ΑΒΕΒΑΙΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΟΤΗΤΑΣ ΑΠΟ ΧΗΜΙΚΟΥΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥΣ

Λαμπή Ευγενία,
Β΄ Χ.Υ. Αθηνών, Γενικό Χημείο του Κράτους, Αν. Τσόχα 16, 115 21 Αθήνα
e-mail: e.lampi@gcsl.gr

Περίληψη

Μια από τις θεμελιώδεις εργασίες στους τομείς της προστασίας του καταναλωτή και του περιβάλλοντος είναι η εκτίμηση του επικινδυνότητας που προέρχεται από την παρουσία διάφορων τύπων κινδύνων ρυπαντών και επιμολυντών στη διατροφική και οικολογική αλυσίδα. Η εκτίμηση αυτή είναι κρίσιμη διότι πολλές φορές οδηγεί είτε σε θεσμοθέτηση νομοθετικών ορίων για τη χρήση συγκεκριμένων ουσιών ή για τις συνθήκες διατροφής ή καλλιέργειας καθώς και χρήσης των τροφίμων. Οι αξιολογήσεις της επικινδυνότητας και της διακινδύνευσης βασίζονται σε πειραματικά και βιβλιογραφικά δεδομένα και οδηγούν σε κρίσεις για το επίπεδο αποδεκτής παρουσίας του κινδύνου.
Στην παρούσα εργασία γίνεται μια απόπειρα να παρουσιαστούν οι διάφορες πηγές αβεβαιότητας και πως αυτές μπορούν να εκτιμηθούν και να συνδυαστούν ώστε να προκύψει μια αξιόπιστη τελική κατάταξη της επικινδυνότητας ενός συγκεκριμένου ρυπαντή ή επιμολυντή. Ο όρος αβεβαιότητα στην επιστημονική αξιολόγηση της επικινδυνότητας περικλείει όλους τους περιορισμούς σχετικά με την πληροφορία που είναι στη διάθεση του αξιολογητή τη χρονική στιγμή που διενεργεί την αξιολόγηση δεδομένων του χρόνου και των πόρων που διαθέτει. Τέτοιες πληροφορίες αφορούν στην ταυτοποίηση και τον χαρακτηρισμό του κινδύνου, στην αξιολόγηση της έκθεσης του καταναλωτή ή του περιβάλλοντος στον κίνδυνο αυτό και σε συγγενείς κινδύνους και τέλος στο χαρακτηρισμό της επικινδυνότητας. Σημαντικές πηγές αβεβαιότητας αφορούν στην εκτίμηση της βαρύτητας του κινδύνου που σχετίζεται με την αξιολόγηση τοξικολογικών μελετών ώστε να προκύψει ο βαθμός τοξικότητας και στη συχνότητα έκθεσης που σχετίζεται με την πιθανότητα παρουσίας, τις ειδικές κατηγορίες καταναλωτών και την παρουσία άλλων κινδύνων με παρεμφερή τοξικολογική δράση.
Εδώ η αβεβαιότητα μπορεί να εκφραστεί ποιοτικά (περιγραφικά ή ως τακτική κλίμακα) ή ποσοτικά (μεμονωμένες τιμές, όρια, περιοχές τιμών ή κατανομές).
Για την εκτίμηση της αβεβαιότητας οι βασικές αρχές του GUM βρίσκουν εφαρμογή και τα βήματα είναι παράλληλα, δηλαδή, ταυτοποίηση και περιγραφή των αβεβαιοτήτων, εκτίμηση των διαφορετικών πηγών αβεβαιότητας, συνδυασμός τους ώστε να εκτιμηθεί η συνολική επίπτωση της αβεβαιότητας στο αποτέλεσμα της αξιολόγησης της επικινδυνότητας και τελικά παρουσίαση των στοιχείων σε μια τελική αναφορά. Για όλη αυτήν την εργασία και εδώ επιστρατεύονται τα εργαλεία που δίνουν οι πιθανότητες, η προσέγγιση Bayesians, η προσομοίωση Monte Carlo, η ανάλυση ευαισθησίας κ.λπ.
Στην εργασία παρουσιάζεται μια μελέτη περίπτωσης αξιολόγησης της διακινδύνευσης των καταναλωτών από την παρουσία ακρυλαμιδίου σε τρόφιμα.

Λέξεις-Κλειδιά: αξιολόγηση της επικινδυνότητας, έκθεση καταναλωτών, επίπεδο αξιοπιστίας, πιθανότητα, υποκειμενική κρίση.

Summary

One of the fundamental activities in the fields of consumer and environment protection is the risk assessment from chemicals present in the dietary chain and in the environment. This assessment is critical because leads to legal limits for the use of specific substances or for the conditions of their use. From risk assessments which are based on experimental and literature data the limits of acceptable risks are concluded.
An attempt to identify the uncertainty sources, to estimate their magnitude and combine them in order to achieve a reliable risk assessment of chemical hazards is the subject of the present study. The term uncertainty in risk assessment reflects to the limited available information at the time the assessment is performed. This information relates to identification and characterization of the hazard, estimation of the exposure of consumer and the environment to the specific hazard or similar from toxicological point of view hazards and the risk characterization.
Significant sources of uncertainty correspond to toxicological studies in order to estimate the toxicity of the chemical substance, the occurrence of the substance, the specific consumer groups and the presence of other substances with similar toxicological behavior. The uncertainty is expressed qualitatively (descriptive or in an ordinal scale) or quantitatively (specific values, limits, ranges or distributions.
For the uncertainty estimation the basic steps and principles of GUM are applied, e.g., identification and description of uncertainties, estimation of individual sources of uncertainty, estimation of the overall combined uncertainty and finally reporting. All statistical and probabilistic tools, such as Bayesians, Monte Carlo Simulation, Sensitivity Analysis e.t.c., are used.
Finally, a case study for the exposure assessment of the consumers from the consumption of foods containing acrylamide is presented.

Keywords: risk assessment, consumer exposure, confidence level, probability, expert judgment.

1. Εισαγωγή

Η εκτεταμένη χρήση χημικών ουσιών τόσο την επεξεργασία, συντήρηση, βελτίωση και συσκευασία των τροφίμων, όσο και η ευρύτερη χρήση σε όλους τους τομείς παραγωγής και διάθεσης καταναλωτικών αγαθών έχει ως συνέπεια την πρόκληση κινδύνων για τους καταναλωτές και το περιβάλλον από αυτές τις χημικές ουσίες. Επιπλέον η ρύπανση του περιβάλλοντος προκαλεί στη συνέχεια έκθεση των καταναλωτών σε χημικούς κινδύνους.

