

4. Stamm C, Westphal B, Kleine HD et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003;361:45-6.
5. Strauer BE, Brehm M, Zeus T et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002;106:1913-8.
6. Assmus B, Schachinger V, Teupe C et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002;106:3009-17.
7. Kang H-J, Kim H-S, Zhang S-Y et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet* 2004;363:751-6.
8. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004;364:141-8.
9. Chen SF, Fang WW, Qian J et al. Improvement of cardiac function after transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cells in patients with acute myocardial infarction. *Chin Med J* 2004;117:1443-8.

Retskemi

Analytiske udviklingstendenser og farmakologiske aspekter

Professor Kristian Linnert

Københavns Universitet, Retsmedicinsk Institut

Retskemi omfatter analyse og farmakologisk fortolkning af prøver i retslig sammenhæng. Det drejer sig om post mortem-prøver udtaget ved retslige obduktioner og prøver fra personer, der er involveret i politisager, f.eks. trafikksager eller straffesager. Ofte er der tale om analyse for alkohol, lægemidler og rusmidler. Området omfatter også analyse af illegale stoffer beslaglagt af politiet. Endelig er der tradition for at foretage opgørelser over udviklingen i forgiftnings- og misbrugs mønstre.

Analytiske udviklingstendenser

I de senere år er sædvanlige analyseteknikker som gas- og væskechromatografi i stadig højere grad blevet erstattet af kombinerede procedurer, hvori der indgår massespektrometri, som er karakteriseret ved, at de udviser øget specificitet og sensitivitet, ligesom ukendte stoffer kan identificeres ved sammenligning af et optaget massespektrum med massespektre lagret i biblioteker [1]. Stofidentifikation ud fra eksakt massebestemmelse ved kvadrupol-*time-of-flight*-massespektrometri er også en mulighed.

I forbindelse med indførelse af akkreditering af analyselaboratorier er der kommet øget fokus på analysevalidering, kvalitetssikring og usikkerhedsvurdering af analyseresultater. Ofte er det hensigtsmæssigt at følge internationale standarder eller retningslinjer publiceret af organisationer som International Standards Organization, International Federation of Clinical Chemistry, Clinical Laboratory Standards Institute, Society of Forensic Toxicology m.fl. På basis heraf kan der angives en standardiseret vurdering af usikkerheden (*uncertainty* (u)) ved analyseresultater. Denne består i princippet af

en præanalytisk (PA), analytisk (A) og sporbarhedsrelateret (SP) usikkerhedskomponent ($u = [u_{PA}^2 + u_A^2 + u_{SP}^2]^{0.5}$) [2]. Ud fra u kan der angives et approksimativt 95% sikkerhedsinterval som $\pm 2u$ omkring måleværdien. I retskemi udgør den præanalytiske variationskomponent ofte et særligt problem pga. post mortem-redistribution og diffusion af visse lægemidler som f.eks. tricykliske antidepressiva, hvor blodkoncentrationen kan stige postmortelt og dermed vanskeliggøre den toksikologiske fortolkning. Specificering af usikkerhed har betydning ved relatering af resultater til publicerede referenceintervaller eller til grænseværdier for toksicitet. En særlig problemstilling er fastlæggelse af detektionsgrænsen ved påvisning af lægemidler. Denne fastlæggelse bør foretages på en standardiseret måde, hvor der tages hensyn til både type I- og type II-fejlniveauer [2].

Farmakokinetiske aspekter i relation til intoksikationer: interaktioner og genetisk betinget variation

Forgiftninger kan være akutte, oftest begået med overlæg, eller kroniske, oftest relateret til ikkeintenderet, kronisk akkumulation af et lægemiddel. For sidstnævnte kategori har lægemidler og rusmidlers omsætningsforhold betydning, og fokus har her været på det vigtigste enzymomsætningsystem, cytochrom P450 (CYP) – specielt aspekter relateret til genetisk variation og interaktioner. Det har her været overvejet, i hvor høj grad manglende funktion af CYP-enkeltzymer måtte bidrage til intoksikation. Manglende funktion kan være et resultat af genetisk polymorfi eller hæmning pga. andre stoffer (farmakokinetisk interaktion). Der har været særlig fokus på genetisk polymorfe enzymer (som f.eks. CYP2D6) rolle i relation til psykofarmaka og misbrugsstoffers omsætning, idet 7% af kaukasiderne mangler enzymet («langsomme omdannere» mht. CYP2D6-substrater). Nogle kasuistiske meddelelser har tydet på, at fravær af CYP2D6-aktivitet pga. genetisk polymorfi eller interaktioner i visse tilfælde kan føre til et kro-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

