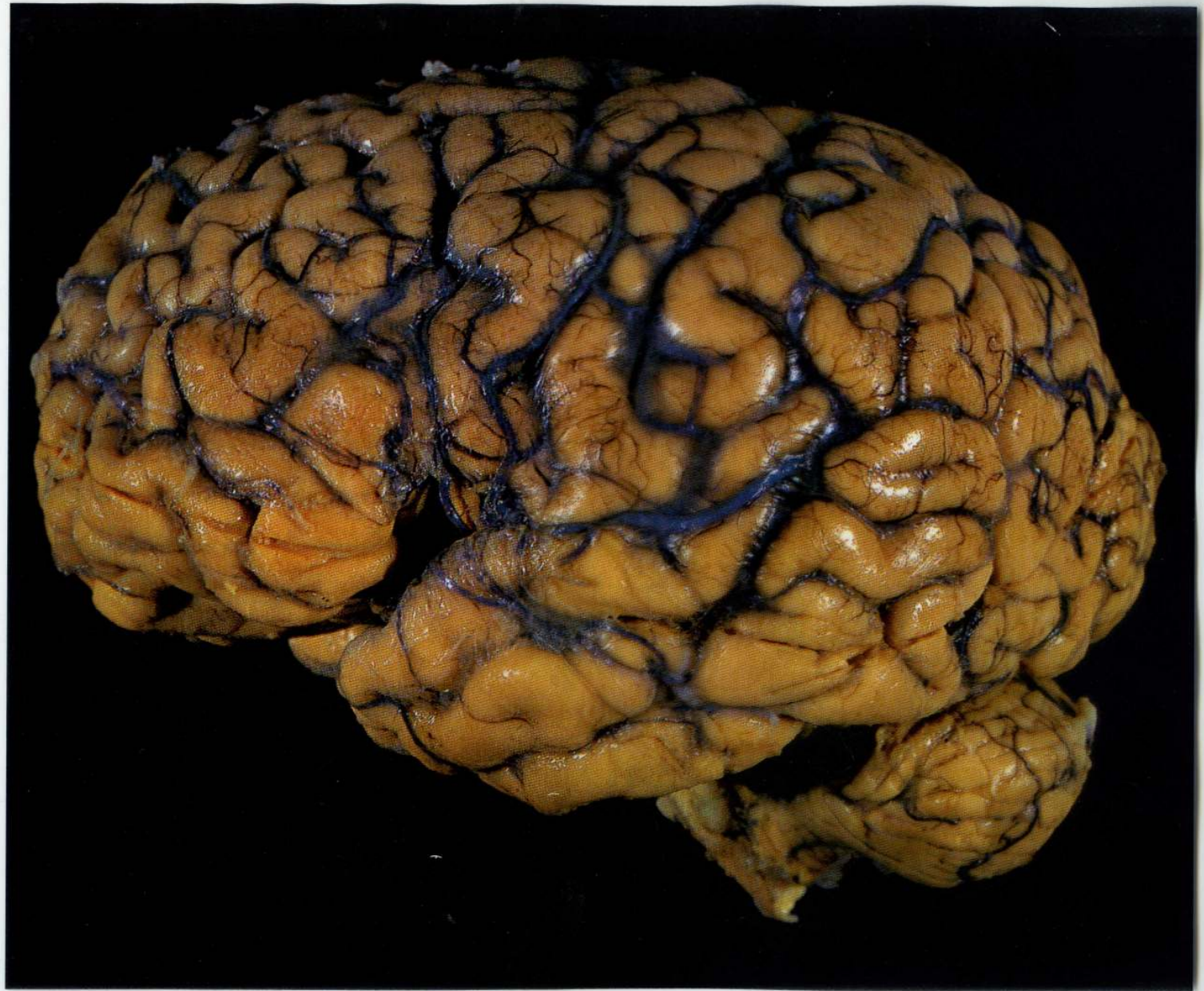


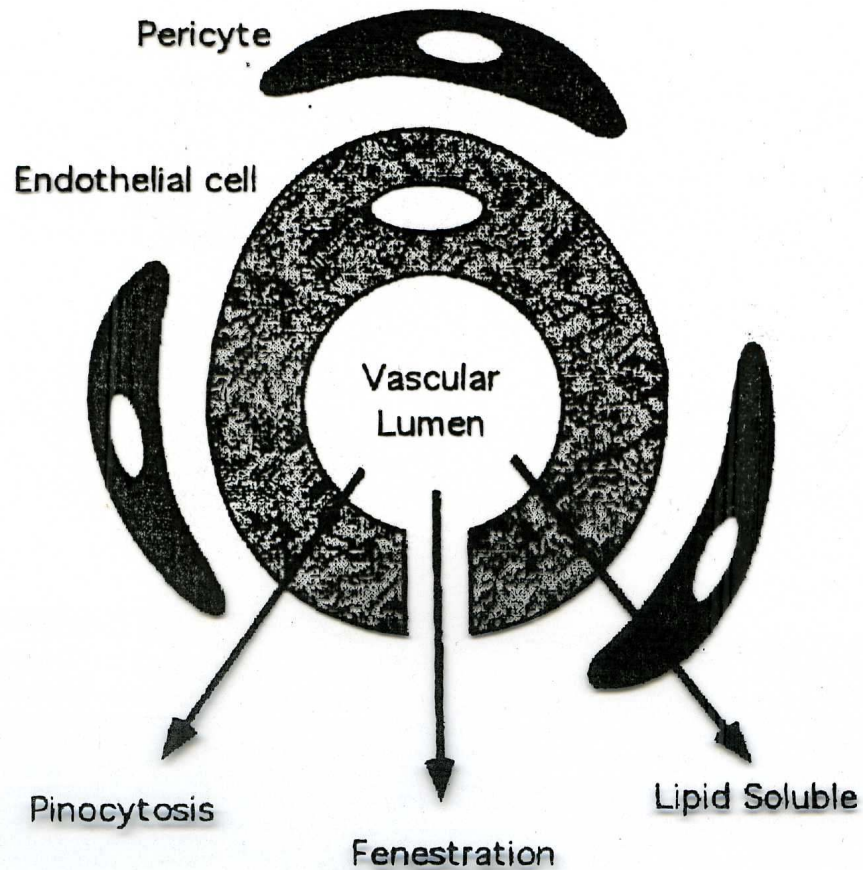
# Nervesystemets sårbarhet

Frode Fonnum  
Biokjemisk avdeling  
Institutt for medisinske basalfag  
Universitetet i Oslo

