

Årsaker til interindividuelle forskjeller i kjemikalierespons

Det er betydelige interindividuelle forskjeller i respons på kjemikalieeksponering, og risiko for å utvikle sykdom. Slike forskjeller skyldes en kombinasjon av genetisk variasjon, alder, kjønn, ernæring, sykdom, livsstil og miljø.

I denne artikkelen omtales årsaker til variasjon i toksikokinetiske og toksikodynamiske faktorer i befolkningen og dennes betydning for kjemikalietoksitet.

Eksempelvis har nyfødte lav kapasitet til å omsette og skille ut en del kjemikalier og kan derfor få en forsterket toksisitet utløst av en umetabolisert modersubstans. Videre kan påvirkning under modning av organer og vev hos barn medføre økt risiko for senskader. Det er blant annet vist at små barn har økt følsomhet for noen nevrotoksiske kjemikalier. I den eldre befolkningen kan en kombinasjon av redusert organfunksjon, sykdom og bruk av legemidler føre til forhøyet kjemikaliefølsomhet. Det er beskrevet en rekke funksjonelle polymorfismer i biotransformerende enzymer. Slike polymorfismer fører til variasjon i kjemikalie-metabolismen i den generelle befolkningen og kan være assosiert med forskjeller i sykdomsutvikling. Det avdekkes nå også en rekke polymorfismer i gener som påvirker kjemikalietoksitet, deriblant DNA-reparasjons-gener og reseptorer. Mye gjenstår imidlertid for å belyse deres funksjonelle betydning.

Kunnskap om faktorer som bidrar til human variabilitet i kjemikalierespons er viktig for helserisikovurdering ved eksponering for kjemikalier.

Det er velkjent at toksiske reaksjoner overfor kroppsfremmede stoffer er doserelaterte, slik at eksponeringsgrad er den viktigste faktor som bestemmer variasjon i kjemikalieutløst respons i befolkningen (fig 1). Når man skal vurdere helserisiko forbundet med eksponering for kjemikalier, må man imidlertid også ta hensyn til toksikokinetisk og toksikodynamisk variasjon i den humane

Birgitte Lindeman
Erik J. Søderlund
erik.soderlund@fhi.no
Erik Dybing

Divisjon for miljømedisin
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo

Lindeman B, Søderlund EJ, Dybing E.

Factors contributing to interindividual variability in chemical toxicity.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 615–8.

Recognising toxicokinetic and toxicodynamic variability is important in the risk assessment of chemicals and may help to explain individual differences in susceptibility in exposed populations.

This presentation discusses the influence of age, gender, disease and genetics on toxicokinetic and toxicodynamic processes.

Neonates have a reduced capacity for metabolism and elimination of xenobiotics that may enhance chemical toxicity caused by a parent chemical. Furthermore, the brain, reproductive organs and immune system have critical postnatal periods of maturation where they appear highly sensitive to toxic effects that interfere with the maturation process and may lead to permanent structural or functional organ changes.

In the elderly, a combination of reduced organ function, disease and use of pharmaceuticals contributes to enhanced chemical sensitivity reflected in an increased incidence of adverse drug reactions in this population.

There is a high degree of functional polymorphism in biotransforming enzymes. Such polymorphisms have been shown to contribute to interindividual variability in chemical response. During the last few years, accounts have been given of several polymorphisms in genes with importance for toxicodynamic processes, such as DNA repair genes and receptor genes. However, further information is needed in order to evaluate the functional contribution of these polymorphisms to chemical sensitivity and health risk.

Basert på artikkel publisert i *Regulatory Toxicology and Pharmacology* (32)

populasjon (1). Kunnskap om slik variasjon brukes til å identifisere mulige sensitive befolkningsgrupper. Toksikokinetiske og toksikodynamiske prosesser kan påvirkes av blant annet alder, livsstil, sykdom og genetisk bakgrunn.

Mye av kunnskapen om interindividuelle forskjeller i kjemikaliefølsomhet stammer fra farmakoterapeutisk virksomhet. For ti-

den pågår det mye forskning relatert til karakterisering av omfanget av interindividuell variasjon i toksikokinetikk og toksikodynamikk i befolkningen. Slik kunnskap er av stor betydning både for helserisikovurdering av kjemikalier i miljøet og for medikamentell behandling av pasienter. I det følgende vil det bli gitt noen eksempler på tilstander der det kan foreligge økt helserisiko ved eksponering for kjemikalier i miljøet.

