



NIJZ

Nacionalni inštitut  
za **javno zdravje**

Dr. Nataša Petrovič

Center za zdravstveno ekologijo  
Nacionalni inštitut za javno zdravje  
Zaloška cesta 29, 1000 Ljubljana, SLOVENIJA

# Nevrotoksičnost snovi

**14. POSVET KEMIJSKA VARNOST ZA VSE:  
SNOVI, KI VZBUJAJO ZASKRBLJENOST  
1. DECEMBER 2022**

Hvala organizatorjem za povabilo!

Posebna zahvala kolegici na NIJZ, priznani slovenski zdravnici doktorici toksikologije dr. Luciji Perharič, za nasvete, pomoč in prispevke k predavanju.

- ✓ Kaj je nevrotoksičnost?
- ✓ Osvežitev znanja: živčevje
- ✓ Nevrotoksini in načini njihovega delovanja
- ✓ Nove zaskrbljujoče kemične snovi in njihovi nevrotoksični učinki:  
FTALATI in PIRETROIDI
  - Kako učinkujejo
  - Kako se lotevamo problema iz toksikološkega vidika za zdravje ljudi
  - Kaj lahko na podlagi najnovejših izsledkov znanosti storimo sami, da zavarujemo svoje zdravje pred škodljivimi vplivi snovi iz okolja

## Nevrotoksičnost

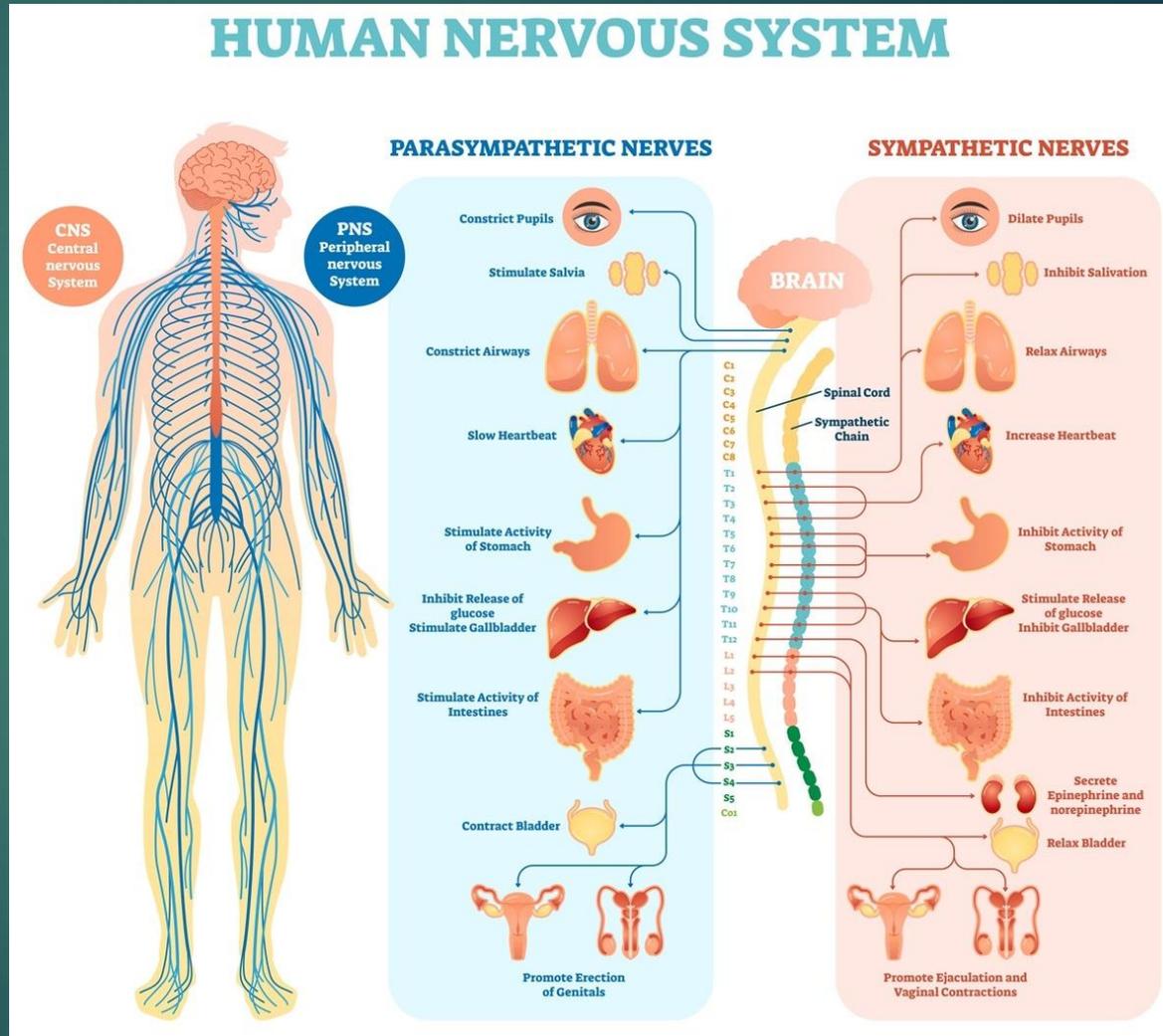
- toksičnost na nivoju organa, v tem primeru živčnega sistema



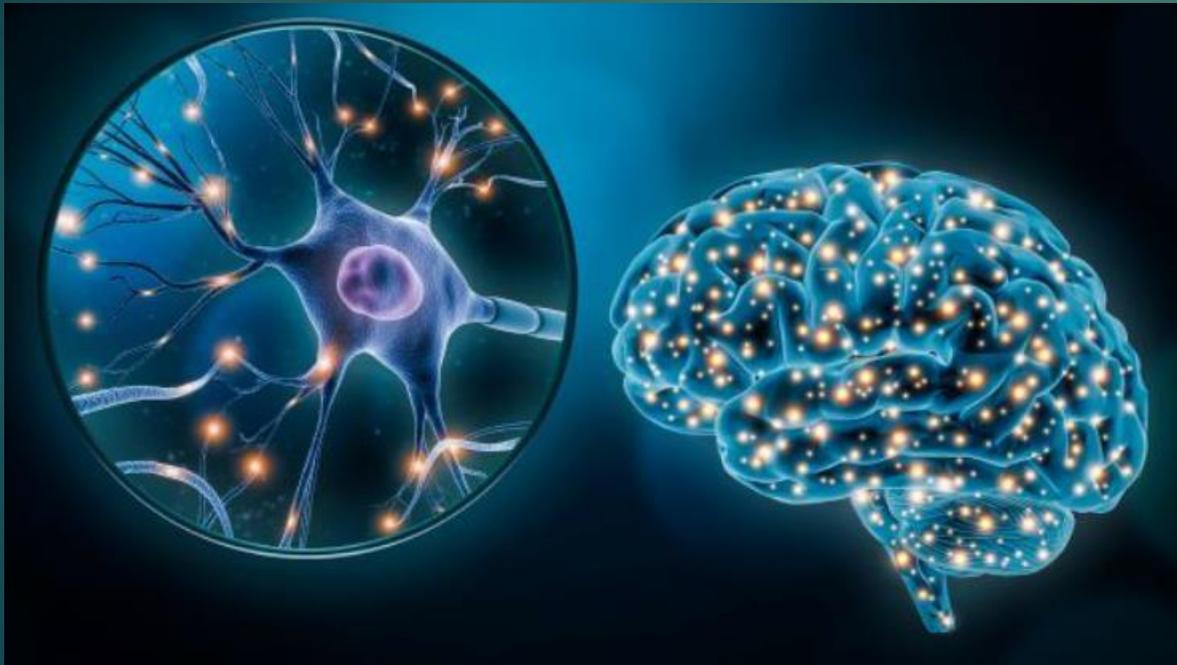
Živčni sistem je zapleten preplet živcev in specializiranih celic, nevronov.

Strukturno ima živčni sistem dve komponenti: centralni živčni sistem in periferni živčni sistem. Centralni živčni sistem sestavljajo možgani, hrbtenjača in živci.

Periferni živčni sistem sestavljajo senzorični nevroni, gangliji (skupine nevronov) in živci, ki se povezujejo med seboj in s centralnim živčnim sistemom.



Možganske celice v grobem delimo na nevronske in oporne (glialne) celice, znotraj teh dveh skupin pa obstaja več podtipov, ki se močno razlikujejo tako po morfologiji kot po njihovi vlogi v posameznih strukturah živčnega sistema.

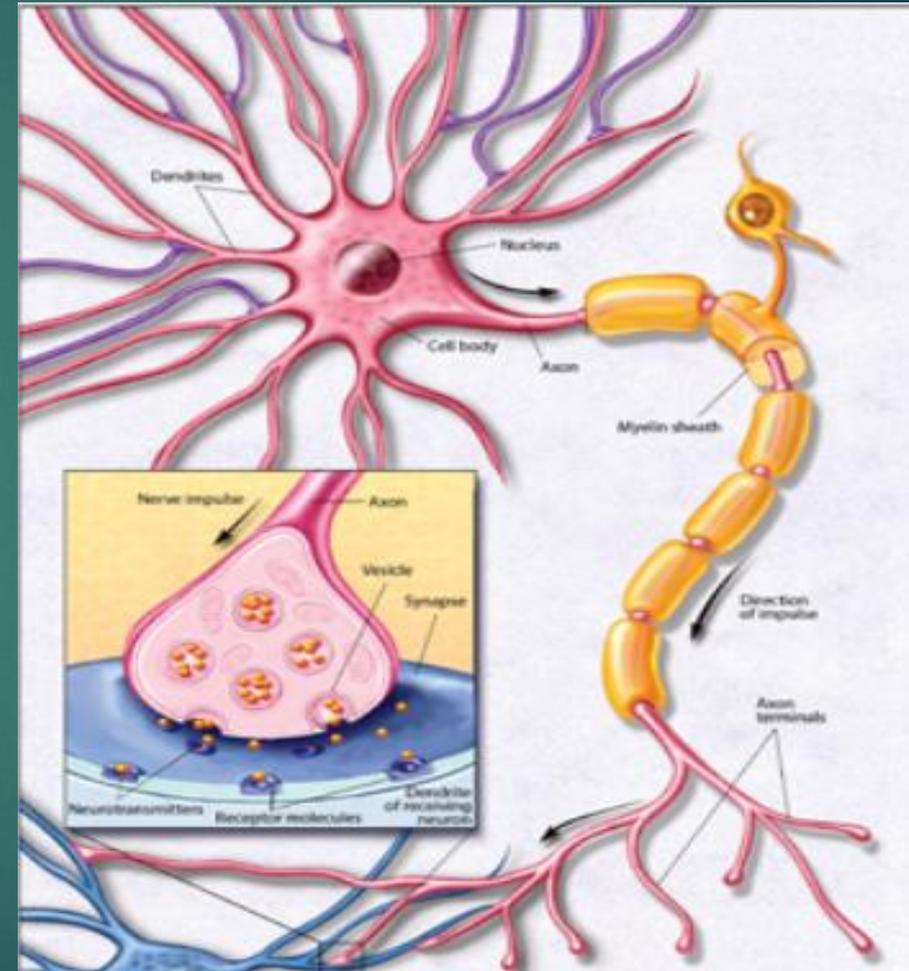


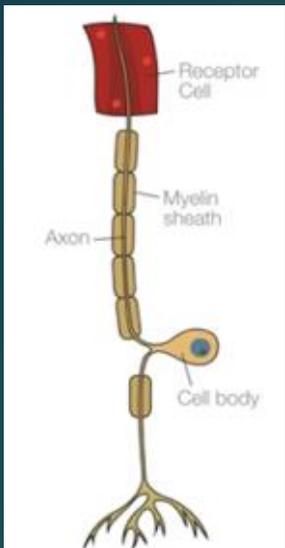
# Nevroni

Specializirane celice v živčnem sistemu in osnovna delovna enota možganov, namenjena prenosu informacij do drugih živčnih celic, mišičnih in žlezni celic.

Kakor vse druge celice imajo nevroni celično telo, ki vsebuje citoplazmo, celične organelle, celično jedro in celično membrano. Posebnost nevronov so pa izrastki: akson in dendriti.

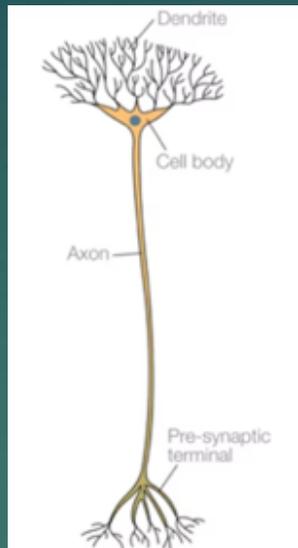
- Akson se razteza od celičnega telesa in se pogosto razveja, preden se konča na živčnih končičih.
- Dendriti segajo iz telesa nevronske celice in sprejemajo sporočila od drugih nevronov.
- Sinapse so kontaktne točke, kjer en nevron komunicira z drugim ali s celicami drugih tkiv.
- Dendriti so prekriti s sinapsami, ki jih tvorijo konci aksonov drugih nevronov.



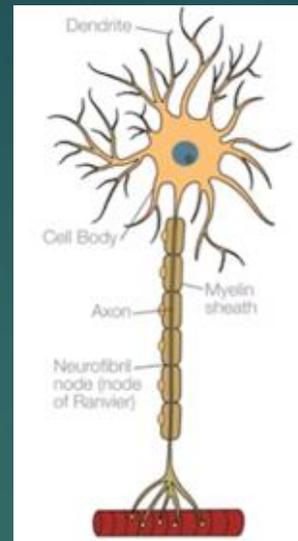


Senzorični nevroni se nahajajo v čutilih, kot so oči, ušesa, jezik in koža, in prenašajo živčne impulze v hrbtenjačo in možgane. V možganih se prevedejo v "občutke", kot so vid, sluh, okus in dotik.

Nekateri senzorični nevroni se ustavijo v hrbtenjači, kar omogoča hitra refleksna dejanja.



Relejni nevroni omogočajo senzoričnim in motoričnim nevronom medsebojno komunikacijo.



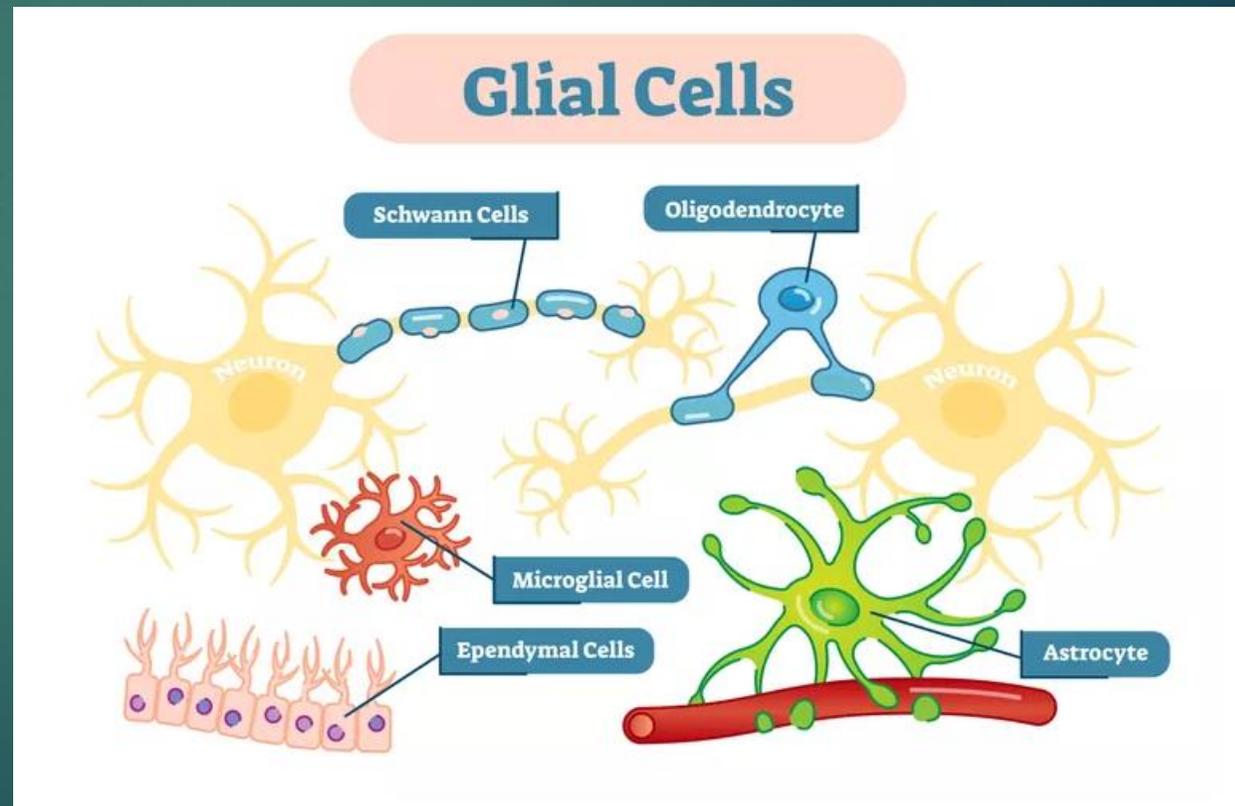
Motorični nevroni se nahajajo v centralnem živčnem sistemu in nadzorujejo gibanje mišic.

Stimulirani motorični nevroni sproščajo neurotransmitterje (kemične sporočevalce), ki se vežejo na receptorje v mišicah in sprožijo odziv, ki vodi do gibanja.

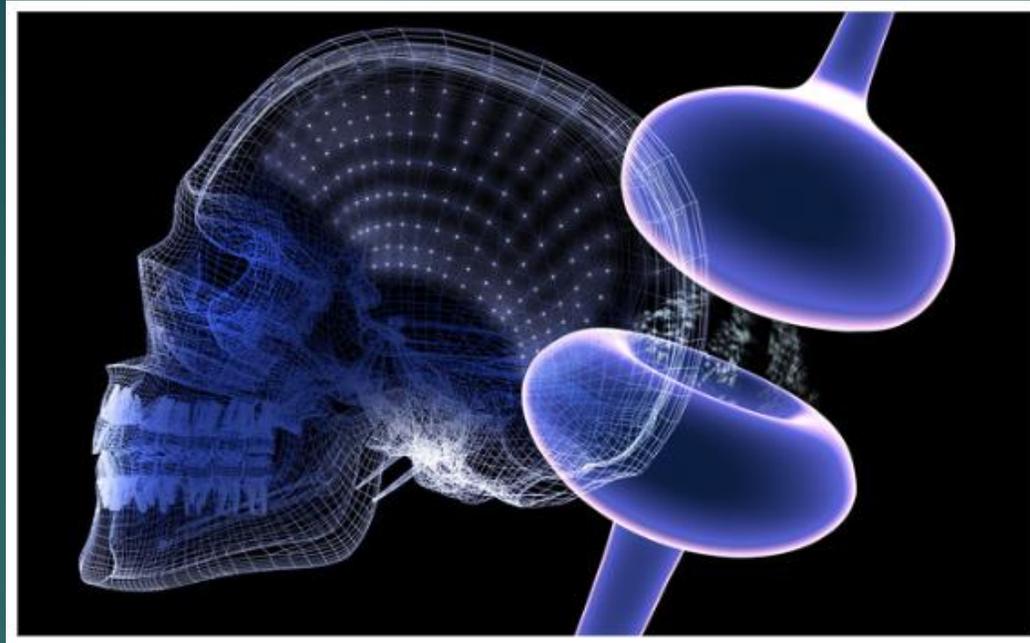
Glialne celice zagotavljajo fizično in kemično podporo nevronom in ohranjajo njihovo okolje. Glialne celice, ki se nahajajo v centralnem in perifernem živčnem sistemu, včasih imenujemo "lepilo" živčnega sistema, pa tudi nevroglija ali samo glija.