Αυτό έχει σαν συνέπεια κάθε χημική ουσία που χρησιμοποιείται να υποβάλλετε σε ενδελεχή έλεγχο όσον αφορά στις τοξικολογικές επιπτώσεις της στον άνθρωπο και στο περιβάλλον. Σήμερα υπάρχουν αποδεκτά πρωτόκολλα τοξικολογικής εξέτασης των χημικών ουσιών και στη συνέχεια οι εθνικοί φορείς, οι ευρωπαϊκές αρχές για την ασφάλεια των τροφίμων και των χημικών ουσιών και παρασκευασμάτων και οι αρμόδιοι διεθνείς φορείς έχουν αναπτύξει διαδικασίες και πρωτόκολλα για την αξιολόγηση της επικινδυνότητας και τη θεσμοθέτηση ορίων χρήσης και έκθεσης του περιβάλλοντος και των καταναλωτών. Ευρωπαϊκοί φορείς όπως η Ευρωπαϊκές Αρχές για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) και τα Χημικά (ECHA) και διεθνείς όπως ο ΟΟΣΑ (EOCD) έχουν καθιερώσει διαδικασίες για την αξιολόγηση της επικινδυνότητας των χημικών ουσιών και

τις επιπτώσεις στον καταναλωτή και το περιβάλλον. Είναι προφανές ότι η αξιολόγηση της επικινδυνότητας πρέπει να βασίζεται στη βέλτιστη επιστημονική γνώση και να εφαρμόζεται χρησιμοποιώντας διεθνώς εναρμονισμένα πρωτόκολλα ώστε να αποφεύγονται αποκλίσεις μεταξύ των επιστημονικών γνωμοδοτήσεων.

Όμως η πορεία για την αξιολόγηση της επικινδυνότητας κρύβει σημαντικές ασάφειες, αμφιβολίες, συμβατικές συμφωνίες, προσεγγίσεις και άγνωστα σημεία. Επιπλέον, ο ρόλος της εμπειρίας των επιστημόνων που εμπλέκονται είναι σημαντικός για την εξαγωγή του τελικού συμπεράσματος. Μέχρι σήμερα στην πράξη εφαρμόζονται αυθαίρετοι συντελεστές αναγωγής των αποτελεσμάτων ώστε να καλυφθούν οι περιοχές ασάφειας. Επομένως είναι αναπόφευκτο να αντιμετωπιστούν έννοιες όπως η αβεβαιότητα κα όπου είναι εφικτό να γίνει ποσοτικοποίηση της αβεβαιότητας στην εκτίμηση του ορίου αποδοχής χρήσης ή κατανάλωσης των χημικών ουσιών.

Στην παρούσα εργασία γίνεται παρουσίαση της αξιολόγησης της επικινδυνότητας χημικών ουσιών που περιέχονται σε τρόφιμα ή χρησιμοποιούνται κατά την κατεργασία ή στη συσκευασία των τροφίμων.

2. Αξιολόγηση της επικινδυνότητας

2.1 Νεώτερες εξελίξεις

Σε ευρωπαϊκό επίπεδο εφαρμόζεται ένα διαρκώς βελτιούμενο μοντέλο για την αξιολόγηση της επικινδυνότητας των χημικών ουσιών που περιέχονται στα τρόφιμα. Ειδικά για τις καρκινογόνες ουσίες έχουν αναπτυχτεί αρκετές προσεγγίσεις για την αξιολόγηση εφαρμόζοντας μεθόδους για τον χαρακτηρισμό καρκινογόνων που δρουν μέσω μηχανισμού γονοτοξικότητας ή όχι. Επίσης έχουν αναπτυχτεί μέθοδοι για την αξιολόγηση ουσιών που δείχνουν μεν γονοτοξικότητα αλλά δεν υπάρχει απόδειξη ότι είναι καρκινογόνες. Στον τομέα της ασφάλειας τροφίμων η EFSA για πρώτη φορά υιοθέτησε τη γνωμάτευση "Harmonized approach for substances that are both genotoxic and carcinogenic" (EFSA 2005). Αφορούσε στην αξιολόγηση της επικινδυνότητας γονοτοξικών και καρκινογόνων χημικών ουσιών που χρησιμοποοιούνται ή βρίσκονται στα τρόφιμα, σε μη τρόφιμα και σε βιομηχανικές εφαρμογές.

Στη συνέχεια τρεις ανεξάρτητες επιστημονικές επιτροπές της Ευρωπαϊκής Επιτροπής όχι από τον τομέα των τροφίμων, η Επιστημονική Επιτροπή για τα Καταναλωτικά Προϊόντα (SCCP), η Επιστημονική Επιτροπή για την Υγεία και την Περιβαλλοντική Διακινδύνευση (SCHER) και η Επιστημονική Επιτροπή για τις Αναδυόμενες και τις Νεο-Ταυτοποιούμενες Διακινδυνεύσεις της Υγείας (SCENIHR) επεξεργάστηκαν μια επιστημονική γνωμοδότηση σχετικά με τον τρόπο χειρισμού των θεμάτων ασφάλειας του καταναλωτή, της δημόσιας υγείας και του περιβάλλοντος (SCHER, SCENIHR, SCCP 2009).

Όμως η αξιολόγηση της επικινδυνότητας εκτός από την τοξικότητα εξαρτάται και από τη συχνότητα έκθεσης του καταναλωτή στην υπό εξέταση χημική ουσία. Σε νέα επιστημονική γνωμοδότηση της EFSA (EFSA, 2011) εξετάζεται η πιθανή επίπτωση στην υγεία από την παρουσία χημικών κινδύνων στα τρόφιμα μέσω της εκτίμησης της πιθανότητας ο καταναλωτής να εκτεθεί στην ουσία αυτή και της ποσοτικοποίησης της έκτασης αυτής της έκθεσης σε σχέση με τιμές καθορισμένες από τα όρια υγείας. Η αξιολόγηση της έκθεσης συνδυάζει δεδομένα των συγκεντρώσεων των χημικών ουσιών στα τρόφιμα με δεδομένα κατανάλωσης των τροφίμων αυτών.