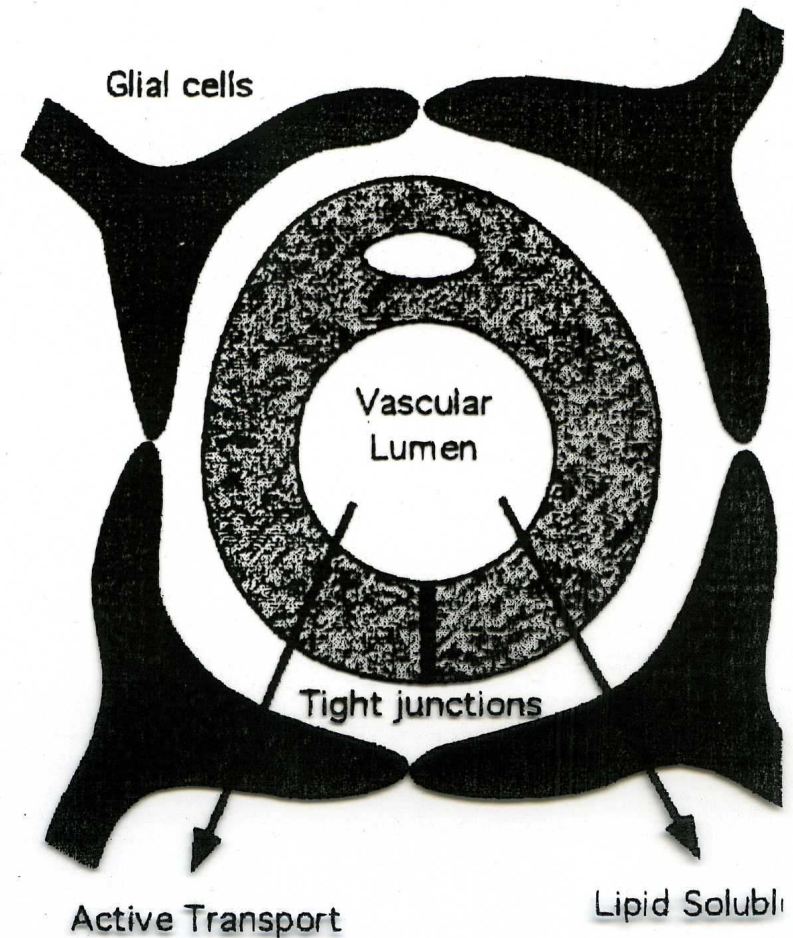




## Systemic Capillaries



## Brain Capillaries



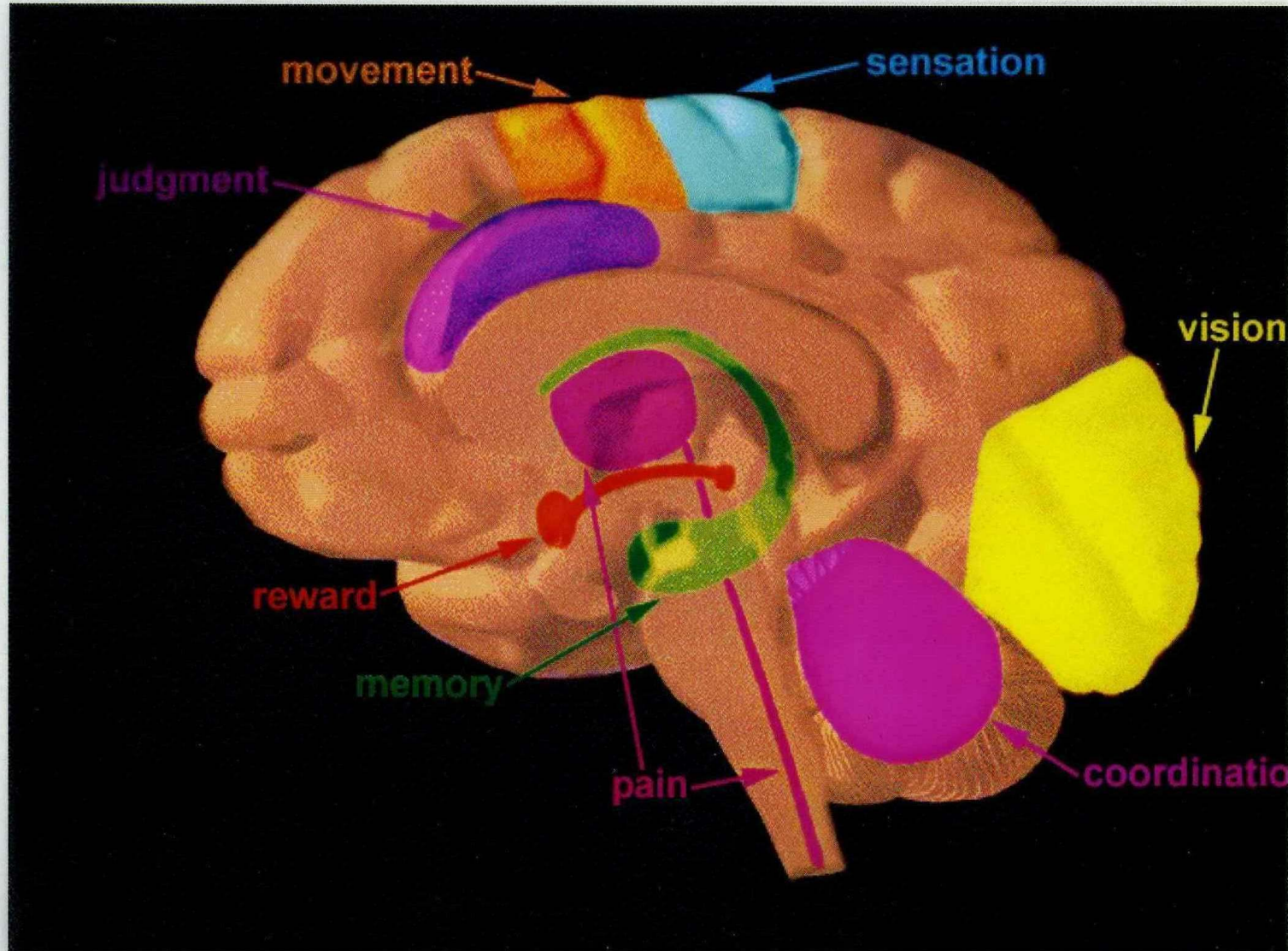
*Figure 16-1. Schematic diagram of the blood-brain barrier.*

Systemic capillaries are depicted with intercellular gaps, or fenestrations, which permit the passage of molecules incapable of crossing the endothelial cell. There is also more abundant pinocytosis in systemic capillaries, in addition to the transcellular passage of lipid soluble compounds. In brain capillaries, tight junctions

# *Hvorfor er hjernen sårbar?*

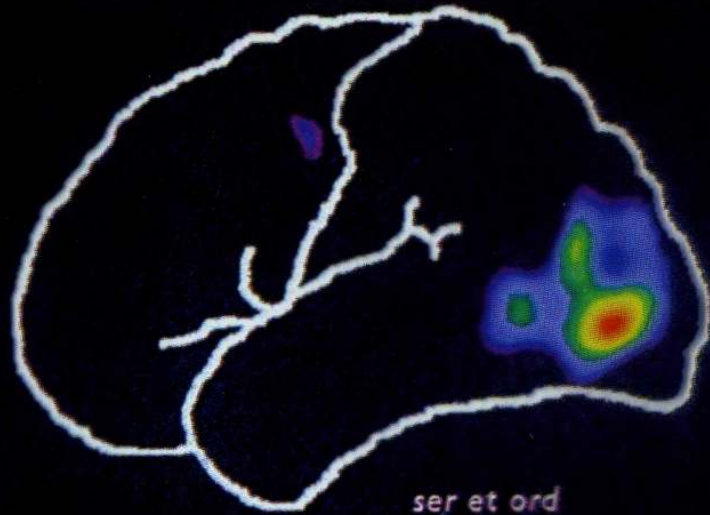
- Høyt oksygenforbruk
- Høy kalsium-trafikk
- Mye jern
- Lite enzymskyttelse
- Lavt antioksidant forsvar
- Mye umettede fettsyrer