Økt helserisiko på grunn av toksikokinetiske faktorer

Toksikokinetiske faktorer påvirker grad og hastighet av kroppens opptak, omsetning, fordeling og utskilling av kjemikalier. Effektiviteten av toksikokinetiske prosesser påvirker dermed både maksimalkonsentrasjonen av et fremmedstoff i plasma og vev samt varighet av eksponeringen.

Alder

Nyfødte, og i særdeleshet premature barn, har lav lever- og nyrefunksjon. Dette fører til en betydelig redusert metabolisme og utskilling av en del kjemikalier i forhold til i voksne. Også opptak og fordeling av en del kjemiske stoffer er annerledes i nyfødte enn hos voksne. De fleste toksikokinetiske prosessene nærmer seg imidlertid voksen kapasitet i løpet av det første leveåret (2).

Biotransformasjon er viktig for detoksifisering og utskilling av kjemikalier, men danning av toksiske metabolitter kan forekomme. Hvorvidt redusert enzymeffektivitet vil medføre økt helserisiko, vil avhenge av toksisiteten til det enkelte kjemikaliet og dets metabolitter. Leverens biotransformerende kapasitet hos nyfødte antas å være omkring en tredel av voksen kapasitet. Ettersom ekspressjon av biotransformerende enzymer modnes til ulik tid etter fødselen, vil nyfødte og spedbarn ha en annerledes metabolsk profil enn voksne. Erfaring fra behandling av kreftpasienter illustrerer at barn tolererer høyere doser per kilo kroppsvekt av en del kjemiske stoffer (3). Denne toleransen kan blant annet skyldes en relativt sett økt lever- og nyrefunksjon hos barn og unge.

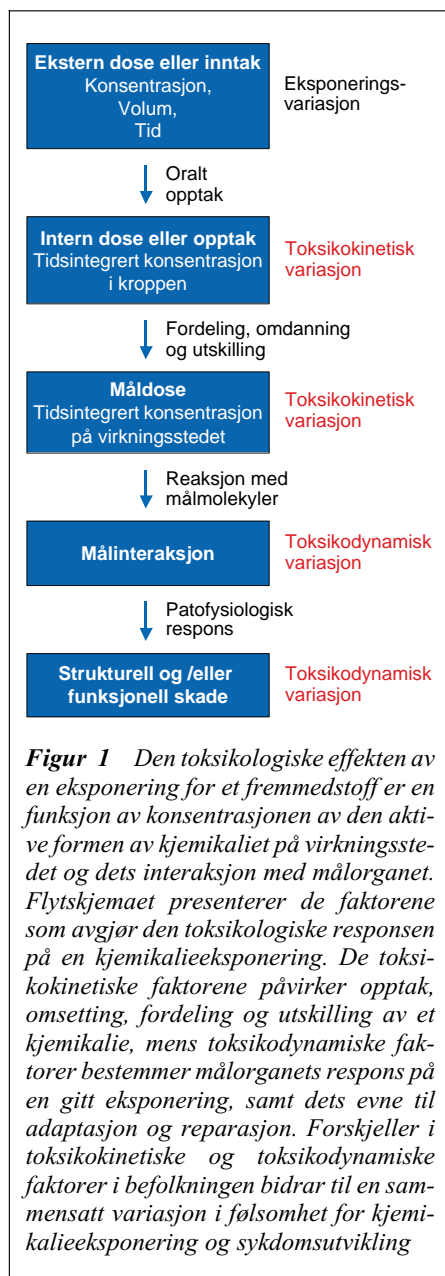
Cytokrom P-450-enzymene er sentrale for den initiale omdanningen av kjemiske stoffer. En slik omdanning er en forutsetning for videre metabolisme og utskilling av mange kjemikalier via nyrene. I fosterstadiet uttrykkes hovedsakelig cytokrom P-450 3A7

og 4A1 (4). 3A7-formen har stor substrat-overlappning med 3A4, som utgjør omtrent 40% av cytokrom P-450-innholdet i voksen lever, og er viktig for metabolisering av en rekke kjemikalier. Mange P-450-isoformer uttrykkes i løpet av timer eller dager etter fødselen. Imidlertid uttrykkes cytokrom 1A2 først omtrent fire uker etter fødselen, noe som reflekteres i at nyfødte har en lavere kapasitet for utskilling via nyrene av cytokrom 1A2-substrater enn voksne (5).

