

HD 584

Arhivets

Yrkeshygienisk Institutt

HD 584

=====

MEDISINSKE OG TOKSIKOLOGISKE ASPEKTER VED EKSPOSISJON
FOR GIFTSTOFFER:

Instituttchef Tor Nordseth

=====

ooOoo

DEFINISJONER

GRUNNBEGREPER

Den menneskelige organisme fungerer som et kjemisk system hvis opprinnelse ifølge moderne molekylærbiologi kan være like tilfeldig som et resultat av hasardspill, men hvis utvikling er bestemt av en kjemisk lov-messighet.

Alle stoffer som kan reagere i dette kjemiske system er potensielle giftstoffer, de er toksiske. Toksikologien lærer oss hvorfor ikke alle stoffer er toksiske i samme grad, hvorfor enkelte påvirkninger er mer uheldige enn andre for organismens integrerte funksjon, og hvordan de forskjellige stoffer framkaller den uheldige effekt.

Den menneskelige organisme har til alle tider utviklet seg i et miljø av fremmede stoffer. Mennesket har derfor utviklet et effektivt system for å uskadeliggjøre og utskille slike stoffer. Kunnskapene om hvordan en organisme påvirker de fremmede stoffer kaller vi toksikokinetikk.

Dersom organismen ikke i tilstrekkelig grad greier å kvitte seg med eller avgifte de stoffer som kommer i kontakt med dette kjemiske systemet, kan det oppstå en uheldig påvirkning. Kunnskapene om hvordan disse effekter oppstår utgjør toksikodynamikken.

DOSE

Jeg vil definere dosen av et giftstoff som den mengde som finnes i organismen. Dosen er bestemt av den mengde organismen eksponeres for, graden av opptak og graden av utskillelse. På grunn av organismens natur som et kjemisk system, kan en matematisk uttrykke dosen som en funksjon av tiden dersom eksposisjon, opptak og utskillelse er kjent. Det er dette prinsippet som ligger til grunn for de vurderingsgrunnlag vi benytter når det gjelder industriell eksposisjon for giftstoffer, blant annet de yrkeshygieneiske grenseverdiene.

Et ligningssystem av denne art kan naturligvis også løses med hensyn til andre av de nevnte parametre forutsatt et tilstrekkelig antall kjente verdier. Dosebegrepet kan også benyttes for mindre enheter enn den totale organismen, for eksempel for en enkelt celle, men denne definisjon benyttes ikke i dette sammenhenget.

MÅLORGAN - KRITISK DOSE

Vi kan ikke gå ut fra at ethvert giftstoff som tas opp av organismen fordeles seg med samme konsentrasjon i alle celler, eller i alle deler av cellene i de forskjellige vev. Alle celler er i prinsippet like, men de har i den menneskelige organisme fått en rekke spesialiserte funksjoner som har ført til betydelige morfologiske og funksjonelle ulikheter. Det viser seg at fremmede stoffer som tas opp av vår organisme har karakteristiske fordelingsmønstre. På grunn av dette vil enkelte celler eller organer inneholde meget lite giftstoff, mens andre organer kan inneholde nesten hele dosen på en liten del av kroppsvekten eller kroppens væskevolum.

Den enkle modell for beregning av dose som en funksjon av tid, eksposisjon, opptak og utskillelse er derfor ofte lite tilfredsstillende. Vi er interessert i mengden av giftstoff på det sted der en eventuell uheldig effekt først vil komme til uttrykk.

Kritisk dose er den minste mengden som framkaller en for organismen uheldig eller uønsket effekt. Avhengig av på hvilket organisasjonsnivå vi arbeider, kan vi benytte begrepet for en cellulær prosess, for en celles funksjon totalt, for et organ eller et organsystems funksjon, eller for den totale organisme. Den prosess, det organ eller organsystem som det er tale om vil jeg kalle målorgan. Dersom vi betrakter en intracellulær prosess og finner denne skadet, vil den kritiske dose være nådd for denne prosess, men på grunn av organismens muligheter for kompenserende effekter trenger ikke nødvendigvis kritisk dose for det aktuelle organ være nådd, ikke engang for cellens integrerte funksjon. Når på den annen side et organsystem, eller hele organismen ikke fungerer tilfredsstillende, må det ligge til grunn en uheldig funksjon av en eller flere cellulære prosesser.