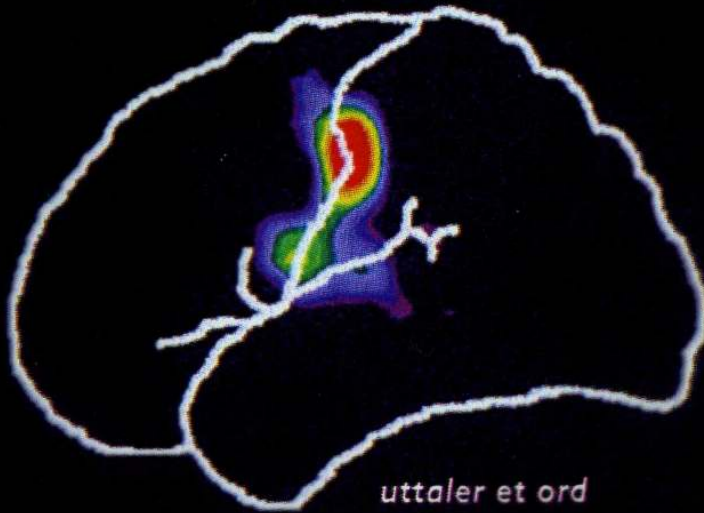




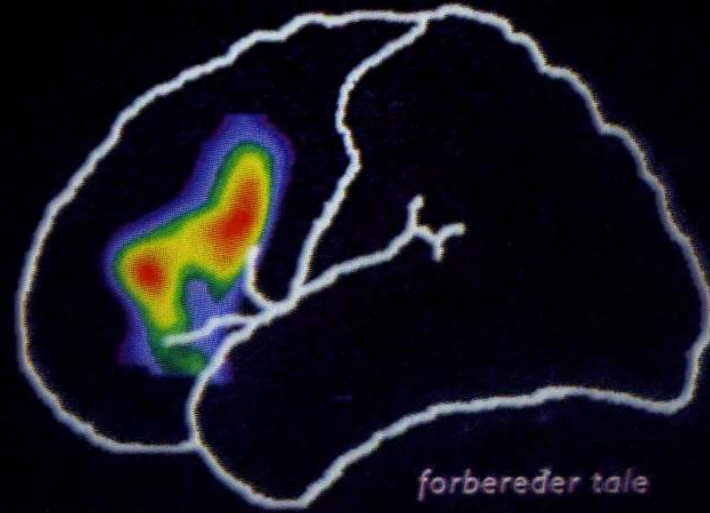
*hører et ord*



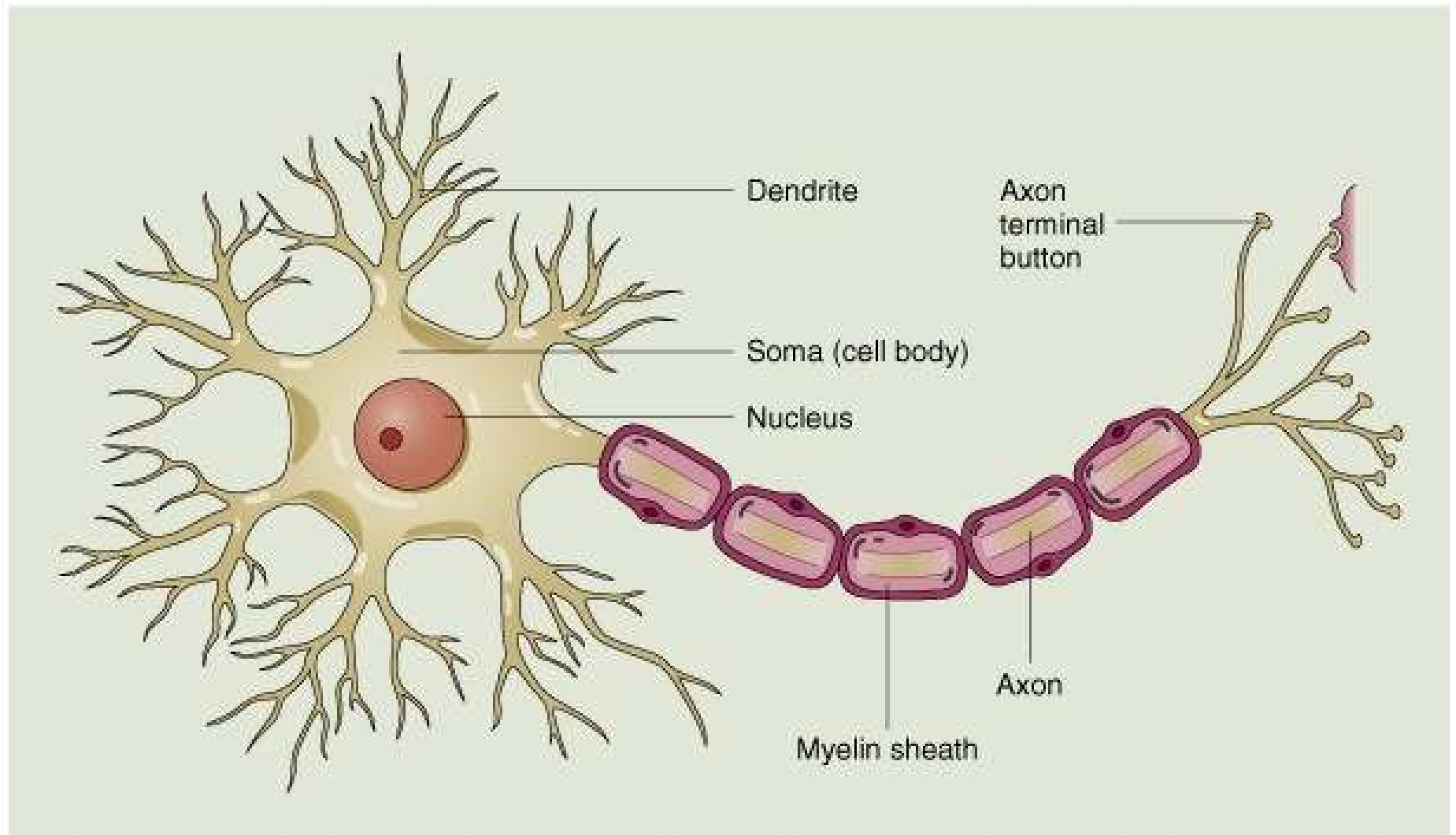
*ser et ord*



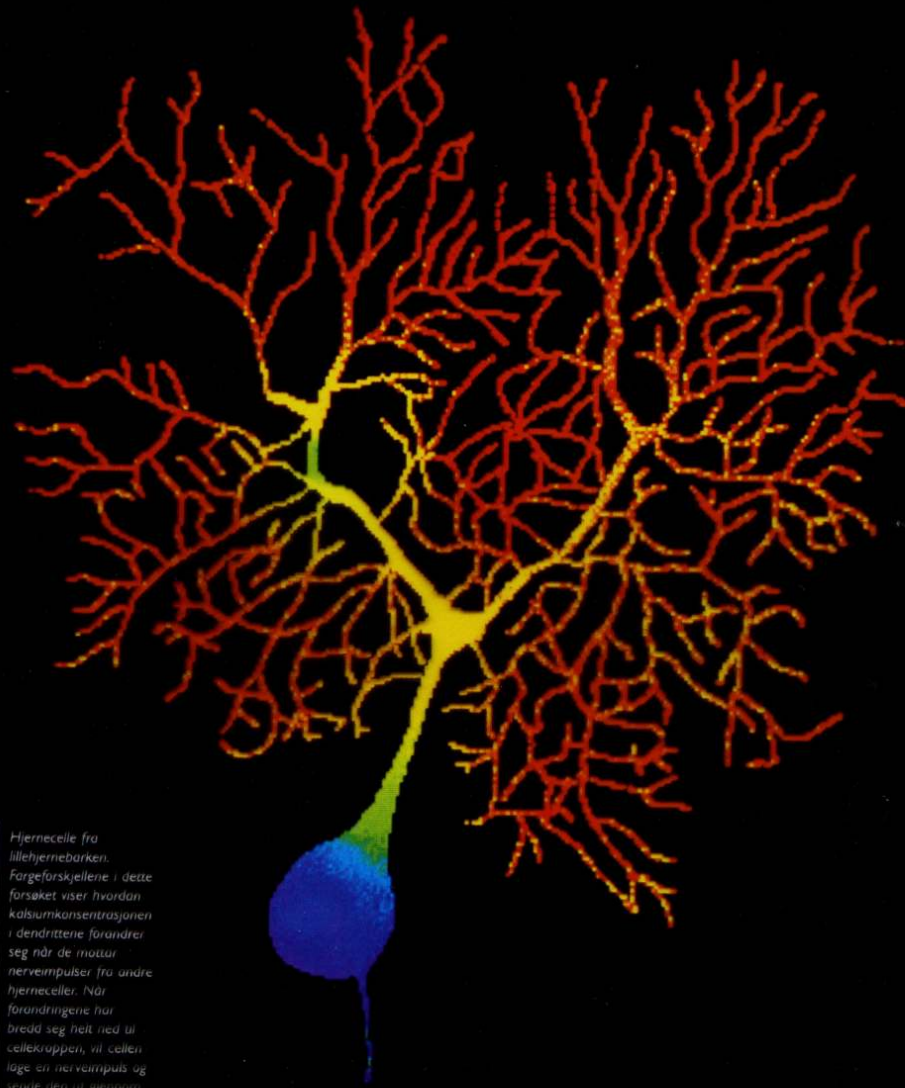
*uttaler et ord*



*forbereder tale*

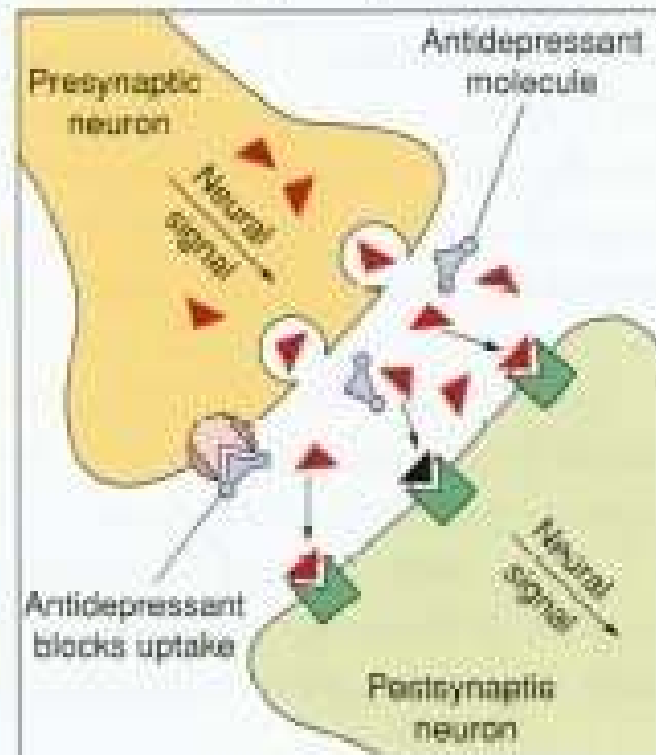
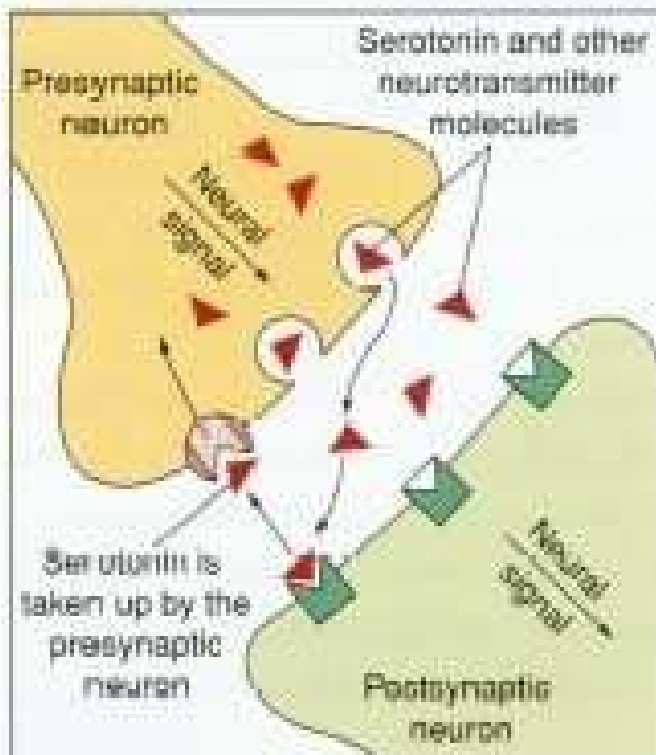
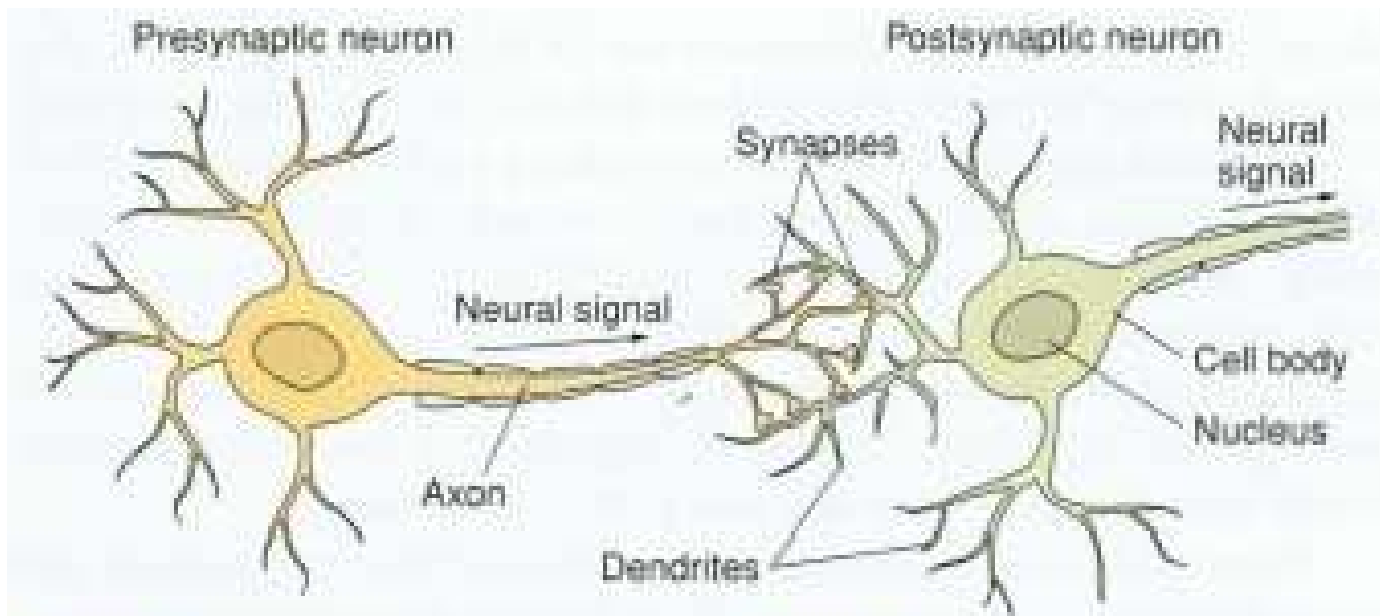




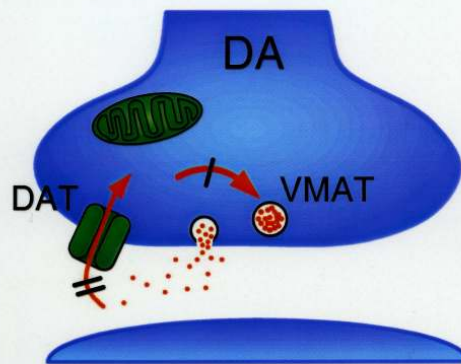


