

3. fejezet

MOLEKULASZERKEZET - AKTIVITÁS KÖZÖTTI (KVANTITATÍV) ÖSSZEFÜGGÉSEK ((Q)SAR) FELHASZNÁLÁSA A KOCKÁZATBECSLÉS SORÁN

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	353
1.1. <i>Háttér</i>	353
1.2 <i>Az útmutató rövid ismertetése</i>	355
2. Definíciók	356
3. A (Q)SAR kiválasztásának és használatának általános elvei	357
3.1 <i>Bevezetés</i>	357
3.2. <i>Általános kritériumok a (Q)SAR kockázatbecslésben való használatára</i>	359
3.2.1. A (Q)SAR érvényességének értékelése.....	359
3.2.2 A használni kívánt (Q)SAR pontosságának értékelése.....	361
3.3. <i>A megfelelő (Q)SAR használata</i>	362
3.3.1. I. típusú felhasználási terület: adatértékelés.....	362
3.3.2. II. típusú felhasználási terület: döntés a további vizsgálatokról / a stratégiák tesztelése.....	363
3.3.3. III. típusú felhasználási terület: specifikus paraméterek bevezetése.....	364
3.3.4. IV. típusú felhasználási terület: a feltehetően aggodalomra okot adó hatásokkal kapcsolatos adathézagok azonosítása.....	364
4. Specifikus irányelvek a (Q)SAR környezeti kockázatbecslésben való használatához	366
4.1. <i>Vízi szervezetekre gyakorolt hatás</i>	366
4.1.1. Bevezetés.....	366
4.1.2. A (Q)SAR jellemzése.....	367
4.1.3. Tartomány.....	369
4.1.4. Pontosság.....	369
4.2. <i>n-Oktanól-víz megoszlási hányados</i>	369
4.2.1 Bevezetés.....	369
4.2.2. A (Q)SAR modellek leírása.....	370
4.2.3. Tartomány (domain).....	370
4.2.4. Pontosság.....	372
4.3. <i>Talaj- és üledékszorpció</i>	374
4.3.1. Bevezetés.....	374
4.3.2. A (Q)SAR modellek leírása.....	375
4.3.3. Tartomány.....	375
4.3.4. Pontosság.....	375
4.4. <i>A Henry-féle állandó</i>	378
4.4.1. Bevezetés.....	378
4.4.2. A (Q)SAR modellek leírása.....	378
4.4.3. Tartomány.....	379
4.4.4. Pontosság.....	380
4.5. <i>A vízi élőlények biokoncentrációs tényezője</i>	380
4.5.1. Bevezetés.....	380
4.5.2. A (Q)SAR modellek leírása.....	381
4.5.3. Tartomány.....	383
4.5.4. Pontosság.....	383
4.6. <i>A szárazföldi szervezetek biokoncentrációs tényezője</i>	384
4.6.1. Bevezetés.....	384
4.6.2. A (Q)SAR modellek leírása.....	384
4.6.4. Tartomány.....	385

4.6.5.	Pontosság.....	385
4.7.	<i>Biodegradáció</i>	385
4.7.1.	Bevezetés.....	385
4.7.2.	A (Q)SAR modellek leírása.....	386
4.7.3.	Tartomány	387
4.7.4.	Pontosság.....	387
4.8.	<i>Fotolízis az atmoszférában</i>	387
4.8.1.	Bevezetés.....	387
4.8.2.	A (Q)SAR modellek leírása.....	387
4.8.3.	Tartomány (domain).....	388
4.8.4.	Pontosság.....	388
4.9.	<i>Fotolízis a vízben</i>	388
4.10.1.	Bevezetés.....	389
4.10.2.	A (Q)SAR modellek leírása.....	389
4.10.3.	Tartomány	390
4.10.4.	Pontosság.....	391
5.	(Q)SAR használata a humán egészségkockázat becslése során	391
A	((Q)SAR fejezet referenciái	391

1. Bevezetés

1.1. Háttér

A molekulaszervezet - aktivitás közötti kvantitatív összefüggés vizsgálatok ((Quantitative) Structure-Activity Relationships ((Q)SAR) olyan értékelési módszerek, amelyeket azért fejlesztettek ki, hogy segítségükkel vegyi anyagok hatásait és tulajdonságait előre lehessen jelezni. Mindez elsődlegesen az anyagszerkezeten alapul, és modellanyagokon nyert kísérletes adatok alapján fejlesztették ki. A hozzáférhető irodalomban a kockázatbecslésekhez szükséges végpontok (endpoint) széles skálájára nézve megtalálhatók a (Q)SAR modellek, köztük számos toxikológiai és ökotoxikológiai végpontra, valamint fizikai-kémiai illetve a vegyi anyagok környezetben való viselkedését, sorsát leíró paraméterekre.

A toxikológiai végpontokra vonatkozó predikciós módszerek legtöbbször szakértői véleményre alapozott nem kvantitatív módszerek, míg az ökotoxikológiai és a fizikai-kémiai illetve a vegyi anyagok környezetben való sorsát leíró paraméterekre vonatkozóan kvantitatív módszerek is rendelkezésre állnak.

A humán és a környezeti kockázatbecslés során (lásd 1. fejezet: Humán egészségkockázat becslése és 2. fejezet: Környezeti kockázatbecslés) értékelni kell az anyagoknak az emberre és a környezeti elemekre vonatkoztatott expozícióját. Az expozícióra vonatkozó becslések a hozzáférhető, monitorozások során nyert adatokon és/vagy modelleken alapulnak. A modellek használatán alapuló expozíciós szint vagy expozíciós koncentráció meghatározása során számos fizikai-kémiai és sors paramétert használnak. Kísérleti adat hiányában, például amikor nem lehet megbízható mérési adatot nyerni, ezeket a paramétereket a (Q)SAR alkalmazásával lehet képezni.

Az expozícióra vonatkozó becsléseket azután a kockázatjellemzési lépésben összehasonlítják azokkal a koncentrációkkal, amelyek esetén nem várható hatás, azaz humán egészségi kockázatbecslés során a N(L)OAEL-el, a környezeti kockázatbecslés során a PNEC értékével, illetve ahol nem határozható meg egy N(L)OAEL vagy egy PNEC ott kvalitatív dózis-válasz összefüggés elemzéssel. Az expozíció/hatás aránytól függően születik döntés arról, hogy vajon egy anyag kockázatot jelent-e az emberre vagy a környezetre nézve, illetve arról, hogy szükséges-e további adatok gyűjtése a végső vélemény kialakításához. Amennyiben a szakértő potenciálisan szükségesnek ítéli további vizsgálati adatok nyerését, úgy a (Q)SAR segíthetnek a döntéshozatalban. Amennyiben még további vizsgálatokra van szükség, akkor a (Q)SAR használhatók a vizsgálati stratégiák optimalizálására is.

Az elsőbbségi (prioritási) listán feltüntetett anyagok beterjesztéséhez szükséges minimális adatszolgáltatással kapcsolatos jogi előírásoknak megfelelően - amelyet a anyagok értékelésével és szabályozásával összefüggésben a No. 793/93 Tanácsi Rendelet (EGK) 9(2) Cikkelye rögzít - a 67/548/EGK Tanácsi Irányelv VII A Függelékben felsorolt vizsgálati adatok minden eleme, azaz az alapszintű adatok általában hozzáférhető a kockázatbecsléshez. Ezen kívül számos anyag esetén információhoz lehet jutni az alapszintű adatokon túlmenően is.

A meglévő anyagokra vonatkozó adatok mennyisége és minősége várhatóan nagyrészt változó lesz: pl. elképzelhető, hogy számos vizsgálat ugyanazon végpontról / paraméterről szolgál információval, és ezek esetleg nem mindig szolgálnak egymást kiegészítő eredménnyel.

Ezenkívül léteznek olyan, főleg korábbi vizsgálatok, amelyek nem a jelenlegi vizsgálatokra vonatkozó irányelveknek és minőségi követelményeknek megfelelően készültek. Annak eldöntésére, hogy melyek a kockázatbecslés során használható érvényes vizsgálati eredmények, azaz akár az expozícióbecslésekhez, akár a hatásértékelésekhez, a szakértő a (Q)SAR-okat eszközként használhatja a döntéshozatal elősegítésére.

Az alapadatsor (training set) nem foglal magában minden, az ember és a környezet vonatkozásában potenciális mellékhatásokkal kapcsolatos adatot. További vizsgálatok elvégzését is be lehet kérni, amennyiben más hatásokkal kapcsolatban ezek szükségesnek minősülnek. A (Q)SAR segíthetnek rájönni arra, hogy szükség van-e ezen további vizsgálatok elvégzésének elrendelésére.

A (Q)SAR használata a kockázatbecslés során időt és pénzt takarít meg mind a referens, mind az ipar számára, adekvát, kiértékelt módszerek megfelelő használata esetén. Ezenkívül használatukkal csökkenteni lehet az állatkísérletek számát, és ez összhangban van a a 86/609/EGK számú Tanácsi Irányelvvel. Ugyanakkor általános elv, hogy a (Q)SAR használata nem csökkentheti a kockázatbecslések tudományos megalapozottságát.

A (Q)SAR alkalmazásakor figyelembe kell venni, hogy a (Q)SAR egy becslési módszer, és ennél fogva bizonyos lehetősége annak is megvan, még a jól kiértékelt módszerek esetén is, hogy ez előrejelzés bizonytalan. Ezért a (Q)SAR modellek eredményeként nyert becslések nem lehetnek egy anyag kockázatbecslésének egyedüli pillérei. A (Q)SAR becsléseket kiegészítő eszköznek kell tekinteni, amelyek a vizsgálat eredményeivel közösen értékelve az adott anyag fizikai-kémiai és (öko)toxikológiai tulajdonságainak teljesebb megértését teszik lehetővé. Egy (Q)SAR eredményét tehát a kísérleti adatok és a megerősített becslések fényében kell értékelni, hogy azokkal mennyire konzisztens. Ezenkívül azt is meg kell jegyezni, hogy a (Q)SAR modellek jobbra csak a különálló (diszkrét) szerves anyagokra léteznek, pl. UVCB-kre (Unknown and Variable Composition: ismeretlen és változó összetételű, Complex reaction mixtures: komplex reakció-elegyek és Biológiai anyagok) nem.

A (Q)SAR modelleket csak akkor szabad felhasználni a kockázatbecslés során, amennyiben kiértékelésük alapos. Jelenleg is számos országos és nemzetközi program vizsgálja és értékeli mélységeiben a különböző (Q)SAR modelleket. Amennyire lehetséges volt több project eredményét is figyelembe vettük jelen dokumentum elkészítésekor. A közeljövőben további eredmények várhatók, amelyeket figyelembe kell venni e dokumentum későbbi módosításaiban.

Jelen dokumentum célja felvázolni, hogy milyen általános kereten belül használhatók a (Q)SAR a kockázatbecslések során, továbbá, hogy bemutassa az ilyen célú (Q)SAR- modell választás általános elveit. Célja az ökotoxikus hatások és a fizikai-kémiai / sors paraméterek esetén (Q)SAR-okat javasolni, és a kockázatbecslés során ezek specifikus használatával kapcsolatos iránymutatást megadni. Ezt az iránymutatót a 1 fejezet: Humán egészségkockázat becslése és a 2. fejezet: Környezeti kockázatbecslés fejezeteiben tárgyalt útmutató kiegészítéseként kell tekinteni.

1.2 Az útmutató rövid ismertetése

Az 1-3 alfejezetek a (Q)SAR kockázatbecslésben történő felhasználásának általános szempontjait vizsgálják, például a (Q)SAR kiválasztásának és értékelésének definícióit és általános elveit. A 4. alfejezet a környezeti kockázatbecslés során releváns, specifikus végpontokra vonatkozó irányelveket tartalmazza. A hatásértékelésre azért terjesztették ki a (Q)SAR-okat, hogy a nem-poláros narkotikumok és a poláros narkotikumok akut és hosszú távú toxicitását több fajban előre lehessen jelezni. Ezen túlmenően bemutatásra kerül egy, a (Q)SAR-okkal kapcsolatos vitaanyag, mely a másodlagos mérgezés becslése kapcsán a halakban és a férgekben mérhető koncentrációt tárgyalja. Az expozícióbecsléseknél a (Q)SAR-okat a következő végpontokkal kapcsolatban használták: n-octanol-víz megoszlási hányados, talaj és üledék szorpció, biodegradáció, fotolízis az légkörben, hidrolízis és Henry-féle állandó. A 4. alfejezet a jellemzett előrejelzési módszerek alkalmazási körét is felvázolja.

Az emberi egészséggel összefüggő toxicitási végpontokkal kapcsolatban jelenleg nem áll rendelkezésre jóváhagyott (validált) (Q)SAR módszer. Ehelyett az a szakértői vélemény a mérvadó, amely a szerkezetileg szoros hasonlóságot mutató anyagokra vonatkozik és/vagy az anyagban található "strukturális vészjegyek" (pl. a hatást hordozó fragmentek) jelenlétére utaló adatokon alapul. Ez a dokumentum tehát csak a környezeti kockázatbecsléshez segítséget nyújtó (Q)SAR használatára vonatkozóan szolgál részletes útmutatóval.

Amennyiben az ebben az útmutató dokumentumban félreértést kizáró módon leírt (Q)SAR-okat a leírt módon alkalmazzák, úgy nem lesz szükség arra, hogy a referens az alkalmazott (Q)SARRal kapcsolatosan további információval szolgáljon. Mivel a (Q)SAR állandó fejlesztés alatt állnak, és minthogy bizonyos predikciós módszerek nem részei semmilyen hivatalosan leírt modellnek, elfogadható, ha egy referens olyan (Q)SARt kíván alkalmazni, amelyet ez az útmutató nem ajánl. Amennyiben a referens ezt az utat választja, akkor mérlegelnie kell a 3. alfejezetben megadott szelekciós elveket és az átfogó kockázatbecslési jelentésben az alkalmazott (Q)SARRal összefüggésben be kell mutatnia legalább azokat az információkat, amelyeket az I. melléklet tartalmaz.

2. Definíciók

(Q)SAR módszer: A (Q)SAR módszer magába foglalja a (Q)SAR mögött álló elméletet, a változók (descriptors) helyállóságát, a modell formáját, és a modell által reprezentált aktivitás jellemzését.

(Q)SAR modell: A (Q)SAR modell a (Q)SAR módszer kvantifikálása, amely történhet például az anyagok egy specifikus osztályának aktivitását leíró matematikai egyenlet kiszámításával.

Egy (Q)SAR tartománya (domain): Egy (Q)SAR tartománya (domain) az az anyagcsoport, amelyre a (Q)SAR érvényes. Ezen anyagcsoport meghatározása történhet szerkezeti szabályok, hatásra vonatkozó információk és/vagy paraméter tartományok alapján.

Reprodukálhatóság: Egy (Q)SARt akkor lehet reprodukálhatónak tekinteni, ha az összes szakértő egymástól függetlenül alkalmazni tudja, és mindegyiküknél ugyanahhoz az eredményhez vezet.

(Q)SAR alapadatsor (training set): Az alapadatsor (training set) a (Q)SAR modell kialakításához felhasznált adatsor.

Érvényesít(tet)ő adatsor (Validation set): Az érvényesítő adatsor a (Q)SAR model érvényesítéséhez, validálásához használt adatsor. Ezen adatsor adatait nem szabad az alapadatsorhoz (training set) felhasználni és a modell tartományán (domain) belül kell kiválasztani, de függetlenül az alapadatsortól (training set).

PNEC_{SAR}: Az LC(EC)50 vagy NOEC meghatározásához kísérleti adat helyett (Q)SAR becsléssel előrejelzett "hatás nélküli" koncentráció. A PNEC_{SAR} a PNEC származtatásához hasonlóan származtatott és kísérleti ökotoxicitási adatokon alapul; azaz a becsléshez ugyanazokat az értékelési tényezőket alkalmazzák az LC(EC)50 vagy NOEC meghatározásakor.

3. A (Q)SAR kiválasztásának és használatának általános elvei

3.1 Bevezetés

Egy (Q)SAR módszer kifejlesztése azon a feltevésen alapul, hogy az ugyanazon célpontot/területet elérő és azzal ugyanolyan mechanizmus útján kölcsönhatásba lépő kémiai anyagok viselkedése hasonló kémiai tulajdonságaik miatt hasonló. Mivel a kölcsönhatás különféle mechanizmusai általában különböző tulajdonságokkal függnek össze, általában különböző (Q)SAR-okat kell kifejleszteni az egyes hatásmódokra. Néhány (Q)SAR-t kvantitatív adatok birtokában fejlesztenek ki, azért, hogy segítségével kvantitatív paramétert lehessen előzetesen megadni. Ezekre a módszerekre, mint (Q)SAR-okra történik hivatkozás. Az ebben a részben jellemzett általános elvek a prediktív módszerek teljes skálájára vonatkoznak.

Alapvetően kétféle előrejelzési módszer létezik:

- formai szabályokat követő módszerek (pl.(Q)SAR-ok);
- szakértői véleményezések.

A formai szabályokat követő módszereket validálni kell, amelyeket egy szakértő személy objektíven alkalmazhat, és amely egy másik szakértő számára is reprodukálható és egyértelmű. Ezek matematikai képleteken és/vagy rögzített szabályokon alapulnak. A modellek kritikus értékelését el kell végezni, ennek részeként értékelni kell, hogy helytállóak-e a leíró változók (descriptors), értékelni kell a modell formáját és a modell felállításához használt módszereket. Ezeket a modelleket kritikusan kell alkalmazni, figyelembe véve a modell korlátait, például azt, hogy mely vegyi anyagok esnek az adott modell tartományába (domain). Más modellek is használhatók, de azoknál a kockázatbecslés folyamán használt modelleknél, amelyeket ez a dokumentum nem tartalmaz, az I. Mellékletben körvonalazott információkat más szakértők számára is hozzáférhetővé kell tenni az egyértelműség és reprodukálhatóság biztosítása érdekében.

A szakértői véleményezésen alapuló módszerek olyan módszerek, amelyeket csak egy "szakértő" tud alkalmazni, mert ezek a szakértő tapasztalatán és megérzésén alapulnak. Ezek általában a szerkezeti hasonlóságon és/vagy analógián alapuló, nem kvantitatív módszerek, amelyeket általában nem elemeztek statisztikailag és nem érvényesítettek. Ezeket a módszereket fokozott óvatossággal kell alkalmazni, mert egy független referens ítéletén és tapasztalatán alapulnak és ezért esetleg nem reprodukálhatóak a többi értékelő által. Ezért amikor egy szakértői véleményezésen alapuló módszert használnak, akkor az egyértelműség biztosítására az I. mellékletben körvonalazott módon a többi értékelő számára elégséges információt kell rendelkezésre bocsátani.