Glukuronidering er en hovedvei for om-danning og utskilling av en lang rekke kjemikalier. Nyfødte, og spesielt premature barn, har lav glukuronideringskapasitet. De fleste uridindifosfat (UDP)-glukuronosyl-transferase-isoformene uttrykkes tre måneder etter fødselen, men full kapasitet for alle isoformene nås ikke før i 3–4-årsalderen. Lav glukuronideringskapasitet i nyfødte er en medvirkende årsak til det såkalte «gray baby syndrome» som har inntruffet i forbindelse med behandling med kloramfenikol (6). Kloramfenikol har atskillig lengre halveringstid, og er dermed toksisk ved lavere doser, i nyfødte enn i voksne. Videre fører lav glukuronideringskapasitet og umoden blod-hjerne-barriere til at nyfødte er spesielt utsatt for bilirubintoksitasitet. Høyt nivå av fritt, ukonjugert bilirubin kan forårsake hjerneskade og i alvorlige tilfeller Kernicterus. Stoffer som fortrenger bilirubin fra bindingssteder på plasmaproteiner, som blant annet sulfonamider, kan øke nivået av fritt bilirubin i serum og dermed faren for hjerneskade (7).

Økt følsomhet for kjemikalieeksponering hos eldre individer er en medvirkende årsak til den relativt høye forekomsten av legemiddelbivirkninger i denne befolkningsgruppen. Redusert nyreutskilling, leverestraksjon og plasmaproteinbinding eller endret fordelingsvolum (8) er faktorer som kan bidra til denne økte følsomheten. Nedgangen i hjertets slagvolum som følge av aldring fører gradvis til endring i den regionale fordeling av blodstrømmen i kroppen. Redusert nyrefunksjon er en hovedårsak til at eldre har økt følsomhet overfor kjemikalier. 66% av sykdomsfrie eldre har tegn på nedsatt nyrefunksjon. Dette fører til at nesten alle kjemiske stoffer som blir inaktivert ved utskilling i nyrene, vil være lenger til stede i blodet hos eldre (9). Redusert nyrefunksjon fører blant annet til en økning i komplikasjoner ved behandling av eldre med en del typer cytostatika og blodtryksregulerende midler.

Både levervekt og blodtilførselen til leveren synker med alderen. Imidlertid har det vært vanskelig å fastslå en vesentlig reduksjon i leverens kapasitet med hensyn til å metabolisere kjemiske stoffer. Eldre individer har også gjennomsnittlig høyere andel kroppsfett og redusert mengde intracellulært vann enn yngre voksne, hvilket vil påvirke fordelingsvolumet for henholdsvis fettløslige og vannløslige kjemikalier.



Figur 1 Den toksikologiske effekten av en eksponering for et fremmedstoff er en funksjon av konsentrasjonen av den aktive formen av kjemikallet på virkningsstedet og dets interaksjon med målorganet. Flytskjemaet presenterer de faktorene som avgjør den toksikologiske responsen på en kjemikalieeksponering. De toksikokinetiske faktorene påvirker opptak, omsetning, fordeling og utskilling av et kjemikalie, mens toksikodynamiske faktorer bestemmer målorganets respons på en gitt eksponering, samt dets evne til adaptasjon og reparasjon. Forskjeller i toksikokinetiske og toksikodynamiske faktorer i befolkningen bidrar til en sammensatt variasjon i følsomhet for kjemikalieeksponering og sykdomsutvikling

Kjønnsforskjeller

I de senere år er man blitt mer oppmerksom på forskjeller mellom kvinner og menn når det gjelder følsomhet for kjemikalier (10). Toksikokinetiske og toksikodynamiske prosesser kan påvirkes av menstruasjonssyklus, graviditet, hormonelle og andre kjønns-spesifikke faktorer. Det finnes imidlertid begrensede data vedrørende betydning av slike kjønnsforskjeller for kjemikaliefølsomhet og de er dessuten til dels motstridende.