Hjernecelle fra lillehjernebarken. Fargeforskjellene i dette forsøket viser hvordan kalsiumkonsentrasjonen i dendrittene forandrer seg når de mottar nerveimpulser fra andre hjerneceller. Når forandringene har breidd seg helt ned til cellekroppen, vil cellen lage en nerveimpuls og sende den ut gjennom aksonet. (Rodolfo Llinsá)

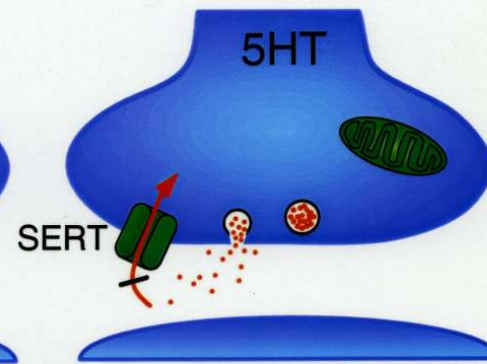




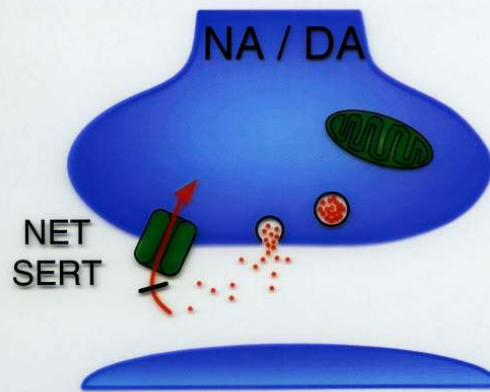
Amfetamin



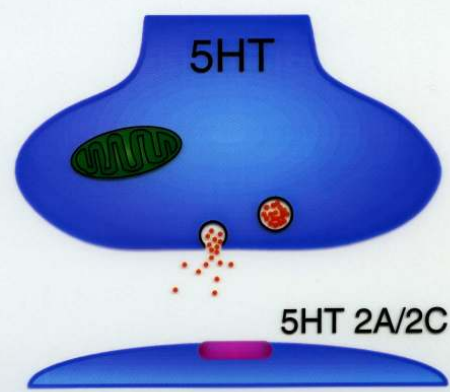
"Lykkepillen"



