

Halász László – Lukács Viktória
halasz.laszlo@uni-nke.hu

IDEGMÉRGEK KÉSŐI HATÁSAI

Absztrakt

A mérgező harcanyagok toxicitásának jellemzése után áttekintésre kerül az idegmérgek toxikus hatása. A vegyi anyagok genetikai hatásának tárgyalását követően ismertetésre kerül az idegmérgek bizonyos neurológiai utóhatása. Az idegmérgek esetén nincs még egyértelmű bizonyíték arra nézve, hogy ezek az anyagok mutagén illetve teratogén hatásúak lennének. Különböző, késő idegrendszeri elváltozásokat regisztráltak, ezeket állatkísérletekkel próbálták bizonyítani. A tokiói terrortámadást követően 1, 3, 6 hónappal később megvizsgálva a túlélőket, sokuknál találtak visszamaradó tüneteket és rendellenességet, mint alvászavar és poszttraumatikus stressz betegség. Hat-nyolc hónap múlva a vizsgált egyének vérében a kolin-észteráz visszaemelkedett a normál szintre.

After the characterisation of toxic effects of chemical warfare agents a review will be given about the toxic effect of nerve agents and the general genetic effects of chemicals. Some delayed neurotoxic effect can be observed in the case of nerve agent exposure. The nerve agents do not show teratogenic or mutagenic effect. After 1, 3 and 6 month the Tokyo subway terrorist attack the investigations of injured people shows posttraumatic stress, and other neurotoxic effects.

Kulcsszavak: *idegmérgek, toxicitás, késleltetett hatás ~ neurotoxic, toxic effect, delayed effect*

BEVEZETÉS

A mérgező harcanyagok ember szervezetre gyakorolt hatása általában jól ismert. A késői hatások, genetikai elváltozások kevésbé ismertek. Az irodalomban is kevés utalást találunk a késői hatásokra.[1-5]. Jelen munkában áttekintjük mérgező hatásukat, és összefoglaljuk a késői hatásukra vonatkozó ismereteket.

A MÉRGEZŐ HARCANYAGOK TOXICITÁSÁNAK JELLEMZÉSE [6-9]

A toxikus tulajdonságok a mérgező harcanyagok azon képességét jelentik, hogy a szervezetbe jutva mérgezik azt. A toxikus tulajdonság függ a mérgező anyag fizikai és kémiai tulajdonságaitól és szerkezetétől. Rendkívül fontos tulajdonság az oldhatóság, ami befolyásolja a szervezetbe való bejutás módját. A mérgező harcanyagok toxikus tulajdonságának nevezzük azon képességüket, hogy az életfolyamatok normális menetét megváltoztatva a szervezet károsodását okozzák.

A toxikus hatás attól is függ, hogy a mérgező anyag hogyan jut be a szervezetbe. Belégzési (inhalációs és reszorptív) toxicitás. A légzőszerveken keresztül gőz – illetve aeroszol alakban bejutó mérgező anyag toxicitását két tényező határozza meg, a mérgező harcanyag c koncentrációja, a mérgezett légtérben való tartózkodás t ideje. A kettőből adódik a szervezetbe jutott mérgező anyag mennyisége.

A legtöbb mérgező harcanyagra a toxikus dózis vagy toxodózis állandó:

$$T = c \cdot t = \text{konst.} \quad (1)$$

Minél kisebb érték a toxodózis, annál mérgezőbb az illető anyag. A halálos toxodózis:

- szománra	0,07	mg perc/1
- szarinra	0,1	mg perc/1
- kénmustárra	1,5	mg perc/1

A toxodózis ismerete fontos, ennek alapján számítható a szennyezett légtérben való veszélytelen tartózkodási idő.

A gőz és aeroszol okozta mérgezést a toxodózison kívül, befolyásolja a fizikai munkavégzés aktivitás ill. a légzés intenzitása:

$$D = c \cdot t \cdot V \quad (2)$$

D – a szervezetbe jutott mérgező anyag mennyisége (mg)

c – a mérgező harcanyag koncentráció mg/liter

t – hatásidő, perc

V – a légcsere sebessége a tüdőbe, liter/perc

Az egyes fizikai tevékenységek légzés intenzitása:

- 8	liter/perc	nyugalomban,
- 30	liter/perc	menet,
- 40	liter/perc	kúszás,
- 70	liter/perc	futás

A bőrön keresztül felszívódó, csepp alakú mérgező harcanyagok toxikus tulajdonságait a bőrön keresztüli áthatolás befolyásolja. A toxikus anyag mennyiségét testsúly kilogrammra vetítve adjuk meg. Általában 70 kg súlyú emberre nézve adják meg.

