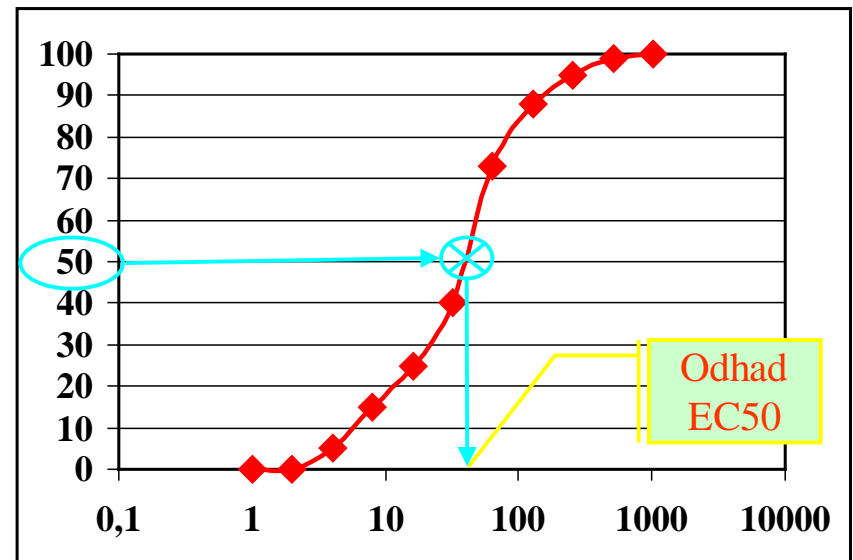
- NOEC (no observed effect concentration)
- LOEC (lowest observed effect concentration)
- MATC (maximal acceptable toxicant concentration)

## další možné :

- EC10 (10 % effects concentration)
- ECx ( x % effects concentration)

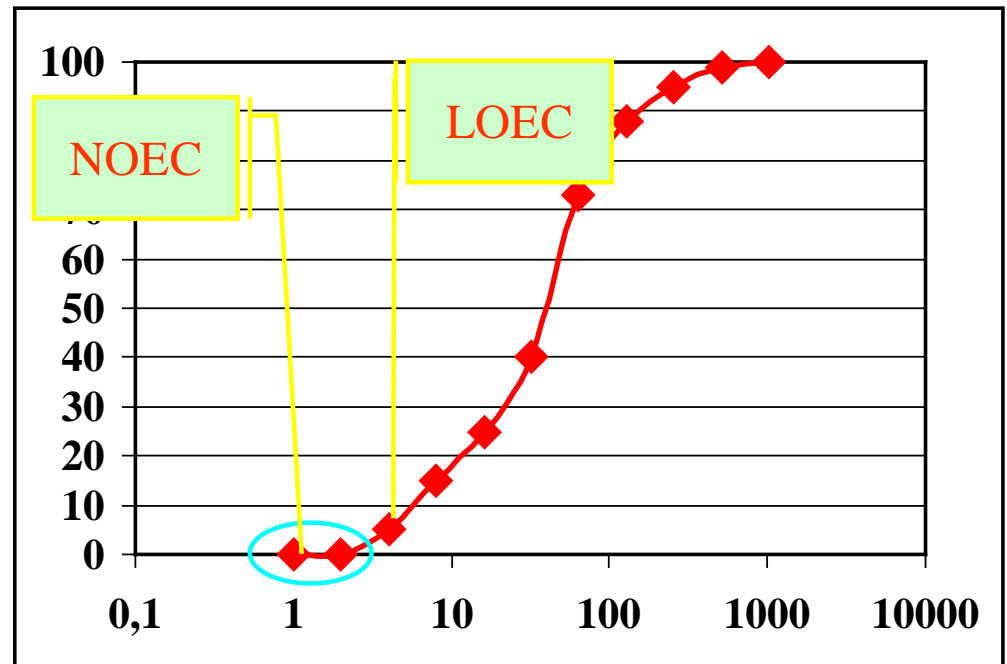
# a) Parametry které mohou být vypočítány z křivky dávka-odpověď

- **LD<sub>50</sub>** – účinná dávka, která způsobí 50% mortalitu testovacích organismů
- **LC<sub>50</sub>** – 50% letální koncentrace - účinná koncentrace, která způsobí 50% mortalitu testovacích organismů
- **EC<sub>50</sub>** - účinná koncentrace, která způsobí účinek (snížená reprodukce, růst atd.) u 50% testovacích organismů, či která způsobí 50 % maximálního účinku, 50% odpověď v testovací populaci (mg/L, ml/L...)
- **IC<sub>50</sub>** – inhibiční koncentrace, která sníží normální odpověď o 50%
- Další zahrnující jinou procentuální změnu (10%, 20%, atd.)  
EC05, EC20, EC90, ...
- Rozmezí EC20 – EC80



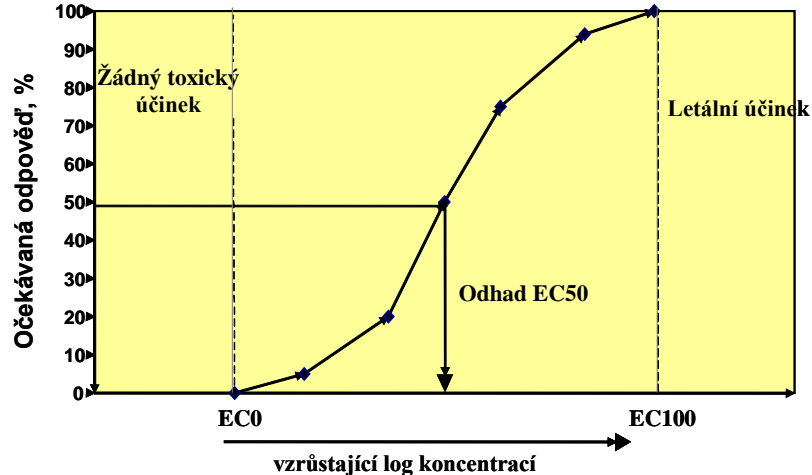
## b) Parametry které se neodvozují z křivky dávka-odpověď

- **NOEC** - No Observed Effect Concentration. Nejvyšší testovaná koncentrace látky, která nezpůsobila statisticky významný účinek v porovnání s kontrolou.
- **LOEC** - Lowest Observed Effect Concentration. Nejnižší testovaná koncentrace látky, která způsobila statisticky významný účinek v porovnání s kontrolou. Nejbližší vyšší koncentrace než NOEC.
- **NOEL** - No Observed Effect Level. Nejvyšší testovaná dávka látky, která nezpůsobila statisticky významný účinek v porovnání s kontrolou.
- **LOEL**



# Testované koncentrace

!Kvalita výsledků je určena správným výběrem testovaných koncentrací!

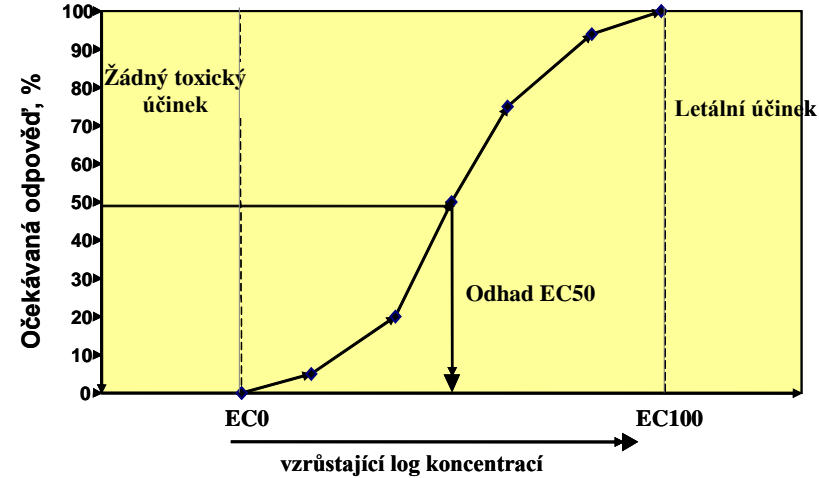


## a) Koncentrační řada pro stanovení EC50/LC50:

- Testované koncentrace by měly pokrývat rozmezí od koncentrací nevykazujících žádný účinek až po 100% letální koncentraci
- Dobře vybraná koncentrační řada pro stanovení EC50/LC50 má jednu koncentraci blízko EC50, a nejméně dvě koncentrace s částečným účinkem pod a nad EC50 – rozložené symetricky.
- Koncentrační řada by měla být v geometrickém měřítku. Ředící krok (koeficient) obvykle 2 až 10
- Příklady koncentračních řad:
  - 1:10, 1:100, 1:1000, 1:10000, 1:100000 (látky s mírným sklonem odpovědi (některé pesticidy); koeficient ředění 10)
  - 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32 (příkřejší odpověď, koeficient 2)

# Testované koncentrace

!Kvalita výsledků je určena správným výběrem testovaných koncentrací!

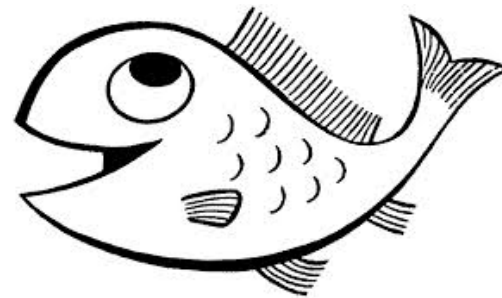


b) Koncentrační řada pro stanovení NOEC/LOEC:

- Dobře vybraná koncentrační řada pro stanovení LOEC/NOEC má několik koncentrací v oblasti nízkých odpovědí, nad a pod očekávanou LOEC a relativně nižší ředící koeficient ( $\leq 2$ )

4a

# Stanovení NOEC/LOEC hodnot (látky s prahovým účinkem)





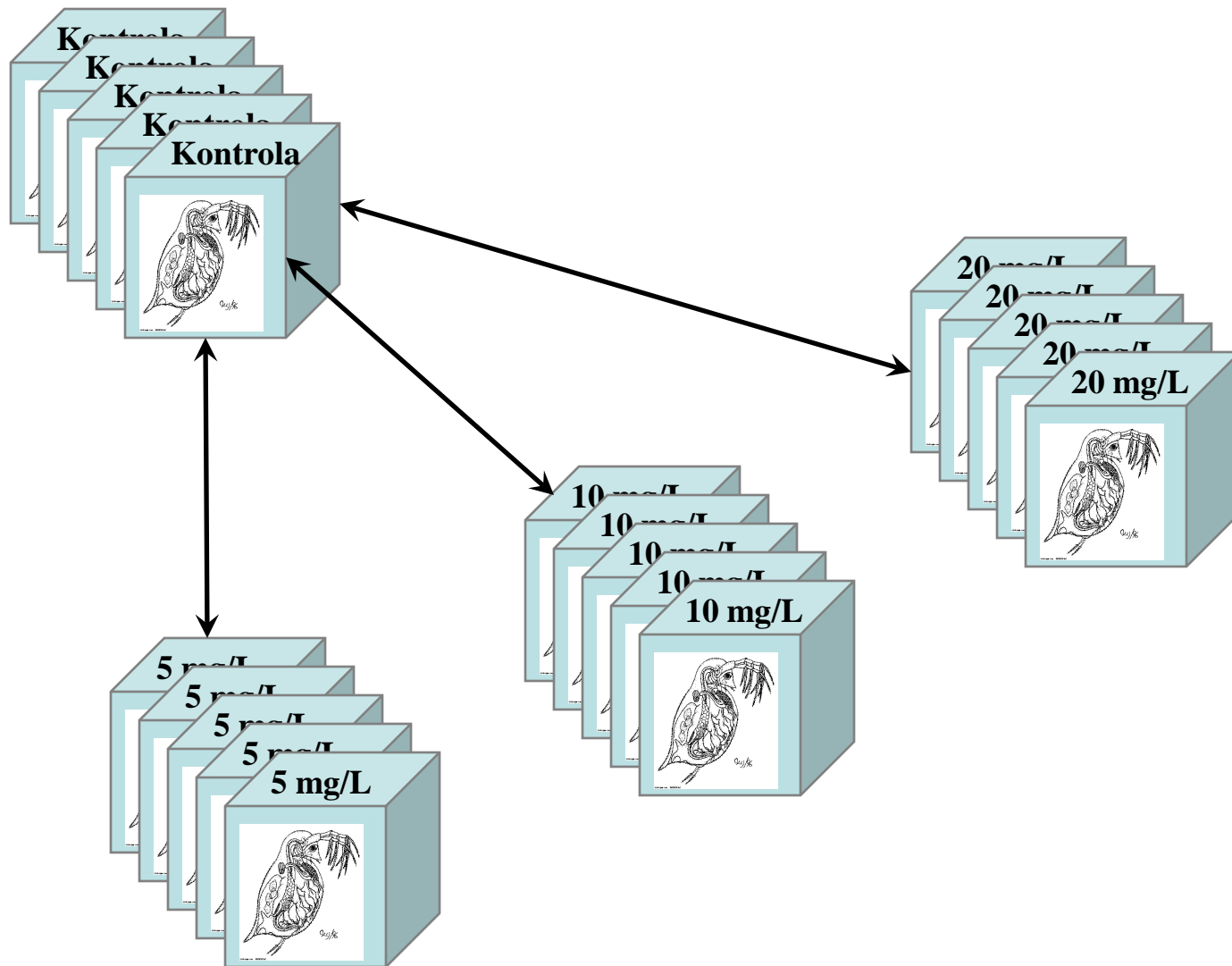
## Stanovení NOEC/LOEC hodnot

- Odpovědi organismů na působení testovaných koncentrací toxické látky jsou porovnávány s kontrolou
- Hledáme nejvyšší koncentraci, která nezpůsobuje toxickou odpověď (NOEC) či první koncentraci, která již způsobí toxickou odpověď (LOEC)