"Gamle"  
antidepressiva



LSD



# HASJ - CANNABIS

**AKTIVT STOFF: TETRAHYDROKANNABINOL**

**KILDE: CANNABIS PLANTE SÆRLIG KVAE  
OG BLOMSTERSKUDD**

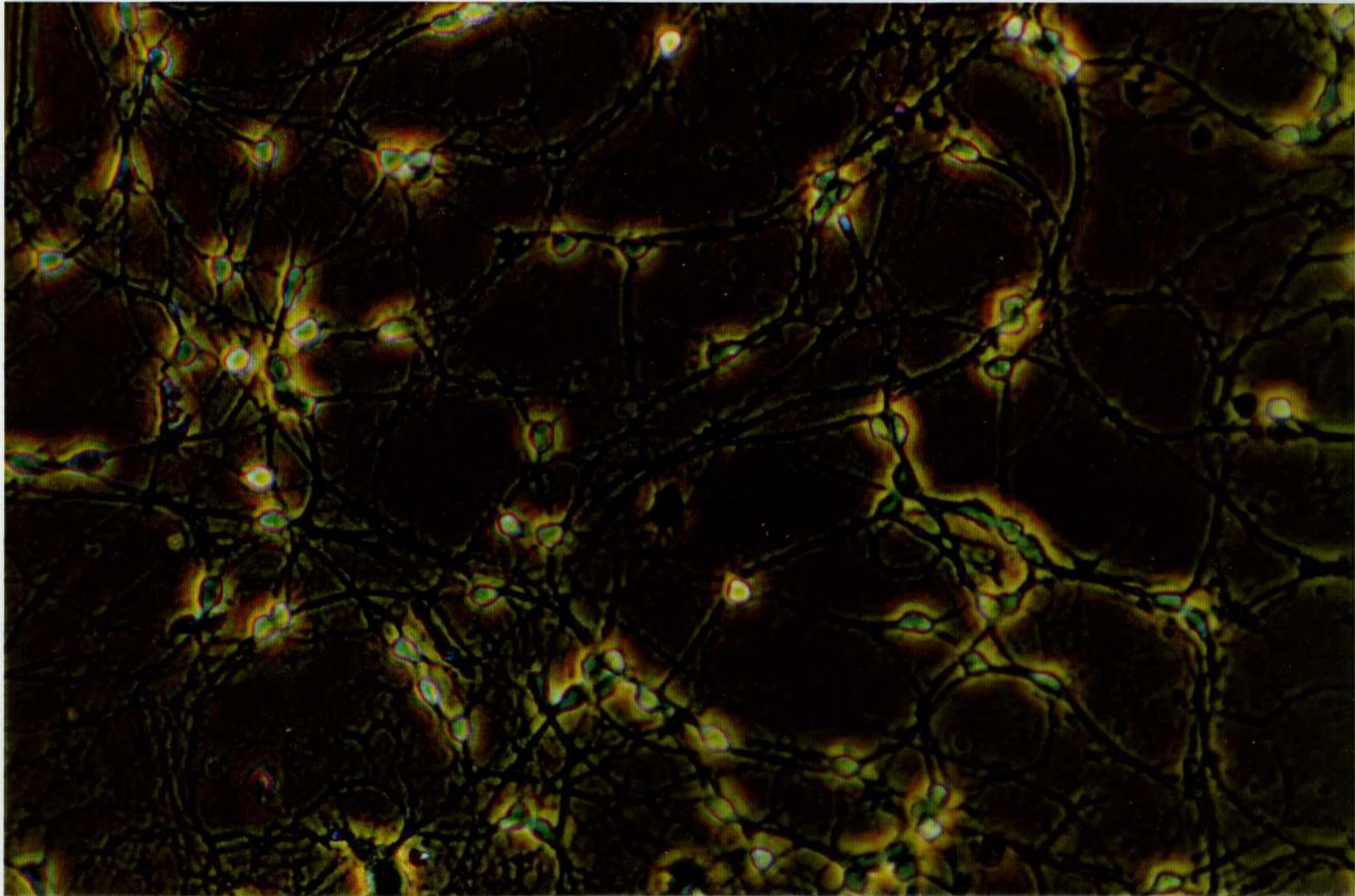
**SYMPTOMER: BLODSKUTTE ØYNE  
STORE PUPILLER  
"FRAVÆRENHET"  
EFFEKT PÅ IMMUNSYSTEMET**

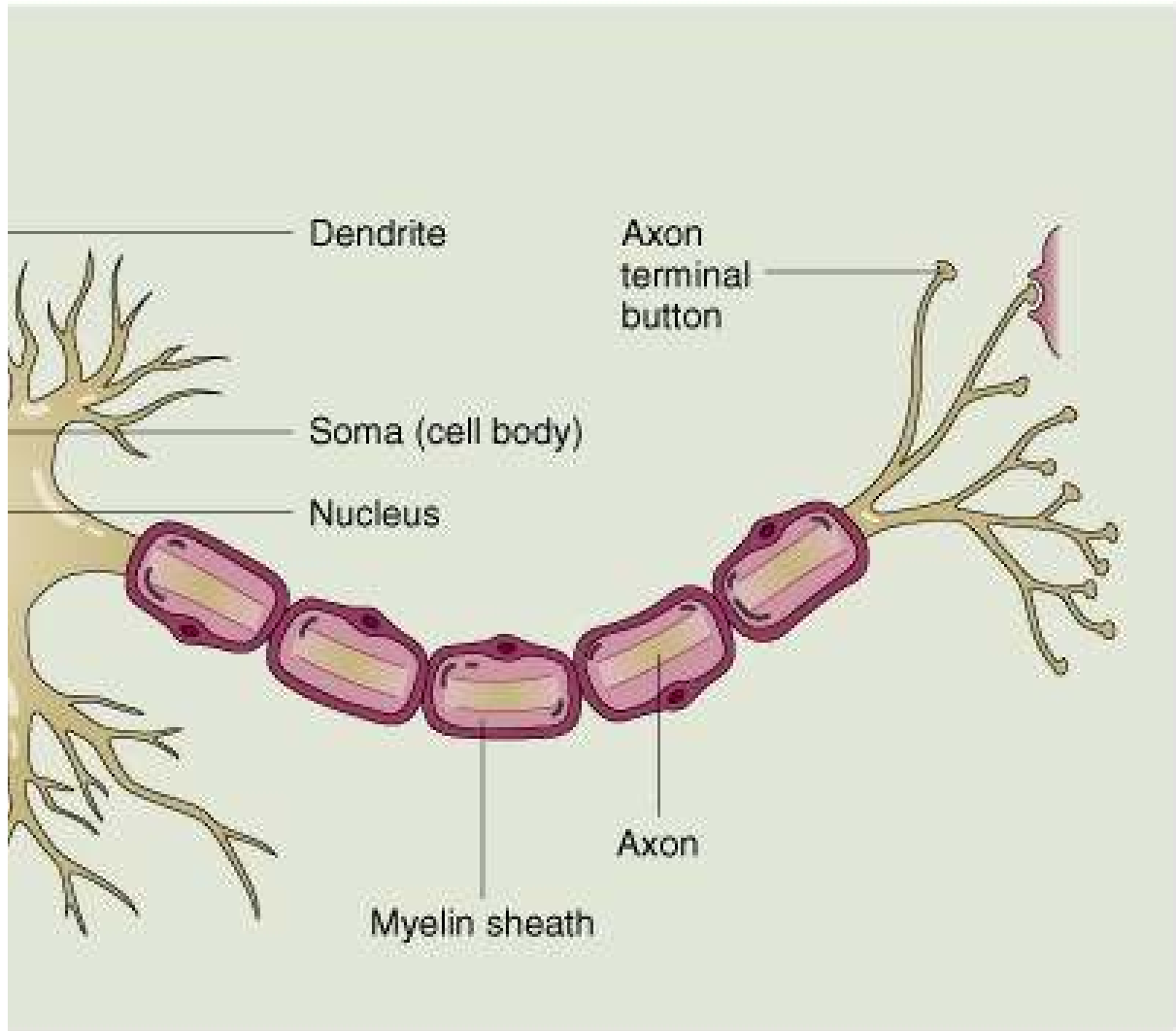
**VIRKNING: BINDES TIL CB1 OG CB2 RESEPTER  
CB1 I HJERNE  
CB2 I MILT OG TYMUS**

**NATURLIG  
LIGAND: ANANDAMIDE**









# Triarylfosfater

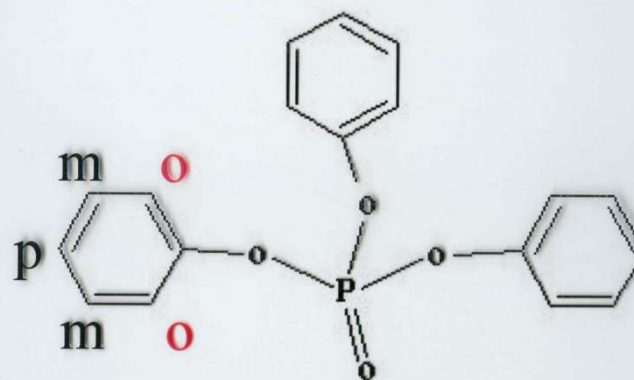
- Flammehemmere, mykgjørere, smøreoljer
- Metaboliseres *in vivo* til nevrotoksiske forbindelser
  1. hydroksylering av en substituent på en av fenylingene
  2. Tap av en fenyling og dannelse av en nevrotoksisk syklisk fosfatester



