

Paracelsus

De wetten van Paracelsus

De wetten van Paracelsus zijn de basis van de moderne toxicologie. Hij heeft vastgesteld dat de dosis het verschil maakt tussen een geneesmiddel en een vergift. Zijn beroemde uitspraak is: "Alles is giftig, maar de dosis maakt het verschil".

Pharmacologie gifstoffen

De farmacologie van gifstoffen is een belangrijk onderdeel van de toxicologie. Het gaat om het bestuderen van de werking van gifstoffen op het lichaam en de manier waarop deze kunnen worden gebruikt in de geneeskunde.

toxicologische gifstoffen

Toxicologische gifstoffen zijn stoffen die schade aan het lichaam kunnen veroorzaken. Het is belangrijk om te weten welke stoffen giftig zijn en hoe deze kunnen worden afgevoerd uit het lichaam.

toxicologische gifstoffen

De toxicologie van gifstoffen is een belangrijk onderdeel van de farmacologie. Het gaat om het bestuderen van de werking van gifstoffen op het lichaam en de manier waarop deze kunnen worden gebruikt in de geneeskunde.

De wettelijke basis

De wettelijke basis van de toxicologie is gebaseerd op de wetten van Paracelsus. Dit betekent dat de dosis van een stof een belangrijke rol speelt in de toxiciteit ervan.

De wettelijke basis

De wettelijke basis van de toxicologie is gebaseerd op de wetten van Paracelsus. Dit betekent dat de dosis van een stof een belangrijke rol speelt in de toxiciteit ervan.

De wettelijke basis

De wettelijke basis van de toxicologie is gebaseerd op de wetten van Paracelsus. Dit betekent dat de dosis van een stof een belangrijke rol speelt in de toxiciteit ervan.

De wettelijke basis

De wettelijke basis van de toxicologie is gebaseerd op de wetten van Paracelsus. Dit betekent dat de dosis van een stof een belangrijke rol speelt in de toxiciteit ervan.

1994 • Leven met gif

toxicologische gifstoffen

De farmacologie van gifstoffen is een belangrijk onderdeel van de toxicologie. Het gaat om het bestuderen van de werking van gifstoffen op het lichaam en de manier waarop deze kunnen worden gebruikt in de geneeskunde.

toxicologische gifstoffen

Toxicologische gifstoffen zijn stoffen die schade aan het lichaam kunnen veroorzaken. Het is belangrijk om te weten welke stoffen giftig zijn en hoe deze kunnen worden afgevoerd uit het lichaam.

toxicologische gifstoffen

De farmacologie van gifstoffen is een belangrijk onderdeel van de toxicologie. Het gaat om het bestuderen van de werking van gifstoffen op het lichaam en de manier waarop deze kunnen worden gebruikt in de geneeskunde.

toxicologische gifstoffen

Toxicologische gifstoffen zijn stoffen die schade aan het lichaam kunnen veroorzaken. Het is belangrijk om te weten welke stoffen giftig zijn en hoe deze kunnen worden afgevoerd uit het lichaam.

toxicologische gifstoffen

De farmacologie van gifstoffen is een belangrijk onderdeel van de toxicologie. Het gaat om het bestuderen van de werking van gifstoffen op het lichaam en de manier waarop deze kunnen worden gebruikt in de geneeskunde.

toxicologische gifstoffen

Toxicologische gifstoffen zijn stoffen die schade aan het lichaam kunnen veroorzaken. Het is belangrijk om te weten welke stoffen giftig zijn en hoe deze kunnen worden afgevoerd uit het lichaam.

toxicologische gifstoffen

De farmacologie van gifstoffen is een belangrijk onderdeel van de toxicologie. Het gaat om het bestuderen van de werking van gifstoffen op het lichaam en de manier waarop deze kunnen worden gebruikt in de geneeskunde.

toxicologische gifstoffen

Toxicologische gifstoffen zijn stoffen die schade aan het lichaam kunnen veroorzaken. Het is belangrijk om te weten welke stoffen giftig zijn en hoe deze kunnen worden afgevoerd uit het lichaam.

Gifstoffen hebben mensen nooit onverschillig gelaten; angst voor gifslangen en fascinatie voor de invloed van planten- en kruidenextracten behoorden bij het leven. Omdat ziekteverwekkers als bacteriën en virussen nog niet zo lang bekend zijn, dachten de meeste mensen bij ziekte direct aan het eten of drinken van giftige stoffen. Epidemieën en andere besmettelijke ziekten konden alleen maar veroorzaakt worden door een 'giftige atmosfeer'.

Al heel oud is een indeling van giftige stoffen in drie groepen. Als eerste de dierlijke gifstoffen (zoals slangengif), dan de plantaardige gifstoffen (zoals vingerhoedskruid, paddestoelen e.d.) en als derde minerale gifstoffen (arseen- en kwikverbindingen). Vaak wordt deze indeling nog steeds aangehouden, maar tegenwoordig hoort daar zeker een vierde groep bij: de synthetische gifstoffen (zoals dioxine, benzeen en PCB's).