Epidemiologiske undersøkelser indikerer at kvinner som røyker kan ha høyere risiko for å utvikle lungekreft enn mannlige røykere (11). Det er påvist et høyere nivå av cytochrom P-450 1A1 og av aromatiske DNA-addukter i lungevev fra kvinnelige enn fra mannlige røykere. En høyere grad av aktivring av aromatiske forbindelser i røyk kan bidra til økt DNA-modifisering og økt risiko

for mutasjoner og kreftutvikling hos kvinner.

Under en graviditet skjer det en rekke fysiologiske endringer som kan påvirke kroppens håndtering av kjemikalier (12). Blant annet øker pH-verdien i magesekken og tarmmotiliteten synker. Svangerskapets innvirkning på leverens biotransformerende kapasitet er kompleks. Nyrenes filtrerings-hastighet øker tidlig i svangerskapet, hvilket kan føre til raskere utskilling av fremmedstoffer. Også den høyere fettmengden og økningen av totalt volum av kroppsvann hos gravide kvinner vil påvirke mengde og konsentrasjon av fremmedstoffer i kroppen. Hvilken effekt slike fysiologiske endringer samlet får for følsomhet for ulike kjemikalier, kan være vanskelig å forutsi, idet endringene ofte oppveier hverandres effekt på plasmakonsentrasjonen.

Sykdom

Epitelcellene som kler tynntarmen, har et relativt høyt nivå av det metaboliserende enzymet cytokrom P-450 3A4 og av transportproteinet P-glykoprotein, som reduserer opptak av en del kjemikalier fra tarmen. Tarmepitelets innhold av cytokrom P-450 3A4 og P-glykoprotein bestemmer, sammen med leverens metabolske kapasitet, systemisk biotilgjengelighet for mange kjemikalier (13). Ved gastrointestinale sykdommer kan aktiviteten av cytokrom P-450 3A4 og P-glykoprotein bli redusert og oral biotilgjengelighet av kjemikalier øke. Den funksjonelle reservekapasiteten til tarmen er imidlertid stor, og betydningen av tarm sykdom for kjemikaliefølsomhet er uklar.

Fordeling og utskilling av fremmedstoffer via leveren og/eller nyrene er nedsatt ved hjertesvikt (14). Hjertesvikt fører til redusert metabolsk kapasitet i leveren, både på grunn av vevshypoksi og levercelleatrofi pga. leverstuvning. Dette resulterer i nedsatt eliminering av stoffer med høy ekstraksjonsratio. Hjertesvikt reduserer også renal utskilling av kjemikalier på grunn av redusert glomerulær filtrering, noe som kan gi økt toksisitet for kjemikalier som utskilles på denne måten.

Lever sykdom kan redusere levermetabolisme, så vel som utskilling via nyrene, hvilket kan resultere i forsterkede effekter av umetaboliserte modersubstanser (15). Imidlertid er metabolismen av en rekke stoffer overraskende lite påvirket ved moderat til uttalt leversykdom. Sykdomsuttøst forandring i utskilling via nyrene og distribusjonsvolum virker ofte i motsatt retning med hensyn til innvirkning på halveringstid. Biotilgjengeligheten kan være kraftig økt ved leversykdom med portale/systemiske anastomoser, slik at oralt tilførte kjemikalier unngår presystemisk metabolisme i leveren. Pasienter med cirrhose har redusert blodstrøm til leveren og senket leverfunksjon. Cirrhose er assosiert med nedsatt oksidativ metabolisme, noe som først og fremst skyl-

des nedsatt aktivitet av cytokrom 1A2 og 3A4.

Glomerulær filtrering og tubulær sekresjon av kroppsfremmede stoffer minsker ofte tilsvarende den reduserte nyrefunksjonen ved nyresykdommer. Dette fører til redusert utskilling av mange kjemikalier (16). Også metabolismen av flere stoffer er redusert ved nyresvikt, men dette er antakelig av mindre betydning.