# Struktur - aktivitet

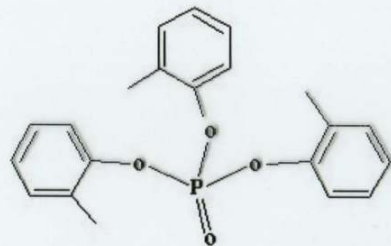
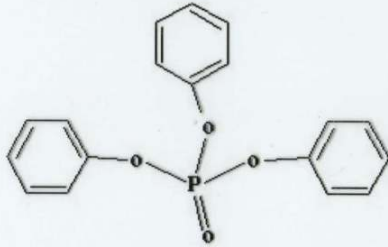
- Nevrotoksisk aktivering krever en substituent i orto-posisjon på en av fenylringene med et fritt hydrogen på alfa-karbonet
- Substituering i meta-posisjon hindrer dannelsen av en syklisk ester, så tri-m-cresylfosfat er ikke nevrotoksisk.
- Store substituenten gjør metabolsk aktivering vanskeligere og arylfosfatene mindre toksiske

**o** = orto  
**m** = meta  
**p** = para



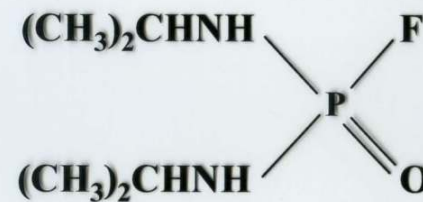
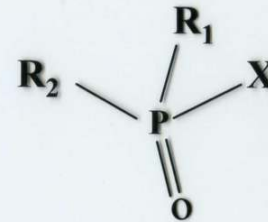
# Stoffer som gir OPIDN

- **Triarylfosfater**  
(ikke akutt giftige)



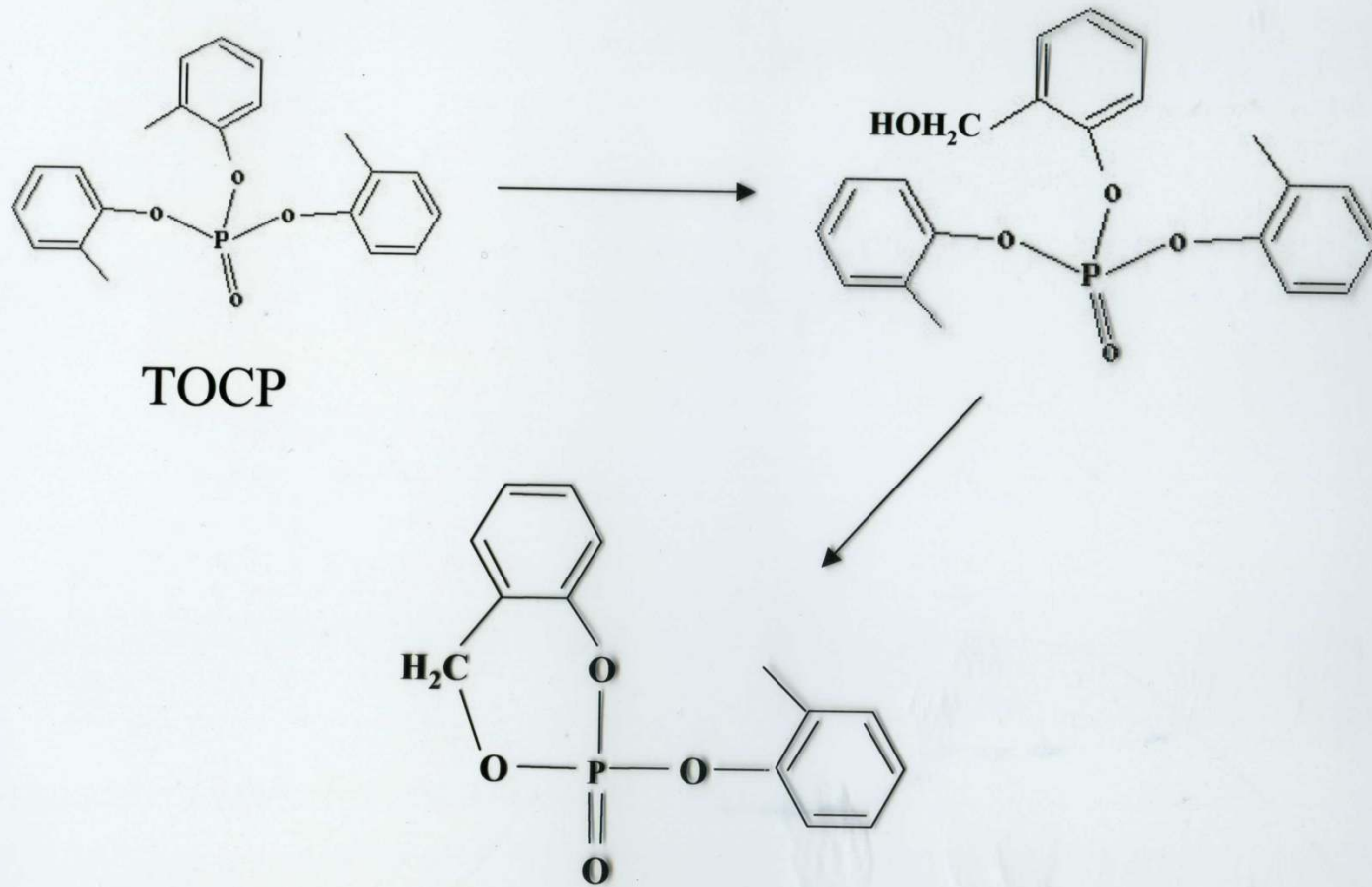
**Tri-ortho-cresylfosfat  
(TOCP)**

- **Alkylorganofosfater**  
(høy akutt toksisitet)