Mivel a szerkezeti hasonlóság értékelésére nem létezik univerzális értékmérő, és mivel két anyag közötti hasonlóság mértéke nagymértékben függ a végponttól és a megfontolás tárgyát képező kémiai osztálytól, az analógián vagy a specifikus molekul szerkezetben rejlő hasonlóságon alapuló következtetés levonásához használt kritériumokat egyértelműen meg kell határozni.

Egy szakértői véleményezésen alapuló módszert formai szabályokat követő módszerré lehet fejleszteni úgy, hogy a predikcióhoz segítségül szolgáló hipotéziseket megfelelő formába öntve, majd kellő mennyiségű adatot összegyűjtve, statisztikai elemzést kell végezni a modell felépítéséhez szükséges érvényesítéssel együtt. Világos tehát, hogy nem húzható éles határvonal a formalizált módszerek és a szakértői véleményezésen alapuló módszerek között, és hogy egy adott formai szabályokat követő módszer gyökereit szakértői véleményezésen alapuló szabályok sorozatai képezik.

Egy (Q)SARmodell által előrejelzett végpont az eredmény szempontjából kétféle lehet:

- folyamatos,
- diszkrét.

A formai szabályokat követő módszerek mindkét félék lehetnek. A szakértői véleményezésen alapuló módszerek általában diszkrét kimenetelű módszerek, mivel kimenetelük általában "pozitív" vagy "negatív" típusú, nem kvantitatív eredményük van.

Általában javasolható, hogy a (Q)SAR becsléseket konzervatív módon használják, azaz, hogy a (Q)SAR becsléseket abban az esetben használják, amikor a becsült érték az ember vagy a környezet számára figyelmeztető jellegű.

Ahhoz, hogy egy (Q)SARt a kockázatbecslés során használni lehessen, elengedhetetlen, hogy kompatibilis legyen a kockázatbecslés során használt végponttal. Ha ez a kompatibilitás adott, akkor a (Q)SAR az alább felsorolt célokra használható:

I. felhasználási terület: az adatértékelés segítése

II. felhasználási terület: döntéshozatal elősegítése: szükséges-e további vizsgálat egy adott végpont tisztázására, és ha igen, akkor a vizsgálati stratégia optimalizálása, ahol ez szükséges;

III. felhasználási terület: az expozícióbecslés és/vagy hatásértékelés kivitelezéséhez szükséges input (bemenő) paraméterek megállapítása.

A fenti három felhasználási területtől függetlenül a (Q)SAR módszerek a következőben is segíthetnek:

IV. felhasználási terület: a potenciálisan aggodalomra okot adó azon hatások azonosítása, amelyek esetén vizsgálati adat nem áll rendelkezésre.

A négy felhasználási terület alapvetően különbözik. Az I, II és IV felhasználási terület megadja a kockázatbecslést végzőnek azt a választási lehetőséget, hogy használja-e a (Q)SARt, míg a III felhasználási területen belül az értékelő köteles alkalmazni a (Q)SARt, ha vizsgálati adat nem áll rendelkezésre.

Az I., II. és IV. felhasználási terület alapvetően különbözik abból a szempontból, hogy az I. felhasználási területet olyan helyzetekben alkalmazzák, amikor a végponttal kapcsolatban mind kísérleti adat, mind (Q)SAR becslés rendelkezésre áll, míg a II. és IV. felhasználási terület azokban az esetekben alkalmazható, amikor egy adott végponttal kapcsolatban nem áll rendelkezésre kísérleti adat, és amikor a becsült értéket a vizsgálati stratégián belül (II.) és

kívül (IV.) használják. Egy adott (Q)SAR használatának célja attól függ, hogy milyen módon szerkesztik a modellt, függ a modell értékelésétől, az érvényesítés állapotától, és attól, hogy a (Q)SAR-t milyen mértékben lehet alkalmazni. Számos tényező ezek közül független a megfontolás tárgyát képező végponttól és a (Q)SAR javasolt használatától egyaránt. Ezeket az általános kritériumokat a következő alfejezet tartalmazza. Azokat a faktorokat, amelyek specifikusak a felhasználási területre, de amelyek függetlenek a végponttól, az azt követő alfejezetek tartalmazzák.

3.2. Általános kritériumok a (Q)SAR kockázatbecslésben való használatára

Egy (Q)SAR a kockázatbecslés során egy adott felhasználási területre elfogadhatónak minősül, ha

- az alkalmazott (Q)SAR validált,
- a becsült érték a tervezett használatnak megfelelő pontosságú.

3.2.1. A (Q)SAR érvényességének értékelése

Ahhoz, hogy egy (Q)SAR érvényesnek (validáltnak) minősüljön, megfelelő tudományossággal kellett, hogy készüljön. Nem lehetséges a (Q)SAR érvényességét szigorúan felállított kritériumok alapján meghatározni, mivel az ilyen kritériumok erősen függenek például a kérdéses végponttól, a (Q)SAR felállításához szükséges módszertől és a (Q)SAR tartományától (domain).

Felállítható azonban az a lista, mely azokat a tényezőket tartalmazza, amelyeket meg kell fontolni egy adott módszer érvényességének értékelésekor. Ezek a tényezők alább kerülnek felsorolásra. Egy, a kockázatbecslést támogató eszközként használni kívánt (Q)SAR módszer az összes ilyen kritériumnak meg kell, hogy feleljen. Számos kritérium olyan megfontoláson alapul, amelyet figyelembe kell venni a (Q)SAR használatakor, de amelyeket bármely általános (Q)SAR módszer használata esetén is figyelembe kell venni.

3.2.1.1 Végpont

Jellemezni kell, hogy pontosan mely végpontot modellezik. Amennyiben ez több értékkel jellemezhető (pl. négy különböző időtartam alatti degradációs sebesség) és minden adat felhasználásra kerül, akkor ezt a modellnek figyelembe kell vennie (a különböző eredmények egymástól való függését). Hasznos, ha megítélhető a kísérleti hiba, azaz amikor a mérések kísérleti hibájának az alapadatsortól (training set) való standard devianciája ismert. Ellenőrizni kell a variancia stabilitását (azaz, hogy a kísérleti hiba konstans-e a modell teljes tartományában). Meg kell azt is adni, hogy a végponthoz tartozó eredmények mely mértékegységben vannak megadva, és hogy ha azok megfelelőek, akkor nominális vagy tényleges koncentrációk lettek-e feljegyezve.

3.2.1.2. Vizsgálati módszer

Egyértelműen kell leírni, illetve egyértelműen kell hivatkozni a (Q)SAR kifejlesztésének alapjául szolgáló tesztmódszerre (pl. kísérleti fajok jellemzése - kor, nem, szám stb. vagy pl. meg kell adni a vizsgált talajtípust). Ellenőrizni kell, hogy az alapadatsor (training set)

rögzítését lehetővé tevő vizsgálati módszer elfogadható protokollt követ-e (például a 67/548/EGK Tanácsi Rendelet V. Függelékében szereplő vizsgálati módszer vagy egy OECD Vizsgálati Irányelv). Egy vizsgálati stratégián belüli adott vizsgálati módszer esetén, amelynél a kockázatbecslés kivitelezésének segédeszközeként egy (Q)SAR megfontolás tárgyát képezi (ld. 3.3.2. alfejezet), ellenőrizni kell, hogy az alapadatsor esetében használt vizsgálati protokoll összevethető-e a stratégia adott vizsgálatánál használt protokollal.

3.2.1.3. A modell

A modellnek tükröznie kell a (Q)SAR által leírt és a modell háttéréül szolgáló folyamatot, például a fizikai-kémiai és/vagy biológiai kölcsönhatásokat. Egyértelműen kell közölni a modell létrehozásához használt technikát (módszertan, statisztikai eszközök, stb.) amelynek megfelelőnek kell lennie. Például, ha diszkrét leíró változókon lineáris regressziót alkalmaztak (pl. a klóratomok száma vagy egy változó, melynek értékei csak a 0 és 1 lehetnek), akkor a modell pontatlan eredményhez vezet. Ezen kívül külön meg kell vitatni az adott technika részét képező, és a modell felállításánál figyelembe vett feltételeket. Például, a standard lineáris regresszió feltétele, hogy a variancia stabil, és hogy a független változókat hiba nélkül mérték. Ellenőrizni kell, hogy a modell megfelelő érvényesítése megtörtént-e (ld. még a 3.2.2. alpontot).

3.2.1.4. A leíró változók

A modellben a leíró változókat (descriptors) megfelelően kell meghatározni, azok nem interkorrelálhatnak, és reprodukálhatónak kell lenniük. Be kell mutatni leíró változók meghatározásának gondosságát és hozzáférhetővé kell tenni leíró változók kialakításához felhasznált adatokat. Ismertetni kell, hogy a (Q)SAR kifejlesztésénél hány (és mely) változó(ka)t használtak fel és, hogy hány (és mely) változó szerepel a végső (Q)SAR-ban. Meg kell adni a leíró változókhoz felhasznált adatok pontos eredetét. Amennyiben ezek az adatok kísérleti vizsgálatokból származnak, akkor a “végpontok”, a “vizsgálati közeg” és a “vizsgálati módszer” alfejezetek alatti megfontolások a mérvadóak. Amennyiben elméleti, vagy számított változók, akkor relevanciájukat meg kell indokolni.

3.2.1.5. A modell definíciójának tartománya

Ismertetni kell a modell definíciójának pontos tartományát (domain), vagyis azokat a pontos szerkezeti szabályokat, amelyek alapján meghatározták a modell érvényességi körét alkotó anyagok csoportját, valamint a modell paramétereinek azt a tartományát, amelyre a modell érvényes. Az ilyen csoport(ok) meghatározása lehet klasszikus definíció (epoxidok, stb) és/vagy egy objektív hasonlósági értékmerő, például az anyagok paramétereinek vagy a leíró változóknak (descriptors; nem feltétlenül csak magában a (Q)SARban is felhasználtaknak) azon csoportja, mely egy specifikus tartományba esik. Külön oda kell figyelni arra, hogy ez a tartomány milyen módon alakult ki. Amennyiben meghatározásakor főleg “kirekesztő” (exclusion) szabályokat alkalmaztak a “beleszámító” (inclusion) szabályok helyett, akkor utalni lehet arra, hogy a tartományt a modell építése után határozták meg egy olyan vizsgálati adatsorra alapozva, amelynek néhány anyag (amely immár kirekesztett) csak kevésbé felelt meg.

3.2.1.6. Érvényesség

Az alapadatsor (training set) létrehozásához használt módszert ismertetni kell. Lehetőleg statisztika alapú módszert kell használni ennek az adatsornak a létrehozásához. A statisztikai tervezésű módszerek objektív módszerek, amelyek biztosítják, hogy az alapadatsoron belül a leíró változókon (descriptors) belüli variancia maximális legyen. Ennek eredményként olyan alapadatsor jön létre, amely kitágítja a modell definíciójának tartományát. Ellenőrizni kell, hogy megfelelő magyarázattal szolgáltak-e arra, amikor az alapadatsorban egy-egy “be nem sorolható anyagot” (outlier) nem vettek figyelembe. Ez a magyarázat lehet például egy hatásmechanizmuson alapuló magyarázat (azaz, hogy a “be nem sorolható anyag” más hatásmechanizmusú anyagot képvisel). Amennyiben a “be nem sorolható anyagokat” eltávolították, akkor ennek okát ellenőrizni kell, vagyis hogy az eltávolítás konzisztens-e a modell tartományának definíciójával.

3.2.1.7. Pontosság

Ellenőrizni kell, hogy ismertették-e a modellre vonatkozó korrelációs együtthatót, valamint a modell általános érvényességét és pontosságát megítélő általános statisztikát. Ebben a statisztikában szerepelniük kell az előrejelzésben lévő hibák becsült standard hibáinak, a modell, mint egység jelentőségét leíró statisztikának, valamint a modell paraméterek becsléseinek (és ha szükséges a becsült standard devianciának).

3.2.2 A használni kívánt (Q)SAR pontosságának értékelése

A (Q)SAR-nak a kívánt használathoz az elvárt mértékben pontosnak kell lennie, de a pontosság megfelelő szintje a (Q)SAR felhasználási területétől és a mérlegelt végponttól is függ. Egy modell pontosságát például úgy is fel lehet mérni, hogy meghatározzák a becslési módszer standard hibáját, vagy “sikerességi” rátáját, illetve részletezve felsorolják és meghatározzák a “sikertelenségi” rátáját. Létezhetnek azonban olyan (Q)SAR-ok, amelyeknél egy hatás (pl. pozitív előrejelzés) jelenlétére való egyedüli utalás a “pontosság” mérlegelése, és ezeket lehet felhasználni a kockázatbecslés során. Toxikológiai végpontok negatív előrejelzéseit szakértői értékelésnek kell alávetni. Azt, hogy ezek mely mértékben kerülnek felhasználásra a kockázatbecslés során, az eredmény típusa is befolyásolja (folyamatos vagy diszkrét) és esetenként kell értékelní úgy, hogy közben minden más hozzáférhető adatot figyelembe kell venni.

Minimális szinten egy (Q)SAR pontosságát úgy is meg lehet határozni, hogy egy diszkrét eredményű (Q)SAR esetén kvantitatívan értékelik egy adott anyag rossz kategorizálásának valószínűségét, illetve folyamatos eredményű (Q)SAR esetén kvantitatívan értékelik a valószínű becslési hibát.

Ha csupán ezek a statisztikák állnak rendelkezésre, akkor lényeges, hogy a modell kialakítására használt technika részét képező feltételek teljesüljenek.

Egy modell előrejelző képessége jól jellemezhető kereszt-érvényesítési (cross-validation) vizsgálatokkal vagy próbával. A legegyszerűbb a kereszt-érvényesített korrelációs együttható. Ha ez az együttható és a korrelációs együttható nagyjából megegyeznek, akkor a modell a definiált tartományon (domain) belül jelzett pontossággal használható előrejelzésre.

Léteznek más, bonyolultabb kereszt-érvényesítési technikák is, amelyek információt nyújtanak a modell prediktív tulajdonságára és korrektségére vonatkozóan. Egy ilyen technika az ún. "boot-strap" argumentum alkalmazása, amely a modell és a modell statisztika határozottságát serkenti. Egy "boot-strap" argumentum háttérében álló legfőbb feltételezés, hogy az alapadatsor reprezentatív a modell tartományához tartozó anyagok csoportjára. Ez ellenőrizhető például statisztikai eszközökkel. Az anyagok körülbelül 50%-át tartalmazó random mintával helyettesítjük az alapadatsort. A modellt ennek a "bootstrap" adatsornak a segítségével újra kell számítani. Ezt az eljárást sokszor (pl. több százszor) meg kell ismételni. Ha a paraméterbecslések megközelítik az ismételt "bootstrap" paraméterbecsléseket, és ha a "bootstrap" paraméter becslések variabilitása alacsony, akkor a modell határozott és ebből ki lehet számítani a modell pontosságát.

Végül azt is ellenőrizni kell, hogy a modell értékelésekor független érvényesít adatsort használtak-e. Egy ilyen validálás ugyanis a modell pontosságának megítéléséhez szükséges kellő információval szolgál.

A pontosságnak a kívánt felhasználási területhez elegendőnek kell lennie. A megfelelő pontosság megkívánt szintje a (Q)SAR felhasználási területétől és a mérlegelt végponttól is függ. Egy megfelelő pontosságú, érvényesített (Q)SAR a tervbe vett felhasználási területre elfogadható.

3.3. A megfelelő (Q)SAR használata

A következő rész tartalmazza a validált és pontos modellek alkalmazásával megállapított megfelelő (Q)SAR becslések használatára vonatkozó irányelveket. Általános szabály, hogy a (Q)SAR becsléseket csak konzervatív módon szabad a kockázatbecslések során felhasználni. Különös figyelmet kell fordítani annak a lehetőségnek a kizárására, hogy az emberre és a környezetre vonatkozó kockázatokkal kapcsolatban olyan következtetést vonjanak le, amely jelentős mértékben a (Q)SAR becslések használata miatt tolódott el a viszonylag alacsony kockázati szint felé.

3.3.1. I. típusú felhasználási terület: adatértékelés

A szakértő döntéstámogató eszközként használhatja a megfelelő (Q)SAR-okat a rendelkezésre álló kísérleti adatok megfelelőségének értékelésénél. A felhasználás ezen kategóriájához az alapadatok végpontjaival és paramétereivel kapcsolatos, valamint az alapadatokon belüli adatokkal kapcsolatos (Q)SAR-okat lehet használni. A (Q)SAR-okat rendszerint akkor használják meglévő vizsgálatok adatainak a kockázatbecslésben történő használatra való alkalmasságának eldöntésére, amikor a vizsgálat érvényessége nem egyértelmű, pl. a vizsgálatban csak részleges információ áll rendelkezésre és/vagy ha a teszt néhány szempontból különbözik az érvényes vizsgálati irányelvektől és az általánosan elfogadott szabványtól. A rendelkezésre álló kísérleti adatokat azonban nem szabad figyelmen kívül hagyni, hacsak nem bizonyítható egyértelműen, hogy érvénytelenek illetve, hogy nem felelnek meg a kockázatbecslésben való felhasználásra (ld. még a 1. fejezet 3.2 alfejezetét és a 3 fejezet 3.2.1 alfejezetét).

Az, hogy a (Q)SAR-t milyen módon használják fel az adatértékelés során, a (Q)SAR kimenetelének típusától függ.

Bár a (Q)SAR pontossága az adatértékelés során függ a modellezett végponttól, a folyamatos (azaz nem diszkrét) eredményű (Q)SAR pontosságának kvantifikálása során általános irányelv, hogy az adatok 95%-ának a pontosság által meghatározott mértékű konfidencia intervallumba kell esnie. A (Q)SAR ezek után oly módon használható az adatértékelés során, hogy a becslés és a kísérleti érték különbségét össze kell hasonlítani a (Q)SAR pontosságával. Ha a különbség nagyobb a pontosság várható mértékénél, akkor okunk van feltételezni, hogy vagy a (Q)SAR becslés vagy a kísérletileg származtatott érték pontatlan. Egy adott vizsgálat érvényességének eldöntése előtt - szakértői véleményezés alapján - mind a két lehetőséget figyelembe kell venni.