Gif door de eeuwen heen

Tegenwoordig komen voedselvergiftigingen niet vaak meer voor, en ook opzettelijke vergiftigingen (gifmoorden) zijn zeldzaam geworden. In de Romeinse tijd lag dat anders: toen was gif het aangewezen middel om iemand die je ambities in de weg stond op te ruimen. Voor een bliksemcarrière moest je een gifmenger in dienst nemen, en wie wat langer van een goede functie wilde genieten, kon niet buiten een voorproever. In de Middeleeuwen ging veel wetenschappelijke kennis van de oudheid verloren, maar de kunst van het gifmengen bloeide als nooit tevoren. Families als de Medici's en de Borgia's waren berucht als gifmengers. Vrouwen, die vaak toch al een voorgrond hadden in keukenchemie, heersten in veel gezinnen over leven en dood. Scheiden van een lastige echtgenoot was overbodig met zulke gemakkelijke oplossingen voor het probleem.

Het is nu moeilijk voor te stellen hoe geheimzinnig en raadselachtig de werking van gifstoffen vroeger moet zijn geweest. Wij herkennen direct één of meer giftige stoffen in een oud recept voor een gifmengsel, maar voor de middeleeuwer waren bezweringsformules, volle maan en paddenbloed net zo essentieel voor de samenstelling van een gifmengsel als een beetje arseenverbinding. De Renaissance was ook wat dit betreft het einde van de Middeleeuwen: Paracelsus formuleerde rond 1520 revolutionaire ideeën over giftige stoffen. Hij durfde te beweren dat bezweringsformules, uitwasemingen,

vuur, licht, levenskrachten, geesten en kosmische invloeden allemaal niet van belang zijn. Belangrijk is alleen welke stoffen in een gifmengsel voorkomen, en in welke hoeveelheid. Dat was een zeer ongewone gedachte, die dan ook op veel weerstand stuitte, en door de hele toenmalige wetenschappelijke wereld als belachelijk werd afgewezen. Maar zijn gelijk is in de loop der jaren ondubbelzinnig gebleken. Door zijn vernieuwende en juiste ideeën wordt Paracelsus wel de vader van de toxicologie (de leer van de vergiften) genoemd.

Een geneesheer met giftige tong

'Aarde, water, lucht en vuur'. Alles bestaat uit deze elementen en kan daarbij 'vast, vloeibaar, koud of warm' zijn. In het kort was dit de scheikunde van de Middeleeuwen. Doktoren trachtten hun patiënten te genezen met de geneeskundige variant hierop, de theorie van de 'vier sappen'. Bij een gezond mens zijn volgens deze theorie de vier sappen (bloed, slijm, gele gal en zwarte gal) in evenwicht, maar bij ziekte is dat evenwicht verstoord, en moet dus hersteld worden. Zo werd een teveel aan bloed verholpen door een aderlating met bloedzuigers; zwartgalligheid was wat lastiger te genezen. Dat veel verzwakte patiënten overleden voordat de behandeling voltooid was, zette de medische wereld niet aan het denken. Een zo'n fraaie en logische theorie kòn immers niet fout zijn. Twijfel daaraan stond gelijk aan heiligschennis.

Maar Theophrastus Bombastus von Hohenheim, die in 1493 in het Zwitserse Einsiedeln was geboren, twijfelde toch.

Zijn moeder was een lijfeigene die in het plaatselijke klooster werkte, en zijn vader een plattelandsarts. Hij groeide op met de ervaring van zijn vaders' praktijk, en vond de officiële theorie erg onbevredigend. Na zijn medicijnenstudie trok hij langs kruidenvrouwtjes, natuurgenezers, barbiers en andere praktijkgerichte ziektebestrijders om hun ervaringskennis te leren. Dit ergerde zijn universitair geschoolde collega's, want praktijkgerichte geneesmethoden grensden in hun ogen aan hekserij. Theophrastus nam een baantje als veldarts (elke veldslag leverde weer volop oefenmateriaal op) en zette zich steeds meer af tegen de traditionele geneeskunde en haar beoefenaars. Hij ontdekte dat niet alleen ingewikkelde brouwsels maar ook eenvoudige stoffen het functioneren van



Para- celsus



een lichaam kunnen beïnvloeden. Als eerste begon hij dergelijke stoffen te onderzoeken. Veel daarvan bleken zowel heilzaam als giftig te kunnen werken, afhankelijk van de gebruikte dosis.

In die tijd werd Europa overspoeld door de geslachtsziekte syfilis. Deze ziekte was door de eerste Spanjaarden in het pas ontdekte Amerika opgelopen, en overspoelde nu heel Europa. De middeleeuwse behandeling met stoombaden bleek niet te helpen. Dokter Von Hohenheim ontwikkelde een op arseen gebaseerd geneesmiddel dat wél hielp. Het was een sprekend voorbeeld van een giftige stof die in de juiste dosis geneeskrachtig kan zijn. Zijn verdienste als chemicus en medicus blijkt o.a. uit het feit dat Salvarsan, een arseenverbinding, nog steeds een belangrijk geneesmiddel tegen syfilis is. In 1527 werd hij tot stadsarts van Basel benoemd, met het recht om colleges te geven. Zoals Luther tien jaar eerder bij de kerk had gedaan, spijkerde Von Hohenheim aan de deur van de universiteit een aankondiging met geneeskundige hervormingen: een oorlogsverklaring aan de medische stand. Hij besprak ervaringskennis in plaats van officiële theorie, gebruikte de volkstaal, beledigde iedereen en verbrandde het boek van Avicenna: de 'bijbel' van de geneeskunde van zijn tijd. Na een jaar wisten zijn getergde collega's hem uit Basel te verjagen. Tijdens deze vlucht ontstond vermoedelijk zijn beroepsnaam. Als voorstander van de volkstaal had hij tot dan toe zijn eigen naam gebruikt. Nu noemde hij zich Paracelsus, 'de nieuwe Celsus', een verwijzing naar Celsus, de Romeinse hervormer van de geneeskunde, maar ook een steek naar zijn universitaire collega's. Onder deze naam bleef hij zwerfen en schrijven, vereerd door zijn patiënten maar verguisd door zijn collega's, tot hij op 24 september 1541 in het armenhuis van Salzburg overleed.