**Mipafos**

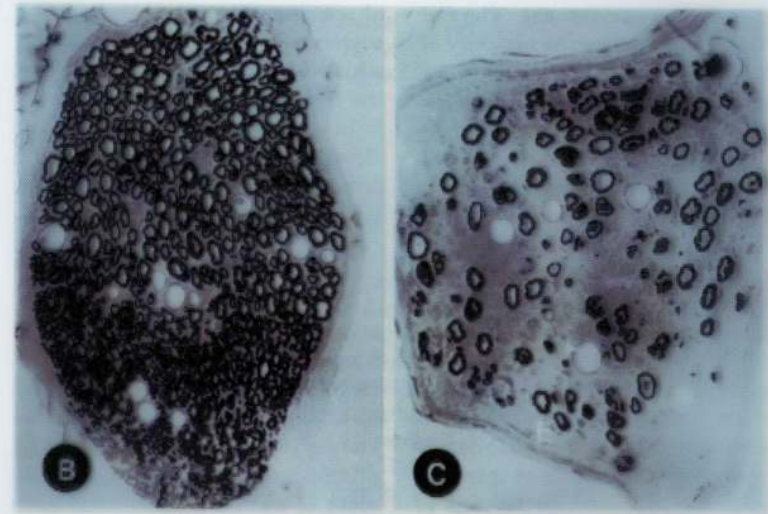
# TOCP - metabolisme





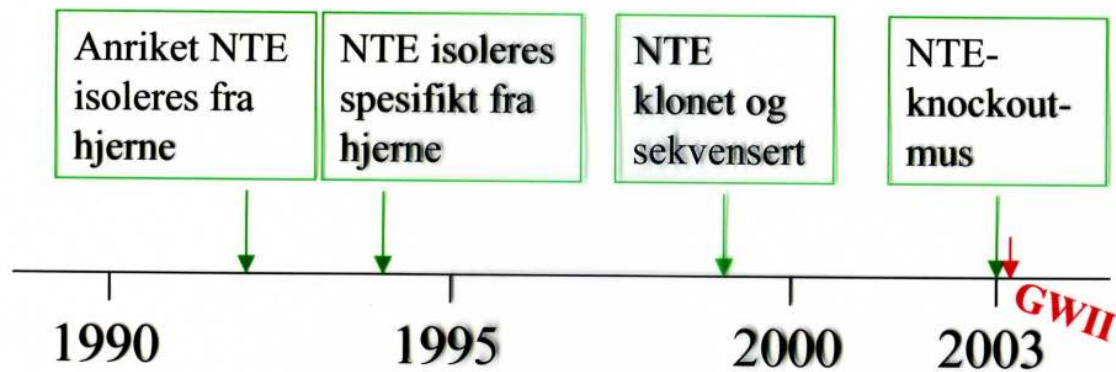
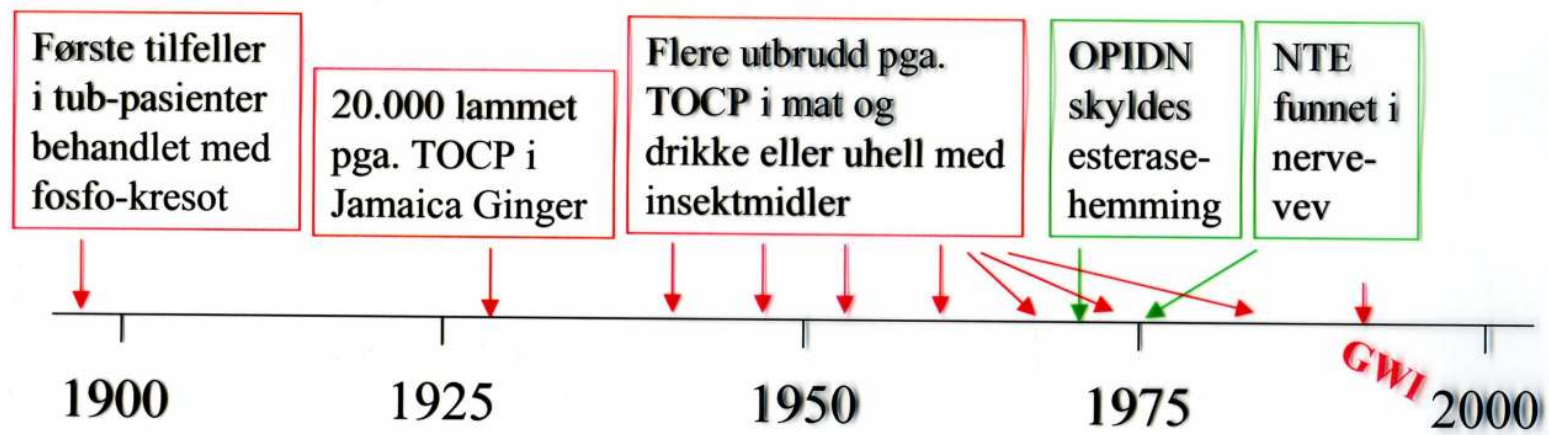
# OPIDN

- Organophosphate-induced delayed neuropathy
- Latenstid: Vanligvis 1-3 uker
- Lammelser i armer og ben, men kan også gi CNS-symptomer
- Distal aksonopati i perifere nerver og ryggmarg



B) Proksimalt og C) distalt tverrsnitt av laryngealnerve fra katt 28 dager etter 40 mg/kg diisopropyl-fosforofluoridat (DFP)

# OPIDN - historikk



# Artsforskjeller

## Sensitive:

- Menneske
- Høns
- Katt
- Hund
- Kalv

## Lite sensitive:

- Rotte, mus
- Kanin, marsvin





TABLE 12. Single Oral Dose Comparisons of Several Commercial TCPs Produced Over the Last 50–60 Years

Class	Individual samples	Approximate dates of use or manufacture	Activity expressed as times TOCP activity	Dose to inhibit NTE 70% in hen brain (mg/kg), at hen sensitivity		Dose of jet engine oil at 3% TCP to inhibit hen $\beta$ -NTE by 70% dose range (g/kg)	
				8.35 $\times$ Rat <sup>a</sup>	3.25 $\times$ Rat <sup>b</sup>	Minimum	Maximum
1	Commercial TCP from DAB 4M <sup>c</sup>	1940–1950	8–10	8.0–6.4	20–16	0.21	0.67
2	Moroccan mass poisoning <sup>d</sup>	1959					
	Commercial TCP (oil B)		4–5	16–12.8	40–32	0.43	1.3
	Commercial TCP (oil C)		2–2.5	32–25.6	80–64	0.85	2.7
3	Commercial production (low <i>ortho</i> ) <sup>c</sup>	1957+					
	TCP A		0.3–0.24	270–210	690–540	7.0	23.0
	TCP B		0.3–0.24	270–210	690–540	7.0	23.0
	TCP C	0.3–0.24	270–210	690–540	7.0	23.0	
4	Commercial production (conventional)	1985–1992+					
	CRU 88267		0.16	398	1000	13.3	33.3
	CRU 89105	0.37	170	440	5.7	14.7	
5	Commercial production (low toxicity)	1988–1997+					
	CRU 96297		0.016	4000	10000	133	333
	CRU 97004		0.024	2600	6700	86.7	223

<sup>a</sup>From Figure 1, line A.

<sup>b</sup>From Figure 1, line B.

<sup>c</sup>From Henschler (1958).

<sup>d</sup>From Henschler and Neumann (1968).

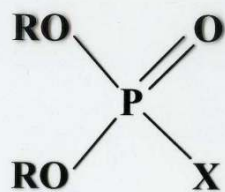
## Chemical Composition of TCP Versus Neurotoxic Potential

As indicated by the results summarized in Table 1, there is variability in B-NTE inhibitory activity when comparing TCP

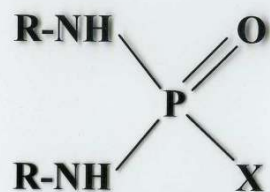
**TABLE 9.** Comparison of Acute, Subacute, and Subchronic Hen Studies for Generic J Formulated With Phosphate Esters (PE) Administered at 2 g/kg/d for 1, 5, or 50 Consecu

PE test material	Days of dosing	Daily dose <sup>a</sup>	Total dose (mg/kg) <sup>a</sup>	B-NTE inhibition (%)
TCP (86325)	1	60	60	4
	5	60	300	32
	50	60	3000	77
TOCP	1	500	500	91
	1	60	60	42
	5	60	300	80
	50	10	500	45

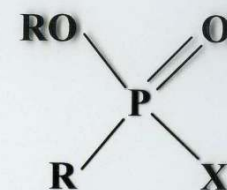
- Gruppe A: Nevrotoksiske hvis de hemmer NTE.



Fosfat

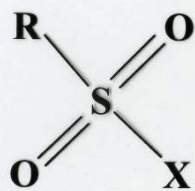


Fosforamidat



Fosfonat

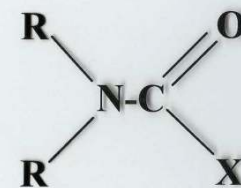
- Gruppe B: Beskyttende, ikke nevrotoksiske hvis de hemmer NTE.



Sulfonat



Fosfinat



Karbamat



# Hvorfor gir elding av NTE nevropati?

- Hemming av enzymet er ikke tilstrekkelig til å gi symptomer
  - Kontinuerlig NTE-hemming (flere uker) med ikke-nevropatiske NTE-hemmere gir ikke nevropati
- Har NTE andre funksjoner enn esterase-funksjonen?
- Kan elding gi *økt* NTE-aktivitet, og er dette grunnen til nevropati? (Toksisk 'gain of function')

# Potensiering av nevropati

- Beskyttende stoffer gitt *etter* en nevrotoksisk OP vil *øke* toksisiteten (potensiering)
- 50% NTE-hemming med DFP: ingen nevrotoksisitet
- 50% NTE-hemming med DFP, + PMSF gitt etterpå: potensiering til mild nevrotoksisitet