Polymorfismer

Polymorfismer er definert som arvelige genetiske forskjeller som opptrer hos $\geq 1\%$ av befolkningen. Polymorfismer i enkeltnukleotider (SNP), er steder i genomet der den genetiske koden kan variere med kun ett nukleotid. SNP utgjør hovedparten av den genetiske variasjonen i den humane befolkningen. Et stort antall polymorfismer blir for tiden kartlagt. Utfordringen fremover blir å identifisere hvilke polymorfismer som har betydning for metabolisering av fremmedstoffer og for sykdomsutvikling. En rekke metabolske enzymer (P-450, glutationtransferaser, N-acetyltransferase, flavinavhengig monooksigenase, alkoholdehydrogenase, epoksidhydrolase, arylesterase) fremviser polymorfe forskjeller slik at de kan opptre som enzymvarianter med høy eller lav aktivitet (16). Generelt forsterkes følsomheten for et kjemikalie hos raskt metaboliserende individer når toksisiteten er forårsaket av en metabolitt, og hos langsomt metaboliserende individer når den er forårsaket av en umetabolisert modersubstans. Imidlertid vil rask metabolisme ofte føre til en effektiv utskilling og dermed kortere varighet av en gitt eksponering.

Mens det er en sterk korrelasjon mellom sjeldne genetiske sykdommer og kreftutvikling, er det en langt svakere assosiasjon mellom polymorfismer i metaboliserende enzymer og kreft. Ulik grad av assosiasjon mellom kreftutvikling og gitte polymorfismer i forskjellige etniske grupper (11) understreker betydningen av individets samlede genetiske bakgrunn for sykdomsutvikling. Eksempelvis synes en høy cytokrom P-450 1A1-induserbarhet å være sterkere assosiert med økt risiko for lungekreft i den japanske enn i den europeiske befolkningen. Cytokrom P-450 1A1 uttrykkes blant annet i lungeweve og er involvert i aktivering av polycykliske aromatiske hydrokarboner (mye i tobakksrøyk) til karsinogene metabolitter. Den genetiske bakgrunnen for den interindividuelle variasjonen i cytokrom P-450 1A1-avhengig arylhydrokarbonhydroksylaseaktivitet er kompleks.

Omtrent halvparten av den europeiske befolkningen uttrykker ikke glutationtransferaseisoformen GSTM1 (GSTM1 null). Manglende GSTM1-aktivitet er assosiert med økt danning av DNA-addukter og med DNA-skade (17). Ettersom omsetting av kjemiske stoffer involverer en rekke metaboliserende enzymer, vil flere enzympolymor-

fismer ofte være involvert. Eksempelvis tyder flere studier på at en kombinasjon av høy cytokrom P-450 1A1-induserbarhet og GSTM1-null-genotype, er forbundet med økt risiko for lungekreft (11, 17).

Paraoksonase er et enzym som er involvert i metabolisering av organofosfater, deriblant plantevernmidlet klorpyrifos og nervegassen sarin. Det er stor variasjon i paraoksonaseaktivitet i befolkningen (17). En årsak til denne variasjonen er en polymorfisme i genet som koder for paraoksonase (PON1), som gir opphav til isoformer av enzymet med ulik metaboliseringshastighet. Mens individer med høy paraoksonaseaktivitet har en raskere inaktivering av den aktive metabolitten av klorpyrifos, har de samtidig en langsommere inaktivering av sarin. Dette illustrerer at en gitt polymorfisme kan medføre både økt og redusert helseisiko, avhengig av hvilke stoffer man eksponeres for.

Økt helseisiko på grunn av toksikodynamiske faktorer

Toksikodynamisk variabilitet skyldes interindividuelle forskjeller i blant annet reseptortetthet og affinitet, transport av kjemiske stoffer over barrierer, samt buffer- og reparasjonskapasitet. Slike forskjeller påvirker cellers og organers følsomhet for en gitt eksponering. Toksikodynamisk variabilitet er av stor betydning, men den er langt dårligere karakterisert enn variasjon i toksikokinetiske faktorer.

Alder

Noen celler og vev i det utviklende embryo og foster kan være ekstremt følsomme overfor kjemikalieeksponering (18). Også organer og vev hos barn og ungdom kan fremvise økt kjemikaliefølsomhet. Ved risikovurdering av kjemikalieeksponering av barn er man spesielt opptatt av faren for seneffekter i vev og organer som har viktige modningsfaser også etter fødselen (19). Det har vært søkelys på risiko for skade på hjerne, reproduksjonsorganer og immunsystem, samt risiko for å utvikle kreft som følge av eksponering for kjemikalier i ung alder.