A diszkrét kimenetelű (Q)SAR esetén (pl. egy mutagenitási screening teszt értékelése) az anyag tulajdonságának korrekt becsléséhez a pontosság javasolható mértéke 95% ahhoz, hogy az előrejelzést használni lehessen. A (Q)SAR ezek után felhasználható adatértékelésre úgy, hogy össze kell hasonlítani a (Q)SAR által adott előrejelzést a kísérletileg nyert eredménnyel. Ha a két eredmény különbözik, akkor feltételezhető, hogy vagy a (Q)SAR becslés vagy a kísérletileg származtatott érték pontatlan. A kísérleti adatok érvényességének eldöntése előtt mindkét lehetőséget figyelembe kell venni. Ha egy adott végponttal kapcsolatban több különböző eredményű teszt áll rendelkezésre, akkor a (Q)SAR által adott előrejelzés a kockázatbecslés során használt kimenetel mellett szóló bizonyíték súlyát növeli.

3.3.2. II. típusú felhasználási terület: döntés a további vizsgálatokról / a stratégiák tesztelése

Ez a rész a kockázatbecslés során való döntéshozatalt támogató eszközként részleteiben csak a vízi környezetre vonatkozó (Q)SAR módszerek használatát tárgyalja. A (Q)SAR azonban a döntéshozatal folyamatát segítik, az emlősökre gyakorolt toxicitás esetleges további vizsgálatával kapcsolatban is használhatók (lásd 5 szekció és 2 Fejezet).

Ha a vízi szervezetek vizsgálatán alapuló PEC/PNEC arány nagyobb, mint egy, akkor a szakértő többek között a szerkezeti hasonlóságot mutató anyagok adatainak figyelembevételével megítéli, hogy van-e szükség további információra és/vagy vizsgálatokra egy adott ügy tisztázásához, illetve, hogy szükségesek-e kockázatcsökkentő intézkedések. A szakértő ezután eldönti, hogy további, az expozícióval vagy ökotoxicitással kapcsolatos adat lehetővé tenné-e a PEC/PNEC arány finomítását és befolyásolná-e a kockázatjellemzési eredményt (lásd 2 Fejezet, 4.1. alfejezet).

A további tesztek igénylése előtt javasolt az összes hozzáférhető releváns adat figyelembe vétele, köztük az összes releváns becslésé, amelyeket a megfelelő (Q)SAR alkalmazásával állapítottak meg. A (Q)SAR becsléseket vizsgálatokhoz a 67/548/EGK Tanácsi Irányelv VIII Függelékében foglaltak alapján fel lehet használni. Az ennek eredményeként kapott becslésekre alapozva megállapítják a PEC/PNEC_{SAR} arányt. A PEC/PNEC_{SAR} arányt csak döntéstámogató eszközként fogják felhasználni, tekintettel a környezeti kockázatbecslés fent leírt kétféle lehetséges eredményére, és amennyiben további tesztekre van szükség, a tesztstratégia optimalizálására. Ugyanakkor a (Q)SAR becsléseket a PEC/PNEC_{SAR} arány felülvizsgálatakor nem fogják használni (lásd a 3. Fejezetet, a 3.2.1.2. és 4 alfejezeteket).

Amennyiben a VIII melléklet tesztjeinek (Q)SAR becsléseit figyelembe vevő PEC/PNEC_{SAR} arány alapján nem várható, hogy további vizsgálatok a PEC/PNEC_{SAR} arány finomításához és csökkentéséhez vezetnének, és nem lehetséges a PEC további finomítása, akkor nincs értelme további tesztek igényelni.

Amennyiben lehetséges a PEC/PNEC_{SAR} arány finomítása és további tesztekre van szükség a vízi környezettel kapcsolatos tisztázásához, akkor a (Q)SAR becslések felhasználhatók a helyzet tisztázására törekvő legmegfelelőbb vizsgálat kiválasztásának megkönnyítésére. Például a megfigyelés tárgyát képező különböző fajok NOEC értékeit az elfogadott (Q)SAR alkalmazásával kell becsülni, illetve az eredményeket összehasonlítani. A hosszú távú vizsgálatot ezután azokon a fajokon kell kivitelezni, amelyek a legalacsonyabb becült NOEC értéket mutatták.

A PEC/PNEC_{SAR} arányt ezt követően módosítják a kapott vizsgálati eredményt felhasználva.

A vízi szervezetekre gyakorolt akut hatások (Q)SAR becslései felhasználhatók a kockázatbecslésen belüli további teendőkkel kapcsolatos döntésekhez. Ez az eset állhat fenn, ha például egy fajjal kapcsolatban létezik hosszú távú vizsgálat, miközben ugyanazon faj (érvényes) akut vizsgálata hiányzik. Ebben az esetben rendszerint nem szükséges a hiányzó alapszintű vizsgálatot elvégezni. Ahhoz, hogy a PNEC megállapításához a megfelelő értékelési tényezőről döntés szülessen és, hogy azonosítani lehessen a legérzékenyebb fajokat ha további tesztek kellene végezni, akkor a hiányzó akut hatás (Q)SAR becslését e döntések meghozatalánál segítségül fel kell használni.

Az 1 ábra sematikusan, lépésekben illusztrálja a II felhasználási területen belüli folyamatokat. A (Q)SAR becslések alkalmazásával kapcsolatban egy ennél specifikusabb útmutató található a 4. alfejezetben a javasolt (Q)SAR-okra vonatkozóan.

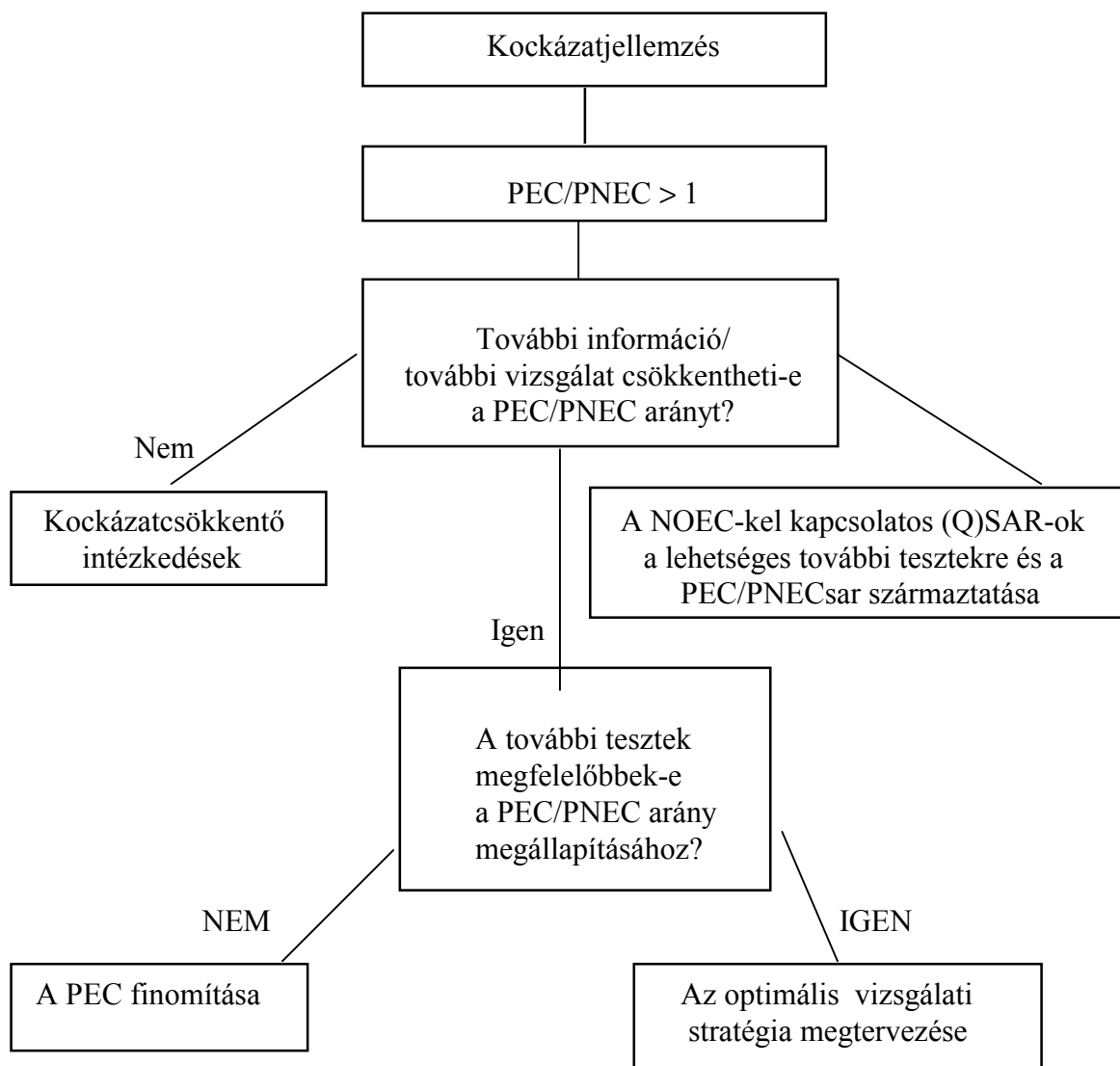
3.3.3. III. típusú felhasználási terület: specifikus paraméterek bevezetése

Az elfogadható (Q)SAR használata a kockázatbecsléshez szükséges specifikus input (bemenő) paraméterek bevezetéséhez, különösen az expozícióbecsléseknél, különbözik a fenti két felhasználási területtől, minthogy ha mért adat nem áll rendelkezésre, akkor ahhoz, hogy a PEC értékét ki lehessen számolni, a (Q)SAR-okat kell használni,

A 3. fejezetben számos olyan általános (Q)SAR említésre kerül, amelyek használhatók, különösen az expozícióbecslések során.

3.3.4. IV. típusú felhasználási terület: a feltehetően aggodalomra okot adó hatásokkal kapcsolatos adathézagok azonosítása

A megfelelő (Q)SAR használhatók azon végpontok előzetes értékelésével kapcsolatban, amelyek nem részei az alapszintű műszaki dossziénak, és amellyel kapcsolatban nincs hozzáférhető információ. Ezek a (Q)SARbecslések utalhatnak az emberre vagy a környezetre gyakorolt potenciális kockázatokra. Eseti alapon, és a hatásokkal, illetve a tényleges vagy potenciális expozíciós forgatókönyvekkel kapcsolatos összes hozzáférhető adatot figyelembe véve kell eldönteni, hogy egy ilyen becslés nyomán szükséges-e a referensnek intézkedni.



1. ábra A (Q)SAR segédeszközként való használata a vízi környezet kockázatjellemezése során. (Lásd még a környezeti kompartmentek kockázatjellemezésének részletes leírását a 2. fejezet 4.1.alfejezetében).

4. Specifikus irányelvek a (Q)SAR környezeti kockázatbecslésben való használatához

E fejezet a következő területekre javasolt (Q)SAR-okat tartalmazza:

akut toxicitási vizsgálat
halakra (LC50 96 óra),
Daphniára (48 óra EC50) és
algákra (72-96 óra EC50),

hosszú idejű toxicitás
halakra (NOEC, 28 napos vizsgálat) és
Daphniára (NOEC, 21 napos vizsgálat),

biokoncentráció (BCF halak és férgek esetén),
biodegradáció (lassú biodegradáció=not ready biodegradable),

n-oktanol - víz megoszlási hányados ($\log K_{ow}^1$),
szorpció (K_{oc}),
Henry-féle állandó (H),
fotolízis ($k_{deg,air}$) és
hidrolízis ($k_{hydr,water}$).

4.1. Vízi szervezetekre gyakorolt hatás

4.1.1. Bevezetés

Az vízi kompartmentre vonatkozó környezeti kockázatbecslési eljárás a halakra, Daphniára és az algákra gyakorolt akut és hosszú távú hatásokra összpontosít. A rövid idejű toxicitás kísérletesen meghatározott adatai szükségesek az alapszintű műszaki dossziéhoz. Az, hogy hosszú távú toxicitási adatok hozzáférhetőek-e, anyagonként változik. A (Q)SAR adatértékelésre használhatók, ezen kívül segíthetnek eldönteni, hogy van-e szükség további vizsgálatok végzésére valamint, a vizsgálati stratégia optimalizálására.

Jelenleg megbízható (Q)SAR a nem-specifikus hatásmódú kémiai anyagokra (nem-poláros narkotikus és poláros narkotikus hatású anyagok) vonatkozóan állnak rendelkezésre. A nem-poláros narkózis tekintetében a (Q)SAR javasolható a halaknál (rövid és hosszú idejű vizsgálatokban), a Daphniánál (rövid és hosszú idejű vizsgálatokban) és az algáknál (rövid idejű vizsgálatokban). A poláros narkotikus hatású anyagok esetén a (Q)SAR javasolható a halaknál (rövid idejű vizsgálatokban) és a Daphniánál (rövid idejű vizsgálatokban). A (Q)SAR nem javasolhatóak specifikus hatásmódú anyagok esetén.

1

E dokumentumban a Pow-val ekvivalens $\log K_{ow}$ használatos

4.1.2. A (Q)SAR jellemzése

4.1.2.1. Nem-poláros narkotikus hatás

A nem-poláros narkózis mechanizmusa elsősorban az anyag hidrofób tulajdonságától függ, és “minimum toxicitásra” vagy “alapszintű toxicitásra” vonatkozó adatként kezelik. Specifikus toxikus mechanizmusok hiányában a “belső” hatásos koncentrációk majdnem konstansak. Egy adott vegyület annyira fog mérgezőnek számítani, amennyire arra hidrofobicitása utal a biokoncentrációval való kapcsolatának köszönhetően (McCarthy és MacKay, 1993).

Különböző amerikai és európai szervezettől vagy kutatócsoporttól származó publikációban, jelentésben vagy számítógépes programban szerepel a (Q)SAR összegyűjtése a kémiai anyagok ezen osztályára (Könemann, 1981a, Veith és mtsai., 1983, Russom és mtsai, 1991, IUCT, 1992, OECD, 1992, Van Leeuwen és mtsai., 1992, Clements és Nabholz, 1994). A következő modelleket egy, a (Q)SAR ökotoxicitás szempontjából történő értékelése céljából a közelmúltban készült tanulmány szerzői kiválasztották és újraszámították (Verhaar és mtsai., 1995).

1. táblázat A nem-poláros narkotikus hatás (Q)SAR-jai (alapszintű toxicitás, minimum toxicitás)

Fajok	Végpont	Egyenlet és statisztika	Hivatkozás
Halak			
Pimephales promelas	96h LC ₅₀ mol/l	logLC ₅₀ =-0.85 logKow -1.39 n=58, r ² =0.94, Q ₂ =0.93, s.e.=0.36	Verhaar és mtsai., 1995
Brachydanio rerio (Zebra Danio) P. promelas	28-32d NOEC ELS teszt, mol/l	LogNOEC=-0.90 logKow -2.30 n=27, r ² =0.92, Q ₂ =0.91, s.e.=0.33	Verhaar és mtsai., 1995
Alsórendű rákok			
Daphnia magna	48h EC ₅₀ immobilizáció; mol/l	LogEC ₅₀ =-0.95 logKow -1.32 n=49, r ² =0.95, Q ₂ =0.94, s.e.=0.34	Verhaar és mtsai., 1995
Daphnia magna	16d NOEC, növekedés, reprodukció; mol/l	LogNOEC=-1.05 logKow -1.85 n=10, r ² =0.97, Q ₂ =0.95, s.e.=0.39	Verhaar és mtsai., 1995
Algák			
Selenastrum sp. Capricornutum sp.	72-76h EC ₅₀ növekedés; mol/l	LogEC ₅₀ =-1.00 logKow -1.23 n=10, r ² =0.93, Q ₂ =n.d, s.e.=0.17	Van Leeuwen és mtsai., 1992

ahol

- n az adatok száma,
- r² a korrelációs együttható,
- Q₂ a kereszt-érvényesített r²,
- s.e. a becült érték standard hibája (standard error).

A modelleket lineáris regressziós analízissel készítették. A modellek alapjául szolgáló adatokat kritikusan értékelték. A kísérleti adatokat az OECD vizsgálati irányelveknek megfelelően, vagy ahhoz hasonló módszerekkel nyerték.

Azokban az esetekben, amikor nominális koncentrációkat jelentettek, ezen adatok kritikus értékelése megtörtént. A logKow értékek az X változók. A vizsgálati sorozat Kow értékei a modellek tartományán belüliek.

4.1.2.2. Poláros narkotikus hatás

A nem-poláros narkotikus hatású vegyi anyagok esetén elérhető (Q)SAR-okon kívül létezik a kémiai anyagok egy másik osztálya is, amelyre a (Q)SAR viszonylag jól bevezetettek. Ebbe a csoportba tartozik több poláros anyag, például észterek, fenolok és anilinek (Schultz és mtsai., 1986, Veith és Broderius, 1986). E vegyületek hatásmechanizmusa szintén nem túl specifikus, de jelentősen toxikusabbak a nem-poláros narkózis által előrejelzett mértékűnél. Emiatt számos specifikus (Q)SAR-t fejlesztettek ki ezekre a vegyületekre. Bradbury és munkatársainak hatásmechanizmusról írt tanulmányai igazolták a poláros és nem-poláros narkózis közötti különbségtételt (McKim és mtsai., 1987, Bradbury és mtsai., 1990). Egy, a poláros narkózis (Q)SAR-jainak közelmúltbeli értékelésében a tanulmány szerzői a következő egyenleteket kiválasztották és újraszámították (Verhaar és mtsai., 1995).

2. táblázat A poláros narkózis (Q)SAR-jai
(többlet toxicitás a nem-poláros narkózissra vonatkozóan).

Fajok	Végpont	Egyenlet és statisztika	Hivatkozás
Halak			
Pimephales promelas	96h LC ₅₀ mol/l	logLC ₅₀ =-0.73 logKow -2.16 n=86, r ² =0.90, Q ₂ =0.90, s.e.=0.33	Verhaar és mtsai., 1995
Alsórendű rákok			
Daphnia magna	48h EC ₅₀ immobilizáció mol/l	logEC ₅₀ =-0.56 logKow -2.79 n=37, r ² =0.77, Q ₂ =0.73, s.e.=0.37	Verhaar és mtsai., 1995

ahol: n az adatok száma,
r² a korrelációs együttható,
Q₂ a kereszt-érvényesített r²,
s.e. a becslést érték standard hibája (standard error).