## **PROMOTION**

**Enkelte Kjemikalier som blir gitt etter et  
"Nevrotoksisk Stoff" fører til en  
Kraftigere Toksisk Respons**

**MIPAFOX  
DFP  
Chlorpyrifos**

**Dette synes å skyldes Hemning av  
Reparasjons Prosesser**

**Gjelder også skade med Hexane og  
Nerveskader**



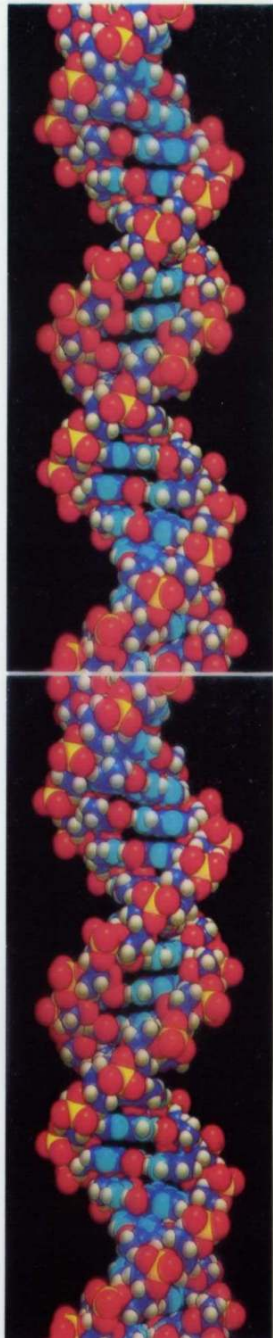
# NTE EGENSKAPER

- Karboksylesterase
- Active sete er SERIN
- Hemmes av Mipafox, ikke Paraoxon
- Skade krever hemning og dealkylering
- Hemning med fosfinater i 2 uker gir ikke skade
- Hemning av NTE måles etter 24-48 timer
- Turnover av NTE er Mus = 2 dg, Høne =4-5 d
- Promosjon hindrer reparasjon

# Nevrotoksisk esterase – ikke så toksisk?



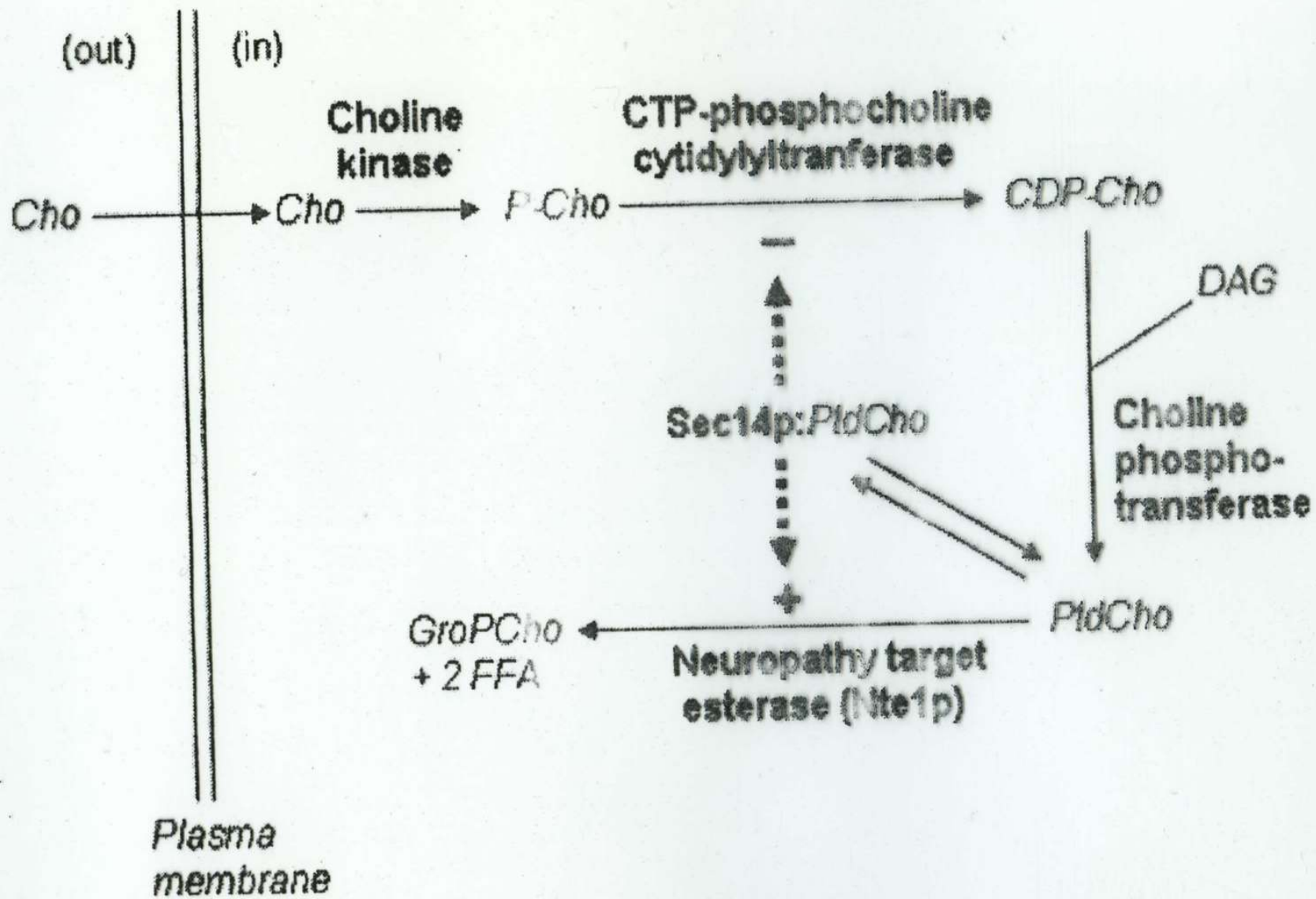
- NTE null-mus dør under embryogenesen
  - NTE<sup>+/-</sup> mus lever fint, de har lavere nivåer av NTE men normal AChE
  - NTE<sup>+/-</sup> mus er mer sensitive for toksiske effekter av EOPF, en potent NTE-hemmer<sup>1</sup>
- Er det allikevel nedsatt NTE-aktivitet som er årsaken til nevropati?**



## NTE polymorfisme

- Et uvanlig allel av NTE er funnet hos barn med ADHD og tidligere soldater med GWS
- Mennesker med dette allelet kan være genetisk disponert for å utvikle disse sykdommene dersom de eksponeres for organofosfater





# SKADE OG NTE

- 60 000 mennesker forgiftet hittil
- NTE finnes i hjerne, ryggmarg og perifere nerver
- NTE finnes i thymus, milt
- Skade hos høner, mennesker og større dyr
- Skade utvikles ikke hos unge dyr
- Skade utvikles ikke hos gnagere
- Store dyr har mer enzym pr gm hjerne
- Forgiftede barn kommer seg raskt, eldre sakte



# PROBLEMER

- Forurensinger i TCP
- Ulik aktivering av TOCP hos mennesker
- Ulik fjerning av TOCP hos mennesker
- Funksjonen til NTE ukjent
- Hvorfor må NTE-OP kompleks være eldet
- Betydningen av promosjon

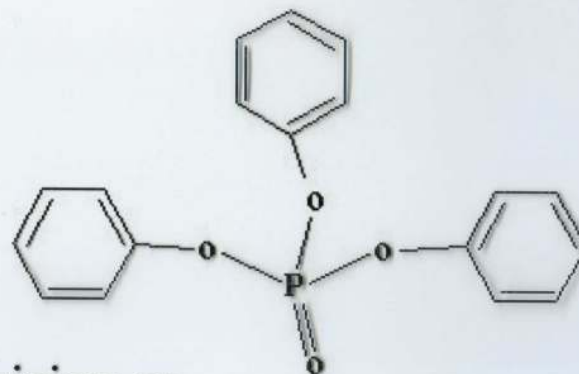


## Andre effekter av NTE – påvirkning: hyperaktivitet

- NTE<sup>+/-</sup> mus er mer aktive enn villtype-mus
- Villtype-mus som gis subletale doser med EOPF får også økt motorisk aktivitet
- Er NTE involvert i kontroll av motoraktivitet?
- Finnes det en link til hyperaktivitet (ADHD) i mennesker?



## Generelle regler



1. Estere med en alkylgruppe i orto-posisjon er nevrotoksiske hvis alkylgruppen har minst en hydrogen på alfa-karbonet
2. Flere substitusjoner på fenylringen med orto-substituenten reduserer nevrotoksisitet betraktelig
3. Nevrotoksisiteten til isomerer med bare en orto-substituent er større enn av de symmetriske tri-orto-estrene
4. Nevrotoksisitet avtar når substituenten i orto-posisjon blir større og mer forgrenet
5. Estere uten noen orto-substituent er ikke nevrotoksiske

# Retina etter glutamatbehandling

