

NOTER I TOKSIKOLOGI MEDICIN



Revideret Juli 2003
Sven Edelfors

Kapitel 1. Almen toksikologi

“Hvad er ikke giftigt?
Alt er giftigt og intet er ugiftigt
Kun dosis bestemmer om en ting er giftig eller ugiftig.”
Paracelsus 1493-1541

Ved begrebet gift (toksikon) forstås et stof, der i en given dosis kan udløse en skadelig effekt på en biologisk mekanisme eller et biologisk system, således at funktionen hæmmes, ødelægges eller i sjældnere tilfælde accelereres. Ved et xenobiotikum forstås et fremmedstof, der ikke har nogen fysiologisk funktion i en organisme, i denne sammenhæng den menneskelige organisme. De fleste lægemidler er derfor at betragte som fremmestoffer eller xenobiotika.

Toksicitet er en i stoffet iboende egenskab. Et stofs toksicitet kan findes på forskellige måder. Det kan være ved epidemiologiske undersøgelser, dyreforsøg eller ved *in vitro* metoder. Epidemiologiske undersøgelser kan enten være pro- eller retrospektive. Imidlertid må det i almindelighed anses for uetisk at anvende mennesker som "forsøgsdyr", ligesom man ikke kan udelukke påvirkninger af anden art. Dette gør ofte sådanne undersøgelser vanskelige at tolke. Derfor vil dyreforsøg ofte komme på tale, idet *in vitro* undersøgelser er vanskelige at tolke og ikke kan afsløre kvantitative sammenhænge. Man kan f.eks. ved dyreforsøg bestemme, om der er en toksisk reaktion, og i hvilket dosisområde, dette sker. For de fleste toksiske stoffer er der, ligesom for lægemidler, en klar sammenhæng mellem dosis og effekt. Fordelene ved at anvende dyreforsøg er, at man som regel arbejder med et genetisk ensartet materiale, idet dyrene er indavlede, og at man kan kontrollere alle forsøgsbetingelserne (opstaldning, foder osv.). Ulempen er, at der kan være forskel på mennesker og dyr, såvel kinetisk som dynamisk. Dette prøver man at imødegå ved at anvende to forskellige dyrearter, f.eks. rotter og hunde, til samme undersøgelse.

Farlighed (eng.: hazard) siger noget om et stofs evne til at fremkalde en uønsket effekt på menneske eller miljø under de givne eksponeringsforhold. Farlighedsbegrebet dækker således også et stofs evne til at brænde eller eksplodere. Et meget toksisk stof kan udvise ringe farlighed ved anvendelse i f.eks. et lukket system, mens et mindre toksisk stof kan være farligt, hvis det anvendes på en måde, så mange udsættes for det og måske i lang tid.

Risiko (eng.: risk) er et statistisk begreb, der angiver sandsynligheden for, at en nærmere defineret skadevirkning opstår.




Risikovurdering (eng.: risk assessment) er en proces, der inddrager nogle eller alle de efterfølgende elementer:

1. Fareidentifikation (toksicitet og håndtering),
2. effektvurdering (dosis-effekt vurdering),

3. eksponeringsvurdering (vurdering af den dosis, mennesker og miljø udsættes for),
4. risikobeskrivelse (vurderingen af de faktiske eller forventede uønskede effekter på mennesker eller miljø ved eksponering med stoffet).

LD₅₀. Af praktiske hensyn har myndighederne gerne villet rubricere de enkelte stoffer i kategorier som *meget giftige*, *giftige* og *sundhedsskadelige* efter deres akutte toksicitet. Hertil har myndighederne forlangt den såkaldte LD₅₀ værdi. Ved LD₅₀ forstås den dosis, der dræber 50% af den doserede population. Hvis doseringen sker ved inhalation erstattes LD₅₀ med LC₅₀, hvor "C" står for concentrationen i indåndingsluften.

Tabel 1.1 Klassifikation af gifte, LD₅₀.

Symboler og klassifikation	LD ₅₀ , oralt mg/kg	LD ₅₀ , dermalt mg/kg	LC ₅₀ , inhal. mg/l/4timer
 Meget giftig (T _x)	≤ 25	≤ 50	≤ 0.5
 Giftig (T)	25 < LD ₅₀ ≤ 200	50 < LD ₅₀ ≤ 400	0.5 < LC ₅₀ ≤ 2
 Sundhedsskadelig (X _n)	200 < LD ₅₀ ≤ 2000	400 < LD ₅₀ ≤ 2000	2 < LC ₅₀ ≤ 20

Denne værdi der kan variere fra dyreart til dyreart kræver et stort antal dyr til undersøgelsen. Det har desuden vist sig at LD₅₀ værdien kan variere stærkt fra laboratorium til laboratorium! Med et mere etisk syn på anvendelsen af dyr, er man gået væk fra denne metode til vurdering af akut toksicitet og kan i stedet for anvende feks. "Fixed dose" princippet hvor forbruget af dyr kan reduceres til 6-12 dyr. Fixed dose bygger på et system med fire forudvalgte doser: 5 , 50 , 300 og 2000 mg/kg indgivet med ventrikelsonde. Dosis vælges ud fra kendskab til det pågældende stofs eller analoge stoffers toksikologi. Er stoffets toksikologi ukendt vælges 300 mg/kg. Proceduren deles i to, "Sighting study" og "main study". I sighting study doseres et dyr med den valgte dosis og observeres 7-14 dage. Dør dyret inden for 24 timer doseres et nyt dyr med dosis en nummer lavere. Viser dyret synlige toksikologiske tegn fortsættes med main study hvor yderligere 3-4 dyr doseres. Synes dyret upåvirket doseres dosis et nummer højere og dyret observeres som før nævnt. Under visse omstændigheder udstrækkes testen til at omfatte dosering med 5000 mg/kg (limit test). Er der ingen reaktion betragtes stoffet som ugiftigt. Der er lidt uenighed om valg af dyr blandt EU og OECD. EU anbefaler anvendelsen af 5 rotter af hvert køn hvorimod OECD mener at 4 hunrotter er tilstrækkeligt. Princippet er skitseret i tabel 2.1. Afskaffelsen af LD₅₀ systemet har ført til indførelsen af et nyt system GHS (Global Harmonised System) med fem kategorier 1 - 5. Metoden siger intet om stoffets andre toksiske egenskaber, som feks. langtidsvirkninger ved lave doser. Metoden bruges til klassifikation af stoffer og produkter. I en

egentlig vurdering af et stofs toksicitet indgår overvejelser over stoffets virkning både ved enkelt dosering (akut) og ved gentagen dosering over længere tidsrum (kronisk), om det har reproduktionstoksisk effekt, er mutagent, cancerogent eller om det er hud- og øjenirriterende. Endelig må man også gøre sig overvejelser over stoffets indflydelse på miljøet, - et forhold, der ikke skal behandles i disse noter.

Tabel 1.2 Klassifikation af kemikalier, Fixed dose.

Dosis	Resultat	Fortolkning
5 mg/kg b.w.	< 100% overlevelse 100% overlevelse men tydelig toksicitet 100% overlevelse ingen toksicitet	Meget giftigt (Cat. 1) Giftigt Se 50 mg/kg
50 mg/kg b.w.	< 100% overlevelse 100% overlevelse men tydelig toksicitet 100% overlevelse ingen toksicitet	Giftigt/meget giftigt (Cat. 2) se 5 mg/kg b.w. Sundhedsskadeligt Se 300 mg/kg b.w.
300 mg/kg b.w.	< 100% overlevelse 100% overlevelse men tydelig toksicitet 100% overlevelse ingen toksicitet	Giftigt/sundhedsskadeligt (Cat. 3) Se 50 mg/kg b.w. Synes ikke akut toksisk Se 2000 mg/kg b.w.
2000 mg/kg b.w.	< 100% overlevelse 100% overlevelse med eller uden tydelig toksicitet	Se 300 mg/kg b.w. (Cat. 4) Stoffet er ikke akut toksisk
5000 mg/kg b.w.	< 100% overlevelse	Stoffet er svagt toksisk (Cat. 5)
> 5000 mg/kg b.w.	100% overlevelse ingen toksicitet	Stoffet er uklassificeret

Hertil kommer, at man må sammenholde stoffets anvendelse med dets toksicitet. Et meget giftigt stof, der kun bliver anvendt i lukkede systemer, vil være relativt "ufarligt", mens et stof med mindre giftighed, men hvor man udsættes ofte og for store doser eller hvor en stor population udsættes, kan blive klassificeret som "farligt". I almindelighed vil ingen betegne natriumchlorid som en gift, men indtaget i større mængder vil det fremkalde toksiske virkninger. LD₅₀ er faktisk lavere for natriumchlorid end LD₅₀ for alkohol.

For at fastsætte regler for stoffets anvendelse, gennemføres den ovenfor nævnte risikovurdering. Ved cancerogene stoffer kan man f.eks. vurdere, hvilken dosis man kan tillade, at befolkningen bliver udsat for, hvis man kun vil acceptere, at stoffet fremkalder et cancertilfælde blandt 1.000.000 eksponerede.

Lægemidler giver også effekter på biologiske mekanismer, som ved normale terapeutiske doser må anses for gavnlige for individet, men som ved højere doser kan fremkalde toksiske reaktioner, enten som en "forlængelse" af den farmakologiske virkning eller på grund af en sidevirkning. Hertil kommer, at lægemidler i normale

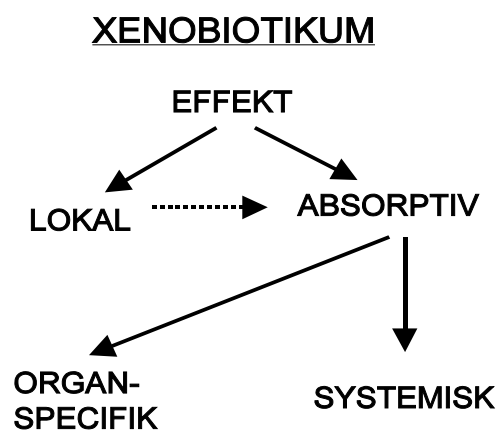
terapeutiske doser kan give bivirkninger.

Eksponeringsbegrebet.

Eksponeringen deles normalt op i fire kategorier: akut, subakut, subkronisk og kronisk eksponering. Akut eksponering vil normalt ske inden for kort tid oftest timer eller minutter og med en eller kun få eksponeringer. Subakut eksponering defineres som eksponering af mindre end en måneds varighed, subkronisk op til tre måneder og kronisk mere end tre måneders eksponering. Inddelingen i de fire kategorier er administrativ og regulatorisk, men ikke toksikologisk begrundet. Ved et stofs godkendelse vil myndighederne alt efter stoffets anvendelse, forlange toksikologiske undersøgelser inden for de fire kategorier.

Akut toksicitet. Den toksiske reaktion under eller efter en akut eksponering ses normalt kun, mens stoffet er til stede i organismen, og klinger af i takt med at stoffet elimineres. Der er altså tale om en såkaldt reversibel toksisk reaktion. En massiv akut eksponering kan dog også give anledning til kroniske skader. Ved massiv eksponering for kulilte, vil den akutte effekt være bevidstløshed, men senere indtræder vedvarende skader i hjernen på grund af den indtrådte iltmangel. Der er her tale om en irreversibel toksisk reaktion.

Subkronisk og kronisk toksicitet. Ved subkronisk og kronisk eksponering sker der en akkumulation af stoffet, fordi eliminationshastigheden er lavere end optagelsehastigheden, så der udover en eventuel akut virkning kan fremkaldes andre og varige skader. Kroniske skader kan skyldes enten akkumulation af stoffet eller ændringer i vævets strukturer eller funktioner fremkaldt under eksponeringen med stoffet. Alkohol er et udmærket eksempel på et stof, der besidder både akut og kronisk toksicitet. Ruseffekten er den akutte effekt, der forsvinder med eliminationen. Ved længere tids alkoholmisbrug (få uger) ses fedtlever, der over tid kan medføre hepatitis og cirrhose. Fedtleveren må betragtes som en subkronisk effekt, idet



Figur 1.1. Xenobiotikas effektområder

tilstanden er reversibel hvis misbruget ophører. Cirrhosen er derimod en kronisk effekt, fordi ophør af misbruget kun standser den cirrhotiske proces. Man kan

diskutere om udtrykket subkronisk toksicitet er hensigtsmæssigt; det burde måske erstattes af udtrykket langtidseffekt (eng.: long-term) og så forbeholde udtrykket kronisk på effekter, der varer livet ud.

Eksponeringsveje. De vigtigste eksponeringsveje for fremmedstoffer er lungerne, mave-tarmkanalen og huden. Hurtigheden hvormed, en akut effekt indtræder, sker oftest i den angivne rækkefølge. I erhvervsmæssig sammenhæng er pulmonal og dermal eksponering vigtigst, mens peroral eksponering stort set kun ses ved ulykker, selvmord, fejlmedicinering og dårlig hygiejne. Optagelsen af fremmedstoffer i organismen via de forskellige eksponeringsveje, vil blive behandlet mere indgående i et senere afsnit.

Lokal effekt. Hvis et stof skal kunne fremkalde en lokal effekt, må det kunne overskride den beskyttende barriere, der udgøres af hud eller slimhinde ved diffusion eller ved at ødelægge barrieren. Intakt hud er modstandsdygtig overfor stoffer, der ødelægger en slimhinde. Dyppes en finger i ammoniakvand, sker der ingenting, men drikkes ammoniakvandet, vil slimhinderne i svelget beskadiges voldsomt. Indåndes nitrøse gasser, kan der udvikles lungeødem. Det må betegnes som en lokal effekt, men ødemet kan være dødeligt.

Systemisk effekt, organspecificitet. I langt de fleste tilfælde skal stofferne optages, før deres virkning ses. Denne virkning kan være systemisk, dvs. hele organismen påvirkes, det er feks. tilfældet ved en cyanidforgiftning, hvor alle cellers evne til at udnytte ilt stoppes. Virkningen kan også være organspecifik, feks. efter indtagelse af metanol, hvor synsnerven rammes med deraf følgende blindhed. Organspecificiteten behøver ikke nødvendigvis at være forårsaget af stoffets opkoncentrering i organet, selv kortvarig iltmangel giver hjerneskader, fordi centralnervesystemet er ekstremt følsomt for mangel på ilt. Man skal også være opmærksom på, at virkningssted og deponeringssted ofte er forskellige. Bly deponeres i knoglevæv, men det er nyrer, nervesystem og bloddannende organer, der påvirkes.

Selektiv toksicitet. Ved selektiv toksicitet forstås almindeligvis, at et stof er mere toksisk for en type organisme end for en anden. Forskelle i stoffers toksicitet over for forskellige arter kan udnyttes praktisk, idet man feks. for kemikalier til bekæmpelse af insekter vil foretrække stoffer, der er meget toksiske over for de insekter, man vil bekæmpe, men kun lidt toksiske over for mennesker og pattedyr. Overført til cellulært plan, betyder det feks. at det ideelle cancerkemoterapeutikum er selektivt toksisk over for cancerceller, men uskadeligt over for normale celler. Emnet ligger uden for disse noters rammer, men ved vurderingen af undersøgelser, der skal bruges til godkendelsen af et stof, skal man være opmærksom på, at selv blandt pattedyr findes eksempler på selektiv toksicitet.

Dosis-respons relationen. Ved dosis-respons fastlægges sammenhængen mellem dosis/eksponeringsniveau og den procentdel af en given population, der opnår det ønskede/uønskede respons. En lille del af populationen vil reagere allerede ved små doser, og ved stigende doser vil flere og flere individer reagere, indtil der nås et doseringsniveau, hvor alle individer reagerer. Afsættes det antal individer i procent, der totalt reagerer på en given dosis, som funktion af log dosis,

får man en S-formet kurve (fig. 2). Kurven er ret på det midterste stykke af sit forløb, men inden for toksikologien er man specielt interesseret i yderområderne, hvor enten meget få eller alle individer reagerer. Derfor kan man ændre kurven til det såkaldte "probitsystem", hvor den er ret i hele forløbet. Probitberegningen tager sit udgangspunkt i den standardiserede normalfordeling og de tilhørende probitværdier kan slås op i statistiske tabelværker. Probitsystemet er også bedre, hvis man skal sammenligne to stoffers toksicitet. I fig.3 er angivet procent individer, der reagerer på

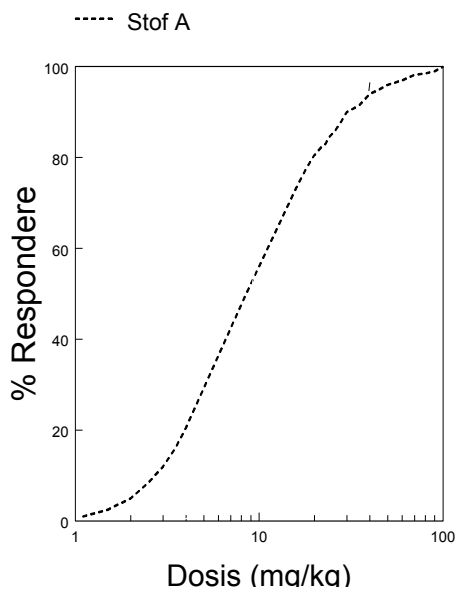


Fig.1.2 Dosis-respons relationen i en population for stoffet A.

en stigende dosis af stofferne A og B. Af figuren ses, at A og B har samme LD_{50} værdi, men at der skal mindre doser af B til at fremkalde en større effekt. I probitsystemet fås to rette linier, hvor hældningen angiver hvor stor effekt, der opnås ved en given ændring af dosis selv i det lave dosisområde. Af fig 4. fremgår det klart, at indtagelse af B er forbundet med større risiko end A, da en given ændring i respons kræver væsentlig mindre dosis. Af figuren ses, at LD_{50} er identisk for de to stoffer, nemlig 10 mg/kg, men ved 5 mg/kg reagerer mindre end 5% på B, mens ikke mindre end 30% reagerer på A. Indgiver man mindre og mindre doser, vil respons til sidst forsvinde. Den største dosis, man kan give uden at fremkalde et respons kaldes no observed effect level (NOEL),

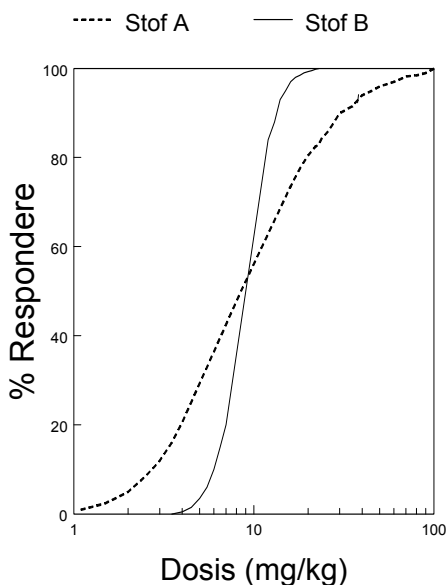


Fig.1.3. Dosis-respons relationen i en population for stofferne A og B.

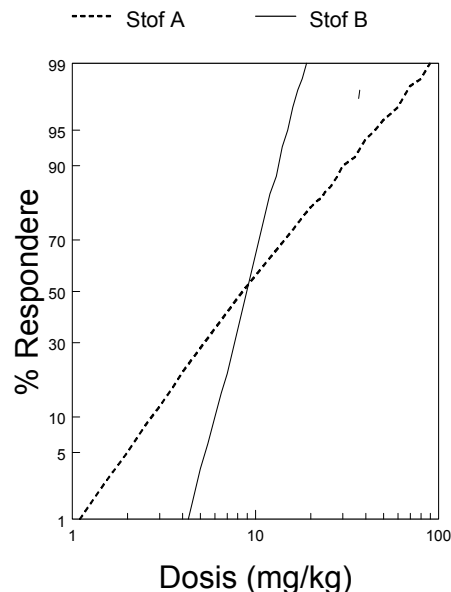


Fig.1.4. Dosis-respons relationen i en population for stofferne A og B angivet i probitsystemet

tilsvarende kaldes den mindste dosis, der lige netop fremkalder et respons undertiden "lowest observed effect level" (LOEL). I dag erstattes begreberne mere og mere af "no observed adverse effect level" (NOAEL) og "lowest observed adverse effect level" (LOAEL). Inden for levnedsmiddelområdet anvender man begrebet "acceptabel daglig indtagelse" (ADI), der er defineret som den mængde af et stof, man risikofrit kan indtage dagligt gennem et helt liv. ADI værdierne er hele tiden genstand for vurderinger og ændres da også fra tid til anden typisk nedad. ADI fremkommer ved at dividere NOAEL med en sikkerhedsfaktor, typisk 10-100.

Er der tale om et muligt kræftfremkaldende stof, søger man at fastlægge en tærskelværdi. Det er ret kompliceret, da der ikke er tale om en direkte målelig værdi, men om resultatet af statistiske overvejelser, hvor man fastlægger hvor stor risiko, man vil acceptere, feks. at højst en ud af en population på en million får kræft ved udsættelse for en given dosis af stoffet gennem et vist tidsrum - oftest et helt liv.

Toksikologiske modeller.

Til vurderingen af et stofs toksicitet råder man i dag over et helt batteri af testmetoder rækkende fra simple *in vitro* systemer til livstidsforsøg på intakte dyr. Dette testbatteri anvendes også i vurderingen af nye lægemidler, men i vurderingen af disse indgår selvfølgelig også humane forsøg, men først på det tidspunkt, hvor de dyreeksperimentelle undersøgelser har dokumenteret at der ikke opstår uønskede effekter, der er til fare for den pågældende patientgruppes helbred. I disse noter vil kun den dyreeksperimentelle del af en sådan lægemiddelvurdering (præklinisk vurdering) blive behandlet. Hvilke tests der tages i brug, afhænger af det pågældende stofs anvendelse, men tendensen går mod at kræve kroniske toksicitetsundersøgelser på alle nye stoffer eller på stoffer der anvendes i anden sammenhæng end tidligere uanset om stofferne bruges i levnedsmidler, kosmetik, bekæmpelsesmidler eller kemikalier som anvendes i private hjem.

Genotoksiske testsystemer. Første trin i vurderingen af et stof vil i dag bestå i Tabel 1.3 Genotoksiske testsystemer.

Genmutations tests: Prokaryoter	<i>Salmonella typhimurium</i> (Ames' test), reverse mutations test <i>Escherichia coli</i> , reverse mutations test
Eukaryoter	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , genmutations test <i>Drosophila melanogaster</i> , recessiv letaltest
Kromosombeskadigelse: <i>In vitro</i> tests	Cytogentest, kromosomaberration (pattedyr) Chromatidexchangetest (pattedyr)
<i>In vivo</i> tests	Cytogentest på knoglemarv, kromosomundersøgelser (pattedyr) Micronucleustest, kernefragmenter (pattedyr)
DNA tests:	DNA-addukt dannelse DNA-reparationstest DNA strengbrud (Comets)

udførelsen af genotoksiske undersøgelser, som vil afsløre påvirkninger af cellens

arvemasse. Betegnelsen *in vitro* test systemer bruges ofte, men rent faktisk gennemføres flere *in vivo*. Den mest kendte test er nok Ame's test, men i tabel 2 nævnes hyppigt anvendte systemer.

Hvis et stof reagerer positivt i flere af disse tests, vil stoffet sandsynligvis "ende" på hylden i laboratoriet, med mindre det har så mange positive effekter, at man tillader dets anvendelse i begrænset omfang. Det kunne f.eks. gælde lægemidler til behandling af cancer.

Akut toksicitetstest. Hvis den genotoksiske testrække falder heldigt ud, fortsættes med akut toksicitet, hvor bl.a. LD₅₀/LC₅₀ fastlægges. I tabel 3 er angivet et eksempel på en akut toksicitetsundersøgelse.

Tabel 1.4. Akut toksicitetstest (Main study).