~ využití statistických testů

- ANOVA (Analýza rozptylu) + post-hoc test
  - Kruskal-Wallisův test + post-hoc test

# Stanovení NOEC/LOEC hodnot



# Příklad určení NOEC/LOEC

Porovnááme 3 testované koncentrace s kontrolou

<b>Přežívající dafnie v kontrole</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>
<b>Přežívající dafnie v koncentraci 5 mg/L</b>	<b>19</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>
<b>Přežívající dafnie v koncentraci 10 mg/L</b>	<b>19</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>19</b>	<b>19</b>
<b>Přežívající dafnie v koncentraci 20 m/L</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>19</b>

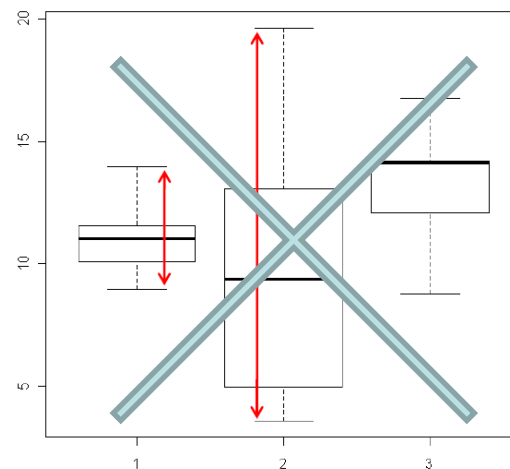
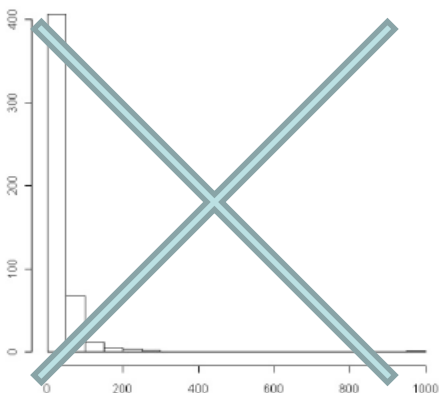
# Stanovení NOEC/LOEC

~ využití statistických testů

## • ANOVA

! Pro její správné použití je nutné splnit dva předpoklady!

- 1) Hodnoty ve srovnávaných skupinách mají normální (Gaussovo) rozložení (použití testů normality)
- 2) Rozptyly hodnot ve srovnávaných skupinách se od sebe statisticky neliší svým rozptylem (použití box-plotů či Levenova testu)

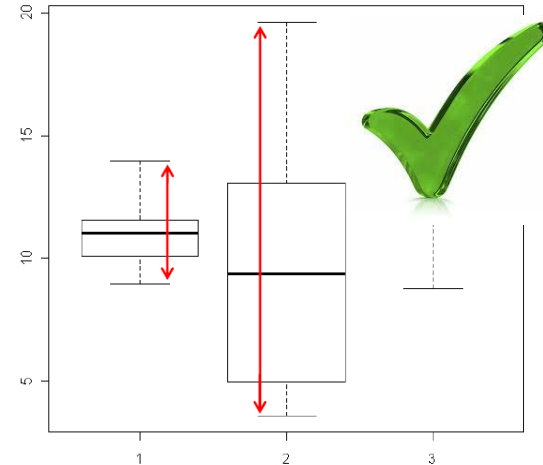
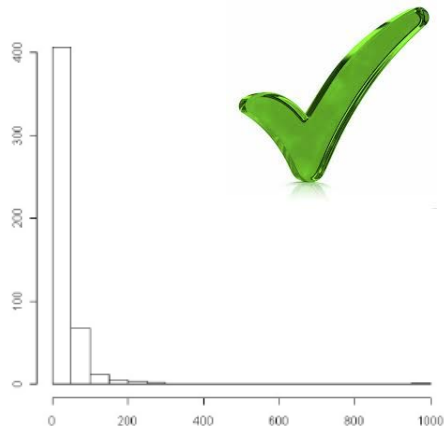


# Stanovení NOEC/LOEC

~ využití statistických testů

- Kruskal-Wallisův test

~ neparametrická obdoba ANOVA při nesplnění předpokladů



# Stanovení NOEC

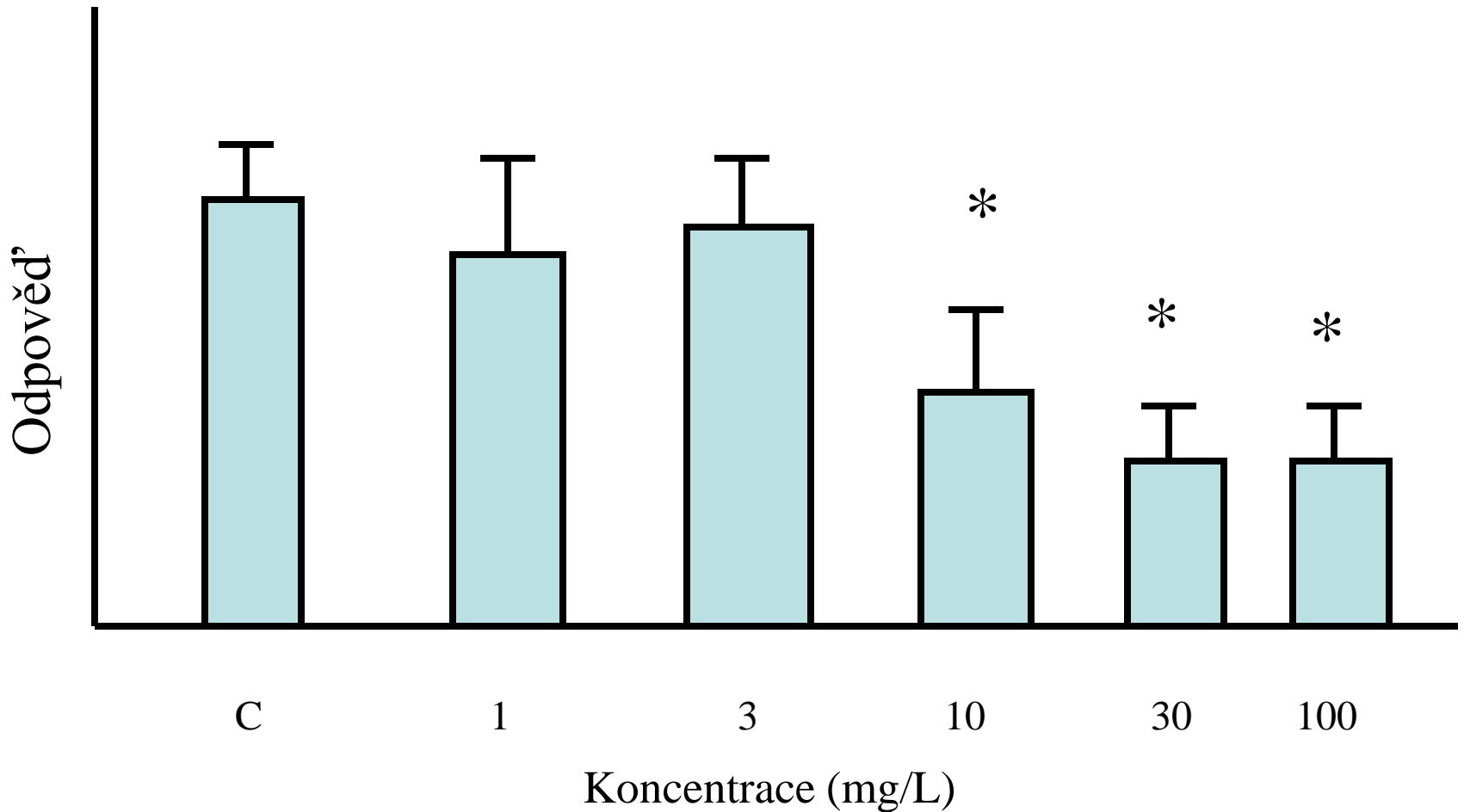
~ využití statistických testů

- **Následné post-hoc testy**

~ pokud ANOVA prokáže významný rozdíl mezi některými z testovaných skupin, použijeme některý z post-hoc testů na nalezení těchto skupin (např. Tukeyho, Dunnettův, Williamsův či LSD test nebo metodu dle Steela a Dwasse v případě použití Kruskal-Wallisova testu)

# Výsledek analýzy rozptylu

Jaká hodnota odpovídá NOEC?  
A jaká LOEC?



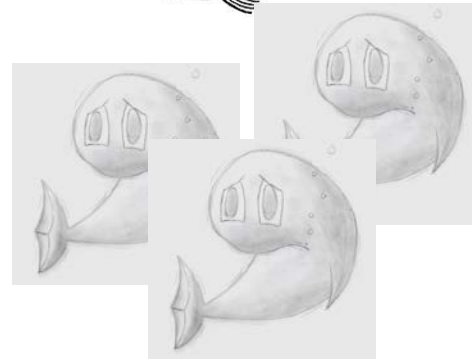
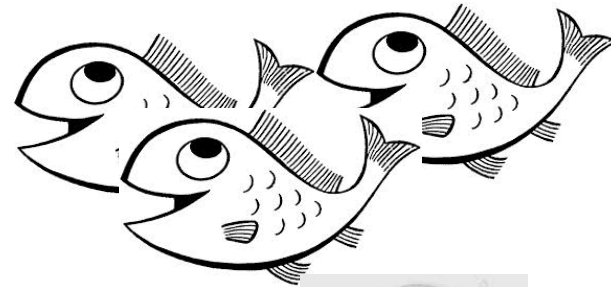


# Nevýhody NOEC/LOEC hodnot

- Jejich hodnota je silně závislá na designu experimentu a na:
  - Počtu opakování
  - Počtu testovaných koncentrací
  - Proceduře výběru koncentrací
  - Přirozené variabilitě systému
  - Použitých statistických metodách

4b

# Stanovení EC50 hodnot (látky s prahovým účinkem)



# Výpočet EC50

- Interpolační metody

a) Dvoudávková metoda a Lineární regrese

b) Probitová transformace křivky dávka-odpověď

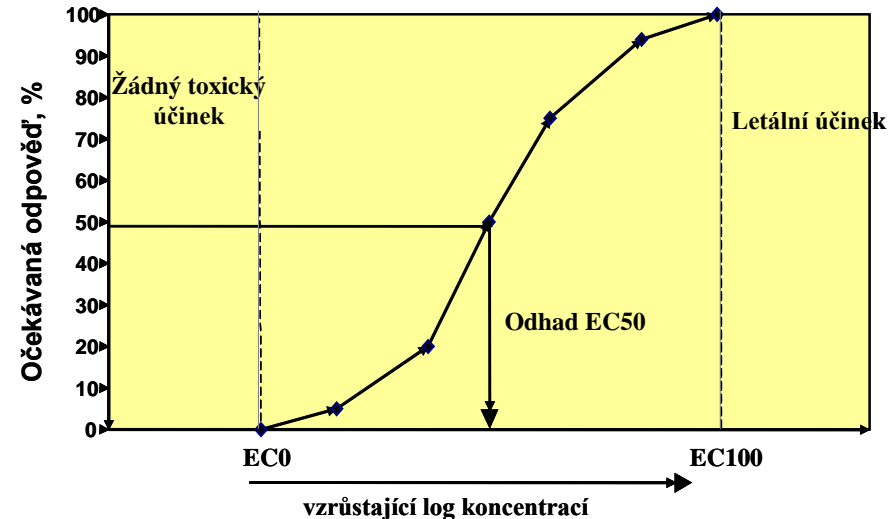
c) Nelineární regrese

Pokud je křivka (hlavně její lineární část) detailně proměřená – neměl by být významný rozdíl ve výsledcích získaných různými postupy výpočtu (bohužel ne vždy to je možné)