A mérgezések súlyossága:

halálos mérgezés: a mérgezetek elhaláloznak,
súlyos mérgezés: a mérgezetek hosszú kórházi kezelésre szorulnak,
közepes mérgezés: a mérgezetek 2 hétnél hosszabb ideig kórházi kezelésre szorulnak,
könnyű mérgezés: a mérgezetek rövid kezelés után gyógyulnak.

Az egyes mérgezési fokok az alábbiakkal jellemezhetők:

- halálos dózis (LD₉₀₋₁₀₀ ; LCt₉₀₋₁₀₀): a mérgezés 90 – 100%-ban halálos
- átlagos halálos dózis (LD₅₀ ; LDt₅₀) különböző fokú mérgezést vált ki, amelyből legalább 50 % halálos;
- közepes hatásos dózis (JCt₅₀) különböző fokú mérgezést vált ki, amelyből 50 % hatásos;
- küszöb dózis (ICt₁₀) az esetek több, mint 10 %-ban kezdeti szimptómák jelentkeznek.

A mérgező anyagok a légutakon, a tápcsatornán és a bőrön keresztül juthatnak a szervezetbe. Környezetünk szennyezett levegője, az ipari balesetek mérgező gázok, gőzök, füstök létrejöttével mérgező anyagok jutnak a tüdőbe, ahol a leggyorsabb a felszívódás. A légző hólyagocskák fala vizes filmréteggént működik ezért a vízben oldható mérgek nagyon gyorsan áthatolnak rajta, a mérgezés a vérbe, majd különböző szervekbe jut.

Mérgező anyagok a tápcsatornán át, elsősorban szennyezett italokkal és ételekkel kerülnek a szervezetbe. A gyomor falát fehérjeszerű réteg védi a gyomornedv sósavától, ez megnehezíti a mérgek felszívódását. Az alkoholos és szénsavas italok megtámadják a gyomorfalat és tágítják az ereket, így elősegítik a felszívódást. A mérgezés elsősorban a vékonybél nyálkahártyáján át jut a véráramba és a májon keresztül jut el a szövetekig.

A zsírolható mérgek a bőrön át felszívódhatnak, mivel a hámréteg alatt húzódik egy zsírokból álló réteg. A mérgező anyag nagyobb része a szervezetben átalakul, lebomlik. Ez a folyamat a méregtelenítés (detoxikáció). A lebontás legfontosabb szerve a máj.

A mérgezés akkor alakul ki, ha a felvétel gyakrabban ismétlődik, mint a detoxikáció üteme: a mérgezés felhalmozódik, kumulálódik a szervezetben, vagy nagy mennyiségű mérgezés jut a szervezetbe, amivel a méregtelenítő mechanizmus nem tud megbirkózni. A mérgezések lehetnek, heveny (akut), fél heveny (szubakut), idült (krónikus). A heveny mérgezés az amikor nagy mennyiségű mérgezés jut a szervezetbe és a mérgezmennyiség ellen nem képes védekezni, maradandó károsodást vagy halált okoz. Fél heveny mérgezés akkor alakul ki, ha a mérgezés több kisebb adagban jut a szervezetbe elosztva, ezért a felszívódás folyamatos és nagyobb mint a kiürülés. A máj, a vese, a légzőszervek, a vérképzés stb. zavarai jelentkeznek. Idült mérgezés akkor alakul ki, ha éveken át a szervezetbe kisebb, önmagukban veszélytelen mérgezőanyagok jutnak. Elsősorban a szervezetben felhalmozódó mérgek hozzák létre, melynek tipikus fajtája a daganatos megbetegedés. A rákkeltő (karcinogén) anyagok hatása csak hosszú lappangási idő után jelentkezik. A mérgezés lehet: szomatikus, teratogén, mutagén. A szomatikus hatás az exponált, mérgezett emberben hoz létre elváltozást, amely az akut, szubakut vagy krónikus mérgezés jellemző tüneteivel jelentkezik. A teratogén hatás a magzatban okoz fejlődési rendellenességet. Jellemző a nikotin hatása koraszülés, kis súly, lemaradása szellemi és a testi fejlődésben. A mutagén hatás során megsérülnek az egyes tulajdonságokat hordozó kromoszómák vagy gének. A kromoszómák a sejtek egyik alkotórésze, zömében dezoxiribonukleinsav (DNS) molekulákból állnak és az öröklődés sejtani egységei. A gén a DNS molekula egy szakasza, az öröklődés funkcionális egysége. A génállományban bekövetkező változásokat mutációnak hívjuk. Egyes vegyszerek beépülnek a DNS molekulákba és megváltoztatják a szerkezetüket.

GENETIKAI HÁTTÉR- GÉN MUTÁCIÓ [10,11]

Az élő szervezetekben a genetikai információ hordozója a DNS óriásmolekula. A géneknek két alapvető tulajdonsága van: hogy nagy pontossággal replikálódnak, és, hogy magukban hordozzák az RNS- és a fehérjeszintézishez szükséges információkat. A genetika tudománya azonban nem létezne, a gének harmadik sajátossága, a génekben felhalmozódó változások, vagyis mutációk nélkül. Rendszerint, csak akkor figyelünk fel a génekre, amikor mutációval találkozunk. A géneket azonban különböző mechanizmusok is módosítják.