Ειδική περίπτωση στην αξιολόγηση της επικινδυνότητας αποτελεί η συνδυασμένη έκθεση σε πολλαπλές χημικές ουσίες (χημικά μίγματα) (EFSA 2013), όπως τα μίγματα υπολειμμάτων φυτοπροστατευτικών ουσιών. Στην περίπτωση αυτή απαιτείται η γνώση των τοξικολογικών προφίλ των ουσιών του μίγματος και το μοντέλο έκθεσης των ειδών που χρησιμοποιούνται στις τοξικολογικές δοκιμές και στη συνέχεια σε επίπεδο καταναλωτών. Υπάρχει αριθμός διαφορετικών μεθόδων για να συνδυαστούν ή ενσωματωθούν οι εκτιμήσεις κατανάλωσης με τα δεδομένα συγκέντρωσης των χημικών ουσιών στα τρόφιμα, από τις απλές γρήγορες εκτιμήσεις χείριστης περίπτωσης (worst-case) στις πιο εκλεπτυσμένες μεθόδους με σκοπό την εκτίμηση της πραγματικής έκθεσης. Η προσέγγιση μπορεί να αφορά στην αξιολόγηση κάθε ουσίας χωριστά ή την αξιολόγηση του ίδιου του μίγματος.

Ειδικότερα στους τομείς των υλικών σ΄ επαφή με τρόφιμα, ενζύμων, αρωματικών ουσιών και υποβοηθητικών κατεργασίας μια νέα γνωμοδότηση (EFSA 2016) σε ευρωπαϊκό επίπεδο πραγματοποιείται επανεξέταση της εκτίμηση της έκθεσης των καταναλωτών χωρίζοντας σε κατηγορίες ανάλογα με την ηλικία, από τα βρέφη έως τους ενήλικες και λαμβάνοντας υπόψη διάφορες κατηγορίες τροφίμων από το νερό, όπου το 1kg κατανάλωσης ημερησίως δεν είναι ακριβές έως τα στερεά ή λιπαρά τρόφιμα.

2.2 Βασικοί πυλώνες της αξιολόγησης της επικνδυνότητας των χημικών ουσιών που βρίσκονται στα τρόφιμα

Η επιλογή της μεθόδου αξιολόγησης εξαρτάται από διάφορες παραμέτρους όπως η φύση της υπό εξέταση χημικής ουσίας, η ομάδα πληθυσμού που θα εκτεθεί, ο βαθμός ακρίβειας που απαιτείται κ.λπ. και πάνω απ' όλα τα διαθέσιμα δεδομένα. Η πρακτική που ακολουθείται είναι ότι δεν γίνεται λεπτομερής συλλογή δεδομένων για κάθε χημικό κίνδυνο αλλά ακολουθείται μια σταδιακή ή κλιμακωτή προσέγγιση, στην οποία αρχικά γίνεται εστίαση στα θέματα που εγείρουν πιθανή ανησυχία για την υγεία εφαρμόζοντας αυστηρές μεθόδους διαλογής. Ένας από τους λόγους αυτής της προσέγγισης είναι και η ισορροπία κόστους με την αξία και ακρίβεια της αξιολόγησης.

Το πρώτο βήμα είναι η αξιολόγηση της τοξικότητας των χημικών ουσιών οι οποίες έχουν μια ποικιλία τοξικολογικών ιδιοτήτων, μερικές από τις οποίες είναι επιζήμιες για τον άνθρωπο και τα ζώα. Συνήθως οι ουσίες που χρησιμοποιούνται στα τρόφιμα δεν είναι επιζήμιες εκτός εάν οι οργανισμοί εκτεθούν σ' αυτές για μακρύ χρονικό διάστημα και υψηλά επίπεδα συγκέντρωσης. Ως εκ τούτου το ζητούμενο κατά την αξιολόγηση της επικινδυνότητας είναι η εφαρμογή ορίων ασφαλείας.

Η αξιολόγηση της επικινδυνότητας από χημικούς ρυπαντές στα τρόφιμα βασίζεται στο συνδυασμό δύο συστατικών, τη γνώση σχετικά με την έκθεση του ανθρώπου στις χημικές ουσίες αυτές μέσω ων τροφίμων ή άλλων πηγών και στο δυναμικό τους να προκαλέσουν δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία (ο κίνδυνος). Η επικινδυνότητα είναι η πιθανότητα να συμβεί μια δυσμενής επίπτωση στην υγεία για μια δεδομένη έκθεση. Η διαδικασία αξιολόγησης της επικινδυνότητας περιλαμβάνει τέσσερα βασικά στάδια: την ταυτοποίηση του κινδύνου, το χαρακτηρισμό του κινδύνου, την εκτίμηση της έκθεσης του καταναλωτή και τον χαρακτηρισμό της επικινδυνότητας (UK, 2003).

Ταυτοποίηση του κινδύνου: είναι η ταυτοποίηση των συμφυών ιδιοτήτων της χημικής ουσίας που σχετίζονται με το δυναμικό της να προκαλέσει δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία

όταν οι άνθρωποι εκτεθούν σε αυτήν. Αυτό γίνεται με εκτίμηση της σχέσης της χημικής δομής με τη δραστικότητα, την εκτέλεση τοξικολογικών πειραμάτων *in vitro* (για παράδειγμα τα πειράματα γονοτοξικότητας), τα πειράματα σε ζώα και τον άνθρωπο, οι μελέτες για καρκινογένεση, για επίδραση στην αναπαραγωγή, για συσσώρευση στον άνθρωπο κ.λπ.

Για παράδειγμα στην περίπτωση των καρκινογόνων ουσιών απαιτούνται πειράματα 2 ετών σε ζώα, όπως επίμυες ή/και μύες σύμφωνα με τις Οδηγίες του OECD. Από τις μελέτες αυτές και ανάλογα την έκτασή τους προκύπτουν τιμές έκθεσης που αφορούν στη μέγιστη ποσότητα λήψης που δεν οδηγεί σε ανίχνευση της δυσμενούς επίπτωσης (NOAEL) ή στη μέγιστη ποσότητα λήψης που οδηγεί πολύ μικρή αλλά όχι σοβαρή εμφάνιση της δυσμενούς επίπτωσης (LOAEL).

Χαρακτηρισμός/αξιολόγηση του κινδύνου: είναι η αξιολόγηση της επίδρασης του σχετικών παραγόντων πάνω στην ποιοτική κιαι ποσοτική απόκριση σε μια χημική ουσία. Στους σχετικούς παράγοντες περιλαμβάνονται ο μηχανισμός δράσης, διαφορές μεταξύ των ειδών όσον αφορά στην απόκριση, διαδρομή και μηχανισμός της έκθεσης. Ο χαρακτηρισμός του κινδύνου γίνεται συνήθως μέσω αξιολογήσεων δήσης-απόκρισης των δυσμενών φαινομένων (μερικές φορές καλούμενη ως σχέσεις δόσης – συγκέντρωσης – απόκρισης).