# a) Dvoudávková metoda

$$\log(EC50) = x_{50} = x_1 + \frac{0,5 - p_1}{p_2 - p_1} (x_2 - x_1)$$

- Nejjednodušší metoda odhadu
- Pokud je EC50 zhruba známá
- Jedna koncentrace v intervalu (20; 50)
- Druhá koncentrace v intervalu (50; 80)
- Interval (20; 80) je zhruba lineární pro účinek vs. log koncentrací

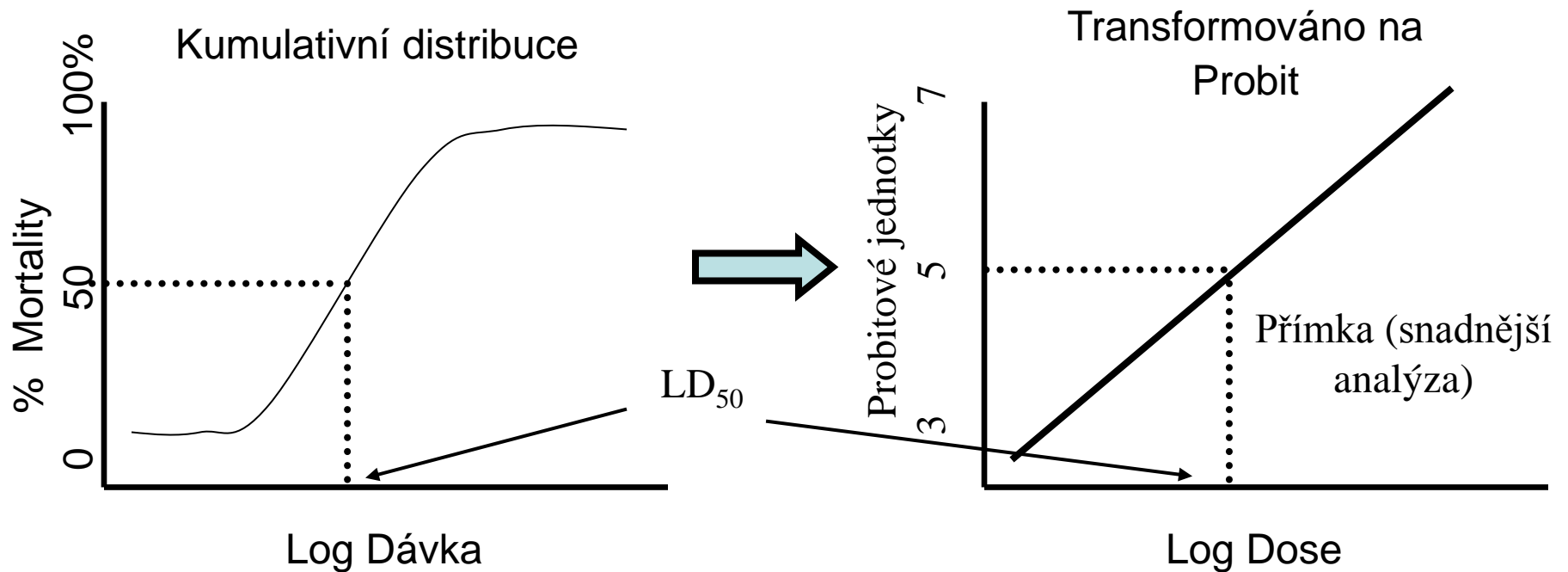


## b) Probitová transformace křivky dávka-odpověď

- Probitová transformace zlinearizuje (narovná) kumulativní distribuční křivku a to lze následně využít pro jednodušší výpočet EC50 (LC50) hodnot
- Založeno na hypotéze že resistance k toxikantům je normálně rozložena (viz kap. 2 přednášky)
- Výhodou je usnadnění analýzy
- Založeno na směrodatných odchylkách, takže každý probit je spojen s procenty odpovědi
- Průměrná odpověď je definována jako probit = 5, všechny probity jsou pozitivní → snažší vizualizace

## b) Probitová transformace křivky dávka-odpověď

~Převedení křivky dávka-odpověď na přímku (lineární odpověď)

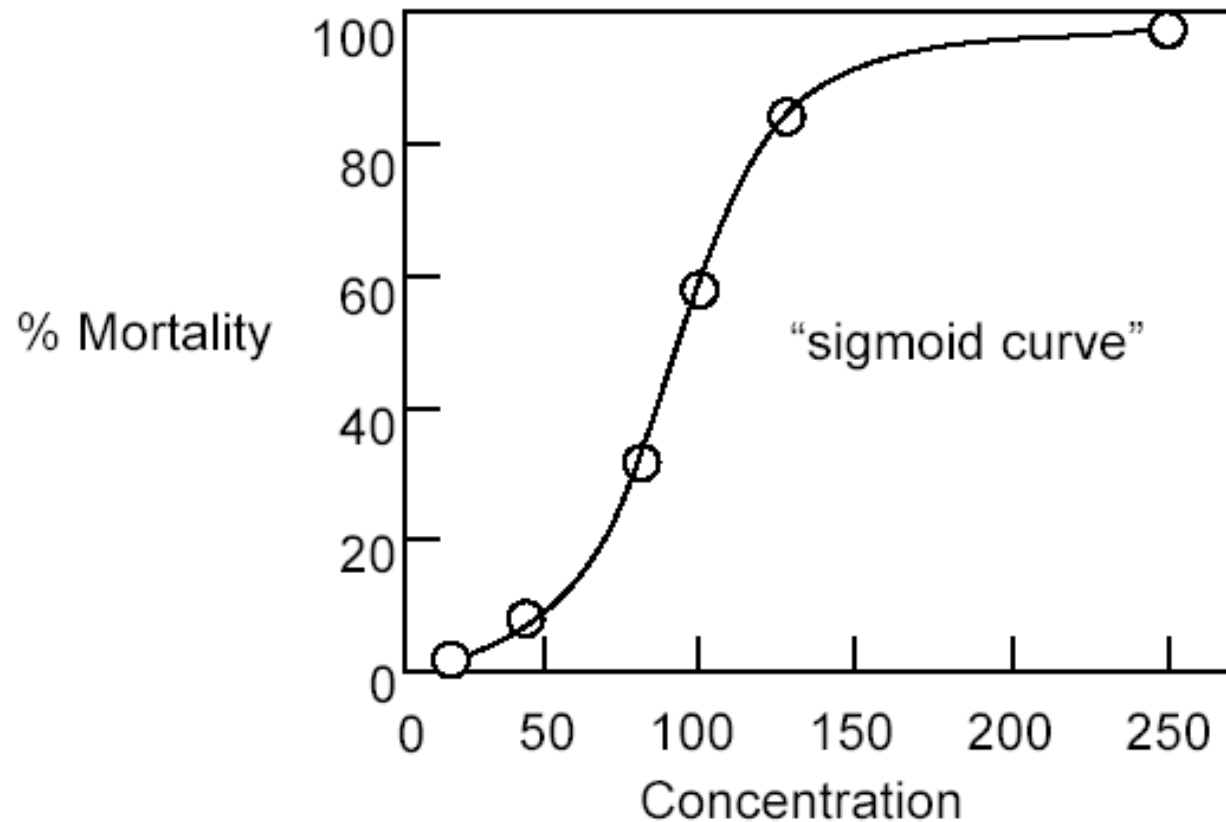


# Tabulka pro probitovou transformaci

%	probit	%	probit	%	probit	%	probit	%	probit	%	probit
0,2	2,122	10,0	3,718	30,0	4,476	50,0	5,000	70,0	5,524	90,0	6,282
0,4	2,348	11,0	3,773	31,0	4,504	51,0	5,025	71,0	5,553	91,0	6,341
0,6	2,488	12,0	3,825	32,0	4,532	52,0	5,050	72,0	5,583	92,0	6,405
0,8	2,591	13,0	3,874	33,0	4,560	53,0	5,075	73,0	5,613	93,0	6,476
1,0	2,574	14,0	3,920	34,0	4,588	54,0	5,100	74,0	5,643	94,0	6,555
1,2	2,743	15,0	3,964	35,0	4,615	55,0	5,126	75,0	5,674	95,0	6,645
1,4	2,803	16,0	4,006	36,0	4,642	56,0	5,151	76,0	5,706	95,5	6,695
1,6	2,856	17,0	4,046	37,0	4,668	57,0	5,176	77,0	5,739	96,0	6,751
1,8	2,903	18,0	4,085	38,0	4,695	58,0	5,202	78,0	5,772	96,5	6,812
2,0	2,946	19,0	4,122	39,0	4,722	59,0	5,228	79,0	5,806	97,0	6,881
2,5	3,040	20,0	4,158	40,0	4,747	60,0	5,253	80,0	5,842	97,5	6,966
3,0	3,123	21,0	4,194	41,0	4,772	61,0	5,278	81,0	5,878	98,0	7,054
3,5	3,188	22,0	4,228	42,0	4,798	62,0	5,305	82,0	5,915	98,2	7,096
4,0	3,249	23,0	4,261	43,0	4,824	63,0	5,332	83,0	5,954	98,4	7,144
4,5	3,305	24,0	4,294	44,0	4,849	64,0	5,358	84,0	5,994	98,6	7,197
5,0	3,355	25,0	4,326	45,0	4,874	65,0	5,385	85,0	6,036	98,8	7,257
6,0	3,445	26,0	4,357	46,0	4,900	66,0	5,412	86,0	6,080	99,0	7,326
7,0	3,524	27,0	4,387	47,0	4,925	67,0	5,440	87,0	6,126	99,2	7,409
8,0	3,595	28,0	4,417	48,0	4,950	68,0	5,468	88,0	6,175	99,4	7,512
9,0	3,659	29,0	4,447	49,0	4,975	69,0	5,496	89,0	6,227	99,6	7,652
										99,8	7,878

# Příklad probitové analýzy

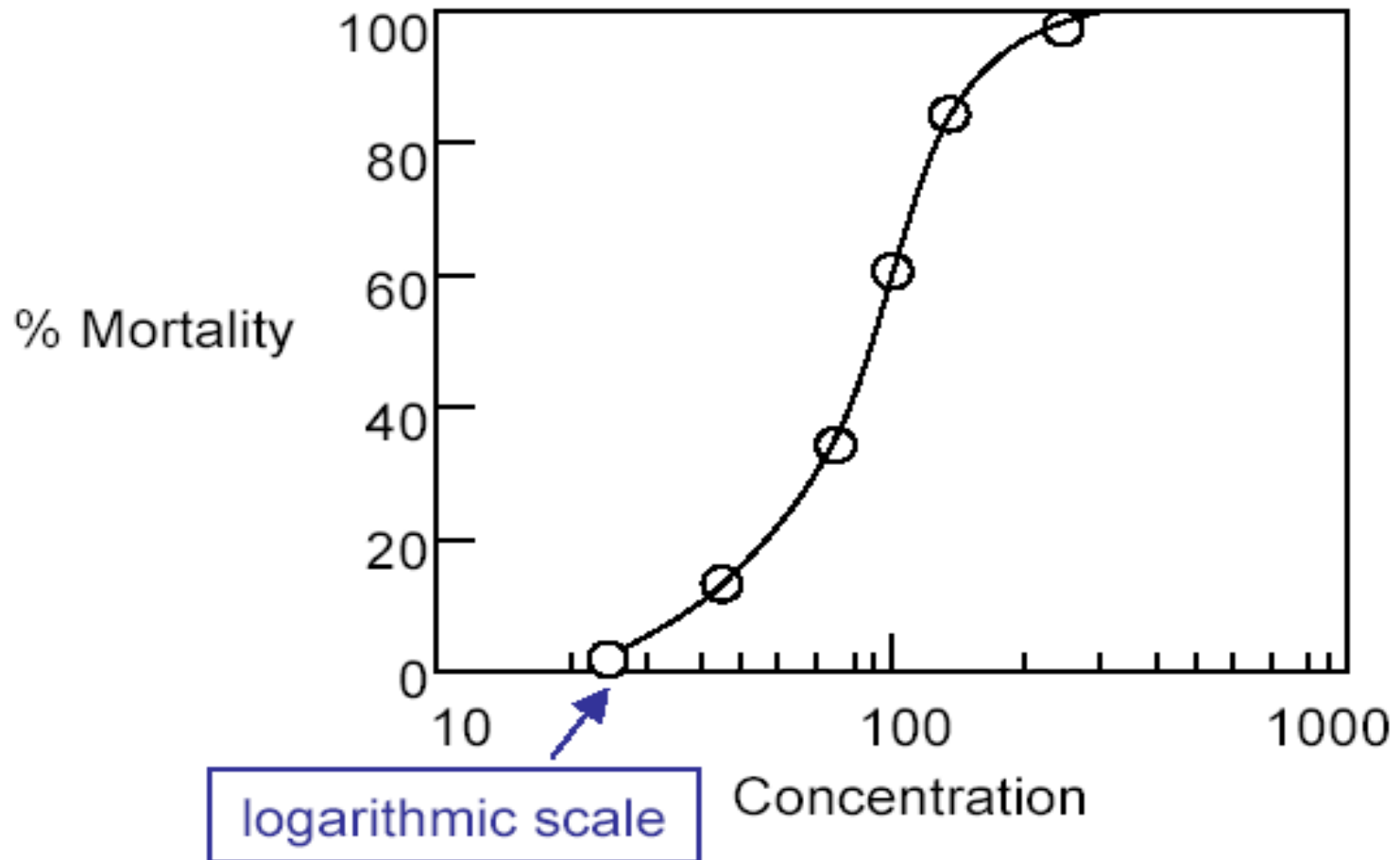
Výsledek testu: log-normální distribuce (sigmoidní křivka)