Administrationsvej	Ventrikelsonde
Dyremodel	Rotte, mus, (marsvin, kanin)
Antal dyr	Fem fra hvert køn
Dosisniveau	Kontrol og dosis udvalgt fra "Sighting study"
Undersøgelser	Ændret adfærd som tegn på forgiftning (fødeindtagelse, vægtændring) Makroskopisk undersøgelse efter drab Patologisk undersøgelse

Den udvalgte dosis skal medføre tydelige toksiske symptomer der ikke er livstruende. Er dette mod forventning ikke tilfældet går man til næste dosisniveau. Undersøgelsen vil normalt teste for toksiske virkninger indenfor en 14 dages periode efter en enkelt dosis eller en række doser givet i løbet af 24 timer. Observationsperioden kan gøres længere efter behov. Akuttesten bruges bl.a. til at afsløre en specifik organ toksicitet og reversibilitet ved den akutte eksponering.

Subakut og subkronisk test. De to tests udføres principielt efter samme protokol bortset fra forsøgsperioden, der er henholdsvis 28 og 90 dage. Det tillades derfor også under visse omstændigheder at nøjes med et 28 dages forsøg. I tabel 4 er angivet et eksempel på et 28/90 dages forsøg. Dyrene sættes i forsøg inden de er udvoksede fordi i denne periode er følsomheden for ydre påvirkninger størst. Skal resultatet overføres til humane forhold har 90 dages forsøget stadig den begrænsning, at doseringen sker inden for et begrænset tidsrum i forhold til livslængden. Ikke desto mindre er testen værdifuld, fordi den giver oplysninger om f.eks. latenstid for effekten og dannelsen af reaktive metabolitter.

Kronisk test. Hvis et stof forventes anvendt enten livslangt eller over lange perioder f.eks. lægemidler, tilsætningsstoffer til levnedsmidler og kosmetik eller pesticider kræves en kronisk test, der normalt varer op til 2 år. For lægemidlernes vedkommende kan testperioden afkortes til 9 måneder afhængig af lægemidlets anvendelse. Den kroniske test bruges til at afdække en mulig kræftfremkaldende, reproduktions- eller neurotoksikologisk effekt. Da disse undersøgelser er meget kostbare og kræver et stort antal dyr forsøger man om muligt at kombinere dem. I

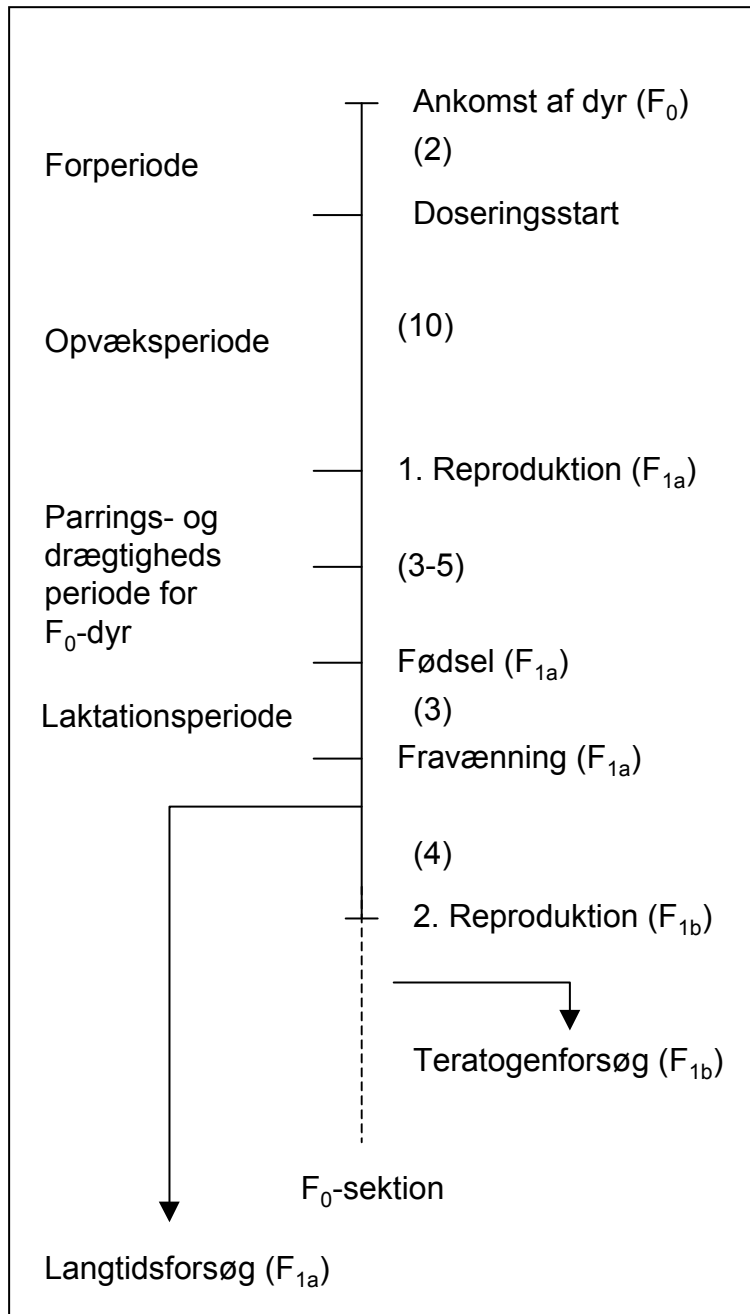
Tabel 1.5. Subakut/subkronisk test.

Administrationsvej	Peroral, dermal, pulmonal
Dyremodel	Rotte, mus
Antal dyr	5 til 10 af hvert køn i hver gruppe
Dosisniveau	Kontrol og mindst tre dosisniveauer i feks. et interval på 1x3x3 således at højeste dosis har en klar ikke-letal effekt og laveste er uden synlig effekt.
Undersøgelser	Vægt, føde- og vandindtagelse. Klinisk-kemiske (hæmatologiske) og biokemiske (intermediære stofskifte, leverenzymmer) samt urinanalyser. Daglig observation, autopsi ved død Organvægte Histopatologi af organer ved højeste dosis
Resultat	Viden om effekt ved gentagen dosering, målorganer, virkningsmekanisme hvis muligt samt NOAEL.

figur 5 vises et kombineret reproduktions/cancerogenforsøg som blev gennemført på Institut for Toksikologi, Veterinær- og Fødevaredirektoratet, for at undersøge nitrits toksikologiske effekter. Forsøget er opbygget således, at forældregenerationen (F_0) efter en tilpasningsperiode doseres med nitritholdigt foder således at den egentlige forsøgsgeneration (F_{1a}) også udsættes for nitrit i fostertilstanden. Ved fødslen kan man så konstatere om dyrenes fertilitet er nedsat ved at tælle antal unger i den behandlede og kontrolgruppen. Det er vanskeligt at bruge dette forsøg til teratogenforsøg, da hunnerne umiddelbart æder misdannede fostre. Man er derfor nødsaget til at overvåge dyrene omkring fødselstidspunktet, hvad der er meget ressourcekrævende. I stedet for lader man hunnerne få endnu et kuld (F_{1b}). På sidste dag i drægtighedsperioden dræbes hunnerne og ungerne undersøges. Samtidig kan man undersøge hunnernes uterus for gule legemer og resorberede fostre. Dette forsøg giver således oplysninger om:

- 1) fertiliteten bestemt ved det totale antal implanterede æg.
- 2) embryotoksiciteten bestemt ved antal resorberede fostre samt
- 3) teratogeneffekten bestemt ved antal misdannede fostre.

Ønsker man at gennemføre forsøg med mere end to generationer kan man tage hunner fra (F_{1a}) Det egentlige langtidscancerogenforsøg er (F_{1a}). Dyrene behandles gennem hele deres levetid eller mindst 2 år. Dette forsøg blev afbrudt efter 128 uger. Dyrene observeres to gange dagligt og al ændret adfærd noteres. De første seks måneder vejes dyrene ugentligt og deres foderindtag beregnes, derefter gennemføres denne procedure hver anden uge. Dyr der dør under forsøget undersøges og der udtages organer til patologisk undersøgelse. Det samme sker ved afslutningen af forsøget. Der undersøges for tumorer, type og antal. Et forsøg af denne type er selvsagt uhyre kostbart. I dette forsøg medgik ca. 1000 rotter. Hvis der er tale om registrering af et lægemiddel, udvides undersøgelserne til også at omfatte mere organorienterede undersøgelser cardio-vaskulære, hepatologiske o.l. samt kliniske undersøgelser. Udgifterne i forbindelse med godkendelsen af et lægemiddel kan derfor sagtens beløbe sig til flere mia dollars!



Figur 1.6. 2-forsøg. (Tal i ver varighed i

generations parantes angi- uger)

Kapitel 2. Toksikokinetik.

(Supplerende læsning: Kap. 2 i Katzung og/eller kap. 4 i Rang, Dale & Ritter samt noter i farmakokinetik v/Sven Edelfors.)

I almindelighed er der for toksiske stoffer en simpel sammenhæng mellem dosis og virkning på linie med, hvad man kender fra farmakologien. Ser vi på dosis/virkningskurven vil der være en nedre dosisgrænse, hvor vi ikke umiddelbart kan konstatere en effekt. Dette er uden betydning i farmakologien, men set i toksikologisk sammenhæng, er spørgsmålet om der er en nedre dosisgrænse (tærskelværdi), hvor organismens reparationsmekanismer udbedrer de opståede skader eller om de akkumuleres og ved gentagen dosering vil manifestere sig, yderst vigtig. Dette forhold har speciel interesse ved kræftfremkaldende stoffer. Der er delte meninger om, hvorvidt en sådan tærskelværdi findes. I denne forbindelse må også tiden mellem de enkelte påvirkninger tages i betragtning.

Den toksisk effekt kan være en lokal virkning på applikationsstedet eller en virkning, der først ses efter absorption (fig 1.1). Den absorptive effekt kan så være systemisk eller organspecifik. Den lokale effekt kan såfremt barrierefunktionen på applikationsstedet nedbrydes gå over til at blive en absorptiv effekt.

Mens oral administration er den almindeligste for lægemidler, må absorption fra hud og luftveje også tages i betragtning i toksikologien. Parenteral administration er for toksiske stoffer uden betydning.

Toksikokinetik

I princippet er der ingen forskel mellem farmakokinetik og toksikokinetik. Skal der nævnes forskelle, må det være ved akutte forgiftninger, hvor den absorberede mængde er så stor, at der optræder mætningskinetik, således at eliminationen enten er en blanding af 0.- og 1.-ordenskinetik eller er ren 0.-ordenskinetik og ved gentagen eksponering, hvor der kan optræde akkumulation af stoffet.

Absorption

Huden udgør en barriere for absorptionen af stoffer fra omgivelserne. Trods barrierefunktionen kan nogle stoffer, feks. kviksølv og organiske opløsningsmidler optages gennem huden. Optagelsen sker primært ved passiv diffusion gennem over- og underhuden, og kun i meget begrænset omfang gennem hårsække, sved- og talgkirtler. Kan et stof passere gennem overhuden, er der ikke yderligere hindringer for dets diffusion til kapillærerne i underhuden.

Påføres huden et stof kan opstå en lokal effekt som feks. ætsning med syre eller base eller en systemisk effekt efter optagelse i blodbanen.

Om et stof absorberes fra huden afhænger af en række faktorer. Stoffet skal først og fremmest være uioniseret og må hverken være for vand- eller lipidopløseligt.

Fugtighed og omgivende temperatur har også indflydelse absorptionen. Ved kontakt med vand kan overhuden øge sit vandindhold til det femdobbelte og dermed øge permeabiliteten væsentligt. Ved arbejde med handsker kan huden blive opblødt, og

såfremt man ikke har valgt det rigtige handskemateriale, kan det stof, man arbejder med, efter nogen tid diffundere gennem handsken og blive absorberet på grund af den opblødte hud. Hvis den omgivende temperatur bliver tilstrækkelig høj, vil kapillærerne i huden åbne sig med øget blodgennemstrømning til følge. På grund af den dermed øgede optagelse af stoffet fra underhuden, vil optagelse over overhuden øges.

Såfremt overhuden beskadiges eller fjernes ved kemisk eller mekanisk påvirkning, er der ingen barrierevirkning længere og det vil fremme hudoptagelsen (Tabel 2.1). Mens borsyre feks. ikke fremkalder forgiftninger ved anvendelse på normal hud, har man set alvorlige forgiftninger efter anvendelsen på brandsår.

Tabel 2.1. Absorption af nogle pesticider fra normal, opblødt og beskadiget hud.

Pesticid	Procent absorberet		
	Normal hud	Beskadiget hud*	Opblødt hud
Diquat	0.4	3.8	1.4
2,4-dichlorophenoxy-eddikesyre	5.8	33.8	14.7
Parathion	8.6	73.2	54.8
Azodrin	14.7	100.0	33.6
Guthion	15.9	60.5	56.1
Baygon	19.6	51.0	68.8

*: Beskadiget ved stripning med tape.

Om det absorberede stof når blodbanen, afhænger af diffusionshastigheden og af om det inaktiveres inden, feks. ved metabolisering. Huden indeholder stort set de samme metaboliseringssystemer som leveren, men den specifikke aktivitet per gram væv er i de fleste tilfælde kun 1/10 eller mindre af leverens.

Luftvejene kan i hele deres udstrækning absorbere xenobiotika. Toksiske stoffer kan indåndes enten som partikler eller som gasser. Ved gasser forstås i denne sammenhæng egentlige gasser, dvs. luftarter samt dampe fra flygtige forbindelser. Disse kan udøve lokal virkning i luftvejene eller blive absorberede eller måske ses en kombination af begge dele.

Partiklerne kan være grovere (støv, røgpartikler) eller finere (aerosoler af fintfordelt fast stof eller små væskedråber). I det indåndingsluften på sin vej gennem luftvejene skifter retning og deler sig falder lufthastigheden og dermed luftens evne til at transportere partikler. De største partikler (30-5 µm) vil "lande" i de øvre luftveje, og der vil herefter ske en fraktionering af partiklerne efter størrelse, således at partikler på 1-5 µm vil fanges i bronkierne og partikler på omkring 1µm og derunder vil komme ned i alveolerne. Meget små partikler på $\leq 0,1$ µm kan blive udåndet igen. Partikler, der lander i de øvre dele af luftvejene, vil af cilier og det mucøse slimlag blive transporteret op til næse/svælgrum, hvorfra det kan kvitteres eller synkes. Det sidste indebærer dog en risiko for en sekundær forgiftning som følge af absorption fra mave- tarmkanalen. Er partiklerne letopløselige, kan de også blive absorberede fra de øvre luftveje, ligesom de kan blive fagocytterede. Når partiklerne helt ned i

alveolerne sker sedimentationen på alveolevæggene ved diffusion. Partikler i alveolerne kan kun fjernes enten ved at de går i opløsning eller bliver fagocyterede. Den sidste proces kan være meget langsom. Man har målt halveringstider på op til 200 dage.

Gasser kan dels virke lokalt i luftvejene og dels efter absorption. Hvor i luftvejene gasserne har deres lokale virkning afhænger af deres opløselighed. Jo mere vandopløselig gassen er, desto højere i luftvejene vil den blive opløst, mens en gas, der er tungopløselig i vand, vil trænge helt ned i alveolerne. Ved højere koncentrationer, som ses ved ulykker, vil selv letopløselige gasser nå dybt ned i luftvejene.

For gasser, der absorberes, gælder fuldstændig samme kinetiske forhold som for anæstetisgasser. Absorptionshastigheden afhænger af gassens opløseligheds-koefficient (blod/luft) = λ , den alveolære ventilation og lungernes perfusion. For gasser med $\lambda \leq 1$ har ændringer i perfusionen størst indvirkning på absorptionshastigheden, mens for gasser med $\lambda \geq 1$ er det ændringen i den alveolære ventilation. Den endelige koncentration i organismen afhænger alene af koncentration i den indåndede luft. Man skal i denne sammenhæng erindre sig, at bortset fra ulykkesituationer, forekommer gasserne ofte i langt lavere koncentration end ved anæstesi, men da ekspositionen oftest sker under arbejde, er der et øget kardialt "output" og øget respirationsfrekvens og måske respirationsdybde.

Mave- tarmkanalen. Betingelserne for absorption af xenobiotika er naturligvis de samme som for lægemidler. Absorptionshastighed og - fraktion er afhængige af tilstedeværelsen af føde og af om stoffet er indtaget i flydende eller fast form. I sidste tilfælde har også partikelstørrelsen betydning. Absorptionen af et organisk opløsningsmiddel kan således hindres eller forsinkes ved at give patienten en stor dosis paraffinolie, hvorimod man ved indgift af mælk kan risikere at øge absorptionen. Mælk indeholder finfordelt fedt, som kan optage opløsningsmidlet. Det får herved en stor overflade, således at absorptionen øges, når mælkefedtet fordøjes.

Man skal være opmærksom på, at tarmfloraen kan omdanne visse xenobiotika til mere toksiske forbindelser. Feks. kan sekundære aminer ved tilstedeværelsen af nitrit omdannes til carcinogene nitrosaminer, men tarmfloraen kan selvfølgelig også nedbryde giftige stoffer.

Membrantransportere. I de senere år har man opdaget flere energikrævende transportsystemer som er i stand til at secernere fremmedstoffer ud i tarmen. De kendteste er P2-glycoprotein og MDR-proteins (multiple-drug-resistance proteins). Epithelcellelaget der beklæder galdegangene besidder samme transportsystemer som nyretubuli, OAT (organic anion transporter) og OCT (organic cation transporter). Systemerne kan induceres og udviser kompetitiv hæmning.

Fordeling

Fordelingen af giftstoffer i organismen udviser som regel ingen forskel fra de forhold, man kender fra lægemidler. Stoffets fordeling afhænger stort set af dets evne til at passere cellemembraner og dets affinitet til forskellige organ-(celle-)komponenter. Tidsmæssigt afhænger fordelingen af de enkelte organers blodgennemstrømning. Mange organiske opløsningsmidler har feks. stor affinitet over for fedtvæv, men blodgennemstrømningen i fedtvæv er ringe og optagelsen vil derfor ske langsomt ligesom afgivelsen vil ske langsomt. Nogle stoffer akkumuleres i forskellige dele af organismen som følge af binding, aktiv transport eller høj opløselighed i en bestand-

del af organismen. Akkumulationsstedet kan være sæde for den toksiske effekt, men oftest findes "receptoren" lokaliseret et andet sted. En toksisk effekt kan være lokaliseret til et enkelt organ (organspecificitet) og kan skyldes et eller flere af følgende forhold: Specielle bindingssteder i organet, særlig mange bindingssteder, ændring af en funktion som er specielt uheldig for organet, metaboliske forhold eller at organet tilføres stoffet i rigelig mængde feks. på grund af høj vaskularisering.

Metabolisering.

Xenobiotika, der optages i organismen, omdannes oftest ved enzymatiske reaktioner - biotransformation. Lever, nyrer, tarmepitel, hud og hud er alle i stand til at omdanne xenobiotika, men der er både kvalitative og kvantitative forskelle mellem de enkelte organer.

Leveren er det kvantitativt vigtigste organ og de enzymer, der varetager hovedparten af omdannelsen, er lokaliseret til det glatte endoplasmatiske retikulum (mikrosomer). Biotransformationen i det mikrosomale enzymesystem øger praktisk taget altid vandopløseligheden af det omsatte stof, hvad der øger den renale udskillelse. Det mikrosomale enzymesystem er ved en umiddelbar betragtning ret uspecifikt, men systemet består af en lang række isoenzymer, med forskellig specificitet. En anden vigtig egenskab er induktionsevnen, hvor de enkelte isoenzymer kan induceres

Skema 2.1. Fase I reaktioner.

Mikrosomal oxidation		
1. Aromatisk hydroxylering	$R-\text{C}_6\text{H}_5 \longrightarrow R-\text{C}_6\text{H}_4\text{-OH}$	
2. Alifatisk hydroxylering	$R-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 \longrightarrow R-\text{CH}_2\text{-CHOH-CH}_3$	
3. N, O, eller S-dealkylering	$R-\overset{\text{H}}{\underset{ }{\text{N,O,S}}}-\text{CH}_3 \longrightarrow R-\overset{\text{H H H}}{\underset{ }{\text{N,O,S}}}$	
4. Epoxiddannelse	$R-\text{CH}=\text{CH-R}' \longrightarrow R-\overset{\text{H O}}{\underset{ }{\text{C C}}}-\text{R}'$	
5. Desulfatering	$R_1R_2\overset{\text{S}}{\underset{ }{\text{P}}}-\text{X} \longrightarrow R_1R_2\overset{\text{O}}{\underset{ }{\text{P}}}-\text{X} + \text{S}$	
6. N-hydroxylering	$R-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{CH}_3 \longrightarrow R-\text{NOH}-\overset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{CH}_3$	
Mikrosomal reduktion		
1. Azoreduktion	$R-\text{N}=\text{N}-\text{R}' \longrightarrow R-\text{NH}_2 + \text{H}_2\text{N}-\text{R}'$	
2. Nitroreduktion	$R-\text{C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2 \longrightarrow R-\text{C}_6\text{H}_4\text{-NH}_2$	
Anden oxidation		
1. Alkoholoxidation	$R-\text{CH}_2\text{-OH} \longrightarrow R-\text{CHO}$	
2. Aldehydoxidation	$R-\text{CHO} \longrightarrow R-\text{COOH}$	
Hydrolyse		
1. Esterhydrolyse	$R-\text{COO-R}' \longrightarrow R-\text{COOH} + \text{HOR}'$	
2. Amidhydrolyse	$R-\text{CONH-R}' \longrightarrow R-\text{COOH} + \text{H}_2\text{N-R}'$	

både af eget og andre isoenzymers substrat. Biotransformationen medfører ikke automatisk en afgiftning, der er derfor risiko for at metabolitterne er mere toksiske end modersubstansen. Metaboliseringsreaktionerne inddeles i Fase I og Fase II reaktioner. I toksikologisk sammenhæng er de mikrosomale Fase I reaktioner og glutathionkoblingen fra Fase II de vigtigste og derfor de eneste, der behandles her. De tidligere nævnte membrantransportere fungerer tæt sammen med CYP-enzymerne idet koblingsprodukterne fra fase II reaktionerne udskilles af OAT og OCT.

Cyt.P450-systemet. Reaktionsforløbet af det oxidative cyt.P450 system er skitseret i figur 2.1.

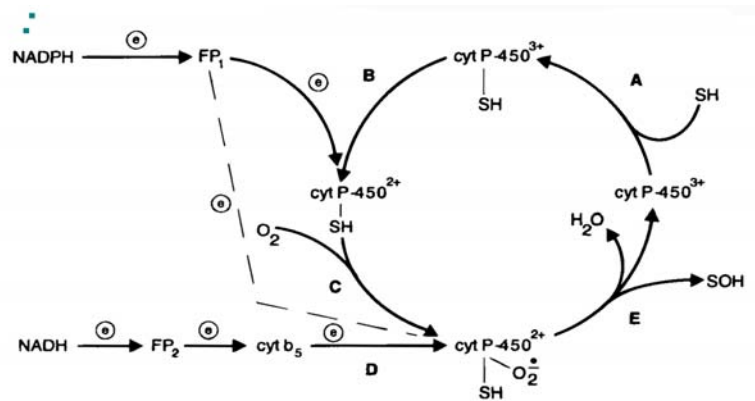
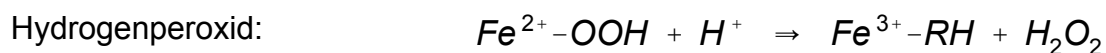
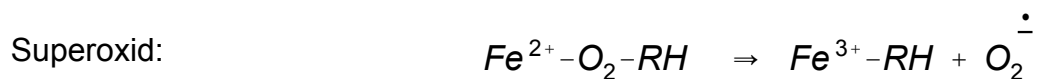


Fig. 2.1. CyP450 monooxygenase systemet angivet skematisk

Metaboliseringsreaktionerne i Fase I indfører/frilægger grupper, der kan konjugeres. Der udover kan Fase I danne reaktive metabolitter, der kan medføre toksiske reaktioner (epoxider og radikaler). I disse tilfælde optræder glutathionkoblingen som scavenger system, der fjerner disse metabolitter. Metaboliseringen af paracetamol er et eksempel på denne scavenger funktion.