V osrednjem živčevju je pet vrst glialnih celic:

- Astrociti
- Oligodendrociti
- Mikroglia
- Ependimalne celice
- Radialna glija



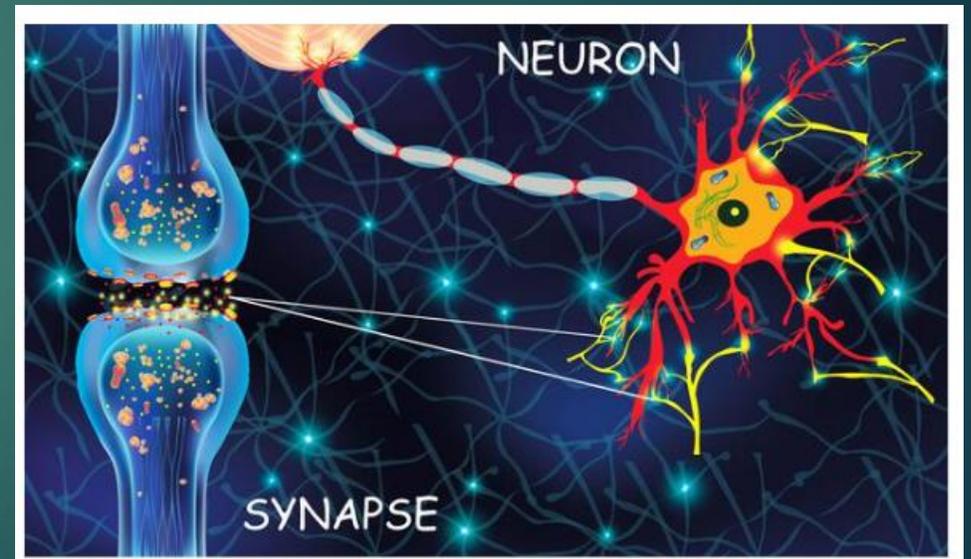
# Sinapsa



Prostor med koncem živčne celice in njej sosednjo tarčno celico.

Električni živčni impulzi se prevedejo v kemične sporočevalce, ki jih živčna celica sprosti, sosednja celica na drugi strani sinapse pa jih prevzame.

Tarčna celica je lahko druga živčna celica, mišična celica ali žlezna celica.



12 parov živcev, ki izvirajo predvsem iz možganskega debla, vidni in vohalni živec pa iz velikih možganov.

S svojim somatskim nitjem oživčujejo področje glave in vratu, z vegetativnim nitjem pa tudi notranje organe v prsni in trebušni votlini.

I	vohalni (olfaktorni) živec	Oživčuje olfaktorne regije nosne sluznice in omogoča zaznavo <a href="#">vonja</a> .
II	vidni (optični) živec	Omogoča <a href="#">vid</a> .
III	okulomotorični živec	Motorično oživčuje večino zunanjih <a href="#">zrkelnih mišic</a> in omogoča premikanje <a href="#">zrkel</a> navznoter, navzdol in navzgor.
IV	trohlearni živec	Motorično oživčuje zgornjo <a href="#">poševno zrkelno mišico</a> in omogoča premikanje <a href="#">zrkel</a> navznoter in navzdol.
V	trivejni (trigeminalni) živec	S svojimi tremi vejami, očesnim (oftalmičnim), zgornječeljustničnim (maksilarnim) in spodnjječeljustničnim (mandibularnim) živcem, senzorično oživčuje predvsem kožo obraza, <a href="#">veznico</a> in zrklo, sluznico nosne in ustne votline ter <a href="#">obnosnih votlin</a> , motorično pa <a href="#">žvečne mišice</a> .
VI	abducentni živec	Motorično oživčuje <a href="#">lateralno premo zrkelno mišico</a> in odmika zrklo.
VII	obrazni živec	Omogoča obrazno mimiko, <a href="#">okušanje</a> na sprednjih dveh tretjinah <a href="#">jezika</a> , proizvodnjo <a href="#">sline</a> in <a href="#">solz</a> ter nadzoruje slušne mišice.
VIII	vestibulokohlearni živec	Vodi iz <a href="#">ravnotežnega</a> in <a href="#">spiralnega organa</a> ; omogoča <a href="#">sluh</a> in <a href="#">ravnotežje</a> .
IX	jezično-žrelni (glosofaringealni) živec	Senzorično oživčuje okušalne receptorje korena jezika, kožo <a href="#">zunanjega sluhovoda</a> , sluznico predvsem <a href="#">srednjega ušesa</a> in <a href="#">ušesne troblje</a> ter številne visceralne receptorje, motorično pa mišice <a href="#">žrela</a> ter vsebuje tudi <a href="#">parasimpatično živčno nitje</a> za <a href="#">obušesno žlezo slinavko</a> . Med drugim omogoča <a href="#">požiranje</a> , <a href="#">žrelni refleksi</a> in tvorbo <a href="#">govora</a> .
X	klatež (vagusni živec)	Senzorično nitje oživčuje kožo zunanjega sluhovoda, okušalne receptorje v korenu jezika, sluznico žrela in grla, motorično nitje mišice žrela, <a href="#">grla</a> in <a href="#">požiralnika</a> , parasimpatična ter visceralna aferentna vlakna pa notranje organe v prsni in trebušni votlini.
XI	akcesorni živec	Oživčuje <a href="#">sternokleidomastoidno</a> in <a href="#">trapezasto mišico</a> ter omogoča obračanje vratu in skomiganje z <a href="#">rameni</a> .
XII	podjezični (hipoglosalni) živec	Motorični živec, ki oživčuje vse zunanje in notranje mišice jezika in omogoča njegovo premikanje.

## V biologiji in fiziologiji

.... je živčni sistem opredeljen kot skrajno kompleksen del teles živali, ki koordinira telesno delovanje in informacije iz čutil s prenašanjem signalov med posameznimi deli telesa.

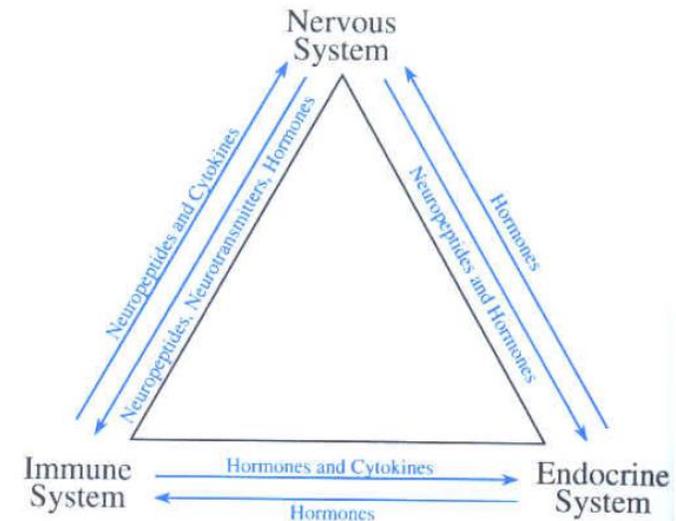
....igra vlogo pri zaznavanju tistih sprememb v okolju, ki vplivajo na telo, nato pa skupaj s sistemom žlez za notranje izločanje (endokrinim sistemom) pri odgovoru telesa na te spremembe.

## V psihonevro-farmakologiji/toksikologiji

.....dodatno povdarjajo tesno povezanost treh sistemov: živčnega, endokrinega in imunskega.

### Neuroendocrine/Immune Interactions

McEwen, Brain Res. Rev. 23: 79-103 (1997)



**Psychoneuropharmacology**

# Microbiota-immune interactions: from gut to brain

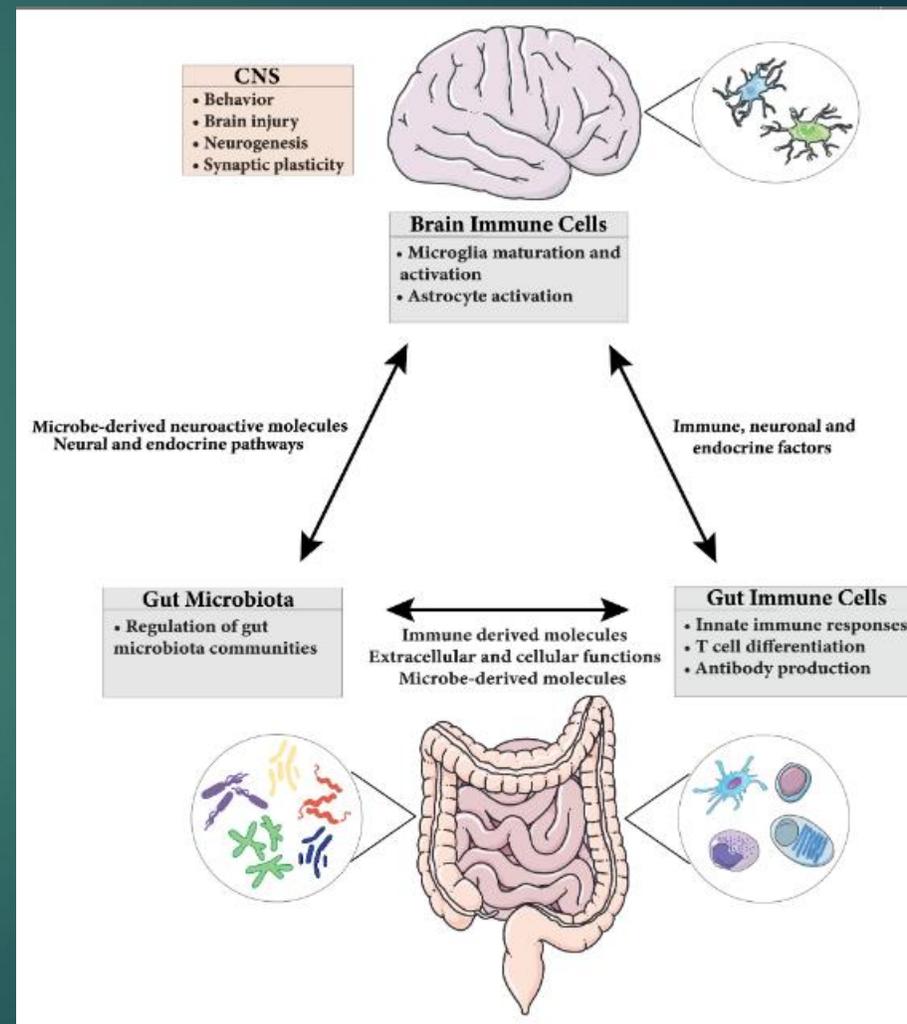
Authors: [Eloisa Salvo-Romero](#), [Patricia Stokes](#), and [Mélanie G. Gareau](#) | [AUTHORS INFO & AFFILIATIONS](#)

Publication: *LymphoSign Journal* • 27 January 2020 • <https://doi.org/10.14785/lymphosign-2019-0018>

V biologiji človeka in njegovem mikrobiomu

....predvsem v zadnjem času vse bolj odkrivajo povezanost četrte komponente, ki je pomembna za normalno delovanje živčnega sistema živali in človeka:

Prebavila in v njih prisotni mikroorganizmi – mikrobiota.



# Microbiota-immune interactions: from gut to brain

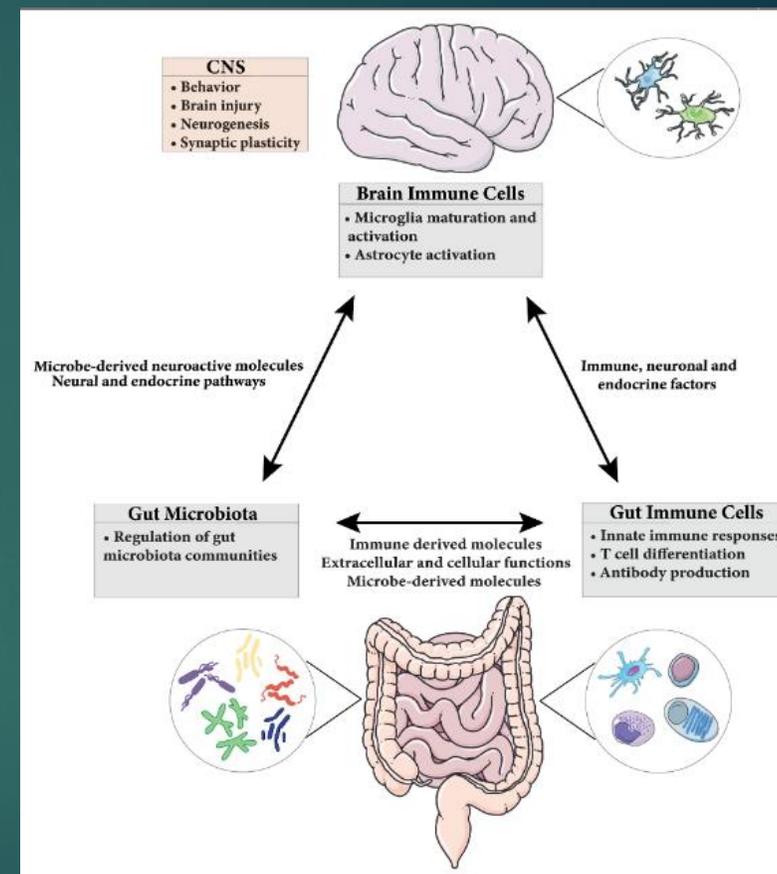
Authors: [Eloisa Salvo-Romero](#), [Patricia Stokes](#), and [Mélanie G. Gareau](#) | [AUTHORS INFO & AFFILIATIONS](#)

Publication: LymphoSign Journal • 27 January 2020 • <https://doi.org/10.14785/lymphosign-2019-0018>

Tako imenovano os mikrobiota-črevesje-možgani uravnavajo poti imunskega signaliziranja. Črevesna mikrobiota vpliva na zorenje in delovanje tako prirojenih kot adaptivnih imunskih odzivov, ki lahko posledično spremenijo možgane in vedenje.

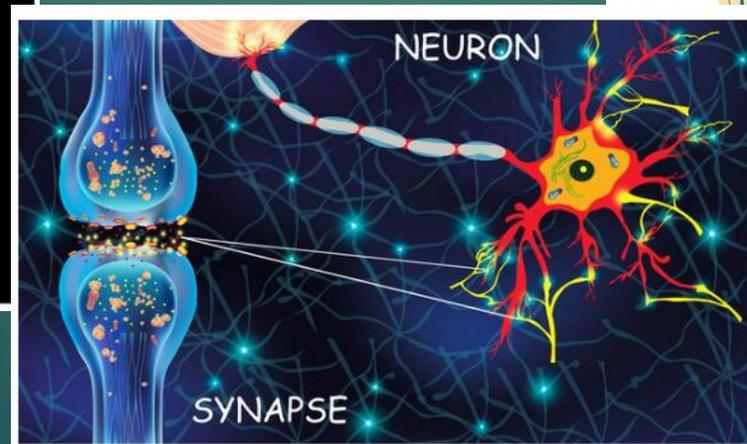
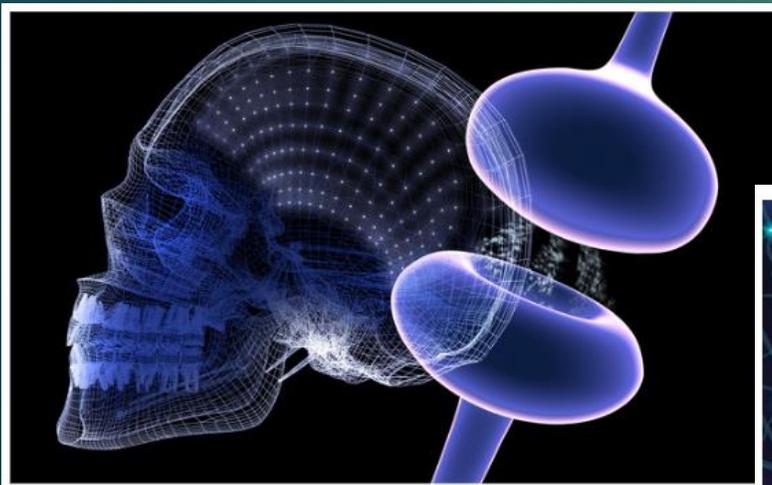
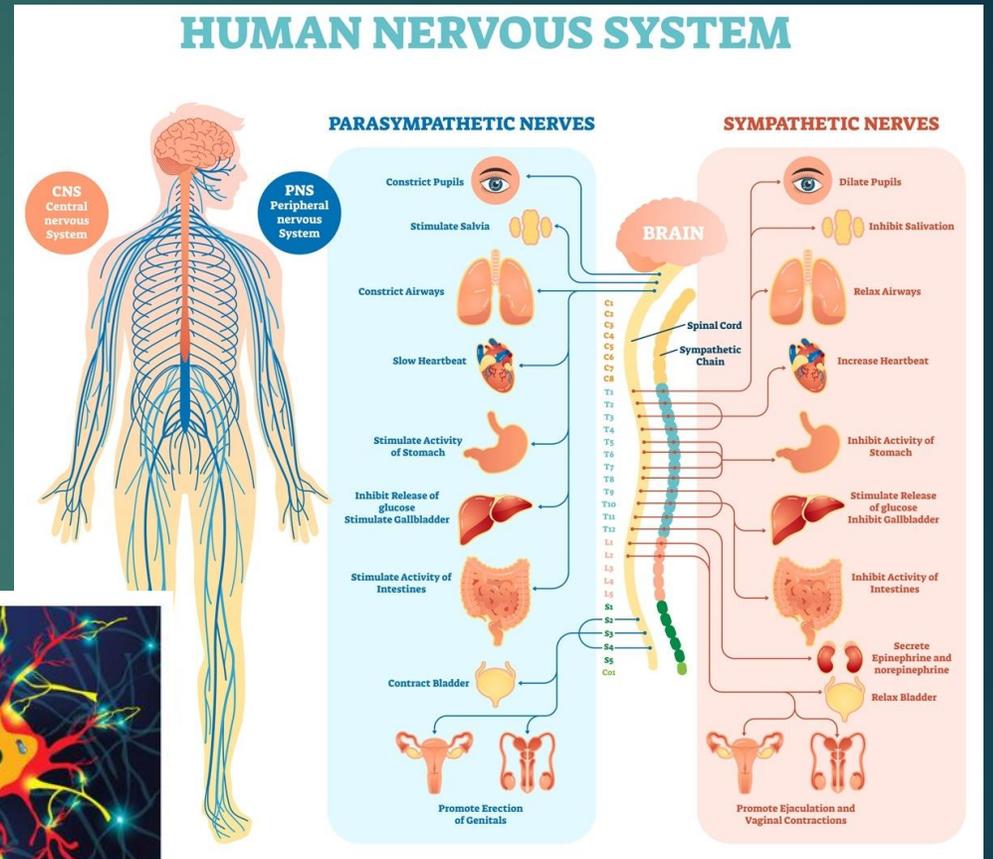
Imunski odziv sluznice prispeva k vzpostavitvi črevesne simbioze gostitelja in mikroba ter vpliva na proizvodnjo protiteles in populacije imunskih celic T. Te interakcije med gostiteljem in mikrobom lahko spremenijo imunost v možganih, kar vpliva na zorenje in aktivacijo mikroglije in astrocitov.

