

Industrikemikaliers påvirkning af nervesystemets udvikling – sekundærpublikation

Professor Philippe Grandjean

Syddansk Universitet, Institut for Sundhedstjenesteforskning, forskningsenhed for miljømedicin

Resume

Neurologiske sygdomme, der opstår under udviklingen, er relativt almindelige, men årsagerne er stort set ukendte. Industrikemikalier som bly, metylkviksølv, polyklorerede bifenyle, arsen og toluen kan være årsag til sygdom og nedsat neurologisk funktion hos børn. Skaderne opstår ved meget lavere doser end dem, som kan påvirke voksne. Vi har identificeret godt 200 industrikemikalier, som i det mindste kan skade hjernen hos voksne, men disse stoffer er ikke reguleret for at beskytte børns nervesystem. Ny forebyggelse må tage hensyn nervesystemets sårbarhed under udviklingen.

Neurologiske sygdomme, der opstår under udviklingen, er relativt almindelige, men årsagerne er stort set ukendte [1]. Miljøbetingede årsager formodes at spille en væsentlig rolle, herunder kemiske stoffer, som anvendes industrielt [2].

Hjernen er under udviklingen langt mere sårbar over for toksiske påvirkninger end den fuldt udviklede hjerne, fordi de enkelte udviklingsstadier skal afsluttes inden for snævre tidsintervaller. Da mulighederne for kompensation for en opstået skade er begrænsede, vil påvirkningerne kunne være af blivende natur.

En yderligere årsag til øget sårbarhed er, at placenta ikke beskytter mod overførsel af industrikemikalier til fostret. Efter fødslen vil der i forhold til kropsvægten ske en øget eksponering, hvortil kommer en øget relativ absorption og i mange tilfælde dårligere evne til at nedbryde giftstoffer.

Dokumentation af neurotoksicitet

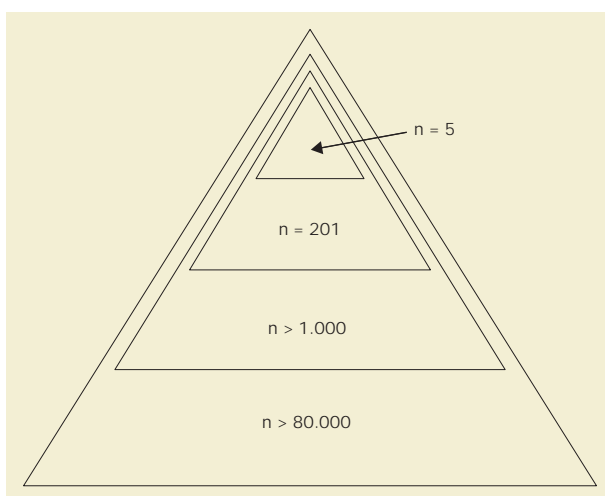
Den videnskabelige erkendelse af neurotoksicitet hos børn er først opnået i forbindelse med alvorlige forgiftninger. Bedst dokumenteret er bly, der efter flere årtiers forskning blev afsløret som årsag til vidt udbredte, subkliniske påvirkninger af hjernens udvikling [3]. Effekterne af de tusindvis af andre industrikemikalier er stort set ukendte [4], og subkliniske påvirkninger registreres ikke i offentlige registre.

Toksisk virkning på nervesystemet kan afsløres ved standardiserede dyreforsøg, men de gennemføres ikke rutinemæssigt [5]. Ved en opgørelse for 20 år siden fandtes omkring 750 stoffer at være neurotoksiske, og tallet overstiger i dag nok 1.000.

På denne baggrund søgte vi information om neurotoksiske påvirkninger i databasen Hazardous Substances Data Bank under National Library of Medicine [6]. Vi brugte kombinationer af »neuro« for at opspore de industrikemikalier, som havde medført publicerede beskrivelser af kliniske symptomer fra nervesystemet. Vi ekskluderede lægemidler, tilsætningsstoffer og naturlige toksiner.

Resultatet af denne søgning var, at der blev fundet 201 industrikemikalier, som har medført skader på nervesystemet hos mennesker. Stofferne omfattede 25 metaller og uorganiske forbindelser, 90 pesticider, 43 opløsningsmidler og 43 andre organiske stoffer. Denne fordeling er næppe repræsentativ for neurotoksiske stoffer generelt, da den bl.a. er baseret på ulykker i arbejdsmiljøet og selvmordsforsøg. Desuden drejer dokumentationen sig overvejende om akutte forgiftninger med enkeltstoffer hos voksne. De 201 stoffer er derfor en undervurdering af antallet af industrikemikalier, der kan skade nervesystemet.