nisk intoksikationsforløb, f.eks. for tricykliske antidepressiva. Systematiske studier i retskemiske materialer over fatale intoksikationer tyder dog ej på overhyppighed af CYP2D6 »langsomme omdannere«, ligesom man heller ikke har fundet overhyppighed i forbindelse med ecstasydødsfald, selv om CYP2D6 deltager i stoffets omsætning [3]. Situationen ved kronisk akkumulering er kompleks, hvor tilstedeværelse af metabolitter modificerer billedet. Det kan vises in vitro, at CYP2D6 ofte har mindre betydning under forhold, der svarer til *steady-state*-situationen, hvor høje metabolitkoncentrationer reducerer CYP2D6's rolle pga. hæmning, end i enkelt-dosisituationen [4]. Endvidere kan der indtræde mætning af CYP2D6 ved højere koncentrationsniveauer.

Et andet aspekt er stof/metabolitratioens afhængighed af genotype. Almindeligvis tages en høj ratio som udtryk for et akut intoksikationsforløb, mens en lavere ratio peger mod et kronisk forløb, hvor der har været tid til dannelse af mere metabolit. Hvis hovedenzymet for en given reaktion mangler eller er blokeret, vil man få en forholdsvis høj ratio også ved kronisk indgift, og en høj ratio vil ikke her være en indikator for en akut intoksikation. En vurdering af mulig interaktion og eventuelt en genotypning i tilfælde af involvering af et polymorft enzym vil her kunne bidrage til en afklaring.

Interaktioner har tiltrukket sig en del opmærksomhed i de senere år. Da farmakokinetiske interaktioner eventuelt kan indebære hæmning af mere end et CYP-enzym, kan effekten her være markant. Som eksempel kan nævnes kombination af visse antipsykotika og antidepressiva. Clozapins omsætning hæmmes således kraftigt af antidepressivaet fluvoxamin, hvilket kan føre til forgiftning, da clozapin har en række toksiske virkninger i høj koncentration. In vitro-undersøgelser kan her bidrage til at udrede mekanismen. Fluvoxamin er primært en kraftig hæmmer af CYP1A2, som er det vigtigste enzym for clozapins omsætning. Da flere andre enzymer, der bidrager til clozapins omsætning også hæmmes, bliver den samlede effekt en flerdobling af clozapins serumkoncentrationen med intoksikation til følge, såfremt dosis ikke reduceres [5]. Generelt kan in vitro-omsætningsstudier på en systematisk måde belyse toksikologiske problemstillinger, hvor der ofte kun foreligger kliniske meddelelser af kasuistisk karakter.

Psykoaktive stoffers fordeling over blod-hjerne-barrieren

Man er i de senere år blevet opmærksom på, at mange psykoaktive stoffers fordeling over blod-hjerne-barrieren foruden de fysiske-kemiske egenskaber er afhængig af et lægemiddeltransportormolekyle, P-glykoprotein (P-gp), som ved en aktiv proces transporterer lægemidler ud af centralnervesystemet. Effekten heraf kan vurderes ved at sammenligne koncentrationsgradienten over blod-hjerne-barrieren i P-gp-knockoutmus med gradienten hos normale mus. For de fleste psykofarmaka spiller P-gp en moderat rolle svarende til en forøgelse af den intracerebrale koncentration med op til 2-3 fold hos knockoutmus. Dog har P-gp en relativ større