A modelleket lineáris regressziós analízissel hozták létre. A hal-toxicitási adatok sokféle publikációból származnak, ezek a következők: (Könemann és Musch, 1981b, Saarikoski és Viluksela, 1982, Benoit-Guyod és mtsai., 1984, Hall és Kier, 1984, Hermens és mtsai., 1984, Roberts, 1986, Schultz és mtsai., 1986, Veith és Broderius, 1986, Deneer és mtsai., 1987, Newsome és mtsai., 1991), a *Daphnia magna*-val kapcsolatos adatokat pedig Devillers és Chambon (1986), Vighi és Calamari (1987) és Nendza és Klein (1990)). A logKow értékek az X változók. A vizsgálati sorozat Kow értékei a modellek tartományán belüliek.

4.1.3. Tartomány

A nem-poláros narkózis útján ható kémiai anyagok modelljei az 1-6 logKow tartományban érvényesek. A poláros narkózis útján ható kémiai anyagosztályok tagjai az aromás nitrovegyületek, az anilinek és a fenolok. A tartomány (domain) részletes definícióját adják meg Verhaar és mtsai. (1992 és 1995). Az alifás aminok is ezen osztályok részei. Bár az alifás aminok többsége pH 7-nél ionizált állapotú, mégis részei a modellnek, mert annak teljesen megfelelnek. Ugyanakkor nem szabad elfelejteni, hogy az ionizált anyagok felvétele komplex, és ezért nem kizárható, hogy az alifás aminok csak véletlenül felelnek meg a modellnek.

4.1.4. Pontosság

A nem-poláros narkotikum modellek kialakításánál használt alapadatsor (training set) 95%-a esetén a modell használatával az előrejelzett érték a mért érték hármaskörében volt (azaz 0.5 log egység). Hasonló pontosságot, azaz pl. hármaskört (azaz 0.5 log egység) érték el az alapadatsor becsült és megfigyelt értékeivel kapcsolatban a NOEC modellekre. A (Q)SAR modellek esetében nem történt külső, független validálás az alapadatsor és érvényesítési sor használatával, de a modell direkt módon írja le a toxicitás hatásmechanizmusának hátterét. Ezen túlmenően az egy irányba mutató nagyszámú vizsgálat is legalább implicit érvényesítést lehetővé tesz.

4.2. n-Oktanól-víz megoszlási hányados

4.2.1 Bevezetés

A log n-oktanól-víz megoszlási hányados (logKow) egy anyag hidrofobicitásának mértéke. Ezért a logKow kulcsparaméter a vegyi anyagok környezeti sorsának értékelésében. Több eloszlási folyamat logKow irányított folyamat, pl. a talajhoz vagy az üledékhez történő szorpció, a víz/levegő közötti megoszlás, a biokoncentráció.

A n-oktanól/víz megoszlási hányados (Kow) meghatározása egy újonnan bejelentett és az elsőbbségi listán szereplő meglévő anyagok esetén a benyújtott minimális adatsor egyik követelménye. Mivel nem minden esetben lehetséges a Kow kísérleti meghatározása, kivételes esetekben - amelyeket az V Mellékletben (67/548/EGK számú bizottsági irányelv) szereplő vizsgálati protokollok rögzítenek - egy (Q)SAR származtatott Kow használható amellet, hogy azokra az anyagokra, amelyeket nem lehet mérni, nem áll kísérleti adat rendelkezésre. Ugyanakkor rendkívüli körülményekkel szabad csak használni a (Q)SAR-okat azon anyagok esetén, amelyekre a meghatározás nem lehetséges. A legnyilvánvalóbb példa a (Q)SAR használata a felületaktív anyagok logKow számítására. A (Q)SAR segítségével lehet azon betervezett adatok értékelésénél, amelyek célja meghatározni, hogy a kockázatbecslés során mely Kow értéke(ke)t fogják használni. Ebben a részben a logKow becslésének háromféle modellje kerül megvitatásra.

4.2.2. A (Q)SAR modellek leírása

Számos (Q)SARt fejlesztettek és fejlesztenek folyamatosan a Kow becslésére. A leggyakrabban alkalmazott módszerek molekula-fragment konstansokra épülnek. A fragmentális megközelítés azon alapul, hogy egy adott molekula önálló molekuláris fragmentjeinek lipofil tulajdonsága egyszerűen összeadódik. Három, a kereskedelemben hozzáférhető számítógépes (PC) program kerül bemutatásra: a CLOGP, a LOGKOW és az AUTOLOGP.

4.2.2.1. CLOGP

A CLOGP-t (Daylight Chemical Information Systems) eredetileg a gyógyszertervezés során való használatra fejlesztették ki. A modell alapja a Hansch és Leo számítási eljárás (Hansch és Leo, 1979). Ez az eljárás két részből áll. Az egyes alkotó atomok vagy csoportok fragmentális értékeinek összegzése után következik a pl. lánchosszra, gyűrűméretre, elágazásra és telítetlenségre vonatkozó korrekciós értékek alkalmazása.

4.2.2.2. LOGKOW

A LOGKOW (Syracuse Research Corporation (SRC), az SRC által kifejlesztett, de szintén csoport-részesedés (group contribution) módszeren alapul. A módszer strukturális fragmenteket és korrekciós tényezőket alkalmaz. A fragmentek viszonylag egyszerűek a CLOGP-hez képest. A korrekciós tényezők közt megtalálható, pl. a benzol vegyületeknek ortho-kölcsönhatása, és az ismert fragmenteken és korrekciós faktorokon alapuló fragmentek.

Például az -NH-NH- : az NH fragmentet kétszer használjuk fel, ezen kívül az egész -NH-NH-csoportra vonatkozó korrekciós tényezőt is beszámítunk.

Az aktuális verzió 130 *f* fragment értéket és 235 *c* korrekciós értéket tartalmaz, és 2351 anyagból álló alapadatsoron (training set) ($r=0.991$) alapul.

4.2.2.3. AUTOLOGP

Az AUTOLOGP (Devillers és mtsai., 1995a) származtatásának forrása az irodalomból összegyűjtött 800 heterogén anyag. Az anyagokat autokorrelációs módszerrel írják le (Broto és Devillers, 1990) Rekker és Manhold fragmentális konstansait alkalmazva, melynek eredménye 66 atomi és csoport adalék. Ezeket azután felhasználják a H autokorrelációs vektor számítására. A H autokorrelációs vektor első 12 komponensének kiszámítása után lépcsőzetes regressziós analízist alkalmaznak, melynek eredménye a 4 komponensű végső modell.

4.2.3. Tartomány (domain)

Először a tartományokat (domain) kémiai struktúra alapján, másodsor pedig logKow tartomány alapján jellemzik. A következő eredmények a programok gyakorlati alkalmazása során nyert tapasztalatokon alapulnak. A tartományok (domain) definiálásában a CLOGP 3.54 verziójú, a LOGKOW (1.35a verziójú) és AUTOLOGP (2.11 verziójú) programját használták. A programok alkalmazhatóságával kapcsolatos tanácsok csak az említett sorszámú programverziókra érvényesek.

4.2.3.1. Strukturális tartományok

A CLOGP (Daylight Chemical Information Systems) a C, H, N, O, Halogén, P és/vagy S tartalmú szerves vegyületek logKow értékét számítja. A sók és a külső töltéssel rendelkező vegyületek logKow értéke nem számítható (kivéve a nitro vegyületeket és a nitrogén oxidokat). Az ionizálható anyagok, mint amilyenek a fenolok, aminok és karboxilsavak logKow értékei a semleges vagy nem ionizált alakra vonatkoznak. Ezeknél az anyagoknál meg kell jegyezni, hogy ez az érték pH függő lesz. A fragmentális megközelítésből fakad, hogy az olyan egyszerű vegyületekre, amelyek csak a fent említett atomokból állnak, nem számítható ki a logKow, ha a neki megfelelő fragment nem szerepel az adatsorban.

Ez az eset áll fenn, például a formaldehidre, a hangyasavra és a maleinsav-anhidridre. Az ennél bonyolultabb, foszfort vagy ként tartalmazó vegyületeknél csak néhány szerkezeti típus számítható. A következőkben összefoglalunk néhány vegyület-osztályt, amelyek nem számíthatók:

Oxigénvegyületek: C(aromás)-C=C-C=O;

Nitrogénvegyületek: N-N=O; C-NH-C(=O)O, terciér aminok<

Foszforvegyületek: a legtöbb tiofoszfát vegyület (néhány speciális típusú tiofoszfát számítható); foszforsavhalogenidek, foszfitok, foszfinok;

Kénvegyületek: szulfinsavak, thiourea (néhány származéka számítható); OS(=O)O.

A LOGKOW (Syracuse Research Corporation (SRC), ?) a következő atomokat tartalmazó szerves vegyületek logKow értékét kalkulálja:

C, H, N, O, halogének, Si, P, S, Se, Li, Na, K és/vagy Hg. A sók logKow értékei nem számíthatók, kivéve a szerves hidroklorid, szerves nátrium- vagy káliumsó és kvaterner ammóniumsó vegyületeknél. Ezen sók esetében a kapott eredményeket körültekintően kell kezelni, mert csak a nem disszociált formára érvényes. A töltéssel rendelkező vegyületek (például nitrogénoxidok és nitrovegyületek) logKow értékei is számíthatók. Az ionizálható anyagok, mint amilyenek a fenolok, aminok és karboxilsavak logKow értékei a semleges vagy nem ionizált alakra vonatkoznak. Ezeknél az anyagoknál meg kell jegyezni, hogy ez az érték pH-függő lesz.

Az AUTOLOGP szerves vegyületek logKow értékeit számítja (Devillers és mtsai., 1995a). Bármely C, H, N, O, Halogén, P és S tartalmú szerves vegyület logKow értéke számítható. Nem számítható a sók logKow értéke. Ehhez hasonlóan nem számítható még néhány töltéssel rendelkező (mint például nitrogénoxidok) vegyület, kivéve a nitro vegyületeket. Számíthatók az ionizálható anyagok, mint amilyenek a fenolok, aminok és karboxilsavak logKow értékei, bár fel kell tüntetni, hogy pH-függőek. A program fejlesztése folyamatban van, célja az AUTOLOGP alkalmazási területének kiterjesztése.

4.2.3.2. A logKow értékek tartományai

Az adott modellek jellemezhetők alkalmazhatóságuk logKow tartományával.

Általában véve a CLOGP és a LOGKOW a 0-5 logKow tartományban eredményez egyértelmű becsléseket. A számított értékek négyzetes középhibája 0.076 a CLOGP, és 0.086 a LOGKOW esetén. A vegyületek azon becslései, amelyek logKow értékei kívül esnek e

tartományon, általában kevésbé pontosak. A 10 körüli, vagy e feletti logKow becsléseket inkább kvalitatív, mintsem kvantitatív számításnak kell értelmezni.

A 0-nál kisebb logKow értékű vegyületekre a CLOGP valószínűleg jobb becsléseket ad (ez 108 vegyületen alapul), az 5-nél nagyobb logKow értékű vegyületekre pedig a LOGKOW ad valószínűleg jobb becsléseket (75 vegyületen alapul) (Müller és Lein, 1994). Az AUTOLOGP esetén a gyakorlati alkalmazással kapcsolatban nincs annyi tapasztalat, mint a másik két programmal kapcsolatban. A jelenleg rendelkezésre álló információk alapján az AUTOLOGP különösen az erősen liofil anyagok (logKow > 5), mint amilyenek a PCB-k, PAH-ok, PCDD-k - poliklórozott dibenzo-p-dioxinok) és PCDF-k-poliklórozott dibenzofuránok) esetén eredményez pontos értékeket.

4.2.4. Pontosság

A validálást 6000, az alapadatsorban (training set) nem szereplő vegyületre alapozva Meylan és Howard (1995) végezte a LOGKOW módszerre.

Egy másik érvényesítő tanulmány is készült, mely a CLOGP-t és LOGKOW-t egyaránt magában foglalta. Az érvényesítés a "Sztárlista" (Starlist) 1166 vegyületével történt. Elsősorban főleg egyszerű szerves molekulákat vett figyelembe, de peszticideket és bonyolultabb molekulákat is belefoglaltak (Müller és Klein, 1994). Az 1166 vegyület négyzetes középhibájára alapozva (kísérletes/becsült) vegyületosztályokat lehetett azonosítani, amelyekre a CLOGP vagy a LOGKOW modell valamelyike szignifikánsan jobb eredményeket adott, mint a másik. Az 1 táblázat összefoglalja az egyszerű vegyületosztályokra vonatkozó javaslatokat.

Az AUTOLOGP gyakorlati alkalmazásával kapcsolatos tapasztalatok hiánya miatt nem lehet a különböző vegyületosztályokkal kapcsolatban egyértelmű tanácsot adni a program alkalmazhatóságát illetően. A rendelkezésre álló adatok alapján az alifás szénhidrogének számított értékeinek négyzetes középhibája ugyanolyan nagyságrendűnek tűnik, mint a CLOGP és LOGKOW programoké (lásd az 1 Táblázat). Ugyanez érvényes a C, H, O tartalmú vegyületekre; a C-, H-, N-tartalmú vegyületekre; a C, H, N, O tartalmú vegyületekre; a hidroxil vegyületekre, savakra és nitrovegyületekre. Az aromás szénhidrogének és peszticidek esetén úgy tűnik, hogy az AUTOLOGP pontosabb értékeket és kisebb négyzetes középhibákat eredményez, mint a többi programok.

Végül meg kell jegyezni, hogy esetenként a különböző programok által végzett számítások eredményeként a becslések nagymértékben eltérnek egymástól (több nagyságrendben), ami arra utal, hogy a becslés pontatlan.

3. táblázat *LogKow modellek: javaslatok specifikus kémiai osztályokra*
(Müller és Klein, 1994)

Vegyületosztály	vegyületek száma	javasolt modell	a javasolt modellel számított értékek négyzetes középhibája
alifás szénhidrogének	95	mindkettő, CLOGP jobb	0.076
aromás szénhidrogének	61	mindkettő, CLOGP jobb	0.079
alifás klór-szénhidrogének	220	LOGKOW	0.151
aromás klór- szénhidrogének	130	LOGKOW	0.194
csak C,H,O tartalmú szerves vegyületek, például éterek, stb.	274	mindkettő	0.078-a, 0.062-b
csak C,H,n tartalmú szerves vegyületek, például aminok, piridinek, stb	138	mindkettő	0.064-a, 0.080-b
csak C,H,S tartalmú szerves vegyületek, például thioéterek, stb.	11	mindkettő	0.007-a, 0.014-b
csak C,H,O és N tartalmú szerves vegyületek	216	mindkettő	0.058-a, 0.079-b
hidroxi vegyületek	214	mindkettő	0.099-a, 0.087-b
savak	84	mindkettő	0.147-a, 0.179-b
nitro vegyületek	114	mindkettő	0.075-a, 0.084-b
P vegyületek	49	(CLOGP)-c	0.284
S vegyületek	104	(mindkettő)-c	0.253-a, 0.389-b
PS vegyületek, főleg tiofoszfátok	34	LOGKOW	0.099

a: a CLOGP segítségével számított értékek négyzetes középhibája

b: a LOGKOW segítségével számított értékek négyzetes középhibája

c: a négyzetes középhiba túl nagy volt

4.2.4.1. Be nem sorolható anyagok (outliers)

1166 vegyület alapján 37 be nem sorolható anyagot azonosítottak (azaz a becsült logKow és a kísérletes logKow különbsége > 1).

A CLOGP be nem sorolható anyagai (25 féle) közé tartozik: 10 erősen klórozott/fluorozott szénhidrogén (köztük olyan vegyületek, melyek kísérletes logKow értéke < 6); 6 foszfor / tiofoszfor tartalmú savészter; 4 szokatlan alstruktúrájú peszticid; 2 erősen liofil vegyület; dibromodulcitol (4 OH csoporttal rendelkező hidrofil vegyület) és triallilamin cortisonacetát (szteroid). A LOGKOW be nem sorolható anyagai (16 féle) közé tartozik: 5 erősen klórozott/brómozott szénhidrogén (kísérletes logKow értékük > 6); 4 tiourea/tioacetamid; 2 erősen liofil vegyület; 2 foszforsavészter; 2 szokatlan alstruktúrájú peszticid; teofillin (szokatlan 6 tagú gyűrű, hidrofil vegyület, a CLOGP speciális fragment értéket számít e gyűrűtípusra).

4.3. Talaj- és üledékszorpció

4.3.1. Bevezetés

A vegyi anyagok mobilitásának egyik meghatározó faktora a talaj és az üledék szorpciója. Ez a tulajdonság felel a talaj-, az üledék- és a víz-fázis közötti megoszlásért, csakúgy, mint a talajfelszínről való illékonyságért; ezenkívül befolyásolja a vegyi anyagok hozzáférhetőségét az élővilág számára, és ezért pl. a talajban élő mikrobák általi átalakítását is. A talaj és az üledék szorpciójának mértékét mind a talaj, mind a szennyezőanyag számos fizikai-kémiai paramétere befolyásolja. A legfőbb komponensek - ásványi és szerves anyag, víz, levegő és (mikro)organizmusok - különböző arányainak köszönhető heterogén talajkémia és -fizika felelős a különböző talajok eltérő kötési kapacitásáért. A releváns paraméterek között található a szerves széntartalom, az agyagtartalom, a humiditás, a pH érték, a kation kicserélési kapacitás, a hőmérséklet, stb.

A szorpció háttérében valószínűleg a következő folyamatok állnak: Van der Waals kölcsönhatások, hidrofób kölcsönhatások, hidrogénkötés, töltésátadási kölcsönhatások, ligandum kicserélések és ionkötések, direkt és indukált ion-dipólus és dipólus-dipólus kölcsönhatások, valamint kovalens kötések.