Ha a változások nemcsak néhány bázist érintenek, hanem a kromoszómák nagyobb részét is érintik, akkor kromoszóma mutációról beszélünk. Sok esetben a mutáció káros de vannak közöttük közömbösek is, sőt jótékony hatásúak is.

A génmutációt osztályozhatjuk a mutáns szervezet fenotípusára gyakorolt hatásuk, vagy magára az örökítő anyagra kifejtett hatásuk szerint.

Az ivarosán szaporodó soksejtű szervezetek testi sejtjeiben és ivarsejtjeiben is kialakulhatnak mutációk, amelyek továbbadnak az utódoknak, ezek az ún. ivarsejt mutációk vagy csíravonal-mutációk. A testi, szöveti, másképpen szomatikus sejtekben fellépő mutációk nem érintik az ivarsejtek genetikai anyagát, ezért változás nem adódik át az utódokra.

A szomatikus mutációk nem ivarsejtekben, hanem testi sejtekben alakulnak ki. Hatásuk csak a mutáns szervezetet érinti, az utódokban nem jelenik meg.

A morfológiai mutációkat, vagy látható mutációkat hordozó magasabb rendű szervezetek eltérő megjelenésük alapján legtöbbször könnyen elkülöníthetők, más típusú egyedektől. Például az albinó emlősök, köztük az ember szervezetében is abban a génben történt mutáció, amelyik a bőr és a szőrzet festékanyagának termeléséért felelős. Az érintett gén rendszerint a tirozináz enzim génje, ami kulcsszerepet játszik a haj, a szem és a bőr színét kialakító, sötét színű pigment, a melanin termelésében. Az albinó emberek bőre és haja nagyon világos, szemük világoskék.

Az anyagcserét érintő mutációk a szervezetet olyan tápanyagoktól teszik függővé, amelyeket a vad típusúak nem igényelnek. Például az *e.coli* bio mutánsa életképtelen, ha táptalaja nem tartalmazza a biotin nevű vitamint, a leu mutáns pedig a leucin aminosav nélkül pusztul el. Az anyagcserehibák oka nyilvánvalóan az, hogy a biotin, a leucin vagy a pantoténsav előállításához vezető reakcióutak enzimeit működésüképtelenek. Ha a sejtekben nem képződik biotin, leucin, illetve pantoténsav, a sejtek elpusztulnak.

A letális mutációk az életfontosságú géneket érintik, olyan súlyos elváltozásokat okoznak, amiket az érintett szervezet nem élhet túl. A haploid szervezetek azonnal elpusztulnak a heterozigóta diploid szervezetek, azonban fennmaradhatnak, mivel a letális mutációk rendszerint recesszívek. A domináns letális mutáció egyik példája az emberi Hungtinton- kór. A heterozigóták akár fenőtt korukig is normális életet élhetnek, gyermekeik lehetnek, mert a degenerációs tünetekkel járó, halálos kór csak később jelentkezik.

A kondicionális mutációk csak bizonyos feltételek mellett hatnak. A hőérzékeny mutánsokban a kódolt fehérje magasabb hőmérsékleten denaturálódik, de alacsonyabb hőmérsékleten aktív marad. Az amber mutáns normál körülmények között nem termel működőképes fehérjét, de az amber szuppresszor tRNS-sel rendelkező szervezetekben igen. Ha a kondicionális mutáció nonpermisszív feltételek esetén letális, akkor a mutáció kondicionális letális.

A misszensz mutációk hatására egy aminosavat jelentő kodon egy másik aminosavat jelentő kodonra változik. Jó példa erre a sarlósejtes anémia, az ember egyik genetikai rendellenessége, melynek hátterében egyetlen bázis cseréje áll a hemoglobin β -globin génjében. A báziscsere következtében a polipeptidlánc meghatározott helyére nem a megfelelő aminosav épül be. A fehérje konformációja oxigénhiányos állapotban megváltozik,

ezért a vörösvérsejtek alakja torzul. Így egy gén megváltozása egyben a gén enzimtermékét is módosítja. A nonszensz mutáció, amikor egy gén belsejében stopjel alakul ki, és a polipeptid transzlációja idő előtt leáll, egyetlen báziscsere következménye is lehet. Minden mutációnak van valamilyen oka. Esetenként a mutáció mutagén hatás hiányában is kialakulhat, ezek az ún. spontán mutációk.