Η αξιολόγηση του κινδύνου εξετάζει το μονοπάτι της έκθεσης, από το στόμα, την αναπνοή, ή το δέρμα, με αποτέλεσμα την εξαγωγή της ανεκτής ημερήσιας δόσης (TDI) και της αποδεκτής ημερήσιας δόσης (ADI) (Acceptable Daily Intake[3]), δηλαδή ποσότητες της χημικής οουσίας κάτω από τις οποίες πιστεύεται ότι ένα άτομο μπορεί να εκτεθεί επανειλημμένα για μακρά χρονική περίοδο χωρίς να υπάρξει επιζήμιο φαινόμενο. Για να θεωρείται ότι ένας χημικός κίνδυνος έχει αξιολογηθεί πλήρως, πρέπει να έχει τεκμηριωθεί από τα πειράματα και τη μελέτη η τιμή TDI. Για την εξαγωή αυτής της τιμής απαιτείται σημαντικό χρονικό διάστημα και κοστοβόρα πειράματα και μελέτες, ακολουθώντας διεθνώς αποδεκτά προτώκολλα. Για παράδειγμα για την εξαγωγή της TDI απαιτούνται δεδομένα από ανθρώπους βασισμένα σε επιδημιολογική έρευνα και από τοξικολογικές δοκιμές σε ζώα, εξετάζοντας τις κατηγορίες των επιζήμιων επιδράσεων σε σχέση με την ποσότητα της έκθεσης. Εφόσον τα πειράματα γίνοντια σε ζώα πρέπει να επιλέγοναι ζώα με παρόμοια συμπεριφορά καταβολισμού των χημικών ουσιών όπως και ο άνθρωπος, και για τα οποία η διαδρομή έκθεσης είναι παρόμοια με τον άνθρωπο. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι μελέτες της αξιολόγησης του κινδύνου μπορούν να τροποποιηθούν και να μειωθεί η έκτασή τους με βάση την έκθεση στον κίνδυνο, δηλαδή εάν αυτή είναι μειωμένη.

Εκτίμηση της έκθεσης: είναι η μέτρηση, εκτίμηση ή πρόβλεψη της πρόσληψης ή της έκθεσης σε μια χημική ουσία σε σχέση με την ποσότητα, διάρκεια και συχνότητα, για το γενικό πληθυσμό, ειδικές ομάδες του πληθυσμού ή και πρόσωπα. Η εκτίμηση της έκθεσης στα καταναλωτικά προϊόντα περιλαμβάνει μια αξιολόγηση η οποία, στο πλαίσιο του δυνατού από τη σκοπιά της ασφάλειας και εντός του αντικειμένου των πιθανοτήτων, εξετάζει προβλέψιμες κακές χρήσεις του προϊόντος από τους καταναλωτές επιπρόσθετα από τις συνθήκες χρήσης που προβλέπονται από τους κατασκευαστές (EFSA 2006).

Για να εκτιμηθεί η ποσότητα της έκθεσης, καθιερώνονται σενάρια έκθεσης βασισμένα σε συνήθειες χρήσεις για το συγκεκριμένο προϊόν, συνχότητα της χρήσης, ποσότητα για κάθε χρήση, που χρησιμοποιείται το προϊόν και η περιεκτικότητα των χημικών στο προϊόν. Από το σενάριο και για κάθε διαδρομή έκθεσης εξάγεται η έκθεση σε Kg. Για παράδειγμα, η

ποσότητα έκθεσης σε προϊόν που απελευθερώνει μια χημική ουσία μέσω της αναπνοής υπολογίζεται ως εξής:

Ποσότητα έκθεσης μέσω της αναπνοής (mg/kg/day) = ποσότητα του προϊόντος που χρησιμοπ οιείται σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (g/time) × περιεκτικότητα της χημικής ουσίας στο προϊόν (mg/g) × ταχύτητα διασποράς του προϊόντος στον αέρα (-) / όγκο του αέρα (m^3) × περίοδο έκθεσης (hour) × συχνότητα χρήσης του προϊόντος (times/day) × ταχύτητα αναπνοής (m^3/hour) / βάρος σώματος (kg).

Ενώ για έκθεση μέσω του δέρματος:

Ποσότητα έκθεσης μέσω δέρματος (mg/kg/day) = ποσότητα προϊόντας που χρησιμοποιείται κάθε φορά (g/time) × περιεκτικότητα της χημικής ουσίας στο προϊόν (mg/g) / όγκος προϊόντος (cm3) × περιοχή δέρματος που εκτίθεται στο προϊόν (cm2) × πάχος δέρματος που εκτίθεται στο προϊόν (cm) × συχνότητα χρήσης του προϊόντος (times/day) / βάρος σώματος (kg).

Όταν δεν υπάρχουν διαθέσιμα όλα τα δεδομένα για τις ποσότητες έκθεσης είναι δυνατός ο υπολογισμός εκτιμήσεων χρησιμοποιώντας κατάλληλες υποθετικές τιμές. Σημειωτέον ότι μέχρι τώρα βρίσκεται σε εξέλιξη η διαρκής συμπλήρωση βάσης με τις καταναλώσεις τροφίμων στην EFSA.

Χαρακτηρισμός της επικινδυνότητας: είναι η ενσωμάτωση της ταυτοποίησης και του χαρακτηρισμού του κινδύνου με την έκθεση του ανθρώπου ώστε να προσδιοριστεί το αποδεκτό επίπεδο πρόσληψης ή έκθεσης, να προβλεφτεί εάν είναι πιθανόν να συμβούν επιδράσεις στον άνθρωπο ή να προβλεφτεί η φύση και η σοβαρότητα των δυσμενών επιπτώσεων στον άνθρωπο, που μπορούν να συμβούν για συγκεκριμένο πληθυσμό εκτεθειμένο σε συγκεκριμένη συγκέντρωση της χημικής ουσίας.

Για παράδειγμα η TDI, που έχει εκτιμηθεί κατά τον χαρακτηρισμό και την αξιολόγηση του κινδύνου και η ποσότητα έκθεσης που έχει υπολογιστεί μέσω της αξιολόγησης της έκθεσης συγκρίνονται και εάν η ποσότητα της έκθεσης δεν ξεπερνά την TDI, η επικινδυνότητα από τον συγκεκριμένο κίνδυνο είναι κάτω από το επίπεδο δικαιολογημένης ανησυχίας ενώ εάν η έκθεση ξεπερνά την TDI η επικινδυνότητα βρίσκεται σε επίπεδο δικαιολογημένης ανησυχίας.