Små barn synes å være mer følsomme enn voksne for nevrotoksiske effekter av en del stoffer, deriblant tungmetaller, polyklorete bifenyler (PCB-er) og alkohol. Hjernen synes særlig følsom for kjemikalieeksponering i perioden med utstrakt danning av kontakt mellom nerveceller (synaptogenesen), en periode som strekker seg fra fosteret er omtrent seks måneder til et par år etter fødselen. Eksponering for etanol i fosterlivet kan i alvorlige tilfeller føre til føtalt alkoholsyndrom, som blant annet medfører ulik grad av neurologiske forstyrrelser. Forsøk i rotter har vist at etanol kan inducere hjerneskade i form av celledød ved å påvirke to av hjernens reseptorer for neurotransmittere, NMDA-reseptorer og GABA_A-reseptorer.

Den utviklende hjernen synes generelt å ha økt følsomhet for toksiske effekter av stoffer som blokkerer NMDA-reseptorer og for stoffer som stimulerer GABA_A-reseptorer (20). I dyreforsøk er det vist at ulike populasjoner av nerveceller har definerte modningsperioder der de er spesielt sensitive for kjemikalietoksisitet. Forsøk i mus har vist at eksponering av nyfødte for relativt lave doser av kjemikalier som påvirker det kolinerge nervesystemet, deriblant insekticider og nikotin, kan medføre en permanent endring av kjemikalierespons i det voksne dyret (21). Det kan således tenkes at perinatal eksponering for lave konsentrasjoner av nevrotoksiske stoffer kan bidra til interindividuell variabilitet i kjemikalierespons hos voksne.

På den annen side kan unge vev og organer også være relativt motstandsdyktige overfor kjemikalietoksisitet, fordi evnen til reparasjon og vevsregenerasjon er stor. Dette gjelder blant annet for leveren (22). Likeledes kan responsen i målvev hos eldre individer være forsterket på grunn av redusert funksjonell reservekapasitet (8).

Når det gjelder risiko for å utvikle kreft som følge av eksponering for gentoksiske stoffer, viser en gjennomgang av en rekke dyrestudier at alder kan være en viktig faktor (23). I slike studier er endepunkter som latentid for kreftinduksjon, kreftinsidens og størrelse blitt undersøkt. Gjennomgangen viser at yngre dyr kan ha både økt og redusert risiko for å utvikle kreft i forhold til noe eldre dyr, avhengig blant annet av hvilke kjemikalier de eksponeres for. I tillegg kan kreft oppstå i ulike vev og organer, avhengig av i hvilken alder dyrene blir eksponert. Aldersbetingede forskjeller i følsomhet for DNA-skadende stoffer er forårsaket av en rekke faktorer, deriblant celledelingshastighet, metabolsk omdanningshastighet og kapasitet for DNA-reparasjon.

Den aldersbetingede økningen i hyppighet av mutasjoner hos eldre individer skyldes trolig ikke forandringer i antioksidantstatus, men redusert effektivitet av reparasjonen av reaktivt oksygen-indusert DNA-skade med alder (24). Det er indikasjoner på at eldre har redusert evne til å reparere også andre typer DNA-skader. Eksempelvis synes det som om kapasiteten til å reparere UV-skade synker med alderen og at dette er assosiert med en reduksjon i det cellulære nivået av en del DNA-reparasjonsproteiner (25).

Sykdom

Forandret reseptorfølsomhet er påvist overfor noen kjemikalier ved levercirrhose (14). Når leverens evne til reparasjon er hemmet ved blandingseksponering for kjemikalier, kan en vanligvis ufarlig eksponering for leverskadende stoffer føre til fulminant leversvikt (26). En rekke sykdomstilstander, inklusive forutgående nyresykdom, forhøyet blodtrykk og diabetes, er risikofaktorer for kjemikalieindusert nyreskade (27).

Redusert antioksidantkapasitet er påvist i

flere vev hos alkoholikere (28). Vevenes antioksidantforsvar kan også være påvirket ved mangel på ernæringsstoffer og ved hunnertilstander (29).

Manglende reparasjonsmekanismer ved visse sykdomstilstander kan føre til økt risiko for kjemikalieindusert toksisitet. Blant annet er redusert DNA-reparasjonskapasitet ved sjeldne genetiske sykdommer som xeroderma pigmentosum og Cockaynes syndrom klart assosiert med økt risiko for fødselsdefekter, kreft og redusert livslengde.