Selve det mikrosomale reaktionsforløb kan give anledning til dannelsen af reaktive iltforbindelser.

Hvis reaktionsforløbet af en eller anden grund afkobles ved reaktion D eller E, dannes henholdsvis superoxid eller hydrogenperoxid :



Reaktive iltforbindelsers toksicitet omtales senere.

Årsagen til at der dannes reaktive metabolitter, er oxidationsprocessen, hvor der indbygges aktiv ilt. Tetrachlormethan danner reaktive metabolitter, der er stærkt hepatotoksiske (figur 2.2).

Brombenzen og benzpyren (PAH) er eksempler på stoffer, hvor intermediære metabolitter er toksiske. Brombenzen er hepatotoksisk og benzpyren cancerogent.

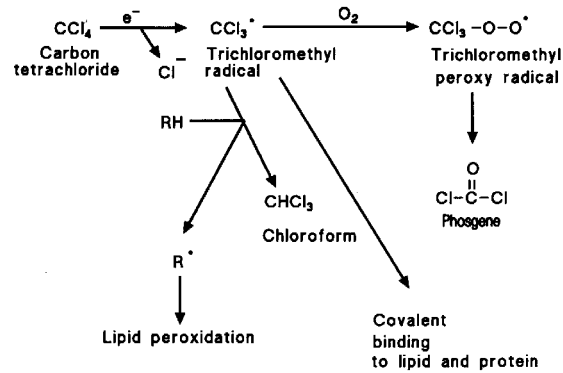


Fig 2.2. Tetrachlormethans (carbontetrachlorids) metabolisering.

Brombensens reaktive metabolit er et epoxid (brombenzen-3,4-epoxid), der kan reagere med cellens makromoleculer og derved ødelægge deres normale funktion (figur 2.3).

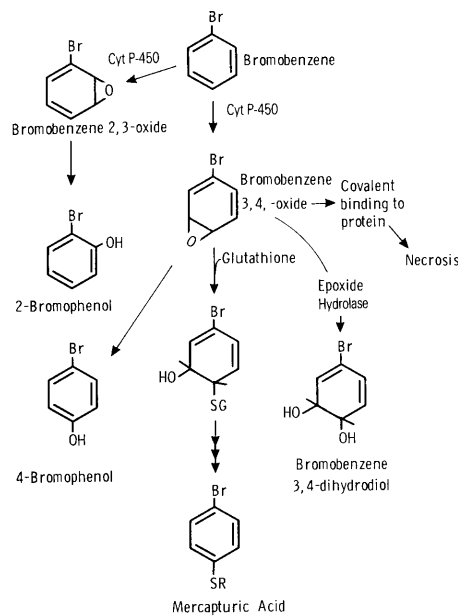


Fig. 2.3. Brombensens metabolisering.

Glutathionkoblingen. I situationer, hvor en Fase I reaktion giver anledning til dannelse af reaktive metabolitter, reagerer glutathion med metabolitten og inaktiverer denne. Cellernes kapacitet for dannelse af glutathion er imidlertid begrænset, så høj aktivitet i Fase I reaktionen kan medføre mangel på glutathion. Hvis det mikrosomale enzymesystem samtidig er induceret kan resultatet blive en stigende koncentration af reaktive metabolitter. Det er netop tilfældet ved den tidligere omtalte metabolisering af paracetamol. Paracetamols hepatotoksiske egenskaber

skyldes manglende inaktivering af en metabolit, der normalt bindes til glutathion (figur 2.4.). Hypotesen bekræftes af en lang række undersøgelser, hvor der ses proportionalitet mellem glutathionmængde og metabolit-makromoleculer addukter. I figur 2.5. viser kurven sammenhængen mellem koncentrationen af glutathion og indgiven paracetamoldosis, samt forholdet mellem glutathionkoncentration og mængden af aktiv metabolit, der har reageret med vævsproteinerne.

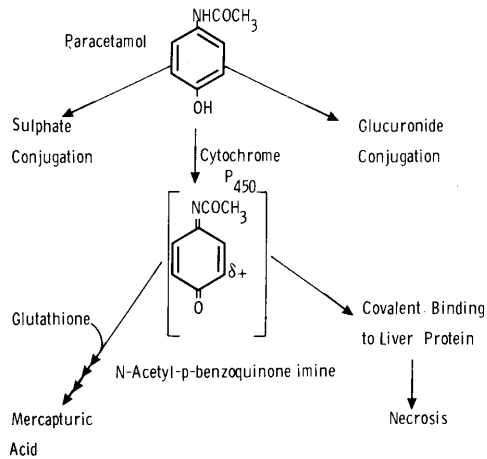


Fig. 2.4. Paracetamols metabolisering.

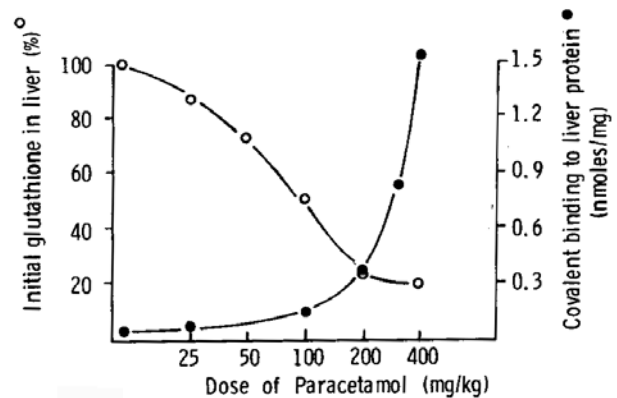


Fig. 2.5. Sammenhængen mellem paracetamoldosis og koncentrationen af henholdsvis fri og covalent bundet glutathion.

Enzyminduktion og -hæmning. Som nævnt tidligere kan metaboliserings-enzymene induceres. Induktionen sker ved stimulation af apoenzymsyntesen. Enzymhæmning kan ske alene ved konkurrencehæmning som f.eks. med ethanol/methanol metaboliseringen. Hvis metabolitten reagerer med og destruerer enzymet, taler man om "suicide inhibition". Ved andre reaktioner, hvor der dannes reaktive metabolitter, kan disse medføre lipidperoxidationer hvorved det endoplasmatiske retikulums phospholipider ødelægges og enzymaktiviteten går tabt. Ud over disse mere direkte mekanismer vil reaktioner, der hæmmer proteinsyntesen, selvfølgelig også nedsætte enzymaktiviteten.

Elimination.

Nyren er et meget vigtigt organ for udskillelsen af en række stoffer, men også udskillelsen via lunger og galde har betydning. Hertil kommer udskillelsen med sekreter som sved, tårer og mælk. Nogle stoffer, hvis vigtigste udskillelsesvej er nyrene feks. kviksølv og cadmium, har en direkte toksisk effekt på nyrene, således at de kan hindre deres egen udskillelse.

Gasser elimineres overvejende via lungerne, mens andre flygtige forbindelser i større

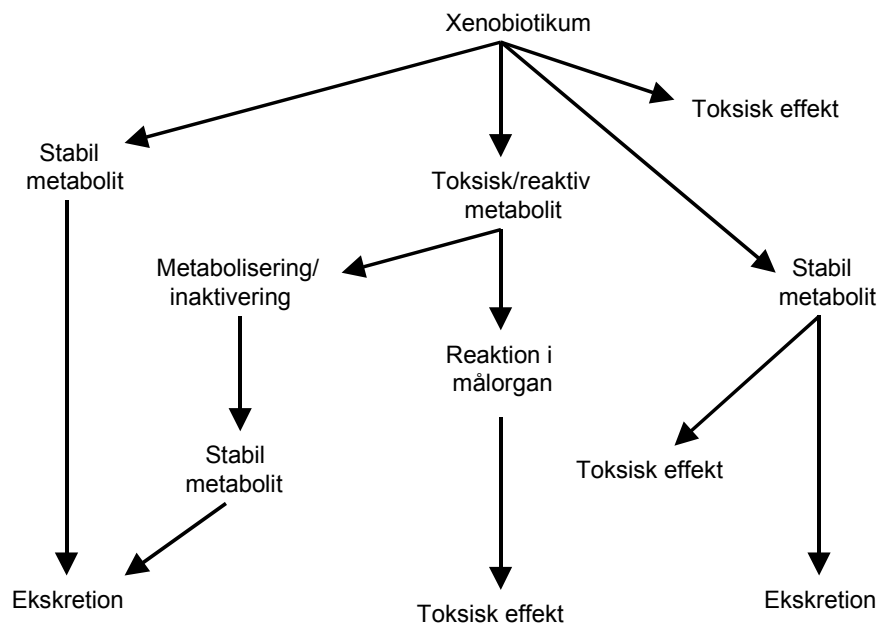


Fig. 2.6. Mulige konsekvenser af xenobiotikas metabolisering.

eller mindre grad kan udskilles denne vej. Gasser, der har et lavt blod/luft fordelingsforhold, udskilles hurtigt, mens ethanol, der har en høj opløselighed, kun langsomt elimineres via lungerne. Graden af udskillelse via lungerne afhænger også af, om stoffet metaboliseres. Ved benzen udskilles ca. 50% med udåndingsluften, mens resten udskilles med urinen i form af metabolitter. Hæmmes benzens metabolisering feks. med toluen, udskilles ca. 80% via lungerne.

Udskillelsen med galden sker overvejende ved en aktiv sekretion. Der findes flere systemer, bla. synes der at findes et for metaller. Væsentligt er det, om stoffet efter udskillelse med galden atter kan reabsorberes fra tarmen, dvs. indgå i et entero-hepatisk kredsløb.

Stoffer kan også udskilles med mælken, hvilket vil sige at stoffer ad denne vej kan overføres fra mor til barn, ligesom overførsel af stoffer fra husdyr til mennesker kan ske via mælkeprodukter som sidste led i fødekæden. På grund af mælkens lave pH (ca. 6.5) i forhold til plasma, vil basiske stoffer opkoncentreres i mælken, mens sure stoffer vil forekomme i lavere koncentration end i plasma. Stoffernes lipidopløselighed er også en vigtig faktor på grund af mælakens høje fedtindhold.

Kapitel 3. Toksiske reaktioner

Hud.

Følgende reaktioner kan ses efter hudkontakt med xenobiotika:

1. Irritativ effekt, akut eller kumulativ, reversibel.
2. Korrosiv effekt, direkte irreversibel kemisk virkning med nekrose- og ardannelse.
3. Hypo-/hyperpigmentering.
4. Fototoksicitet/-allergi
5. Kontakt allergi
6. Kemisk acne
7. Cancer

Den irritative reaktion er et inflammatorisk respons, der viser sig som rødmen og ødem evt. blæredannelse. Man har ikke kunnet påvise nogen sammenhæng mellem kemisk struktur og irritativ effekt.

Den korrosive reaktion skyldes stoffer der har enten syre- eller basekarakter. Den korrosive virkning er forskellig om det drejer sig om syrer eller baser. Førstnævnte danner en ætsskorpe på huden, som i nogen grad hindrer at virkningen går i dybden, mens baser "forsæber" huden og reaktionen derfor kan gå i dybden. Et stof som fenol har korrosiv virkning, men da stoffet også har lokalanalgetisk virkning, mærkes ætsningen ikke. Ved stærk flussyre er det især fluoridionen, der virker som cellegift og som er årsag til de alvorlige nekroser.

Fototoksicitet er en kemisk induceret øgning af reaktiviteten i huden over for UV- og synligt lys, som enten kan skyldes stoffer, huden kommer i kontakt med eller som bliver tilført huden via blodbanen. Som hovedreaktion ses opsvulmen, rødme og blisterdannelse. Fotoallergi er en tilsvarende reaktion, blot på immunologisk basis. Kemisk acne kan fremkaldes af en række stoffer, mens kloracne er en mere specifik acneiform eruption som fremkaldes af polycykliske chlorerede kulbrinter (dioxin).

Luftveje.

Efter inhalation af såvel faste som gasformige stoffer kan der opstå lokale eller systemiske effekter eller evt. en kombination af begge dele. De lokale effekter kan deles op i følgende grupper:

1. Irritation af de øvre luftveje med konstriktion til følge. Ødemdannelse kan forekomme og sekundært kan infektioner forværre tilstanden.
2. Ødelæggelse af celler førende til nekrose, øget permeabilitet og lungeødem. Ødemet er i almindelighed intraluminalt.
3. Fibrosedannelse med nedsættelse af lungekapaciteten, nedsat bevægelighed af lungevævet og smerter ved irritation af lungehindeoverfladen
4. Emfysem med obstruktion og udvidelse af små luftveje, destruktiv dilatation af respiratoriske bronkioler.
5. Allergiske reaktioner med konstriktion af luftvejene.
6. Oncogenese med tumordannelser.

Mens de fire sidste reaktioner først opstår efter længere tids påvirkning, er de to

første akutte reaktioner. Mens det for de to første reaktioner primært er epitelet, der bliver angrebet, er det ved fibrose- og emfysem dannelsen især bindevævet, der angribes.

Vandopløselige, irritative gasser vil opløses i væsken i de øvre luftveje og her reagerer med epitelet med den virkning, at dette afstødes. Irritative gasser vil udløse brændende smerter fra øjne og næse, og vil reflektorisk udløse bronkokonstriktion, der kan blive årsag til apnoe. Den opståede apnoe vil udløse øget respirationsfrekvens og -dybde, som kan bevirke at den irritative gas trækkes ned i alveolerne og her give ødem.

Mindre vandopløselige, reaktive gasser som f.eks. kvælstofilterne kan forbigående give irritation i de øvre luftveje, men vil især udøve deres virkning i alveolerne. Type 1 pneumocytterne vil her blive ødelagt, som f.eks. ved ozon og kvælstofoverilte ved at lipider i cellemembranen oxideres. Cellen bliver utæt og der opstår lungeødem. Processen kræver tid og ødemet kan opstå helt op til 24-48 timer efter påvirkningen.

Lever.

Leveren er et centralt placeret organ i toksikologisk sammenhæng. Alle stoffer, det være sig næringsstoffer, vitaminer, lægemidler eller uønskede xenobiotika, som optages via mave-tarmkanalen, føres med portåreblodet til leveren. Portåreblodet indeholder desuden xenobiotika eller metabolitter herfra, som er optaget andetsteds i organismen. Leverens funktion er således at ekstrahere stoffer fra portåreblodet og indføre dem i det intermediære stofskifte eller for xenobiotikas vedkommende at eliminere dem direkte med galden eller at omdanne dem så de lettere kan elimineres i nyrerne. Efter denne "renselsesproces" føres blodet ud i det systemiske kredsløb. Beskadiges leveren efter akut eller kronisk eksponering med skadelige stoffer kan det medføre dramatiske ændringer i leverfunktionen. Alkohol, som objektivt set må betragtes som et giftstof, er et godt eksempel på hvilke konsekvenser, beskadigelse af leveren kan få. Efter få dages overforbrug af alkohol ses lipidophobning i levercellerne på grund af ændringer i energistofskiftet og nedsat syntese af lipoproteiner. Ved fortsat overforbrug kan fedtleveren udvikle sig til egentlig cirrose, hvor den aktive cellemasse erstattes af arvæv. Derved nedsættes leverens evne til såvel afgiftning af stofskifteprodukter som ammoniak og xenobiotika og til syntese af vigtige stoffer som hormoner og koagulationsfaktorer. Overforbruget kan i værste fald føre til døden. Levervævet defineres ud fra den funktionelle opbygning og vil kun blive omtalt kort. Den funktionelle enhed består af seks ligesidede trekantede (acini) centreret om en gren af den hepatiske vene. I de øvrige hjørner er placeret en gren af henholdsvis leverarterien, portåren og galdegangen. Mellem levervenen og de tre andre kar, findes et løst opbygget system af leverceller, som er badet i blodet fra portåren. Systemet fungerer i princippet ved et modstrømsprincip, hvor strømretningen i galdegangen går mod portåren. Cellesystemet opdeles yderligere i tre zoner med zone "3" placeret ved levervenen. Opdelingen refererer til ilttensionen i det forbistrømmende blod. Systemets princip er skitseret i fig. 1.3.

Leverens skadernes opståen afhænger i høj grad af hvilket stof, leveren eksponeres for og i hvor lang tid. Visse stoffer kan fremkalde irreversible skader efter en enkelt akut eksponering, f.eks. tetrachlormethan, mens andre, f.eks. alkohol, medfører en fremadskridende beskadigelse afhængig af eksponeringens varighed. Nedenfor er angivet typiske leverskader og eksempler på stoffer, der fremkalder dem.

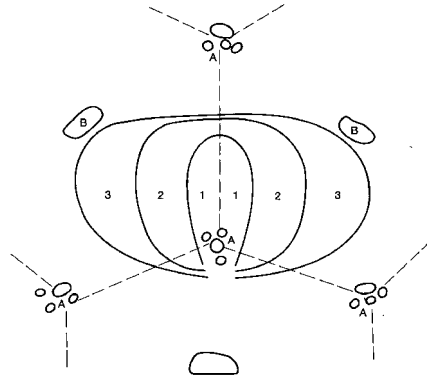


Fig. 1.3. Skematisk fremstilling af en leveracinus. A er et bundt forgreninger af portåren, leverarterien, galdegangen og nerver. B er forgreninger af levervenen førende til vena cava.

Tabel 1.3. Typiske leverskader og deres mulige årsag.

Skadens art	Toksisk substans
Fedtlever	CCl ₄ , ethanol, valproat
Celledød	Paracetamol, ethanol, Cu
Cirrhose	Ethanol, arsen, vitamin A
Cholestase	1,1-dichlorethylen, ethanol, phalloidin
Vaskulære skader	Arsen
Tumorer	Aflatoxin, androgener, vinylchlorid

Fedtleverdannelse skyldes ophobning af triglycerider i levercellerne. Årsagen kan være enten øget syntese af fedtsyrer eller nedsat produktion af lipoprotein. Det er vigtigt at gøre opmærksom på, at fedme medfører fedtlever. Tilstanden er reversibel. *Celledød* optræder enten som nekrose eller apoptose. Ved nekrose ses opsvulmning af cellerne, membranlækage og efterfølgende inflammation. Levernekrosen kan erkendes ved klinisk-kemiske analyser (LDH, ALAT og ASAT). Ved apoptose, der også kaldes "programmeret celledød", skrumper cellerne og fjernes uden inflammation. Apoptosen initieres ofte ved en voldsom influx af calcium i cellerne. Nekrosen kan være fokal eller zonal. Fokal nekrose ses som enkelte celler eller cellehobe. Den zonale nekrose er oftest knyttet til zone 1 og zone 2 afhængig af mekanismen.

Cirrhose er en kronisk morfologisk ændring af leveren. Som følge af nekrotiske forandringer, gennemvæves leveren af collagenfibre. Vævet mister sin elasticitet og vaskulariseringen af levervævet nedsættes, hvorved den normale funktion kompromitteres. Hvis collagendannelsen sker omkring de større kar, opstases blodet i portåren. Cirrhosen er irreversibel. Alkoholmisbrug har tidligere været betragtet som den væsentligste årsag til cirrhose, men der synes at være andre ikke klarlagte årsager til cirrhosedannelsen.

Tabel 2.3. Lokalisation af leverskader.

Zone	Toksisk substans, virkningsmekanisme
Zone 1	Fe, stimulation af lipidperoxidation, høj ilttension
Zone 3	CCl ₄ , Cyt P450 produceret radikal, høj Cyt P450 aktivitet, lav ilttension
Zone 3	Paracetamol, Cyt P450 produceret radikal udtømmer glutathion, høj Cyt P450 aktivitet, lav glutathion aktivitet

Cholestase kan alene være en aflukning af galdegangen, men også nedsat produktion af galde. Cholestasen medfører inflammationer omkring galdegangene og stigende koncentration af galdefarvestoffer i blodet (gulsot) . Massiv cholestase kan medføre nekrosedannelse.

Vaskulære ændringer ses både i det sinusoid væv og i større kar. Læsioner i det sinusoid væv medfører blodudsivning og sammenfald af vævet. Ved læsioner i større kar vil thrombedannelsen medføre svigtende blodtilførsel til leveren og skader på zone 1 cellerne. Fortsat okklusion medfører nekrose.

Tumordannelse er hovedsagelig knyttet til hepatocytterne, mens det sjældent forekommende angiosarcom, der kan induceres af vinylchlorid og røntgenkontrastmidlet thorotrast , opstår i cellegaget, der dækker sinusoiderne. Arsen menes også at kunne inducere denne cancerform.

Toksiske reaktioner i leveren skyldes bla.:

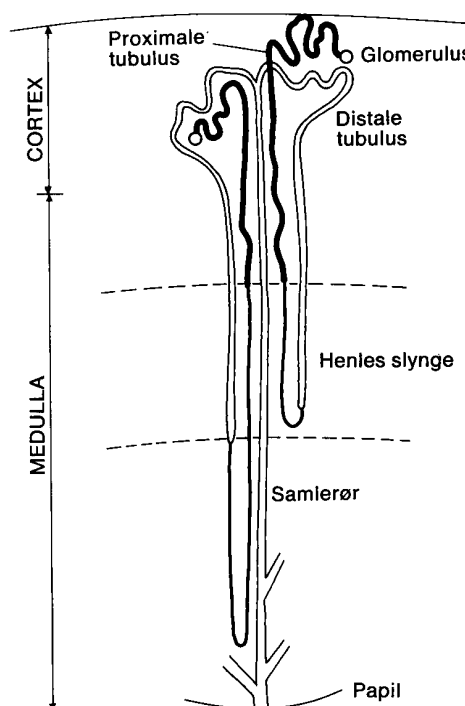
- 1) Den høje og forskelligartede metaboliske kapacitet betyder at mange xenobiotika omdannes, men ikke nødvendigvis afgiftes.
- 2) Leverens rige vaskularisering betyder at koncentrationen af xenobiotika bliver høj.
- 3) Sekretion med galden betyder, at stoffer opnår høje koncentrationer i leveren og kan desuden medføre udfældninger i galdegangene. Hvis et stof har et enterohepatisk kredsløb, vil dette yderligere medføre høje koncentrationer i leveren.

- 4) På grund af leverens centrale placering i det intermediære stofskifte kan interaktioner med endogene processer medføre toksiske reaktioner.

Nyren.

Nyrens funktionelle enhed nefronet er opbygget af fem dele: glomerulus, proximale tubulus, Henles slynge, distale tubulus og samlerør (fig. 2.3). Nefronet er lokaliseret i nyren således at glomerulus befinder sig i den cortikale del (nyrebarken), mens Henles slynge går ned i marven. Nefronerne er placeret i flere lag, således at det inderste lag har Henles slynge placeret i nyrepapillen. 25% af minutvolumen passerer nyrene og hvert minut udfiltreres ca. 5% af plasmavolumen i glomeruli svarende til 125 ml som primærurin. 98-99% af primærurinen reabsorberes fordelt med ca. 60% proximalt, ca. 35% i Henles slynge og 2-4% distalt og i samlerør. Sammen med vand reabsorberes salte og lavmolekulære forbindelser som kulhydrater, aminosyrer og hormoner. Absorptionsprocesserne er energikrævende. Aktiv sekretion af affaldsstoffer foregår specielt proximalt, idet der er specifikke transportsystemer for organiske syrer og baser. Disse sekretionsmekanismer kan også transportere xenobiotika, hvis kemiske struktur ligner det naturlige substrats.

Fig. 2.3. Diagram over nefronets enkelte bestanddele.



Glomeruli.

Skaderne i glomerulus ytrer sig ved ændringer i filtrationshastigheden. Visse stoffer kan bindes ved elektrostatiske kræfter til makromoleculerne i porerne, f.eks. gentamicin, derved nedsættes såvel pore størrelse som antallet af porer. Ved visse infektioner kan der optræde reaktioner mellem immunkomplekser og neutrofiler lokaliseret i glomeruli. En efterfølgende frigørelse af reaktive iltradikaler beskadiger glomerulicellerne så pore størrelsen stiger (glomerulonefrit).

Proximale tubuli.