Is ons eten giftig?

Goed beschouwd leven we in een gevaarlijke omgeving. We zijn omgeven door ontelbaar veel (chemische) stoffen. Veel van deze stoffen eten we op, we drinken ze of we ademen ze in. Bij het bereiden van een warme maaltijd ontstaan tijdens bakken, braden en koken duizenden nieuwe stoffen, die vrijwel nooit onderzocht zijn op giftigheid. Men schat dat 20 tot 60% van alle ziekten waaraan mensen op den duur overlijden,

wordt veroorzaakt door het voedsel dat we eten. De onzekerheid in deze cijfers is veelzeggend: we weten nauwelijks iets van al de stoffen die we eten. Van zuurstof weten we meer: het werkt mee aan verouderingsprocessen die ervoor zorgen dat na 80 tot 100 jaar het lichaam 'opgebrand' is.

Ophouden met eten en met ademen is geen oplossing voor dit probleem. Paracelsus gaf bijna vijf-honderd jaar geleden al aan dat we bij het eten niet kunnen kiezen tussen 'giftige' en 'niet-giftige' stoffen. Slechts de dosis, de hoeveelheid, bepaalt of een stof schadelijk is. Voor de stoffen die het meest in ons eten voorkomen ligt de schadelijke dosis gelukkig vrij hoog. Maar voor andere stoffen is die schadelijke dosis opvallend laag. Hoewel het scheikundig dus ten onrechte is, zullen we die stoffen voor het gemak gif noemen.

De giftigste stof op aarde.

Botulisme, vergiftiging door een toxine (gifstof) van de bacterie *Clostridium botulinum*, was vroeger wijdverbreid. Deze bacterie, die alleen in zuurstofloze omgeving groeit, kwam vroeger veel voor in worst en ingemaakte producten. De latijnse naam (botulus = worst) herinnert hier nog aan. Gebruik van conserveermiddelen, zoals nitriet, heeft de bacteriegroei in voedsel tegenwoordig sterk teruggedrongen. Hierdoor komen botulisme-toxinen nu veel minder vaak voor in onze levensmiddelen. De verschillende botulisme-toxinen zijn allemaal eiwitten; één hiervan is de meest giftige stof die bekend is. Tijdens de Tweede Wereldoorlog is in enkele landen botulisme-toxine geproduceerd. Gelukkig is het niet gebruikt: volgens een berekening zou 2 gram gif (een half suikerklontje) voldoende zijn om ruim 15 miljoen mensen (de bevolking van Nederland) te doden. Andere soorten gifproducerende bacteriën zijn *Stafylokokken* en *Salmonella*, maar ook de veroorzakers van cholera en difterie. In alle gevallen zijn de gifstoffen eiwitten, die door verhitten te vernietigen zijn. Net als bij het koken van eiwit van een ei, verandert de structuur van de eiwitketens en hierbij gaat de werking verloren. Dit proces wordt denatureren genoemd: de natuurlijke eigenschappen verdwijnen.

Dierlijke stoffen

Dieren als slangen, spinnen, schorpioenen, bijen en wespen, gebruiken gif om zich te verdedigen of een prooi te vangen. Andere dieren, zoals bepaalde vissen, zijn alleen



giftig voor hun consumenten. Actief gebruikte dierlijke gifstoffen zijn meestal eiwitten met enzym-werking. Ook bij onze enige vaderlandse gifslang, de adder, is dat het geval. Het enzym in addergif breekt de celwand van rode bloedlichaampjes af; een proces dat dodelijk kan zijn. Egels kunnen dit enzym onwerkzaam maken en zijn daarom ongevoelig voor addergif: ze hebben zelfs adders op het menu staan. Andere dierlijke gifstoffen werken weer anders. De paling heeft bijvoorbeeld een eiwit in zijn bloed, dat (dodelijke) verlammingen kan veroorzaken. Het vlees is gifvrij, maar er zijn talrijke vergiftigingen bekend door niet uitgebloede aal. Als alle eiwitten wordt ook dit gif door verhitten onwerkzaam. Gerookte of gebakken paling is dus prima te consumeren.

De fugu-vis, een Japanse delicatessen, bevat het zeer sterke gif tetrodotoxine. Dit is géén eiwit, en het blijft ook na verhitting schadelijk. Vlees en bloed van de vis bevatten nauwelijks gif, maar lever, eierstokken, kuit en ingewanden bevatten grote hoeveelheden tetrodotoxine. Deze delen moeten bij de bereiding dan ook voorzichtig worden uitgesneden. Ongeveer 1 mg tetrodotoxine is dodelijk voor de mens. Om ongelukken te voorkomen mogen fugu-vissen in Japan alleen verkocht en bereid worden door mensen die daar een vergunning voor hebben. Officiële fugu-koks moeten op een speciale fugu-school hun proeve van bekwaamheid hebben afgelegd. Daarbij moeten ze in aanwezigheid van getuigen hun eigenhandig toe bereide fugu-visgerechten zelf opeten. Pas als ze dit zonder schadelijke gevolgen doorstaan hebben, krijgen ze hun diploma. Door deze maatregelen is het aantal vergiftigingen in officiële restaurants verwaarloosbaar, maar buiten deze restaurants sterven er elk jaar nog vele tientallen mensen aan dit gif.