Spontán mutációk többféle módon kialakulhatnak:

1. A DNS replikációs mechanizmusa hibázik, és a hibák javítás nélkül maradnak.
2. A DNS templát szálában vagy az újonnan beépülő tautomer átalakulás történik, amely szabálytalan bázispárosodást eredményez.
3. Túl sok vagy túl kevés bázis épül be, amely frameshift mutációt idéz elő.
4. Bizonyos bázisok dezaminálódnak, és ezzel megváltozik bázispárosodási sajátosságuk is.
5. Egy génben az ismétlődő tripletek száma növekedik, ami megváltoztathatja a gén által kódolt fehérjét is. A dinamikus mutációkat az (1) típus variációinak is tekinthetjük, mivel az ismétlődő tripletek számának növekedése kiválthatja a replikációs apparátus megcsúszását a DNS – szintézis során.

A spontán mutációs ráta – a mutációk száma gamétánként vagy generációnként – fajoként jelentősen eltérő. A spontán mutációs rátát az ember esetében úgy számítjuk, hogy mutáns a fenotípusú egyedek számát elosztjuk a populáció egyedszámának a kétszeresével. A mutációk nemcsak spontán fordulnak elő, gyakoriságuk környezeti tényezők, kémiai hatóanyagok, és sugárzások hatására megnő.

Néhány vegyi anyag hatására a spontán mutációs ráta növekszik. A spontán mutációk mechanizmusai között beszélhetünk dezaminálásról, a frameshift mutációról és a tautomerizációról. A dezaminálás mértékét jelentősen növeli a salétromos sav, a hidrogén-szulfidok, sőt még a hő is. A frameshift mutációk gyakoriságát növelik a síkalkatú molekulák, pl. az akridin festékek, amelyek beékelődnek a DNS bázispárjai közé. Más szintetikus anyagok fokozzák a tautomerizáció gyakoriságát, és ezzel mutációkat indukálnak. Az ilyen mutagének klasszikus példája az 5-bróm-uracil, (5Bu), amelynek szerkezete megegyezik a timinével, csak az 5-ös pozíciójú metilcsoportot helyettesíti brómatom. Ha az 5Bu beépül egy timin helyére, mutációt okozhat. Néhány természetes, illetve szintetikus eredetű anyag elektrofil (negatív töltéseket kedvelő) jellegű környezetünkben. Az elektrofil anyagok más molekulák negatív töltéscentrumaihoz kötődnek. Sok környezetünkben előforduló anyag az élő szervezet lebomló folyamataiban elektrofil vegyületté alakul. Amikor elektrofil anyagok támadják a negatív töltésű részeket, rendszerint alkilálás történik, mert a kémiai reakciók során alkilcsoportok kapcsolódnak a negatív töltésekhez. Az alkilcsoportok labilisabbá teszik a cukor és a bázis közötti kötések, tehát ezek könnyebben felszakadnak. Amikor a kötés felszakad, visszamarad a purin bázis nélküli pentóz, vagyis egy apurin hely. A bázismentes hely nyilvánvalóan nem replikálódhat megfelelő módon, csak ha a javító mechanizmus helyreállítja. A sejt megkísérelheti replikálni a purinhiányos DNS-t, de gyakran rossz bázist épít be, ami mutációt okoz. Az alkilálás másik hatása, hogy fokozza a bázis hajlamát a ritka, tautomer forma kialakítására, ami ugyancsak mutációhoz vezet.

A környezetünkben előforduló karcinogén, azaz rákkeltő anyag elektrofil, amely a DNS – t alkilálja. Sok mutagén anyag, amelyeket laboratóriumokban előszeretettel használnak mutációk kiváltására, szintén alkilálószer. A különböző kémiai anyagok más-más károsodást okoznak a DNS-ben. A salétromos sav és a hidrogén-szulfidok dezaminálják a bázisokat, különösen a citozint, ezzel hibás bázispárosodásokat váltanak ki. Az alkiláló ágensek, pl. az etil-metán-szulfonát, nagy alkilcsoportokat kapcsolnak a bázisokra, megbontják a bázispárok hidrogénkötéseit vagy báziskiesést okoznak. Mindegyik esemény következménye hibás DNS replikáció vagy reparáció. A bázisanalógok, mint az 5Bu, beépülnek a DNS-be és rendellenes bázispárosodást okoznak. Egyes síkalakú molekulák, pl.

az akridin festékek, főleg bázisok beépüléséhez vagy bázisok kieséséhez vezetnek a DNS replikációjakor, amikor megváltoztatják a gén leolvasási keretét.

A pont mutációnak, különösen a framehift mutációnak, súlyos hatásuk lehet de visszafordíthatók. A reverzió az eredeti fenotípushoz való visszatérés, olyan változás, amely helyreállítja az eredeti fenotípust. A folyamat lehet valódi reverzió, ami az eredeti bázis sorrendet állítja vissza, szuszpenzió egy másik helyen történő reverzió, amikor a DNS szál egy másik pontján bekövetkező újabb mutáció kompenzálja az előző hatását.