3. Αξιολόγηση της επικινδυνότητας και αβεβαιότητα

3.1 Η έννοια της αβεβαιότητας

Πριν μιλήσουμε για την αβεβαιότητα πρέπει να σημειώσουμε ένα κρίσιμο σημείο: τα βιολογικά συστήματα και η απόκρισή τους σε εξωτερικές επιδράσεις παρουσιάζουν μια μεγάλης έκτασης διακύμανση. Ακόμη και όταν είναι διαθέσιμα όλα τα απαραίτητα δεδομένα δεν είναι δυνατή η πρόγνωση της ακριβούς επίδρασης μιας χημικής έκθεσης σε κάθε μέλος ενός ανθρώπινου πληθυσμού. Και το χειρότερο, όπως θα δούμε παρακάτω, στις

περισσότερες περιπτώσεις, τα διαθέσιμα δεδομένα για πολλές χημικές ουσίες δεν είναι πλήρη. Έτσι ο σκοπός των περισσότερων τοξικολογικών αξιολογήσεων της επικινδυνότητας δεν είναι η επίτευξη της βέλτιστης εκτίμησης του μεγέθους της επικινδυνότητας (μαζί με μια ισοδύναμη ευκαιρία για υποτίμηση ή υπερεκτίμηση του εμπλεκόμενου ρίσκου), αλλά μάλλον ο πρσδιορισμός του εάν υπάρχει ή όχι ικανοποιητική διασφάλιση ενός μικρού ή αμελητέου ρίσκου κάτω από αντίστοιχες καταστάσεις έκθεσης, συνήθως λαμβάνοντας υπόψη τη χείριστη περίπτωση έτσι ώστε μια υπερεκτίμηση του ρίσκου να είναι πλέον αποδεκτή από την υποτίμηση. Έτσι όπου υπάρχει απουσία της απαραίτητης γνώσης καθώς και της συμφυούς αβεβαιότητας η προεπιλεγμένη (defaults) προσέγγιση είναι να διασφαλιστεί η ασφάλεια παρά η χρήση της πλέον πιθανής εκτίμησης βασισμένης σε στατιστικά τεκμήρια.

Στο πλαίσιο της αξιολόγησης της επικινδυνότητας έχουν προταθεί ποικίλοι ορισμοί για τον όρο «αβεβαιότητα». Για την αξιολόγηση της επικινδυνότητας χημικών ο IPCS (2004) όρισε την αβεβαιότητα ως «ατελή γνώση σε σχέση με την παρούσα ή μελλοντική κατάσταση ενός οργανισμού, συστήματος ή (υπο-) πληθυσμού υπό εξέταση». Παρομοίως, η EFSA (EFSA, 2011) στην οδηγία για την αξιολόγηση της περιβαλλοντικής επικινδυνότητας των φυτοπροστατευτικών ουσιών ορίζει την αβεβαιότητα ως την «αδυναμία να προσδιοριστεί η πραγματική κατάσταση ενός συστήματος» ή σε άλλες γνωματεύσεις ή οδηγίες της η EFSA (EFSA, 2012) ορίζει την αβεβαιότητα ως το αποτέλεσμα περιορισμένης επιστημονικής γνώσης δηλαδή ως «την έκφραση της έλλειψης γνώσης η οποία μπορεί να περιοριστεί με επιπρόσθετα δεδομένα ή πληροφορία». Παρόμοιοι ορισμοί δίνονται και από άλλους σχετικούς εθνικούς ή διεθνείς φορείς. Η κοινή γραμμή είναι η αναφορά στην «περιορισμένη γνώση» (Bailar et al., 2007). Αυτό που πρέπει επίσης να διευκρινιστεί είναι ότι η αβεβαιότητα αναφέρεται στο επίπεδο γνώσης συσγκεκριμένης αξιολόγησης, που διενεργείται συγκεκριμένη χρονική στιγμή.

Όμως αυτοί οι ορισμοί δεν πρέπει να θεωρούμε ότι μας απομακρύνουν από τον ορισμό στο χώρο της μετρολογίας διότι στην ουσία η αβεβαιότητα κατά τη διενέργεια μιας αξιολόγησης της επικινδυνότητας είναι η περιοχή των πιθανών απαντήσεων και οι πιθανότητα αυτές να συμβούν.

Όπως και στο τυποποιημένο μοντέλο του GUM για την εκτίμηση της αβεβαιότητας απαιτείται η πληροφορία σχετικά με όλες τις πιθανές πηγές αβεβαιότητας οι οποίες επηρεάζουν το αποτέλεσμα της αξιολόγησης. Επίσης, και εδώ, το απαιτούμενο επίπεδο αβεβαιότητας και κατά συνέπεια τα επίπεδα των πιθανοτήτων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης πρέπει να προσδιορίζονται.

Στις Βασικές Αρχές για την Ανάλυση της Επικινδυνότητας του Codex Alimentarius (Codex 2015) περιγράφεται ότι η έκφραση της αβεβαιότητας ή της διακύμανσης στις εκτιμήσεις της επικινδυνότητας μπορεί να είναι ποιοτική ή ποσοτική, αλλά πρέπει να ποσοτικοποιείται στις περιπτώσεις που είναι επιστημονικά εφικτό. Δεν είναι απαραίτητο να ποσοτικοποιηθούν όλες οι πηγές αβεβαιότητας ξεχωριστά αλλά η συνδυασμένη αεβαιότητα πρέπει να εκφράζεται με ποσοτικούς όρους, στην έκταση που αυτό είναι επιστημονικά εφικτό.

3.2 Πηγές και βασικά βήματα για την εκτίμηση της αβεβαιότητας

Τα βασικά βήματα για την εκτίμηση της αβεβαιότητας περιλαμβάνουν:

(α) Την ταυτοποίηση των πηγών της αβεβαιότητας, το οποίο γίνεται με συστηματική εξέταση όλων των μερών της αξιολόγησης.

(β) Την περιγραφή των πηγών, της αιτίας και της φύσης των αβεβαιοτήτων που ταυτοποιήθηκαν, με όρους κατανοητούς από μη ειδικούς.