Polymorfismer

Den ekstreme polymorfien til immunsystemet kan forklare hvorfor kjemiske stoffer som sådanne eller konjugert med vevsproteiner gjenkjennes veldig forskjellig av ulike individer (30). Reseptorpolymorfismer er blitt beskrevet, blant annet i adrenerge reseptorer, selv om bidrag fra reseptorer til arvelig variasjon i respons overfor fremmedstoffer bare så vidt begynner å bli erkjent.

P-glykoprotein og liknende transportproteiner er efflukspumper som transporterer kjemiske stoffer fra cellenes cytoplasma til det ekstracellulære miljø. Høyt nivå av P-glykoprotein finner man blant annet i kreftceller og i blod-hjerne-barrieren. Funktionelle polymorfismer i slike transportproteiner vil ha betydning for individuell variasjon i mengden kjemikalie som når celler og vev. En polymorfisme i genet som koder for P-glykoprotein er nylig beskrevet (31). Denne polymorfismen er vist å korrelere med ekspresjonsnivået av P-glykoprotein og har potensiell betydning både for systemisk biotilgjengelighet og for vevskonsentrasjon av kjemikalier hvis fordeling reguleres via denne efflukspumpen.

Det er for tiden en rask økning i informasjon om antall gener med betydning for DNA-reparasjon og polymorf sekvensvariasjon i disse. Noen nyere undersøkelser antyder at polymorfismer i DNA-reparasjons-gener kan være assosiert med økt kreftrisiko. Imidlertid er betydningen av ulike genetiske polymorfismer i DNA-reparasjons-gener for DNA-reparasjonskapasitet, og dermed for kjemikalietoleranse og sykdomsutvikling, foreløpig dårlig karakterisert.

Litteratur

1. Renwick AG, Lazarus NR. Human variability and noncancer risk assessment – an analysis of the default uncertainty factor. *Reg Toxicol Pharmacol* 1998; 27: 3–20.
2. Renwick AG. Toxicokinetics in infants and children in relation to the ADI and TDI. *Food Addit Contamin* 1998; 15: 17–35.
3. Crom WR. Pharmacokinetics in the child. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (suppl 1): 111–7.
4. Cresteil T. Onset of xenobiotic metabolism in children: toxicological implications. *Food Addit Contamin* 1998; 15: 45–51.
5. Dorne JLCM, Walton K, Renwick AG. Uncertainty factors for chemical risk assessment: human variability in the pharmacokinetics of CYP1A2 probe substrates. *Food Chem Toxicol* 2001; 39: 681–96.