I betragtning af forskellene i nervesystemets sårbarhed må man formode, at alle disse stoffer vil være særlig farlige under hjernens udvikling. Vi søgte derfor publicerede undersøgelser på dette felt i National Library of Medicines databaser. På trods af forskellen i sårbarhed fandt vi kun fem stoffer, for hvilke der var sikker dokumentation for påvirkning af hjernens udvikling. Disse fem stoffer repræsenterer toppen af et meget stort isbjerg (**Figur 1**).



Figur 1. Ud af de 80.000 kemiske stoffer, der bliver anvendt industrielt, har kun 1.000 fået påvist neurotoksiske virkninger i laboratoriet, mens 201 vides at være neurotoksiske for mennesker, og kun fem af dem er bekræftet som neurotoksiske ved eksponering under hjernens udvikling. Den manglende viden om stoffernes skadelige virkninger på hjernens udvikling er fejlagtigt taget som udtryk for, at sådanne effekter ikke er relevante for risikovurderingen.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

De fem dokumenterede stoffer

Den bedste dokumentation findes for bly. Selv om neurotoksisk påvirkning hos voksne havde været kendt siden antikken, blev det først i løbet af 1900-tallet påvist, at en eksponering i de tidlige barneår kunne medføre permanente skader. Senest er der endda påvist en stejlere dosis-virknings-kurve ved lave eksponeringer. Specielt børn født i 1970'erne var udsat for en klart neurotoksisk eksponering i Danmark og andre lande. Efter udfasningen af blytilsætning til benzinen faldt befolkningens indhold af bly i blodet med omkring 90%. Men EU producerer stadig blyforbindelser som oktantilskud til benzinen i en række asiatiske lande.

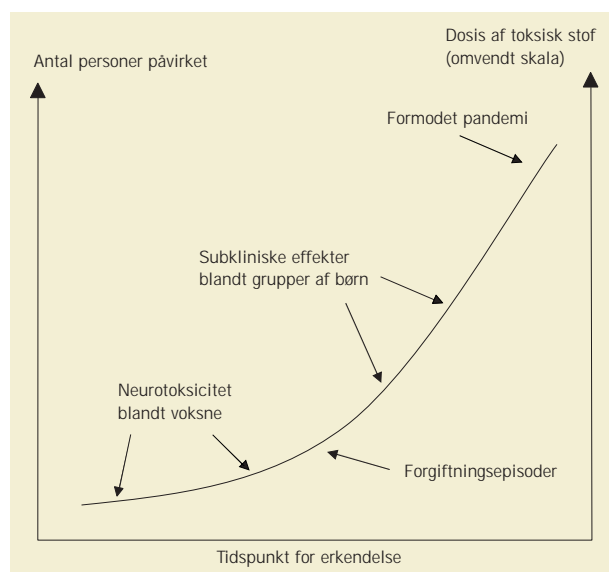
Kviksølv, specielt det organiske metylkviksølv, er også kendt som nervegift fra den arbejdsmedicinske litteratur. Omkring 1960 blev der opdaget en epidemi i Japan, idet en kemisk virksomhed i Minamata forurenede med kviksølv, der blev ophobet i fisk. Børn med medfødt Minamatasygdom havde et spastisk parese-syndrom, selv om mødrene ofte kun havde vage symptomer på forgiftning. Ved senere prospektive undersøgelser af børn har man påvist subkliniske påvirkninger som følge af den generelle havforurening med kviksølv. Forureningen med kviksølv søges nu mindsket, og gravide advares mod at spise rovfisk med et højt indhold af kviksølv.

Arsen er et kræftfremkaldende halvmetal, hvis neurotoksiske virkninger også er bedst dokumenteret hos voksne. Ved en forgiftningsepisode i Japan havde et firma brugt et arsenforurenede tilsætningsstof til modermælkserstatning. Først efter at mange tusind børn var blevet forgiftede, blev sammenhængen opdaget. Senere er sammenhængen mellem øget forurening med arsen og påvirket hjernefunktion rapporteret fra andre lande.

Polyklorerede bifenyl (PCB) var vidt udbredt i elektronikindustrien, men blev på grund af økotoksiske virkninger forbudt. PCB er imidlertid svært nedbrydeligt og forekommer stadig i omgivelserne. Alvorlige neurotoksiske effekter blev påvist ved forgiftninger i Japan og Taiwan, men de kunne til dels skyldes omdannelsesprodukter. Ved prospektive epidemiologiske undersøgelser har man siden påvist negative kognitive påvirkninger hos børn efter eksponering prænatalt eller i forbindelse med amningen. Negative påvirkninger synes at forekomme selv ved de mindskede eksponeringer, som sker i dag.