Epithellet i proximale tubuli er i modsætning til epithellet i andre nefronfragmenter

forholdsvis åbent hvorved en række stoffer let trænger ind i tubuluscellerne. Vigtigere er måske det faktum, at sekretionen af anioner, kationer, glutathionkomplekser og tungmetaller finder sted her. Koncentrationen af disse stoffer når derfor let toksiske niveauer. Ydermere er Cyt.P450 systemet lokaliseret til proximale tubuli, med deraf følgende risiko for dannelsen af reaktive metabolitter. De nyreskader, der forårsages af tetrachlormethan, er derfor lokaliseret til proximale tubuli. På grund af det høje energibehov i de sekretoriske mekanismer, er cellerne i proximale tubuli meget følsomme for iskæmi.

Henles slynge.

Toksiske skader ses sjældent i Henles slynge, visse stoffer kan dog påvirke koncentrationsevnen ved hæmning af ATPase aktiviteten og cAMP-systemet (fluorid afgivet fra methoxyfluran).

Papilskader

Mekanismen bag papilnekrosen, som undertiden ses ved misbrug af svage analgetika (acetylsalicylsyre og ibuprofen) kendes ikke fuldt ud, men radikaldannelse med efterfølgende binding til makromoleculer og en prostaglandinafhængig vasokonstriktion angives som mulige årsager.

Nyrernes store compensationsevne med hensyn til opretholdelse af homeostasen betyder, at kemiske nyreskader først erkendes, når nyrerne svigter på grund af overbelastning af det endnu fungerende nyrevæv. Dertil skal dog siges, at nyrerne besidder rimelig høj regenerationsevne.

Nyrens funktion som eliminations- og homeostatisk organ er årsag til følsomheden overfor toksiske xenobiotika fordi:

- 1) Nyrerne modtager 25% af minutvolumen og deres eksposition for toksiske xenobiotika er derfor høj.
- 2) Nyrens koncentrationsevne betyder at koncentrationen af xenobiotika i tubulis lumen bliver høj; op til en tubulusvæske/blod ratio på 500.
- 3) Tubuluscellernes aktive sekretionssystemer kan medføre at koncentrationen i tubuluscellen bliver meget høj, når et stof transporteres fra blod til tubulusvæske.
- 4) Nyrecellerne har høj metabolisk aktivitet. Indholdet af Cyt. P450 i nyrecellerne er ikke så højt som i levercellerne, men dog tilstrækkeligt til at der kan dannes uacceptabelt høje koncentrationer af reaktive metabolitter i nyrecellerne.

Nervesystemet.

Både centralnervesystemet og det perifere nervesystem påvirkes af toksiske stoffer og cellerne i nervesystemet er specielt følsomme for ændringer i deres umiddelbare omgivelser. For at holde det omgivende miljø konstant, er nervesystemet afskærmet fra den øvrige organisme af blodhjerne barrieren. De normale kanaler mellem karsystemets endothelceller er i nervesystemet lukket, således at stoffer, der søger at trænge ind i nervesystemet skal passere gennem endothelcellerne i stedet for imellem dem. Stoffer, der skal passere ind i nervecellerne, skal således enten være genstand for aktiv transport eller være lipofile og uladede. Blodhjerne barrieren er først fuldt udviklet i løber af det første leveår; fostre og for tidligt fødte børn er derfor specielt følsomme for neurotoksiske stoffer.

Nervesystemets intermediære stofskifte har en høj omsætnings hastighed. Anoxi, mangel på glucose og andre essentielle metabolitter, nedsat vaskularisering og direkte cytotoxiske påvirkninger fører derfor ofte til cellebeskadigelser. Nervesystemet er opbygget af stærkt specialiserede celler og beskadigelse af enkeltdele af systemet kan føre til permanente skader på organismen, da nervesystemets regenereringsevne er meget begrænset.

Neurotoksiske skader kan groft deles op i strukturelle (neuroanatomiske) eller funktionelle (neurokemiske, adfærds eller neurofysiologiske) skader. I tabel 3.3 og tabel 4.3 er angivet typiske skader og stoffer, der fremkalder dem.

Tabel 3.3. Strukturelle skader og eksempler på stoffer, der fremkalder dem.

Skadens art	Toxin
Neuronet: Neuronopati	Kviksølv, bly, arsen, CO, MPTP, streptomycin, cyanid, anoxi
Schwannske celler: Myelinopati	Hexachlorophen, triethyltin, bly
Axoner: Axonopati	2,5-hexandion, acrylamid, disulfiram, metronidazol, vincristin
Nerveterminaler:	Nikotin (fosterskade?), kokain, Excitotoxiske aminosyrer

Anoksi.

På grund af nervesystemets høje energikrav fører anoksi hurtigt til skader, der kan være irreversible. Anoksien kan skyldes manglende ilttilførsel til nervesystemet, men også at de metaboliseringssystemer, der udnytter ilten, kompromitteres. Den mang-

lende ilttilførsel ses ved kulmonoxidforgiftningen, mens manglende udnyttelse af iltten ses ved cyanidforgiftningen, hvor cytochromerne blokeres, ved alvorlig alkoholforgiftning, der kan resultere i hypoglykæmi, eller ved hepatisk koma, hvor ammoniakken blokerer det oxidative stofskifte.

Tabel 4.3. Funktionelle skader og eksempler på stoffer, der fremkalder dem:

Skadens art	Toxin
Motorik:	
Muskelsvækkelse	2,5-hexandion
Nedsat koordination	Alkohol
Kramper	DDT
Sensorisk:	
Hørelsen (nedsat)	Toluen Methylkviksølv
Synet: (snævert synsfelt)	Methylkviksølv
Følelsen: (nedsat følelse)	Acrylamid
Cognitive effekter:	
Nedsat indlæring	Opløsningsmidler
Nedsat hukommelse	do.

Neuronopathi.

Der synes at være tale om en vis specificitet for stoffer, der påvirker selve neuronet, enten mod bestemte strukturer i neuronet (kviksølv mod -SH grupper) eller mod bestemte neurongrupper (MPTP mod substantia nigra). Er skaden tilstrækkelig kraftig, vil først neuronet, derefter udløberne og senere de omkringliggende astrocytter degenerere. Skaderne vil oftest være diffuse og eventuelt føre til encefalopathi.

Axonopathi.

Ved axonopathi vil axonet dø ud distalt, idet der sker en "kemisk overskæring" et sted på axonet. Beskadigelsen medfører stop for transporten af vigtige substanser til axonets distale del, der dør ud. Axonopathien rammer både motoriske og sensoriske axoner. Da neuronet er intakt, er muligheden for regenerering til stede, hvis eksponeringen ophører. Hvis axonopathien rammer axoner i rygmarven er skaden oftest

irreversibel. Det bedst kendte og bedst undersøgte tilfælde af axonopathi er ved eksponeringen med hexan, hvis metabolit 2,5-hexandion er den toksiske substans. Delayed perifer neuronopathi er en speciel toksisk reaktion, der fremkaldes af visse organophosphater, der ikke nødvendigvis har esterasehæmmende effekt. Disse organophosphater hæmmer en anden esterase, neuropathy target esterase (NTE), hvis funktion er ukendt. Skader på det perifere nervesystem er reversible, mens skader på de lange axoner i rygmarven medfører en skleroselignende tilstand.

Myelinopathi.

Skader på myelinet ses enten som ødemdannelse i myelinskederne (hexachlorophen) eller som en direkte demyelinering (bly). Interessant nok fremkalder bly demyelinering i dyreeksperimentelle undersøgelser, mens bly hos mennesket tilsyneladende fremkalder neuronopathi og perifer motorisk axonopathi. I begge tilfælde ødelægges dog den isolerende egenskab af myelinskeden.

Nerveterminalen.

Nerveterminalen er et vigtigt mål i farmakoterapien, men er også mål for toksiske påvirkninger, der medfører ændringer i impulsoverledningen (nikotin, kokain) eller henfald af den postsynaptiske terminal (excitotoksiske aminosyrer). Med mindre eksponeringen med nikotin er så høj, at den medfører døden på grund af respirationslammelse, har man så vidt vides aldrig registreret irreversible skader. I modsætning hertil, fremkalder glutamat alvorlige skader på nervesystemet. Mekanismen synes at være en overstimulering af neuronet, der går til grunde (apoptose).

Blod og bloddannende organer.

Blodets formede elementer (erythro-, thrombo- og leukocytter) dannes i knoglemarven og toksisk påvirkning af denne kan give nedsat produktion af disse. En samtidig nedsættelse af antallet af alle tre typer (pancytopeni) i blodet er vist for flere stoffers vedkommende (benzen, lindan, chloramfenikol, phenylbutazon). Ved særlig alvorlig påvirkning af knoglemarven ses aplastisk anæmi (benzen). Ud over en direkte cytotoxisk virkning er også set påvirkning af knoglemarven via en immunologisk reaktion (chloramfenikol). Granulocytopeni er den mest almindelige reaktion på kemisk påvirkning af knoglemarven (fenthiaziner, visse NSAID), ligesom flere stoffer (acetylsalicylsyre, natriumnitrit og hydroxylamin) kan hindre trombocytternes aggregation.

Erythrocytternes opgave er at transportere ilt til vævene og denne evne kan påvirkes af kemiske stoffer. Hypoxi kan skyldes manglende iltoptagelse eller manglende blodforsyning og kan være en sekundær toksisk reaktion. Nogle stoffer nedsætter ilttransporten ved at blokere hæmoglobinet (kullite) eller ved at omdanne hæmoglobin til methhæmoglobin (natriunitrit)

I modsætning til denne anæmiske hypoxi er ilttransporten normal ved histotoksisk hypoxi, hvor det er vævene, der ikke er i stand til at udnytte ilt, f.eks. på grund af

hæmning af cytochromoxidase a_3 (cyanid, sulfid).

Hypoxi kan også skyldes akut ødelæggelse af erythrocytterne eller hæmoglobin.

Nogle kemiske stoffer har direkte hæmolytisk effekt (saponin, arsin), mens andre kun har den over for erythrocytter med glukose-6-fosfatdehydrogenase mangel (primakin).

Immunotoksicitet.

Der er flere måder hvorpå toksiske stoffer kan reagere med immunsystemet:

1. Interaktioner med immunsystemet hvorved dets funktion undertrykkes eller hæmmes,
2. fremprovokation af en immunreaktion.

Immunsystemet skal beskytte organismen mod infektioner, fremmedstoffer herunder proteiner og neoplastiske celler.

Immunsystemet kan principielt deles i tre systemer, det primære bestående af knoglemarv og thymus, det sekundære bestående af milt og lymfeknuder og det tertiære, der består af lokalt lymfoidt væv.

Immunsystemet benytter sig af to mekanismer. En uspecifik mekanisme, der ikke kræver en forudgående eksponering og som involverer fagocyterende celler og en specifik immunitet, der involverer lymfocytter og makrofager, og som kræver en forudgående eksponering. Ved en senere eksponering med samme faktor "husker" immunsystemet denne og reagerer med en allergisk reaktion. De to systemer er dog i stand til at reagere i fællesskab.

Immunosuppression.

Fremmedstoffer kan undertrykke immunsystemet, et princip, der bruges for at undgå afstødning af transplantater, men som også må betragtes som en toksisk reaktion, idet en toksisk effekt på immunsystemet senere kan medføre øget følsomhed for infektioner. En toksisk reaktion kan være atrofi af primært og sekundært væv med nedsat cirkulerende immunoglobulin til følge, resultatet er nedsat antistofreaktion (PCB og PBB). Reaktionen i knoglemarven kan medføre aplastisk anæmi, en reaktion, der ses efter eksponering med benzen. Mekanismen antages at være forårsaget af benzens metabolitter.

T cellerne synes at være følsomme for påvirkninger, således hæmmes cellernes modning ved eksponering med dioxin. Ejendommeligt nok synes thymus' epithelceller at besidde en dioxin receptor; binding til denne receptor medfører atrofi af thymus. Visse toksiske reaktioner i knoglemarven, bla. tab af makrofager, skyldes reaktive metabolitter fra cyt. P450 systemet (PAH).

Reproduktionstoksikologi

Selvom det var velkendt, at infektionssygdomme (rubella) og mangelsygdomme kunne give reproduktionsskader og stoffer som kinin og blyforbindelser blev brugt som abortiva, kom det alligevel som et chok i 1961, at et tilsyneladende velundersøgt lægemiddel som thalidomid viste sig at kunne give fosterskader. Det vakte interesse, først for stoffers teratogene virkning og senere for deres påvirkning af hele reproduktionscyklus.

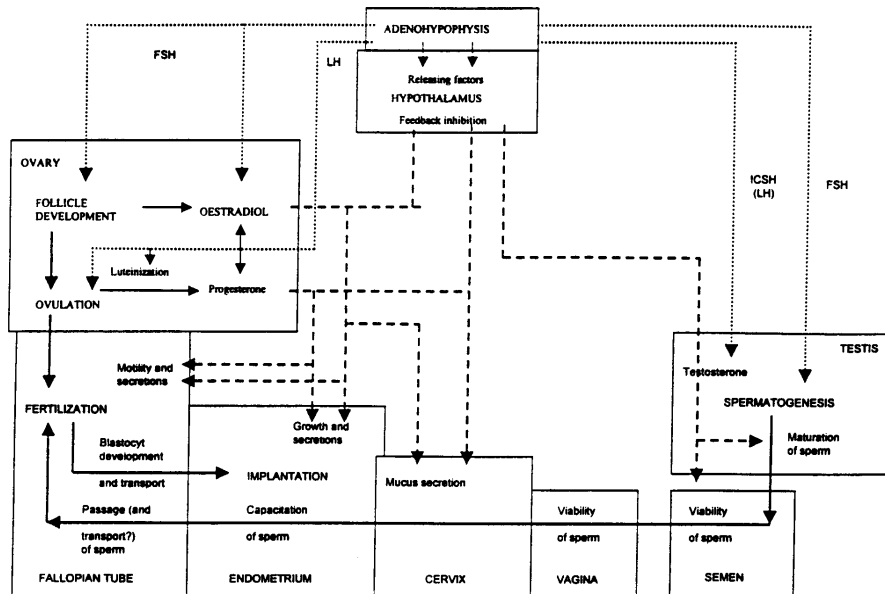


Fig. 3.3. Skematisk fremstilling af de biologiske processer der indgår i den normale reproduktion.

Hele reproduktionsprocessen fra gametocytterne til det nyfødte barn er en kompliceret proces, hvori indgår mange led, som lader sig påvirke direkte eller indirekte af xenobiotika (fig 3.3). Erkendelsen af sådanne virkninger vanskeliggøres imidlertid af, at reproduktion under normale forhold heller ikke fungerer optimalt. For eksempel er et ud af fem par ufrivilligt barnløse, over en tredjedel af embryonerne dør normalt tidligt i graviditeten og 3% fødes med en eller anden defekt.

Virkningsmekanismerne ved reproduktionsskader (fig. 4.3) kan opdeles i direkte og indirekte virkninger. De direkte virkninger kan enten skyldes stoffer, der er kemiske reaktive (bly, kviksølv, alkylende stoffer) eller skyldes stoffer (diethylstibøstrol, cimetidin), der har strukturel lighed med endogene forbindelser og som griber ind i homeostasen. Den indirekte virkning kan fremkomme, efter at stoffet er blevet metaboliseret (PAH, ethanol, cyclophosphamid) eller ved at det ændre en fysiologisk/biokemisk mekanisme (f. eks. enzyminduktion, -inhibering) .

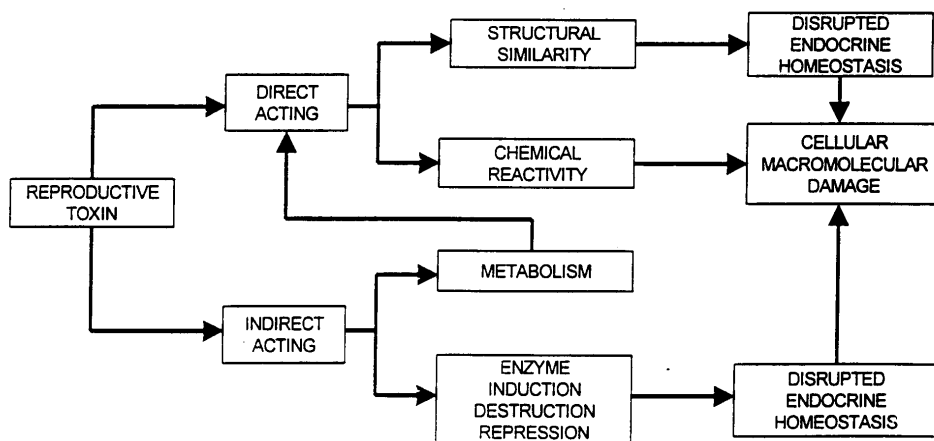


Fig. 4.3. Reproduktionstoksiske virkningsmekanismer.

Nogle påvirkninger vil altid være reversible, andre irreversible som f.eks. den teratogene, men i mange tilfælde kan virkningen af samme stof både være reversibel og irreversibel. Dette afhænger af en række faktorer som dosis, tid, tidspunkt, clearance, reparationsmekanismer og udviklingsstadiet i det påvirkede organ /cellesystem. Den tidsmæssige påvirkningen på forplantningen kan deles op i to afsnit, påvirkningen på de kvindelige og mandlige kønsfunktioner frem til befrugtningen ("*reproductive hazard*") og påvirkningen præ- og postnalt ("*developmental hazard*").

Reproductive hazard.

Uanset køn har gonaderne en dobbelt funktion, en endocrin (sekretion af kønshormoner) og en ikke-endocrin (gametogenese). Gametogenesen og sekretionen er afhængige af hypofyseforlapgonadotropinerne, det follikelstimulerende hormon (FSH) og det luteiniserende hormon (LH), som igen er påvirket af en feedback mekanisme fra kønshormonerne. Ved puberteten begynder den cykliske sekretion af gonadotropinerne, som styrer den kvindelige menstruationscyklus. Ved den mandlige pubertet begynder en kontinuerlig, ikke-cyklisk sekretion af gonadotropiner. En påvirkning af fremmedstoffer på den hormonale balance vil således kunne give sig udtryk i svigtende libido, nedsat sædcelleproduktion, manglende ovulation, svigtende implantering o.s.v., alt i alt førende til svigtende reproduktion. I testiklerne findes adskillige subpopulationer af celler og alle disse er i en vis udstrækning genstand for lokal regulering. Spermatogonierne er tilstede ved fødslen, men "hviler" indtil puberteten hvor spermatogenesen starter. Denne proces har to funktioner, dels at producere millioner af spermatozoer hver dag, dels kontinuert at gendanne populationen af spermatogonier. En normal spermatogenese afhænger af Sertolicellerne, som findes i testes og som producerer en række hormoner og proteiner. Mange kemikalier, påvirker spermatogenesen indirekte via Sertolicellerne

(monoethylhexylphtalate). Tetrahydrocannabinol (THC) virker flere steder i det reproduktive system, bla. også i Sertollicellerne, hvor det inhiberer akkumuleringen af FSH-stimuleret cAMP. Leydigcellerne er det vigtigste sted for testosteronproduktionen, som stimuleres af LH. Androgenerne er essentielle for spermatogenesis og udviklingen af de primære og sekundære køns karakterer. Man har iagttaget, at en lang række stoffer (cadmium, cimetidin, metronidazol, carbamazepin, nitrosamin) kan fremkalde Leydigcelle hyperplasi/neoplasi hos gnavere.

Mens den egentlige produktion af de mandlige kønsceller begynder ved puberteten, er der hos kvinden omkring 400.000 æg anlæg til stede ved fødslen. Dette indebærer således en mulighed for påvirkning af disse allerede i fostertilstanden med skader på afkommet til følge, som det feks. er set med diethylstilbøstrol. De anlagte oocytter vil gå til grunde efterhånden, således at der ved 30 års alderen kun er ca 25.000 tilbage. Kun omkring 400 vil modnes i løbet af en kvindes reproduktive periode. Efter menopause vil der ikke være follikler til stede i ovarierne.

Efter ovulationen transporteres ægget gennem æggelederen, hvor en evt. befrugtning finder sted. Det befrugtede æg, - zygoten, vandrer ned i uterus og sætter sig fast her. Sker der ingen konception går ægget til grunde og udstødes ved næste menstruation.

Samspejlet mellem de overordnede kønshormoner FSH og LH og kønshormoner styres af en feed back-mekanisme via det gonadotrope releasing hormon GnRH. Indgriben i denne balance med et xenobiotikum kan bla. føre til menstruationsforstyrrelser og barnløshed. Således er det vist, at stoffer som bly, kviksølv, cadmium og nogle chlorerede insekticider direkte eller indirekte griber ind i denne balance. En direkte virkning af et xenobiotikum på de hunlige og mandlige gameter kan føre til skader på cellens DNA, som kan give sig udtryk i nedsat fertilitet, abort, dødfødsel og misdannelser. Et eksempel herpå er bly, hvor man har kunnet vise kromosomforandringer hos mennesker, der arbejdede med stoffet og hvor man fra gammel tid har vidst, at eksponering med stoffet kunne give infertilitet, abort og dødfødsel.

Developmental hazard.

Efter befrugtningen deler zygoten sig og fæstner sig derefter til uterusvæggen. I denne periode, ca 2 uger, synes påvirkninger af xenobiotika ikke at forårsage misdannelser, men alene prenatal død. Efter denne periode starter uddifferentieringen af de forskellige organer, organogenesis (fig.5.3). Denne strækker sig til 7.-8. uge af svangerskabet og i denne periode sker der en voldsom udvikling af de forskellige organer. For norges vedkommende afsluttes den inden for dette tidsrum, feks. hjerte, arme og ben, mens den fortsætter helt frem til fødslen for andre, feks. CNS, øjne og ydre kønsorganer. Under organogenesis er cellerne i kraftig deling og derfor særlig påvirkelige. Påvirkningen af xenobiotika vil i denne periode primært give sig udtryk i alvorlige morfologiske abnormaliteter og spontane aborter. Efter denne tid vil

		Embryon periode i uger					Føtal periode i uger				Termin	
1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20-36	38	
Deling af zygoter		[Skraverterede zone]					Centralnervesystemet					
							[Skraverterede zone]					Hjerte
Implantation gastrulation		[Skraverterede zone]					Arme		[Skraverterede zone]			
							[Skraverterede zone]					Ben
Fostret normalt ufølsomt for teratogener		[Skraverterede zone]					Tænder		[Skraverterede zone]			
							[Skraverterede zone]					Gane
Prenatal død		[Skraverterede zone]					Ører		[Skraverterede zone]			
							Større morfologiske abnormiteter spontane aborter					Fysiologiske defekter og mindre morfologiske abnormiteter

Fig. 5.3. Den humane organogenese, den skraverede zone angiver den følsomme periode.

fysiologiske defekter og mindre morfologiske abnormaliteter være fremherskende. Man har hidtil ment, at den kritiske periode for teratogenvirkningen var begrænset til det første trimester i graviditeten, men på grund af, bla. CNS's sene udvikling kan man ikke udelukke, at der kan ske en påvirkning af nervesystemet senere i graviditeten med mental retardering til følge (kviksølv, ethanol) . Under organogenesen udvikles de forskellige organer til forskellig tid og derfor er deres maksimale følsomhed overfor xenobiotika afhængig af tidspunktet for påvirkningen. Udsættes fostret for et xenobiotikum på forskellige tidspunkter vil der opstå forskellige defekter afhængige af, hvornår eksponeringen er sket. Et xenobiotikum kan også være specifikt teratogent overfor et bestemt organ i en specifik periode, men ikke have virkning på andre organer overhovedet.

Omkring 12. svangerskabsuge er placenta færdigdannet og en nær kontakt mellem moderens og fostrets blod er etableret, uden at der sker en direkte blanding. Placenta har mere karakter af en lipidmembran, der tillader passage af stoffer i begge retninger end en egentlig barriere. Transporten af xenobiotika fra moder til foster sker primært ved diffusion. Lipofile og ikke-ioniserede stoffer passerer lettest placenta, men også vandopløselige stoffer med en molekylvægt på mindre end 800 daltons passerer. I almindelighed må man sige, at et stof, der vil give en toksisk reaktion hos moderindividet også vil virke toksisk på fostret. Men skal dog erindre sig, at der er forskel på moderens og barnets metaboliseringssevne. Moderindividet har nedsat evne til at lave fase I og II reaktioner i graviditeten , mens fostret feks. i midten af graviditeten kun har 20-40% af det voksne individs evne til at lave fase I-reaktioner og kun ringe evne til danne glukoronidforbindelser.