A legtöbb DNS károsodást az excíziós reparáció állítja helyre, amely a sérült DNS – szakaszt eltávolítja és a megfelelő nukleotidokkal helyettesíti. A replikációnak két útja lehetséges:

1) A módosult bázist a DNS glikoziláz kivágja és apurin vagy apirimidin helyet hagy hátra. Ezután a bázishiányos helyet az enzimek pótolják.

2) A károsodott DNS szakaszból az endonukleázok oligonukleotidot távolítanak el. A visszamaradó hézagot a DNS polimeráz tölti ki, majd a DNS ligáz újraképezi a foszfodiészter kötésekkel.

A sejtekben vannak olyan mechanizmusok, amelyek nem javítják ki a DNS-ben keletkező hibákat, hanem a mutáció által okozott problémát valamilyen módon megkerülik. Az egyik a rekombinációs hibajavítás, amelynek során a károsodott fonállal szemközti, rést tartalmazó DNS szál a másik, normál, utód DNS-sel rekombinálódik. Ezzel megoldódik a rést okozta probléma, de az eredeti mutáció nem javítható ki. A másik lehetőség az SOS válasz indukálása, amely még akkor is kikényszeríti a DNS replikációjának folytatódását, ha a károsodott régió nem olvasható le pontosan, és emiatt hibák kerülnek az utód DNS – be. Ez a folyamat a hibázásra hajlamos reparáció.

A genetikai károsodás javításának hiánya a szervezet számára életveszélyes.

IDEGMÉRGEK ÁLTALÁNOS JELLEMZŐI [6-9]

Az idegrendszer működését gátolva, halálos hatású anyagok közé tartoznak az idegmérgek, amelyeket öt különböző csoportba sorolhatunk:

- foszforsav alkilészterek (foszfátok), foszfinsavészterek (foszfinátok),
- az előző csoport tiol-származékai,
- biciklikus foszforsavészterek,
- karbamátok,
- biner anyagok.

Az első két csoportba tartoznak a klasszikus idegmérgek. Kísérleti anyagok csoportja a harmadik és negyedik csoport. Az utolsó csoport az első két csoportba tartozó anyagok kétkomponensű változata.

Az emberi idegrendszer mintegy 10^{10} idegsejtet vagy neuront tartalmaz.

Az idegsejtnek van egy sejt teste (soma), az onnan szerteágazó rövidebb nyúlványok nagy felületet képezve a dendritek, és egy hosszabb nyúlványa, amit axon-nak vagy neurit-nek neveznek. A sejt testben megtaláljuk a különböző sejtstruktúrákat, valamint Nissl - szemcséket és neurofibrillumokat.

A dendritek efferens rostok, a különböző sejtekből jövő ingerületet a test felé szállítják, az axon az ingerületet a testből a szomszédos sejtek felé szállítja. Az axon a terminális végbunkókban végződik, amelyek üregeiben tárolódik a neurotransmitter. Az axont Schwann-sejtek veszik körül. Vastag lipoprotein sejtmembránja spirálisan körülfogja, myelin hüvelyt képezve az axon körül. A myelin hüvelyen kb.2 mm-ként, behúzódnak, ezek a Ranvier-befűződések. Ahol az ingerület az egyik neuronról a másikra tevődik át, szinapszisnak nevezzük. A preszinaptikus sejtről az ingerület a posztzinaptikus sejtre rendszerint kémiai mediátor (neurotransmitter) segítségével tevődik át. A preszinaptikus rost

végbunkója képezi a szinaptikus kapcsolatot, de a végfácska körülveheti a postszinaptikus sejtet. A szinaptikus gömb belsejében számos mitokondrium és sok apró hólyagocskák található. Ezek a hólyagok tartalmazzák a kémiai mediátort. Amikor az ingerület a preszinaptikus membránhoz ér, kémiai anyagot, neurotransmittert szabadít fel az itt lévő hólyagocskákból. A felszabadult anyag átdiffundál a szinaptikus résen, kötődik a postszinaptikus membránban található kötőhelyhez és létrehozza a membrán permeabilitásának megváltozását és az elektromos változásokat. Az idegvégződéseket biológiai transducerek-nek nevezik, amelyek az elektromos energiát kémiai energiára alakítják.

Az idegrendszerben a szinaptikus résben az ingerületátvivő anyagok különbözőek:

- az érzékelő rendszerben: acetilkolin, szerotonin, hisztamin,
- a központi idegrendszerben: acetilkolin, noradrenalin, szerotonin, dioxifenilalanin, dioxifeniletíl-amin, adrenalin, glicerin, aminovajsav stb.
- a környéki idegrendszerben: acetilkolin, noradrenalin.