Het tetrodotoxine-molecuul heeft een zeldzame kooi-structuur en de werking als zenuwgif is heel bijzonder. Dit maakt de stof ook voor scheikundigen interessant. In tegenstelling tot de meeste zenuwgifstoffen, die de overdracht van zenuwsignalen van de ene naar de volgende zenuwcel ontregelen, voorkomt tetrodotoxine de voortgang van een signaal binnen de zenuwcel zelf. Zo'n zenuwcel is van binnen een beetje negatief geladen door een overmaat aan negatieve ionen. Bij prikkeling stromen er positieve natriumionen door de wand

naar binnen, zodat de lading binnen in de cel tijdelijk positief wordt. Die doorlaatbaarheid voor natriumionen wordt zeer snel doorgegeven; dit is het eigenlijke zenuwsignaal. Tetrodotoxine blokkeert het transport van de natriumionen door de wand, en maakt zo de zenuwcel onwerkzaam.

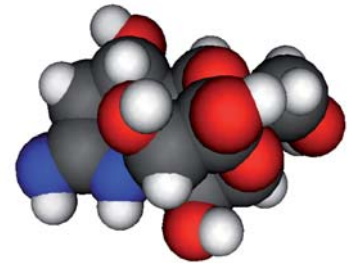
Plantaardige gifstoffen

Onder de plantaardige gifstoffen nemen de alkaloiden een belangrijke plaats in. Het woord alkaloid betekent alkali-achtig. Deze stoffen reageren in zuivere toestand basisch (alkalisch). De moleculen bezitten vaak een ringstructuur met een stikstofatoom, dat voor het basische karakter zorgt. Bekende alkaloiden zijn cafeïne, heroïne, cocaïne en nicotine. Ook in sommige gewone tuinplanten komen sterk giftige alkaloiden voor, bijvoorbeeld in de taxus, de lupine en de gouden regen. Zelfs ons volksoedSEL, de aardappel, bevat een giftig alkaloid.

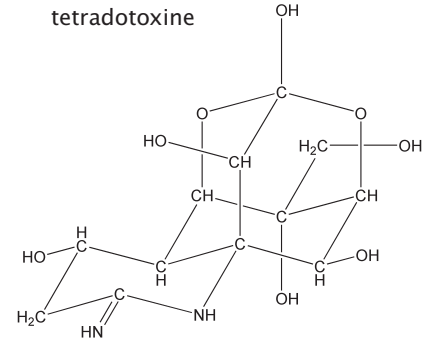
De aardappelplant (*Solanum tuberosum*) werd in 1621 van Chili naar Europa gebracht. Omdat bloemen, bladeren, en vooral de bessen erg giftig waren, geloofden maar weinig mensen dat de knol eetbaar was. Pas na tweehonderd jaar was de knol hier algemeen als voedsel geaccepteerd. Achteraf beschouwd was die aarzeling nog terecht ook, want de aardappelknol bevat precies hetzelfde gif als de bessen, alleen veel minder. De gifstof heet solanine. Voor een gemiddelde volwassene is 200 mg van deze stof schadelijk; de dubbele hoeveelheid kan dodelijk zijn. Aardappels bevatten gemiddeld 40 mg solanine per kg. Na het eten van meer dan 5 kilo aardappels in één keer kun je dus ziekteverschijnselen verwachten. Ook zonder solanine heb je dan al wel buikpijn. Groene delen van de aardappel en aangetaste aardappels bevatten soms veel méér solanine. Die delen moeten dus goed weggesneden worden, want solanine wordt niet door koken onschadelijk gemaakt. Bij het eten van groene en beschimmelde aardappels krijg je al snel te veel solanine binnen. Je wordt gelukkig gewaarschuwd: aardappels met veel solanine smaken uitgesproken bitter.

Een ADI voor aardappels.

Niemand maakt zich druk over stoffen die van nature in het voedsel zitten, maar voor voedingstoelvoegingen gelden andere normen. Een stof als solanine zou bijvoorbeeld geen E-nummer krijgen en verboden worden. Dit merkwaardige verschil is wel te verklaren. Immers, van natuurlijke



tetrodotoxine





stoffen ligt de dosis meestal vast. Solanine in aardappels kan geen kwaad omdat het eten van 10 kilo aardappels in de praktijk niet haalbaar is. Maar de dosis van toegevoegde stoffen wordt bepaald door de fabrikant, en die kan (per vergissing of uit onwetendheid) een schadelijke dosis toevoegen.

Wellicht speelt deze gedachte mee in het wijdverbreide misverstand dat natuurlijke stoffen 'gezond' zouden zijn en synthetische stoffen giftig. Voor aan voeding toegevoegde stoffen wordt in het algemeen een ADI-bepaald, een Acceptable Daily Intake. Daarvoor wordt bij allerlei diersoorten onderzocht bij welke dosering geen invloed op het dier meer merkbaar is. Bij het vertalen van deze gegevens naar de mens wordt deze dosering voor de veiligheid vaak met een factor 100 verlaagd en dan ADI genoemd. Als deze redenering op solanine zou worden toegepast, zou je al bij het eten van één kleine aardappel de ADI-grens bereiken. Van aardappels overschakelen op andere, 'gezondere' voedingsmiddelen helpt niet, want in elk voedingsmiddel zitten wel stoffen die bij hoge dosis schadelijk zijn. Het beste voedingsadvies is dan ook: eet matig en vooral gevarieerd, zodat je niet door een te eenzijdig dieet dicht bij de schadelijke dosis van een of andere stof komt.