A nem-poláros anyagoknak az általában a talaj vagy az üledék szerves anyagába való szorpciója úgy tekinthető, mint a talajvíz poláros fázisa és a talajkomponensek szerves fázisa közötti eloszlási folyamat. A szilárd és oldat fázisú alkotórészek közötti szétválasztódás egyensúlyi állapotja képezi a talaj és az üledék adszorpciós együtthatóit. A szorpciós együttható definíció szerint a következő:

$$K_d = \frac{\text{A talajba vagy üledékbe szorbeálódott vegyi anyag koncentrációja}}{\text{A vegyi anyag vizes oldatának átlagkoncentrációja}}$$

steady state (állandósult) körülmények között (1)

A talajok különböző összetételének megfelelően szorpciós kapacitásuk is meglehetősen különbözik, tehát ugyanazon vegyület mért adszorpciós együtthatója több nagyságrendnyi tartományt felölelhet. Ezért a szerves szénfrakció (%OC/100), a hidrofób vegyületek fő kölcsönhatási helyét, normalizált formában használjuk, mert így a különböző talajokban mért szorpciós együtthatók varianciája csökken és így kapjuk a szénre normalizált megoszlási hányadost (K_{oc}).

$$K_{oc} = K_d (100 / \%OC)$$

Számos módszer létezik a K_{oc} kísérleti úton való megállapítására. Ha azonban mégsem áll rendelkezésre mért K_{oc}, akkor (Q)SAR segítségével becsülhető a K_{oc}. A (Q)SAR-okat adatértékelésre is lehet használni. A következő részben tárgyaljuk a specifikus vegyület-osztályok szorpcióinak (Q)SARjait.

4.3.2. A (Q)SAR modellek leírása

Az irodalomban számos talajszorpciós (Q)SAR modellt publikáltak. Az OECD (1993) értékelte a talajszorpció (Q)SAR-jait. Az OECD jelentésben foglaltak szerint a modellek többsége az n-octanol-víz megoszlási hányadosán alapszik (Kow). A Kow hatása logikus, mert a nem-poláros szerves vegyületek és a talaj szerves széntartalma közötti kölcsönhatások legjelentősebb fajtája a hidrofób kölcsönhatás. Másrésztől azonban az is nyilvánvaló, hogy a több poláros csoporttal rendelkező vegyi anyagok a talajjal specifikusabb (elektromos) kölcsönhatásba kerülhetnek. Ezekben az esetekben nem a Kow lesz a legfontosabb paraméter a Koc becslésekor. Emiatt más-más modelleket fejlesztenek és javasolnak a különböző vegyszer-osztályokra (Bockting és mtsai., 1993, OECD, 1993), ahelyett, hogy egyetlen modellt keresnének, ami az összes szerves vegyületre érvényes. Az ilyen osztályspecifikus modellek szintén a Kow-n alapulnak. Ugyanezek az érvek vezettek Meyland és mtsai. (1992a) rendszerének kifejlesztéséhez, amely fragment-tulajdonságokat használt. Az ionizáció szintén hathat a szerves vegyületek szorpciós tulajdonságára (Schellenberegger és mtsai., 1984) és néhány szerző a pKa információt modelljeikben kiegészítő információként felhasználja (Bintein és Devillers, 1994).

Egyértelmű lehet, hogy nem létezik egyetlen modell, amely pontosan prognosztizálja a talajszorpciós együtthatókat, és hogy különböző modelleket kell használni attól függően, hogy az adott vegyi anyag melyik vegyület-osztályba tartozik. Ez az érv volt a kiindulópontja a Sabljic és Güsten (1995) által, egy az EU által támogatott nemzetközi projekt keretén belül készített, nemrégiben elkészült összefoglalójának. Ebben az OECD jelentésben szereplőhöz hasonló megközelítést választottak, de több különböző osztályt bevontak, ezen kívül a kémiai tartományt (domain) meglehetősen extenzív módon definiálták. Az 1. táblázat a modellek összefoglalóját tartalmazza. 19 modellt fejlesztettek ki a különböző kémiai osztályokra.

A modellek lineáris regressziós analízisen, a logKow, mint jellemzésre használt, leíró változón alapulnak. Meg kell jegyezni, hogy a modellek fejlesztésénél egyensúlyi állapotot feltételeznek. Bizonyos anyagcsoportokra, pl. anilinekre és karbamátokra ez a feltételezés nem helyes, mert a talajba történő szorpció irreverzibilis a kötött maradványok kialakulása miatt. Természetesen szükséges a specifikusabb modellek fejlesztése, ha a specifikusabb kölcsönhatások paramétereit figyelembe veszik.

4.3.3. Tartomány

A 2 táblázat kiterjedten foglalkozik a tartomány leírásával. A jellemzés a kémiai struktúrák (esetleg magyar név), valamint a logKow tartományok segítségével történik.

4.3.4. Pontosság

A különböző modellek esetén becsült értékek standard hibái (+/- 2σ tartomány =95%) 0.35 és 1.0 log egység közé esnek. Az egyes modellek standard hibáit az 1 Táblázat tartalmazza. Még nem készítették kereszt-érvényesítést (cross-validation). A független érvényesítés nem lehetséges, mivel a rendelkezésre álló összes adatra szükség volt a modellek kialakításához (Sabljic és Güsten, 1995).

4. táblázat (Q)SAR a kémiai anyagok különböző osztályainak talaj és üledék szorpciójára (Sabljic és Güsten, 1995)

Anyagcsoport	Egyenlet	Statisztika
Dominánsan hidrofób	$\log K_{oc} = 0.81 \log K_{ow} + 0.10$	n=81, r ² =0.89, s.e.=0.45
Nem-hidrofób	$\log K_{oc} = 0.52 \log K_{ow} + 1.02$	n=390, r ² =0.63, s.e.=0.56
Fenolok, anilinek, benzonitrilek, nitrobenzének	$\log K_{oc} = 0.63 \log K_{ow} + 0.90$	n=54, r ² =0.75, s.e.=0.40
Acetanilidok, karbamátok, észterek, fenilureák, foszfátok, triazinok, triazolok, uracilok	$\log K_{oc} = 0.47 \log K_{ow} + 1.09$	n=216, r ² =0.68, s.e.=0.43
Alkoholok, szerves savak	$\log K_{oc} = 0.47 \log K_{ow} + 0.50$	n=36, r ² =0.72, s.e.=0.39
Acetanilidok	$\log K_{oc} = 0.40 \log K_{ow} + 1.12$	n=21, r ² =0.51, s.e.=0.34
Alkoholok	$\log K_{oc} = 0.39 \log K_{ow} + 0.50$	n=13, r ² =0.77, s.e.=0.40
Amidok	$\log K_{oc} = 0.33 \log K_{ow} + 1.25$	n=28, r ² =0.46, s.e.=0.49
Anilinek	$\log K_{oc} = 0.62 \log K_{ow} + 0.85$	n=20, r ² =0.82, s.e.=0.34
Karbamátok	$\log K_{oc} = 0.37 \log K_{ow} + 1.14$	n=43, r ² =0.58, s.e.=0.41
Dinitroanilinek	$\log K_{oc} = 0.38 \log K_{ow} + 1.92$	n=20, r ² =0.83, s.e.=0.24
Észterek	$\log K_{oc} = 0.49 \log K_{ow} + 1.05$	n=25, r ² =0.76, s.e.=0.46
Nitrobenzének	$\log K_{oc} = 0.77 \log K_{ow} + 0.55$	n=10, r ² =0.70, s.e.=0.58
Szerves savak	$\log K_{oc} = 0.60 \log K_{ow} + 0.32$	n=23, r ² =0.75, s.e.=0.34
Fenolok, benzonitrilek	$\log K_{oc} = 0.57 \log K_{ow} + 1.08$	n=24, r ² =0.75, s.e.=0.37
Fenilureák	$\log K_{oc} = 0.49 \log K_{ow} + 1.05$	n=52, r ² =0.62, s.e.=0.34
Foszfátok	$\log K_{oc} = 0.49 \log K_{ow} + 1.17$	n=41, r ² =0.73, s.e.=0.45
Triazinok	$\log K_{oc} = 0.30 \log K_{ow} + 1.50$	n=16, r ² =0.32, s.e.=0.38
Triazolok	$\log K_{oc} = 0.47 \log K_{ow} + 1.41$	n=15, r ² =0.66, s.e.=0.48

n az adatok száma,
r² korrelációs együttható,
s.e. becült érték standard hibája

5. táblázat: A szorpciós modellek tartománya (domain) (Sabljic és Güsten, 1995)

MODELL	X-VÁLTOZÓ TARTOMÁNY LogKow	KÉMIAI TARTOMÁNY	SZUBSZTITUENSEK vagy FIGYELMEZTETÉSEK
Hidrofóbok	1 - 7.5	C, H, F, Cl, Br, I tartalmú vegyi anyagok	
Nem hidrofóbok	(-2.0) - 8.0	minden vegyi anyag, ami nem tartozik a hidrofób besorolás alá	Túlbecsült n-alkil alkoholok (0.9 log egység) Szerves savak (0.55 log egység) Alulbecsült Amino-PAHk (1-2 log egység) Alifás aminok (1-2 log egység) Alkil-ureák (1.0-1.5 log egység)
Fenolok	1.0 - 5.0	Fenolok Anilinek Benzonitrilek Nitrobenzéne	Cl, Br, CH ₃ , OH, NO ₂ , CH ₃ O Cl, Br, CH ₃ , CF ₃ , CH ₃ O, N-Me Klórozottak Cl, Br, NH ₂
Peszticidek	(-1.0) - 8.0	Acetanilidok Karbamátok Észterek Fenilureák Foszfátok Triazinok Uracilok	
Alkoholok, savak	(-1.0) - 5.0	Alkoholok Szerves savak	alkil, fenalkil, OH mind
Acetanilidok	0.9 - 5.0	Anilidok	CH ₃ O, Cl, Br, NO ₂ , CF ₃ , CH ₃
Alkoholok	(-1.0) - 5.0	Alkoholok	alkil, fenalkil, OH
Amidok	(-1.0) - 4.0	Acetamidok, Benzamidok	F, Cl, Br, CH ₃ O, alkil, NO ₂ , N-Me
Anilinek	1.0 5.1	Anilinek	Cl, Br, CF ₃ , CH ₃ , N-Me, N, N-di-Me
Karbamátok	(-1.0) - 5.0	Karbamátok	alkil, alkenil, Cl, Br, N-Me, CH ₃ O
Dinitroanilinek	0.5 - 5.5	Dinitroanilinek	CF ₃ , alkil-SO ₂ , NH ₂ SO ₂ , CH ₃ , t-Bu
Észterek	1.0 - 8.0	Ftalátok Benzoátok Fenilacetátok Hexanoátok Heptanoátok Oktanoátok	alkil, fenil, Cl alkil, fenil, NO ₂ , OH, Cl, NH ₂ alkil, fenalkil alkil alkil alkil
Nitrobenzéne	1.0 - 4.5	Nitrobenzéne	Cl, Br, NH ₂
Szerves savak	(-0.5) - 4.0	Szerves savak	Mind
Fenolok	0.5 - 5.5	Fenolok	Cl, Br, NO ₂ , CH ₃ , CH ₃ O, OH
		Benzonitrilek	Cl
Fenilureák	0.5 - 4.2	Fenilureák	CH ₃ , CH ₃ O, F, Cl, Br, cikloalkilek, CF ₃ , PhO
Foszfátok	0.0 - 6.5	minden foszfát	
Triazinok	1.5 - 4.0	Triazinok	Cl, CH ₃ O, CH ₃ S, NH ₂ , N-alkil
Triazolok	(-1.0) - 5.0	Triazolok	alkil, CH ₃ O, F, Cl, CF ₃ , NH ₂

* A becslések pontossága nagyobb a kevésbé hidrofób vegyi anyagokra és kisebb az inkább hidrofób jellegűekre. Az 1 - 4 tartományú logKow adatú vegyi anyagokra a maradványok terjedése 0.2 - 0.5 log egység, a 4 - 7.5 tartományú logKow adatú vegyi anyagokra a maradványok terjedése pedig 0.6 - 1.0 log egység

4.4. A Henry-féle állandó

4.4.1. Bevezetés

Egy szerves vegyi anyag víz és levegő közötti megoszlása fizikai jellemző, melyet a Henry-féle állandó (H) ír le. A H nagysága arra utal, hogy egy vegyi anyag egyensúlyban a két fázis közül, vagyis a víz és a levegő közül melyikbe fog inkább elköltönni. Alacsony H értékű vegyi anyagok inkább a vízfázisba kerülnek. Mivel a levegő és a víz a legtöbb modell ökoszisztéma fő "környezeti elemei", és mivel a víz jelenti az összes környezeti elem közötti kapcsolatot, a H értékének ismerete rendkívül fontos egy vegyi anyag környezetre vonatkozó veszélyességének értékelésében.

A Henry-féle állandó kifejezhető akár a gőzfázisban képviselt parciális nyomás és a vízfázisban jelenlevő koncentráció arányaként (H (Pa M³/mol)), akár a levegőben és a vízben mérhető koncentrációk arányaként (H' , mértékegység nélküli).

$$H = P / C_w \quad \text{vagy} \quad (3)$$

$$H' = C_a / C_w \quad (4)$$

ahol a P =parciális nyomás, C_w = a vízben mérhető koncentráció, C_a = levegőben mérhető koncentráció.

Mivel a levegőben mérhető koncentráció és a parciális nyomás az ideális gázok törvénye alapján összefügg, a Henry-féle állandó mértékegységgel kifejezett és mértékegység nélküli verziói összefüggnek.

$$H' = H / RT \quad (5)$$

ahol R =a gázkonstans, T = környezeti hőmérséklet (°K).

Ha nincs kísérletileg megállapított Henry-féle állandó, akkor a H számítható a gőznyomás és vízdékonyság arányából. Alternatív módszer a (Q)SAR használata a Henry-féle állandó becslésére. Ebben a fejezetben a H becslésének gyökcsoportok részesezési modelljét tárgyaljuk.

4.4.2. A (Q)SAR modellek leírása

A Henry-féle állandó becslésére viszonylag kevés megközelítés létezik, ezeket egy közelmúltban megjelent tanulmány foglalja össze (Cousins és mtsai., 1995). A legfontosabb megközelítési módszerek a következők:

- a gőznyomás és vízdékonyság aránya;
- konnektivitási indexek használatán alapuló becslések;
- csoport és kötés részesezés módszerek használatán alapuló becslések.

A H becslésének első módszere nem szigorúan (Q)SAR módszer, mivel a vízdékonyságon és a gőznyomáson alapul. Mivel mind a vízdékonyságot, mind a gőznyomást számítani lehet (Q)SAR segítségével, ez a módszer bizonyos körülmények között (Q)SAR alapú módszer lehet. A módszer használata az alacsony vízdékonyságú (< 1.0 mol/l) anyagokra korlá-

tozott. Ha a P_v és/vagy S_w megállapításához (Q)SAR segítségével számított értékeket használnak, akkor az ebből fakadó bizonytalansági tényezőket figyelembe kell venni.

A második módszer a konnektivitási indexek és a számított polarizálhatóság kombinációján alapul (Nirmalakhandan és Speece, 1988). Viszonylag kevés vegyi anyag típust használtak a modell kifejlesztéséhez, ezért széles körben nem alkalmazható.

A harmadik megközelítés csoport és kötés-részesedés módszereken alapul. A H értékének a molekuláris szerkezetből való becslésének kétféle módszeréről számoltak be (Hine és Mokerjee, 1975), ehhez az egyik gyökcsoport-részesedéseket, a másik pedig kötés-részesedéseket vett figyelembe.

Ennek a módszernek a továbbfejlesztése az SRC "HENRY" Program (Meylan és Howard, 1991 és 1992b), amely itt további részleteiben kerül bemutatásra.

A HENRY modellt egy 365 különböző molekuláris szerkezeti típusokból álló vegyületet tartalmazó alapadatsorból (training set) fejlesztették. A legkisebb négyzetek elvének módszerét használták, hogy az egyes részesedés értékek minél pontosabb megközelítést kapják, amelyet a $\log K_{\text{levegő-víz}}$ számításban lineáris egyenletben használtak. A modell a kereskedelemben személyi számítógépes programként hozzáférhető (Syracuse Research Corporation, 1992).

Amikor rendelkezésre állt, kísérletileg megállapított $\log K_{\text{levegő(air)}}$ értékeket használtak a kötési értékek és a korrekciós tényezők meghatározására, Hine és Mookerjee (1975), valamint Benson és Buss (1958) módszerét alkalmazva. Más esetekben a Henry-féle állandó kiszámítása úgy történt, hogy a gőznyomást (VP) elosztották a vízdékonysággal (WS) és az eredményt $\log K_{\text{air-water}}$ ($\log K_{\text{levegő-víz}}$) értékévé konvertálták. Keveréket képező vegyületeknél, illetve azoknál, amelyek vízdékonysága $> 1 \text{ mol/l}$ a VP/WS módszer nem használható. Az adatok az USA Mezőgazdasági Minisztériumának peszticidek tulajdonságait tartalmazó adatbázisából (1992); a Syracuse Research Corporation Környezeti Sors (Environmental fate) Adatbázisából és 194 szakirodalmi forrásból származnak. Az egységek atm cu m / mol (vagy mértékegység nélküli H).

A kezdeti jellemzésre használt változók száma 87 kötés-részesedési érték és 102 csoport-részesedés érték volt.

A többi publikált módszer vagy azon vegyi anyagok szerkezetét illetően meglehetősen korlátozottak, amelyekre használni lehet őket, vagy a származtatott (Q)SARban a szerkezet alapú és kísérletileg mért paraméterek kombinációját használják. Ez az jelenti, hogy nem túlságosan alkalmasak új és meglévő anyagok H becslésére.

4.4.3. Tartomány

Az SRC HENRY program az erősen keveredő vagy az erősen oldható vegyületek H értékének becslésére hasznos, előnye pedig, hogy a kötés és csoport részesedés értékek adattárát használva sokféle vegyület becslésére használható. Mivel vegyi anyagokra vonatkozó osztály-specifikus korrekciós kifejezéseket használ a kötés/gyökcsoport részesedésen kívül, körültekintést igényel a módszerek használata figyelmen kívül hagyott fragmentekkel rendelkező vegyületek esetén.

A következő vegyi anyag osztályokra alkalmazható a modell: alkánok, alkének, alkinek, savak, alkoholok, epoxidok, ketonok, aminok, halometánok, halopropánok, halobutánok és más haloalkánok, haloalkoholok, haloalkének, nitrilek, nitrogéntartalmú vegyületek, kéntartalmú vegyületek, öttagú aromás vegyületek, piridinek, pirazinok, benzolok és alkil-benzolok, más aromás vegyületek, halogénezett benzolszármazékok, anilinek, fenolok, bifenilek, PAH-ok.