Az idegmérgek a kémiai ingerület átvitel folyamatát gátolják. A mérgezés szimptomái:

- könnyű mérgezés a halálos koncentráció egytizede, 10-15 perc lappangási idő után, miózis, fejfájás, mellkasi fájdalom, étvágytalanság, álmatlanság jelentkezik 1-5 napi,
- közepes mérgezés a halálos koncentráció egyötöde: 5 perc után jelentkeznek a tünetek, 1-2 óra múlva a legerősebbek és 4-6 hétig maradnak. Jelentősek a légzési problémák, erős köhögés jelentkezik.
- Súlyos mérgezés a halálos koncentráció 1/3-a vagy 1/2-e. A lappangási periódus rendkívül rövid, a halál 6-12 órán belül bekövetkezik. Nagyon erős fejfájás lép fel erős nyomásérzés a szemekben, mellkasi fájdalom, szabálytalan légzés és szívverés, majd bénulásos halál áll be.

TOXIKOLÓGIÁJA

A toxikológiájukat a szarin példáján mutatjuk be. A szarin toxicitását az acetilkolin-észteráz gátlásában fejt ki, ezáltal a kolinerg szinapszist bénítja. Az enzimgátlás foka egér agyában vizsgálva függ a felvétel módjától és a dózistól. A szarin úgy gátolja az enzimet, hogy annak aktív centrumában az észter szerin hidroxil csoportját foszforilálja. A foszforilált enzim nagyon lassan hidrolizál, reaktivációs félideje órákig, napokig eltarthat. A foszforilált enzim másodlagosan dezalkilálódik is [11]. Ez a folyamat is rendkívül lassan áll vissza eredeti állapotába. Ellenszerként adható a pralidoxim-klorid, ami hatékonyan távolítja el a szarint az enzimből. Az enzim inhibíciójával megelőzhető az acetilkolin felhalmozódása a központi és perifériás idegrendszerben, ami akut kolinerg szindrómához vezet. A legújabb kutatások során a szarint pikomol koncentrációban direkt acetilkolin reakcióban adják a szervezetbe és figyelik a hatásmechanizmust [12-15]. A vizsgálatok szerint a szarin képes a gamma-aminovajsav szintet lecsökkenteni a hipokampus neuronjaiban. A szarin hatása blokkolható atropin adagolásával, de nem blokkolható a nikotin receptor antagonistával. Feltételezték, hogy a szarin kapcsolatba lép a preszinaptikus izomreceptorokkal és a postszinaptikus receptorokon a gamma-aminovajsavval.

A kutatók megtalálták a kapcsolatot az idegrendszert érintő toxicitás mértéke és az acetilkolin-észteráz (AChE) gátlás mértéke között. Például a szarin okozta remegés és az AChE gátlás között patkányban negatív korrelációt találtak. Néhány szarinnal kezelt patkány 90%-os AChE gátlásnál sem mutatott jelentős mértékű végtagrágósos tünetet. A kutatók feltételezték, hogy a nem kolinerg mechanizmus hozzájárul a toxicitás indukálásához a szarin-nál és egyéb szerves foszfátoknál is. Nehéz megállapítani, hogy melyik hatást okozza a szarin és melyiket másodlagos acetilkolin-észteráz gátlása. Több tanulmány felveti, hogy a neurotranszmitterek mennyiségét is megváltoztathatja. A neurotranszmitterek az agy azon

részeire hatnak, ahol a kolinerg szinapszisok vannak. A katekolaminok jelentős mértékű megnövekedését mérték az agyban a szarin halálos adagjának egyharmadánál. A katekolaminszint lecsökkent az agy nucleus accumbens nevű előagyi területén. Ez utóbbit kivéve minden változás tíz napon belül visszaállt a normális szintre. Nem tisztázott az a tény, hogy ezek a változások a szarin enzimre gyakorolt közvetlen hatásának következményei, amik a non-kolinerg neurotranszmitterekkel kapcsolatosak, vagy közvetett hatásuk következményei. A stressz is aktiválhatja a katekolamin neuronokat. A szerotonin-5-hydroxy-tryptamin neurotranszmitter csökkent és a fő metabolitja pedig megnövekedett a szarin hatására patkányoknál. Ez a hatás hasonlóan megmutatkozik más idegmérgeknél is, mint a szomán és a tabun esetében is.