Minerale gifstoffen

Een bekend voorbeeld van een minerale gifstof is rattekruid (diarseentrioxide), maar ook blauwzuur en kolendamp zou je hierbij kunnen indelen. Vergiftiging met kolendamp (koolstofmono-oxide, CO) was vroeger een van de meest voorkomende vergiftigingen.

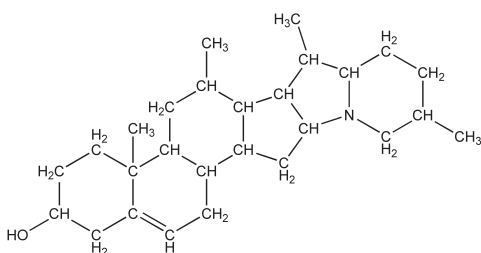
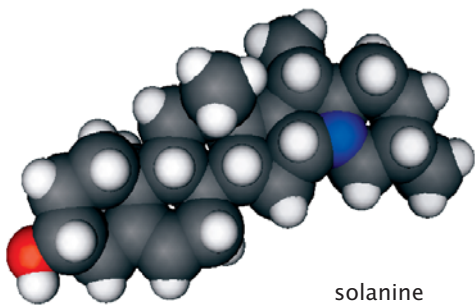
Een koolstofmono-oxide-molecuul lijkt erg veel op een zuurstofmolecuul. In de rode bloedkleurstof hemoglobine, die de zuurstof door het lichaam vervoert kan CO daardoor gemakkelijk de plaats van zuurstof innemen. Koolstofmono-oxide bindt veel beter dan zuurstof: bij 0,1 procent CO in de lucht wordt al meer dan de helft van de aan hemoglobine gebonden zuurstof verdrongen door CO. Dit veroorzaakt bewusteloosheid, en als niemand ingrijpt, volgt de dood. Gelukkig is de opname van CO een evenwichtsreactie: in een CO-vrije ruimte wordt de CO weer vervangen door zuurstof. Dit gaat erg traag: pas na 4 uur is de helft van de CO weer verdwenen. Bij toedienen van zuivere zuurstof gaat het sneller. Bij rokers is vaak 5 à 10 % van de hemoglobine blijvend onwerkzaam

door inhalatie van CO, zodat de zuurstofvoorziening van het lichaam duidelijk gehinderd wordt. Maar ook bij niet rokers komt ongeveer 1% hemoglobine met CO voor. Sinds kort wordt vermoed dat het lichaam zelf CO aanmaakt als signaalstof, en kennelijk wordt een teveel aan CO door hemoglobine weggevangen.

Het transport van zuurstof door hemoglobine zit scheikundig prachtig in elkaar, tenminste, voorzover we het nu begrijpen. Want sommige details snappen we nog niet helemaal. Zo wordt de zuurstof aan het hemoglobine vastgehouden door een ijzer(II)ion, terwijl volgens het boekje ijzer(II) direct met zuurstof hoort te reageren tot ijzer(III). In het lichaam gebeurt dat gelukkig niet want ijzer(III)hemoglobine is onwerkzaam. Die reactie treedt wel op met andere, dus giftige stoffen. De bekendste daarvan is nitriet. Op het eerste gezicht ook weer een chemisch raadsel, want nitriet hoort eigenlijk precies andersom (als reductor) te reageren. De laatste jaren is nitriet in babyvoeding een punt van discussie geweest, want er zou zoveel in kunnen zitten dat bij baby's een te groot gedeelte van het bloed in onwerkzaam (en heel donkerrood) ijzer(III)hemoglobine wordt omgezet. Ditzelfde schadelijke nitriet wordt andere gevallen soms juist als geneesmiddel toegepast, namelijk bij een blauwzuur (HCN) of cyanide (CN)vergiftiging. Blauwzuur kan een erg acuut gif zijn: in niet al te kleine hoeveelheden, is het binnen enkele seconden dodelijk. Het blokkeert een enzym dat de zuurstof van het hemoglobine afhaalt en naar de cel transporteert. Cyaankali (KCN) werkt iets langzamer, want dat moet eerst in de maag in blauwzuur omgezet worden. Soms heeft een arts dan net genoeg tijd om natriumnitriet in te spuiten. Hierdoor wordt een gedeelte van het hemoglobine omgezet in ijzer(III)hemoglobine, dat geen zuurstof kan transporteren, maar toevallig wél blauwzuur kan binden en van het geblokkeerde enzym verwijderen. De juiste hoeveelheid natriumnitriet is heel belangrijk: 600 mg is levensreddend, veel meer is dodelijk omdat dan alle hemoglobine in onwerkzaam ijzer(III)hemoglobine wordt omgezet. Zoals Paracelsus al zei: het hangt van de dosis af of een stof een geneesmiddel is of een gif.