Skupaj imajo te komunikacijske poti pomembne posledice v centralnem živčnem sistemu, kjer vplivajo na nevrogenezo in sinaptično plastičnost, kar vodi do sprememb v vedenju.



## Nevrotoksičnost

- oblika toksičnosti, kjer določen biološki, kemični ali fizični dejavnik povzroči nevarne učinke na zgradbo ali vlogo centralnega in/ali perifernega živčevja



UNIT

## Overview of Neurotoxicology

Lucio G. Costa

First published: 13 February 2018 | <https://doi.org/10.1002/cptx.36> | Citations: 5

Živčni sistem ima osrednjo in primarno funkcijo v telesu.

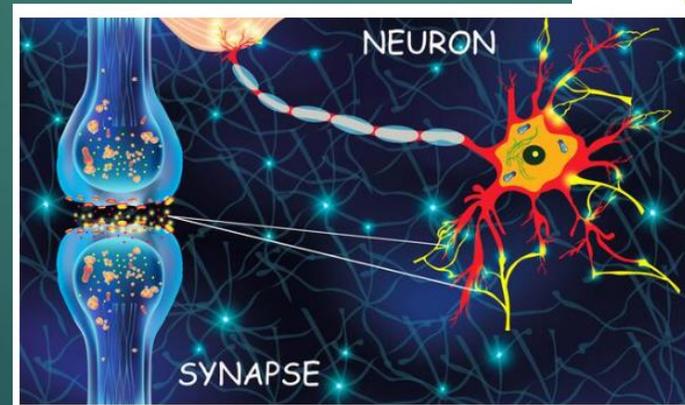
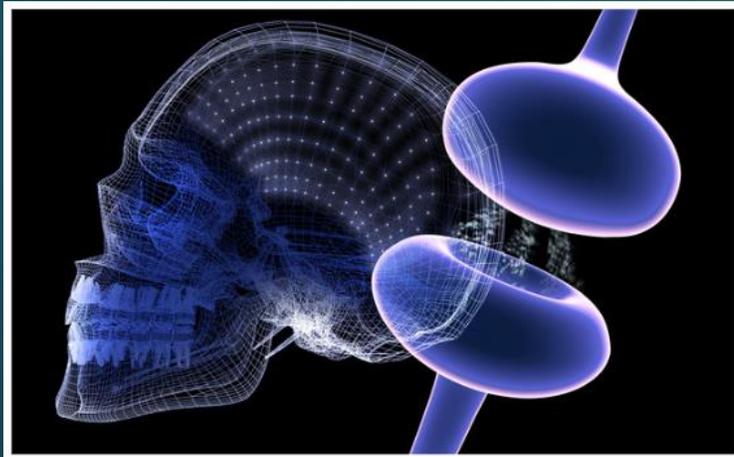
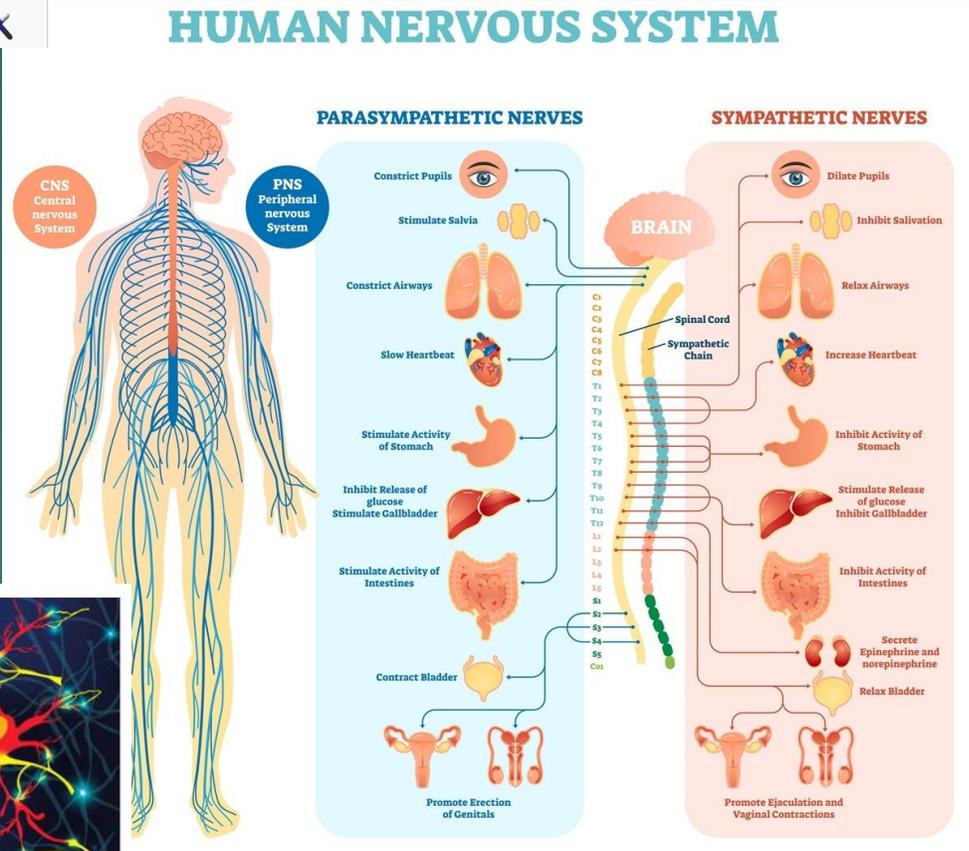
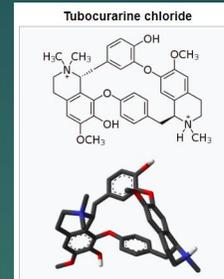
Zaradi svoje pomembnosti in kompleksnosti pa je tarča velikega števila strupenih snovi.

Najpogostejše oblike nevrotoksičnosti so smrt nevronov (nevronopatija), degeneracija aksonov (aksonopatija), poškodba glialnih celic (npr. mielinopatija) in motnje v aksonski membrani ali nevrotransmisiji.

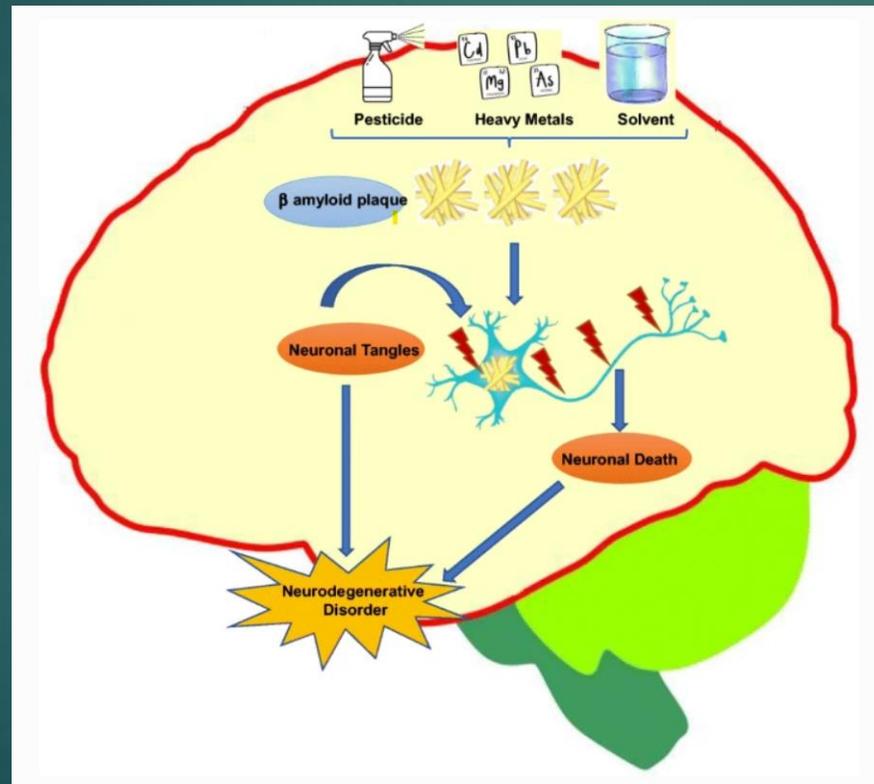
Kemikalije iz okolja lahko prispevajo tudi k patogenezi nevrorazvojnih, nevropsihiatričnih in nevrodegenerativnih motenj.

## Nevrotoksičnost

- nastopi, kadar smo izpostavljeni snovem, ki jih imenujemo nevrotoksini
- le-ti spremenijo normalno delovanje živčnega sistema na način, ki povzroči permanentno ali reverzibilno poškodbo živčnega tkiva
- poškodba povzroči motnje v delovanju ali celo smrt živčnih celic, nevronov, ki to tkivo sestavljajo

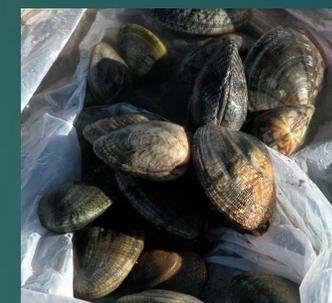
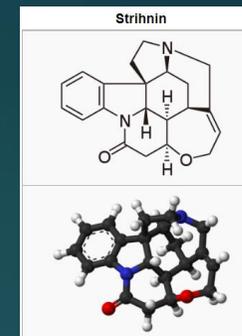


Obstajajo posebne smernice za testiranje za oceno potencialne nevrotoksičnosti in zlasti razvojne nevrotoksičnosti, razvijajo pa se tudi novi alternativni pristopi testiranja, na osnovi PBPK modeliranja in poti škodljivih izzidov (AOP), o katerih spregovorimo kasneje.



# Nevrotoksične snovi vključujejo

- naravno prisotne elemente, kot so svinec, živo srebro in mangan;
- biološke spojine, kot sta tetrodotoksin (iz japonske ribe napihovalke) in domoična kislina (iz kontaminiranih školjk); strupi živali kot so kače, pajki, škorpioni; strupi rastlin in gob kot so mušnica, tobak, volčja češnja, kristavec, strihninovec...
- naravne in umetne droge kot je alkohol, THC iz indijske konoplje, kokain, meskalin, LSD....
- sintetične spojine, vključno s številnimi pesticidi, industrijskimi topili, monomeri in mehčalci.



PERIODNI SISTEM ELEMENTOV																																															
I.	II.										III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.																															
1 1,01 H vodik											10,81 B bor	12,01 C ogljik	14,01 N dušik	16,00 O kisik	19,00 F fluor	20,18 Ne neon																															
2 6,94 Li litij	9,01 Be berilij	Prehodni elementi										26,98 Al aluminij	28,09 Si silicij	30,97 P fosfor	32,07 S sulfur	35,45 Cl klor	39,95 Ar argon																														
3 22,99 Na natrij	24,31 Mg magnezij											69,72 K kalij	72,61 Ca kalcij	74,92 Sc skandij	78,96 Ti titanij	81,90 V vanadij	85,47 Cr krom	89,90 Mn mangan	92,91 Fe železo	95,94 Co kobalt	101,07 Ni nikelj	102,91 Cu bakar	106,42 Zn cink	107,87 Ga galij	112,41 Ge germanij	114,82 As arsen	118,71 Se selen	121,76 Br brom	127,60 Kr kripton																		
4 39,10 K kalij	40,08 Ca kalcij	44,96 Sc skandij	47,88 Ti titanij	50,94 V vanadij	52,00 Cr krom	54,94 Mn mangan	55,85 Fe železo	58,93 Co kobalt	58,69 Ni nikelj	63,55 Cu bakar	65,39 Zn cink	69,72 Ga galij	72,61 Ge germanij	74,92 As arsen	78,96 Se selen	81,90 Br brom	85,47 Kr kripton	89,90 Rb rubidij	92,91 Sr stroncij	95,94 Y itrij	101,07 Zr zirkonij	102,91 Nb niobij	106,42 Mo molibden	107,87 Tc tehnetij	112,41 Ru rodij	114,82 Rh rodij	118,71 Pd palačij	121,76 Ag srebro	127,60 Cd kadmij	131,29 In indij	132,91 Sn olov	137,33 Sb antimon	140,91 Te telur	144,91 I jod	151,96 Xe ksenon												
5 85,47 Rb rubidij	87,62 Sr stroncij	88,91 Y itrij	91,22 Zr zirkonij	92,91 Nb niobij	95,94 Mo molibden	101,07 Tc tehnetij	102,91 Ru rodij	106,42 Rh rodij	107,87 Pd palačij	112,41 Ag srebro	114,82 Cd kadmij	118,71 In indij	121,76 Sn olov	127,60 Sb antimon	131,29 Te telur	132,91 I jod	137,33 Xe ksenon	138,91 Cs caesium	178,49 Ba barij	173,05 La lantan	175,05 Ce cezij	177,05 Pr prasej	178,91 Nd neodim	180,93 Pm prometij	183,85 Sm samarij	186,21 Eu evropsij	188,91 Gd gadolinij	191,22 Tb terbij	193,83 Dy dijamant	196,97 Ho holm	200,59 Er erbij	204,38 Tm tulij	208,98 Yb jodij	209 Lu lutecij	223 Fr francij	226 Ra radij	227 Ac aktinij	227 Ku kurcij	228 Ha hahnij								
6 132,91 Cs caesium	137,33 Ba barij	138,91 La lantan	173,05 Ce cezij	175,05 Pr prasej	177,05 Nd neodim	178,91 Pm prometij	180,93 Sm samarij	183,85 Eu evropsij	186,21 Gd gadolinij	188,91 Tb terbij	191,22 Dy dijamant	193,83 Ho holm	196,97 Er erbij	200,59 Tm tulij	204,38 Yb jodij	208,98 Lu lutecij	209 Fr francij	223 Fr francij	226 Ra radij	227 Ac aktinij	227 Ku kurcij	228 Ha hahnij	228 Fr francij	229 Ra radij	230 Ac aktinij	231 Th torij	232 Pa protaktinij	233 U uranij	238 Pu plutonij	243 Am americij	247 Cm kurcij	251 Bk berkelij	255 Hf hafnij	259 Ta tantalij	263 W volfram	267 Re renij	271 Os osmij	274 Ir iridij	278 Pt platina	281 Au zlato	285 Hg rtuť	289 Tl talij	293 Pb olov	297 Bi bismut	301 Po polonij	305 At astat	309 Rn radon
7 (223) Fr francij	(226) Ra radij	(227) Ac aktinij	(227) Ku kurcij	(228) Ha hahnij	(228) Fr francij	(229) Ra radij	(230) Ac aktinij	(231) Th torij	(232) Pa protaktinij	(233) U uranij	(238) Pu plutonij	(243) Am americij	(247) Cm kurcij	(251) Bk berkelij	(255) Hf hafnij	(259) Ta tantalij	(263) W volfram	(267) Re renij	(271) Os osmij	(274) Ir iridij	(278) Pt platina	(281) Au zlato	(285) Hg rtuť	(289) Tl talij	(293) Pb olov	(297) Bi bismut	(301) Po polonij	(305) At astat	(309) Rn radon																		

### A GUIDE TO COMMON HOUSEHOLD PLASTICS

Plastics are substances called polymers - these are long chain-like molecules, formed from many smaller molecules. We use a number of different plastics in our day-to-day lives. This graphic looks at uses of the most frequently encountered, along with their chemical structures.



Med nevrotoksine sodijo tudi biološki agensi. Dobro je opisano delovanje virusa HIV, vse več nevrotoksičnih lastnosti pa pripisujejo tudi korona virusu SARS COVID.

 **NIH Public Access**  
**Author Manuscript**  
*Neurosci Res.* Author manuscript; available in PMC 2012 June 1.

Published in final edited form as:  
*Neurosci Res.* 2011 June ; 70(2): 220–229. doi:10.1016/j.neures.2011.01.013.

**Parallel high throughput neuronal toxicity assays demonstrate uncoupling between loss of mitochondrial membrane potential and neuronal damage in a model of HIV-induced neurodegeneration**

[AIDS Res Hum Retroviruses](#), April 2021; 37(4): 255–265.

PMCID: PMC8035916

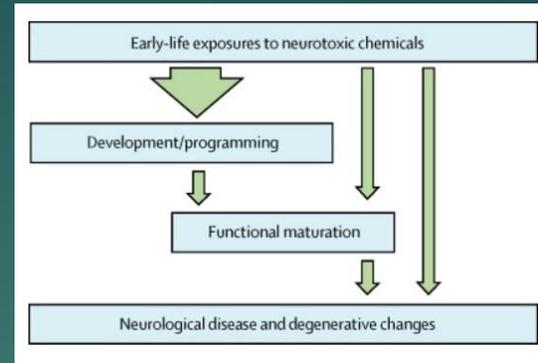
Published online 2021 Mar 31. doi: [10.1089/aid.2020.0161](https://doi.org/10.1089/aid.2020.0161)

PMID: [32683890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32683890/)

## What HIV in the Brain Can Teach Us About SARS-CoV-2 Neurological Complications?

[Lena Al-Harhi](#),<sup>1</sup> [Edward Campbell](#),<sup>2</sup> [Julie A. Schneider](#),<sup>3</sup> and [David A. Bennett](#)<sup>3</sup>

## Nevrotoksini in načini njihovega delovanja



Nevrotoksini zmotijo ali prekinejo

- nadzor, ki ga nevroni izvajajo nad ionskimi koncentracijami v svoji celični membrani
- komunikacijo med nevroni preko sinapse.

Lokalna patologija izpostavljenosti nevrotoksinom pogosto vključuje nevronske ekscitotoksičnost ali apoptozo, pa tudi poškodbe glialnih celic.

Nekateri nevrotoksini prehajajo med nosečnostjo skozi placento, po porodu pa v materino mleko in povzročajo razvojno nevrotoksičnost (nevrotoksičnost pri razvoju živčnega sistema).

Ogledali si bomo nekaj primerov delovanja na podlagi resničnih dogodkov in vsakdanjega življenja, s posebno skrbjo pa ftalate, ki po novjših podatkih povzročajo razvojno nevrotoksičnost.

Nevrotoksikologija oziroma toksikologija nasploh se je razvila iz nevrotoksinologije (uporabe nevrotoksinov naravnega izvora).