A szarin abszorpciója, eloszlása, metabolizmusa és eliminációja nagyon változatos. Gőz és folyadék állapotban nagyon gyorsan felszívódik és kifejti hatását. A szemben mióziót okoz, a szervezetben az acetilkolin-észterázzal kerül kapcsolatba. A központi idegrendszerre van elsősorban hatása, a bőrön át felszívódik, a légzés során, vagy táplálékkal jut be a szervezetbe. A vér útján éri el a központi idegrendszert. A vérben is kapcsolatba lép különböző észteráz enzimekkel, néhányat irreverzibilisen megköt. Tanulmányozták a radioaktívan jelölt szarint oly módon, hogy nem halálos koncentrációban intravénásan adták be és 24 órán át figyelték az útját. Megfigyelések szerint egy percen belül eloszlott az agyban, a tüdőben, a szívben, a májban, a rekeszizomban és a vesékben. 15 perc múlva a szarin koncentráció 85%-ra csökkent. A szervezetben a szarint a metabolitja az izopropil-metilfoszfonsav bontja. Egy bizonyos mennyiség minden szövetben végig megmaradt a kísérlet alatt. A szarin eltávolításában a fő szerepet a vese játssza, a vese tartalmazza a legnagyobb mennyiségben a szarin metabolitjait, a máj jóval kevesebbet tartalmaz. Embereknél mindezt a japán terrortámadást követően vizsgálták. A szarin nyomait a vizeletben még 10-18 óra után is megtalálták. A szarin támadás következtében meghalt emberek agyát megvizsgálták és a hidrolizált termékeket még 2 évvel az eset után is megtalálták.

A géntoxicitás-összehasonlító vizsgálatok kimutatták, hogy a szarin nem mutagén, kromoszóma károsodást nem okoz, nem találták testvérekromatidák cseréjét sem. Patkányoknak adott dózisok hatására sem mutattak ki géntoxicitást. Mérték nem jegyzett DNS-szintézist patkányhepatocitában. A DNS-szintézis javító mechanizmusok hatékonysága függeni látszott a szarin különböző formáitól. Patkánykísérletek bizonyították, hogy a szarin két formája hat, különböző dózisokban fejtik ki hatásukat. A szarinnak nincs reprodukív hatása patkányban, nyúlban vagy kutyában.

A szarin toxikussága dóziszfüggő. Állatkísérletek jól szimulálják az emberre gyakorolt hatását. Könnyen és gyorsan abszorbeálódik a keringésben az által, hogy hidrolizál vagy kötődik a vér észterázaihoz. A vérben nem inaktívódik rögtön, előbb eloszlik a különböző szövetekben, és gátolja az acetilkolin-észteráz enzimet. Kisebb dózis hosszabb kitettségi idő esetében erősíti a hatást. Katonákat, akiket több évtizede ért ilyen hatás, illetve olyan embereket, akik iparban dolgoztak és akut kitettséget dokumentáltak, valamint a japán terrortámadás áldozatait vizsgálták [16, 17]. A kis dózisban kapott szarin hosszútávú hatásait vizsgálva érdekes felfedezéseket tettek az idegrendszeri hatásokat tekintve. Megfigyelték, hogy a kitettség összefügg a klinikai hatással. Korábbi megfigyelések alapján a kitettségi szint összefüggött a kolinerg szindrómával, tehát mióziót, erős orrfolyást és végső soron halált okoz. Kevés tanulmány született eddig hosszútávú hatásait illetően.

1995 március 20-án reggel Tokióban szarint engedtek ki a metróban. Több mint 5000 ember szorult orvosi segítségre, 12 meghalt. 83%-nál mióziót tapasztaltak, látomásaik voltak és fejfájásra panaszkodtak. 17% nagy dózist kapott, ők különböző idegkárosult tüneteket mutattak. A legtöbb áldozat azonnal ellenszert kapott (atropin, pralidoxim-klorid és diazepam). Öt áldozat kritikus állapotba került, ketten azonnal meghaltak. Mind az 5 áldozat később a kórházban meghalt. 1, 3, illetve 6 hónappal az eset után megvizsgálták a túlélőket,

sokuknál találtak visszamaradó tüneteket és rendellenességet, mint alvászavar és poszttraumatikus stressz betegség. Hat-nyolc hónap múlva a vizsgált egyének vérében a kolin-észteráz visszaemelkedett a normál szintre. A túlélőkön észlelési-, érzékelési-, motoros-, és memória tesztek végeztek, kontrollként egészséges személyekkel összehasonlítva. A szarin csoport esetében az eredmények elmaradtak az egészséges kontrollszemélyek csoportjához képest.

GENETIKAI HÁTTÉR

A szarin inaktiválódásának egyik lehetséges mechanizmusa, hogy egy PON1 nevű enzim hidrolizálja a májban. Ennek a PON1 enzimnek a génje polimorfizmust mutat az emberben. Tehát kétféle allél háromféle genotípust adhat. A kétféle allél az R-típus és a Q-típus. Ezek eltérő hatásfokkal hidrolizálják a szervezet foszfátokat. Az R típusú enzim kis hatékonysággal hidrolizál, vagyis a mérgező szarin jobban ki tudja fejteni a hatását. A Q allozim viszont nagy hatékonysággal bont. A homozigóta RR allélokkal rendelkezők tehát jóval érzékenyebbek a szarin toxicitására, nagyobb százalékban halnak meg. A kaukázusi emberek között a homozigóta RR genotípus ritkább, viszont japánban gyakori. Ezért a japán populáció jóval érzékenyebb a szarin támadásra.