(γ) Την ποσοτικοποίηση των επιμέρους αβεβαιοτήτων στη βάση της εκτίμησης της επίπτωσής τους στο μέρος της αξιολόγησης που έχουν σχέση.

(δ) Την εκτίμηση της συνολικής επίπτωσης από όλες της αβεβαιότητες, λαμβάνοντας υπόψη τις εξαρτήσεις. Υπολογισμοί και εκτιμήσεις των ειδικών χρησιμοποιούνται για την εξαγωγή του τελικού αποτελέσματος .

(ε) Εκτίμηση της σχετικής συνεισφοράς των επιμέρους αβεβαιοτήτων και υπολογισμός της συνδυασμένης αβεβαιότητας, κάνοντας χρήση των συντελεστών ευαισθησίας (ανάλυση ευαισθησίας) ή της γνώμης των εμπειρογνωμόνων.

(στ) Περιγραφή και αναφορά της ανάλυσης της αβεβαιότητας που συνοδεύει τη γνωμοδότηση σχετικά με την αξιολόγηση της επικινδυνότητας.

Όσον αφορά στις πηγές της αβεβαιότητας μπορούν συνοψισθούν όπως παρακάτω:

Μεταβλητότητα: αναφέρεται στην πραγματική διακύμανση ή ανομοιογένεια του πραγματικού κόσμου. Η μεταβλητότητα είναι ιδιότητα του πραγματικού κόσμου, αλλά η γνώση μας για αυτή είναι μη πλήρης, για παράδειγμα η διακύμανση στο βάρος του σώματος σε έναν πληθυσμό, η φύση και ο βαθμός των γενετικών διακυμάνσεων μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών. Η αβεβαιότητα που προέρχεται από τη μεταβλητότητα ορίζεται ως «κυβευτική» «aleatory» αβεβαιότητα ώστε να διακρίνεται από την «επιστημονική» αβεβαιότητα που αναφέρεται σε όλους τους άλλους περιορισμούς της γνώσης. Με ποιο τρόπο θα επεξεργαστούμε τη μεταβλητότητα σε μια αξιολόγηση της επικινδυνότητας εξαρτάται από το εάν η ερώτηση της αξιολόγησης αναφέρεται στον πληθυσμό ή σε συγκεκριμένη ομάδα ή άτομο του πληθυσμού, για παράδειγμα τι ποσοστό του πληθυσμού υφίσταται συγκεκριμένο επίπεδο έκθεσης.

Πειράματα τοξικότητας: αναφέρεται σε όλες τις πηγές αβεβαιότητας κατά το σχεδιασμό και εκτέλεση των πειραμάτων για την τοξικολογική αξιολόγηση της υπό εξέταση ουσίας. Τέτοιες πηγές αφορούν, στην επιλογή του πρωτοκόλλου, του πληθυσμού των πειραματοζώων, την αβεβαιότητα των μετρήσεων, τις ασάφειες σχετικά με την ποσότητα που μετριέται, τις υποθέσεις που χρησιμοποιούνται, τα επίπεδα των δόσεων, έχει επιλεγεί το σωστό μοντέλο δόσης – απόκρισης είτε ιn vitro είτε in vivo;

Προέκταση στον άνθρωπο: Αφορά στην προέκταση του συμπεράσματος από τα πειραματόζωα στον άνθρωπο αλλά και στη συσχέτιση ενός πειραματικού μοντέλου που βασίζεται σε υψηλές δόσεις για μικρό χρονικό διάστημα με το πραγματικό μοντέλο που βασίζεται σε χαμηλότερες δόσεις αλλά για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα. Τέτοιες συσχετίσεις έχουν αξιολογηθεί, όπως π.χ. στην περίπτωση της Δισφαινόλης Α και έχει δειχτεί ότι πολύ μικρότερες δόσεις με μακροχρόνια χρήση μπορούν να δώσουν αποτελέσματα που συγκρίνονται με μεγαλύτερες δόσεις για μικρότερα χρονικά διαστήματα.

Επιλογή των κατάλληλων κατανομών πιθανοτήτων: Η επιλογή της κατανομής πιθανότητας ως εισερχόμενης στο μοντέλο εκτίμησης της συνδυασμένης αβεβαιότητας π.χ. κανονική,

ορθογώνια κ.λπ., δεν αναπαριστά πάντα την πραγματική διακύμανση σε ένα ζώντα πληθυσμό.

Δεδομένα κατανάλωσης: Το επίπεδο της επικινδυνότητας κρίνεται από το επίπεδο της κατανάλωσης π.χ. τροφίμων που περιέχουν τον υπό εξέταση χημικό κίνδυνο. Και εδώ ένα επιπλέον ζητούμενο είναι πως θα οριστεί η κατανομή και εάν η αξιολόγηση θα βασιστεί στη μέγιστη ή στη μέση κατανάλωση. Η εκτίμηση της ημερήσιας κατανάλωσης είναι βασικός πυλώνας για την αξιολόγηση της επικινδυνότητας και ενσωματώνει σημαντικές πηγές αβεβαιότητας (Kroes et al.,2002). Έχουν προταθεί διάφορες προσεγγίσεις για την εκτίμηση της αβεβαιότητας που αφορά στην έκθεση του καταναλωτή (Hart et al., 2002). Η χρήση πιθανοτήτων (π.χ. Lambe et al., 2002; Smith et al., 2002) δίνει σημαντικά πλεονεκτήματα παρά την αυξημένη πολυπλοκότητα.
Για πολλά χρόνια η απάντηση στο φόβο της αβεβαιότητας δίνεται με την εφαρμογή συντελεστών ασφάλειας, για παράδειγμα του συντελεστή διαίρεσης 100 στην τιμή του NOAEL (Renwick, 2000) ή της κατανάλωσης που βασίζεται στο 95° τεταρτημόριο.

Πέρα από την εκτίμηση και ποσοτικοποίηση των επιμέρους πηγών αβεβαιότητας με τη χρήση στατιστικής ή πιθανοτήτων το επόμενο βήμα είναι η ανάλυση ευαισθησίας, για τον υπολογισμό των συντελεστών ευαισθησίας, είτε μαθηματικά είτε με στατιστικές μεθόδους ή γραφικά. Για την ποσοτική εκτίμηση της συνδυασμένης αβεβαιότητας έχουν αναπτυχτεί πολλά μοντέλα. Υπάρχουν αρκετά παραδείγματα σύγκρισης μεταξύ του νόμου διάδοσης των αβεβαιοτήτων και της χρήσης πιθανοτήτων με το συνδυασμό των συναρτήσεων πυκνότητας πιθανότητας, όπως στην προσομοίωση Monte Carlo (MCS) για παράδειγμα σε περιβαλλοντικούς ρυπαντές (Hammonds et al., 1994, EPA, 2014). Επίσης όλοι οι εθνικοί και ευρωπαϊκοί φορείς αξιολόγησης της επικινδυνότητας χημικών ουσιών έχουν εκδώσει σχετικές οδηγίες για την εκτίμηση της αβεβαιότητας.