Že od nekdaj so ljudje uporabljali naravne strupe za lov in pri domačem zdravilstvu, pa tudi za zlonamerne namene.

Toksikologija (gr. *toksikon* – strup za puščice) je veda o načinu delovanja in učinkovanju kemičnih snovi naravnega ali sintetičnega izvora na organizme ter o preprečevanju, obravnavi in zdravljenju zastrupitev.

Krejči F. Toksikologija. V: Enciklopedija Slovenije. Zv. 13. Ljubljana: Mladinska knjiga, 1999. p. 269–70.

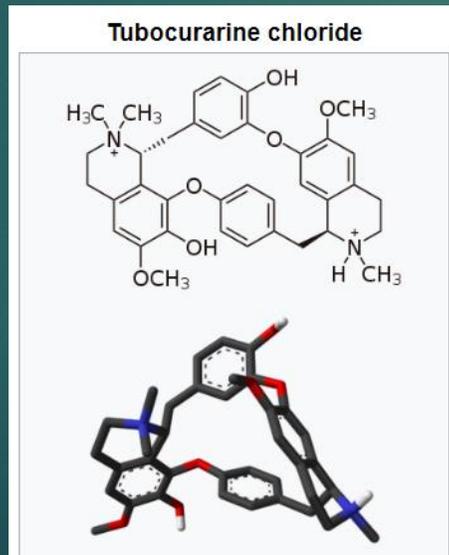
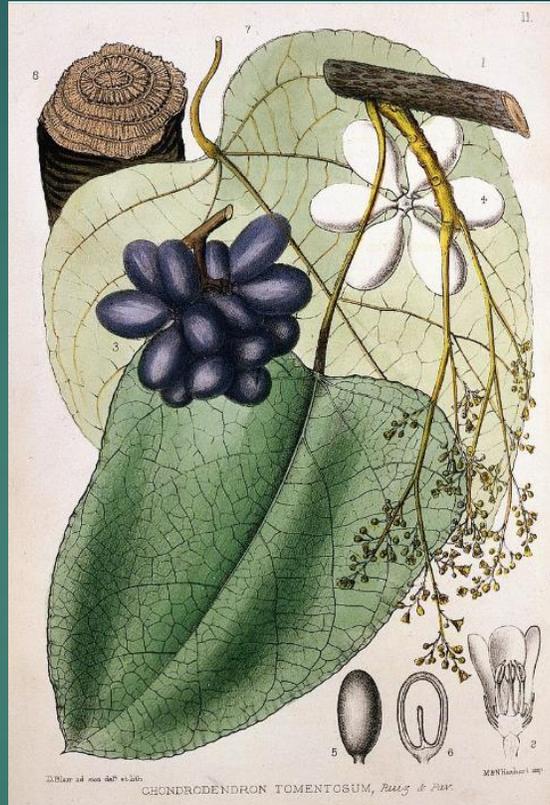


Source: Glenn  
Morales/Corbis

South American Indians  
used arrows tipped with  
curare to hunt prey

## Kurare

...je alkaloidni strup, ki izvira iz rastlinskih izvlečkov. Domorodci v Srednji in Južni Ameriki ga uporabljajo pri lovu in v terapevtske namene. Povzroča paralizo in oslabelost skeletnih mišic in v zadostnem odmerku smrt zaradi zadušitve zaradi paralize diafragme (glavne mišice pri dihanju).



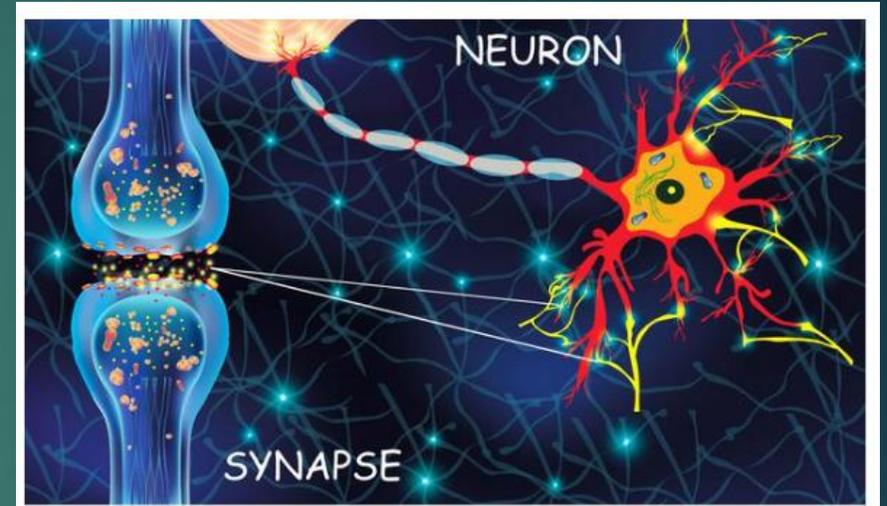
Source: Glenn  
 Morales/Corbis

South American Indians  
 used arrows tipped with  
 curare to hunt prey

Do sredine 19. stoletja so znanstveniki, zlasti francoski fiziolog Claude Bernard, s poskusom potrdili, da kurare deluje tako, da blokira prenos živčnih impulzov v mišice.

Zdaj vemo, da kurare deluje kot antagonist nevrottransmitterja acetilholina. Običajno se acetilholin, ko se sprosti iz nevrona, veže na specifičen receptor (nikotinski receptor) na drugi celici v mišičnih vlaknih. Odpre se transmembranski kanal in natrijevi ioni vstopijo v mišično vlakno, kar sproži mišično kontrakcijo.

Kurare prekine odpiranje kanala z vezavo na acetilholinski receptor in povzroči, da se mišica ne more skrčiti, kar povzroči paralizo.



Medtem ko je kurare najbolj znan 'strup za puščice', obstajajo tudi drugi, še bolj strupeni kot kurare, ki so jih Južnoameričani uporabljali za premazovanje svojih puščic. V svoji knjigi spominov na potovanja po Kolumbiji iz leta 1825 je kapitan Charles Stuart Cochrane zapisal, da so Indijanci Chocó uporabljali strup, pridobljen iz majhnih rumenih žab za strupeno konico svojih puščic:

Tiger ob udarcu preteče deset ali ducat jardov, se opoteka, zboli in umre v štirih ali petih minutah. Ptica je ubita kot s kroglo.



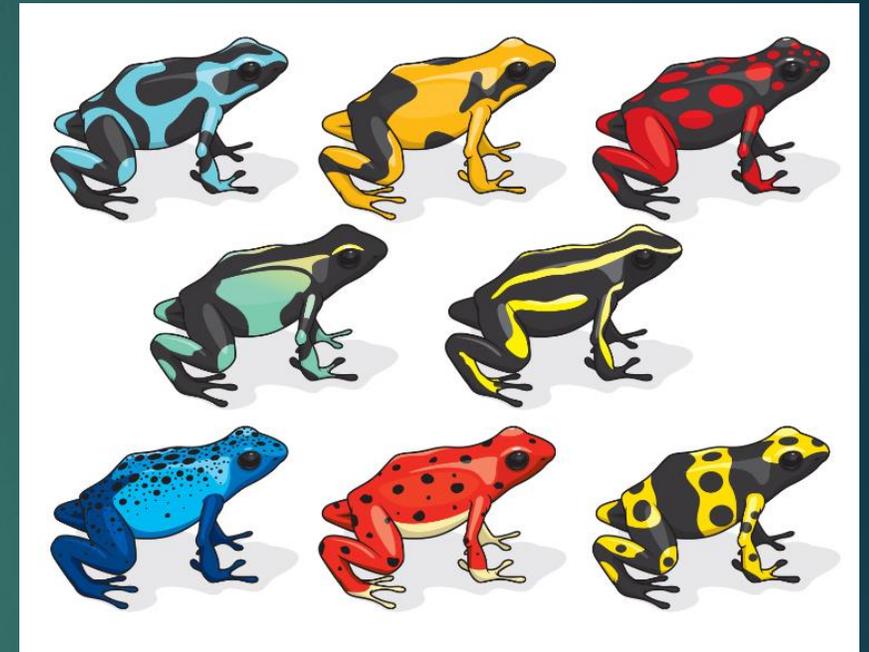
Source: Jan Carroll/Alamy

Small but deadly

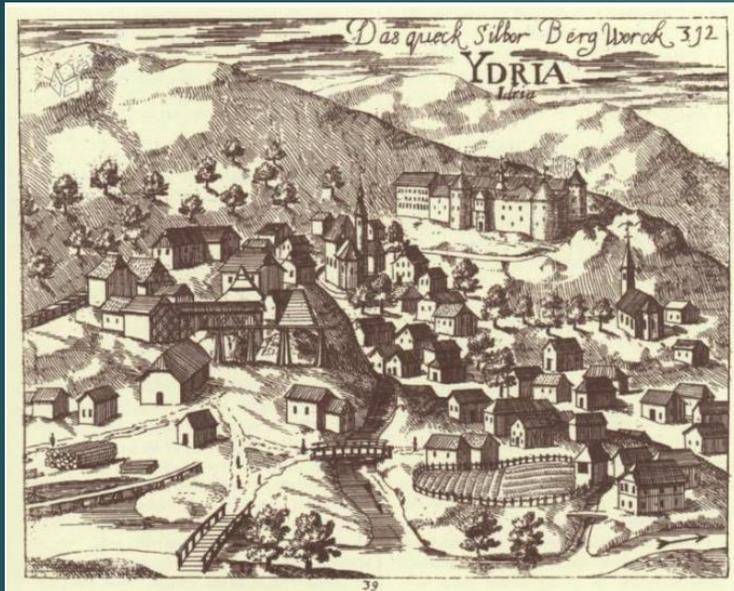
Pisano obarvane kolumbijske žabe iz rodov Phylllobates, Dendrobates, Epipedobates in Minyobates izločajo toksine iz svoje kože, kadar so pod stresom ali napadene. Znane so pod skupnim imenom 'žabe strupenih puščic'.

Batrahotoksin izkazuje svoj toksični učinek s povečanjem prepustnosti zunanje membrane živčnih in mišičnih celic za natrijeve ione. Pritok natrijevih ionov v celico povzroči ireverzibilno električno depolarizacijo, ki blokira živčne signale, ki bi običajno povzročili sprostitvev mišice. Določene celice v srcu so zelo občutljive na to povečanje  $\text{Na}^+$ , kar povzroči srčne aritmije in končno srčno popuščanje. Žabe niso prizadete, ker imajo v živčevju in mišicah spremenjen protein natrijevega kanala, na katerega se batrahotoksin ne more vezati.

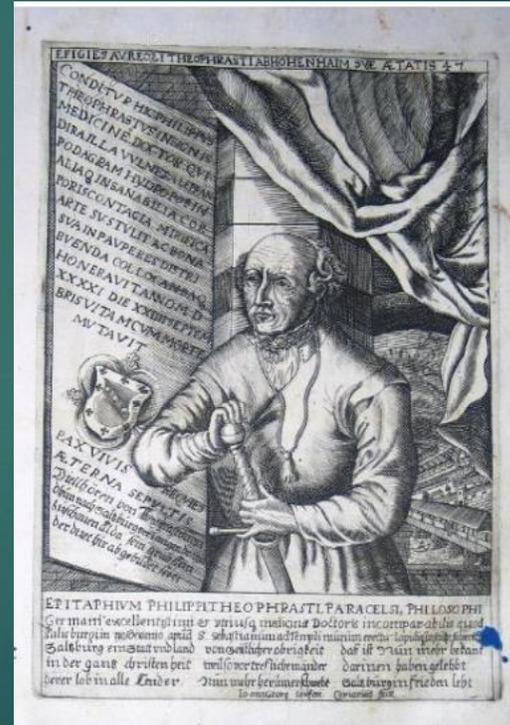
Strupene žabe na splošno ne sintetizirajo strupenih molekul, kot je batrahotoksin, ampak jih pridobijo s prehrano.



V Sloveniji smo lahko ponosni na to, da je pri nas ena od zibelk nevrotoksikologije, povezana z Idrijo in rudnikom živega srebra. Zaradi opaženih nevrotoksičnih učinkov živega srebra na idrijske rudarje (merkuralizem) ga je obiskal sam oče moderne toksikologije, Paracelsus.



Valvasorjev bakrorez Idrije prikazuje rudnik živega srebra v Idriji v 17. stoletju. Paracelsus ga je obiskal med svojim potovanjem skozi slovenske kraje med leti 1523 in 1524 in bil med prvimi, ki je opisal pojav merkuralizma pri idrijskih rudarjih.



Kot zdravnika pa sta v Idriji delovala za nevrotoksikologijo pomembna znanstvenika Baltazar Hacquet in Giovanni Scopoli.

Hacquet, po rodu Francoz, je Kraljevi Zdravniški Družbi v Parizu leta 1784 izročil spomenico o svojem zdravljenju idrijskih rudarjev.



Scopoli je opisal in poimenoval rastlino *Scopolia carniolica* (kranjska bunika) in nevrotoksin iz te rastline iz skupine tropanskih alkaloidov, skopolamin.

O tem nevrotoksinu spregovorimo malo več kasneje, zaradi dobro opisanega mehanizma delovanja in učinkih na vedenje ljudi (spodaj pa hudomušna pripomba, ki že malo nakazuje o tem!).



Kops, Jan. (1881). Public Domain. *Flora Batava of Afbelding en Beschrijving van Nederlandsche Gewassen*. XVI. Deel. (1881) [Online photograph].

Scopolamine remains an important, primary medication for the clinical management for motion sickness, PONV, and other conditions. Its discovery opened the doors for looking at how plant-based alkaloids function, how they were synthesized, particularly for medicinal use, and which botanical family harbored the most scopolamine producing plants, gifting us with similarly powerful medicines. Scopolamine's fascinating history, botanical origins, and uses will continue to intrigue doctors, botanists, pharmacologists, and the generally curious for years to come.

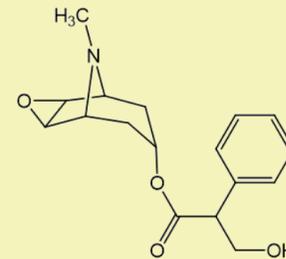
## SCOPOLAMINE

(a.k.a. **HYOSCINE**)

**Dr Crippen's Drug, which is also used to rob people.**

Simon Cotton  
 University of Birmingham

Molecule of the Month October 2018  
 Also available: [JSMol](#) version.



Dve sodobni objavi iz Slovenije, ki ilustrata, kako pomembno je Scopolijevo delo v nevrotoksikologiji še danes.

> [Am J Ind Med. 2010 May;53\(5\):535-47. doi: 10.1002/ajim.20798.](#)

## Scopoli's work in the field of mercurialism in light of today's knowledge: past and present perspectives

Alfred Bogomir Kobal <sup>1</sup>, Darja Kobal Grum

Affiliations + expand

PMID: 20112258 DOI: 10.1002/ajim.20798

> [Plants \(Basel\). 2021 Aug 10;10\(8\):1643. doi: 10.3390/plants10081643.](#)

## *Scopolia carniolica* var. *hladnikiana*: Alkaloidal Analysis and Potential Taxonomical Implications

Karsten Fatur <sup>1</sup>, Matjaž Ravnikar <sup>1</sup>, Samo Kreft <sup>1</sup>

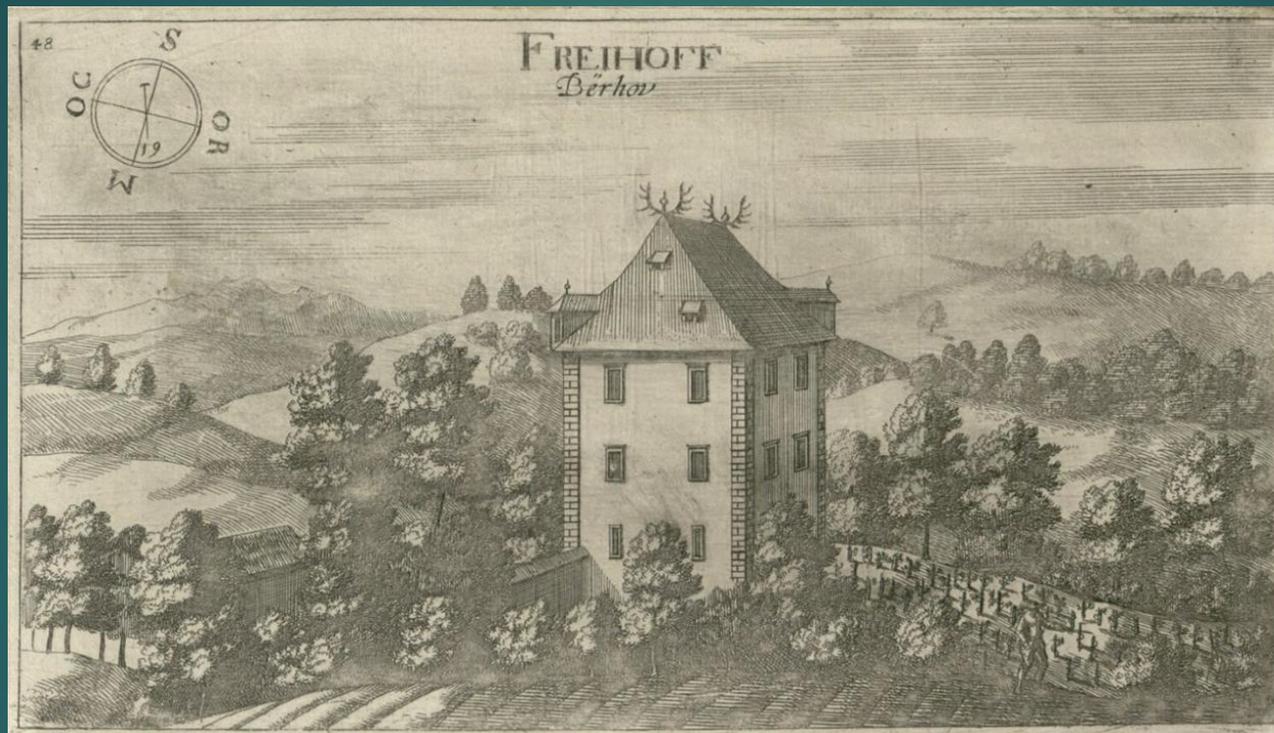
Affiliations + expand

PMID: 34451686 PMCID: PMC8401577 DOI: 10.3390/plants10081643





Dvorec Vrhovo v Valvasorjevi topografiji leta 1679  
Janez Valjard Valvasor se je leta 1687 poročil v grajski kapeli



Valvasor je slikovito in zelo podrobno opisal množično zastrupitev zaradi onesnaženja leče s semeni kristavca, ki se je v 17. stoletju zgodila na gradu Vrhovo na Dolenjskem (Rupel in Reisp, 1969) pri čemer je (najbrž nehote šaljivo) povzel ves spekter učinkov nevrotoksinov v tej rastlini:

Zdi se mi omembe vredno, **da raste pri tem gradu indijska zel, ki ji na Angleškem in Francoskem pravijo »dutroa«**. Ko sem pred dvema letoma, namreč 1687., bil na jesen tukaj, sem jo zapazil prav pred gradom in se močno začudil, da se dá tu najti. Zato sem vprašal, kako je semkaj prišla. Pa mi nihče ni vedel povedati. Ta zel je na Španskem in Portugalskem strogo prepovedana, ker se dá iz nje **prav kmalu napraviti lek in forma liquida ali sicca (pripravo pa zamolčim, da bi preprečil zlorabo), ki človeku, če mu ga le malo daš, tako pretrese in preslepi čute, da pred njim storiš, kar koli hočeš, pa ne bo drugi dan prav nič o tem vedel.** Omama in zblodnjava čutov traja 24 ur. Medtem mu lahko potegneš ključke iz žepa, pred njegovimi očmi odpreš skrinje in pisalno mizo, on pa mora pustiti, da z njim delaš, kakor hočeš. Ničesar ne opazi in ničesar ne razume. Še drugi dan se ničesar ne zaveda. Tudi z ženskami utegne marsikdo s tem sredstvom storiti, kar mu je všeč, in od njih veliko, dá, celo vse doseči. **Zato mislim, da ni na zemlji škodljivejše zeli, s katero bi se dalo toliko hudih stvari narediti, čeprav na naraven način.**

Ko sem takrat nekaj omenil o nenavadnih učinkih te zeli, so mi povedali, kakšno čudno igro je v tem kraju povzročila pred nekaj leti, namreč leta 1685. Nekaj duhovnov ali menihov je prišlo tja in, ko so jih vprašali, kakšna zel bi to bila, so odgovorili, da je Foenum Graecum, saj rodi seme, ki je čisto temu podobno. Zato so gospodične v gradu seme pobrale in spravile v dobri veri, da je Foenum Graecum, ki je dobro za konje. **Seme pa se je v omari pomotoma pomešalo z lečo in od te mešanice so nato dali služinčadi jesti. Ti so vsi skupaj postali nori.** Klekljarica se je skazala, nenavadno marljivo in zelo prizadevno, metala je kleklje sem ter tja, a vse mešala. Sobarica je pritekla v izbo in na vse grlo vpila: »Glej, vsi hudiči iz pekla prihajajo!« Neki sluga je nesel drva na stranišče in dejal, da mora tu žganje kuhati. Drugi je dve sekiri tolkel drugo ob drugo, rekoč, da mora sekati drva. Tretji je lezel po zemlji, z usti razgrebal travo in prst ter ril po njej kakor svinja z rilcem. Spet eden si je domišljjal, da je kolar, in je hotel ves les prevrtati in preluknjati. Nato je vzel velik kos lesa, ki je bila vanj vžgana velika luknja; držal jo je k ustom in se delal, ko da bi hotel piti, rekoč: »Zdaj sem komaj prav poskusil (sem komaj nastavil in usta malce namočil), o, kako mi tekne ta pijača!« Tako se je dobri dečko z domišljijo napajal iz čisto suhega prevrtanega kosa lesa in iz prazne luknje. Drugi je šel v kovačnico in vpil, naj mu pomagajo ribe loviti, češ da plavajo po kovačnici kar v gručah. Spet drugim je ta norska zel vzbudila druge domišljije ter tako delila razne obrti brez najmanjšega plačila. Uprizorila je pravo komedijo! Naslednji dan pa nihče ni vedel, da je tako smešne reči počenjal, ker jim je vse samo po sebi prešlo. **Nihče ni hotel niti verjeti niti si dati dopovedati, da je fantaziral; tudi se ni mogel spomniti prejšnjega dne, ko se vendar marsikdo, če se mu je v vročični bolezni bledlo in je imel čudne predstave, po ozdravljenju dobro spominja, kakšne čudne stvari so se mu primerile, ko je imel zmedeno glavo in čute. Še danes so vse osebe žive, ki se jim je tista reč primerila.**

## Navadni kristavec



WIKIPEDIJA  
Prosta enciklopedija

NIJZ  
Nacionalni inštitut  
za javno zdravje

Z **navadnim kristavcem** ali svinjsko dušico (*Datura stramonium*) smo se pravkar srečali pri Valvazorjevem opisu množične zastrupitve na gradu Vrhovo.

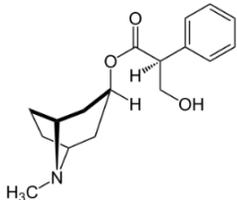
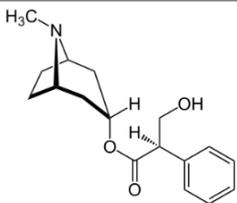
Vsi deli rastline so strupeni, ker vsebujejo alkaloidne nevrotoksine atropin, hiosciamin in skopolamin.

S skopolaminom še danes pomirjajo in uspavajo porodnice, atropin pa upočasnjuje srčni utrip, zaradi česar so v preteklosti pripravke iz navadnega kristavca uporabljali kot uvod v narkozo.

Ime atropine izhaja iz beside Atropos, v grški mitologiji tisti, ki so izbirali smrt ljudi.

Skopolamin je visoko toksičen. Pri zdravljenju potovalne bolezni je odmerek, ki se sprošča iz obliža, le 330 µg na dan. Preodmerjanje lahko povzroči delirij, halucinacije, paralizo, otopelost in smrt.

### Strukturna formula



### Splošni podatki

Ime	atropin
-----	---------

Atropin in skopolamin spadata med tropanske alkaloide.

Le-ti so po delovanju kompetitivni antagonisti acetilholina na **muskarških receptorjih**.

Acetilholin je glavni živčni obveščevalec (nevrottransmitter) v parasimpatičnem sistemu.

Doslej so identificirali 5 podtipov muskarinskih receptorjev.

Vsi so z beljakovino G sklopljeni receptorji. Receptorji  $M_1$ ,  $M_4$  in  $M_5$  se nahajajo v osrednjem živčevju in so vpleteni v kompleksne procese, kot so: pomnenje, vzburjenje, pozornost in analgezija.

**Receptorji  $M_1$**  se nahajajo tudi v želodčnih parietalnih celicah in avtonomnih ganglijah.

**Receptorji  $M_2$**  so prisotni v srcu; njihova aktivacija zavre hitrost prevajanja impulzov v preddvornoprekatnem in sinosnopreddvornem vozlu in s tem zniža srčni utrip.

**Receptorji  $M_3$**  so v gladkem mišičju, njihova aktivacija pa povzroči odzive v različnih organih, na primer v sapnicah, sečniku, žlezah z zunanjim izločanjem itd.

**Aktivacija muskarinskih receptorjev povzroči različne spremembe v celicah:**

Aktivacijo fosfolipaze C, zaviranje adenilat ciklaze, ter aktivacijo kalijevih kanalčkov ali zaviranje kalcijevih kanalčkov.

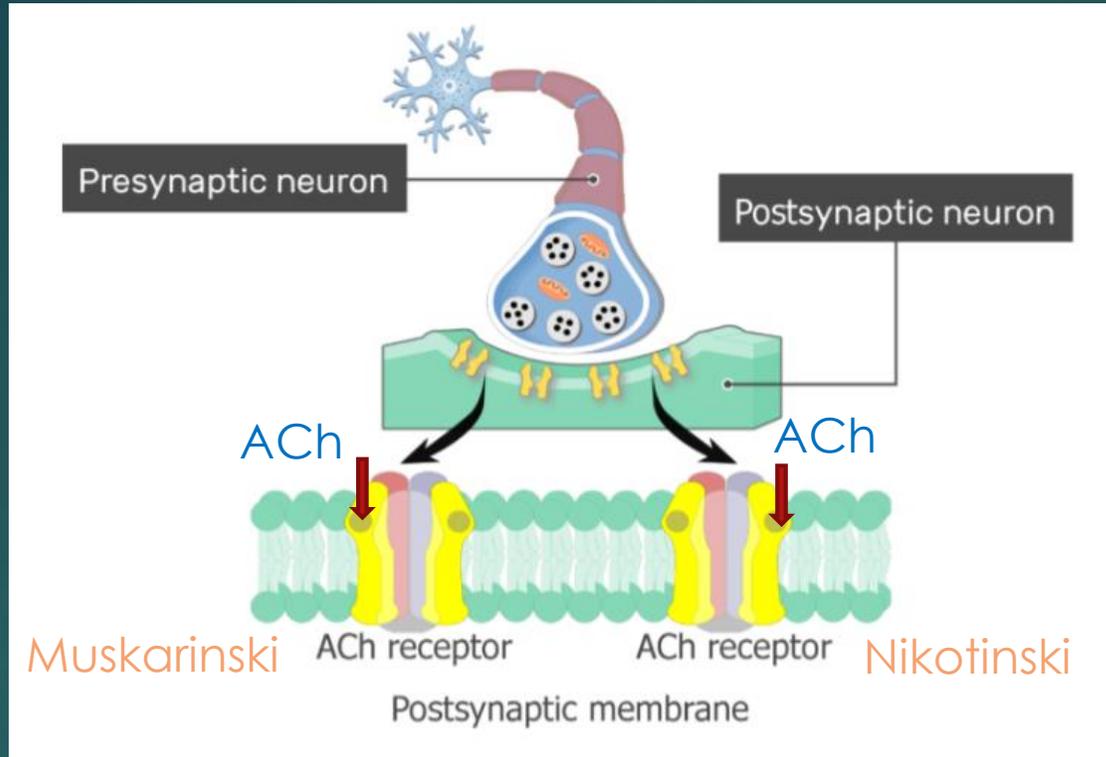
M, Kurachi Y (2006). Muscarinic acetylcholine receptors.

**Nikotinski receptorji** so receptorji v vegetativnem živčevju: v avtonomnih ganglijih, motoričnih ploščicah ter osrednjem živčevju.

Spadajo med ionotropne receptorje, saj so neposredno povezani z ionskim kanalčkom, za razliko od metabotropnih receptorjev, kjer je za to potreben sekundarni obveščevalec. Gre za najbolj preučevano vrsto ionotropnih receptorjev.

Pri žuželkah je holinergični sistem vezan na osrednje živčevje, medtem ko je pri sesalcih prisoten tako v osrednjem kot obkrajnem živčevju.

Purves, Dale; Augustine, George J.; Fitzpatrick, David; Hall, William C.; LaMantia, Anthony-Samuel; McNamara, James O.; White, Leonard E. (2008). Neuroscience



## Acetylcholine Receptors

Author: [Scott A. Sheffield MS](#)

Last update: Sep 26th, 2022

Tako kot na muskarinske receptorje, se tudi na nikotinske receptorje veže acetilholin. Nikotinski so poimenovani po nikotinu iz tobaka, ki se lahko prav tako veže na te receptorje in jih aktivira, med tem ko lahko muskarinske receptorje aktivira muskarin iz mušnic.

Nevrotoksini, ki so kompetitivni antagonisti acetilholina se prav tako vežejo na oba tipa receptorjev in tako motijo normalno signalizacijo v živčnem sistemu.

## Neurotransmitter receptors as targets for pesticides

M E Eldefrawi, A T Eldefrawi

PMID: 6339601 DOI: 10.1080/03601238309372358

Nikotinski in muskarinski acetilholinski receptorji (ACh) so tudi mesto delovanja insekticidov. Možgani žuželk vsebujejo več nikotinskih kot muskarinskih receptorjev, medtem ko je obratno v možganih sesalcev.

Nevrotransmitterski receptorji so mesto delovanja (motenja) različnih pesticidov. Mednje sodijo organofosforni in karbamatni insekticidi in klorirani ogljikovodikovi insekticidi.

Nekateri se vežejo tudi na muskarinske ACh-receptorje v možganih sesalcev. Najmočnejši na obeh receptorjih je akaricid klorobenzilat.

Piretrini in sintetični piretroidi se z visoko afiniteto vežejo tudi na mesta kanalov nikotinskega ACh-receptorja, čeprav ne na njegova receptorska mesta.

Druga skupina, ki se veže na ACh-receptorje, so organske in anorganske živosrebrove spojine, ki medsebojno delujejo z nikotinskimi in muskarinskimi receptorji v možganih podgan.

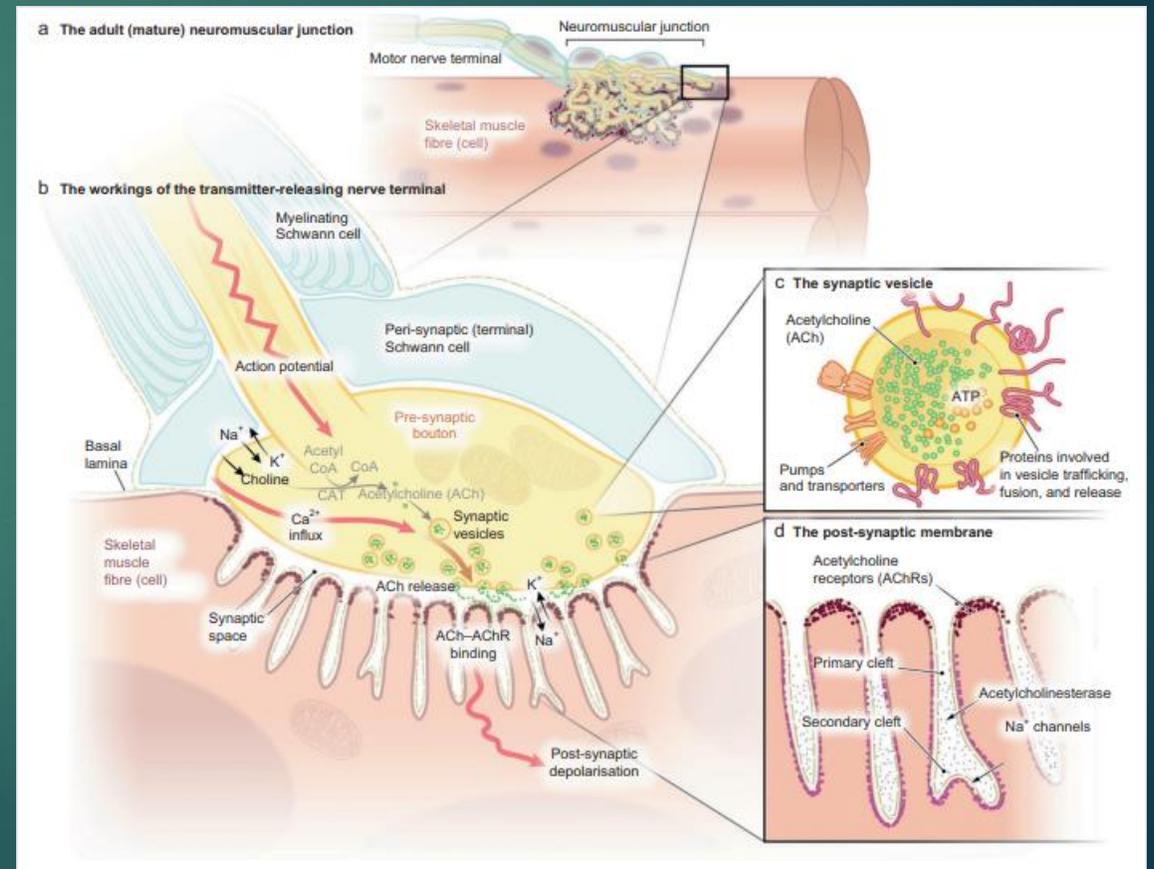
# Molecular mechanisms of muscular and non-muscular actions of neuromuscular blocking agents in critical illness

J. A. Jeevendra Martyn<sup>1,2,3</sup>, Jamie L. Sparling<sup>1,3,\*</sup> and Edward A. Bittner<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology, Critical Care and Pain Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA, <sup>2</sup>Shriners Hospitals for Children, Boston, MA, USA and <sup>3</sup>Harvard Medical School, Boston, MA, USA

\*Corresponding author. E-mail: [jsparling@mgh.harvard.edu](mailto:jsparling@mgh.harvard.edu)

Mnoge naravne in sintetične spojine s podobnim delovanjem kot smo ga opisali, se v primernih odmerkih uporabljajo tudi v moderni medicini, predvsem anesteziologiji.



## Zastrupitev z amnezijskimi školjkami

.... povzročča domoična kislina.

Kremenaste alge (Diatomeae) jo občasno izločajo v morsko vodo.

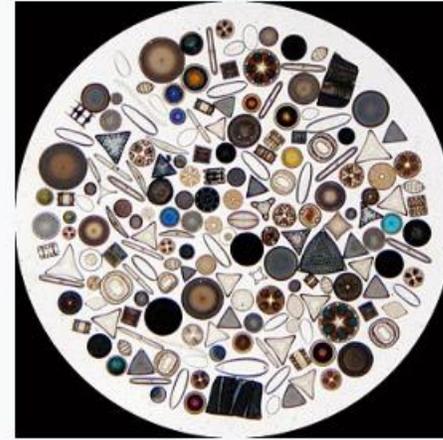
Strup se nato nabira v filtratorjih kot so školjke, s katerimi se lahko po zaužitju zastrupijo ljudje.

Simptomi so lahko zelo hudi: vključujejo trajno izgubo spomina, poškodbe možganov in bruhanje.

Tudi ptice, na primer galebi, lahko zbolijo za to boleznijo, če jedo zastrupljene školjke. Izgubijo sposobnost koordinacije in se lahko zaletavajo v okna avtomobilov in hiš.

Znanstveniki so ugotovili, da se primeri te bolezni v zadnjih letih pojavljajo pogosteje.

Diatomeje  
(Diatomeae)





Raznovrstne biološke pojave v morju, ki jih povzročajo enocelični organizmi in imajo škodljive posledice za ekosistem in ljudi, strokovno pomenjemo **škodljiva cvetenja alg (HAB)**. Povzročajo jih okoli 400 vrst predvsem planktonskih mikroalg [fitoplankton: mikroskopsko majhni, 2-200 µm, rastlinski organizmi, ki lebdi v morski vodi, naokoli pa jih raznašajo morskotokovi]. Škodljiva cvetenja razvrstimo v tri velike skupine:

**I. Vrste, ki se tako namnožijo, da obarvajo morsko vodo.** [cvetenje: masovna namnožitev več milijonov celic v litru morske vode] Takim cvetenjem pravimo rdeča plima, čeprav se morje lahko obarva tudi drugače, kot le rdeče (zeleno, rjavo, belo... glede na prevladujoči organizem). So v glavnem neškodljiva, v izrednih primerih pa lahko privedejo do pogina rib in nevretenčarjev zaradi pomanjkanja kisika. Najbolj znan povzročitelj rdeče plime je dinoflagelat morská iskmica, ki vsako pomlad cveti tudi v slovenskem morju, rdeče površinske prevleke pa so opazne zlasti v obrežnem pasu.



**II. Strupene vrste, katerih strupi se prenašajo skozi prehranjevalno verigo,** zato so lahko človeku nevarne ob zaužitju morske hrane. Zastupitve razdelimo na več skupin upoštevajoč bolezenske znake in kemične lastnosti strupov. V slovenskem morju so možne tri vrste zastrupitev.

**Diaroična zastrupitev s školjkami (DSP):** do sedaj edina zabeležna zastrupitev v slovenskem morju, ki se praviloma pojavlja v pozno-poletnih in jesenskih mesecih vsako leto. Povzročitelji so dinoflagelati iz rodov *Dinophysis* in *Prorocentrum*, ki proizvajajo lipofilne strupe okadaično kislino (OA) in dinofizis-toksine (DTX). Potencialno strupeni vrsti dinoflagelatov sta še *Lingulodinium polyedrum* in *Protocestrum reticulatum* (jesotoksini).