Både målorgan og kritisk dose vil kunne variere for det samme stoff med eksposisjonsgrad, eksposisjonsmåter foruten mellom de enkelte individer på basis av arvelige eller miljømessige forhold.

TOKSIKOKINETIKK

OPPTAK - TRANSPORT

Fremmede stoffer kan komme inn i vår organisme gjennom fordøyelsesorganene, lungene eller huden. Eksposisjonsmåten avgjør hvilket organ-

system som er det vesentlige ved en gitt eksposisjon. Ofte er flere systemer virksomme i forskjellig grad ved samme eksposisjon. Opptaket ved en gitt eksposisjon kan være meget varierende innenfor samme organsystem, avhengig av kjemiske og fysiske faktorer ved det aktuelle stoff, eller varierende forhold ved organismen selv.

Ved opptak i organismen vil jeg her forstå passasje over en cellemembran. Mekanismene ved denne transporten er i prinsippet de samme selv om det gjelder et opptak eller en videre transport mellom de forskjellige compartments i organismen - intracellulære eller mellom celler. Disse mekanismer omfatter simpel diffusjon eller spesifikk energikrevende transport mot en konsentrasjonsgradient. Transportmekanismer er vanligvis utviklet for stoffer organismen trenger for normal funksjon, men de har en varierende grad av spesifisitet slik at stoffer uten slik funksjon også kan tas opp ved slike mekanismer. I tillegg finnes i organismen spesialiserte prosesser som pinocytose og fagocytose som er av vesentlig betydning ved opptak og transport i enkelte organsystemer.

Blodet er organismens vesentlige transportorgan både når det gjelder normale bestanddeler og giftstoffer. Transporten kan skje som en oppløsning i blodets væskefase, men de fleste stoffer vil i blodet være bundet til spesielle transportstoffer av eggehvitekaraktter. Stoffer under transport vil i forskjellig grad være tilgjengelige for opptak i de forskjellige celler, organer eller organsystemer. Transport i det inter- og intracellulære væskevolum skjer i prinsippet på samme måte.

BIOTRANSFORMASJON

Med dette begrep menes organismens evne til å omdanne frammede stoffer slik at de etter opptak blir gjort mere hensiktsmessige for utskillelse.

Biotransformasjon kan føre til metabolitter med nedsatt toksisitet, men kan også føre til dannelselse av intermediaære stoffskifteprodukter som har en økt toksisitet. Blant annet vil en rekke av de kjente kjemiske karsinogene stoffer være slike intermediaære.

Reaksjoner av denne art kan foregå i alle kroppens celler, men det er i de spesielle utskillelseorganer, lever, tarmepitel og nyre at disse prosesser er spesielt aktive. Ikke alle stoffer gjennomgår biotransformasjon, men en rekke organiske molekyler av forskjellig art, både artsfremmede stoffer

og stoffer som normalt går inn i organismens stoffskifte omsettes ved slike mekanismer. Reaksjonene har imidlertid en betydelig grad av gruppepreg, slik at også stoffer som organismen aldri før har vært i kontakt med vil bli omsatt av disse enzymer. På grunn av denne gruppespesifitet som bygger på kjemisk konfigurasjon kan en ofte forutsi i hvilken retning et fremmed stoff vil bli omsatt.

Enkelte av disse stoffer kan aktivere sin egen nedbrytning ved enzyminduksjon. Dette er for organismen en hensiktsmessig prosess som øker utskillelsen av det aktuelle stoff. Disse enzyminduktorer aktiverer imidlertid ikke bare sin egen nedbrytning, men også nedbrytningen av andre stoffer. Dette kan da føre til komplekse interaksjoner som er vanskelig å forutsi mellom forskjellige stoffer. Vi har fra farmakologien en rekke eksempler på dette når det gjelder bruk av flere medikamenter samtidig. Også ved industriell eksposisjon må en regne med at slike interaksjoner forekommer.

UTSKILLELSE

Vår organisme utskiller avfallstoffer eller fremmede uønskede stoffer i urin, i avføringen eller i ekspirasjonsluften. Det foregår dessuten et tap av substans til omgivelsene ved hudens kontinuerlige fornyelse og avskalling av celler, samt ved håravfall. Også i svetten utskilles stoffer som går tapt for organismen.