6. Craft AW, Brocklebank JT, Hey EN, Jackson RH. The «grey toddler»: chloramphenicol toxicity. *Arch Dis Child* 1974; 49: 235–327.
7. Chambers HF, Sande MA. Antimicrobial agents. General considerations. I: Hachman JG, Timbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, red. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill, 1996.
8. Turnheim K. Drug dosage in the elderly. Is it rational? *Drugs Aging* 1998; 5: 357–79.
9. Mühlberg W, Platt D. Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications. *Gerontology* 1999; 45: 243–53.
10. Wizeman TM, Pardue M-L, red. Exploring the biological contributions to human health. Does sex matter? Washington D.C.: National Academy Press, 2001. www.nap.edu, (1.12.2001).
11. Haugen A, Ryberg D, Mollerup S, Zienoldiny S, Skaug V, Svendsrud DH. Gene-environment interactions in human lung cancer. *Toxicol Lett* 2000; 112–113: 233–7.
12. Loebstein R, Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33: 328–43.
13. Hall SD, Thummel KE, Watkins PB, Lown KS, Benet LZ, Paine MF et al. Molecular and physical mechanisms of first-pass extraction. *Drug Metab Dispos* 1999; 27: 161–6.
14. Ritter JM, Lewis LD, Mant TGK. A textbook of clinical pharmacology. London: Arnold, 1995.
15. Rodighiero V. Effects of liver disease on pharmacokinetics. An update. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 399–431.
16. Miller MS, McCarver DG, Bell DA, Eaton DL, Goldstein JA. Genetic polymorphisms in human drug metabolic enzymes. *Fundam Appl Toxicol* 1997; 40: 1–14.
17. Au WW, Oh HY, Grady J, Salama SA, Heo MY. Usefulness of genetic susceptibility and biomarkers for evaluation of environmental health risk. *Environ Mol Mutagen* 2001; 37: 215–25.
18. Harris C. Introduction to developmental toxicology. I: Boekelheide K, Chapin RE, Hoeyer PB, Harris C, red. Reproductive and endocrine toxicology. New York: Elsevier Science, 1997: 395–401.
19. Selevan SG, Kimmel CA, Mendola P. Identifying critical windows of exposure for children's health. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (suppl 3): 451–5.
20. Ikonomidou C, Bittigau P, Koch C, Genz K, Hoerster F, Felderhoff-Mueser U et al. Neurotransmitters and apoptosis in the developing brain. *Biochem Pharmacol* 2001; 62: 401–5.
21. Eriksson P, Ankarberg E, Fredriksson A. Exposure to nicotine during a defined period in neonatal life induces permanent changes in brain nicotinic receptors and in behaviour of adult mice. *Brain Res* 2000; 853: 41–8.
22. Dalu A, Mehendale HM. Efficient tissue repair underlies the resiliency of postnatally developing rats to chlordecone + CCl4 hepatotoxicity. *Toxicology* 1996; 111: 29–42.
23. Pesticides in the diets of infants and children. Committee on Pesticides in the Diets of Infants and Children, Board on Agriculture and Board on Environmental Studies and Toxicology, Chairman Philip J. Landrigan. National Research Council. Washington, D.C.: National Academy Press, 1993. www.nap.edu, (1.12.2001).
24. Barnett YA, King CM. An investigation of antioxidant status, DNA repair capacity and mutation as a function of age in humans. *Mutat Res* 1995; 338: 115–28.
25. Goukassian D, Gad F, Yaar M, Eller MS, Nehal US, Gilchrist BA. Mechanisms and implications of the age-associated decrease in DNA repair capacity. *FASEB J* 2000; 14: 1325–34.
26. Mehendale HM, Thakore KN. Hepatic defenses against toxicity: regeneration. I: McCuskey RS, Earnest DL, red. Hepatic and gastrointestinal toxicology. New York: Elsevier Science, 1997: 209–31. (Bd. 9 i serien: Sipes IG,

McQueen CA, Gandolfi AJ, red. Comprehensive toxicology.)

27. Bennett WM. Overview: clinical aspects of nephrotoxicity. I: Goldstein RS, red. Renal toxicology. New York: Elsevier Science, 1997: 1–19. (Bd. 7 i serien: Sipes IG, McQueen CA, Gandolfi AJ, red. Comprehensive toxicology.)
28. Bjørneboe A, Bjørneboe GE. Antioxidant status and alcohol-related diseases. *Alcohol Alcohol* 1993; 28: 111–6.
29. Godin DV, Wohaieb SA. Nutritional deficiency, starvation, and tissue antioxidant status. *Free Radic Biol Med* 1988; 5: 165–76.
30. Weigle WO. Overview of the immune system. I: Lawrence DA, red. Toxicology of the immune system. New York: Elsevier Science, 1997: 17–37. (Bd. 5 i serien: Sipes IG, McQueen CA, Gandolfi AJ, red. Comprehensive toxicology.)
31. Cascorbi I, Gerloff T, John A, Meisel C, Hoffmeyer S, Schwab M et al. Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 169–74.
32. Dybing E, Søderlund EJ. Situations with enhanced chemical risks due to toxicokinetic and toxicodynamic factors. *Reg Toxicol Pharmacol* 1999; 30: 27–30. ○

Summaries in English



- 594 Bartnes K, Vonon B, Tofte AJ, Gunnes P, Lunde P, Myrmet T, Sørlie D, Lie M **Long-term results with the left internal mammary artery as coronary bypass**
- 599 Wahba A, Tjomsland O, Haaverstad R, Karevold A **Coronary surgery with multiple arterial grafts**
- 603 Vang T, Våge V, Sletteskog N **Boerhaave's syndrome – an unusual cause of retrosternal pain**
- 605 Søndergaard C, Olsen J, Dirdal M, Friis-Hasché E, Sørensen HT **Infantile colic: an assessment of possible risk factors**
- 610 Hestholm F, Morken T, Skadberg BT, Berg A **Urticaria and angioedema in children**
- 615 Lindeman B, Søderlund EJ, Dybing E **Factors contributing to interindividual variability in chemical toxicity**
- 627 Wyller TB, Sveen U **Non-linguistic cognitive symptoms of cerebral stroke**
- 631 Pettersen R **Recurrent falls in the elderly**