**Paralitična zastrupitev s školjkami (PSP):** dinoflagelati iz rodu *Alexandrium* se redno pojavljajo v slovenskem morju, vendar do danes ta zastrupitev pri nas še ni bila odkrita. *Alexandrium* proizvaja močne neurotoksine (saksitoksini, goniatoksini), ki so lahko tudi smrtno nevarni.

**Amnezijska zastrupitev s školjkami (ASP):** v slovenskem morju ni bila še nikoli določena, čeprav se nekatere vrste iz rodu *Pseudo-nitzschia* tu redno pojavljajo in tvorijo cvetenja. Simptome ASP izzove domoična kislina (DA), ki jo proizvajajo številne vrste tega diatomskega rodu, vendar je med sevi iz različnih območij velika raznolikost.



**III. Vrste, katerih cvetenja niso nevarna za ljudi, vendar povzročajo poškodbe na škrgah, posedično pa pogin zlasti gojenih organizmov.** Taki primeri iz slovenskega morja niso poznani, lahko pa v to skupino uvrstimo sluzaste makroagregate, saj ima sluz, ki je fitoplanktonskega izvora, podobne posledice na morskem ekosistem in gospodarske dejavnosti. [sluzasti makroagregati: lepljiva organska snov različnih velikosti (nekaj mm do več m), ki lebdi v vodi ali pa se nabira na površini in morskem dnu, vanjo pa se ujamejo najrazličnejši delci]



## Delovanje domoične kisline je vezano na pojav ekscitotičnost

...ki je verjetno vpletena v različna patološka stanja: poškodbo hrbtenjače in možganov, možgansko kap, izgubo sluha (preko prevelike izpostavljenosti hrupu, ototoksičnost), epilepsijo, hipoglikemijo, ter v številne nevrodegenerativne bolezni osrednjega živčevja, kot so multipla skleroza, Alzheimerjeva bolezen, amiotrofična lateralna skleroza (ALS), Parkinsonova bolezen, alkoholizem, in z njim povezan odtegovalni sindrom ter Huntingtonova bolezen.

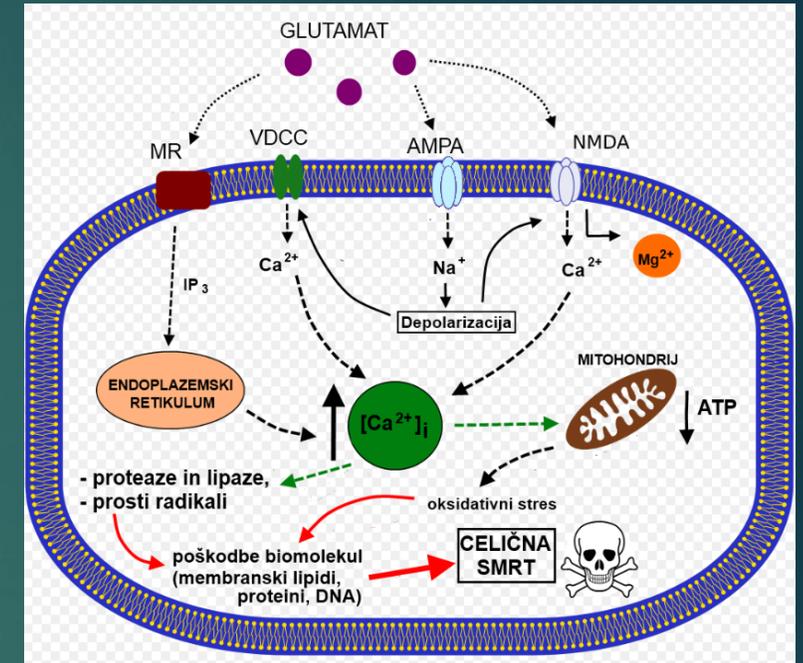
Ekscitoksičnost lahko sprožijo številni okoljski toksini. Primera tega sta domoična kislina, zaradi katere je prišlo do epidemije hudih duševnih in nevroloških motenj v Novi Fundlandiji leta 1987 zaradi zaužitja tamkajšnjih školjk, ter metilamino alanin, ki je pri prebivalcih otoka Guam v Pacifiku več let povzročal sindrom, ki je vključeval demenco, Parkinsonovo bolezen in ohromitev (paralizo), zaradi uživanja semen tamkajšnjih rastlin sagovcev.

# Ekscitotoksičnost

je okvara ali odmrtnost nevronov v možganih zaradi premočnega vzburjenosti (ekscitacije) nevronov v možganih, prevelike koncentracije glutamata in posledičnega vdora kalcijevih ionov ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Udeležena je v številnih patoloških procesih, kot so travmatske poškodbe osrednjega živčevja, možganska kap, epilepsija, in neurodegenerativne bolezni, lahko pa nastane zaradi vnosa okoljskih nevrotoksinov v telo.

## Mehanizem delovanja

- Glutamat se veže na AMPA receptorje, preko katerih povzroči depolarizacijo celice;
- Blokada NMDA receptorjev se tako sprosti, kar sproži vdor  $\text{Ca}^{2+}$ ;
- Depolarizacija aktivira tudi VDCC receptorje;
- Aktivacija metabotropnih receptorjev (M) sproži sprostitvev zalog  $\text{Ca}^{2+}$  iz endoplazemskega retikuluma;
- Kalcijevi ioni okvarijo delovanje mitohondrijev, kar sproži oksidativni stres, poleg tega povzroči aktivacijo proteinaz in lipaz ter nastanek prostih radikalov;
- Omenjeni dejavniki poškodujejo pomembne biomolekule, kot so membranski lipidi, proteini in DNA;
- Poškodbe teh komponent povzročijo celično smrt.



Nove zaskrbljujoče kemične snovi in njihovi nevrotoksični učinki:

PIRETROIDI in FTALATI

Dalmatinski bolhač (*Chrysanthemum cinerariifolium*) vsebuje estra piretrin in cinerin, ki sta učinkovita naravna nevrotoksična insekticida.

V domačem zdravilstvu uporablja za zatiranje kožnih zajedalcev (bolh, uši, stenic...) pri ljudeh in živalih, po čemer so dobile te rastline tudi ime.

Pripravek v obliki raztopine uporabljajo tudi za škropljenje poljščin; pri tem je potrebno upoštevati, da je toksičen tudi za koristne žuželke, kot so čebele.

Iz piretrina s kemično modifikacijo izdelujemo cel razred sintetičnih insekticidov s skupnim imenom piretroidi.

Le-ti se množično uporabljajo v gospodinjstvih po vsem svetu pa tudi za načrtno zatiranje komarjev, ki so prenašalci pomembnih bolezni, kot sta malarija in Zika virus. Zaradi tega je njihova proizvodnja zelo visoka, prav tako pa tudi izpostavljenost ljudi.



# Pyrethroids and Their Effects on Ion Channels

WRITTEN BY

Erin N. Wakeling, April P. Neal and William D. Atchison

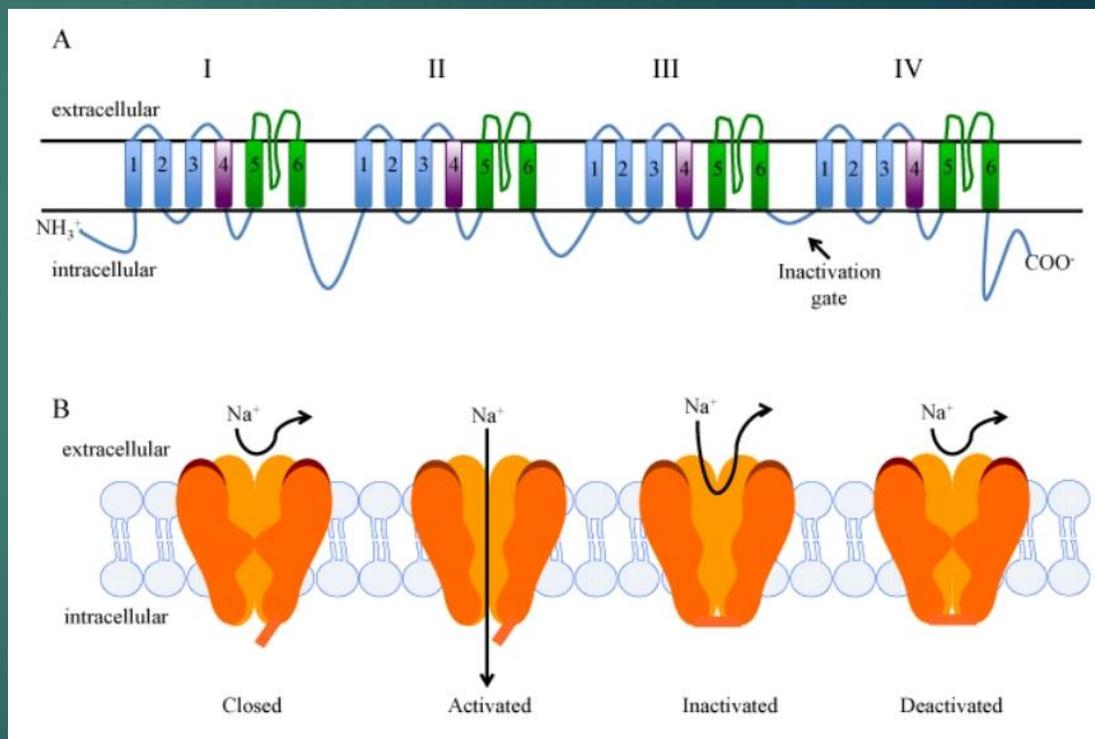
Submitted: December 12th, 2011, Published: July 25th, 2012

DOI: 10.5772/50330

Zaradi njihove pomembnosti v nevronih so ionski kanali pogosto molekularne tarče nevrotoksinov.

Spojine piretrina so nevrotoksini, ki motijo normalno delovanje napetostno odvisnih natrijevih kanalov (voltage-gated sodium channels, VGSC) v membranah nevronov.

Tako direktno motijo membranski potencial nevronov in prenašanje električnih signalov v živčevju.



## Phthalates

🕒 January 13, 2018 👤 Jana Weiss

ftalati niso kemično vezani v matriko izdelka, ampak so dodani in se zlahka izpirajo v notranje okolje in se povežejo s prašnimi delci.

Posledično so analizirali visoke ravni ftalatov v zraku v zaprtih prostorih, prahu, vstopijo pa tudi v hrano in vodo.

Tako lahko do izpostavljenosti pride pri vdihavanju, zaužitju ali stiku s kožo.



Kateri so glavni načini, kako ftalati pridejo v telo ljudi, vključno z nosečnicami in otroki?

Ker se ftalati tako pogosto uporabljajo v materialih, ki pridejo v stik s hrano med predelavo in pakiranjem ter se uporabljajo tudi v številnih drugih potrošniških izdelkih, je tako rekoč vsakdo v mnogih državah sveta, dnevno izpostavljen mešanici ftalatov.

Ftalati med nosečnostjo zlahka prehajajo skozi placento, kar povzroči izpostavljenost razvijajočemu se plodu. Otroci so izpostavljeni s hrano, igračkami, izdelki za osebno nego in drugimi potrošniškimi izdelki in so na splošno bolj izpostavljeni kot odrasli.

## Kakšni so učinki ftalatov na razvoj otroških možganov?

Študije na ljudeh so prenatalno izpostavljenost nekaterim ftalatom povezale s spremenjenim razvojem živčnega sistema pri otrocih.

Opaženi učinki vključujejo vedenje, podobno motnji pozornosti in hiperaktivnosti (ADHD), težave z vedenjem in agresijo, pa tudi depresijo in drugem ponotranjenem vedenju.

Izpostavljenost pred rojstvom je povezana z znižanjem otroškega Inteligenčnega kvocienta, delovnega spomina, izvršilnih funkcij ter s težavami pri čustvenem uravnavanju.

V veliki švedski populacijski študiji je bila prisotnost PVC talnih oblog v spalnici staršev, ki je znan vir izpostavljenosti ftalatom, povezana z avtizmom.

Home » American Journal of Public Health (AJPH) » April 2021

## Phthalates Should Be Regulated as a Class to Protect the Brains of Our Children

Linda S. Birnbaum PhD, and Carl-Gustaf Bornehag PhD

[+] Author affiliations, information, and correspondence details

Accepted: January 19, 2021    Published Online: March 10, 2021

Home » American Journal of Public Health (AJPH) » April 2021

## Neurotoxicity of Ortho-Phthalates: Recommendations for Critical Policy Reforms to Protect Brain Development in Children

Stephanie M. Engel PhD, Heather B. Patisaul PhD, Charlotte Brody RN, Russ Hauser MD, ScD, MPH, Ami R. Zota ScD, MS, Deborah H. Bennet PhD, Maureen Swanson ... (show all authors), and

[+] Author affiliations, information, and correspondence details

Accepted: October 15, 2020    Published Online: March 10, 2021

Home » American Journal of Public Health (AJPH) » July 2017

## Chemical Risk Assessment: Traditional vs Public Health Perspectives

Maureen R. Gwinn PhD, Daniel A. Axelrad MPP, Tina Bahadori ScD, David Bussard BA, Wayne E. Cascio MD, Kacee Deener MPH, David Dix ... (show all authors), , , and

[+] Author affiliations, information, and correspondence details

Accepted: March 02, 2017    Published Online: June 07, 2017

V članku, objavljenem v American Journal of Public Health, 18. 2. 2021, so vodilni znanstveniki in zdravstveni delavci združeni v projektu TENDR v ZDA identificirali orto-ftalate kot nevrotoksične kemikalije, ki povečujejo tveganje za učenje, pozornost in vedenjske motnje otrok.

Potrdili so tudi, da zlasti predporodna izpostavljenost ftalatom lahko prispeva k težavam s pozornostjo pri otrocih.

Kako se lotevamo problema iz toksikološkega vidika za zdravje ljudi

Kaj lahko na podlagi najnovejših izsledkov znanosti storimo sami, da zavarujemo svoje zdravje pred škodljivimi vplivi snovi iz okolja

Piretrini se zlahka absorbirajo iz črevesja in dihalnih poti, vendar se slabo absorbirajo skozi kožo.

Že vrsto let se razpravlja o možnosti, da povzročijo tudi preobčutljivost, ki je lahko usodna, če so prizadeta dihala. Preobčutljivost ima pomen na individualni ravni in pri posebno občutljivih skupinah: otrocih, starostnikih in ljudeh z oslabljenim imunskim sistemom.

Za obvladljivost tega pojava se oblikujejo testiranja, monitoring, nadzor in regulatorna zakonodaja.


toxic


---

*Article*

## A Tiered Approach for Assessing Individual and Combined Risk of Pyrethroids Using Human Biomonitoring Data

Jose V. Tarazona <sup>1,2,\*</sup> , Irene Cattaneo <sup>1</sup>, Lars Niemann <sup>3</sup> , Susana Pedraza-Diaz <sup>2</sup> ,  
 Maria Carmen González-Caballero <sup>2</sup> , Mercedes de Alba-Gonzalez <sup>2</sup>, Ana Cañas <sup>2</sup> ,  
 Noelia Dominguez-Moruco <sup>2</sup> , Marta Esteban-López <sup>2</sup> , Argelia Castaño <sup>2</sup> , Teresa Borges <sup>4</sup>,  
 Andromachi Katsonouri <sup>5</sup> , Konstantinos C. Makris <sup>6</sup> , Ilse Ottenbros <sup>7,†</sup>, Hans Mol <sup>8</sup> , Annelies De Decker <sup>9</sup>,  
 Bert Morrens <sup>10</sup> , Tamar Berman <sup>11</sup>, Zohar Barnett-Itzhaki <sup>12</sup> , Nicole Probst-Hensch <sup>13,‡</sup>,  
 Samuel Fuhrmann <sup>13,‡</sup> , **Janja Snoj Tratnik** <sup>14</sup> , Milena Horvat <sup>14</sup>, Loic Rambaud <sup>15</sup> , Margaux Riou <sup>15</sup> ,  
 Greet Schoeters <sup>16</sup> , Eva Govarts <sup>16</sup>, Marike Kolossa-Gehring <sup>17</sup>, Till Weber <sup>17</sup>, Petra Apel <sup>17</sup>, Sonia Namorado <sup>18</sup>   
 and Tiina Santonen <sup>19,\*</sup> 

## USEPA Office of Pesticide Programs' Re-Evaluation of the FQPA Safety Factor for Pyrethroids: Updated Literature and CAPHRA Program Data Review



Da bi ugotovili ali piretroidi povzročajo preobčutljivost pri otrocih, smo v okviru projekta CAPHRA v ZDA vključili celoten spekter raziskav, nekatere pristope smo celo na novo razvili:

- Fiziološko podprte toksikokinetične študije na podganah (Physiologically based pharmacokinetic, PBPK): študij presnove, prehajanja iz krvi v možgane...ob spremljanju notranje koncentracije
- Elektrofiziološke študije (na membranah žabjih celic oocit)
- Toksikodinamične študije na podganah (z uporabo Acoustic startle response)
- *In vitro* študije jetrne presnove iz človeških in podganjih celic
- Študije vpletenosti limfnih poti
- *In silico* študije (PBPK računalniško modeliranje) s priredbo in uporabo vseh pridobljenih podatkov na osnovi dveh značilnih poti delovanja (dveh tipov piretroidov).

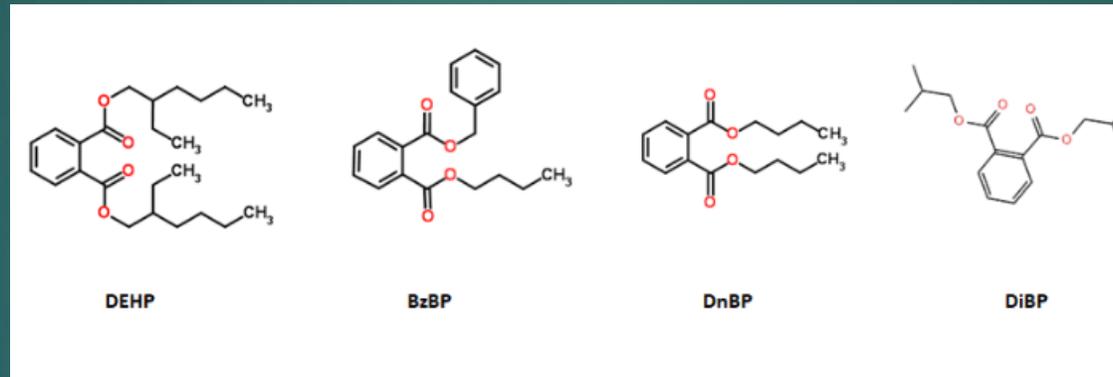
Po več kot 12 letih delo še ni zaključeno, kot končen rezultat pa si obetajo: računalniške modele simulacije PBPK, ki se bodo za oceno nevrotoksične preobčutljivosti lahko uporabili za vse piretroide in njim podobne snovi za namene ocene tveganja in določitev oziroma priredbo varne uporabe.