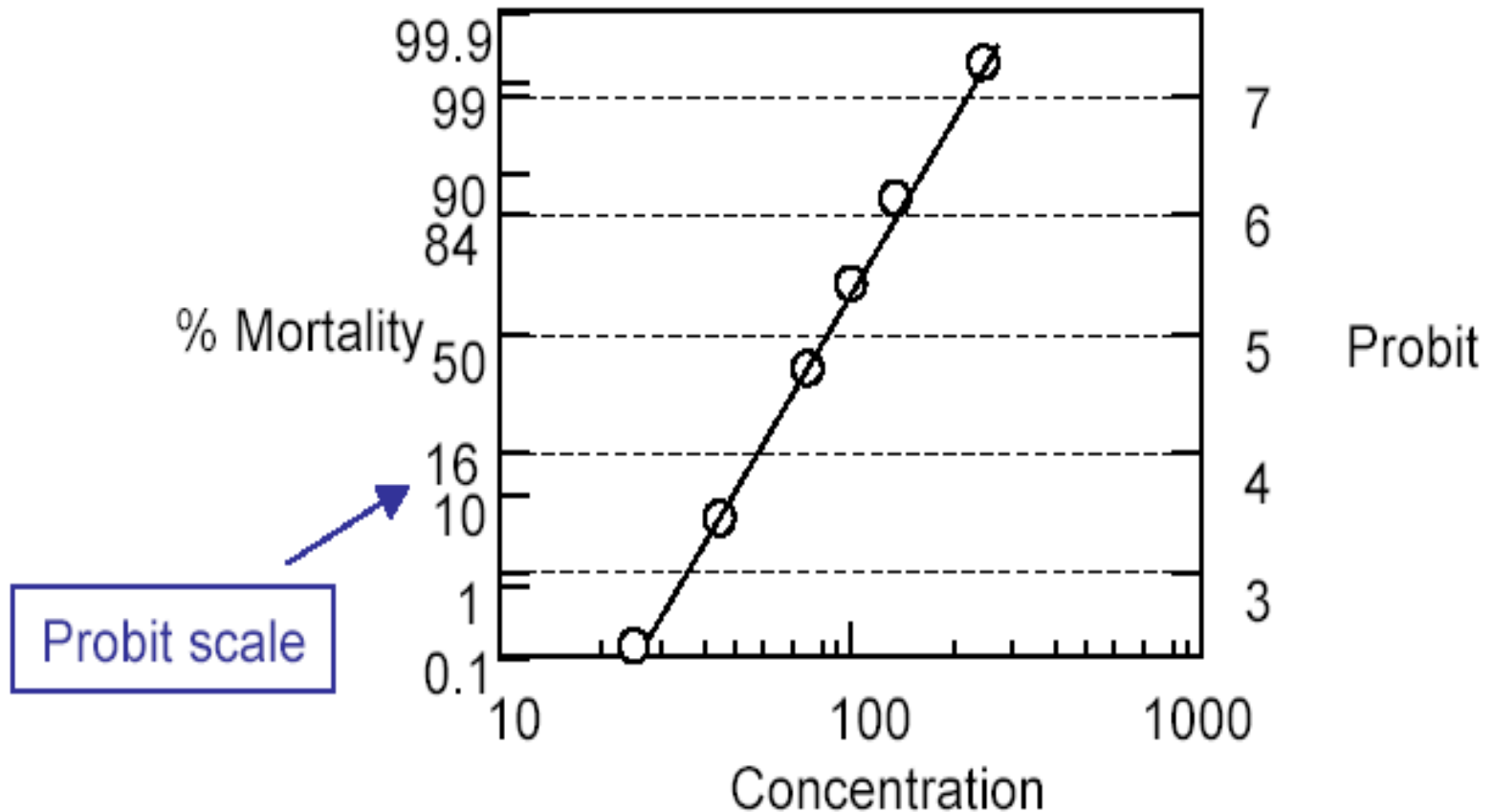
# Příklad probitové analýzy

- Transformace dat : Krok 1  
~ změna osy “koncentrací” na logaritmické měřítko



# Příklad probitové analýzy

- Transformace dat : Krok 2  
~ převedení % odpovědi na lineární formu probitovou transformací



# Příklad probitové analýzy

- Transformace dat : Krok 3  
~ odhad LC50/EC50 hodnoty z přímky lineární regrese

$$Y = a + bX$$

- Y – transformovaný logit/probit,
  - X – log(koncentrace),
  - b – sklon regresní přímky,
  - a – intercept regresní přímky

**Výpočet EC50 hodnoty:**

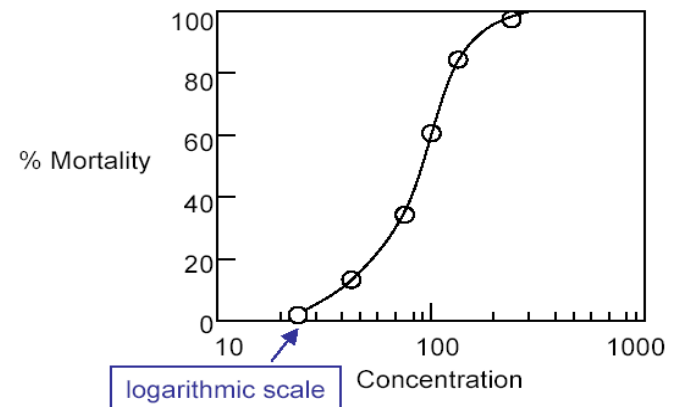
$$5 = a + b \cdot \log(\text{koncentrace})$$

$$\log(\text{koncentrace}) = (5 - a) / b$$

$$\text{koncentrace} = e^{((5 - a) / b)}$$

## c) Nelineární regrese

- Stává se čím dál běžnějším způsobem vyhodnocení závislosti dávka-účinek
  - Na hladinách EC50 by se měly nelineární a lineární regrese víceméně shodovat
  - více bodů – lepší nelineární regrese a spolehlivější odvození ECx hodnot
- ~ přímé proložení sigmoidální křivkou a matematický popis nelineárního trendu závislosti dávka-odpověď



## c) Nelineární regrese

- model je vyjádřen jako rovnice, která definuje  $Y$  (odpověď) jako funkci  $X$  (koncentrace) a jednoho nebo více parametrů
- Velkou výhodou je přesnější odhad nízkých (EC10, EC20) či vysokých (EC80, EC90) hodnot a modelování celých křivek
- Další výhodou je velmi rychlé stanovení hodnoty EC50, protože ta je jedním z parametrů modelu a je tudíž primárním výstupem zmíněných softwarových nástrojů
- n rozdíl od lineárních regresních modelů je třeba pro správné proložení hodnot nelineárním modelem použít iterativních algoritmů. V naprosté většině případů se používá kritérium minima součtu čtverců odchylek (reziduí). K tomu lze využít modelovacích softwarů (Statistica, GraphPad, SigmaPlot, JMP, R-software)

# c) Nelineární regrese

- Nejběžnějším modelem je Hillův model (log-logistický model se 4 parametry) :

$$y = c + (d - c) \frac{x^h}{EC_{50}^h + x^h}$$

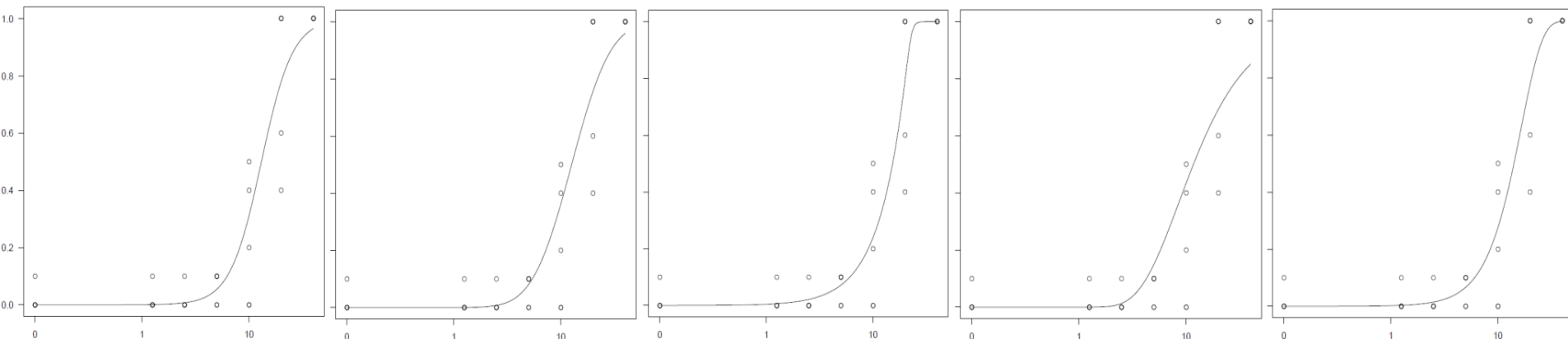
y ... odpověď na toxikant (osa y), EC50

x ... koncentrace toxické látky (osa x)

h ... sklon křivky v lineární části (tzv. Hill slope)

c ... spodní limit, d ... horní limit

- Existují ale i modely jiné a často i více vhodné, které se mohou lišit v předpovězených hodnotách EC<sub>x</sub> (např. Weibull I, Weibull II či log-logistický model s 5 parametry)
- V některých případech je vhodné vybrat model jiný podle uvážení či s využitím statistických nástrojů zjistit, který model proloží data lépe (např. AIC – Akaiikovo informační kritérium)



# Využití LC<sub>50</sub>

1. Aplikační faktor
  - $LC_{50} \times n = \underline{\quad}$  = povolená dávka
  - Dobrá pokud nemáme lepší informaci (chronické testy)
2. Zhodnocení rizika → nižší  $LC_{50}$  = toxičtější
3. Vede k chronickému testování
  - $LC_{50}$  z akutního testu neposkytuje ekologicky relevantní výsledek → potřeba testování na více ekosystémové úrovni