Synthetische gifstoffen

Sinds de mens aan de van nature voorkomende stoffen een groot aantal zelfgemaakte (synthetische)



stoffen heeft toegevoegd, zijn er ook veel gevaarlijke stoffen bijgekomen. Al een eeuw geleden merkte een Duitse arts dat werkers in de kleurstoffenindustrie opvallend vaak last kregen van blaaskanker. Toen veertig jaar later duidelijk werd welke stof daarvoor verantwoordelijk was, begon een grootschalig onderzoek naar de schadelijke effecten van synthetische stoffen. Omdat deze stoffen in het algemeen niet in voedsel aanwezig mogen zijn, is er geen ADI bepaald. Om te voorkomen dat iemand ze op een andere manier toch door de mond binnenkrijgt, mag in fabrieken, laboratoria en scheikundelokalen niet gegeten, gedronken en gerookt worden. Maar opname via de neus met de ingeademde lucht is vaak onvermijdelijk. Daarom is voor veel stoffen een MAC vastgesteld, de Maximaal Aanvaardbare Concentratie in de lucht.

Een uiterst giftige synthetische stof is TCDD, ook wel bekend als dioxine. Het zat als verontreiniging in ontbladeringsmiddelen in Vietnam, er is een paar kilo bij een explosie in het Italiaanse Seveso vrijgekomen en de oude huisvuilverbrandingsinstallaties van Alkmaar en Leiden zijn gesloten omdat er teveel dioxine in de rookgassen zat.

Als maat voor de giftigheid van een stof zoals dioxine nam men vroeger de kleinste dosis waarbij een proefdier dood ging. Maar als dat dier al een ziekte onder de leden had, kreeg je heel rare uitkomsten. Daarom wordt tegenwoordig een LD50 bepaald, de dosis waarbij de helft van de proefdieren overlijdt. Dat kost meer proefdieren, maar is veel nauwkeuriger. Wel is de keus van het proefdier van belang, want elke diersoort heeft zijn eigen gevoeligheid. Voor dioxine bleek de LD50 bij ratten 1 microgram per kilo lichaamsgewicht te zijn. Voor een synthetische stof is dat extreem laag (maar sommige natuurlijke stoffen zoals het botulisme-toxine, zijn nog giftiger). Omdat je op mensen geen proeven kunt doen met schadelijke stoffen, werd tot nu toe aangenomen dat dioxine voor mensen even schadelijk zou zijn als voor ratten. Dat is waarschijnlijk niet waar, de mens lijkt veel minder gevoelig. Bij alle ongelukken met dioxine is gelukkig nog geen enkel dodelijk slachtoffer gevallen. Wel kregen mensen die met dioxine in aanraking zijn geweest, uitslag en last van puistjes.

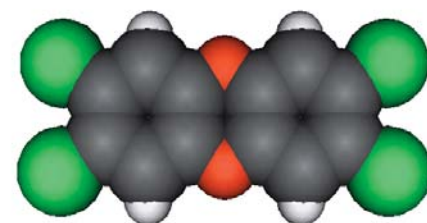
De Softenon-ramp

Helaas zijn mensen voor andere stoffen soms veel gevoeliger dan proefdieren. Het medicijn Softenon (een pijnstiller) bijvoorbeeld, dat na uitgebreide tests op ratten in de handel kwam, bleek sterke afwijkingen te veroorzaken bij nog ongebornen kinderen. De ratten waren voor dit effect ongevoelig. Een stof als Softenon wordt teratogeen genoemd. Een teratogene stof veroorzaakt afwijkingen bij de ongeboren vrucht. Sinds de Softenonramp, waarbij duizenden sterk misvormde kinderen werden geboren, wordt van bijna elk geneesmiddel voor alle zekerheid afgeraden om het tijdens de zwangerschap te gebruiken. Teratogene eigenschappen worden waarschijnlijk veroorzaakt door schade aan DNA-moleculen. De erfelijke informatie wordt daarbij beschadigd of onjuist afgelezen.

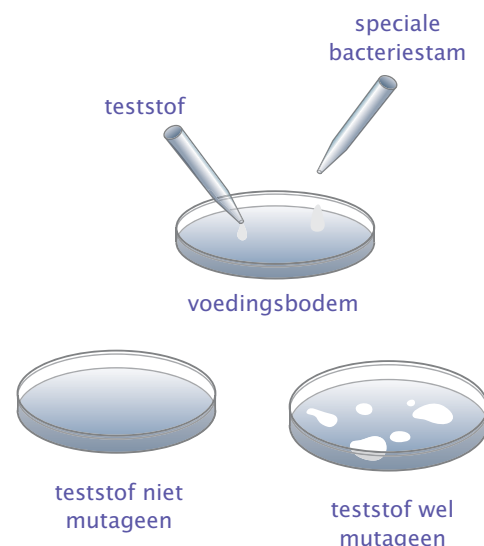
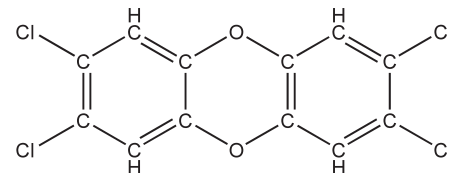
De algemene term voor het veroorzaken van DNA-beschadigingen is mutageniteit. Medicijnen of andere stoffen, radioactieve straling en U.V. licht kunnen mutageen werken. Spontane mutaties komen echter ook voor. Mutaties kunnen tot erfelijke afwijkingen leiden, maar ook tot kanker. Veel stoffen die mutageen werken in bacteriën blijken in hogere organismen carcinogeen (kankerverwekkend) of teratogeen te zijn. Op dit verschijnsel heeft de Amerikaanse onderzoeker Ames een test gebaseerd om mogelijk kankerverwekkende stoffen op te sporen. Omdat het ontstaan en aantonen van kanker vaak een (veel te) langdurig proces is, stelde Ames voor om naar de mutageniteit in bacteriën te kijken. Om dat te testen probeerde hij bacteriën die normaal niet op een bepaalde voedingsbodem kunnen groeien toch op die voedingsbodem te kweken, maar nu in aanwezigheid van de te onderzoeken stof. Gaan enkele bacteriën nu ineens wel groeien, dan is er erfelijk materiaal veranderd en is de onderzochte stof mutageen. Als een stof volgens de Ames-test mutageen is, hoeft hij niet kankerverwekkend zijn, maar blijft de stof verdacht als 'mogelijk carcinogeen' tot het tegendeel bewezen is.