Επίσης σημαντική είναι η εφαρμογή πιθανοτήτων Bayes για την εκτίμηση της επικινδυνότητας τόσο σε μονο-υπολειμματικά όσο και σε πολυ-υπολειμματικά συστήματα (Bates et. Al, 2003). Τα Bayesian δίκτυα πίστης (Bayesian Belief Networks) και τα Bayesian μοντέλα γραφικών είναι σύγχρονα εργαλεία που μπορούν να υποστηρίξουν την οικοδόμηση των πιθανοτήτων για την εκτίμηση της αβεβαιότητας και της μεταβλητότητας και έτσι να απαντήσουν τις ερωτήσεις της αξιολόγησης της επικινδυνότητας.

4. Αβεβαιότητα στην αξιολόγηση της επικινδυνότητας από την έκθεση παιδιών σε ακρυλαμίδιο

Το ακρυλαμίδιο, μια οργανική ένωση χαμηλού μοριακού βάρους και εξαιρετικά διαλυτή στο νερό, χρησιμοποιείται στη χημική βιομηχανία για την παραγωγή πολυακρυλαμιδίων. Όμως το 2002 ανακαλύφτηκε ότι παράγεται σε ορισμένα τρόφιμα που παρασκευάζονται σε θερμοκρασίες μεγαλύτερες των 120 °C και με χαμηλή υγρασία. Παράγεται από αντίδραση Maillard μεταξύ ορισμένων αμινοξέων, όπως η αργινίνη, με ανάγοντα σάκχαρα. Όμως έχουν προταθεί και άλλοι τρόποι παραγωγής του μέσα στα τρόφιμα.Το ακρυλαμίδιο σχηματίζεται σε πληθώρα ψητών ή τηγανιτών προϊόντων, όπως τηγανιτές πατάτες, τσίπς, ψωμί, μπισκότα και καφέ. Επίσης βρίσκεται στον καπνό του τσιγάρου. Για το ακρυλαμίδιο υπάρχει υποψία σχετικά με νευροτοξικότητα και νεοπλασματική δράση.

Στην παρούσα εργασία θα γίνει εκτίμηση της αβεβαιότητας της εκτίμησης της χείριστης περίπτωσης έκθεσης παιδιών 1-2 ετών στην Ευρώπη σε ακρυλαμίδιο, που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες προϊόντων πατάτας (τηγανητές, ψητές κ.λπ.) εκτός από τσιπς και σνακ πατάτας, τα οποία περιέχουν

ακρυλαμίδιο σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από το προτεινόμενο όριο, γεγονός το οποίο συμβαίνει, με τη χρήση προσομοίωσης Monte Carlo (MCS). Σύμφωνα με τη γνωμοδότηση της EFSA (EFSA, 2015), τα βρέφη, νήπια και παιδιά είναι οι πιο εκτεθειμένες ομάδες πληθυσμού με μέση έκθεση μεταξύ 0.5 και 1.9 μg/kg b.w. per day και στο 95° τεταρτημόριο μεταξύ 1.4 και 3.4 μg/kg b.w. per day. Τα στοιχεία συγκέντρωσης του ακρυλαμιδίου και τοξικολογικών παραμέτρων πάρθηκαν από την ίδια γνωμοδότηση.

Η MCS χρησιμοποιεί σαν εισερχόμενες μεταβλητές τις συναρτήσεις πυκνότητας πιθανότητας, που βασίζονται στις κατανομές πιθανοτήτων. Η τυχαίες τιμές των μεταβλητών με βάση τις αντίστοιχες κατανομές πιθανοτήτων και οι υπολογισμοί των τυχαίων αποτελεσμάτων έγιναν με τη χρήση excel εφαρμόζοντας 1000 δοκιμασίες. Στην εφαρμογή της προσομοίωσης δεν λήφθηκε υπόψη η μεταβλητότητα δεδομένου ότι αφορά σε εκτίμηση της χείριστης περίπτωσης. Επίσης δεν χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο οι πηγές της αβεβαιότητας που σχετίζονται με την εκτίμηση της τοξικότητας του ακρυλαμιδίου. Οι επιλεγείσες κατανομές βασίζονται στην εμπειρία.

Η έκθεση που βασίζεται στο χειρότερο σενάριο δίνεται από τον τύπο:

$$e_{max} = \frac{c_{max} \times w_{max} \times q_{max}}{bw_{min}}$$

Όπου e_{max} η μέγιστη έκθεση στον χημικό κίνδυνο, c_{max} η μέγιστη συγκέντρωση της ουσίας στο τρόφιμο, w_{max} η μέγιστη αναλογία του συστατικού που περιέχει το ακρυλαμίδιο στο τρόφιμο (στην περίπτωσή μας ίση με τη μονάδα), q_{max} η μέγιστη κατανάλωση και bw_{min} το ελάχιστο παρατηρούμενο βάρος σώματος σε άτομα της ομάδας του πληθυσμού που εξετάζεται.

Και η αναλογία επικινδυνότητας για το χειρότερο σενάριο δίνεται ως $r_{max}=e_{max}/TDI$.

Για τη δημιουργία του μοντέλου, για τις παραμέτρους bw_{min} και q_{max} επιλέχτηκε τριγωνική κατανομή, για τη c_{max} βήτα κατανομή, και για τη w_{max} τριγωνική κατανομή

Η συγκέντρωση του ακρυλαμιδίου σε τρόφιμα πατάτας εκτός από τσιπς και σνακ έχει ένα μέσο επίπεδο της τάξεως των 308 μg/kg ενώ στο 95ο τεταρτημόριο φτάνει την τιμή 656 μg/kg.