Toluen er det opløsningsmiddel, som er bedst dokumenteret som årsag til skadelige effekter på hjernens udvikling. Ligesom for ethanol skyldes de sværeste påvirkninger maternelt misbrug (snifning) af toluen under graviditeten. En sammenhæng er også påvist mellem erhvervsbetinget eksponering for toluen under graviditeten og senere negativ påvirkning af hjernens udvikling hos børnene.

Ud over disse fem industrikemikalier må en række andre stoffer regnes for sandsynligt toksiske for hjernen under udviklingen. Først og fremmest gælder dette for en række pesticider, specielt organofosfater, der hæmmer kolinesterase.



Figur 2. Erkendelsen af, at et industrikemikalie er skadeligt for hjernens udvikling, er sket over mangeårige forløb efter den første opdagelse af skader ved kliniske forgiftninger. Senere fulgte dokumentation ved lavere doser, efterhånden helt ned til de eksponeringer, som mange børn udsættes for. Bly, metylkviksølv og polyklorerede bifenyl har fulgt denne kurve opad mod højre, mens arsen og toluen er fulgt efter. Men dokumentationen for de fleste neurotoksiske stoffer drejer sig kun om voksne, og disse stoffer er derfor placeret længst nedad mod venstre på kurven.

Mangan kan muligvis også påvirke hjernens udvikling i negativ retning. Ifølge en række undersøgelser fra Kina gælder det samme for fluorid fra drikkevandet. Andre stoffer kan påvirke bestemte hormonelle funktioner, som er afgørende for hjernens udvikling. Et af disse stoffer er perklorat, der findes som forurening i drikkevandet i visse lande.

Konsekvenser af neurotoksicitet under udviklingen

De fem bedst dokumenterede stoffer viser det samme forløb med tidlig påvisning af neurotoksisk påvirkning i arbejdsmedicinske undersøgelser eller forgiftningsepisoder og senere erkendelse af vidt udbredte effekter på hjernens udvikling efter årtiers forskning, hvorefter forebyggelse er sat i gang med yderligere forsinkelse (Figur 2). På trods af den øgede sårbarhed af nervesystemet, mens det er under udvikling, er dokumentationen for skadelige virkninger sparsom. Dette paradoks skyldes ikke fravær af negative påvirkninger, men derimod de store omkostninger og forsinkelsen ved gennemførelse af epidemiologiske undersøgelser.

Den samlede evidens tyder på en pandemi af neurotoksicitet, hovedsagelig af subklinisk natur. Den omfatter forsinket udvikling med dårligere funktioner, som kan give sig udtryk i mindsket intelligenskvotient. Udtrykt i økonomiske termer vil et tab på et enkelt point i intelligenskvotienten kunne føre til et gennemsnitligt tab på omkring 50.000 kroner i livstidsindtjening [7]. Alene forureningen med bly i Danmark har således påført samfundet skader for mange milliarder kroner. Heri er ikke medregnet udgifterne til egentlige sygdomme,

hvor toksisk påvirkning kan have spillet en ætiologisk rolle. De samlede omkostninger forårsaget af en pandemi af neurotoksicitet vil være enorme.

Forebyggelse er nødvendig og må i dette tilfælde ske ud fra en utilstrækkelig dokumentation. Halvdelen af de 201 stoffer hører til blandt de hyppigst anvendte i industrien [8], men befolkningens udsættelse for disse stoffer er dårligt belyst. Danmark er et af de få rige lande, der ikke har et nationalt miljømedicinsk institut eller program. Selv ikke den nye EU-lovgivning om kemiske stoffer (REACH) medfører noget øget krav om undersøgelse for neurotoksiske virkninger, idet man fortsat vil gå ud fra grove mål såsom hjernens vægt hos eksponerede forsøgsdyr. Selv for stoffer med kendt neurotoksisk påvirkning hos mennesker eksisterer der ingen generel indsats for at beskytte hjernens udvikling. Den vigtigste hindring er, at man kræver sikker dokumentation for det enkelte stofs skadelige virkninger, inden der kan opnås enighed om forebyggelse [9]. En pandemi af neurotoksicitet kræver en anderledes intensiv forebyggelse, der måske sidenhen vil kunne slækkes, hvis der skulle fremkomme dokumentation for, at højere grænseværdier vil være acceptable.