4.4.3.1. Korlátozások

Az olyan nagymolekulájú vegyületekre vonatkozóan, amelyekben sokféle típusú kötés vagy csoport található, a becslések jelentősen pontatlanok lehetnek. Néhány esetben a kötés és gyökcsoport-részesedés módszerek akár 2 nagyságrenddel is eltérhetnek. Ilyenkor észszerű a két eltérő érték átlagolása. Ha a H alacsonyabb 1×10^{-21} akkor a számok irreálisan alacsonyak.

4.4.4. Pontosság

A HENRY programban használt kötésrészesedési értékeket az SRC számította egy olyan 345 vegyi anyagot tartalmazó adatsorból, amelyeknek vagy kísérletes úton meghatározott Henry-féle állandó vagy megbízható gőznyomásra vagy vízdoldékonyságra vonatkozó adata volt (194 referencia). Az ismert Henry-féle állandók és a 394 vegyi anyagot tartalmazó sorozat kötésrészesedés módszer alapján jósolt Henry-féle állandók összefüggésének korrelációs együtthatója a meghatározások alapján 0.94.

A kötés-részesedés módszert 74 különféle, ismert H értékű és bonyolult szerkezetű vegyülettel érvényesítették, olyanokkal, amelyeket a kötés-részesedés értékek meghatározásánál nem használtak fel. A teszt során megállapított korrelációs együttható 0.965 volt, a standard deviancia pedig 0.475 log egység.

4.5. A vízi élőlények biokoncentrációs tényezője

4.5.1. Bevezetés

A vízi élőlények biokoncentrációja fontos tényezője a környezeti kockázatbecslési eljárásnak. A biokoncentrációs tényező definíció szerint a vegyi anyag élőlényben található koncentrációjának és a vízben jelenlevő koncentrációjának egyensúlyi aránya.

A biokoncentrációs tényező az elsőrendű felvétel és az eliminációs sebességi konstans arányával is számítható, a módszer nem igényli egyensúlyi rendszer kialakulását. A biokoncentrációs tényezőt közvetlenül, kísérleti úton is meg lehet határozni. A biokoncentráció közvetlen mérésére számos vizsgálati irányelv vonatkozik, ezek közül a legszélesebb körben az OECD 305E-t alkalmazzák. Ezt az irányelvet a közelmúltban módosították (OECD, 1994) és e módosítások helyettesítik az előző, OECD 305A-E verziókat. A BCF becslése fontos azon vegyi anyagok esetén, amelyeknél az alapszintű vizsgálatok alapján a $\log K_{ow}$ nagyobb, mint 3.

Ebben az alfejezetben a BCF logKow alapú becslésére szolgáló modelleket ismertetünk. Lineáris modell javasolható 6 logKow értékig, 6 és 10 közötti logKow értékekre pedig nemlineáris modellek.

4.5.2. A (Q)SAR modellek leírása

A BCF becslésére számos (Q)SAR modell ismert. A legtöbb modell alapja a logKow (ECETOC, 1995). Általában véve a végpont pontosságára nézve a víz-oldékonyságon alapuló (Q)SAR semmivel sem kevésbé pontosak, mint a logKow alapúak (Davies és Dobbs, 1984). A logKow-val való összefüggés hatásmechanismusban rejlő alapja a halak lipid fázisa és a víz közötti megoszlási folyamat és az n-okatanol és a víz közötti megoszlási folyamat közötti hasonlóság. A BCF és a Kow kapcsolatának legegyszerűbb formája a lineáris összefüggés:

$$\text{BCF} = a \text{ Kow} \quad (6)$$

ahol az "a" a halak lipid frakcióját jelenti, amely a 0.02 és 0.20 tartományba esik.

A szakirodalomban többféle típusú logKow és BCF összefüggésről számolnak be. A három leggyakoribb típus a BCF lineáris, bilineáris és nemlineáris függése a logKow-tól. A három megközelítésben közös a logKow és BCF kapcsolatát kifejező görbe alakja a 6-nál kisebb logKow értékű esetekben, míg a 6-nál nagyobb logKow értékű esetekben különböznek. Általában véve nem végezhető kvantitatív becslés a BCF-re, ha a logKow nagyobb mint 10.

4.5.2.1. (Q)SAR a logKow < 6 anyagokra

Általános megegyezés, hogy lineáris a kapcsolat a logKow < 6 biotranszformációjú vegyi anyagokra. Ilyen modellekre számos példa található a szakirodalomban (Veith és mtsai., 1979 és 1980, Könemann és Van Leeuwen, 1980, MacKay, 1982, Nendza, 1991, Bintein és mtsai 1993.) A közelmúltban a lineáris és a nemlineáris BCF modellek érvényesített vizsgálata is elkészült (Devillers és mtsai., 1995b). Ebből a tanulmányból kiderül, hogy a logKow < 6 vegyi anyagokra a különböző modellek ekvivalens eredményekre vezettek. Például a Veith és mtsai. (1979) által kifejlesztett lineáris modell a logKow < 6 anyagok BCF jóslására használható.

6. táblázat A logKow < 6 anyagok BCF (Q)SAR-jai

Egyenlet	Statisztika	Hivatkozás
lineáris egyenlet, logKow < 6		
log BCF = 0.85 logKow - 0.70	n=55, r2=0.90	Veith és mtsai., 1979

n az adatszám,
*r*² a korrelációs együttható

A Veith és munkatársai (1979) által létrehozott lineáris modell a *Pimephales promelas* faj BCF adatain alapul. A logKow jellemzésre használt változó.

4.5.2.2. (Q)SAR a logKow > 6 anyagokra

A 6 logKow körüli értéket meghaladó vegyi anyagok esetén bebizonyosodott, hogy a biokoncentráció lineáris modellje pontatlan (Bintein és mtsai., 1993). A 6 feletti logKow tartományban a mért log BCF adatok a növekvő logKow-val csökkenő tendenciát mutatnak. Számos magyarázata lehet a linearitás megszűnésének. A nemlinearitás fogalmi magyarázatai főleg vagy a biotranszformációra, vagy a csökkent membránpermeabilitási kinetikára vagy a nagymolekulák csökkent biotikus lipid szolubilitására utalnak. Más tényezők a kísérleti artefaktumokat (hibákat) is mérlegelik, például az egyensúlyi állapot nem teljesen kialakulása, vagy hogy kisebb a biológiai hozzáférhetőség annak következtében, hogy a vízfázisban szorpció történik a szerves anyaghoz. Ezek a kísérleti artefaktumok a biokoncentrációs tényező alulbecsléséhez vezetnek.

Hasonlóan körültekintően kell eljárni a 6 feletti logKow BCF prognosztizálásakor, vagy a kísérleti adatok értékelésekor. Nyilvánvaló, hogy egy (Q)SAR nem modellezhető egy végpontot pontosabban, mint amilyen pontos maga a kísérleti adat. Ezért figyelembe kell venni, hogy a BCF kísérleti adatok bizonytalansága magas logKow értékekre sokkal nagyobb, mint kisebb értékek esetén.

Számos megközelítést alkalmaztak már a logKow > 6 BCF modellezésre. A plateau-összefüggés (Spacie és Hamelink, 1982) olyan megközelítésnek tekinthető, amelyik mindig felülbecsli a BCF-t, amelyik minden bizonytalansági tényezőt, azaz mind a kísérletek során elvégzett vizsgálatokból származókat, mind a becslési modellből származókat figyelembe veszi. Ennek a megközelítésnek nincs a hatásmechanizmuson nyugvó alapja. Nendza (1991) bilineáris modellt fejlesztett ki, egy adott logKow értékre megnézte a legmagasabb BCF adatokat, és ebből a legrosszabb esetnek számító helyzet matematikai leírását készítette el. E modell felépítéséből adódóan a BCF-ra mindig konzervatív értéket jelez előre. Bintein és mtsai (1993) kidolgoztak egy másik, alternatív bilineáris modellt, amely pontosan illeszkedik a kísérleti adatokra.

Bár ez a modell a hozzáférhető kísérleti adatokra pontosan illeszkedik (Devillers és mtsai, 1995b) de nem feltétlenül veszi figyelembe a lehetséges kísérleti artefaktumokat.

Ezeket a bizonytalanságokat fontolóra véve a logKow > 6 esetén a BCF előrejelzésére konzervatív nemlineáris megközelítés javasolt. A konzervatív megközelítés választása már arra utal, hogy statisztikai szempontból nem feltétlenül ez a legjobb modell. A Connell és Hawker (1988) által kifejlesztett polinomiális összefüggés alkalmas erre a célra. Ezt a modellt úgy hozták létre, hogy kiszűrték a nem egyensúlyi feltételek hatását. A polinomiális egyenlet a felvétel- (uptake) és az eliminációs sebességi konstans-becslés két polinomiális összefüggésének összeadásából származik. Mivel a polinomiális összefüggés statisztikai érvényessége kérdéses (Zoetemeijer, 1993, Bintein és mtsai., 1995), a modellt újra-számították, amelynek eredménye egy szignifikáns parabolikus összefüggés.

7. táblázat *A logKow > 6 anyagok BCF (Q)SAR-jai*

Egyenlet	Statisztika	Hivatkozás
polinomiális egyenlet $\log K_{ow} > 6$ $\log BCF = 6.9 \times 10^{-3} (\log K_{ow})^4 - 1.85 \times 10^{-1} (\log K_{ow})^3 + 1.55 (\log K_{ow})^2 - 4.18 \log K_{ow} + 4.79$	n=45, r ² =n.a.	Connell és Hawker, 1988
parabolikus egyenlet $\log K_{ow} > 6$ $\log BCF = -0.20 \log K_{ow}^2 + 2.74 \log K_{ow} - 4.72$	n=43, r ² =0.78	újrászámítva Connell és Hawker, 1988 munkájából

n az adatok száma,
*r*² a korrelációs együttható

polinomiális modell (Connell és Hawker, 1988) számos halfajból (*Poecilia reticulata*, *Carassius auratus*, *Oncorhynchus mykiss*, *Pimephales promelas*) származó kísérleti adatokon alapul, melyeket a szakirodalomból gyűjtöttek (Neely, 1974, Könemann és Van Leeuwen, 1980, Bruggeman és mtsai., 1981 és 1984, Muir és mtsai., 1985, Opperhuizen és mtsai., 1985 és 1986).

A polinomiális modell perzisztens vegyi anyagokat vesz figyelembe, főleg a klórtartalmú szénhidrogéneket, amelyek logKow tartománya 3.4 és 9.8 közé esik. A parabolikus összefüggés ugyanazon adatsoron alapul. Az eredeti sorozatból két adatpontot eltávolítottak, mert az eliminációs sebességi konstans nem állt rendelkezésre. A logKow mindkét modellben leíró (descriptiv) változó.

Eseti alapon a kockázatbecslést végző személy választhat úgy, hogy más összefüggést alkalmaz, különösen a logKow > 6 esetén, pl. pigmenteknél, azért, hogy figyelembe vehessen olyan anyagspecifikus megfontolásokat, amelyek szerepet játszhatnak a BCF kísérleti meghatározásában.

4.5.3. Tartomány

A modell semleges, nem-poláros és nem-ionizált vegyi anyagokra vonatkozó becslések meghatározására használható. Ezeknek az anyagoknak a biotranszformációja általában viszonylag lassú. Nem alkalmazható a modell ionizált anyagokra, részlegesen ionizált vegyi anyagokra és szerves fémvegyületekre sem.

A lineáris egyenletek az 1-6 logKow tartományban alkalmazhatók. A nemlineáris egyenletek a 6 feletti logKow esetén megfelelőek. A logKow = 6 a javasolt lineáris és parabolikus modell megfelelő váltó értéke, mert a 6.05 logKow értéknél keresztezik egymást (ez log BCF=4.44 - nek felel meg mindkét modell esetén). A modellek felső határa körülbelül logKow 10. Az ezen értékek feletti kísérletes logKow és BCF értékek hiányában a 10 feletti logKow becsléseket inkább kvalitatív, semmint kvantitatív becslésnek kell tekinteni.

4.5.4. Pontosság

A lineáris modell független érvényesítése 267 anyag BCF értékének felhasználásával a közelmúltban készült (Devillers és mtsai., 1995b). Az előrelzések négyzetes középhibáinak gyöke a logKow < 6 esetén 0.58 volt.

A $\log K_{ow} > 6$ anyagok BCF-ait körültekintően szabad csak használni: A BCF kísérletes meghatározása ezen anyagok esetén nehéz, mely viszonylag nagymértékű kísérleti bizonytalansághoz vezet. Az ezen anyagokra vonatkozó (Q)SAR becsléseket a kísérletes adatokhoz hasonlóan csak megfelelő megszorításokkal szabad figyelembe venni.

4.6. A szárazföldi szervezetek biokoncentrációs tényezője

4.6.1. Bevezetés

A szárazföldi táplálékláncban a másodlagos mérgezés értékeléséhez szükséges a férgek biokoncentrációs faktorának ismerete. A vízi környezeti elem analógiájára a férgek biokoncentrációs faktora a definíció szerint:

$$BCF_{\text{féreg}} = C_{\text{féreg}} / C_{\text{(pórus)víz}} \quad \begin{array}{l} \text{steady state (állandósult)} \\ \text{körülmények között} \end{array} \quad (7)$$

A szárazföldi rendszerek biokoncentrációs faktorának meghatározására nincs általánosan elfogadott vizsgálati módszer. A férgekben és a pórusvizekben jelenlevő koncentráció közvetlenül mérhető.

A pórusvízben jelenlevő koncentráció közvetlen mérése azonban bonyolult. Abból, hogy a C_{talaj} és a $C_{\text{pórusvíz}}$ összefüggnek a K_{oc} ($K_{oc} = C_{\text{talaj(oc)}} / C_{\text{pórusvíz}}$) egyenlet szerint, következik, hogy a $BCF_{\text{féreg}}$ értéke szintén kiszámítható a talajban jelenlevő koncentráció és a talaj / víz megoszlási hányados számítás alapján:

$$BCF_{\text{féreg}} = C_{\text{féreg}} K_{oc} / C_{\text{talaj(oc)}} \quad \begin{array}{l} \text{steady state (állandósult)} \\ \text{körülmények között} \end{array} \quad (8)$$

A $BCF_{\text{féreg}}$ becslésére alternatív módszer lehet a (Q)SAR használata.

4.6.2. A (Q)SAR modellek leírása

A 4.5. alfejezetben írtaknak megfelelően a vízi élőlények biokoncentrációs faktorának vonatkozásában jól megállapított (Q)SAR léteznek (pl. Veith és mtsai., 1979). Ehhez hasonlóan kifejlesztettek (Q)SAR-okat a tengeri üledék (mélytengeri) élőlényei számára is (pl. Markwell és mtsai., 1989). E megközelítés háttérében alapvetően az a feltételezés áll, hogy érvényesül az egyensúlyi eloszlás elve. Az egyensúlyi eloszlás elve változó körülmények között kimutatottan alkalmazható az üledékben számos anyagra nézve (Di Toro és mtsai., 1991). Használata szárazföldi talaj esetén azonban korlátozott. Például van Gestel és Ma (1988) a földigiliszták két fajában meghatározták a BCF értékét 5 féle klórfenolra és összefüggést találtak a $\log K_{ow}$ értékével. Connell és Markwell (1990) ezeket, és a szakirodalomban szereplő más adatokat felhasználva kifejlesztettek egy $\log K_{ow}$ alapú modellt. Ezt a modellt tárgyaljuk a fejezet közvetkező szakaszában.

8 táblázat (Q)SAR a földigiliszták BCF értékére vonatkozóan

Egyenlet	Statisztika	Hivatkozás
$\log BCF = 1.0 \log Kow - 0.6$	$n = 100, r^2 = 0.91$	Connell és Markwell, 1990

n az adatok száma,
 r^2 a korrelációs együttható

A peszticidek bioakkumulációjára vonatkozó adatok az irodalomból származnak. Amennyiben szükséges volt, a pórúsvízben jelenlevő koncentrációt a talajban található koncentrációból, a talaj-víz megoszlási hányados segítségével számították. Ha a talaj szerves szén tartalmát nem ismerték, akkor feltételezték, hogy a szerves széntartalom 4%.

4.6.4. Tartomány

A modellt olyan peszticidekre vonatkozó adatok alapján állították fel, amelyek logKow értéke az 1-6 közötti tartományba esett. A BCF-logKow összefüggés általában a biológiailag nem könnyen transzformálható, semleges szerves vegyületekre érvényes. Az összefüggés nem érvényes ionizált anyagokra és szerves fémvegyületekre.

4.6.5. Pontosság

Kísérleti adatok hiányában független validálás nem lehetséges. Jelentősek a modell bizonytalanságai, melyek a különböző forrásoknak és az alapadatsor (training set) létrehozásánál tett feltételezéseknek az eredményei. A fő feltételezés az volt, hogy ha a talaj szerves szén tartalmát nem ismerték, akkor feltételezték, hogy a szerves széntartalom 4%. Másrészt viszont a modell megfelel az egyensúlyi eloszlás elvének és a modell az üledékekben élő férgekre származtatott hasonló modellel azonos nagyságrendű becsült értékeket szolgáltat. Ebből az következik, hogy a szárazföldi környezeti elemekben található férgek biokoncentrációs faktorának első közelítésben történő becslésére alkalmas a modell.

4.7. Biodegradáció

4.7.1. Bevezetés

A biodegradáció az adott anyag belső tulajdonságainak és a környezeti feltételek közös függvénye.

Egy adott anyag biológiai úton történő degradálhatóságának definíciója és meghatározása a 67/548/EGK Tanácsi Irányelv V. Függelékben lefektetett vizsgálati módszerek korlátozásainak keretén belül történhet, kategorizálása szerint pedig kész és inherens biodegradációs teszt és stimulációs teszt lehet.

A "gyors" (ready) biodegradálhatósági vizsgálatok az alapszintű vizsgálatok között szerepelnek, az adatokat ezért minden bejelentett új, és az elsőbbségi listán szereplő meglévő anyagra szolgáltatnak. Számos meglévő anyagnál azonban a kísérleti adatokat módosított vizsgálati feltételek mellett nyerték, és ez bonyolítja a vizsgálati eredmények interpretálását.