rolle for enkelte stoffer. For eksempel har det hyppigt anvendte antipsykotikum risperidon over ti gange højere intracerebral koncentration ved fravær af P-gp, og for methadon drejer det sig om 15-20 gange [6]. Hvis funktionen af P-gp er konstant, behøver forholdet i sig selv ikke at have betydning. Interindividuel variation i P-gp-ekspression og aktivitet vil imidlertid kunne bidrage til interindividuel variation i lægemiddeleffekt i centralnervesystemet, og ændringer i funktionen af P-gp, f.eks. pga. interaktion, vil også kunne have betydning. I en eksperimentel rottemodel kan den intracerebrale koncentration af et tricyklisk antidepressivum øges med ca. 30% ved samtidig indgift af en hæmmer af P-gp som ciclosporin [7]. Hvorvidt dette kan have klinisk betydning, må afvente videre studier. Et interaktionsforsøg mellem det antipsykotiske stof risperidon og det tricykliske antidepressivum nortriptylin givet i doser, der resulterede i koncentrationer svarende til terapeutisk niveau hos mennesker, tydede ikke på en målbar effekt [7]. I en toksikologisk sammenhæng kan det overvejes, om P-gp ved højere doser af lægemidler kan mættes, hvilket ville kunne føre til en uforholdsmæssig stor stigning i den intracerebrale koncentration med yderligere øgning af toksiciteten til følge.

Epidemiologiske aspekter

Udviklingen i antallet af narkomandødsfald har været genstand for særlig bevågenhed, og ifølge et cirkulære fra 1970 foretages der rutinemæssigt fuld toksikologisk undersøgelse af disse tilfælde. Den generelle tendens i de senere år har været et let faldende antal dødsfald. Årsagsmønsteret har endvidere ændret sig i retning af en faldende andel heroinrelaterede dødsfald mod i stedet en stigende fraktion af metadonrelaterede dødsfald. Sidstnævnte tendens er parallel med en stigning i antallet af narkomaner i metadonbehandling [8].

Udvikling i arten af beslaglagte stoffer følges i særlige projekter nationalt i samarbejde mellem politi og Sundhedsstyrelsen (i form af »gadeplan-projekt«, »ecstasy-projekt«) og på europæisk plan. I Danmark er andelen af centralstimulerende midler (amfetamin, ecstasy og kokain) steget i de senere år mod et fald i heroinandelen. Endvidere kommer nye stofgrupper til. På det seneste er observeret piperazinforsbindelser med amfetaminlignende virkning.

Nyere fokusområder i retskemien

Ved påvisning af misbrug har der i de senere år været interesse for måling på andre prøvetyper end blod og urin. I nogle lande foretages der screening for misbrugsstoffer ved hurtig-

Artiklen er skrevet på basis af forfatterens professortiltrædelsesforelæsning for at belyse aktive frontlinjeforskningsområder i Danmark.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

test på spyt i trafikssager. Ved positivt resultat foretages efterfølgende en konfirmation med en mere specifik analyseteknik som LC-MS/MS. Arbejdspladstestning er et andet område, der har været under udvikling i udlandet, f.eks. inden for områder, hvor sikkerhed spiller en rolle. Et andet aspekt er den periode, hvori misbrugsstoffer kan påvises. Tidsvinduet ved testning for misbrugsstoffer i urin er for mange stoffer forholdsvis kort – af størrelsesordenen nogle dage – mens testning på hår kan give information om flere måneder [9]. Ved at segmentere hår kan man aflæse et misbrugsforløb over tid og derved få en indikation af, om der er tale om kronisk misbrug i et givet tilfælde. Et særligt applikationsområde er problemstillingen omkring *drug-facilitated sexual assault*, hvor man kan gå tilbage i forløbet og undersøge for spor efter sløvende stoffer i en tidsperiode omkring et formodet voldtægtstidspunkt. Et andet område, hvor markører over et længere tidsperspektiv er inde i billedet, er alkoholmisbrug. Visse proteiner, f.eks. transferrin, får nedsat kulhydratindhold under alkoholpåvirkning, og en monitorering af fraktionen af transferrin, der har nedsat indhold (kulhydratdeficient transferrin), kan anvendes som en langtidsmarkør for øget alkoholindtagelse [10]. Dette kan have relevans ved vurdering af kørekortgenerhvervelse hos spritbilister, hvilket er en praksis, der anvendes f.eks. i Sverige.