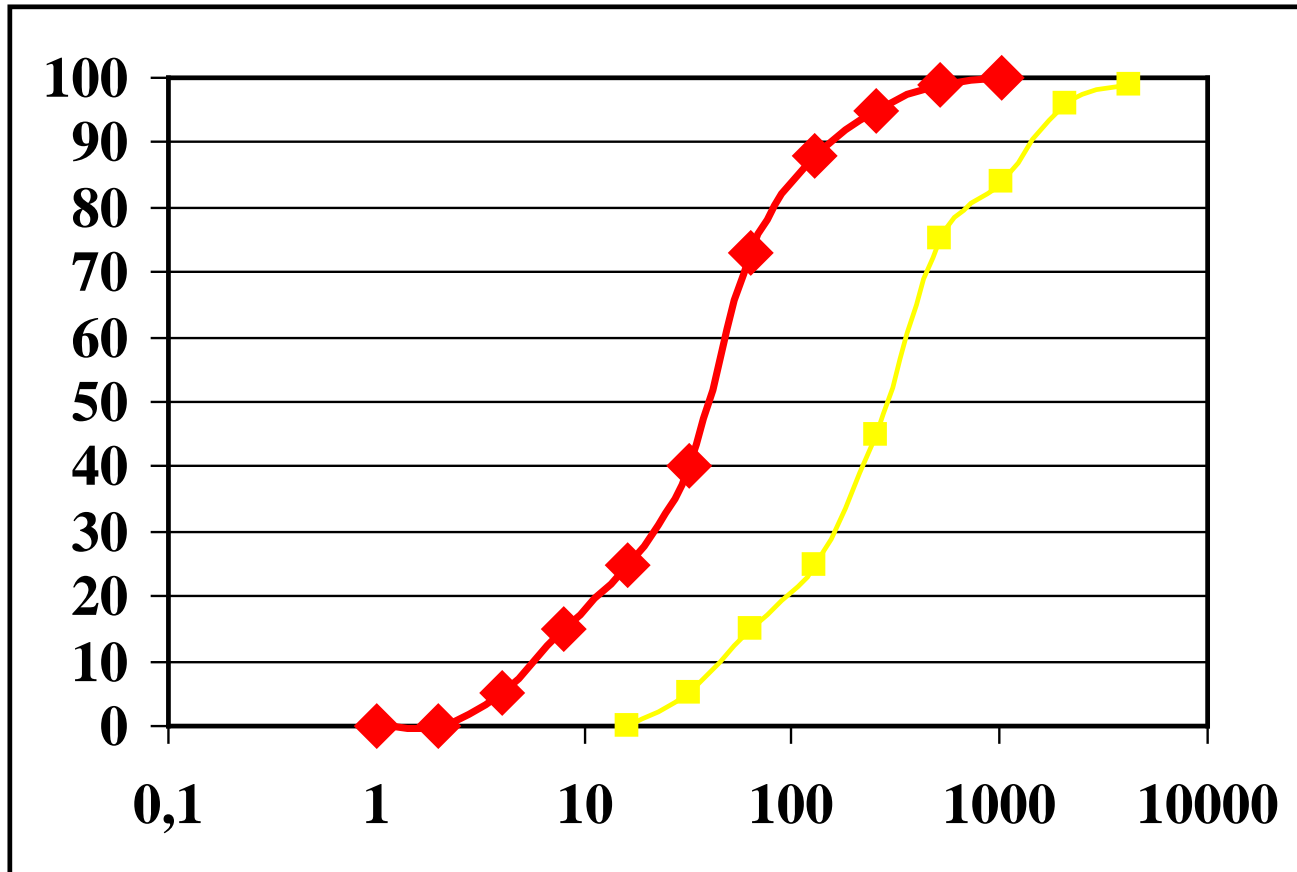
# 5

## Využití křivek dávka-odpověď pro hodnocení rizik toxických látek (látky s prahovým účinkem)





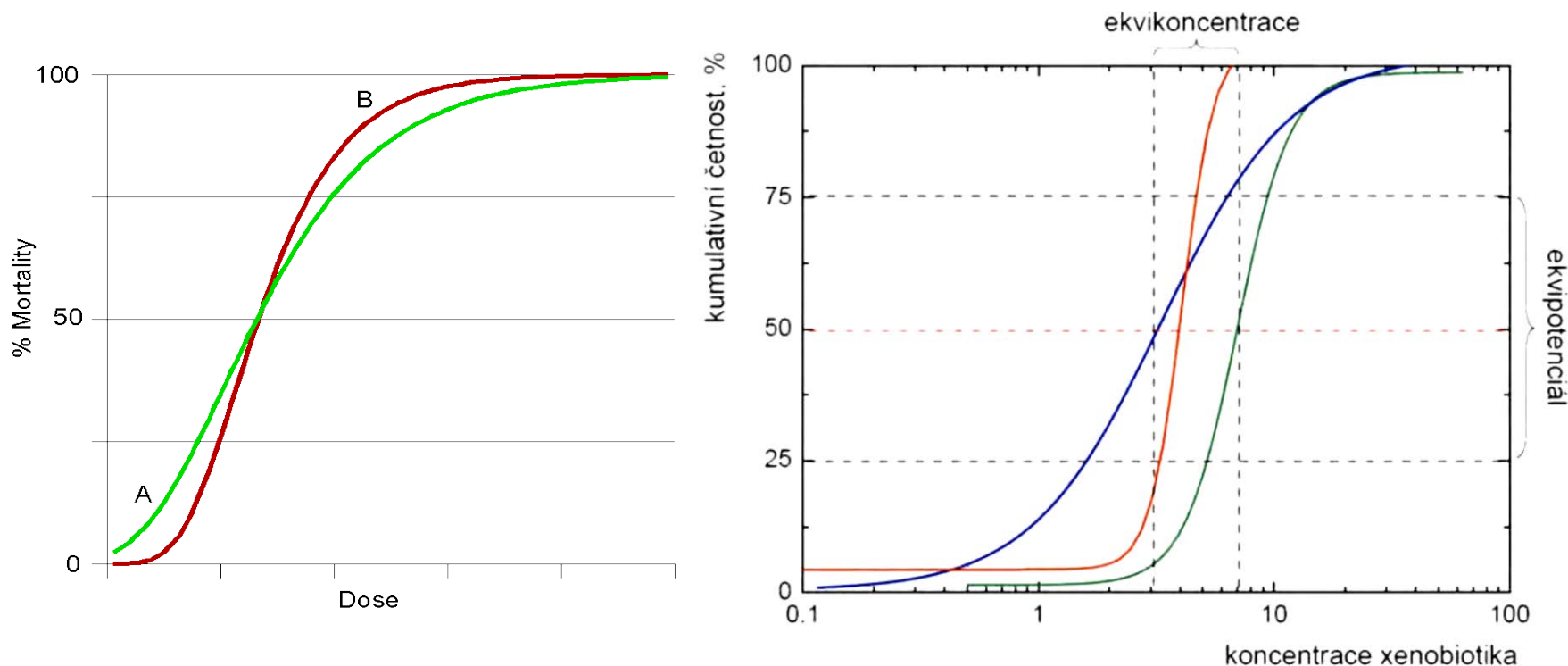
## 5a) Srovnání více toxikantů



**Látka s odpovědí, kterou zobrazuje červená křivka je toxičtější než ta se žlutou křivkou**

## 5a) Srovnání více toxikantů

! Je třeba látky srovnávat nejen podle EC50 hodnot, ale i podle celé křivky!  
(potenciál vs. účinnost toxické látky)



! Důležitý je např. sklon křivky - toxikant s mírným sklonem může být nebezpečný při nízkých koncentracích i když EC50 je vysoká !

## 5b) Stanovení bezpečných hladin toxikantů v prostředí

### MATC

- Maximum Allowable Toxicant Concentration
- maximální povolitelná koncentrace toxikantu
  - geometrický průměr NOEC a LOEC
  - často nazývaná “chronická hodnota”

## 5b) Stanovení bezpečných hladin toxikantů v prostředí

### PNEC

~ „predicted no effect concentration“ (PNEC)

= předpokládaná koncentrace nezpůsobující žádný účinek

→ Identifikace nebezpečnosti: identifikace škodlivých účinků

## 5b) Stanovení bezpečných hladin toxikantů v prostředí

- PNEC:  $PEC < PNEC$ : zajišťuje komplexní ochranu prostředí
- PEC = predicted environmental concentration = očekávaná environmentální koncentrace
- Výpočet PNEC:  
vynásobení NOEC nebo EC50 přepočtovým faktorem (faktorem nejistoty - UF) za využití statistických extrapoláčních technik
- Přepočtové faktory jsou používány ke zohlednění nejistot

## 5b) Stanovení bezpečných hladin toxikantů v prostředí

- Nejistoty:
  - intra- a inter-laboratorní variabilita v toxikologických datech
  - intra- a inter-druhové rozdíly (biologická variabilita)
  - extrapolace z krátkodobých na dlouhodobé testy
  - extrapolace z laboratorních dat na situaci v prostředí (synergistické, aditivní a antagonistické účinky, interace organismů atd...)

# 5b) Stanovení bezpečných hladin toxikantů v prostředí

## Rámcová směrnice EU o vodách:

Faktory nejistoty =  
bezpečnostní faktory

Assessment factors to derive a PNEC aquatic

	<b>Assessment factor</b>
At least one short-term L(E)C <sub>50</sub> from each of three trophic levels of the base-set (fish, Daphnia and algae)	1000
One long-term NOEC (either fish or Daphnia)	100
Two long-term NOECs from species representing two trophic levels (fish and/or Daphnia and/or algae)	50
Long-term NOECs from at least three species (normally fish, Daphnia and algae) representing three trophic levels	10 <sup>(c)</sup>
Field data or model ecosystems	Reviewed on a case by case basis
Species sensitivity distribution (SSD method)	5-1, to be fully justified on a case by case basis

# 5c) Stanovení bezpečných dávek toxikantů pro člověka

## NOAEL koncept

- Identifikace škodlivého účinku, který se objevuje při nejnižší dávce
- stanovení NOAEL nebo LOAEL pro tento účinek (pro látky s prahovým účinkem se shoduje s hodnotami NOEL a LOEC)
- podělení NOAEL nebo LOAEL bezpečnostními faktory
- ADI (acceptable daily intake): odhadované maximální množství látky, vztažené na tělesnou hmotnost, jemuž může být subjekt vystaven po celý život bez patrného zdravotního rizika (TDI - tolerable daily intake)
- RfD (reference dose): odhad denní expozice, která je bez patrných zdravotních následků i v případě, že probíhá celoživotně

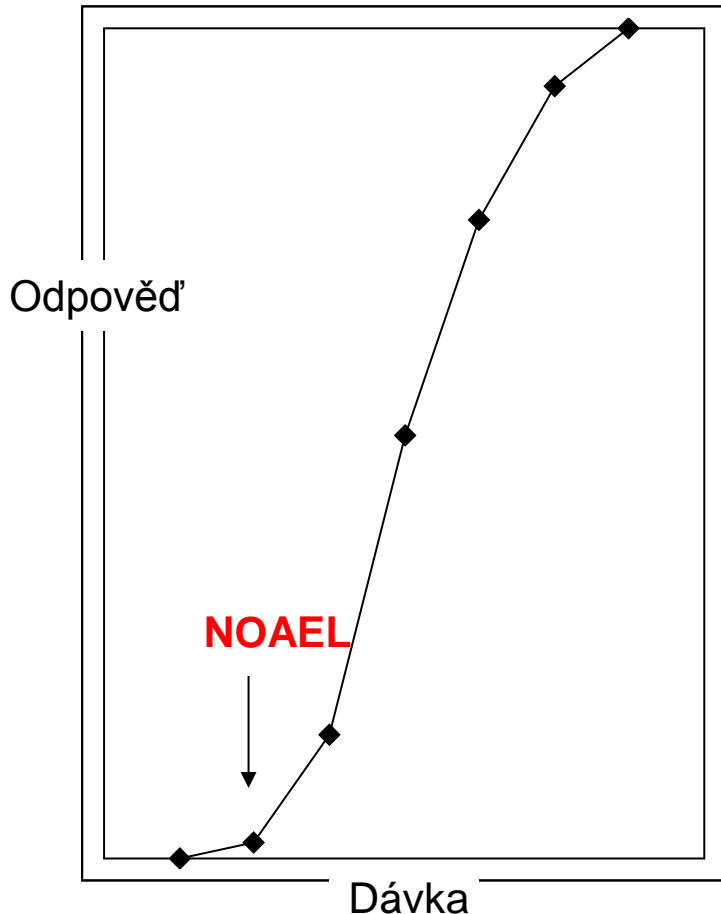


# 5c) Stanovení bezpečných dávek toxikantů pro člověka

## NOAEL (NOAEC)

### **No Observed Adverse Effect Level (Concentration)**

~ Nejvyšší testovaná dávka/koncentrace látky, která nezpůsobila škodlivý účinek.



Pod ní může být pozorován účinek, ale není považován za nebezpečný.