Afkommet vil også kunne påvirkes postnalt gennem modermælken. Lipofile forbindelser vil opkoncentreres i modermælken og vil ved amningen blive overført til barnet. Her må man afveje den skadelige virkning mod den fordel, som amningen indebærer, - et forhold, der især gør sig gældende ved stoffer, der forekommer i små mængder i miljøet.

Kemisk carcinogenese.

Epidemiologiske undersøgelser har godtgjort at en meget stor del af cancertilfældene skyldes påvirkninger fra miljø eller livsstil. Allerede så tidligt som i 1700 beskrev Ramazzini den høje frekvens af brystkræft hos nonner og i 1775 viste den engelske læge, Percivall Pott, at skrotumcancer forekom hyppigere hos skorstensfejere end hos andre mænd.

Ud fra de epidemiologiske undersøgelser har man forsøgt at beregne, hvor stor indflydelse på cancerhyppigheden forskellige faktorer har. Som det ses af tabel 5.3.,

Tabel 5.3. Livsstils og forskellige miljøfaktorerers anslåede andel af cancerdødsfaldene

Årsag	%	Årsag	%
Infektioner	10%?	Geofysiske faktorer	3%
Medicin + med. procedurer	1%	Industrielle produkter	1%
Forurening	2%	Arbejds miljø	4%
Reprod. og seks. adfærd	7%	Ernæring	35%
Alkohol	3%	Rygning	30%
Ukendte faktorer	3%?		

er der nogle faktorer som vi ikke kan ændre ved (feks. geofysiske forhold), mens det er muligt at ændre de fleste andre. Påvirkningen fra industrikemikalier, forureningen og arbejdsmiljøet kan ændres og bliver det også i disse år. De områder, der virkelig tæller, rygning, alkohol og kost, kan vi også ændre på, men hindres deri på grund af en udbredt "laissez faire"-holdning.

Cancer er en ukontrolleret, malign proliferation af somatiske celler. Resultatet er en tumor, som er en progresivt voksende masse af abnormt væv. Det karakteristiske for cancercellen er dens tab af normal vækstkontrol, som tillader ukontrolleret proliferation og metastase.

Udviklingen af en tumor efter påvirkning af en kemiske forbindelse tager typisk lang tid og der er modificerende faktorer som frekvensen af påvirkningen, køn, genetiske forhold, alder og immunsystemet hos værtsorganismen.

Kemisk induceret carcinogenese kan erkendes ved:

1. fremkomsten af usædvanlige typer tumorer
2. fremkomsten af øget antal af normale tumorer
3. tidlig fremkomst af tumorer
4. øget mangefarvedhed

Cancer er en "multistage" proces med mindst tre led:

1. Initiering
2. Promotion
3. Progression

Initiering:

Cancerfremkaldende stoffer kan inddeles i tre hovedgrupper; 1) genotoksiske, 2) epigenetiske og 3) andre. Det faktum, at den neoplastiske transformation er arvelig, viser at der må være sket en ændring i DNA. Nogle af de cancerogene stoffer, man har undersøgt, har også vist sig at atrylere eller alkylere baser i DNA, mens elektrofile carcinogener reagerer med nukleofile oxygen- og nitrogenatomer i DNA molekylet. Imidlertid kan angrebsstedet være forskelligt for forskellige carcinogener. Det er nu klart, at aktivering af protooncogenerne i DNA og inhibering af "tumor suppressor" generne er vigtig for den neoplastiske transformation af cellen.

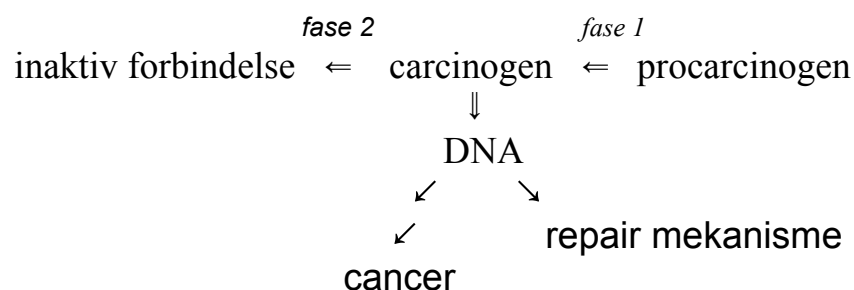


Fig. 6.3. Genotoksiske stoffers virkningsmekanisme

De genotoksiske stoffer kan enten være direkte carcinogener (alkylerende stoffer) eller oftest procarcinogener, dvs. stoffer der først bliver aktive efter fase I metabolisme (fig. 6.3). Af sådanne procarcinogener kan nævnes aflatoxin B₁, benzidin, safrol, polycykliske aromatiske kulbrinter (PAH) som benzo(α)pyren og ethyldibromid. Ved metabolismen til carcinogen kan dannes elektrofile forbindelser eller frie radikaler, som er så reaktive, at de bindes til DNA, inden de når at blive inaktiverede ved en fase 2 reaktion. Overskrides kapaciteten af DNA repair mekanismen, vil der udvikle sig en cancer. Det skal her nævnes, at nogle få forbindelser først er cancer-

gene efter at have undergået en fase 2 reaktion.

Som for andre virkninger er der også for den cancerogene en simpel sammenhæng mellem dosis og effekt. Et problem i denne forbindelse er dog, om der er en nedre dosisgrænse, -tærskelværdien, hvorunder, der ikke kommer nogen virkning. Da den cancerogene virkning er kumulativ, er der sandsynligvis ikke en sådan nedre grænse.

Den somatiske cellemutationsteori for cancers opståen forudsætter en interaktion mellem det genetiske materiale og et carcinogen. Teorien stemmer på en lang række punkter, idet de fleste carcinogene stoffer, men ikke alle, også er mutagener. Omvendt skal det slås fast, at mutagene stoffer normalt ikke også er carcinogene. Derfor er det højst sandsynligt, at der ud over den initiale mutation eller anden transformation, også er andre sammenfaldende ændringer, som er nødvendige for udviklingen af cancer.

Sammenfattende kan det siges, at initieringen er karakteriseret ved, at den er irreversibel og initierede celle ikke er morfologisk identificerbare.

Promotion.

Promotion er det andet stadie i den cancerogene proces. Efter den initiale transformation kan den præneoplastiske celle forblive "hvilende" og den nødvendige proliferation må ske under medvirken af en promotor. Dette andet stadium er karakteriseret ved ændringer i den genetiske kode og væksten af klonen ud fra den initierede celle. Promotorer kan reagere på adskillige måder som f.eks. ved at påvirke den intercellulære kommunikation, og kan give forskellige effekter. I modsætning til initierende stoffer er der intet der tyder på, at promotorer eller deres metabolitter reagerer med DNA, ligesom processen er reversibel og påvirkelig af fysiologiske faktorer som aldersprocesser, føde og hormonale faktorer. Promotorer har en sigmoidlignende dosis/effekt-kurve med maksimal effekt og tærskelværdi. For at virke, skal promotorer være tilstede i højere koncentrationer end initierende stoffer. Som eksempler på promotorer kan nævnes fenobarbital, 2,3,7,8-tetrachlordibenzo-p-dioxin, saccharin, syntetiske antioxidanter (BHT og BHA), cyclosporin og androgener/østrogener. Nogle stoffer antages at være rene promotorer, mens andre både kan være initierende og promotorer, - det kan alene være et dosisspørgsmål.

Progression.

Progressionen er det stadium, hvor de neoplastiske celler bliver til maligne tumorer. Stadiet er karakteriseret ved ændringer i antallet eller i fordelingen af kromosomerne. Resultatet er øget vækst, invasion i rask væv og dannelsen af metastaser.

I modsætning til de genotoksiske carcinogener, kan man ikke påvise en direkte påvirkning på DNA af *epigenetiske* cancerogener. Man er ikke helt klar over virkningsmekanismen, men for nogle stoffers vedkommende mener man, at de virker som promotorer for endogene stoffers initierende effekt. Man har dog vist, at ikke alle

epigenetiske cancerogener er promotorer. Benzen er et eksempel herpå.

De såkaldte *peroxisome proliferatorer* er en anden type af potente carcinogener, som ikke er mutagene. Disse stoffer, som f.eks. det lipidsænkende stof clofibrat og phtalate-stre, der bruges som blødgøringsmiddel i plast, øger antallet af peroxisomer, især i leveren. Man mener, at den cancerogene virkning skyldes øget mængde af enzymer involveret i β -oxidationen af fedtsyrerne. Den op til 20 gange større oxidation fører til øget mængde af det reaktive hydrogenperoxid. Da mængden af den hydrogenperoxidspaltende catalase kun øges lidt, vil hydrogenperoxidet diffundere ud i cytoplasma og beskadige DNA i cellekernen.

Kapitel 4. Specielle toksikologi

I det følgende kapitel behandles den måde hvorpå forgiftninger opstår, deres symptomer og deres behandling. De i kapitlet omtalte stoffer vil være et repræsentativt udsnit af de stoffer, der på nuværende tidspunkt enten hyppigt medfører forgiftninger eller medfører så alvorlige forgiftninger, at behandlingen af disse skal iværksættes hurtigt og intensivt.

Gasser

Kulmonoxid (kullite, CO) er en farveløs gas uden lugt eller smag, der opstår, hvor kulstofholdigt materiale undergår en ufuldstændig forbrænding og den findes f.eks. i udstødningsgassen fra motorer og i brandrøg. Den stærkt stigende anvendelse af naturgas til opvarmning udgør et stigende problem. Ved utilstrækkelig tilførsel af erstatningsluft og dårlige (utætte) installationer, kan et naturgasfyr virke som en kulmonoxidgenerator med fatale følger.

Kulmonoxids affinitet til blodets hæmoglobin er ca. 300 gange større end ilts. Selv ved lave kulmonoxidkoncentrationer fortrænges ilten fra hæmoglobinet. Ca. 0,5% af hæmgrupperne vil være beslaglagt af kulmonoxid som følge af endogen produktion, mens man hos rygere kan finde 5-6% beslaglagt. Under 20% mætning ses ingen forgiftningssymptomer. Ved omkring 30% mætning indtræder de første symptomer i form af takykardi og ECG-forandringer som følge af hypoxi. Foruden de nævnte symptomer ses hovedpine, kraftsløshed, kvalme, synssvækkelse og måske omtågethed. Lidt efter lidt mistes bevidstheden. Først ved dyb bevidstløshed ses øget, dyb, endog uregelmæssig respiration. Pupillerne er dilaterede og reaktionsløse. Voldsomme kramper ses ofte. Herefter optræder koma og respirationsstop. Carboxyhæmoglobin er kirsebærfarvet og patientens hud og især slimhinder og læber vil derfor være farvet kraftigt røde. Ved fund af bevidstløse personer med en unaturlig "sund" kulør bør mistanken straks rettes mod en kulmonoxidforgiftning. Kulmonoxid er ikke en egentlig kumulativ gift, idet carboxyhæmoglobin er fuldt dissocierbart og derfor vil fjernes fra hæmoglobinet ved eksponeringens ophør. Kulmonoxid er altså en kompetitiv antagonist.

Kulmonoxid udøver såvel cytotoxisk som iskæmisk ødelæggelse af CNS. Leukoencefalopati kan optræde som følge af kulmonoxidkoma. Skaden iagttages tidligst fem dage efter en kraftig akut påvirkning. Symptomerne optræder pludseligt efter en tilsyneladende bedring hos patienten. Symptomerne er adfærdsændring, forvirring, desorientering og feber fulgt af neurologiske forandringer (ataksi, skælven, manglende koordinering af bevægelser og svaghed). Tilstanden udvikler sig i løbet af nogle uger, sædvanligvis med døden til følge.

Behandling:

Ilterapi er specifikt antidot ved akut kulmonoxidforgiftning. Som førstehjælp bringes patienten i frisk luft og kunstig respiration indledes. Den mest effektive behandling er ilterapi i trykkammer. Anvendes carbogen (ilt og kuldioxid i blandingsforholdet 95/5%) stimuleres respirationen, men samtidig øges risikoen for metabolisk acidose hidrørende fra hypoxien.

Nitrøse gasser: Nitrogenmonoxid (kvælstofilte, NO) er en gas, der let reagerer med luftens ilt og danner nitrogendioxid (kvælstofoverilte, NO₂), kvælstofoxiderne kaldes under et for "NO_x-er". De dannes, når feks. salpetersyre reagerer med visse metaller, ved opvarmning af nitrogenholdige stoffer (gødningstoffer, visse plastarter). I mindre mængder kan de opstå ved ensilering af plantemateriale, feks. lucerne og være årsag til den såkaldte "silo-filler disease". Cigaretrøg, udstødnings- gas fra motorer og forbrændingsprodukterne fra naturgas indeholder også nitrøse gasser. De er kraftige iltningsmidler, der ved indånding kan give lungeødem. Ved høje koncentrationer er de øjeblikkeligt dræbende, men ved lave koncentrationer ses primært irritation af luftvejene med hoste og åndenød, trykken for brystet og eventuelt smerter. Disse symptomer forsvinder hurtigt, hvis patienten bringes ud i frisk luft. Patienten kan derefter være symptomfri i nogle timer, hvorefter der kan opstå lungeødem. Personer, der kan have indåndet nitrøse dampe, skal derfor altid indlægges til observation mindst 24 timer. Ved lave koncentrationer behøver de primære symptomer end ikke at vise sig.

Allerede efter nogen tids inhalation af koncentrationer på 2-3 ppm ses lungefunktionsændringer som øget frekvens og nedsat elasticitet af lungerne. Dette skyldes en ændring af konfigurationen i bla. kollagen. Ændringen er reversibel, men man kan ikke udelukke, at fortsat eksponering kan give irreversible skader. Nitrøse gasser forårsager også lipidperoxidation, og effekten er kumulativ. Det er vist, at såvel korttids- som langtidseksponering øger risikoen for luftvejsinfektioner.

Behandling:

Som førstehjælp bringes patienten ud i frisk luft, anbringes i halvt siddende stilling og holdes varm. Den lægelige behandling er symptomatisk, eventuelt suppleret med steroid- og antibiotikabehandling mod kemisk lungebetændelse og infektioner. Patienten skal observeres i mindst 24 timer.

Svovlbrinte (hydrogensulfid, H₂S) optræder, hvor svovlholdigt materiale går i forrådnelse (lastrum i industritrawlere), ligesom luftarten kan optræde i forbindelse med olieudvinding. Ophold i en svovlbrinteatmosfære på 600 ppm i 30 min må betragtes som livsfarligt, men der er store variationer i følsomheden overfor stoffet. Virkningsmekanismen for hydrogensulfid er den samme som ved cyanider (se senere), idet cytochromoxidasen hæmmes. Derfor er symptomerne ved en forgiftning de samme. En undtagelse herfra er øjenirritation (gas eye) og ved længere tids påvirkning lungeødem.

Behandling:

Patienten bringes i frisk luft. Om nødvendigt indgives en methæmoglobindanner (nitrit ell. dimethylaminophenol) i.v.. Svovlbrinte reagerer derefter med methæmoglobin under dannelse af sulfmethæmoglobin. Denne forbindelse er 100 gange mere dissociérbar end cyanmethæmoglobin, men kompleksbindingen er dog stor nok til at have en beskyttende virkning. Mens der er et rationale for brugen af thiosulfat i behandling cyanidforgiftning, findes dette ikke her. Ilt har ingen virkning ved forgiftningen, undtagen i tilfælde af lungeødem.

Ammoniak (NH₃) der er en farveløs gas med en stikkende lugt, er en stærk base.

Luftarten er lettere end atmosfærisk luft og lader sig let opløse i vand under delvis omdannelse til NH_4OH . Gassen anvendes i fortættet form i landbrug og industri. Vandige opløsninger af ammoniak (salmiakspiritus) anvendes i industri og husholdning. Ammoniak spores tydeligt i en luftkoncentration på 20 ppm. Kort tids ophold i 2500 ppm må betragtes som livsfarligt. På grund af den store vandopløselighed reagerer ammoniak med slimhinderne i de øvre luftveje og bevirker irritation af disse. Umiddelbart efter indånding af ammoniak ses bronkokonstriktion. Der opstår dyspnø som følge af manglende evne til at trække vejret hurtigt og dybt nok. Ved svære belastninger kan der opstå lungeødem og alkalose. Undertiden ses også nekrotiske forandringer (konstriktioner) i luftvejene. Ved længerevarende påvirkning eller ved høje koncentrationer kan der opstå varige øjenskader, feks. ar på hornhinden og misfarvning af linsen.

Behandling:

Ammoniakopløsninger giver efter p.o. indtagelse ætsninger i spiserør og mave. Som førstehjælp gives mælk eller vand til fortynding, suppleret med svagt sure væsker (eddike, juice). Opkastning bør ikke fremkaldes af hensyn til faren for aspiration til lungerne.

Også hudætsninger kan opstå og her især ved kontakt med flydende ammoniak, hvor der opstår en kombination af ætsning og forfrysning, idet ammoniak ved fordampning kræver varme. Ulykker med flydende ammoniak er altid alvorlige, fordi ammoniakken diffunderer ind i vævet som en gas. Derfor kan ulykker af denne karakter medføre en systemisk forgiftning. Det er således vigtigt at kontrollere organismens syre-basestatus. Ved hudætsninger er meget grundig og langvarig (timer!) skylning med vand derfor påkrævet.

På grund af evnen til at diffundere gennem væv er stænk i øjet alvorlige, idet ammoniakken kan fremkalde ætsninger i øjets indre med blindhed til følge.

Ammoniakdampe tolereres i almindelighed godt. - blot patienten bringes i frisk luft, vil symptomerne forsvinde. Ellers symptomatisk behandling. Den kroniske effekt af ammoniakdampe er bronkitis.

Chlor (Cl_2) er en gulgrøn gas med stærkt stikkende lugt. Den anvendes industrielt og til desinfektion af drikke- og badevand. Endvidere indgår chlor i kemiske forbindelser, og fra nogle af disse, feks. hypochlorit og chlorit, frigøres chlogas ret let. Hypochlorit anvendes bla. som WC-reensemiddel og blegevand. Hvis hypochlorit blandes med syre frigøres chlogas. Chlor blev i 1. verdenskrig brugt som kemisk kampstof. Chlor er et kraftigt oxidationsmiddel og opløses i vand under delvis omdannelse til hypochlorit og chlorid ($\text{Cl}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{HClO} + \text{HCl}$). Ved inhalation af chlorkoncentrationer på 3-6 ppm fås en stikkende og brændende fornemmelse i øjne, næse og svælg, fulgt af blepharospasme, hovedpine, rindende øjne, snue, hoste og hæshed. Ved højere koncentrationer stimuleres de sensoriske receptorer i luftvejene med svære smerter og spasmer i larynx og bronkialmuskulatur til følge. Efter et par minutter afslappes bronkialmuskulaturen, og åndedrættet bliver lettere. Dette bevirker, at gassen får adgang til alveolerne, og der opstår kapillær dilatation med kraftig ødemdannelse. Døden kan indtræde 8-24 timer efter som følge af ødemet og kardiovaskulært svigt. Chlogas i koncentrationer på over 1000 ppm virker øjeblikkeligt dræbende.

Behandling:

Behandlingen er symptomatisk. Ved undersøgelse af overlevende ofre for chlogasforgiftning under 1. verdenskrig fandt man hos de fleste en fuldstændig helbredelse, men hos ca. 10% fandt man eftervirkninger som kronisk bronkitis og lungetuberkulose.

Fosgen (COCl_2) indgår som mellemprodukt i industrien. Det dannes også, hvor chlorholdige, organiske forbindelser, som f.eks. tetrachlormethan, chloroform og teflon, undergår ufuldstændig forbrænding. Luftarten er farveløs og har i en koncentration på 6 ppm en højagtig lugt. Ophold i 30 min i en koncentration på over 6 ppm angives at være letal. Akutsymptomet er irritation af slimhinder, men kan helt udeblive. Efter en symptomfri periode på op til 24 timer kan opstå lungeødem og perifert cirkulationskollaps. Fosgen hydrolyseres i luftvejene til kuldioxid og saltsyre. Den dannede saltsyre øger permeabiliteten af celledembranerne i alveolerne.

Behandling:

Symptomatisk. Det er væsentligt på grund af den langsomme udvikling af lungeødemet, at personer, der kan have været udsat for fosgen, holdes under observation i ca. 48 timer.

Metaller

Kviksølv kan i toksikologisk sammenhæng inddeles i tre typer forbindelser:

1. Metallisk kviksølv
2. Uorganiske kviksølvsalte,
3. Organiske kviksølvforbindelser

Kviksølv er et flydende metal, som har et relativt højt damptryk ved almindelig temperatur. Det er derfor muligt, at indånde kviksølvdampe i forbindelse med arbejde med stoffet. I dag er anvendelsen af kviksølv stærkt begrænset ved lov og målet er fuldstændig at forbyde anvendelsen. Der er dog givet dispensation for anvendelsen af kviksølv i tandfyldninger indtil en egnet erstatning er fundet. Kviksølv vil dog være et globalt miljøproblem i årene fremover.

Kviksølv absorberes næsten 100% fra lungerne. Det optages praktisk taget ikke fra mave-tarmkanalen, men kan absorberes fra huden. Kviksølvet optages i blodlegemerne og oxideres her delvist til Hg^{2+} . Det ikke oxiderede, atomare kviksølv kan passere blodhjerne-barrieren og vil blive oxideret i nervevævet til Hg^{2+} . Kviksølv passerer også placentabarrieren og kan give fosterskader. Det oxiderede kviksølv elimineres via nyrerne, hvor det bindes kraftigt til metallothionein med nyreskader til følge.

Ved akut forgiftning opstår der primært nyreskader (proteinuri, anuri). Symptomerne på kronisk kviksølvforgiftning, som tidligere sås hos tandlæger og laboratoriepersonale, er:

1. Neuroasteni (fysisk og psykisk træthed), søvnløshed, forstørrelse af thyreodeae, hurtig puls, hæmatologiske forandringer.
2. Intentionstremor (fingre, øjenlåg, læber), generaliseret tremor, kloniske kramper i ekstremiteterne.
3. Ændring af psyke og adfærd, hukommelsessvigt, øget excitabilitet, svære depressioner, delirium, hallucinationer.
4. Proteinuri, nefrotisk syndrom.

Virkningsmekanismen for kviksølvforgiftning kendes ikke, men man antager, at den skyldes, at kviksølvionen bindes til svovlgrupper i enzymerne.

Amalgam, som bruges til tandfyldninger, er en blanding af kviksølv, sølv, kobber og tin. En række lokale og systemiske gener har i mange år været henført under syndromet "oral galvanisme", uden at man har kendt den egentlige årsag. Syndromet omfatter en række yderst forskellige symptomer. Betegnelsen skyldes, at man oprindelig troede der opstod elektriske strømme i mundhulen, pga. af amalgamfyldningerne. Dette har vist sig ikke at være tilfældet. Nogle har derfor ment, at symptomerne skyldes afgift af kviksølv fra fyldningerne. Der er ingen tvivl om, at der afgives kviksølv fra amalgamfyldningerne, men der er stor uenighed om, hvor vidt denne afgift har sundhedsskadelig effekt. For syddanskere er den daglige indtagelse af kviksølv stammende fra naturlige kilder (luftforurening fra bla. vulkanudbrud, fra fisk osv.) 1-6 µg, mens optagelsen fra amalgam kan være 1 -3 µg/dag alt efter antallet af fyldninger. WHO har sat en grænse for belastningen med kviksølv på 45 µg/dag. Det er umuligt på grundlag af de foreliggende undersøgelser at afgøre, om amalgamfyldninger har en toksisk effekt på organismen, dels er undersøgelserne gennemgående dårlige, og dels er man nede i et dosisområde, hvor det er svært at adskille reelle påvirkninger fra psykiske. Det eneste, man kan konkludere, er, at andre restaureringsmaterialer end amalgam må foretrækkes, hvis:

1. de er mindre toksiske og
2. de teknisk tilnærmelsesvis er lige så gode.