Gasser og damper som ikke omsettes raskt i organismen vil kunne utskilles i ekspirasjonsluften, bortsett fra dette er det i avføring og urin fremmede giftstoffer utskilles. Utskillellesprosessen må sees i sammenheng med biotransformasjonen på grunn av den spesielle funksjon de utskillende organer har. De kjemiske karakteristika som er av betydning når det gjelder opptak av fremmede stoffer har også betydning når det gjelder utskillelse. Stoffer som tas opp raskt vil på grunn av spesielle mekanismer i nyre og tarm ofte retineres i organismen dersom de ikke gjennomgår biotransformasjon.

Stoffer som tas opp langsomt, vil når de først er tatt opp ofte retineres i betydelig grad, spesielt dersom de ikke er gjenstand for biotransformasjon.

TOKSIKODYNAMIKK

DOSE - EFFEKT

Jeg har tidligere definert begrepet dose og i forbindelse med målorganet diskutert den kritiske dosen. Disse begreper forutsetter at det er et bestemt forhold mellom dose og effekt. Dette er ofte tilfelle, men ikke alltid.

Karakteristisk for dose/effektforholdet er at en økende dose vil gi økt effekt, samt at effekten vil nå en maksimal verdi der økning av dosen ikke fører til ytterligere forandring. Andre prosesser kan imidlertid forandres ved økning av dosen slik at det endelige resultat ikke kan forutsies ved å betrakte en enkelt prosess.

Graden av endret effekt ved økning av dosen er karakteristisk for dose/effektforholdet, likeledes det enkelte stoffs tendens til å føre til effekt, giftighet eller toksisitet.

Alle disse forhold er bestemt av det aktuelle stoffs kjemiske karakteristika, samt av individuelle variasjoner for de enkelte mennesker.

DIREKTE GIFTVIRKNING - SELEKTIVITET

Når et fremmed stoff reagerer med en kjemisk substans i cellen og derved utgjør en potensiell helserisiko er det i prinsippet to forskjellige grupper ligander som kan inngå i reaksjonen fra organismens side. Vi kan klassifisere aktive og passive ligander fra et toksikologisk synspunkt. Den aktive ligand defineres som et bindingssted der en binding direkte kan føre til en uønsket reaksjon. Ved binding til en passiv ligand finner dette ikke sted. Enkelte stoffer vil framvise stor selektivitet i cellen, det kan derved være lett å skille aktive og passive ligander, andre reagerer med en rekke mulige ligander i biologisk materiale, definisjon av "the site of action" kan her være meget vanskelig. Syntese av passive ligander kan være en del av kroppens forsvarsmekanisme mot fremmede stoffer. Dersom enkelte passive ligander i spesielle celler etter hvert mettes, vil binding til andre systemer finne sted, eventuelt til aktive ligander. Det samme kan anføres for forskjellige grupper av aktive ligander.

De forskjellige celler vil etter sin spesielle morfologi og funksjon kunne virke som passivt depot, eller være det sted der de aktive ligander finnes.

Ved økende dose i en celle vil imidlertid før eller senere cellen alltid bli skadet.

Denne direkte giftvirkning vil bare sjelden kunne registreres klinisk, biokjemisk har vi imidlertid en rekke metoder der slike effekter kan avsløres.

INDIREKTE EFFEKT

Den effekt som registreres av et giftstoff vil som oftest være en sekundær effekt som følge av at enkeltprosesser er endret utover organismens kompen- serende muligheter. Resultatene kan vise seg som manglende eller endret funksjon av en cellegruppe, et organ eller et organsystem.

IMMUNITET - ALLERGI

Den direkte og indirekte giftvirkning kan klassifiseres som et resultat av en kjemisk interaksjon mellom et fremmed stoff og de normale kjemiske prosesser i cellen. Alle effekter av fremmede stoffer på vår organisme kan imidlertid ikke forklares ved slike mekanismer. Kjennskap til organismens funksjon som en biologisk enhet er nødvendig for å kunne forstå alle toksiko- dynamiske prinsipper.