Důležité pro nastavení expozičních limitů:

USA – Threshold Limit Value

UK – Maximum Exposure Limit

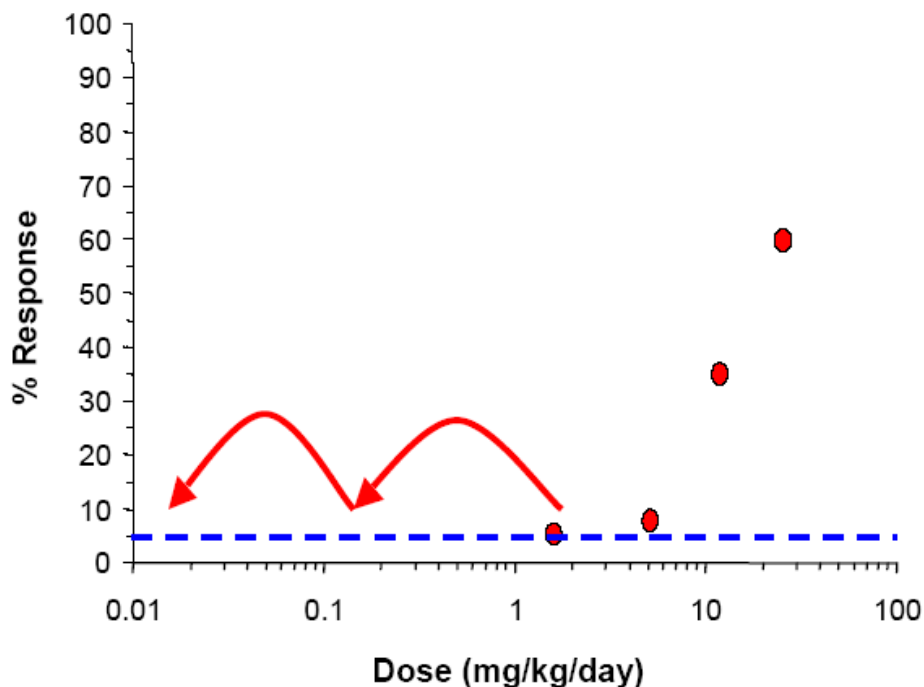
**LOAEL (LOAEC): Lowest Observed Adverse Effect Level/Concentration.**

~ Nejnižší testovaná dávka/koncentrace látky, která způsobila škodlivý účinek.

# 5c) Stanovení bezpečných dávek toxikantů pro člověka

## ADI z NOAEL

- ADI (nebo RfD) je vypočtena z NOAEL podělením faktory nejistoty (uncertainty factors UFs) nebo bezpečnostními faktory (safety factors SFs)

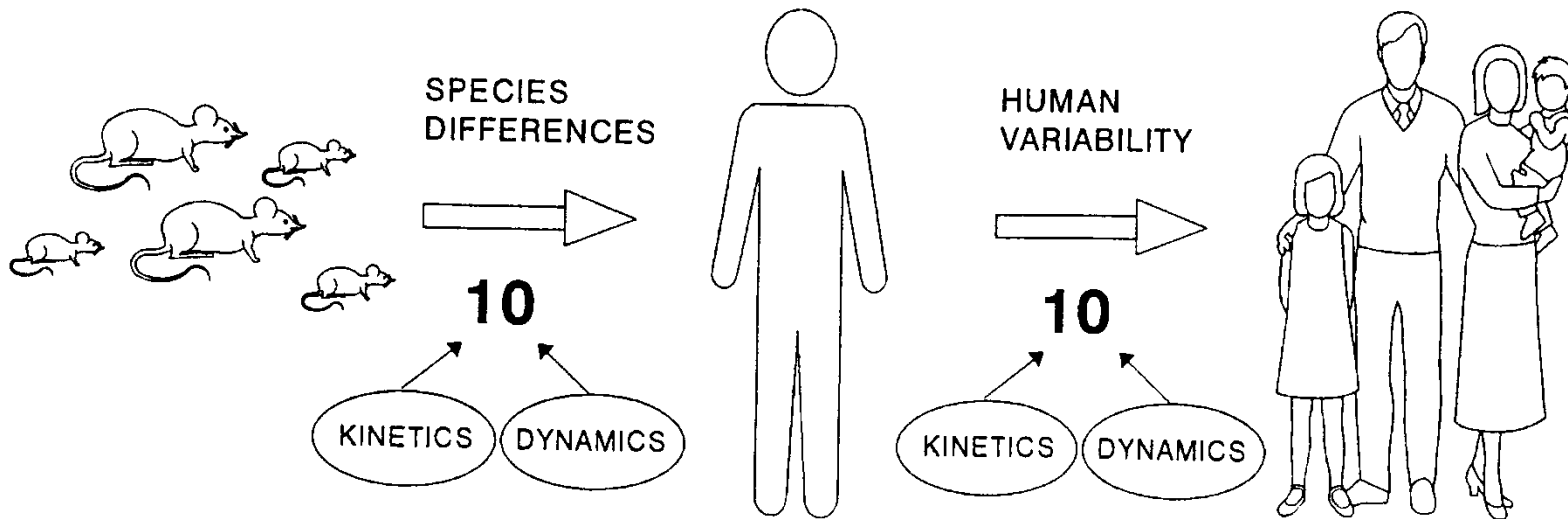


# 5c) Stanovení bezpečných dávek toxikantů pro člověka

## Faktory nejistoty - Uncertainty factors

$UF_{\text{mezidruhové rozdíly}} = 10$

$UF_{\text{vnitrodruhové rozdíly}} = 10$



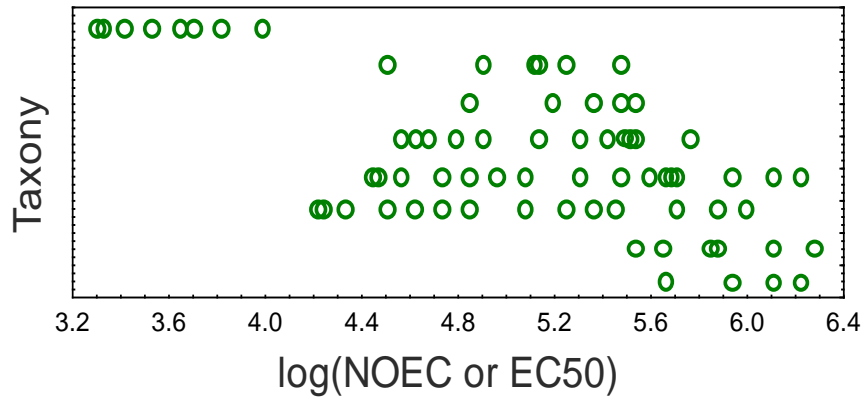
## 5c) Stanovení bezpečných dávek toxikantů pro člověka

### Další možné UF

- $UF_{\text{LOAEL-NOAEL}}$  - 3 nebo 10
- $UF_{\text{subchronické-chronické}}$  - 3 nebo 10
- $UF_{\text{nedostatek relevantních informací}}$  - více než 10
- MF – modifikační faktor (expertní stanovisko) – více než 10

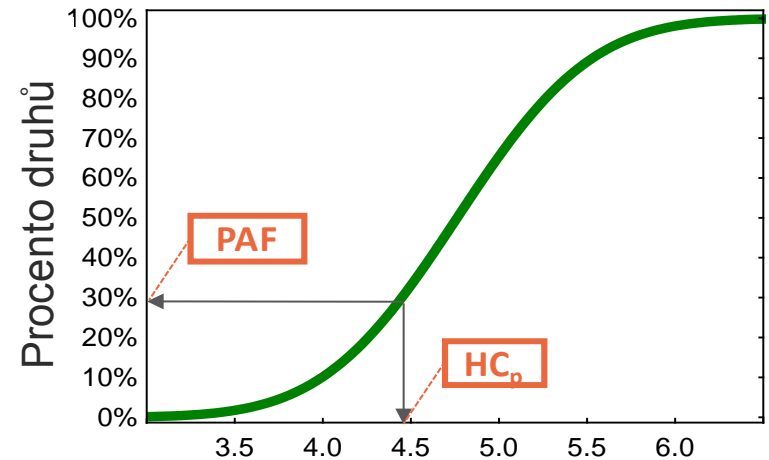
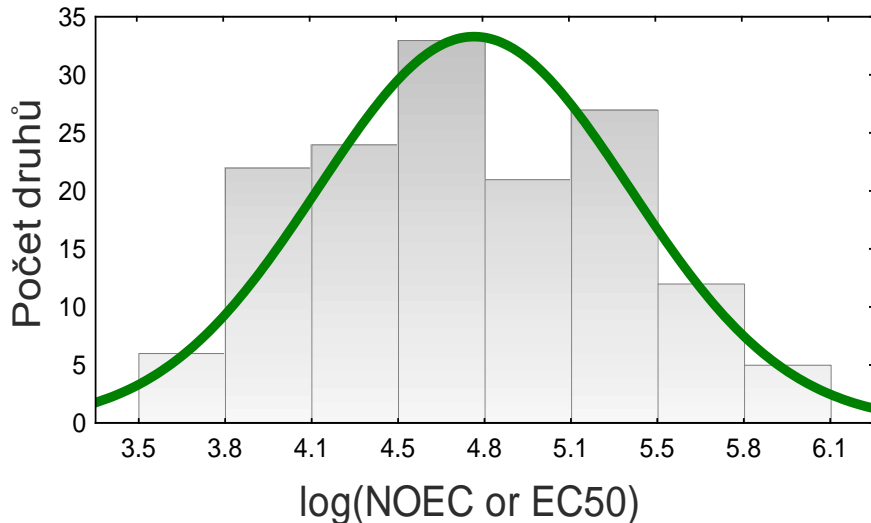
$$RfD = \text{NOAEL (or LOAEL)} / UF_1 UF_2 UF_3 MF$$

# 5d) SSD – Species Sensitivity Distribution



$HC_p$  (Hazard Concentration for p-percent of species) = koncentrace, která negativně ovlivní p-procent druhů organismů

PAF (Potentially Affected Fraction) = frakce (nebo procento) organismů, která bude negativně ovlivněna působením určité koncentrace dané toxické látky

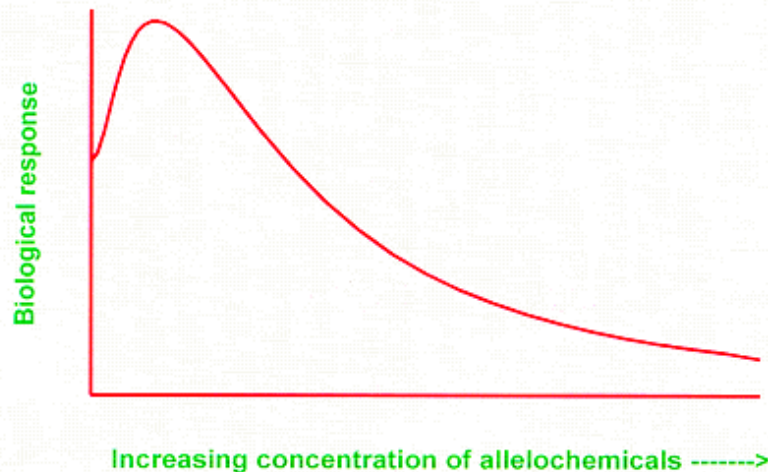


6

Hormeze

# Hormeze

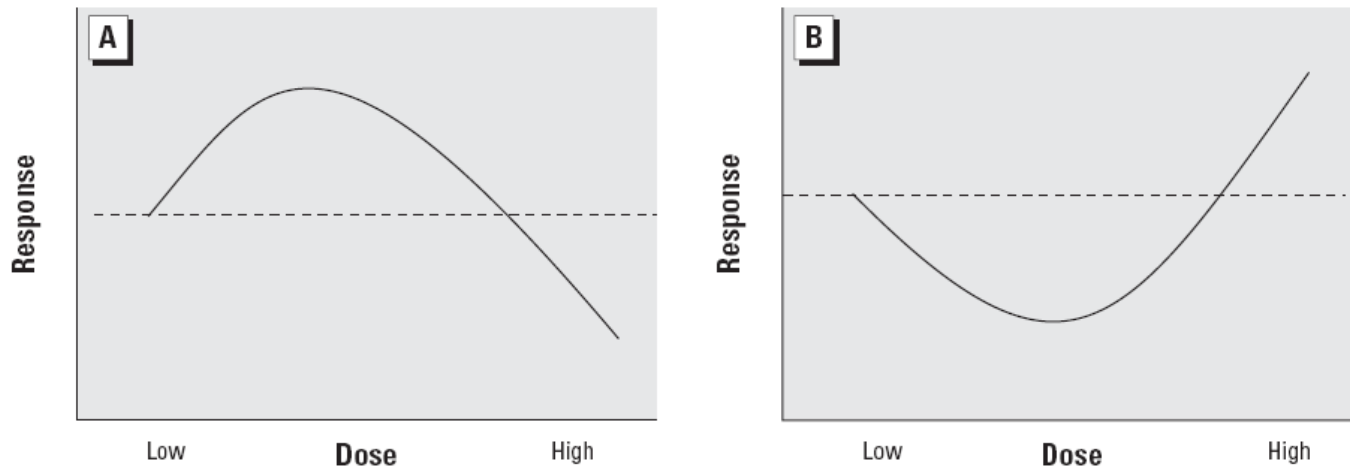
počáteční biologická odpověď na nižších koncentracích toxikantu vykazuje opačný trend než při vzrůstu koncentrací