Uorganiske kviksølvsalte anvendes ikke mere og er derfor toksikologisk uinteressante.

Organiske kviksølvforbindelser har tidligere været anvendt som diuretika og til kornbejdsning men forekommer også naturligt i miljøet.

Metylkviksølv (CH_3HgCl) har tidligere været anvendt til kornbejdsning. Efter alvorlige forgiftningstilfælde efter indtagelse af korn beregnet til udsåning, bla. i Irak, hvor flere tusinde mennesker blev forgiftet, blev stoffet erstattet af andre forbindelser.

Kviksølv kan i miljøet omdannes af mikroorganismer til metylokviksølv. Kviksølv, som bliver udledt med spildevand ol., vil blive omdannet til metylokviksølv og opkoncentreret i fødekæden for til sidst at blive optaget af mennesker ved indtagelse af fisk og skaldyr. I Japan så man ved Minamata alvorlige forgiftninger hos en stor gruppe mennesker, som spiste fisk og skaldyr fanget i et havområde, hvor en fabrik udledte kviksølv. Metylokviksølv passerer let alle biologiske membraner og vil derfor passerer blodhjerne-barrieren og placenta. I nervevævet omdannes det til uorganisk kviksølv. Kliniske symptomer på metylokviksølvforgiftning er:

1. Følelsesløshed og prikken omkring mund, læber og i ekstremiteter.
2. Snublende gang, synke- og talebesvær.
3. Træthed, koncentrationsbesvær.
4. Syns- og høretab.
5. Lammelser og tremor.
6. Coma og død.

Efter prænatal påvirkning:

1. Psykomotorisk retardering.
2. Psykisk retardering.

Behandling:

Primært må man sikre mod yderligere eksponering med kviksølv. Derefter behandles med DMSA (dimercaptoravsyre) i.v. som kompleksbinder med både uorganisk og organisk kviksølv. Komplekset elimineres renalt. DMSP (dimercaptopropansulfonsyre kan anvendes i stedet for. Yderligere behandling er symptomatisk. Skaderne på CNS er i stor udstrækning irreversible, men der kan ses nogen bedring i løbet af nogle år efter eksponeringens ophør.

Cadmium er et metal som var ret upåagtet indtil omkring 1950 idet det ikke havde nogen praktisk anvendelse. I dag anvendes cadmium i metal-, plast- og elektronikindustrien (batterier). Cadmiumeksponeringen sker via kosten, ved rygning og i arbejdsmiljøet, sidstnævnte behandles ikke her. Cadmium forekommer som forurening i handelsgødning og spredes derfor med denne udover arealer der bruges til dyrkning af spiselige afgrøder. I de senere år er det dog lykkedes at nedsætte cadmiumindholdet ved indførelse af moderne teknologi. I modsætning til bly optages og opkoncentreres cadmium i planter med en faktor 25. Cadmium følger væksten og ender derfor i korn, frø og frugter. Som et kuriosum kan nævnes at visse svampearter, bla. markchampignon er ekstremt effektive til at optage cadmium, derfor anbefales det da også at begrænse indtagelsen af vilde svampe til 1 - 2 kg om året. Da vores kost således indeholder cadmium er genanvendelse af spildevandsslam og kompost et problem fordi der indtræder en "recycling" af allerede eksisterende cadmium samtidig med at nyt tilføres udefra. Disse forhold gør at man er uhyre forsigtig med frigivelse af arealer til dyrkning af spiselige afgrøder, hvis jorden er forurennet med cadmium.

Cadmiums toksiske egenskaber blev afdækket som følge af en miljøkatastrofe i Japan, hvor et stort antal individer i et lokalområde viste tegn på nyreskader i form af nedsat glomerulær og tubulær aktivitet. Samtidig observerede man stærkt forøget osteoporose hos menopausale kvinder. Sidstnævnte effekt har givet navn til syndromet: "itai-itai" der betyder "av-av" på japansk. Katastrofen skyldtes en stærk forurening med cadmium i det vand man brugte til overrisling af rismarkerne.

Cadmium kan optages både pulmonalt (15-30%) og peroralt (5-8%). Optagelsen i lungerne er knyttet til arbejdsmiljøet og til rygning.

Den perorale absorption kan øges betragteligt ved calcium- og jernmangel (20%).

Cadmium bindes til og transporteres af et metallothionin og deponeres i lever og nyrecortex. Cadmiums halveringstid i organismen er ikke målt men er beregnet til ca.

30 år. Man regner derfor med at cadmium akkumuleres gennem hele livet. Nyreskaderne viser sig ved tilstedeværelsen i urinen af både lav- og højmolekulære proteiner samt glucose og aminosyre hvilket indikerer glomerulus- og tubuluskader. Cadmiums nyretoksiske mekanismer er ikke fuldt belyst, men noget tyder på, at det er metallothionin-cadmiumkomplekset der er toksisk, idet gentagne injektioner med komplekset gav nyreskader, hvad injektioner med cadmiumchlorid ikke gjorde. Årsagen til skaderne kendes ikke, men synes irreversible sandsynligvis fordi der hele tiden afgives metallothioninkompleks fra lever og andre væv til nyrerne. Effekten på calciumhomeostasen antages at være indirekte idet effekten på nyrerne hæmmer vit.D stofskiftet og nedsætter calciumoptagelsen.

Behandling:

Eneste behandling er nedsættelse af eksponeringen hvad der må anses for udelukket i lang tid fremover.

Bly. Intet metal har voldt så mange problemer, og intet metal er blevet undersøgt så grundigt som bly. Risikoen for at komme i kontakt med bly eksisterer praktisk taget overalt: Metal-, farve-/lak- og keramisk industri, udstødningsgas fra biler (nu stort set historisk), røgdudslip fra kraft- og varmekøleapparater o.m.m.

Bly betragtes som så stor en sundhedsrisiko specielt for børn, at WHO har som at sætte grænseværdien for bly på nul!

På grund af sine særlige egenskaber vil bly trods indførelse af et totalt forbud være et problem i mange år frem.

Bly optræder ligesom kviksølv både i en uorganisk og i en organisk form; absorption og fordeling er forskellig for de to former.

Mave-tarmkanal og lunger er vigtigste absorptionsveje, mens organisk bundet bly kan optages gennem intakt hud.

Absorptionen fra mave-tarmkanalen af uorganisk bly nedsættes ved højt calcium-indhold i kosten og øget tarmmotilitet, men øges ved højt indhold af Vit. D og stigende opløselighed af den pågældende blyforbindelse. Man anslår den totale orale absorption til ca. 8% hos voksne og op til 40% hos børn.

Absorptionen via lungerne er signifikant i erhvervs- og miljøtoksikologisk sammenhæng. Absorptionsfraktionens størrelse ved inhalation afhænger stærkt af partikelstørrelsen af det indåndede støv, hyppigst fundne blyforbindelser er oxider og uorganiske salte.

Blyforbindelsernes fordeling i organismen afhænger af om det er uorganisk eller organisk bly. Uorganisk bly bindes kraftigt og hurtigt til knoglevæv ved udveksling med calcium. Afgivelsen fra knoglerne er derimod uhyre langsom. Det angives, at ved længere tids blybelastning inkorporeres ca. 90% af organismens blyindhold i knoglevævet. Der findes intet andet organ med så høj affinitet for bly, men ved høj blybelastning iagttages bly-proteinkomplekser med ekstrem høj blykoncentration i nyrernes proksimale tubulusceller. Kompleksdannelsen kræver nysyntese af protein og antages at være en afgiftningsmekanisme i lighed med cadmium-metallothioninkomplekset. Blodets blyindhold opnår hurtigt ligevægt med blyindtagelsen og -plasma-blykoncentrationen (PbB) bruges da også som mål for blybelastningen. Organiske blyforbindelser er stærkt lipofile og har derfor et andet fordelingsmønster. Tetraethylbly blev tidligere tilsat benzin, men er i dag erstattet af andre forbindelser med en anden toksikologi! Organiske blyforbindelser er derfor uden toksikologisk

interesse.

Eliminationen af bly foregår via galde, urin og ved afstødning af epitelceller (hud, mucosa, hår). Den renale elimination er dominerende hos voksne, mens elimination fra mave-tarmkanalen er det hos børn. Man antager, at den renale elimination sker ved glomerulær filtration og med nogen tubulær reabsorption.

Akut blyforgiftning manifesterer sig ved metalsmag, koliksmarter (blykolik), opkastninger og evt. kollaps og koma. Den akutte forgiftning er sjælden. Kronisk blyforgiftning påvirker primært nyrer, nervesystemet og det hæmatopoitiske system. Nyrenes proksimale funktion ændres, idet reabsorptionen af glukose, aminosyrer og fosfat nedsættes. Denne påvirkning er reversibel. Ved langvarig og høj belastning ses fibrose og glomerulær atrofi. Forandringerne er irreversible og viser sig ofte først efter blybelastningens ophør.

Anæmi er et velkendt symptom ved blyforgiftninger. Anæmien skyldes både en nedsat middellevetid for erythrocytterne og en hæmmet nysyntese af hæmoglobin. CNS-skader forårsaget af uorganisk bly har neurologisk karakter, hyppigste symptomer er: rastløshed, irritabilitet, hovedpine, tremor, ataxi og hukommelsestab. Af senskader ses epilepsi og mental retardering. Det er yderst problematisk, hvis børn rammes af blyforgiftning med cerebrale symptomer. Der er i dag evidens for at blybelastningen medfører nedsat intelligens og koncentrationsevne. Andre symptomer på kronisk blyforgiftning er koliksmarter, misfarvning af tandkød (blyøm) og hud (grålig).

Behandling:

Ved akut blyforgiftning fjernes evt. giftrester ved ventrikelskyllning med Na_2CaEDTA , fjernelse af kontamineret tøj og afvaskning. Derefter gives chelatdannere - Na_2CaEDTA evt. DMPS. I øvrigt behandles med DMPS.

Behandlingen af kronisk blyforgiftning er for så vidt den samme, idet man primært hindrer yderligere eksposition og derefter behandler med chelatdanner. Da Na_2CaEDTA hovedsagelig anvendes akut forgiftning og ikke kan passere blod hjernebarrieren kombineres behandlingen med DMSA. Ved koliksmarter kan gives spasmolytika. Behandlingen med chelatdannere er langvarig, fordi kun ioniseret bly bindes, dvs. overvejende bly i plasma. Størst effekt opnås ved intermitterende behandling, fordi afgiften af bly fra knoglevæv er langsom. Rekonvalescensperioden efter en blyforgiftning uden centrale symptomer kan vare et år. Opstår centrale symptomer, kan disse være permanente.

Kobber absorberes i ventrikel og tyndtarm. På grund af biliær elimination er nettoabsorptionen kun ca. 5%. Kobber er i plasma løst bundet til albumin (5%) og fast bundet til ceruloplasmin (95%). Visse organer, hjerne, lever og nyrer, indeholder depotproteiner for kobber (cupreiner). Kobber elimineres praktisk taget udelukkende (80%) som et proteinkompleks via galden. Tyndtarmsslimhinden fungerer som et effektivt reguleringsorgan for absorptionen.

Indtagelse kobbersalte kan fremkalde akut forgiftning. Forgiftningssymptomerne indtræder hurtigt (10-90 min.) og er abdominale smerter, opkastninger og diarré. Senere kan optræde hypotension, hæmolytisk anæmi og uræmi. Døden skyldes kredsløbskollaps. 175-250 mg kobber kan være letaldosis.

Kronisk forgiftning medfører desuden periodevis feber, gulsot førende til cirrhose og nekrotiske forandringer i CNS. Wilsons disease, en arvelig sygdom, hvor forstyrrelser i kobberstofskiftet medfører høje koncentrationer i organismen, giver symptomer som kronisk kobberforgiftning.

Inhalation af kobberholdigt støv eller dampe medfører kongestion af næse- og svælgslimhinden og evt. ulcerationer i næseslimhinden. Undertiden ses metalfeber (brass fever) efter inhalation af kobber. Brug af kobberholdige intrauterine devices kan medføre kontaktdermatitis. I de senere år er man blevet mere opmærksom på kobberindholdet i drikkevand på grund af den stigende anvendelse af kobber i rørinstallationer. Årsagen er, at man har registreret højere incidens af cancer hos kobbersmede og hos befolkningen fra områder med højt kobberindhold i jord og drikkevand, men der er ikke gennemført epidemiologiske undersøgelser.

Behandling:

Forgiftningen kan behandles ved peroral indgift med chelatdanneren penicillamin og DMSA. Komplekset elimineres renalt. Penicillamin skal anvendes med forsigtighed, da bivirkningsfrekvensen er høj (op til 50%). Penicillamin påvirker lever- og nyrefunktionen. Der er krydsallergi med penicillin!

Jern. Til trods for jerns kolossale udbredelse optræder jernforgiftninger praktisk taget kun i forbindelse med den farmakologiske anvendelse som jerntilskud. Ferrosulfat sælges dog en hel del til mosbekæmpelse i private haver. Det er hyppigst børn, der rammes af disse forgiftninger når jerntabletterne forveksles med bolcher.

Gastrointestinalmucosa fungerer som barriere ved jernabsorptionen, idet absorptionen i nogen udstrækning afhænger af en tilsvarende afgift af jern fra mucosa til blodet. Jern bindes til ferritin i mucosacellerne og afgives herfra ved behov. Absorptionen af jern påvirkes af mange faktorer i mave-tarmkanalen; således nedsættes absorptionen ved jerns binding til sulfat, fosfat, fytinsyre og langkædede fedtsyrer. Omvendt accelereres absorptionen af aminosyrer, glukose, ascorbinsyre og kortkædede fedtsyrer. Kun divalent jern (ferroion) absorberes.

Den akutte forgiftning har flere faser: Indledningsvis optræder kvalme, opkastninger (evt. blodige), rastløshed og cyanose. Derefter indtræder en kort periode uden symptomer (fra timer til en til to dage) efterfulgt af en periode med pneumonitis, gastrointestinale blødninger (voldsom ulceration) og evt. koma. Forgiftningen kan give anledning til fibrøse dannelser i mave-tarmkanalen. Dødelig dosis for børn angives til 3-10 gram jern (som Fe^{2+}).

Kronisk jernforgiftning ses ved overdosering med jernpræparater og ytrer sig ved hæmosiderose, dvs. øget vævsindhold af jern, leveraffektion (gulsot) og i alvorligere tilfælde nekroser i gastrointestinalmucosa.

Inhalation af jernholdigt støv kan give anledning til "støvlunge"-siderose, som tilsyneladende er symptomfri, men kan registreres med røntgen.

Jern er et overgangsgruppemetal og kan derfor let afgive/optage en elektron. Denne egenskab deler jern med kobber og mangan. Man er i de senere år blevet opmærksom på de frie jernioners skadelige effekter. Frit jern indgår i flere reaktioner der fører til oxidativt stress og deraf følgende peroxidationsreaktioner. Dette kan igen føre til DNA-skader som strengbrud og baseoxidationer. Flere jernforbindelser er da også mistænkt for at være kræftfremkaldende.

Behandling:

Ved akut jernforgiftning hindres yderligere absorption ved fremkaldelse af opkastning og indgift af mælk for at hindre ætsninger. Til binding af allerede optaget jern injiceres chelatdanneren deferroxamin intravenøst. Deferroxamin kan også administreres med ventrikelsonde, derved bindes ikke optaget jern.

Uorganiske forbindelser

Cyanider: Hydrogencyanid (blåsyre), der er en luftart, har været anvendt som insekticid i drivhusgartnerier. Kalium- og natriumcyanid bruges i den galvaniske industri, af guld- og sølvsmede samt ved hærkning af stål. Luftens kuldioxid og fugtighed kan uddrive den svage syre, hydrogencyanid, af K- og Na-saltene, hvorfor disse salte lugter af "bitre mandler". Amygdalin, der er et glukosid, kan spaltes til glukose, benzaldehyd og hydrogencyanid. Amygdalinholdige plantedele (feks. abrikoskerner og bitre mandler) kan ligesom natriumnitroprussid ($\text{NaFe}(\text{CN})_5\text{NO}$) være årsag til cyanidforgiftning, mens dette ikke er tilfældet med stofferne kaliumferro- og kaliumferricyanid. Cyanid kan desuden frigives ved metaboliseringen af andre organiske forbindelser (nitriler) og ved brand i kvælstofholdige materialer (skumplast og polyuretan). Til trods for den let genkendelige lugt bør man ikke stole på sin lugtesans, for det første fordi lugtegrænsen for cyanid er stærkt individuel for det andet fordi der hurtigt sker en adaptation.

Hydrogencyanid er en meget hurtigt virkende gift. Indånding af 300 ppm vil fremkalde døden i løbet af få minutter. Efter oral indtagelse af saltene forløber forgiftningen lidt langsommere. 100 mg må betragtes som letal dosis. Saltene er stærke baser og kan derfor fremkalde opkastninger.

Cyanid hindrer elektrontransporten ned gennem cytochromkæden ved at inhibere cytochromoxidase og der udvikles en metabolisk acidose. Blodet vil være fuldmættet med ilt, men organismen kan ikke udnytte det på grund af inhiberingen.

Ved lave koncentrationer er symptomerne hovedpine, svimmelhed og kvalme.

Cyanid stimulerer kemoreceptorerne direkte, således at der udløses hyperpnø og dermed øget optagelse af hydrogencyanid førende til dyspnø, paralyse, uklarhed, kramper og død som følge af respirationslammelse. Ved høje koncentrationer kan døden indtræde i løbet af sekunder. Cyanid kan også absorberes gennem huden. Kroniske forgiftninger er karakteriseret ved gastrointestinale og neurologiske forstyrrelser som feks. kvalme, træthed og svaghed. Dermatitis ses også.

Behandling:

Førstehjælpen er dekontaminering af patienten ved afvaskning og fremkaldelse af opkastning. Den efterfølgende behandling består i at modvirke den metaboliske acidose og fjerne cyanidionen fra cytochromoxidasen.

Cyanid bindes med større affinitet til methæmoglobin end til cytochromoxidasen. Førstehjælp på skadestedet er derfor inhalation af amylnitrit der er en methæmoglobindanner. Ved lettere forgiftninger gives ilt og acidosen korrigeres. Ved alvorligere forgiftninger gives desuden hydroxycobalamin, der er en effektiv kompleksdanner med cyanid.

En alternativ behandling hvis hydroxycobalamin ikke er tilgængelig, er injektion af

natriumnitrit og thiosulfat. Cyanid omdannes til det ugiftige rhodanid eller thiocyanat (SCN^-) ved hjælp af enzymet rhodanese. Dette er eliminationsmåden for det cyanid, der under normale omstændigheder dannes i organismen. Ved cyanidforgiftningen indgiver man derfor thiosulfat, for at denne forbindelse kan fungere som svovldonor til processen.

Skønt blodet er fuldmættet med ilt ved en cyanidforgiftning, har det vist sig, at LD_{50} for cyanid hos nitrit/thiosulfatbehandlede rotter øges med ca. 40% hvis ilttilførslen øges. Virkningsmekanismen menes primært at være en placering af cyanid fra cytochromoxidase samt en øget acceleration af processen $\text{CN}^- \Rightarrow \text{SCN}^-$.

Ætsgifte fremkalder primært korrosive skader og kun i mindre udstrækning specifikke toksikologiske reaktioner. Forgiftningssymptomerne og den egentlige forgiftningsbehandling vil derfor stort set være identiske, uanset stof. Mange husholdningskemikalier hører til denne gruppe f.eks. afløbsrens, maskinvaskemidler og afkalkningsmidler. Visse ætsgifte f.eks. oxalsyre, fluorforbindelser og fenoler, kan fremkalde specifikke toksikologiske reaktioner.

Generel behandling af ætsninger:

Ved ætsninger af hud, slimhinder og øjne foranstalles omgående langvarig og ihærdig skylning med vand. Ved uheld med koncentreret svovlsyre bør man være opmærksom på den voldsomme fortyndingsvarme, der udvikles med denne syre. Det er derfor særlig vigtigt at skylle med rigelige mængder vand for at undgå skoldning. Alkaliske ætsninger fremkalder dybe, flagede ætsninger, hvorfor skylning med vand i disse tilfælde bør være ekstra omhyggelig og langvarig (mindst 20-30 min).

Syreætsninger fremkalder faste, denaturerede proteiner. Syreætsninger er derfor længere tid om at gå i dybden. Ved øjenætsninger forårsaget af læsket kalk ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) skal skylningen suppleres med omhyggelig fjernelse af "fastbrændte" partikler og behandling med Na-EDTA.

Oralt indtagne ætsgifte kan som følge af ætsningen fremkalde shock, perforationer med efterfølgende strikturer i oesofagus og pylorus. Syrer og baser kan desuden fremkalde livsfarlige forskydninger i organismens syre-base balance. Hertil kommer risikoen for lungekomplikationer pga. aspiration.

Som førstehjælp indgives vand eller mælk evt. med æggehvite til fortynding af det ætsende stof. Det angives, at man højst skal give 1-2 glas af hensyn til faren for opkastning, ligesom neutraliserende stoffer frarådes på grund af reaktionsvarmen. Selvom der advares kraftigt mod provokation af opkastning på grund af faren for yderligere ætsninger af oesofagus, har man på visse afdelinger her i landet med held behandlet med opkastning suppleret med ihærdig og langvarig ventrikelskylning. Hvis ætsningerne ikke behandles omgående, er der stor risiko for fremkomst af strikturer, der må behandles kirurgisk. Øvrig behandling er symptomatisk, dvs. shockbehandling, væsketerapi og opretholdelse af syre-base balancen.

Indåndes ætsgifte (syredampe, kalciumoxidstøv), irriteres luftvejene. Ved mere massiv indånding kan der opstå slimhindebeskadigelser med lungeødem til følge.

Behandlingen er symptomatisk.

Kronisk eksposition med ætsgifte vil give anledning til sårdannelse på hud og i øjne

med deraf følgende infektionsrisiko. Rammes øjet af calciumoxidstøv, kan der opstå alvorlige skader på grund af varmen, der udvikles når calciumoxid reagerer med vand og ved den efterfølgende fastbrænding af kalkpartiklerne. Skaderne medfører ofte blivende øjenskader. Længerevarende inhalation af ætsgifte medfører bronkial irritation med hoste og ofte pneumonitis som følgekomplication. Tandætsninger er en almindelig komplikation ved inhalation af syredampe.

Eneste behandling er fjernelse fra yderligere eksposition.

Flussyre. Alle fluorforbindelser er giftige på grund af deres calciumfældende og enzymhæmmende virkning. Flussyre og frit fluor desuden på grund af den kraftige ætsende virkning,

Flussyre i svage koncentrationer fremkalder primært ætsninger. I høje koncentrationer (> 50%) opstår alvorlige og meget dybe nekroser. Nekroserne skyldes ikke flussyrens hydrogenion, men udissocieret flussyre, en kraftig cellegift, der er yderst penetrerende, selv i knoglevæv.

Inhalation af fluor eller flussyre medfører irritation af luftvejene med hoste. Efter symptomfri periode på op til to dage indtræder alvorlig respirationsinsufficiens med ødem, smerter i brystet og cyanose.

Behandling:

Ved hudkontakt med flussyreopløsninger er eneste behandlingsmulighed omgående og ihærdig skylning med store mængder vand evt. hydrogencarbonat for at begrænse skaden. Det har tidligere været foreslået at behandle med calciumsalte (calciumglukonat), bla. ved at injicere det rundt om det ramte område, men behandlingen anses i dag for virkningsløs. Hypocalcæmi og acidose behandles symptomatisk. Svære nekroser behandles kirurgisk.

Ved inhalation er behandlingen rent symptomatisk, dvs. behandling af lungeødem og smerter. Prognosen er dårlig.

Ved oral indtagelse af flussyre er forløbet som ovenfor, dvs. ætsninger og vævsnekrose. Behandlingen er resultatløs.