Ezen túlmenően, a több vizsgálatból származó adatoknak különböző eredményeik lehetnek (Painter, 1992). A (Q)SAR becslések a kísérleti adatok értékeléséhez pótlólagos információval szolgálhatnak. A (Q)SAR -ok ezen kívül a további vizsgálati stratégiákról hozandó döntésekben is segítséget lehetnek.

Ebben e részben egy modellt javasolunk a könnyen és a nehezen biodegradálható anyagok közötti különbségtétel segítésére.

4.7.2. A (Q)SAR modellek leírása

Számos értékelő tanulmány készült már a biodegradációs modellekkel kapcsolatban, beleértve a kvalitatív és (szemi)kvalitatív modelleket is. Egy OECD jelentésben a biodegradációra 78 különböző SAR-t mutattak be és érvényesítettek 700 kísérleti adattal (Degner és mtsai., 1993b). Még frissebb az a szakirodalmi kutatás, amelyet a biodegradáció - SAR-ok témakörben végeztek, mely az 1994-ig publikált szakirodalmat tekinti át (Langenberg és mtsai., 1994, Rorije és mtsai., 1995a). Ebben a tanulmányban 84 modellt értékelték. Mindkét tanulmány legfőbb következtetése, hogy csak kevés modell alkalmazásakor volt a becslés és a kísérleti adatok egyezésének szintje elfogadható mértékű. A biodegradációs modellek fejlesztését limitálja a kísérleti biodegradációs adatok minősége és mennyisége.

A kísérleti és a környezeti rendszerekben jobban meg kell határozni és érteni a biodegradáció sebességét és mértékét, még mielőtt egy megbízható biodegradációra vonatkozó (Q)SAR kifejlesztésre kerülne. Ez nyilvánvalóan egy további megfontolást igénylő terület. Az alábbi információk az említett tanulmányokon alapulnak (Degner és mtsai., 1993b, Langenberg és mtsai., 1994, Rorije és mtsai., 1995a).

A biodegradáció modellezésének leginkább alkalmazott és legsikeresebb módját képezik a csoport-részesedési módszerek. Ezek a modellek a molekulaszervezet és a biodegradálhatóság közötti közvetlen kapcsolaton alapulnak és ezért lehetőség nyílik a közvetlen interpretációra. Azzal a feltételezéssel, hogy molekulafragmentek a biodegradációt elősegíthetik, vagy éppen lassíthatják, súlyozott molekulafragmenteket használnak a modell jellemzésére használt változóként.

Széles körben alkalmazott csoport-részesedési modellek a többszörös lineáris és nem lineáris regressziós modellek, amelyeket a Biodegradation Probability Program (BPP) magába foglal (Howard és mtsai., 1992a; Howard és Meylan, 1992b; Boethling és mtsai., 1994). Bár kifogásolható a modellek formája, pontossága és statisztikája, de bizonyos megszorításokkal használhatók. A BPP egy szerves vegyi anyagnak a környezeti mikroorganizmusok kevert populációjának jelenlétében történő lassú vagy gyors aerob biodegradációja valószínűségének kvalitatív becslését adja meg. A modellek különféle kísérleti adatokon alapulnak, amelyek következetességét értékelték. A BPP összefüggései 36 strukturális fragmentet és a molekulaszervezetet tartalmazzák a leíró (descriptor) változóként.

4.7.3. Tartomány

A BIODEG modellek azon vegyi anyagokra alkalmazhatók, amelyek molekulájukban legalább az egyik molekulafragmentet tartalmazzák. A molekulásúly bevonása miatt a modellek elméletileg nem korlátozottak bizonyos vegyi anyag osztályokra. A szerzők állítása szerint azonban a 36 strukturális fragment egyikét sem tartalmazó vegyi anyagra kapott jóslatnak nem sok értéke lesz.

4.7.4. Pontosság

A többszörös lineáris (BPP1) és a nemlineáris (BPP2) modelleket függetlenül érvényesítették MITI I vizsgálati adatokkal (n=304) (Pederson és mtsai., 1994). Csekély a BPP1 és a BPP2 eredmények különbsége. Az értékelés kimutatta, hogy a “nem könnyen degradálható” (not ready biodegradable) eredményű előrejelzés igen pontos (helyes > 90% mind BPP1, mind BPP2 esetén), míg a “könnyen degradálható” (ready biodegradable) eredményű előrejelzés gyakran nem áll összhangban a MITI I teszttel nyert kísérleti adatokkal.

Ezért javasolt a BPP eredményeket csak konzervatív módon használni. Ha a program gyors biodegradációt jelez, akkor ezt a becslést nem szabad mérlegelni. Ha azonban a program lassú biodegradációt jelez, akkor ez a nem könnyű biodegradálhatóság (not ready biodegradable) megerősítése lehet.

4.8. Fotolízis az atmoszférában

4.8.1. Bevezetés

Egy vegyi anyag légkörben tartózkodásának idejét a Henry-féle állandó, a nedves és a száraz kiülepedés és a fotodegradáció határozza meg. A fotodegradáció számos szerves vegyi anyag egyik legfőbb átalakulási folyamata a troposzférában.

A környezeti kockázatbecslési folyamat sors-modelljeihez szükséges a fotolízis kinetikus sebességi állandóinak ismerete. A kinetikus sebességi állandókat kísérleti úton megállapított féleletidőkből lehet extrapolálni. Standard (OECD vagy EC) vizsgálati eljárások nincsenek. Kísérleti adatok hiányában első közelítésben végzett becslésre (Q)SAR használhatók. Ezen kívül (Q)SAR használhatók a kísérleti adatok értékelésére. Ebben a részben az Atkinson és munkatársai által kifejlesztett modellt mutatjuk be.

4.8.2. A (Q)SAR modellek leírása

A fotodegradáció sebességét előrejelző modellek száma a közelmúltban 48 (Q)SAR modell volt, melyek becslik és értékelik a szerves vegyi anyagok troposzférikus gyökökkel való reakciósebességi állandóit. (Güsten és Sabljic, 1995). Azok a modellek, amelyek az érvényesítésben jól szerepeltek a csoport-részesedési módszeren, első vertikális ionizációs energián, és általános és lokális elektronikus tulajdonságokon alapultak. Mindkét átvizsgált tanulmány (Degner és mtsai., 1993a; Güsten és Sabljic, 1995) pozitívan értékelte az Atkinson csoport-részesedési módszert.

Az Atkinson (1988) által kifejlesztett modellek egy szerves vegyi anyag hidroxil gyökökkel való reakciójának reakciósebességi konstansát becslik. Négy releváns folyamat reakciósebességét becsli egymástól függetlenül és feltételezi, hogy a teljes hidroxilokra vonatkozó reakciósebességi állandó kiszámítható az egyes reakciók sebességi konstansainak összegzésével:

- H-atom kivonása a C-H és O-H kötésekben;
- a hidroxil gyökök hozzáadása a C-C kettős és hármaskötésekhez;
- a hidroxil gyökök hozzáadása az aromás gyűrűkhöz;
- reakciók N-nel, S-nel vagy P-ral.

$$k_{teljes} = k_{H-kivon} + K_{hozzaad(C=C)} + K_{hozzaad(arom)} + k_{N,S,P} \quad (9)$$

A modellek a csoport-részesedés módszert használják. Jellemzésre használt változóként a reakciócentrumokra 13 paraméter és 71 szubsztituens konstans használatos. A modell komputerezált program formájában elérhető (Syracuse Research Corporation, 1990).

4.8.3. Tartomány (domain)

Az Atkinson modellek lényegében azokra az anyagokra alkalmazhatóak, amelyek leíró változók (descriptors) legalább egyikét tartalmazzák.

Nagyfokú eltéréseket figyeltek meg a következő vegyi anyag osztályok esetén (Müller és Klein, 1991): az ugyanazon a szénatomon 3 halogént tartalmazó halogénezett alkánok, foszfátok, kis heterociklikus gyűrűk (epoxidok és aziridinok), nitroalkánok és azon aromás anyagok, amelyek nem benzolszármazékok.

4.8.4. Pontosság

Az Atkinson modellek komputerezált változatát független érvényesítésnek vetették alá, melyhez 370 vegyületet használtak (Müller és Klein, 1991). A vegyületek több, mint 90%-ára a becsült és számított sebességi konstansok kevesebb, mint 3-as faktossal (0.48 log egység) térnek el. Nagyobb eltéréseket a 4.8.3 Tartomány alfejezetben már említett vegyi anyag osztályok esetén figyeltek meg.

4.9. Fotolízis a vízben

A tiszta vízben létrejövő fotolízis jelentősen hozzájárulhat a teljes degradációs folyamathoz, különösen azon anyagok esetén, amelyek biológiailag még nem bontottak. Természetes vizekben azonban a fotolízis mértéke általában jelentősen kisebb a szerves anyag jelenléte miatt. Ezen kívül, természetes viszonyok között a fotolízis erősen függ a földrajzi és szezonális fluktuációktól.

A vízfázisú vegyi anyagok degradációjára vonatkozó (Q)SAR a közelmúltban kerültek áttekintésre egy EC által támogatott nemzetközi projekt keretén belül (Rorije és Peijnenburg, 1995b). E tanulmány szerzői nem válogattak ki vízfázisú, indirekt fotolízis modellt. Állításuk szerint a szakirodalomban talált modellek vagy túl limitáltak voltak, vagy

hatásmechanizmusukban nem voltak eléggé részletesen kifejtve. Ezért jelenleg a vízfázisú direkt fotolízisre nincs javasolható modell.

4.10. Hidrolízis

4.10.1. Bevezetés

Egy vegyi anyagnak a vízi környezetben való tartós jelenléte többek közt függ a vegyület és a víz közötti kémiai reakcióktól. A potenciálisan hidrolizáló vegyi anyagosztályok száma kevés (Degner és mtsai., 1993a).

Csakúgy, mint a fotolízisnél, a helyes környezeti kockázatbecsléshez szükséges a hidrolízis kinetikus sebességi állandóját ismerni. Létezik standardizált vizsgálati eljárás (OECD 111 vagy EC C7) a hidrolízisnek a pH függvényében való meghatározására. (Q)SAR is használhatók, ha kísérleti adatok nem állnak rendelkezésre, illetve a kísérleti adatok értékelésére. Ebben a szekcióban 5 (Q)SARt mutatunk be specifikus vegyi anyag osztályokra.

4.10.2. A (Q)SAR modellek leírása

A vízfázisú abiotikus degradációs folyamatok (Q)SARjait a közelmúltban értékelték Rorije és Peijnenburg (1995b). Az alfejezet ezen a tanulmányon alapul. A szakirodalmi búvárkodás az abiotikus degradáció összesen 68 kvantitatív modelljét eredményezte, amelyek közül 31 modell a hidrolízist írja le. A többi módszer a vízben történő oxidációs reakciókat, redukációs reakciókat és a fotolízist írja le. A hidrolízis modelleket az "Overview of structure-activity relationships for environmental endpoints, Part1" (Ed: Hermens és mtsai., 1995) kiadványban leírt szelekciós kritériumoknak megfelelően értékelték, melynek eredményeként 5 hidrolízis modellt választottak ki. A kiválasztott modellek alkalmazhatók brómtartalmú alkánokra, észterekre, karbamátokra és para-szubsztituált benzonitrilekre.

A hidrolízis modellek legfontosabb jellemzésre használt változói a Hammett és Taft sigma konstansok. A második legfontosabb paraméter a Taft szterikus szubsztituens konstans (Es), amelyet gyakran a Hammett és Taft sigma-konstanssal együtt használnak. A következő alfejezet a modellek rövid leírását tartalmazza. Az 1 táblázat tartalmazza a modellben szereplő egyenletek összefoglalását.

4.10.2.1. Brómtartalmú alkánok (Vogel és Reinhard, 1986)

Ez a modell a vízi környezetben lezajló hidrolízist írja le. A modell lineáris regresszió alapul, és jellemzésre használt változója a Taft poláris-sigma-(I)-konstans.

4.10.2.2. Észterek (Drossman és mtsai., 1988)

A modell az alkalikus hidrolízist írja le vízben, 25 °C-on. A modell többszörös lineáris regresszió alapul, és a Hammett és Taft-szubsztituens-konstansokat használja: szigma, szigma* és Es.

4.10.2.3. Karbamátok (Drossman és mtsai., 1988)

A karbamátok két modelljét választották ki, amelyek az alkalmazhatóságuk alá eső karbamátok szerkezetében különböznek. Mindkét modell alkalikus hidrolízist ír le vízben, 25 °C-on.

Ezek a modellek is többszörös lineáris regresszió alapulnak, és a Hammett és Taft-szubsztituens-konstansokat használják: szigma, szigma* és Es.

4.10.2.4. Benzonitrilek (Masunaga és mtsai., 1993)

Az alkalmazott technika a lépcsőzetes előremutató regresszió (legkisebb négyzetek elve), mely 7 kezdeti jellemzésre használt változóval indult, de végül egy végső jellemzésre használt változó mellett kötött ki: a Hammett-sigma-(para)-konstans mellett.

9. táblázat *A specifikus vegyi anyag osztályok hidrolízis sebességeinek becslésére szolgáló (Q)SAR-ok*

Vegyi anyag osztály	Egyenlet és statisztika	Hivatkozás
Brómtartalmú alkánok	$\log k(i)/k(o) = -11.9 (3.5) \times \text{sigma} (I)$ n=16 r ² =0.77	Vogel és Reinhard, 1986
Észterek	$\log k = 0.98 (Es)R + 0.25(Es)R' + 2.24(\text{sigma}^*)R + 2.24(\text{sigma}^*)R' + 2.09(\text{sigma})x + 1.21(\text{sigma})x' + 2.69$ n=103 r ² =0.974	Drossmann és mtsai, 1988
Karbamátok, I	$\log k = 2.39(\text{sigma}^*)R_{1,R2} + 0.96(\text{sigma})x_1 + 7.97(\text{sigma}^*)R_3 + 2.81(\text{sigma})x_2 - 0.275$ n=62 r ² =0.973	Drossmann és mtsai 1988
Karbamátok, II	$\log k = 7.99(\text{sigma}^*)R_3 + 0.31(\text{sigma})x_2 + 3.14 (Es)R_{1,R2} + 0.442$ n=18 r ² =0.903	Drossmann és mtsai., 1988
Benzonitrilek	$\log k = 1.64(0.42) \times \text{szigma}(\text{para}) - 1.37 (0.17)$ n=14 r ² =0.858	Masunaga és mtsai., 1993

n az adatok száma,
r² a korrelációs együttható

4.10.3. Tartomány

A brómtartalmú alkánokra vonatkozó modell (Vogel és Reinhard, 1986) lineáris és elágazó bromo-alkánokra alkalmazható, amelyek fenil-, kloro- és bromo-szubsztituenseket tartalmaznak.

Az észterekre vonatkozó modellt (Drossmann és mtsai., 1988) alkil/aril - alkil/aril észterekre (X-C(=)-O-X, ahol az X lehet alkil- vagy fenil- szubsztituens) fejlesztették ki.

Két karbamátokra alkalmazható modellt választottak ki (Drossmann és mtsai., 1988), amelyek az alkalmazhatóságuk alá eső karbamátok szerkezetében különböznek. Az első modell

(karbamát,I) az $X1R1N(R2)C(O)OR3X2$ szerkezetű karbamátokra alkalmazható, ahol $R2$ =hidrogén, $R1$ =alkil vagy fenil és az $R3$ =alkil vagy fenil. A második modell (karbamát,II) a három alkil- vagy fenil-szubsztituenszt tartalmazó karbamátokra alkalmazható: $X1R1N(R2)C(O)OR3X2$, ahol $R1, R2$ és $R3$ alkil vagy fenil. Az utolsó modell (Masunaga, 1993) a para-szubsztituált benzo-nitrilekre alkalmazható.

4.10.4. Pontosság

A leírt modelleket sem külső, sem kereszt-validálásnak nem vetették alá. A külső validálást a jövőben végzik el (Hermens, 1995).

5. (Q)SAR használata a humán egészségkockázat becslése során

A humán egészségügyi kockázatbecslések során kiegészítésként bizonyos célokra és bizonyos végpontokra a (Q)SAR használhatók (lásd 2. fejezet: A humán egészségkockázat becslése). A toxicitási végpontokra használt (Q)SAR többsége a “szakértői véleményezettési” típusba tartozik (lásd az 1.1 és 3.1 szekciókat). Jelenleg nincs lehetőség humán egészségre vonatkozó végpontokra definiált (Q)SAR-t javasolni. A 3 fejezet körvonalazza azt az általános keretet, amelyen belül a (Q)SAR felhasználhatók ezen végpontokhoz. Amennyiben a szakértő /kockázatbecslést végző szakember “szakértői véleményezettés alá eső” vagy “formai szabályokat” követő (Q)SAR-t használ a toxicitási végpontokra, akkor az átfogó kockázatbecslési jelentésben az I. mellékletben körvonalazott megfelelő információt és minden más fontos információt rendelkezésére kell bocsátani, az átláthatóság biztosításának és az elfogadhatóság megkönnyítésének érdekében.

A ((Q)SAR fejezet referenciái

AOP (1990). Atmospheric Oxidation Program, Syracuse Research Corp., Syracuse, NY

Atkinson, R. (1988). Estimation of gas phase hydroxyl radical rate constants for organic chemicals. Environ. Toxicol. Chem. 7, 435-442.

Benoit-Guyod, J.-L., Andre, C., Taillandier, G., Rochat, J., and Boucherle, A. (1984) Toxicity and (Q)SAR of Chlorophenols on *Lebistes reticulatus*. Ecotoxicol. Environ. Safety 8, 227-235.

Bintein, S., Devillers, J., and Karcher, W. (1993). Non-linear dependence of fish bioconcentration on n-octanol-water partition coefficient. SAR (Q)SAR Environ. Res. 1, 29-39.

Bintein, S., and Devillers, J. (1994). (Q)SAR for organic chemical sorption in soils and sediments. Chemosphere 28, 1171-1188.

Bockting, G.J.M., Van de Plassche, E.J., Struijs, J., and J.H. Canton (1993). Soil-water partition coefficients for organic compounds. RIVM report no. 679101013, Bilthoven, The Netherlands.

Boethling, R.S., Howard, P.H., Meylan, W.M., Stiteler, W.M., Beauman, J.A., and Tirado, N. (1994). Group contribution method for predicting probability and rate of aerobic biodegradation. *Environ. Sci. Technol.* 28, 459-465.