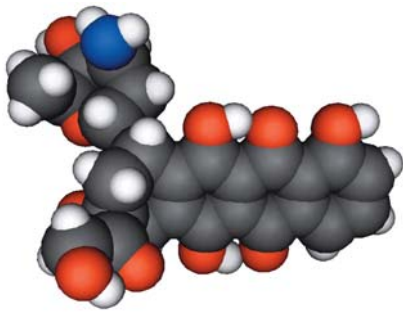
Genezing door gif een middel erger dan de kwaal?

Het is een hele omschakeling van de MAC-waarde, de maximaal aanvaardbare dosis van een stof, naar de maximaal verdraagbare dosis. Niet de ondergrens bepalen van de schadelijkheid van een stof, maar de bovengrens. Hoeveel gif kan een mens

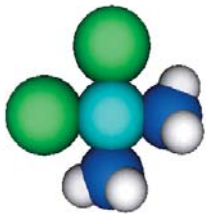
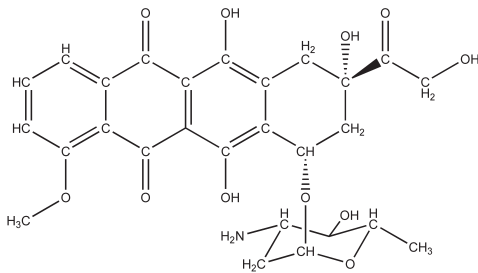


dioxine

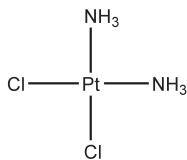




anthracycline



Cis-platina



nog net verdragen?

Dit is precies de vraag waar het in onderzoek naar cytostatica, geneesmiddelen tegen kanker, om gaat. Goede geneesmiddelen hebben weinig bijwerkingen. In de juiste dosis horen ze niet schadelijk, niet giftig te zijn. Voor geneesmiddelen tegen kanker gaat dat niet op: die zijn haast per definitie schadelijk. Omdat kankercellen lichaamseigen cellen zijn, zal elk geneesmiddel tegen kankercellen ook andere, gezonde cellen aantasten. Onderzoek naar deze cytostatica verloopt dan ook heel anders dan gewoon geneesmiddelenonderzoek. Omdat niet te zien is wanneer alle kankercellen vernietigd zijn, zit er niets anders op dan voor alle zekerheid de dosis van deze cytostatica zo groot mogelijk te maken, dus de maximaal verdraagbare dosis toe te dienen. Dan is de kans het grootst dat alle kankercellen opgeruimd zijn.

Belangrijke bijwerkingen van alle cytostatica zijn giftigheid voor beenmerg en darmen, waardoor de patiënt bijzonder moe en misselijk wordt. Omdat elk cytostaticum daarnaast nog eigen neveneffecten kan veroorzaken, wordt bij chemotherapie meestal een combinatie van stoffen gebruikt. De giftigheid voor kankercellen wordt dan zo groot mogelijk, terwijl de neveneffecten gespreid worden.

Een giftige cocktail

Belangrijke bestanddelen in deze cocktail van cytostatica zijn haast altijd platina verbindingen zoals cisplatina, en anthracyclines. Het eerste anthracycline werd 30 jaar geleden ontdekt bij een bacterie die het gebruikte als antibioticum (een werking vergelijkbaar met die van penicilline). Het wordt nog steeds veel gebruikt bij leukemie (bloedkanker). Verwante verbindingen worden inmiddels bij andere soorten kanker toegepast. De anthracyclines binden in de celkern stevig aan het DNA en verhinderen dat beide strengen van elkaar loslaten. Daardoor kan het DNA zich niet vermenigvuldigen en de cel kan zich niet delen. De meest karakteristieke eigenschap van een kankercel: het zich ongeremd delen, wordt zo in de kern aangepakt.

Anthracyclines worden op de afdeling Farmacochemie van de VU uitgebreid onderzocht. Ze blijken naast de onvermijdelijke moeheid,

misselijkheid en haaruitval een ernstig neveneffect vertonen, namelijk beschadigingen aan de hartspier. De pompwerking van het hart van sommige patiënten bleek na enkele kuren met anthracyclines zo te zijn aangetast, dat ze een tijd na hun genezing van kanker alsnog overleden aan hartklachten.

De onderzoekers aan de VU proberen er achter te komen hoe en waarom deze hartklachten ontstaan. Als deze neveneffecten opgeheven zouden kunnen worden, kan misschien de maximaal aanvaardbare dosis anthracyclines weer iets verder omhoog. Het onderzoek wordt dan ook verricht in samenwerking met de vakgroep Oncologie (kankerbestrijding) in het VU-ziekenhuis.