Nitrat/nitrit: Eksponering med nitrat- og nitriten vil oftest finde sted i forbindelse med levnedsmiddelprodukter eller forurenede vand. Visse grøntsager har et meget højt indhold af nitrat, f.eks. salat og spinat. Desuden bruges natriumnitrit i levnedsmiddelindustrien som konserveringsmiddel og smagforbedrende stof. Nitrat er ikke giftig i sig selv, men omdannes til nitrit i organismen. Nitrits toksiske effekt beror på dets evne til at danne methæmoglobin. Indtagelse af større mængder nitrat/nitrit kan give anledning til livstruende methæmoglobinæmi, specielt spædbørn er følsomme for indtagelse af nitrat/nitrit, da de mangler det enzym der omdanner nitrit til nitrat. Anvendelsen af nitratholdigt vand er hyppigste årsag til methæmoglobinæmi hos spædbørn ("blå børn"). Nitrit er desuden mistænkt for at kunne danne cancerogene nitrosaminer.

Amylnitrit ("poppers") udgør et helt specielt problem fordi der er et udbredt misbrug af stoffet.

På grund af den karudvidende effekt kan amylnitrit medføre centrale hypoxi, der ofte resulterer i pseudoseksuelle fantasier og eufori. Misbruget er udbredt i

homoseksuelle kredse da karudvidelsen giver viagralignende effekter.

Behandling:

Behandlingen er iltterapi (100%) og administration af methylenblåt, der reducerer methæmoglobin til hæmoglobin .

Organiske opløsningsmidler

Betegnelsen organiske opløsningsmidler dækker over en lang række stoffer, hvis fællestræk er indholdet af kulstof og brint og deres lipidopløselighed. På grund af lipidopløseligheden absorberes opløsningsmidlerne let fra lungerne og deponeres i lipidholdigt væv, dvs. fedtvæv og nervesystem. Da fordelingsforholdet fedtvæv/blod er højt, kan fedtvæv indeholde store mængder opløsningsmiddel. Dette store fordelingsrum giver halveringstider på adskillige dage, mineralsk terpentin kan eksempelvis have halveringstider på en uge. Toksisk encephalopati eller Malersyndromet er et begreb, der har været kontroversielt, men i dag anerkender stort set alle, selv industrien, at det ikke er problemfrit at arbejde med organiske opløsningsmidler gennem længere tid. Der er da også fastsat skrappe grænseværdier for deres anvendelse i erhvervsmæssig sammenhæng. Det er ikke kun malerarbejde, der kunne medføre encephalopati, både den grafiske branche og metalindustrien anvender opløsningsmidler i store mængder.

Der er stigende interesse for opløsningsmidlernes reproduktionstoksiske egenskaber. Både ud fra epidemiologiske og dyreeksperimentelle undersøgelser er der i dag temmelig sikre beviser på, at eksponering med opløsningsmidler under graviditeten kan medføre CNS skader, specielt adfærds- og udvikningsmæssige forandringer. Der er desværre opstået et nyt fænomen nemlig sniffning af opløsningsmidler. Man genkender i dag nogle af de samme symptomer hos sniffere, som man tidligere så hos personer, der var blevet eksponeret for opløsningsmidler på deres arbejde. Den akutte toksiske effekt er for alle opløsningsmidler en ruseffekt efterfulgt af CNS-depression. Ved sniffing er der yderligere risiko for hypoksiske skader på grund af den massive eksponering.

Alifatiske kulbrinter.

Alifatiske kulbrinter indgår i blandinger i en lang række kommercielle produkter. Den depressive virkning på CNS stiger med stigende antal C-atomer indtil C₁₂.

Flaske- og ligthergas består af en blanding af propan og butan. I høje koncentrationer virker forbindelserne anæstetiske. Lightergas misbruges af sniffere, der inhalerer ren gas for at opnå den euforiske effekt som følge af hypoksien. Ved dødsfald, hvor flaskegas er involveret, er dødsårsagen iltmangel som følge af, at ilten er fortrængt eller forbrugt til forbrænding af flaskegassen, eller kulmonoxidforgiftning på grund af ufuldstændig forbrænding.

n-hexan var et af de første stoffer, man fandt ud af havde en neurotoksisk effekt ved længere tids eksponering. Man iagttog denne virkning hos nogle kvindelige italienske arbejdere, der limede sandaler i et lille, meget dårligt ventileret rum. Indledningsvis opstod krampefornemmelse i hænderne, væggtab og appetitløshed, efterfulgt af

kramper i læggene og usikker gang. Tærerne blev følelsesløse, og der opstod udpræget gangbesvær. Endnu to år efter at patienten sidst havde været udsat for n-hexan, var der gangbesvær.

Symptomerne på den kroniske påvirkning kan opstå et til flere år efter eksponeringens begyndelse og er karakteriseret ved følelsetab i hænder og fødder, sjældent over knæ og albue og med varierende muskelatrofi på hænder og fødder. Midlertidig synssløring ses sædvanligt som følge af optisk neuropati. Ved lettere tilfælde ses fuldstændig helbredelse, men ved sværere neuropatier er skaderne blivende. Man har ment, at CNS ikke blev påvirket, men dette er nu draget i tvivl, fordi man har set hjerneskadede sniffere, der brugte hexanholdig lim..

Benzin består i overvejende grad af højere alkaner og cykliske kulbrinter. Akut forgiftning med benzin er sjælden, idet der kræves høje luftkoncentrationer, først ved omkring 2.000 ppm iagttages alvorlig påvirkning af CNS. Oral indtagelse kan forekomme ved uheld. Her er den alvorligste risiko aspiration til lungerne. 1/2-1 ml er nok til at fremkalde lungekomplikationer. Det største problem ved benzin er indholdet af benzen, der omtales senere

Petroleum og lampeolie er en blanding af alifatiske og cykliske kulbrinter. Toksiciteten afhænger af indholdet af cykliske kulbrinter. Petroleum til husholdningsbrug er fattigere på cykliske forbindelser (ca. 7%) end brændselspetroleum (ca. 20%). På grund af petroleum og lampeolies høje kogepunkt ses akutte forgiftninger efter inhalation ikke, hvorimod forgiftninger efter oral indtagelse ikke er sjældne, især hos børn. Man har set dødsfald efter indtagelse af så lidt som 10 ml. Petroleum og lampeolie virker irriterende på maveslimhinden og fremkalder ofte spontan opkastning. I langt de fleste tilfælde er den alvorligste effekt lungekomplikationer (kemisk lungebetændelse) på grund af aspiration.

Mineralsk terpentin er en blanding af kulbrinter såvel alifatiske som cykliske (især C₉ - C₁₀) med et meget ringe indhold af benzen. Den akutte toksicitet er som for benzin og petroleum. Mineralsk terpentin indgik tidligere i et stort antal malerprodukter og anses for at være årsagen til de neurotoksiske effekter, der blev set blandt malere. I dag anser man indholdet af aromatiske forbindelser for at være den væsentligste årsag til hjerneskaderne, blandt andet fordi man i den grafiske industri ikke anvender terpentin, men toluen.

Behandling:

Ved oral indtagelse af kulbrinter må opkastning ikke fremprovokeres hos patienten af hensyn til faren for aspirationen til lungerne. Symptomatisk behandling.

Cykliske kulbrinter.

Benzen har tidligere været et meget anvendt opløsningsmiddel (stenkulsnafta), men brugen heraf er blevet stærkt begrænset på grund af dets hæmatotoksiske egenskaber. Benzen er dog en ikke ubetydelig del af motorbenzin. Akutte forgiftninger efter oral indtagelse ses sjældent. Ved rensning af tanke ol. kan forgiftning opstå ved indånding. Den akutte effekt er CNS-depression, ved langvarig eksponering opstår hæmatologiske skader. 20-50% elimineres uomdannet via lungerne, mens metabolitterne elimineres renalt.

Benzens hæmatotoksiske effekt, skyldes metabolisering af stoffet i knoglemarven til en meget reaktionsdygtig metabolit. Tidlige symptomer på kronisk benzenforgiftning er hovedpine, træthed og appetitløshed. Indledningsvis ses kun svage forandringer i blodbilledet. Knoglemarvsændringerne er ret uspecifikke på dette tidspunkt. Senere udvikles aplastisk eller hyperplastisk knoglemarv, hvilket ikke altid korrelerer med det perifere blodbillede. Blodabnormaliteterne kan være anæmi, leukopeni og trombocytopeni.

Toluen har ikke benzens hæmatologiske effekt, men samme indvirkning på CNS. Toluen absorberes kun i ringe grad fra huden, men godt fra lungerne. Omkring 80% metaboliseres og udskilles med urinen, mens den uomdannede del udskilles via lungerne. Metaboliseringen sker i overvejende grad i CH₃-gruppen og ikke i benzenringen.

Ved inhalation af kort varighed optræder stimulation af CNS, som senere, f.eks. ved længerevarende inhalation går over i en reversibel hæmning af CNS med symptomer som hovedpine, kvalme, træthed, svimmelhed og øget reaktionstid. Ved høje doser ses alvorlig påvirkning af CNS, bevidstløshed og evt. død. Høje eksponeringer kan også medføre nyreskader. Toluen anvendes i mange hobbylime og har derfor i stor udstrækning været anvendt til snifning.

Ved langvarig eksponering ses irreversible skader svarende til malersyndromet. Toluen er desuden reproduktionstoksisk.

Chlorerede kulbrinter

Dichlormethan (CH₂Cl₂) indgår i tekniske produkter som opløsningsmiddel og anvendes bl.a. i tekstilindustrien. Dichlormethan har været forsøgt anvendt som erstatning for freon i spraydåser. Der foreligger intet om, hvorvidt stoffet har specielle toksiske egenskaber udover, at inhalation af dichlormethan medfører dannelse af carboxyhæmoglobin. Stoffet nedbrydes delvist i organismen til kulilte. Der synes imidlertid at være et "loft" over CO-dannelsen, således at der maksimalt dannes 13% carboxyhæmoglobin. Stoffet har vist sig mutagent overfor *Salmonella typh. TA 98* og *TA 100*, men ud fra de få dyreforsøg, der findes., er der intet der tyder på, at stoffet er cancerogent.

Trichlorethylen (tri, CCl₂ = CHCl) har i vid udstrækning været anvendt industrielt som affedtnings- og ekstraktionsmiddel, ligesom det har været anvendt til tøjrensning og som anæstesimiddel. Trichlorethylen giver ved indånding i små mængder mild eufori, hallucinationer og pseudoseksuelle oplevelser, hvorfor det har været anvendt til snifning. Ved inhalation af højere koncentrationer ses døsigthed, bevidsthedssvækkelse, koma og død som følge af hjertestop; undertiden ses lungeødem. Ved længere tids påvirkning i lavere doser ses hovedpine, træthed, depression og hukommelsestab. Der ses psykotiske og autonome forstyrrelser og forbigående læsioner af nerver. Karakteristisk for trichlorethylen er udviklingen af trigeminusneuralgi. Denne effekt kan f.eks. efter en akut forgiftning være udbredt til hele ansigtet og kan op til 1-2 år efter påvirkningens ophør være til stede i øjen-næsepartiet.

I modsætning til andre chlorerede kulbrinter optræder hepatisk dysfunktion kun ved akutte, næsten fatale doser

Hos mus, men ikke hos rotter, fremkalder trichlorethylen signifikant højere frekvens af hepatocellulære carcinomer. Den cancerogene effekt har været tillagt dannelsen af

en aktiv metabolit (trichlorethanoxid), men en påvisning af forbindelsen og dens binding til DNA har ikke været mulig. Trichloethylen virker muligvis som promotor.

Alkoholer.

Methanol (metylalkohol, træsprit) anvendes i vid udstrækning som opløsningsmiddel. Industrielle forgiftninger efter inhalation og hudabsorption er beskrevet, men den akutte forgiftning ses praktisk taget altid efter oral indtagelse. Sådanne forgiftninger opstår hyppigst på grund af manglende kemisk viden, idet folk anvender methanol i stedet for ethanol til hjemmefremstilling af spirituøse drikkevarer. De primære symptomer er de samme som for ethanol, idet methanol dog virker mindre berusende. Efter 6-24 timer optræder de sekundære symptomer. Disse består af opkastning, mavesmerter, synsforstyrrelser, delirium, bevidsthedssløring, koma og død.

Methanol absorberes let fra mave-tarmkanalen og fordeler sig jævnt i organismens vandfase. Op til 50% elimineres uomdannet via lungerne, mens ca. 10% udskilles uomdannet med urinen. Den resterende del metaboliseres fortrinsvis i leveren til formaldehyd, der metaboliseres videre til myresyre.

Ethanol metaboliseres via alkoholdehydrogenase (L-ADH) og det mikrosomale system, mens methanol omsættes af L-ADH og et folatafhængigt system. Forsøg med aber har vist, at ADH vejen er den vigtigste hos primater.

Den livstruende acidose, der kan fremkomme ved methanolforgiftning, kan delvis forklares med myresyredannelsen, men det synes, som om acidosen er sværere, end man skulle forvente ud fra den dannede mængde syre. Hos aber har man vist et øget antal sure produkter, sandsynligvis som følge af ændringer i normale metaboliske processer. En anden alvorlig følge af methanolforgiftning er synsforstyrrelserne, der i værste fald fører til bilateral blindhed. Synsforstyrrelserne, der opstår som følge af degenerering af nethinden og ødemdannelse i den optiske nerve, menes at skyldes lokal dannelse af formaldehyd i øjet. De patologiske ændringer i øjet skyldes sandsynligvis en hæmning af ATP-dannelsen og muligvis også af den anaerobe glykolyse.

Methanolforgiftningen udviser en udpræget variation i respons i forhold til den indtagne mængde og i længden af latensperioden mellem indtagelse og acidosens og synsforstyrrelsernes fremkomst. 70-100 ml anses i almindelighed for livstruende, men så lidt som 5 ml er angivet som årsag til blindhed. I modsætning hertil er rapporteret indtagelse af 540 ml uden udvikling af irreversible tegn på forgiftning.

Behandling:

På grund af methanols hurtige absorption er ventrikeltømning kun indiceret i de første par timer efter indtagelsen. Methanol diffunderer frit over biologiske membraner, og det har derfor været foreslået, i særlige tilfælde at anvende ventrikelskylling (2-4 l NaHCO₃-opløsning) som eliminationsvej på et senere tidspunkt i forgiftningen.

De vigtigste principper i behandlingen er hæmning af metaboliseringen og behandling af acidosen. Den vigtigste metaboliseringsvej for methanol er som nævnt den samme som for ethanol, nemlig via ADH-systemet, blot med den forskel, at ethanol har højere affinitet til systemet og oxideres ca. 7 gange hurtigere end methanol. Indgift af ethanol vil således hæmme methanols metabolisering. Indledningsvis gives ethanol i.v. til en blodkoncentration på 1 o/oo og derefter en vedligeholdelsesdosis på 7-10 g/time, hos alkoholmisbrugere dog op til 20-30 g/time! Methanolen vil

elimineres omdannet via nyrer og lunger, eller eliminationen kan fremskyndes ved dialyse. Dialyse anvendes, når methanolkoncentrationen er over 0,5 o/oo og patienten er acidotisk og klinisk dårlig. Ved dialysebehandlingen elimineres den indgivne ethanol naturligvis også, men dette modvirkes ved at sætte ethanol til dialysevæsken. Acidosen behandles med indgift af bikarbonat oralt eller bedst intravenøst. Da methanols metabolisme foregår langsomt, er det vigtigt, at acidosebehandlingen varer 3-5 dage for at undgå tilbagefald.

Ethanol: se lærebog i farmakologi

Ethylenglycol (1,2-ethandiol, HOCH₂CH₂OH) er en farveløs, noget viskøs væske uden lugt og med en sødlig smag. Ethylenglycol anvendes industrielt som opløsningsmiddel og i hydrauliske systemer og varmevekslere. Stoffet har et lavt damptryk ved almindelig temperatur, hvorfor inhalation af stoffet i almindelighed ikke forekommer, men ved de to sidstnævnte anvendelser kan der opstå aerosoldannelser, som kan give anledning til inhalation. Et meget vigtigt anvendelsesområde for ethylenglycol er som "antifrost-væske" til motorer.

Ethylenglycol er moderat toksisk, idet den minimale toksiske dosis (p.o.) for mennesker er ca 1 g/kg, hvilket er 5-10 gange mindre end for de fleste dyrearter. Ethylenglycol metaboliseres delvis til oxalsyre og glykolsyre. Symptomerne ved akut forgiftning er indledningsvis som ved ethanol, men efterfølges af opkastning, cyanose, hovedpine, takypnø, lungeødem, muskelsvaghed, bevidsthedssvækkelse, anuri og bevidstløshed med kramper. Symptomerne skyldes dels metabolisk acidose som følge af oxal- og glykolsyredannelsen, dels hypocalcæmi på grund af oxalsyrens binding af calcium med deraf følgende udfældning af calciumoxalatkrystaller i nyrerne.

Behandling:

Behandlingen er først og fremmest symptomatisk. Da ethylenglycol omdannes ved hjælp af alkoholdehydrogenasen, kan indgift af ethanol forsinke dannelsen af oxal- og glykolsyre. Eventuelt dialysebehandling.

Pesticider

Pesticidforbruget er stigende på globalt plan, selvom der er taget mere eller mindre vellykkede initiativer for at nedbringe eller i det mindste kontrollere forbruget.

Pesticiderne er alle mere eller mindre giftige og derfor klassificeret efter deres giftighed. Klassificering og brugen af pesticider er underlagt kemikalielovgivningen. Der er herhjemme i de seneste år "luget" kraftigt ud i antallet af pesticider, specielt de, der er persistente eller stærkt toksiske overfor mennesker og miljø.

Pesticiderne er klassificeret i følgende grupper (tabel 1.5.):

Tabel 1.5. Klassifikation og anvendelse af pesticider

Klassifikation	Restriktioner på anvendelse
T _x Meget giftigt	Må kun anvendes af personer, der har gennemgået kursus og som har særlig tilladelse
T Giftigt	Må kun bruges erhvervsmæssigt (landmænd, gartnere, prof. sprøjtefolk)
X _n Sundhedsskadeligt	Frit salg

Insekticider

De hyppigst anvendte insektdræbende midler tilhører tre kategorier:

1. organiske fosforsyreester (organofosfater)
2. carbaminsyrederivater (carbamater)
3. botaniske insekticider.

1) Organofosfater og 2) carbamater er begge acetylkolinesterasehæmmere, men af forskellig kemisk oprindelse:

Fosforsyreester:	Paration (T)	LD ₅₀ :	13 mg/kg
	Malation (Xn)	-	1375 mg/kg
Carbamater:	Aldicarb (T)	-	0.8 mg/kg

De stærke gifte i denne gruppe, parathion, methylparathion og aldicarb må ikke mere anvendes i Danmark, men da forbruget på globalt plan fortsat er stort, har de stadig toksikologisk interesse.

Fosfatester og carbamaters virkningsmekanisme beror på hæmning af acetylcholinesterase. Begge stoffer hydrolyseres af esterasen, men i modsætning til reaktionen med det normale substrat, acetylcholin, forbliver fosfatestrene bundet til esterasen, som derved inaktiveres. Komplekserne acetylerase, carbamatesterase og fosfatesterase viser stigende stabilitet og dermed mindre tilbøjelighed til spaltning. Fosfatesterforgiftningen vil derfor oftest være noget nær irreversibel.

Inaktiveres acetylcholinesterasen, vil koncentrationen af acetylcholin stige i nervevæv og effektororganer. Symptomerne på forgiftningen svarer derfor ganske nøje til en påvirkning af muskarine og nikotine receptorer:

Nikotine receptorer: Neuromuskulær stimulation. Fascikulationer efterfulgt af blokade, muskelsvækkelse og respirationslammelse.

Stimulation af autonome ganglier: Takykardi og hypertension efterfulgt af blokade: bradykardi og hypotension.

Muskarine receptorer: Perifer stimulation: Miosis, tåre- og spyttflåd, bronkokonstriktion og -sekretion, koliksmertter, diarré og vandladning.

Central stimulation: Angst, uro, konfusion og kramper efterfulgt af blokade: ataksi, kredsløbs- og respirationsdepression.

Døden skyldes asphyxi på grund af respirationssvigt.

På grund af høj lipidopløselighed gennemtrænger fosfatestrene alle biologiske membraner, deriblandt intakt hud. Man kan derfor forgiftes, hvis kontamineret hud

eller øjne ikke straks renses grundigt. Forgiftningsdødsfald blandt professionelle sprøjtefolk har i flere tilfælde vist sig netop at være forårsaget af manglende hygiejne (manglende afvaskning, undladelse af tøjskift etc.). Den hurtige penetrering medfører, at der kan iagttages virkninger på applikationsstedet (hud, øjne, mave-tarmkanal, respirationsveje), før eventuel systemisk effekt indtræder.

Enkelte fosfatestre, f.eks. triortokresylfosfat, har desuden en neurotoksisk effekt, som udvikles langsomt. Symptomerne er sensoriske forstyrrelser og fremadskridende perifer muskelsvækkelse, startende i benene. Tilstanden når maksimum fra dage til uger efter indtagelsen af stoffet og klinger kun langsomt af. Fuld restitution opnås ikke altid. En forgiftningskatastrofe af denne type indtraf i Nordafrika i 1959, hvor spiseolie opblandet med smørelie indeholdende triortokresylfosfat solgtes i bazarerne. Årsagen til den neurotoksiske effekt kendes ikke fuldt ud.

Behandling:

Forgiftningen behandles med *atropin* og *obidoxim*

Atropin og oximer er antidoter til fosfatestre, mens kun atropin anvendes ved carbamatforgiftningen. Atropins antidoteffekt beror på blokering af de muskarine receptorer. Oximers antidoteffekt beror på en reaktivering af acetylcholinesterasen, men de anvendes kun lidt i dag.

Ved mistanke om forgiftning gives atropin profylaktisk. Opstår symptomer, administreres atropin intravenøst til begyndende atropinforgiftning (mundtørhed). Luftvejene friholdes for sekret, evt. gives kunstig respiration. Ved første hjælp bør der ikke anvendes ventilation ved mund til mund metode på grund af forgiftningsrisikoen for hjælperen. Samtidig med behandlingen dekontamineres patienten (fjernelse af gift fra hud, øjne og ventrikel). Ved alvorlige forgiftninger er det vigtigt at starte behandlingen så hurtigt som muligt og vente med at fjerne giftrester fra ventrikel, hud og tøj til efter atropinisering.

Anses det for nødvendigt at anvende oxim i forgiftningsbehandlingen, må det ske hurtigst muligt, da fosfatester-enzym-komplekset "ældes" ved en dealkylering ved fosforatomet. Er denne dealkylering først indtruffet, er komplekset så stabilt, at enzymet ikke kan reaktiveres.

Carbamatforgiftning behandles på samme måde, dog anvendes ikke oxim. Overfor visse carbamater er det endog kontraindiceret. På grund af den hurtige spaltning af carbamat-esterase komplekset varer symptomerne kun kort tid. Forskellen mellem symptomgivende dosis og letaldosis er større for carbamaterne end for fosfatestre. Ved en carbamatforgiftning vil symptomerne derfor advare den forgiftede, som selvfølgelig straks bør søge læge, inden forgiftningen forværres.

Udover den specifikke antidotbehandling skal der selvfølgelig gives normal symptomatisk behandling (ass. respiration, krampebehandling etc.).

2) Botaniske pesticider

De botaniske insekticider er udviklet ud fra pyrethrum, der er et stof der forekommer naturligt i visse krysanthemarter. Da pyrethrumforbindelserne er uden kendt toksisk effekt på mennesker, er de uden toksikologisk interesse. Der er dog beskrevet tilfælde af sensibilisering.

Rodenticider

Rodenticider bruges til bekæmpelse af gnavere og må derfor antages at være giftige for andre pattedyr. Anvendelsen af disse gifte er derfor også under streng kontrol. Rodenticiderne kan groft deles i to grupper: 1) æde- og drikkegifte og 2) giftgasser. Da de stærkt giftige rodenticider thallium, aluminiumphosphid og methylbromid kun må anvendes af særligt uddannet personale, omtales de ikke her.