Bradbury, S.P., Henry, T.R., and Carlson, R.W. (1990). Fish acute toxicity syndromes in the development of mechanism-specific (Q)SARs. In: *Practical Applications of Quantitative structure-activity relationships ((Q)SAR) in Environmental Chemistry and Toxicology*. Karcher, W. and Devillers, J. (Eds.), Kluwer, Dordrecht, pp. 295-315.

Broto, P., and Devillers, J. (1990). Autocorrelation of properties distributed on molecular graphs. In: *Practical applications of quantitative structure-activity relationships ((Q)SAR) in environmental chemistry and toxicology*. Eds.: W. Karcher and J. Devillers. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht. pp.105-127.

Bruggeman, W.A., Martron, L.B.J.M., Keoiman, D., and Hutzinger, O. (1981). Accumulation and elimination kinetics of di-, tri and tetrachlorobiphenyls by goldfish after dietary and aqueous exposure. *Chemosphere* 10, 811- 832.

Bruggemann, W.A., Opperhuizen, A., Wijnbenga, A., and Hutzinger, O. (1984). Bioaccumulation of super-lipophilic chemicals in fish. *Toxicol. Environ. Chem.* 7, 172-189.

Clements R.G., and Nabholz, J.V. (1994) ECOSAR : A computer program for estimating the exotoxicity of industrial chemicals based on structure-activity relationships. US-EPA Environmental Effects Branch. US-EPA report number 748-R-93-002, Washington, DC.

CLOGP. Daylight Chemical Information Systems, Inf. Sys. Inc., Irvine, CA

Conell, D.W., and Hawker, D.W. (1988). Use of polynomial expressions to describe the bioconcentration of hydrophobic chemicals by fish. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 16, 242-257.

Conell, D.W., and Markwell, R.D. (1990). Bioaccumulation in the soil to earthworm system. *Chemosphere* 20, 91-100.

Cousins, I.T., Watts, C.D., and Dearden, J.C. (1995). A literature review of (Q)SARs for water solubility, adsorption coefficient and Henry's Law Constant. Wtc Report no. DoE 3751. This report was prepared within the framework of a project on the developments of (Q)SARs funded by the UK government's Department of the Environment.

Davies, R.P., and Dobbs, A.J. (1984). The prediction of bioconcentration in fish. *Water Research*, 18, 1253-1262.

Degner, P., Jäckel, H., Müller, M., Nendza, M., and Von Oepen, B. (1993a). Application of structure-activity relationships to the estimation of properties important in exposure assessment. OECD Environment monographs No. 67, Paris, France.

Degner P., Müller, M., Nendza, M., and Klein, W. (1993b). Structure-activity relationships for biodegradation. OECD Environment monographs No. 68.

Deneer, J.W., Sinnige, T.L., Seinen, W., and Hermens, J.L.M. (1987). Quantitative structure-activity relationships for the toxicity and bioconcentration factor of nitrobenzene derivatives towards the guppy (*Poecilia reticulata*). *Aquat. Toxicol.* 10, 115-129.

- Devillers, J., and Chambon, P. (1986). Acute toxicity and (Q)SAR of chlorophenols on *Daphnia magna*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 37, 599-605.
- Devillers, J., Domine, D., and Karcher, W. (1995a). Estimating *n*-octanol/water partition coefficients from the autocorrelation method. *SAR (Q)SAR Environ. Res.* 3, 301-306.
- Devillers, J., Bintein, S., and Domine, D. (1995b). Comparison of BCF models based on logP. French Ministry of the Environment (BSPC)/CTIS, Report no. 95038.
- Di Toro, D.M., Zarba, C.S., Hansen, D.J., Berry, W.J., Swartz, R.C., Cowan, C.E., Pavloe, S.P., Allen, H.E., Thomas, N.A., and Paquin, P.R. (1991). Technical basis for estimating sediment quality criteria for non-ionic organic chemicals using equilibrium partitioning. *Environ. Toxicol. Chem.* 10, 1541-1583.
- Drossman, H., Johnson, H., and Mill, Th. (1988). Structure activity relationships for environmental processes 1: Hydrolysis of esters and carbamates. *Chemosphere* 17, 1509-1530.
- ECETOC (1995). The role of bioaccumulation in environmental risk assessment: The aquatic environment and related food webs, Brussels, Belgium.
- Güsten, H., and Sabljic, A. (1995). (Q)SARs for chemical degradation in gas phase. In: Overview of structure-activity relationships for environmental endpoints, Part 1: General outline and procedure. Hermens, J.L.M. (Ed), Report prepared within the framework of the project "(Q)SAR for Prediction of Fate and Effects of Chemicals in the Environment", an international project of the Environmental Technologies RTD Programme (DGXII/D-1) of the European Commission under contract number EV5V-CT92-0211.
- Hall, L.H., and Kier, L.B. (1984). Molecular connectivity of phenols and their toxicity to fish. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 32, 354-62.
- Hansch, C. and Leo, A. (1979). Substituent constants for correlation analysis in chemistry and biology. Wiley, New York, NY, 1979.
- HENRY (1992). Henry's Law Constant Program, Syracuse Research Corp., Syracuse, NY
- Hermens, J.L.M., Leeuwangh, P., and Musch, A. (1984). Quantitative Structure-Activity Relationships and Mixture Toxicity Studies of Chloro- and Alkylanilines at an Acute Lethal Toxicity Level to the Guppy (*Poecilia reticulata*). *Ecotoxicol. Environ. Safety* 8, 388-394.
- Hermens, J.L.M. (1995). Fate and Activity Modelling of Environmental pollutants using structure-activity relationships: FAME. Project proposal. DG XII
- Hine, J., and Mookerjee, P.K. (1975). The intrinsic hydrophilic character of organic compounds. Correlation's in terms of structural contributions. *J. Organ. Chem.* 40, 292-298.
- Howard, P.H., Boethling, R.S., Stiteler, W.M., Meylan, W.M., Hueber, A.E., Beauman, J.A., and Larosche, M.E. (1992a). Predictive model for aerobic biodegradability developed from a file of evaluated biodegradation data. *Environ. Toxicol. Chem.* 11, 593-603.
- Howard, P., and Meylan, W. (1992b). Biodegradation Probability Program, Version 3. Syracuse Research Corporation, NY.
- IUCT (1992). Handbuch zum SAR-Programm Version 3.0, Fraunhofer-Institut für Umweltchemie und Ökotoxikologie, Schmallenberg, Germany.

- Könemann, K., and Van Leeuwen, K. (1980). Toxicokinetics in fish: Accumulation and elimination of six chlorobenzenes by guppies. *Chemosphere* 9, 21-34.
- Könemann, H. (1981a), Quantitative structure-activity relationships in fish toxicity studies. 1. Relationship for 50 industrial pollutants. *Toxicol.* 19, 209-221.
- Könemann, H. and Musch, A. (1981b). Quantitative Structure-activity Relationships in Fish Toxicity Studies. Part 2: The Influence of pH on the (Q)SAR of chlorophenols. *Toxicol.* 19, 223-228.
- Langenberg, J.H., Peijnenburg, W.J.G.M. and Rorije, E. (1995). On the usefulness and reliability of existing QSBRs for risk assessment and priority setting. SAR (Q)SAR Environ. Res. accepted for publication
- LOGKOW. Syracuse Research Corp., Syracuse, NY
- MacKay, D. (1982). Correlation of bioconcentration factors. *Environ. Sci. Technol.*, 16, 274-278.
- Markwell, R.D., Conell, D.W., and Gabric, A.J. (1989). Bioaccumulation of lipophilic compounds from sediments by oligochaetes. *Water Research* 23, 1443-1450.
- Masunaga, Sh., Wolfe, N.L., and Carreira, K. (1993). Transformation of para-substituted benzonitriles in sediment and in sediment extract. *Water Sci. Technol.* 28, 123-132.
- McCarthy, L.S. and MacKay, D. (1993). Enhancing ecotoxicological modelling and assessment. *Environ. Sci. Technol.* 27, 1719-1728.
- McKim, J.M., Bradbury, S.P., and Niemi, G.J. (1987). Fish acute toxicity syndromes and their use in the (Q)SAR approach to hazard assessment. *Environ. Health Persp.* 71, 171-186.
- Meylan, W.M., and Howard, P.H. (1991). Bond contribution method for estimating Henry's Law Constants. *Environ. Toxicol. Chem.* 10, 1283-1293.
- Meylan, W., Howard, Ph., and Boethling, R.S. (1992a). Molecular Topology/Fragment Contribution Method for predicting Soil Sorption Coefficients. *Environ. Sci. Technol.* 26, 1560- 1567.
- Meylan, W.M., and Howard, P.H. (1992b). Henry's Law Constant program. Lewis Publishers.
- Meylan, W.M., and Howard, P.H. (1995). Atom/Fragment Contribution Method for Estimating Octanol-Water Partition Coefficients. *J. Pharm. Sci.* 84, 83.
- Muir, D.C.G., Marshall, W.K., and Webster, G.R.B. (1985). Bioconcentration of PCDDs by fish: Effects of molecular structure and water chemistry. *Chemosphere* 14, 829-833.
- Müller, M., and Klein, W. (1991) Estimating atmospheric degradation processes by SARs. *Sci. Total. Environ.* 109/110, 261-273.
- Mülle, M., and Klein, W. (1994) Anwendung von Struktur-Aktivitäts-Relationen für die Altstoffbewertung, UBA report 97316/34.
- Neely, W.B., Branson, D.R., and Blau, G.E. (1974). Partition coefficients to measure bioconcentration potential of organic chemicals in fish. *Environ. Sci. Technol.* 8, 1113-1115.

Nendza, M., and Klein, W. (1990). Comparative (Q)SAR Study on Freshwater and Estuarine Toxicity. *Aquat. Toxicol.* 17, 63-74.

Nendza, M. (1991). (Q)SARs of bioconcentration: validity assessment of logK_{ow} / log BCF correlations. In: Nagel, R., Loskill, R. (Eds.), *Bioaccumulation in aquatic systems*. VCH Weinheim.

Newsome, L.D., Johnson, D.E., Lipnick, R.L., Broderius, S.J., and Russom, C.L. (1991). A (Q)SAR study of the toxicity of amines to the fathead minnow. *Sci Total Environ.* 109/110, 537-551.

Nirmalakhandan, N.N., and Speece, (1988). (Q)SAR model for predicting Henry's Law Constant. *Environ. Sci. Technol.* 22, 1349-1357.

OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (1992). Report of OECD Workshop on the application of (Q)SARs in aquatic effects assessment. OECD Environment Monograph No. 58, Paris, France.

OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (1993) Report of OECD Workshop on the Application of SARs to the Estimation of Properties Important in Exposure Assessment. OECD Environment Monograph No. 67, Paris, France.

OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (1994). Bioconcentration : Flow-through fish test. OECD Guidelines for Testing of Chemicals. Draft Guideline 305, Paris, France.

Opperhuizen, A., Van der Velde, E.W., Gobas, F.A.P.C., Liem, D.A.K., and Van der Steen, J.M. (1985). Relationship between bioconcentration in fish and steric factors of hydrophobic chemicals. *Chemosphere* 14, 1871-1896.

Opperhuizen, A., Wagenaar, W.J., Van der Wielen, F.W.M., Van der Berg, M., Olie, K., and Gobas, F.A.P.C. (1986). Uptake and elimination of PCDD/PCDF congeners by fish after aqueous exposure to a fly-ash extract from a municipal incinerator. *Chemosphere* 15, 2049-2053.

Overview of structure-activity relationships for environmental endpoints, Part 1: General outline and Procedure (1995). Hermens, J.L.M. (Ed.), Report prepared within the framework of the project "(Q)SAR for Prediction of Fate and Effects of Chemicals in the Environment", an international project of the Environmental Technologies RTD Programme (DGXII/D-1) of the European Commission under contract number EV5V-CT92-0211.

Painter, H.A. (1992) Detailed review paper on biodegradability testing. OECD test guideline programme. OECD, Paris, France.

Pederson, F., Tyle, H., Niemelä, J.R., Guttman, B., Lander, L., and Wedebrand, A. (1994). Environmental Hazard Classification - data collection and interpretation guide for substances to be evaluated for classification as dangerous for the environment. Appendix 9: Validation of the BIODEG Probability Program. *TemaNord Report* 589, 153-156.

Rekker, R.F., and Mannhold, R., (1992). Calculation of drug lipophilicity. The hydrophobic fragmental constant approach. VCH, Weinheim.

Roberts, D.W. (1986). An analysis of published data on fish toxicity of nitrobenzene and aniline derivatives. In: (Q)SAR in Environmental Toxicology II. Kaiser, K.L.E. (Ed.), Reidel, Dordrecht, 1987, 295-308.

Rorije, E., Langenberg, J.H., and Peijnenburg, W.J.G.M. (1995a). (Q)SARs for biodegradation. In: Overview of structure-activity relationships for environmental endpoints, Part 1: General outline and procedure. Hermens, J.L.M. (Ed.), Report prepared within the framework of the project "(Q)SAR for Prediction of Fate and Effects of Chemicals in the Environment", an international project of the Environmental Technologies RTD Programme (DGXII/D-1) of the European Commission under contract number EV5V-CT92-0211.

Rorije, E., and Peijnenburg, W.J.G.M. (1995b). (Q)SARs for chemical degradation in aqueous phase. In: Overview of structure-activity relationships for environmental endpoints, Part 1: General outline and procedure. Hermens, J.L.M. (Ed.), Report prepared within the framework of the project "(Q)SAR for Prediction of Fate and Effects of Chemicals in the Environment", an international project of the Environmental Technologies RTD Programme (DGXII/D-1) of the European Commission under contract number EV5V-CT92-0211.

Russom, C.L., Anderson, E.B., Greenwood, B.E., and Pilli, A. (1991). Aster : An integration of the AQUIRE database and the (Q)SAR system for use in ecological risk assessment. *Sci. Total Environ.* 109/110, 667-670.

Saarikoski, J., and Viluksela, M. (1982) Relation between Physicochemical Properties of Phenols and their Toxicity and Accumulation in Fish. *Ecotoxicol. Environ. Safety* 6, 501-512.

Sabljić, A., and Güsten, H. (1995). (Q)SARs for soil sorption. In: Overview of structure-activity relationships for environmental endpoints. Rorije, E., Langenberg, J.H., and Peijnenburg, W.J.G.M. (1995a). (Q)SARs for biodegradation. In: Overview of structure-activity relationships for environmental endpoints. Hermens, J.L.M. (Ed.), Report prepared within the framework of the project "(Q)SAR for Prediction of Fate and Effects of Chemicals in the Environment", an international project of the Environmental Technologies RTD Programme (DGXII/D-1) of the European Commission under contract number EV5V-CT92-0211.

Schellenberg, K., Leuenberger, C., and Schwarzenbach, R.P. (1984). Sorption of Chlorinated Phenols by Natural Sediments and Aquifer Materials. *Environ. Sci. Technol.* 18, 652-657.

Schultz, T.W., Holcombe, G.W., and Phipps, G.L. (1986). Relationships of Quantitative Structure-Activity to Comparative Toxicity of Selected Phenols in the *Pimephales promelas* and *Tetrahymena pyriformis* Test System. *Ecotoxicol. Environ. Safety* 12, 146-153.

Spacie, A., and Hamelink, J.L. (1982). Alternative models for describing the bioconcentration of organics in fish. *Environ. Toxicol. Chem.* 1, 309-320.

Van Gestel, C.A.M., and Ma, W.A. (1988). Toxicity and bioaccumulation of chlorophenols in earthworms, in relation to bioavailability in soil. *Ecotox. Environ. Safety*, 15, 289-297.

Van Leeuwen, C.J., Van der Zandt, P.T.J., Aldenberg, T., Verhaar, H.J.M., and Hermens, J.L.M. (1992). Application of (Q)SARs, extrapolation and equilibrium partitioning in aquatic assessment: I. narcotic industrial pollutants. *Environ. Toxicol. Chem.* 11, 267-282.

- Veith, G.D., Defoe, D.L., and Bergstedt, B.V. (1979). Measuring and estimating the bioconcentration factor of chemicals in fish. *J. Fish. Board Can.* 36, 1040-1048.
- Veith, G.D., Macek, K.J., Petrocelli, S.R., and Carrol, J. (1980). An evaluation of using partition coefficients and water solubility to estimate bioconcentration factors for organic chemicals in fish. In: J.G. Eaton, P.R. Parrish, A.C. Hendricks (Eds.), *Aquat. Toxicol.* Vol 7070, ASTM, Philadelphia, 116-123.
- Veith, G.D., Call, D.J. and Brooke, L.T. (1983) Structure-toxicity relationships for the fathead minnow, *Pimephales promelas*: Narcotic industrial chemicals. *Can. J. Fish. Aquat. Sci.* 40, 743-748.
- Veith, G.D., and Broderius, S.J. (1986). Structure-Toxicity Relationships for Industrial Chemicals Causing Type (II) Narcosis Syndrome. In: (Q)SAR in Environmental Toxicology II. Kaiser, K.L.E. (Ed.), Reidel, Dordrecht. 1987, pp. 385-391.
- Verhaar, H.J.M., Van Leeuwen, C.J., and Hermens, J.L.M. (1992). Classifying Environmental Pollutants. 1: Structure-Activity Relationships for Prediction of Aquatic Toxicity. *Chemosphere* 25, 471-491.
- Verhaar, H.J.M., Mulder, W., and Hermens, J.L.M., (1995). (Q)SARS for ecotoxicity. In: Overview of structure-activity relationships for environmental endpoints, Part 1: General outline and procedure. Hermens, J.L.M. (Ed.), Report prepared within the framework of the project “(Q)SAR for Prediction of Fate and Effects of Chemicals in the Environment”, an international project of the Environmental Technologies RTD Programme (DGXII/D-1) of the European Commission under contract number EV5V-CT92-0211.
- Vighi, M., and Calamari, D. (1987). A triparametric equation to describe (Q)SARs for heterogenous chemical substances. *Chemosphere* 16, 1043-51.
- Vogel, T.M., and Reinhard, M. (1986). Reaction products and rates of disappearance of simple bromoalkanes, 1,2-dibromopropane, and 1,2-dibromoethane in water. *Environ. Sci. Technol.* 20, 992-997.
- Zoetemeijer, H. (1993). Modification of the bioconcentration factor and n-octanol-water partition coefficient relationship in the fugacity models of MacKay. University of Amsterdam, Department of Environmental and Toxicological Chemistry, Reportno. 1/93. (in dutch).