Korrespondance: *Kristian Linnet*, Retskemisk Afdeling, Retsmedicinsk Institut, Københavns Universitet, Frederik V's Vej 11, 2100 København Ø.
E-mail: linnet@post7.tele.dk

Antaget: 29. juni 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Maurer HH. Multi-analyte procedures for screening for and quantification of drugs in blood, plasma, or serum by liquid chromatography-single stage or tandem mass spectrometry (LC-MS or LC-MS/MS) relevant to clinical and forensic toxicology. *Clin Biochem* 2005;38:310-8.
2. Linnet K, Boyd JC. Selection and analytical validation of methods – with statistical aspects. I: Burtis C, Ashwood E, Bruns D, eds. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*, 4. ed. New York: Saunders, 2005:353-407.
3. Zackrisson AL, Holmgren P, Gladh AB et al. Fatal intoxication cases: cytochrome P450 2D6 and 2C19 genotype distributions. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:547-52.
4. Linnet K. In vitro microsomal metabolism of imipramine under conditions mimicking the in vivo steady-state situation. *Hum Psychopharmacol* 2004;19:31-6.
5. Olesen OV, Linnet K. Fluvoxamine-clozapine drug interaction: inhibition in vitro of five cytochrome P450 isoforms involved in clozapine metabolism. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:35-42.
6. Doran A, Obach RS, Smith BJ et al. The impact of P-glycoprotein on the disposition of drugs targeted for indications of the central nervous system: evaluation using the MDR1A/1B knockout mouse model. *Drug Metab Dispos* 2005;33:165-74.
7. Ejning TB, Linnet K. Influence of P-glycoprotein inhibition on the distribution of the tricyclic antidepressant nortriptyline over the blood-brain barrier. *Hum Psychopharmacol* 2005;20:149-53.
8. Steentoft A, Kringsholm B, Hansen AC et al. Forgiftningsdødsfald blandt narokomaner i Danmark i 2002. *Ugeskr Læger* 2005;167:1954-7.
9. Villain M, Cirimele V, Kintz P. Hair analysis in toxicology. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:1265-72.
10. Helander A, Husa A, Jeppsson JO. Improved HPLC method for carbohydrate-deficient transferrin in serum. *Clin Chem* 2003;49:1881-90.

Multiple chemical sensitivity, en veldefineret lidelse?

Overlæge Henrik A. Kolstad, speciallæge Martin Silberschmidt, cand.scient. Jesper Bo Nielsen, psykolog Kai Österberg, overlæge Johan Hviid Andersen, overlæge Jens Peter E. Bonde & overlæge Per Fink

Århus Universitetshospital, Arbejdsmedicinsk Klinik og Forskningsklinikken for Funktionelle Lidelser og Psykosomatik, MS consult – International Public Health
Universitetssjukhuset i Lund, Yrkes- og Miljømedicinska Kliniken,
Syddansk Universitet, Institut for Sundhedstjenesteforskning, og Herning Sygehus, Arbejdsmedicinsk Klinik

Multiple chemical sensitivity (MCS) er betegnelsen for en lidelse, der fra flere organsystemer giver symptomer, som ikke kan forklares ved kendte sygdomme, objektive organforan-

dringer eller resultater af kliniske tester [1]. På dansk kaldes tilstanden duft- og kemikalieoverfølsomhed. Lidelsen fremkaldes ved udsættelse for mangeartede kemiske stoffer ved eksponeringsniveauer, som ikke er kendt for at være toksiske. Lidelsen kan være forbigående.

En lang række symptomer er beskrevet hos patienter, som har fået diagnosticeret MCS. Hovedpine, slimhindegener fra øjne og næse, psykisk og fysisk træthed, hukommelses- og koncentrationsbesvær samt mave- og muskelsmerter forekommer hyppigt. Symptomerne svarer til de symptomer, man ser ved kronisk træthedssyndrom og fibromyalgi. Udsættelse for forskellige kemiske stoffer og sammensatte produkter, f.eks. pesticider, alle former for opløsningsmidler, stegeos, tobaksrøg, benzindampe, parfume, rengøringsmidler, afdampning fra nylagte tæpper m.m. kan udløse symptomer hos MCS-patienter. Patienter med MCS forsøger ofte at undgå symptomudløsende eksponering og kan være svært