Når fremmede stoffer av makromolekylnatur trenger inn i vår organisme har organismen evne til å danne spesifikke motstoffer mot disse stoffer. Organismen har spesialiserte celler som ved tilførsel av det fremmede stoff, det såkalte antigen, danner et motstoff som kalles antistoff. Reaksjoner av denne art gjør at celler fra et individ (som for eksempel blod eller hjerte) ikke uten videre kan overføres til et annet individ. Antigen/antistoff- reaksjonen er også et viktig ledd i organismens bekjempelse av infeksjoner.

Ved allergiske lidelser er denne mekanisme for aktiv slik at antigen/anti- stoffreaksjonen i seg selv fører til uheldige forhold for organismen ved så små mengder antigentilførsel at det normalt ikke skulle ha noen betydning. Dette forutsetter en tidligere kontakt med det aktuelle stoff, slik at meka- nismen for dannelselse av antigen mot det aktuelle stoff allerede er aktivert.

MUTAGEN EFFEKT

Alle celler unntatt kjønnscellene kan i prinsippet dele seg slik at det oppstår to identiske celler med de samme egenskaper som den opprinnelige celle.

Når delingen føres til kjønnsceller blir resultatet ikke identiske celler, men kjønnscellene kan overføre tilsvarende egenskaper. Moderne molekylærbiologi har delvis klarlagt mekanismene som ligger bak denne overføring av egenskaper. Overføringen er knyttet til spesielle substanser i cellen, cellens kromosomer, og i disse ligger cellenes egenskaper i de såkalte gener. Disse gener har en kjemisk konfigurasjon som idag er kjent, og en kjenner delvis til hvor på de forskjellige kromosomer spesielle egenskaper er lokalisert. Dersom denne kjemiske konfigurasjon forstyrres, enten ved en direkte reaksjon med de aktuelle stoffer, eller ved interferens med overføringsmekanismene, vil vi kunne få dannet en skade som arves fra celle til celle.

Dette har ikke bare betydning når det gjelder kjønnscellene der slik skade kan føre til fosterdød eller arvelige sykdommer, men er også kanskje en viktig årsak til kjemisk betinget kreft. Når det gjelder kreft er imidlertid forholdene kompliserte og alle mekanismer er ikke kjente.

TERATOGEN EFFEKT

Enkelte giftstoffer kan passere morkaken og derved påvirke organismen før fødselen. Prinsippet bak denne skade er også en kjemisk reaksjon, men som for mutasjoner og allergi vil denne på grunn av de spesielle forhold påvirkningen skjer under, få spesielle følger. Selv om enkelte celler i et ferdig utviklet organ ødelegges, trenger dette ikke ha noen katastrofal effekt på grunn av den reservekapasitet de fleste organer eller organsystemer har. I fosterlivet vil de forskjellige organer imidlertid på tidspunkter tidlig i graviditeten bare representeres av en enkelt celle, og dersom denne celle ødelegges kan dette få svære følger for hele det organ som skulle utvikles på grunnlag av denne celle.

TOKSIKOGENETIKK

Jeg har under avsnittet om immunitet-allergi nevnt at spesielle arvelige faktorer bestemmer denne reaksjonsmekanisme hos de enkelte individer. Individer som reagerer med overømfintlighetsreaksjon av denne art må plasseres ved siden av den normale del av befolkningen på et dose/respons-skjema. Alle mennesker er ikke like, dette gjelder også deres reaksjon på giftstoffer. De fleste individer tilhører imidlertid vanligvis en populasjon der reaksjonen tilnærmet følger en normalfordelingskurve. Enkelte reagerer på en liten dose, jo mere dosen økes, dess flere vil reagere, og når dosen blir

stor nok reagerer alle.

Allergiske individer vil imidlertid reagere på en ekstremt liten dose, og det kan ikke trekkes noen sammenhengende kurve til den normale populasjon. Det finnes også en rekke arvelige defekter i stoffskiftet som disponerer for spesielle skader ved eksposisjon for enkelte kjemiske stoffer. Disse individer er helt friske så lenge en slik eksposisjon ikke finner sted, men når de blir eksponerte reagerer de på ekstremt små doser, eller med uvanlige, kanskje mere alvorlige reaksjoner enn normale individer.