Kumarinernes virkningsmekanisme beror på hæmning af blodets koagulationsmekanisme. Kumarinerne hæmmer antageligt vitamin K's optagelse i levercellerne og nedsætter dermed syntesen af protrombin. Nedsættes protrombinindholdet i blodet, indtræder universelle blødninger, der medfører døden. Kumarineffekten har en vis latenstid, idet eksisterende protrombin først skal være elimineret (5-7 dage). Akut forgiftning ses sjældent. Det anslås, at en voksen mand skal spise 15-20 kg warfarinkorn for at nå letalt niveau! Derimod kan en daglig indtagelse på 1-2 mg/kg medføre alvorlige blødninger. Symptomerne er: blødende tandkød, bleghed, store hæmatomer, blodig urin og fæces. Døden skyldes cerebrale og andre indre blødninger.

Behandling:

Behandlingen skal genoprette koagulationsfaktoren. Vitamin K doseres gentagne gange, eventuelt i stigende doser. Ved alvorlige forgiftninger gives blodtransfusioner sammen med vitamin K. Koagulationsfaktoren bestemmes løbende.

Naturstoffer

Nedenstående planter/dyr er taget med i noterne, ikke fordi forgiftningerne er hyppige, men fordi man må inddrage disse forgiftninger som en mulighed, hvis andre faktorer ikke er til stede.

Bjørneklo (*Heracleum laciniatum*) er ikke giftig, men indeholder et fototoksisk stof, furocumarin. Hvis et hudområde, der er indsmurt i saften fra bjørneklo, udsættes for sollys, fremkommer rødmen, eksem og evt. store blæser, der heler op under ardanelse. Stofgruppen er mistænkt for at være cancerogen.

Har man mistanke om en kontaminering med bjørneklosaft, bør området afvaskes grundigt og skærmes mod sollys.

Skarntyde. (*Conium maculatum*) Hele planten er giftig, Det aktive stof, coniin, er yderst giftigt. Dødelig dosis angives at være 0,5 - 1 gram coniin, og dødsfald er indtruffet efter indtagelse af ca. 6 gram skarntydeblad. Planten kan forveksles med ugiftige medlemmer af skærmpantefamilien. Børn er blevet forgiftede efter at have anvendt skarntydestængler som pusterør! Som et kuriosum kan nævnes, at Sokrates blev henrettet ved indtagelse af skarntydesaft.

Forgiftningssymptomerne indledes med spytflåd, kvalme, opkastninger og irritation af mund og svælg. Der kan desuden optræde synsforstyrrelser (mydriasis) og hørenedsættelse. Ved massiv forgiftning indtræder ovennævnte symptomer efter få minutter. Derefter ses lammelser startende perifert, men rammer også

åndedrætsmuskulaturen. Døden skyldes respirationslammelse.
Overleves en alvorlig forgiftning, kan muskelsvækkelsen vare i lang tid derefter.

Behandling:

Symptomatisk (ventilation med O₂).

Liljekonval, (*Convallaria majalis*) sætter røde bær, som kan være fristende og farlige for børn. Planterne indeholder slimhindeirriterende saponiner og digitalislignende glykosider. Det hævdes, - fejlagtigt, at blomstervandet fra liljekonvaller er farligt.

Behandling:

Ventrikeltømning, symptomatisk behandling

Hvepsefamilien omfatter bl.a. honningbier, humlebier og gedehamse (i daglig tale hvepse). Honningbier og humlebier stikker kun i forsvar, mens gedehamse, der bruger giftbrodden som jagtredskab, let kan provokeres til angreb. Hvepsegift indeholder histamin, serotonin, acetylcholin, neurotoksiner samt hæmolyserende og "spreading"-komponenter. Indholdet af aktive substanser varierer fra art til art. Gift fra den store (og farlige) gedehams (*Vespa Crabo*) indeholder op til 10% acetylcholin. Hvepsestik medfører en øjeblikkelig smerte, rødmen og hævelse omkring stikstedet. Efter flere stik kan der optræde almene symptomer som kulderystninger, feber, opkastninger, evt. lungeødem og kollaps. Hos børn er desuden set fatale kredsløbs- og respirationslammelser. Giften medfører kun direkte fare, hvis større kar rammes, men peptidkomponenterne i giften kan medføre sensibilisering. Hvepsestik kan i så tilfælde fremkalde alvorlige anafylaktiske shocktilstande. Endelig kan uheldige stiksteder frembyde fare på grund af ødemdannelsen, f.eks. stik i mund og svælg,

Behandling:

Ved banale stik består ved bistik i fjernes den fastsiddende brod, afvaskes med ammoniakvand (inaktivering af giften) eller ombindes med osmotisk substans (fugtet stykke sukker under plaster). Efter større angreb, evt. behandling med glukokortikoider. Sensibiliserede ofre skal behandles med adrenalinindgift om nødvendigt.

Storsvampe.

En del svampe er giftige i rå tilstand. I de fleste tilfælde fremkalder de opkastning og diarré og måske alment ildebefindende, men ikke livstruende forgiftninger. Ved kogning forsvinder den toksiske virkning. Enkelte svampearter er i stand til at fremkalde alvorlige forgiftninger. Her skal blot nævnes grøn og snehvid fluesvamp.

Grøn fluesvamp (*Amanita phalloides*, figur 17) vokser almindeligt udbredt i løvskov, især under bøg og eg, på muldrig jord fra sommer til efterår. 50g frisk vægt kan være dødelig dosis for et voksent menneske. Svampen indeholder mindst 19 forskellige toxiner (phalloidiner, amatoxiner og virotoxiner). α -amanitin, som er hovedkomponenten, anses for sammen med β -amanitin at være den væsentlige årsag til forgiftningen. Disse forbindelser er stabile såvel overfor enzym- som varmepåvirkninger (100⁰ Ci adskillige minutter). Amatoxinerne absorberes hurtigt fra

mave/ tarmkanalen. Forgiftningen begynder med mavesmerter, kvalme, opkastning og blodig diarré. Denne fase kan vare op til 24 timer. Feber, takykardi, hypoglykæmi, dehydrering og elektrolytforstyrrelser kan komplicere denne fase. Ved væske- og elektrolytnormalisering vil symptomerne forsvinde og der vil være en latensperiode på op til 3-4 dage efter indtagelsen inden symptomerne på leverskade viser sig. Desuden ses hypoglykæmi, ekg-forandringer og cerebrale forandringer. Hertil kommer nyresvigt i de alvorligst tilfælde. Dødeligheden angives at være 20 - 30% og for børn under 10 år 50%.

Snehvid fluesvamp, som er ret sjælden, vokser enkeltvis eller få sammen i løv- og nåleskov fra sommer til efterår. Kan forveksles med unge eksemplarer af hvide champignonarter. Forgiftningssymptomer som ved grøn fluesvamp.

Behandling:

Symptomatisk behandling. Ventrikeltømning kun effektiv inden for de første 3-4 timer. Toxinets enterohepatiske kredsløb kan afbrydes ved indgift af kul. Evt. hæmoperfusion. Antidoten Silibinin, som menes at hindre amatoxinernes optagelse i hepatocytterne, gives intravenøst.

Rød fluesvamp (*Amanita muscaria*) vokser under gran og birk, sjældnere under bøg, sommer til efterår. Forgiftningssymptomerne er kvalme, opkastning og stærke mavesmerter. Ud over muscarin indeholder svampen det hallucinogene stof, muscimol.

Behandling:

Symptomatisk.



Fig. 1.4. Grøn

fluesvamp

Førend vi forlade Svampene, maae vi endnu gjøre opmærksom på, at de også kunne skade ved deres Uddunstninger, s.f.E.naar man har mange af dem i et Værelse, hvor man sover eller i lang Tid opholder sig.. Alleskadeligst er i denne Henseende Træs vampen, der ødelægger boliger, Merullius destruens, som ofte, uden at kunne ses, ved sin uddunstning forgifter Værelser, naar den vorer frem under Gulvet i fugtige Værelser ligeved Jorden, bag Vægge, Møbler o.s.v.. De Tilfælde, som denne Svamp frembringer hos Beboerne af de Værelser, hvor den vorer, ere Hovedpine, Bedøvelse, Søvnighed, Afspænding,, Tyngde i Kroppen, Tunghørighed, Qvalme, Forstoppelse, Opsvulming af Halsen, besværlig Nedsynkning, Trøske og undertiden Døden. (Otto, 1838)

Kapitel 5. Behandling af akutte forgiftninger

I dette afsnit er hovedvægten lagt på den symptomatiske behandling af akutte forgiftninger med lægemidler og kemikalier. Langt den overvejende del af de behandlingskrævende forgiftninger forårsages af lægemidler og oftest efter fejlagtig indtagelse. De kan skyldes selvmedicinering med tidligere ordineret medicin, f.eks. anxiolytika og hypnotika eller ved overdreven brug af håndkøbsmedicin, f.eks. salicylater og paracetamol. De egentlige selvforgiftninger ligger i to grupper, overløst selvmord og emotionel overdosering, hyppigt med den lettilgængelige paracetamol. Endelig er der egentlige giftmord som søges udført med både lægemidler og kemikalier.

Det symptomatiske behandlingsprincip blev introduceret af danske læger. Tidligere anvendte man antidotprincippet men med meget ringe held. Før introduktionen af benzodiazepinerne var barbitursyrederivaterne overmåde populære som sederende midler, men de var ret giftige og gav anledning til mange forgiftninger. Man behandlede disse forgiftninger med pentatrazol, et centralstimulerende stof, men hvis ikke patienten døde af barbitursyren døde han af hjertestop på grund af pentatrazolinducerede kramper. Dødeligheden ved barbitursyreforgiftningerne var omkring 90%. Efter introduktionen af den symptomatiske behandling overlevede 90% af de forgiftede.

Princippet i den symptomatiske forgiftningsbehandling er i prioriteret rækkefølge:

1. Akut livreddende behandling.
2. Modvirkning af absorption.
3. Beskyttende og støttende behandling.
4. Indgift af eventuel antidot.
5. Fremskyndelse af elimination.
6. Symptomatiske behandling af komplikationer.

Behandling på stedet vil primært bestå i at fjerne den forgiftede fra påvirkningen. Er der tale om giftige gasser flyttes patienten ud i frisk luft under hensyntagen til egen sikkerhed! Vitale funktioner sikres ved friholdelse af luftvejene, kunstig ventilation ved respirationssvigt og eventuelt hjertemassage. Er der tale om kontaminering af patienten fjernes tøjet og patienten rengøres om muligt. Ved ulykker med ætsgifte inkl. flydende ammoniak er det vigtigt at afvaske patienten intenst med vand for at fjerne reaktionsvarmen, for ammoniaks vedkommende, for at hindre forfrysninger og absorptionen af gasformig ammoniak. Har patienten indtaget giften må man overveje om man skal fremkalde opkastning, men det betragtes ikke som et "must" i dag. Samtidig med at behandlingen påbegyndes, skal man om muligt orientere sig om giftens art, dosis og indtagelsestidspunkt. Kig efter tømt emballage, medicinglas, kemikalierflasker o.l. Ved opløst selvmord er den slags fjernet! Er patienten ved bevidsthed kan denne oftest oplyse om hvad der er sket, den specifikke forgiftningsbehandling kan dermed iværksættes hurtigere. Differentialdiagnostisk bør man overveje, om patientens tilstand kan skyldes andre lidelser, cerebrale og cerebrovasculære forstyrrelser, blødningsshock, akutte hjertelidelser, stofskiftelidelser (f.eks.

hypoglykæmi, diabetisk, hepatisk eller uræmisk koma). Er den forgiftede selv i stand til at trække vejret anbringes denne i aflåst sideleje (NATO-stilling). Frie luftveje sikres ved at holde hovedenden lavt og trække tunge og underkæben fremad. Patienten tildækkes for at undgå afkøling. Under transport til hospital fortsættes den livreddende behandling eventuelt med ilttilførsel (ved mistanke om kulmonoxid- eller cyanidforgiftning), krampebehandling, shockbehandling og defibrillering.

Hospitalsbehandling. Bevidstløse patienter skal naturligvis straks indlægges. Men iøvrigt gælder det generelt, at enhver forgiftet person bør indlægges, idet der næsten altid vil være usikkerhed om mængden og arten af det indtagne stof og mulige senvirkninger f.eks. lungeødem.

Sikring af vitale funktioner. Den livreddende behandling fortsættes, blodtryk samt væske- og elektrolytbalance kontrolleres hyppigt og opretholdes ved intravenøse infusioner af glucose/elektrolytopløsninger. Temperaturen måles regelmæssigt. Hypertermi behandles med afkøling, evt. med indgift af chlorpromazin. Hypotermi modvirkes forsigtigt. EKG monitoreres kontinuerligt ved forgiftninger, der kan give kardiale rytmeforstyrrelser (f.eks. tricykliske antidepressiva). Kramper forebygges/behandles ved indgift af diazepam eller ved kurarisering i forbindelse med kunstig ventilation. Komplikationer som pneumoni, atelektase og hjertearytmier må forebygges, respektive behandles hurtigt og effektivt. Bevidsthedsplanet vurderes hyppigt ved hjælp af refleksundersøgelser. Disse understøttende tiltag fortsættes efter behov gennem hele behandlingsforløbet

Modvirkning af absorption. Dekontamineringen af ydre overflader inkl. øjne fortsættes ved overbrusning med rigelige mængder vand til giftkoncentrationen skønnes at være nul. Giftstof optaget i huden vil derved kunne diffundere ud igen. Ved en forgiftning med flydende ammoniak fortsættes skylningen til hudens reaktion er neutral, det kan tage timer.

Fremprovokering af opkastning var tidligere almindeligt anvendt undtagen hvor der forelå en kontraindikation f.eks. ved indtagelse af organiskeopløsningsmidler eller ætsgifte. Opkastning eventuelt fremkaldt ved indtagelse af ipecachuana synes ikke at bidrage til overlevelsesgraden kombineret med en efterfølgende kulindhældning, desuden medfører ipecachuanabehandlingen først opkastning 20-30 min. efter indtagelsen. Det samme synes tilfældet ved ventrikelaspiration. Sidstnævnte bør derfor reserveres til specialtilfælde hvor større giftmængder fortsat er til stede i ventriklen f.eks. på grund af en udtalt antikolinerg effekt (tricykliske antidepressiva). Ved ventrikelskylning skal man desuden være opmærksom på at en vis mængde af skyllevandet iblandet giften kan "spules" ned i tarmen med en øget absorption til følge. Ved opkastning og ventrikeltømning er der den risiko at opkast aspireres til lungerne med kemisk lungebetændelse til følge.

Ved indgift af rigelige mængder aktivt kul (50-100 g) i vandig suspension kan betydelige giftmængder adsorberes til kulpartiklernes overflade og dermed unddrages absorption. For gifte, der har et entero-hepatisk kredsløb eller som udskilles i mave-tarmkanalen, vil gentagen administration af kul være rationel. Fig. 1.5 illustrerer betydningen af hurtig indgift af kul på en række lægemidlers absorption. Afhængig af giftstof kan kul erstattes med resiner eller kompleksdannere. Behandlingen med aktivt kul er uden effekt på vandopløselige og/eller ioniserede gifte samt organiske

opløsningsmidler.

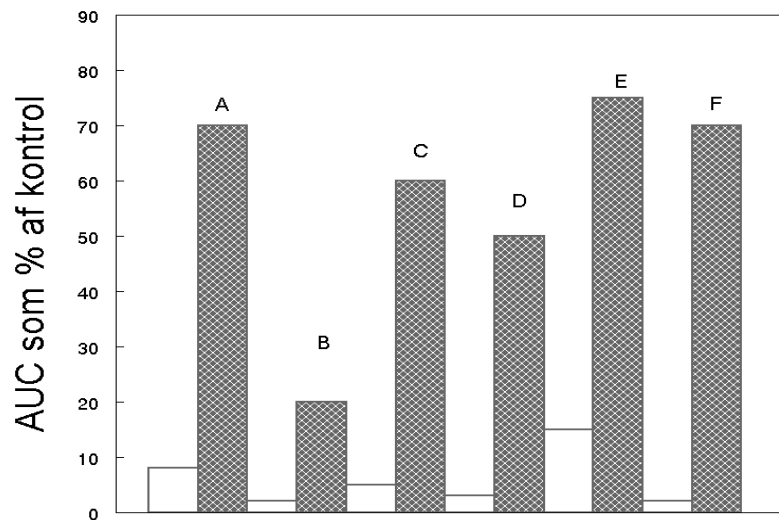


Fig. 1.5. Effekten af aktivt kul på absorptionen af lægemidler. Kullet er indgivet henh. 5 min. (åben boks) og 1 time (skrav. boks.) efter lægemidlet. A: 0.5 mg digoksin; B: 500 mg phenytoin; C: 400 mg carbamazepin; D: 200 mg phenobarbital; E: 1000 mg acetylsalicylsyre; F: 200 mg phenylbutaxon.

Behandling med antidoter. Ordet antidot betyder modgift og har sin oprindelse i den klassiske opfattelse at der "til enhver gift hører en modgift". Denne snævre definition er uden mening i dag, hvor man deler antidoterne op i uspecifikke og specifikke antidoter. Uspecifik forgiftningsbehandling er enhver behandling, der sigter mod at nedsætte giftvirkningen. Derfor er anvendelsen af aktivt kul, diuretika, dialyse og krampebehandling alle uspecifikke antidoter. Den specifikke antidot retter sig mod giften ved at inaktivere den, fjerne den fra en receptor eller fremskynde dens inaktivering. I tabel 1.5 er angivet en lang række specifikke antidoter som anvendes i Danmark.

Tabel 1.5. Specifikke antidoter.

Virkningsmekanisme	Antidot	Giftstof
Direkte binding	DMSA*, Penicillamin, CaNa ₂ EDTA, Dimercaprol, DMSA Penicillamin, DMSA Hydroxycobalamin Methæmoglobin (dannes af nitrit) Deferoxamin Calcium EDTA Obidoxim Aktivt kul	Bly Kviksølv Arsen Kobber Cyanid Cyanid Svovlbrinte Jern Fluorid Ca(OH) ₂ Organophosfater Mange
Hæmmet omdannelse til giftig metabolit	Ethanol Beskyttelse mod UV-lys	Methanol Ethylenglykol Bjørneklo
Fremskyndet omdannelse af giftstof/giftig metabolit	Acetylcystein l-Methionin Folininsyre Thiosulfat Methylenblåt	Paracetamol Methanol(myresyre Cyanid hæmoglobindannere
Binding til antistof	Antidigitalis FAB	Digitalisglycosider
Receptorkonkurrence	lIt Atropin Physostigmin Naloxon Flumazenil	Kulmonoxid Organophosfater Atropin Opioider Benzodiazepiner
Ophævelse af giftvirkningen	Vit.K Benzodiazepin	Coumariner Pyrethrum
Enzymreakivering	Obidoxim	Organophosfater
Hæmmet optagelse i effektororganet	Silibinin	Amanitin (fluesvampe)

*: DiMercaptoSuccinicAcid (Dimerkaptoravsyre)

Fremskyndelse af eliminationen kan gennemføres på flere måder:

1. Udånding af luftarter
2. Afbrydelse af enterohepatisk kredsløb
3. Renal udskillelse
4. Udskillelse over tarmslimhinden
5. Hæmodialyse/perfusion

Øgning af eliminationshastigheden er kun praktisk gennemførlig for gifte, der hovedsageligt elimineres renalt. Gasser kan elimineres ved forceret respiration evt. med ilterapi. Teoretisk skulle det være muligt at øge metaboliseringen til ugiftige produkter ved at indgive stoffer, der inducerer leverens mikrosomale enzymer, men i praksis anvendes det kun sjældent. En undtagelse er paracetamolforgiftningen, hvor

man med indgift af fenobarbital søger at hindre dannelsen af den reaktive metabolit. Indgift af fenobarbital er delvis forladt til fordel for indgift af acetylcystein/methionin som svovldonorer til dannelsen af glutathion.

Afbrydelse af enterohepatisk kredsløb er behandlet under "modvirkning af absorptionen".

Den renale eliminationshastighed kan øges enten ved at indstille urinens pH på et niveau, hvor giften væsentligst er dissocieret og dermed unddraget tubulær diffusionsreabsorption og/eller ved at øge vandudskillelsen.

For stoffer med pka mellem ca. 3 og 7.5 feks. fenobarbital og salicylater vil eliminationshastigheden kunne øges ved alkalisering af urinen. Hertil kan anvendes natriumbikarbonat og natriumlaktat. For stoffer med pK_a mellem ca. 7.5 og 10 feks. amfetamin vil eliminationshastigheden analogt kunne øges ved surgøring af urinen. Hertil anvendes ammoniumklorid. Figur 2.5 illustrerer sammenhængen mellem urinens pH og salicylsyrens renale clearance.

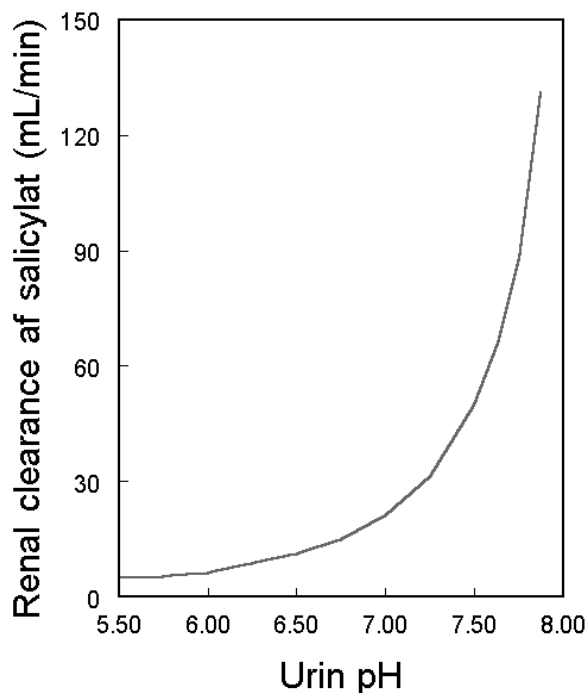


Fig.

Sammenhængen mellem urin pH og den renale clearance af fri salicylsyre.

2.5.

Øget vandudskillelse - forceret diurese - fremkaldes som osmotisk diurese ved intravenøs infusion af mannitol eller urinstof. Yderligere øgning kan opnås ved administration af furosemid eller bumetanid. Der tilstræbes en døgndiurese på 10-15 l, hvorfor nøje kontrol af væske- og elektrolytbalancen er vigtig. Forceret diurese vil, alt andet lige øge den renale udskillelse fordi transittiden gennem nefronet nedsættes ganske væsentligt, derved mindskes muligheden for reabsorption.

Elimination over tarmslimhinden er en sjældent brugt mekanisme (thalliumsulfat).

Ved svær forgiftning med dialysabelt stof, eller hvor nyrebeskadigelse (akut eller forudbestående) nedsætter eliminationshastigheden eller medfører oligo/anuri, er hæmodialyse indiceret. Der er dog visse betingelser der skal være opfyldt før hæmodialyse er hensigtsmæssig. Stoffets fordelingsrum må ikke være for stort, dvs. stoffet må ikke være stærkt lipofilt eller vævsbundet. Digitalis, benzodiazepiner og tricykliske antidepressiva er eksempler på stoffer med kraftig vævsbinding, hvor dialyse har ringe effekt. Hæmodialyse er derfor mest effektiv ved stoffer der er vandopløselige, lavmoleculære og kun proteinbundet i ringe grad. Hæmodialyse er således effektiv ved salicylat- og methanolforgiftningen og andre forgiftninger hvor elektrolytbalancen påvirkes.

Hæmoperfusion er et større indgreb end dialyse, idet blodet pumpes gennem en patron med en højmoleculær substans der kan binde stoffer med højere moleculevægt. og ringe vandopløselighed. Patienten skal hepariniseres før hæmoperfusionen startes. Fenobarbital, carbamazepin, fenytoin og svampetoksiner kan fjernes ved hæmoperfusion.