Vodilna avtorica dr. Stephanie Engel, profesorica epidemiologije na Univerzi Severne Karoline, Chapel Hill's Gillings School of Global Public Health:

'Na desetine študij iz držav po vsem svetu priča o škodljivih povezavah med izpostavljenostjo ftalatom in številnimi vplivi na razvoj možganov, vključno z učinki na vedenje, kognitivne funkcije in celo mikrostrukturo možganske bele snovi. Ni prepričljive utemeljitve, da bi še naprej čakali na več dokazov, ko bo ftalate mogoče odstraniti iz večine uporab.'

Številni ftalati imajo lastnosti motilcev endokrinega Sistema (ED) in so v EU razvrščeni kot reproduktivno strupene snovi, kategorije 1B ("Lahko škoduje plodnosti in/ali nerojenemu otroku") v skladu z Uredbo (EC) št. 1272/2008 o razvrščanju, označevanju in pakiranju (CLP) snovi in zmesi. Posledično so opredeljeni kot snovi, ki vzbujajo veliko zaskrbljenost (SVHC) (ECHA, 2022) in zanje veljajo različni predpisi v Evropski uniji.



Štirje ftalati, ki so pod posebnim nadzorom in njihov morebitni nadomestek DINCH.

ADOPTED: 22 March 2022

doi: 10.2903/j.efsa.2022.7231

## Identification and prioritisation for risk assessment of phthalates, structurally similar substances and replacement substances potentially used as plasticisers in materials and articles intended to come into contact with food

EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes and Processing Aids (CEP),

### Identification and prioritisation for risk assessment of substances potentially used as plasticisers in food contact materials

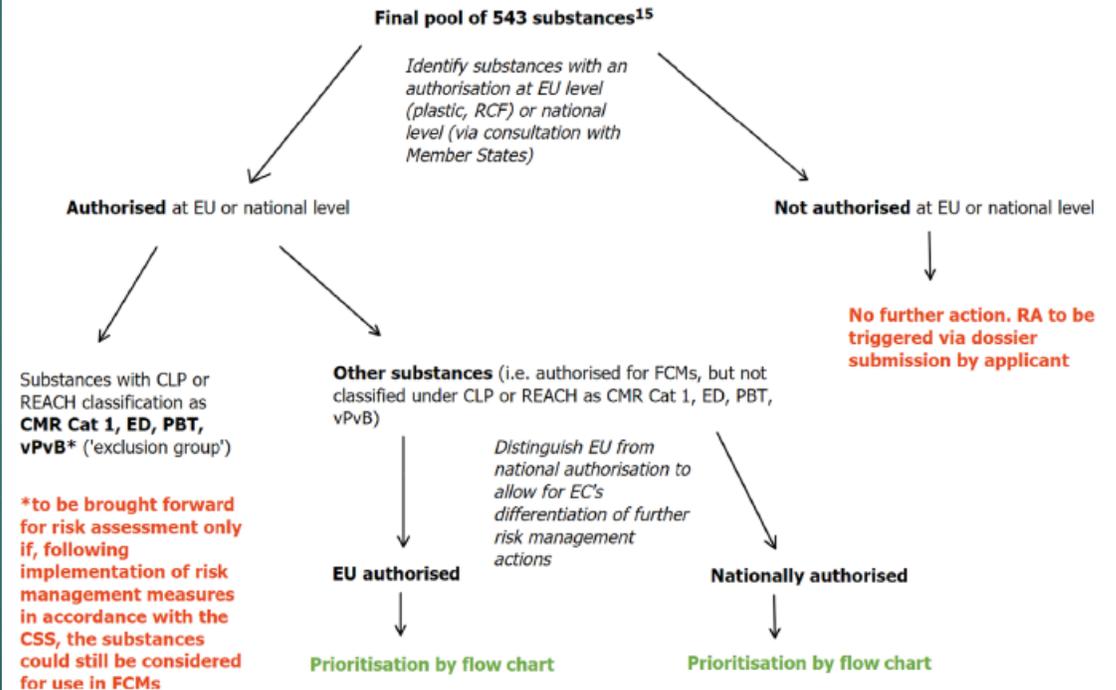


Figure 2: Categorisation of substances

Odbor EFSA (The European Food Safety Authority) je zahteval od Evropske komisije naj ponovno oceni tveganja za javno zdravje, povezana s prisotnostjo ftalatov, njim strukturno podobnih snovi in zanje nadomestne snovi.

Poseben ozir pri tej oceni je migracija iz materialov v stiku z živilo (Food Contact Materials, FCM).



## Neurobehavioural effects of developmental toxicity

Philippe Grandjean, Philip J Landrigan

Lancet Neurol 2014; 13: 330-38 Neurodevelopmental disabilities, including autism, attention-deficit hyperactivity disorder, dyslexia, and other

Nevrorazvojne motnje, vključno z avtizmom, motnjo pozornosti in hiperaktivnostjo, disleksijo in drugimi kognitivnimi okvarami, prizadenejo milijone otrok po vsem svetu in zdi se, da so nekatere diagnoze vse pogostejše.

Industrijske kemikalije, ki poškodujejo možgane v razvoju, so med znanimi vzroki za to povečanje razširjenosti.

Leta 2006, je bil narejen sistematičen pregled, kjer so opredelili pet industrijskih kemikalij kot razvojne nevrotoksične snovi: svinec, metil živo srebro, poliklorirani bifenili, arzen in toluen.

Od leta 2006 so epidemiološke študije dokumentirale šest dodatnih razvojnih nevrotoksičnih snovi – mangan, fluorid, klorpirifos, diklorodifeniltrikloroetan, tetrakloretilen in polibromirani difenil etre.

Predpostavljamo, da ostaja še več neodkritih nevrotoksičnih snovi. Za obvladovanje pandemije razvojne nevrotoksičnosti predlagamo globalno preventivno strategijo.



## Neurobehavioural effects of developmental toxicity

Philippe Grandjean, Philip J Landrigan

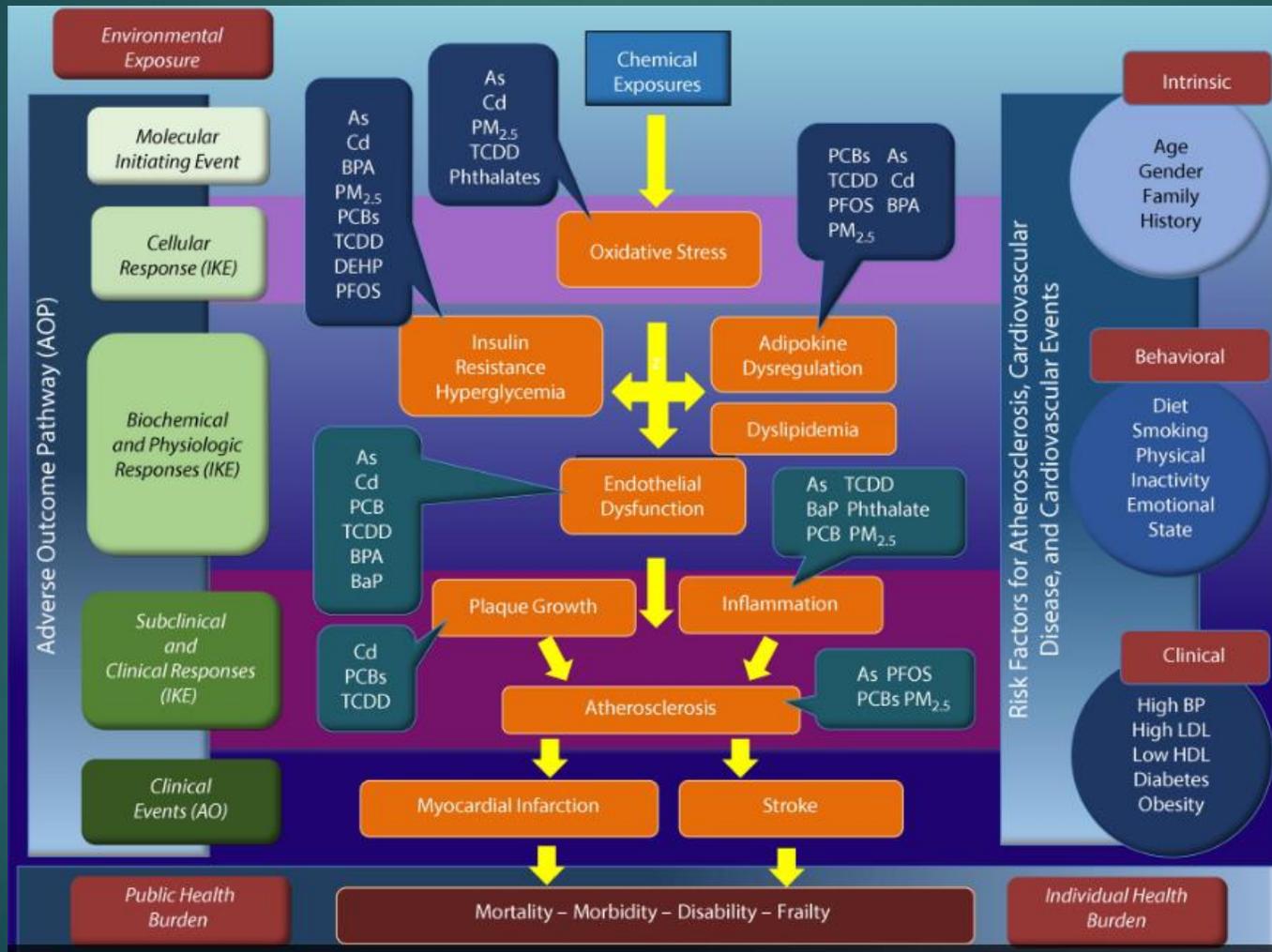
Lancet Neurol 2014; 13: 330-38

Neurodevelopmental disabilities, including autism, attention-deficit hyperactivity disorder, dyslexia, and other

Za nepreizkušene kemikalije se ne bi smelo domnevati, da so varne za razvoj možganov, kemikalije v obstoječi uporabi in vse nove kemikalije je zato treba testirati na razvojno nevrotoksičnost.

Za usklajevanje teh prizadevanj in pospeševanje prevoda znanosti v preventivo, predlagamo nujno ustanovitev nove mednarodne “klirinške hiše”.

Pomemben cilj nevrotoksikoloških raziskav je zagotoviti ustrezno in zanesljivo oceno tveganja okoljskih dejavnikov za prebivalstvo in posameznike.



> [Reprod Toxicol. 2021 Aug;103:159-170. doi: 10.1016/j.reprotox.2021.06.006. Epub 2021 Jun 17.](#)

## The potential of mechanistic information organised within the AOP framework to increase regulatory uptake of the developmental neurotoxicity (DNT) *in vitro* battery of assays

Sachana s sodelavci, 2021

Glavni izziv pri regulatorni oceni razvojne nevrotoksičnosti (Developmental Neurotoxicity, DNT) je **pomanjkanje toksikoloških informacij za številne spojine.**

Program smernic za testiranje pri Organizaciji za gospodarsko sodelovanje in razvoj (OECD) je prevzel pobudo za usklajevanje mednarodnega sodelovanja o vključitvi alternativnih pristopov k izboljšanju trenutnega kemijskega testiranja DNT.

Potekla je vrsta delavnic, kjer je bilo doseženo soglasje, da je treba razviti baterijo (sosledje) testiranj DNT, ki se bo oprela na *in vitro* teste, zasidrane v ključne nevrorazvojne procese.

Ti procesi vključujejo proliferacijo nevralnih progenitornih celic, diferenciacijo nevronov in oligodendrocitov, migracijo nevralnih celic, izraščanje nevrinov, sinaptogenezo in tvorbo nevronskih mrež, kot tudi ključne dogodke, ugotovljene v obstoječih 'poteh škodljivih izidov' (Adverse Outcome Pathway, AOP).

> [Reprod Toxicol. 2021 Aug;103:159-170. doi: 10.1016/j.reprotox.2021.06.006. Epub 2021 Jun 17.](#)

## The potential of mechanistic information organised within the AOP framework to increase regulatory uptake of the developmental neurotoxicity (DNT) in vitro battery of assays

Sachana s sodelavci, 2021

Shema prizadetih ključnih nevrorazvojnih procesov, t.i. ključnih dogodkov (Key events, KE) na DNT AOP (pot s škodljivim izidom pri nevro-razvojni toksičnosti).

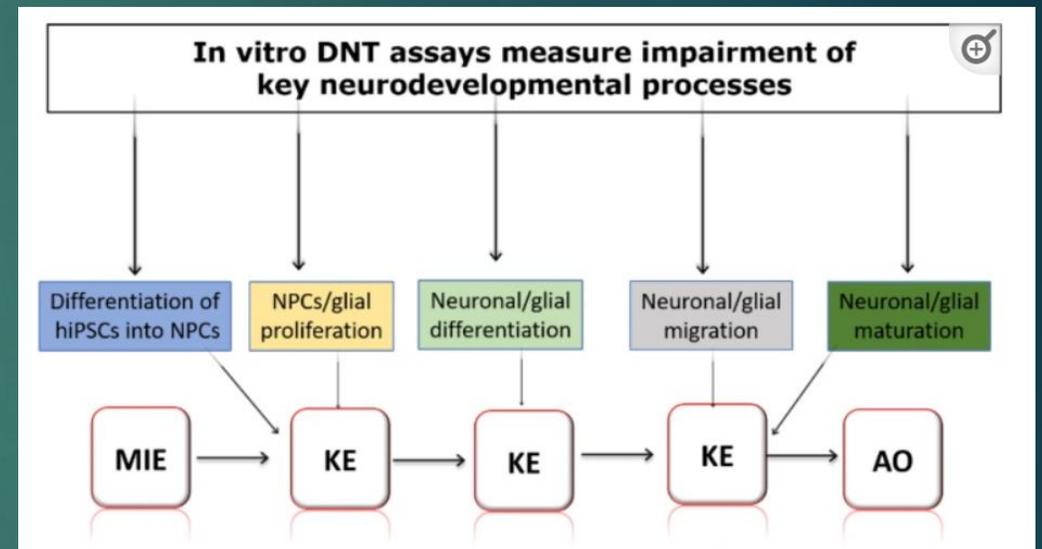
hiPSCs: human induced pluripotent stem cells (inducirane humane pluripotentne celice;

NPCs: Neural Precursor cells, celice prekursorke nevronov;

MIE: Molecular Initiating Event, začetni molekularni dogodek;

AO: Adverse Outcome, škodljivi izid.

Vsak ključni dogodek je podprt s testi in študijami DNT.

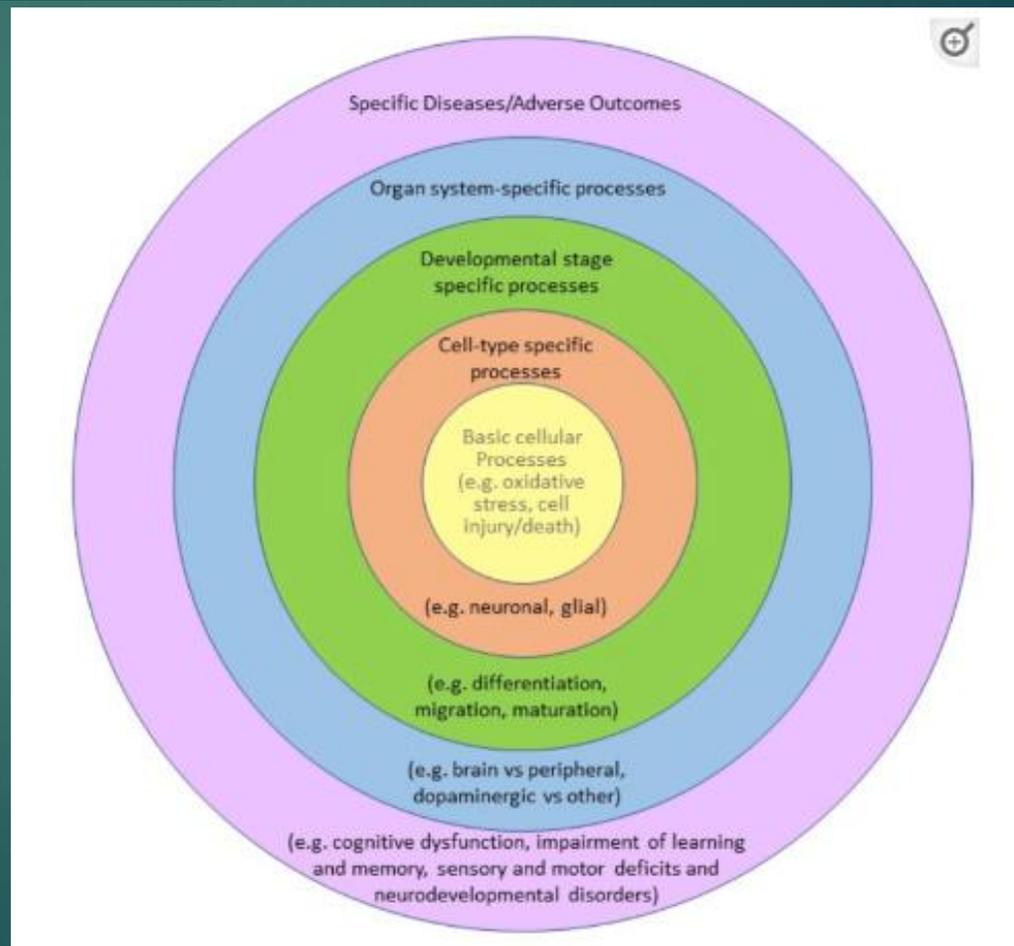


## The potential of mechanistic information organised within the AOP framework to increase regulatory uptake of the developmental neurotoxicity (DNT) in vitro battery of assays

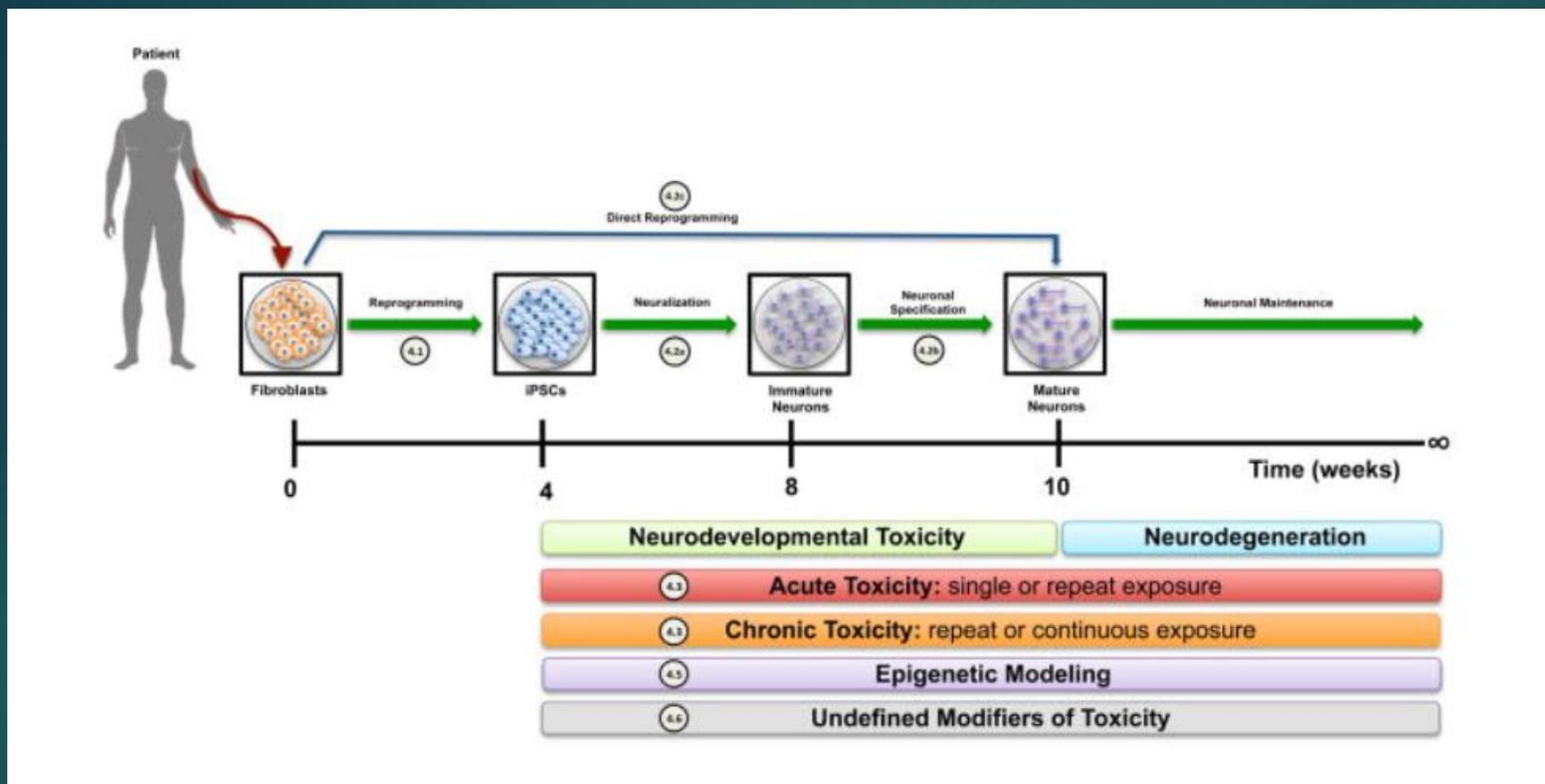
Sachana s sodelavci, 2021

Prikaz biološkega okolja na poti s škodljivim izidom (AOP) v obliki koncentričnih krogov, ki predstavljajo naraščajočo specifičnost dogajanj, podobno kot prej prikazana linearna pot.