- Vztah mezi expozicí kontaminantu a odpovědí organismu může být komplikovanější než se dříve věřilo
- Vysoké a nízké dávky kontaminantu mohou mít na organismus rozdílný vliv (hormeze neznamená, že účinky nízkých dávek jsou prospěšné, jenom to že jsou odlišné!!)
- Zapracování konceptu hormeze do ekotoxikologie a hodnocení ekologických rizik je v současnosti limitováno nedostatečnou znalostí mechanismu hormeze

# Hormese

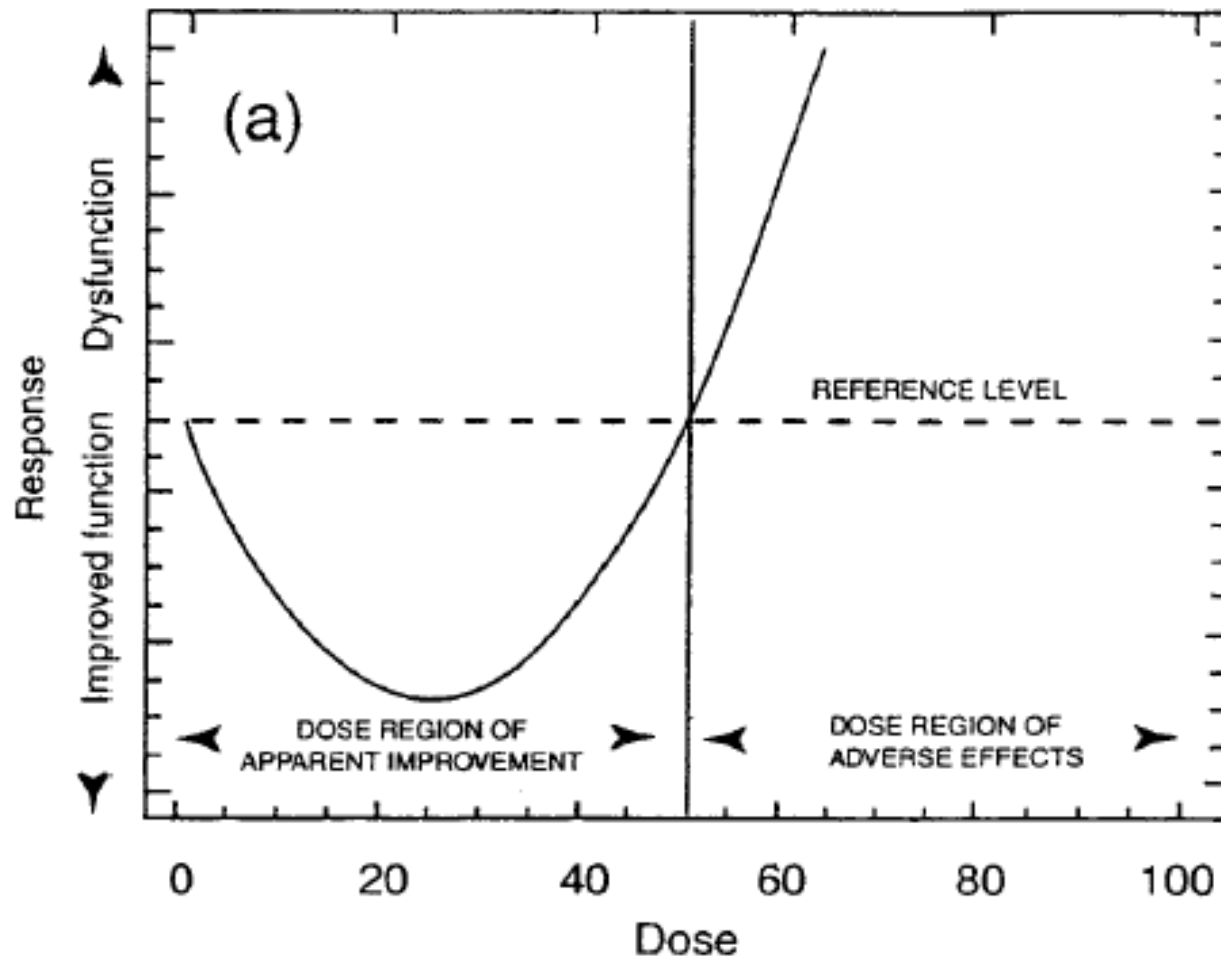
- nízké dávky protektivní účinek, vysoké toxický účinek, nebo naopak
- teorie o stimulaci obranných mechanismů nízkými dávkami radiace vs. negativní účinek nízkých dávek protinádorových léků
- U a inverzní U tvar křivky dávka účinek



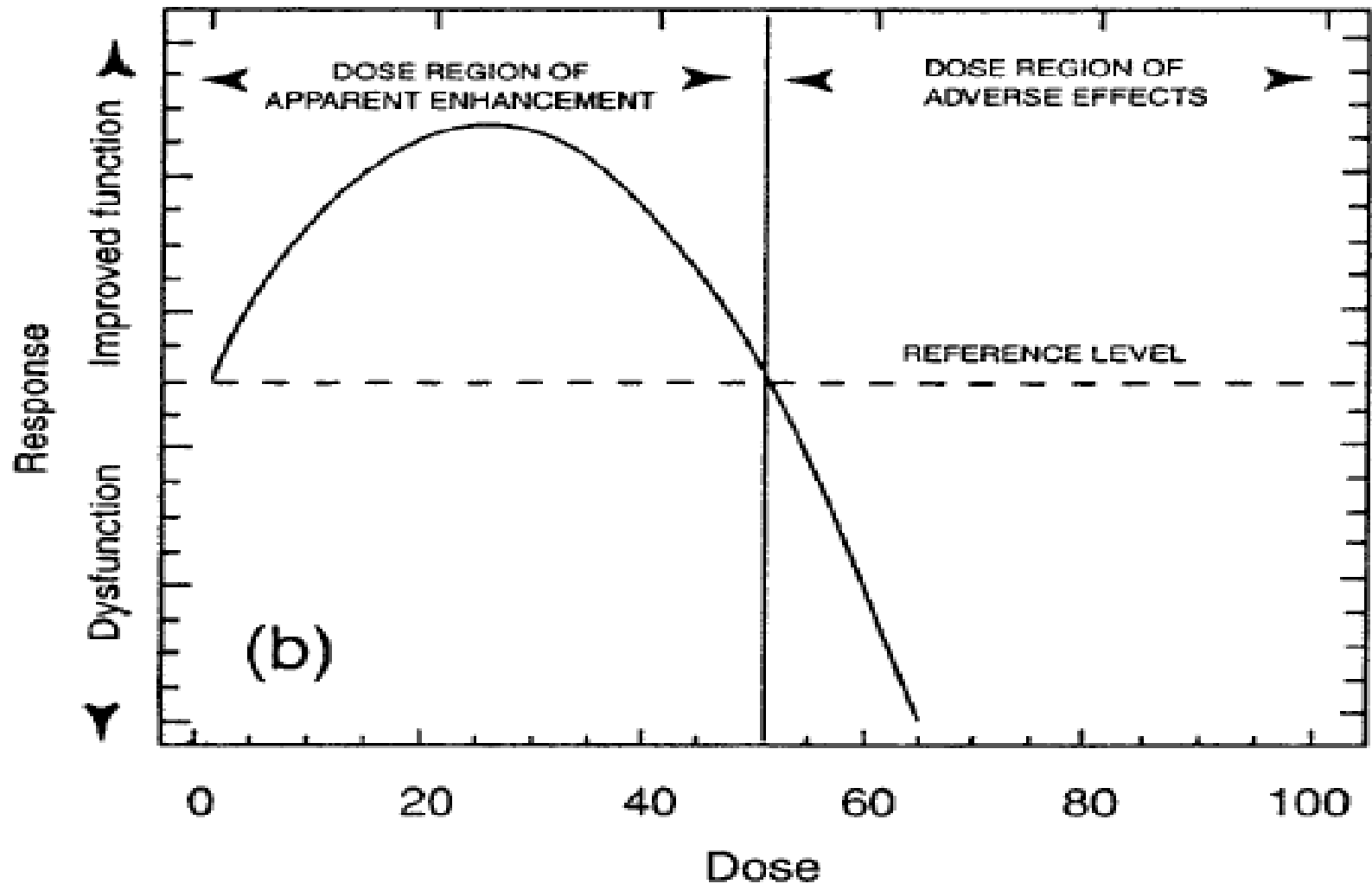
**Figure 1.** Schematic forms of the hormetic dose response. (A) The most common form of the hormetic dose–response curve showing low-dose stimulatory and high-dose inhibitory responses ( $\beta$ - or inverted U-shaped curve). (B) The hormetic dose–response curve depicting low-dose reduction and high-dose enhancement of adverse effects (J- or U-shaped curve).