Összehasonlító tanulmányt végeztek veterán katonáknál. 6 hónapon át vizsgálták őket, és kontrollal vetették össze. Két fő kategóriát különítettek el, a depressziót, koncentrációképeséget, illetve a mozgási problémákat. A vegyi fegyverek krónikus káros hatásaira következtettek vér- és vizelet vizsgálat során talált abnormális értékekből.

KÖVETKEZTETÉSEK

Az idegmérgek esetén nincs még egyértelmű bizonyíték arra nézve, hogy ezek az anyagok mutagén illetve terratogén hatásúak lennének. Különböző, késő idegrendszeri elváltozásokat regisztráltak, ezeket állatkísérletekkel próbálták bizonyítani. A tokiói terrortámadást követően 1, 3, 6 hónappal később megvizsgálva a túlélőket sokuknál találtak visszamaradó tüneteket és rendellenességet, mint alvászavar és poszttraumatikus stressz betegség. Hat-nyolc hónap múlva a vizsgált egyének vérében a kolin-észteráz visszaemelkedett a normál szintre.

Felhasznált irodalom

- [1] Delayed toxic effect of chemical warfare agents, SIPRI monograph Stockhom, (1975).
- [2] Cooper, G. H., Rickard, R. L. The delayed neuropathic effects of nerve agents and some other organophosphorus compounds. Arch. Toxicol. 52,71-82, (1983).
- [3] Husain, K., Vijayaraghavan, R., Pant, S. C., Raza, S. K., and Pandey, K. S. Delayed neurotoxic effect of sarin in mice after repeated inhalation exposure. J. Appl. Toxicol. **13**, 143-145, (1993).
- [4] Lehmann, H., and Liddell, J. Human cholinesterase genetic variants and their recognition. Br. J. Anaesth. 41, 235-244, (1969).
- [5] Willems, J. L., Narcaise, M., and DeBisschop, H. C. Delayed neuropathy by the organophosphorous nerve agents soman and tabun. Arch. Toxicol. 55, 76-77, (1984).
- [6] Halász L., Sebők E., Illés B.: A vegyi fegyverek szupertoxikus hatóanyagai az idegmérgek és V-anyagok. Haditechnikai Szemle 1978, 91 (1978).
- [7] Halász L., Illés B.: A genetikai fegyver. Haditechnikai Szemle 1978, 130 (1978).
- [8] Halász L.: Haditechnikai Ismeretek I., II., III. HTI Kiadvány, Bp.(1990).

- [9] Halász L., Nagy K. Mérgező anyagok kémiája, Egyetemi jegyzet, Zrínyi, (2000).
- [10] Hartl, D., Jonas E: Genetics: Analysis of genes and genomes, Jones and Bartlett, New York, (2005).
- [11] Griffith, W. M., Miller J., Suzuki, D. T. Quantifying heritability. An introduction to genetic analysis, Freeman, New York, (2000).
- [12] Sidell, F. R. Clinical considerations in nerve agent intoxication. In Chemical Warfare Agents (S. M. Somani, Ed.), pp. 155-194. Academic Press, New York, (1992).
- [13] Rocha, E. S., Chebabo, S. R., Santos, M. D., Aracava, Y, and Albuquerque, E. X. An analysis of low level doses of cholinesterase inhibitors in cultured neurons and hippocampal slices of rats. Drug Chem. Toxicol. 21(Suppl. 1), 191-200, (1998).
- [14] Rocha, E. S., Santos, M. D., Chebabo, S. R., Aracava, Y, and Albuquerque, E. X. Low concentrations of the organophosphate VX affect spontaneous and evoked transmitter release from hippocampal neurons: Toxicological relevance of cholinesterase-dependent actions. Toxicol. Appl. Pharmacol. 159,31-40, (1999).
- [15] Chebabo, S. R., Santos, M. D., and Albuquerque, E. X. The organophosphate sarin, at low concentrations, inhibits the evoked release of GABA in rat hippocampal slices. Neurotoxicology 20, 871-882, (1999).
- [16] Morita, H., Yanagisawa, N., Nakajima, X, Shimizu, M., Hirabayashi, H., Okudera, H., Nohara, M., Midorikawa, Y, and Mimura, S. Sarin poisoning in Matsumoto, Japan. Lancet 346, 290-293, (1995).
- [17] Okumura, X, Takasu, N., Ishimatu, S., Miyanoki, S., Miisubishi, A., Kumada, K., Tanaka, K., and Hinohara, S. Report on 640 victims of the Tokyo subway sarin attack. Ann. Emerg. Med. 28, 129-135, (1996).