Vsak od krogov hkrati ponazarja stopnjo znotraj razvoja živčnega sistema.



# Presejalni testi *in vitro*



Nevronske linije, pridobljene iz človeških embrionalnih matičnih celic (hESC) za nevrotoksikološke študije: shematski prikaz nastajanja in diferenciacije v zrele nevrone.

Barvne črte označujejo vrste toksikoloških testov.

RESEARCH

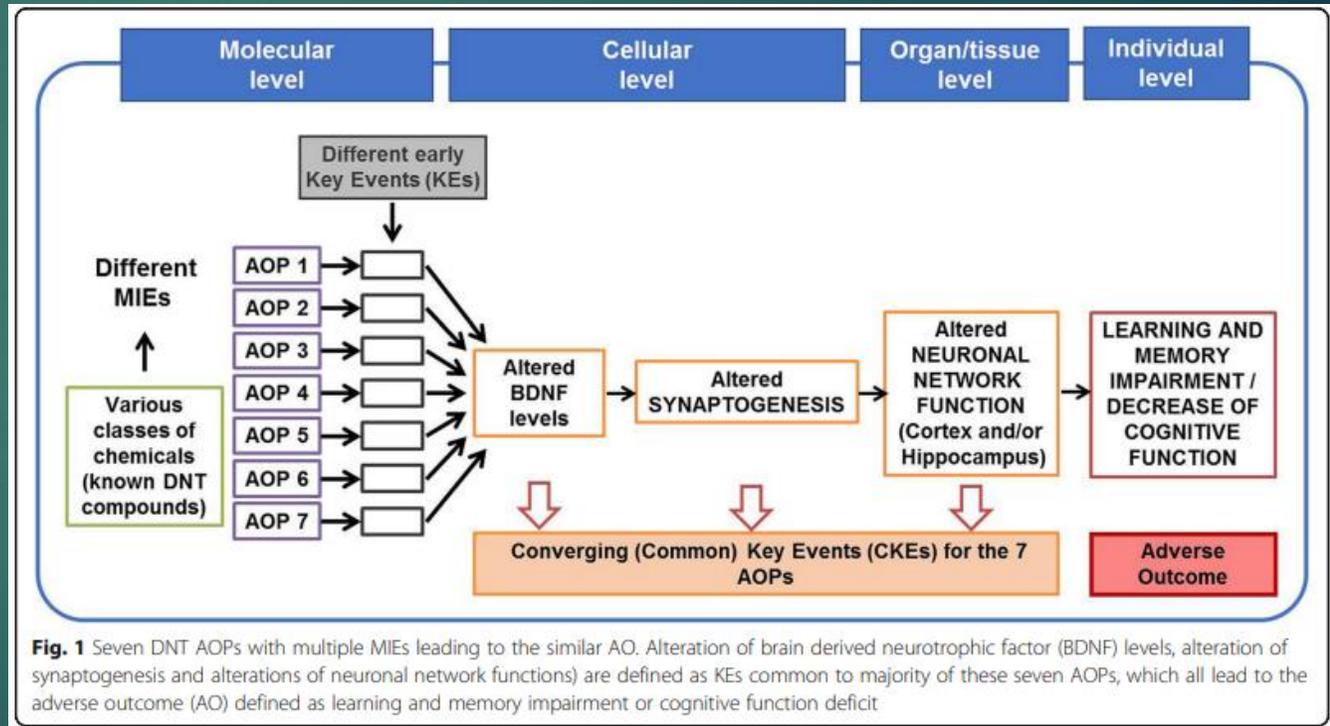
Open Access

# Assessment of developmental neurotoxicity induced by chemical mixtures using an adverse outcome pathway concept



Koncept združevanja posameznih poti AOP, poti z škodljivim izidom.

Primer združevanja 7 poti, ki vodijo v podoben škodljiv izid na učenje in spomin.



# The Utility of Zebrafish as a Model for Screening Developmental Neurotoxicity

MINI REVIEW article

Front. Neurosci., 18 December 2018

Sec. Neural Technology

<https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00976>



Marta d'Amora<sup>1</sup> and

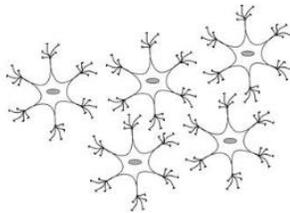


Silvia Giordani<sup>1,2\*</sup>

## Presejalni testi *in vivo*

### IN VITRO MODELS

#### Cell cultures



#### Advantages

- ✓ Easy to work with
- ✓ Low cost of maintenance
- ✓ Short experimental cycle

#### Limitations

- × Simplified system
- × Highly controlled
- × Poor correlation with *in vivo* mechanisms

### IN VIVO MODELS

#### Fruit Fly

*Drosophila melanogaster*



#### Advantages

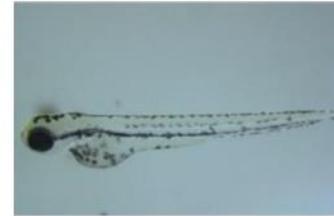
- ✓ Easy to work with
- ✓ Short generation time
- ✓ Low cost of maintenance

#### Limitations

- × Genetically distant from humans
- × Relatively simple anatomy
- × It has no adaptive immune system

#### Zebrafish

*Danio Rerio*



#### Advantages

- ✓ High reproductive rate
- ✓ Development is external
- ✓ Genetic similarity to humans

#### Limitations

- × Moderate flexibility
- × Moderate predictivity
- × Moderate translational value

#### Mouse

*Mus musculus*



#### Advantages

- ✓ Complex behaviour
- ✓ Organs homologous to humans
- ✓ Genetic similarity to humans

#### Limitations

- × Very expensive husbandry costs
- × Experimental cycle long
- × Ethical constraints

# Harnessing the Power of Microbiome Assessment Tools as Part of Neuroprotective Nutrition and Lifestyle Medicine Interventions

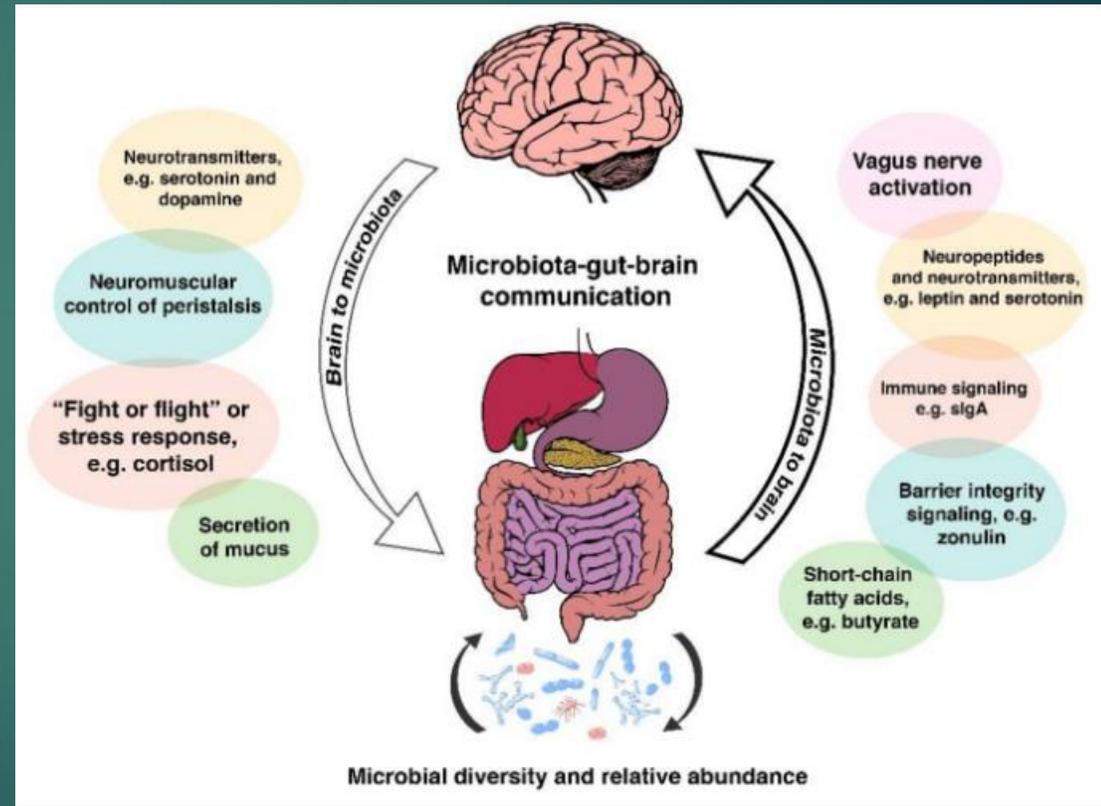
by  Miguel Toribio-Mateas  

School of Health and Education, Middlesex University, The Burroughs, London NW4 4BT, UK

*Microorganisms* 2018, 6(2), 35; <https://doi.org/10.3390/microorganisms6020035>

Dodatne možnosti predstavlja prirejen način življenja

Vse večja onesnaženost okolja in izpostavljenost množici strupenih snovi pripomore k neravnovesju med črevesnimi mikrobi (njihovi raznolikosti in relativni množini), kar posledično izzove motnje v imunskem odgovoru in s tem sistemom povezanim osrednjim živčnim sistemom.



# Is the Gut Microbiota a Neglected Aspect of Gut and Brain Disorders?

Yuvaraj Balan , Archana Gaur, Varatharajan Sakthivadivel, Bhushan Kamble, Raja Sundaramurthy

Published: November 19, 2021 (see history)

DOI: 10.7759/cureus.19740

Cite this article as: Balan Y, Gaur A, Sakthivadivel V, et al. (November 19, 2021) Is the Gut Microbiota a Neglected Aspect of Gut and Brain Disorders?. Cureus 13(11): e19740. doi:10.7759/cureus.19740

Posledica črevesne disbioze (motenj v sestavi mikrobiote) je sproščanjem nenormalnih metabolitov iz črevesja.

Le-ti vplivajo na delovanje možganov: nevropsihiatrične manifestacije, vključno z motnjo avtističnega spektra, anksioznostjo in depresijo z motnjami v homeostazi neurotransmiterjev ter nevrodegenerativni bolezni, kot sta Alzheimerjeva bolezen in Parkinsonova bolezen.

Koristne bakterije v obliki probiotikov blažijo stanje in blagodejno delujejo pri boleznih. Slednje ponuja nove preventivne in terapevtske pristope pri boleznih, ki jih ni mogoče pozdraviti ali jih je težko zdraviti.

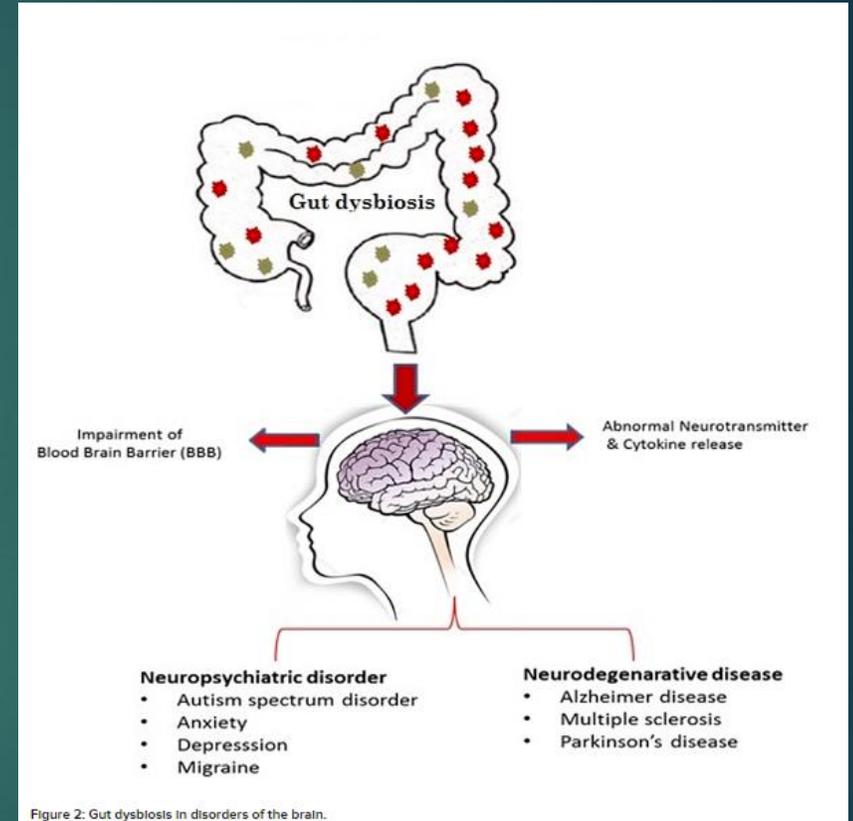


Figure 2: Gut dysbiosis in disorders of the brain.

# Harnessing the Power of Microbiome Assessment Tools as Part of Neuroprotective Nutrition and Lifestyle Medicine Interventions

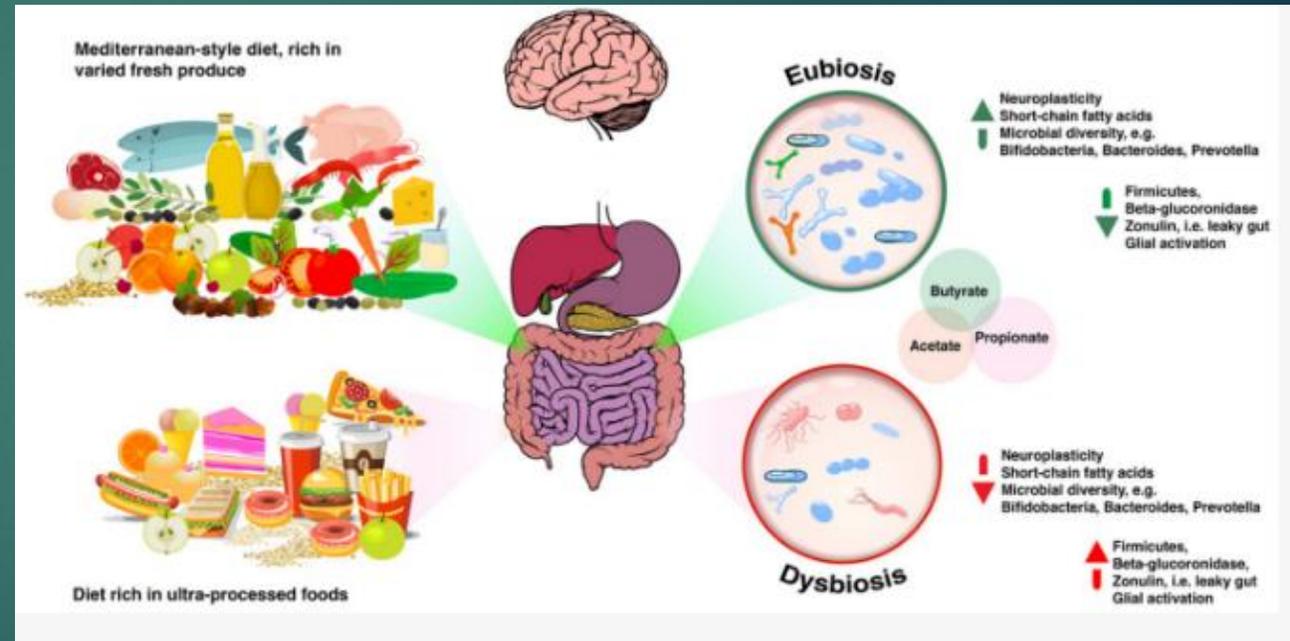
by  Miguel Toribio-Mateas  

School of Health and Education, Middlesex University, The Burroughs, London NW4 4BT, UK

*Microorganisms* 2018, 6(2), 35; <https://doi.org/10.3390/microorganisms6020035>

Prehrana bogata z raznolikostno zelenjavo in sadjem, olivnim oljem, oreščki in semenkami (tako imenovana Mediteranska dieta) promovira eubiozo (ravnovesje mikroorganizmov).

V nasprotju z disbiozo (neravnovesjem med mikroorganizmi) pripomore k boljši obrambi telesa in boljši sposobnosti naravne detoksifikacije.





HVALA za pozornost

Za vsakršno pomoč in vprašanja smo na NIJZ vedno na voljo

[natasa.petrovic@nijz.si](mailto:natasa.petrovic@nijz.si)