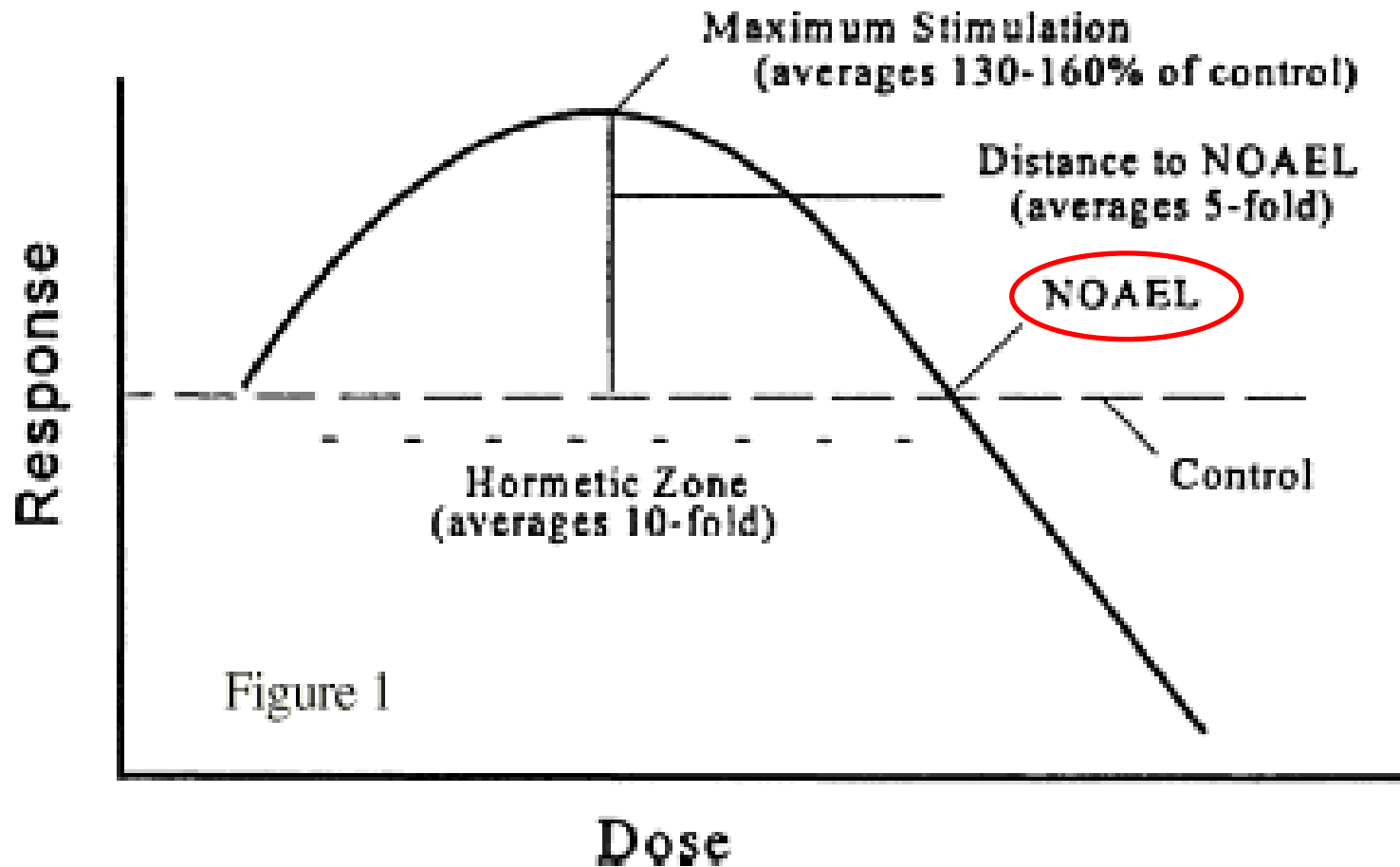
# Teoretická křivka hormeze I

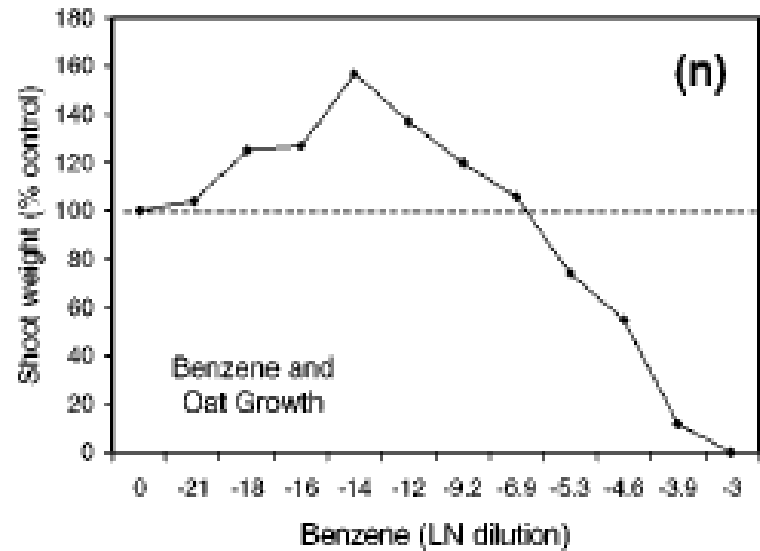
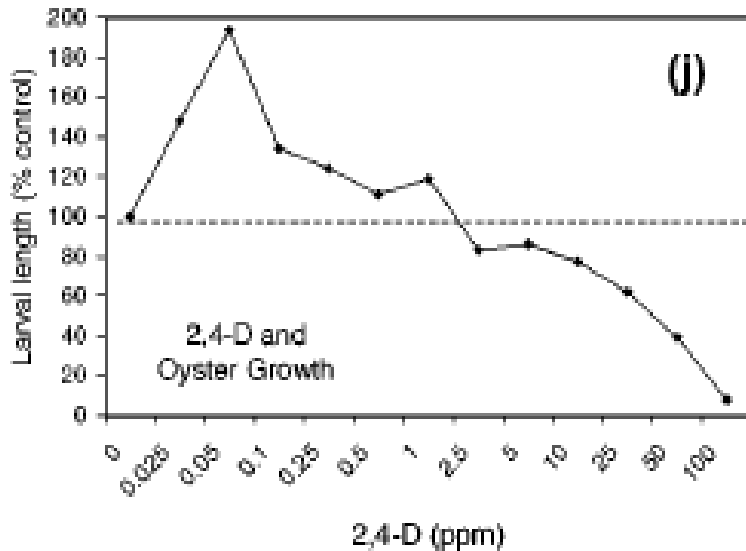
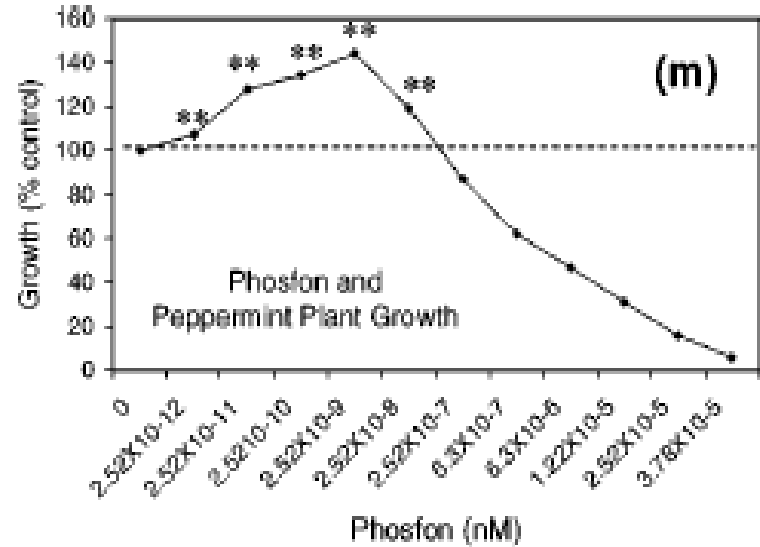
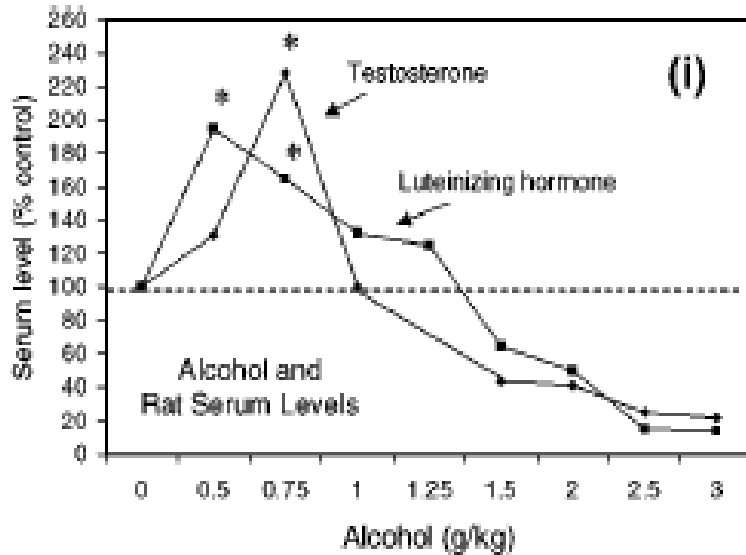


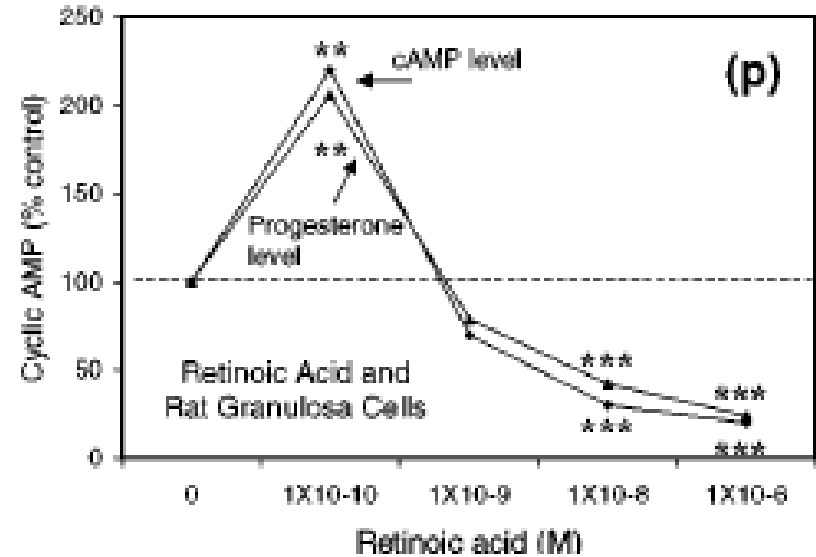
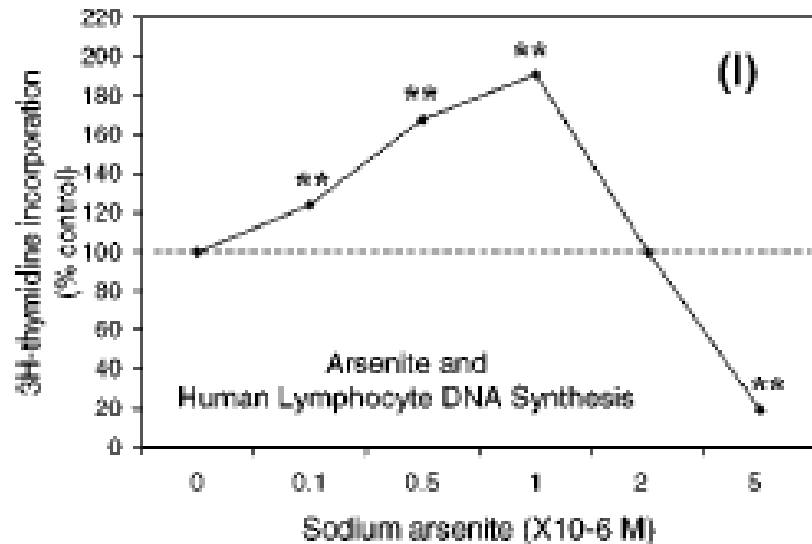
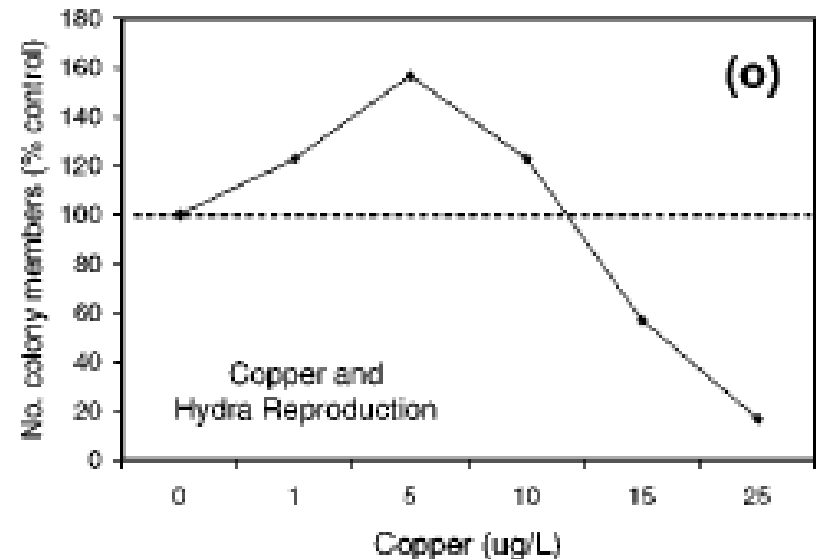
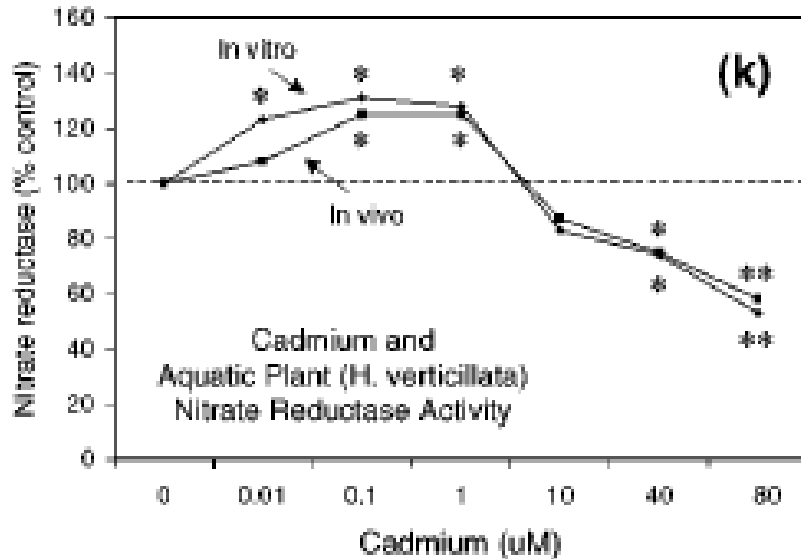
# Teoretická křivka hormeze II



# Teoretická křivka hormeze







# 7

## Regulační souvislosti

- Obecně používán prahový model pro ne-karcinogeny, a lineární bezprahový model pro karcinogeny (včetně radiace; EPA, FDA, a NRC).
- Přejít na model hormeze by pravděpodobně zmírnil některé limity pro polutanty ve vzduchu, vodě, potravinách a půdě.
- To by mohlo vést ke zmírnění nákladů na dodržování environmentálních limitů a na remediační projekty.
- Tato změna ale není moc pravděpodobná, i když se ukazuje, že mnoho toxikantů vykazuje prahové nebo hormezní působení v nízkých dávkách

# 8

## Modely vztahu čas-odpověď