Για το ακρυλαμίδο δεν έχει προταθεί τιμή TDI αλλά η τιμή αναφοράς για τη θνησιγόνο δράση στο 10% του πληθυσμού, BMDL10 ίση με 0.17 mg/kg b.w. per day, και εφαρμόζοντας ένα συντελεστή διαίρεσης ως περιθώριο έκθεσης, MOE ίσο με 10000, για ουσίες που παρουσιάζουν υποψία για γονοτοξικότητα και νεοπλασματική δράση. Αυτό οδηγεί σε ένα αποδεκτή όριο για αντιστρεπτά φαινόμενα τοξικότητας ισοδύναμο του 0.017 μg/kg b.w. per day

Η κατανάλωση από παιδιά με βάση τη βάση δεδομένων της EFSA βρίσκεται στα επίπεδα: μέσο 0 (κατώτερη), 0.4 (μέση), 1.6 (ανώτερη) (g/day) και στο 95ο τεταρτημόριο: 0 (κατώτερη), 4.2 (μέση), 12 (ανώτερη) (g/day). Το μέσο βάρος σώματος λήφθηκε τα 13Kg και το ελάχιστο τα 10Kg.

Η εφαρμογή της προσομοίωσης δίνει μέση τιμή έκθεσης στο ακρυλαμίδιο από την υπό εξέταση κατηγορία τροφίμων 1.19 μg/kg b.w. per day, διάμεση τιμή 1.21 μg/kg b.w. per day και διευρυμένη αβεβαιότητα 0.6 μg/kg b.w. per day

5. Επίλογος

Είναι προφανές ότι η εκτίμηση της αβεβαιότητας δεν μπορεί να απουσιάζει από καμία αξιολόγηση της επικινδυνότητας χημικών ουσιών τόσο για τον άνθρωπο και τα ζώα όσο και για το περιβάλλον. Όλοι οι φορείς που θεσμικά εμπλέκονται σε τέτοιου τύπου αξιολογήσεις έχουν αναπτύξει σημαντικά εργαλεία για την εκτίμηση της αβεβαιότητας. Η έρευνα συνεχίζεται, οι βάσεις δεδομένων κατανάλωσης εμπλουτίζονται συνεχώς με νέα στοιχεία και επίσης εξελίσσεται η έρευνα σχετικά με τις παραμέτρους μεταβλητότητας. Το μέρος της τοξικολογικής αξιολόγησης και του ορισμού των ορίων αναφοράς της

τοξικότητας βαδίζει κυρίως με την εφαρμογή συντελεστών διαίρεσης ώστε να προκύπτει το πιο συντηρητικό σενάριο ασφάλειας, οπότε μοντέλα εκτίμησης της αβεβαιότητας στην τοξικολογική αξιολόγηση βρίσκουν πεδίο ανάπτυξης.

5. Βιβλιογραφία

Bailar J. C. III and Bailer A. J, *"Risk Assessment—the Mother of All Uncertainties Disciplinary Perspectives on Uncertainty in Risk Assessment*", Snnals New York Academy of Sciences, 173-186, 2007

Bates S. C., Cullen A. and Raftery A, E., *"Bayesian uncertainty assessment in multicompartment deterministic simulation models for environmental risk assessment"*, Environmetrics, 14: 355–371, 2003

EFSA, "*Scientific opinion on a request from EFSA related to a harmonised approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic*", The EFSA Journal ; 282, 1-31, 2005.

EFSA (European Food Safety Authority), "*Guidance of the Scientific Committee on a request 2601 from EFSA related to Uncertainties in Dietary Exposure Assessment",* The EFSA Journal 438, 1-54, 2006.

EFSA (European Food Safety Authority), "*Use of the benchmark dose approach in risk assessment. Guidance of the Scientific Committee",* The EFSA Journal 1150, 1-72, 2009.

EFSA (European Food Safety Authority), "*Overview of the procedures currently used at EFSA for the assessment of dietary exposure to different chemical substances",* The EFSA Journal 9(12), 2490, 2011.

EFSA (European Food Safety Authority), "*International Frameworks Dealing with Human Risk Assessment of Combined Exposure to Multiple Chemicals1, European Food Safety Authority",* The EFSA Journal 11(7), 3313, 2013.

EFSA (European Food Safety Authority), "*Scientific Opinion on acrylamide in food, EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM)",* The EFSA Journal 13(6), 4104, 2015.

EFSA (European Food Safety Authority), " *Guidance on Uncertainty in EFSA Scientific Assessment, EFSA Scientific Committee1",* υπό δημοσίευση, διαθέσιμο στην ιστοσελίδα www.efsa.europa.eu, 2016.

EFSA Comprehensive European Food Consumption Database, 2010 (continuously updated).

Hammonds J. S., Hoffman F. O., Bartell S. M., *"An Introductory Guide to Uncertainty Analysis in Environmental and Health Risk Assessment"* Environmental Restoration Risk Assessment Council, National Technical Information Service, U.S. Department of Commerce, 1994

Hart A., Smith G. C., Macarthur R., Rose M., *"Application of uncertainty analysis in assessing dietary Exposure"*, Toxicology Letters 140-141, 437-442, 2003.

IPCS (International Programme on Chemical Safety), "*IPCS Risk Assessment Terminology",* International Programme on Chemical Safety, WHO, Geneva. 2004.

Kroes, R., Muller, D., Lambe, J., Lowik, M.R.H., van Klaveren, J., Kleiner, J., Massey, R., Mayer, S., Urieta, I., Verger, P., Visconti, A., "*Assessment of intake from the diet*", Food Chem. Toxicol. 40, 327_/385, 2002.

Lambe, J., Cadby, P., Gibney, M., "*Comparison of stochastic modelling of the intakes of intentionally added flavouring substances with theoretical added maximum daily intakes*

(TAMDI) and maximized survey-derived daily intakes (MSDI)", Food Addit. Contam. 19, 2-14. 2002.

Renwick A. G., "*The use of safety or uncertainty factors in the setting of acute reference doses"*, Food Additives and Contaminants , Vol. 17, No. 7, 627- 635, 2000.

SCHER, SCENIHR, SCCS, "*Making risk assessment more relevant for risk management. Scientific Committee on Health and Environmental Risks, Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks, and Scientific Committee on Consumer Safety*", 2013.

Smith, G.C., Hart, A.D.M., Rose, M.D., Macarthur, R., Fernandes, A., White, S., Moore, D.R.J., "*Intake estimation of PCDD/Fs and PCBs in salmon: the inclusion of uncertainty",* Food Addit. Contam. 19, 770-778, 2002.

UK, The Interdepartmental Group on Health Risks from Chemicals, Institute for Environment and Health, "*Uncertainty factors: Their use in human health risk assessment by UK Government"*, 2003.

U.S. Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum White Paper: "*Probabilistic Risk Assessment Methods and Case Studies"*, EPA/100/R-14/004 July 2014