En del av disse tilstander kan avsløres ved spesielle kjemiske prøver, og dette benyttes i praksis ved toksikologisk klassifisering.

EKSPOSISJON - KONTROLL OG VURDERING

På grunnlag av denne innføringen i generell toksikologi kan vi bygge opp et system for hvordan en eksposisjon kan vurderes i relasjon til kjemisk helserisiko, og hvordan det enkelte individ skal kunne kontrolleres for å unngå helseskade.

Dose/responsforholdet er utgangspunktet for en slik vurdering, men vi må også kunne bestemme dosen for det enkelte individ på ethvert tidspunkt av eksposisjonen. Jeg skal som et sammendrag kort skissere hvordan en slik kontroll og vurdering kan gjennomføres.

Det er den mengde giftstoff som er bundet til det toksikologiske aktive sted, eller de toksikologiske aktive steder vi i prinsippet er interessert i. Nå er det imidlertid vanskelig å bestemme denne mengde. Det framgår imidlertid av de toksikokinetiske prinsipper som er skissert at det må være et visst forhold mellom eksposisjonen for et giftstoff, binding til passive og aktive ligander, mengde i blod under transport og utskillelse. Enhver av disse faktorer kan benyttes til vurdering av den aktuelle dose dersom avhengighetsforholdet mellom disse faktorer er kjent.

I praksis benytter vi luftprøver, prøver av drikkevann eller mat som mål på eksposisjon, urinprøver eller prøver av utåndingsluft som mål på utskillelse. Avføring kunne i prinsippet brukes, men er vanskelig i praksis og gir dessuten usikre resultater. Blodprøver blir ofte benyttet på grunn av den direkte relasjon vi ofte finner mellom mengden i dette transportorgan og mengden bundet til de aktive ligander. Av og til kan organer med utpreget passiv

binding, depotorganene, være tilgjengelig for prøvetagning, og en sjelden gang kan også målorganet direkte benyttes.

Hvilke prøver som skal brukes i de forskjellige tilfeller vil være avhengig av det enkelte stoffs toksikokinetikk, for eksempel hvor meget som utskilles ved de forskjellige mekanismer eller hvor raskt de forskjellige organer tar opp den mengde som blodet transporterer etter en eksposisjon.

Foruten de prinsipper for toksikologisk kontroll og vurdering som bygger på toksikokinetikken, kan vi for enkelte stoffer benytte toksikodynamiske prinsipper. Vår organisme har for de fleste prosesser en betydelig reservekapasitet. Enkelte celler synes også å ha mulighet for å utføre kjemiske reaksjoner som ikke synes å tjene noen spesiell funksjonell hensikt. Toksikologisk kontroll er derfor mulig ved å kontrollere funksjonelle forandringer forårsaket av et giftstoff. Forutsetningen for en slik kontroll er imidlertid at den forandring som registreres ikke har noen helsemessig konsekvens. Dersom de funksjonelle forandringene har helsemessige konsekvenser, vil denne metode ikke være en brukbar kontrollmetode, men en metode for diagnose av helseskade. Denne metode er kanskje den beste form for kontroll dersom den kan brukes, idet vi her direkte kan få et uttrykk for den mengde substans som er bundet på det aktive sted. Problemet er imidlertid at det kan være flere grupper av aktive ligander, og at ikke alle disse beherskes ved en enkelt slik prøve. En kombinasjon av slike prøver med prøver som måler den totale dose er derfor kanskje mest gunstig.

TOKSISITET - HELSERISIKO

Alle stoffer som kan reagere med det kjemiske system organismen utgjør er toksiske. Med det grunnlag jeg nå har gitt håper jeg imidlertid å ha gitt forståelsen av at selv om vi daglig utsettes for slike stoffer, betyr dette nødvendigvis ikke noen helserisiko.

Helserisiko er den praktiske mulighet for at en gitt eksposisjon skal føre til helseskade, eller sannsynligheten for helseskade. Vi kan i vårt praktiske arbeid ikke påvirke de enkelte stoffers toksisitet, men vi kan innrette oss slik at helserisikoen minimaliseres. Denne toksikologiske oversikten er ment å gi et grunnlag for dette arbeidet.