Korrespondance: *Philippe Grandjean*, Syddansk Universitet, Institut for Sundhedsstjenesteforskning, DK-5000 Odense C. E-mail: pgrandjean@health.sdu.dk

Antaget: 19. marts 2007

Interessekonflikter: Forfatteren har været ekspertvidne for Natural Resources Defense Council i en retssag om forurening med kviksølv fra en virksomhed i staten Maine, USA.

This article is based on a study first reported in *The Lancet* 2006;368:2167-78.

Taksigelser: Dette arbejde er støttet af tidligere bevillinger fra Statens sundhedsvidenskabelige Forskningsråd og af eksisterende bevillinger fra National Institutes of Health (ES09797, ES11687). Disse finansieringskilder har ikke haft indflydelse på dette manuskript, og ansvaret for indholdet er forfatterens eget og er ikke nødvendigvis udtryk for finansieringskildernes holdning. Artiklen er baseret på et mere omfattende manuskript, udarbejdet på engelsk sammen med en amerikansk kollega, professor *Philip J. Landrigan*.

Litteratur

1. National Research Council. *Scientific frontiers in developmental toxicology and risk assessment*. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
2. Mendola P, Selevan SG, Gutter S et al. Environmental factors associated with a spectrum of neurodevelopmental deficits. *Ment Retard Dev D R* 2002;8: 188-97.
3. Landrigan PJ, Schechter CB, Lipton JM et al. Environmental pollutants and disease in American children: estimates of morbidity, mortality, and costs for lead poisoning, asthma, cancer, and developmental disabilities. *Environ Health Perspect* 2002;110:721-8.
4. U.S. Environmental Protection Agency. *Chemical Hazard Data Availability Study: What Do We Really Know About the Safety of High Production Volume Chemicals?* Washington, DC: Office of Pollution Prevention and Toxics, 1998.
5. Claudio L, Kwa WC, Russell AL et al. Testing methods for developmental neurotoxicity of environmental chemicals. *Toxicol Appl Pharm* 2000;164:1-14.
6. Kimbrough RD, Mahaffey KR, Grandjean P et al. *Clinical effects of environmental chemicals: a software approach to etiologic diagnosis*. New York: Hemisphere, 1989.
7. Landrigan PJ, Schechter CB, Lipton JM et al. Environmental pollutants and disease in American children: estimates of morbidity, mortality, and costs for lead poisoning, asthma, cancer, and developmental disabilities. *Environ Health Perspect* 2002;110:721-8.
8. Grandjean P, Perez M. Potentials for exposure to industrial chemicals suspected of causing developmental neurotoxicity. www.hsph.harvard.edu/faculty/grandjean/appendix.pdf /feb 2007.
9. Grandjean P. Implications of the precautionary principle for primary prevention and research. *Annu Rev Publ Health* 2004;25:199-223.

Behandling af blødende øsofagusvaricer med selvekspanderende metalstenter

Overlæge Jens F. Dahlerup, overlæge Aksel Kruse, overlæge Henning Grønnebæk & professor Hendrik Vilstrup

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V, Endoskopisk Laboratorium og Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling L

Regelret behandling af blødende øsofagusvaricer (med vasoaktive stoffer, antibiotika og endoskopi) fører oftest til blødningsstop. Ved svigt foretages ballontamponade med Sengstakensonde [1]. Behandlingen er begrænset til 12 timer eller allerhøjest få døgn og kan bl.a. føre til luftvejsobstruktion og øsofagusruptur og er meget ubehagelig for patienten. Der er

brug for at råde over andre muligheder, hvis tamponaden ikke er effektiv, eller hvis det ikke er muligt at ophøre med den. Selvekspanderende metalstenter (SEMS) bruges til behandling af striktur i øsofagus og er for nylig beskrevet anvendt som behandling af blødende øsofagusvaricer, hvor konventionel behandling har fejlet [2]. Vi har anvendt SEMS til dette formål.

Sygehistorier

I. En 77-årig mand med alkoholisk cirrose og hæmamese (hæmoglobin 4,4 mmol/l (referenceinterval: 8,4-10,8 mmol/l)) blev umiddelbart behandlet med blodtransfusion, terlipressin og ciprofloxacin. En akut endoskopi viste blødning fra grad 3-øsofagusvaricer, og der var kortvarig hæmostase efter ligatur. Herefter var der kontinuerlig blødning trods terlipressin, intermitterende brug af Sengstakensonde og