Voor prof. Aalt Bast van de afdeling Farmacochemie is dit een vanzelfsprekende en noodzakelijke samenwerking. Onderzoekers op zijn afdeling hebben inmiddels vastgesteld dat niet alleen de anthracyclines zelf, maar ook de afbraakproducten die het lichaam (en vooral de lever) daarvan maakt, verantwoordelijk zijn voor de hartschade. Het is een scheikundig hoogstandje geweest om uit het bloed van patiënten deze afbraakproducten af te zonderen, en daarna van al die stoffen de juiste structuurformule en hoeveelheid te bepalen.

Scheiden onder hoge druk

Een van die onderzoekers is dr. Jan de Jong. Hij is gepromoveerd op een onderzoek naar anthracyclines en hun metabolieten (afbraakproducten) in plasma en hartweefsel met behulp van HPLC.

HPLC (High Performance Liquid Chromatography = Hoge Prestatie Vloeistof Chromatografie) is een krachtige scheidingsmethode, ontwikkeld uit de bekende vloeistof-chromatografie; op school is de scheiding van viltstiftkleurstoffen door middel van vloeistofchromatografie een bekende proef. Daarvoor zijn een stukje filtreerpapier en een bekerglaasje met loopvloeistof al voldoende. Het principe is bij de HPLC gelijk, maar het filtreerpapier is vervangen door een stevig, roestvrijstalen buisje gevuld met heel fijn poeder. De loopvloeistof wordt niet vanzelf naar boven gezogen zoals bij papierchromatografie, maar wordt er met hoge druk (van een paar honderd atmosfeer) doorheen geperst. Bij een



bepaling van anthracycline worden de stof en het mengsel van allerlei afbraakproducten daarvan met een injectiepomp naar binnen geperst. Na enkele minuten komen de verschillende stoffen er aan de andere kant één voor één weer uit. Er komt een kleurloze vloeistof uit de HPLC-buis, maar de antracyclines verraden zich doordat ze sterk oplichten bij bestraling met ultraviolet licht. Dat is hetzelfde effect als van witte kleding in 'black-light' in een disco, ledere keer als de vloeistof even oplicht, zit er een interessante stof in, en wordt dat gedeelte van de vloeistof opgevangen en de stof daarin bepaald. Met HPLC bleken onvoorstelbaar kleine anthracycline-concentraties (0,2 nano-molair in plasma en 10 picomol/g hartweefsel) aantoonbaar.

Minder proefdierexperimenten

Om het biologisch effect van antracyclines op het hart te bestuderen zijn proefdierexperimenten noodzakelijk. Dr. Jan de Jong gebruikte bij zijn promotieonderzoek geïsoleerde hartspiertjes van muizen. De muis werd als proefdier gekozen, omdat antracyclines bij dit dier evenals bij de mens hartschade veroorzaken. Het isoleren van hartspiertjes heeft als voordeel dat er minder proefdieren nodig zijn en dat ze niet hoeven te lijden onder een hoge dosis antracycline. Bovendien zijn de effecten van de concentraties op het hart direct als samentrekkingen van het spiertje meetbaar. De cytostatische (kankerbestrijdende) werking van de stoffen werd gemeten in een weefselkweek van geïsoleerde menselijke tumorcellen.

Een van de resultaten van het onderzoek is, dat het metabolisme (de pogingen van het lichaam om antracycline af te breken) inderdaad een rol blijkt te spelen bij het optreden van hartschade: bepaalde afbraakproducten zijn giftiger voor het hart dan het oorspronkelijk toegediende antracycline. Het antitumoreffect blijkt door het metabolisme juist af te nemen: de metaboliëten bezitten geen cytostatische werking meer. Mogelijk kan een zogenaamde pro-drug bij minder hartschade meer antitumoreffect leveren. Er is al een kandidaat daarvoor: een stof die zelf niet giftig is, maar die in de cel wordt omgezet in het gewenste antracycline. Bij muizen met tumoren gaf deze stof bij dezelfde antitumorwerking minder

hartbeschadiging. Of dit ook bij de mens het geval zal zijn is een vraag, die nog door verder onderzoek moet worden beantwoord.

Daarnaast wordt het probleem ook van een heel andere kant aangepakt. De hartschade kan namelijk eveneens verminderd worden als tegelijk met het antracycline een stof wordt toegediend, die de vorming van schadelijke metaboliëten tegen gaat. Uit het onderzoek is gebleken dat schadelijke stoffen ontstaan doordat de antracyclines in de cel reageren met zuurstof. Hierbij werken Fe^{2+} -ionen als katalysator. In de praktijk zijn al aardige resultaten bereikt met stoffen die vrije ijzerionen in de cel kunnen wegvangen.

Het gecombineerde onderzoek van de afdelingen Farmacochemie en Oncologie richt zich nu op flavonoiden, plantaardige ijzerbindende stoffen. Volgens professor Bast zien de eerste reageerbuisproeven er veelbelovend uit. Mogelijk kunnen flavonoiden een 'natuurlijke' bescherming geven tegen de bijwerkingen van de chemotherapie. De onderzoekers op de afdeling Farmacochemie weten dat ze niet zomaar wat leuke scheikunde-proefjes doen. Het is een wetenschappelijke uitdaging met de uiteindelijke bedoeling om met zeer giftige stoffen, zoveel mogelijk levens te redden. Leven door gif.

