

# ΕΝΟΤΗΤΑ 1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

Κ Ε Φ Α Λ Α Ι Ο

## Η ιστορία και το αντικείμενο της Τοξικολογίας

1

Michael A. Gallo

### Η ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

- Αρχαιότητα
- Μεσαίωνας
- Αναγέννηση
- Παράκελσος
- Διαφωτισμός

### ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ

#### ΜΕΤΑ ΤΟΝ Β' ΠΑΓΚΟΣΜΙΟ ΠΟΛΕΜΟ

### ΒΑΣΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

- Η Τοξικολογία είναι η επιστήμη που ασχολείται με τη μελέτη των ανεπιθύμητων ενεργειών των ξενοβιοτικών ουσιών στους ζωντανούς οργανισμούς.
- Η Τοξικολογία συνδυάζει γνώσεις και τεχνικές από τη Βιοχημεία, τη Βιολογία, τη Χημεία, τη Γενετική, τα

Μαθηματικά, την Ιατρική, τη Φαρμακολογία, τη Φυσιολογία και τη Φυσική.

- Στην Τοξικολογία εφαρμόζονται οι αρχές της αξιολόγησης της ασφάλειας και της εκτίμησης του κινδύνου.

### Η ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

Η σύγχρονη Τοξικολογία προχωρεί πέρα από τη μελέτη των ανεπιθύμητων ενεργειών των εξωγενών παραγόντων, καθώς αξιοποιεί γνώσεις και τεχνικές από τους περισσότερους κλάδους της Βιοχημείας, της Βιολογίας, της Χημείας, της Γενετικής, των Μαθηματικών, της Ιατρικής, της Φαρμακολογίας, της Φυσιολογίας και της Φυσικής και εφαρμόζει τις αρχές της αξιολόγησης της ασφάλειας και της εκτίμησης του κινδύνου. Σε όλους τους κλάδους της Τοξικολογίας μελετώνται οι μηχανισμοί μέσω των οποίων οι χημικές ουσίες επιφέρουν

ανεπιθύμητες ενέργειες στα βιολογικά συστήματα. Η πρόοδος σε αυτούς τους γενικούς τομείς συμπληρώνει τις τοξικολογικές έρευνες και, συνεπώς, συνεισφέρει στην εφαρμογή αυτών των γνώσεων στην επιστήμη και στην τέχνη της Τοξικολογίας.

### Αρχαιότητα

Η εμπειρία και η γνώση του ανθρώπου για τα ζωικά δηλητήρια και τα φυτικά εκχυλίσματα και για τη χρήση τους στο κυνήγι, στον πόλεμο και για εγκληματικούς σκοπούς φαίνεται ότι υπήρχαν πριν από τις πρώτες ιστορικές μαρτυρίες και χρονολογούνται ήδη από τους προϊστορικούς χρόνους.

Ένα από τα αρχαιότερα κείμενα, ο πάπυρος του Ebers (περίπου 1500 π.Χ.), περιέχει πληροφορίες για πολλά γνωστά δηλητήρια, όπως το κώνιο, το ακόνιτο, το όπιο, και μέταλλα, όπως ο μόδυβδος, ο χαλκός και το αντιμόνιο. Το Βιβλίο του Ιώβ (περίπου 1400 π.Χ.) αναφέρεται σε βέλη εμποτισμένα με φυτικά δηλητήρια (Ιώβ 6:4), ενώ ο Ιπποκράτης (περίπου 400 π.Χ.) προσέθεσε μια σειρά από δηλητήρια και περιέγραψε βασικές αρχές Κλινικής τοξικολογίας που αφορούσαν στη βιοδιαθεσιμότητα των φαρμάκων κατά τη θεραπεία και την υπερδοσολογία. Ο Θεόφραστος (370–286 π.Χ.), μαθητής του Αριστοτέλη, κάνει πολυάριθμες αναφορές σε δηλητηριώδη φυτά στο έργο του *Περί Φυτών Ιστορία*. Ο Πεδάνιος Διοσκουρίδης, Έλληνας ιατρός στην αυλή του Ρωμαίου αυτοκράτορα Νέρωνα, ήταν ο πρώτος που επιχείρησε να κατατάξει τα δηλητήρια σε φυτικά, ζωικά και ορυκτά στο έργο του *Περί Υλῆς Ιατρικής*, όπου αναφέρονται περίπου 600 φυτά.

Σύμφωνα με τον μύθο, ο βασιλιάς του Πόντου Μιθριδάτης ο ΣΤ' φοβόταν τόσο πολύ τα δηλητήρια, ώστε λάμβανε τακτικά ένα μείγμα 36 δηλητηρίων για να προστατεύεται από τις δολοφονικές απότειρες εναντίον του. Ωστόσο, λόγω του επιτυχημένου αυτού μείγματος, δεν κατόρθωσε να αυτοκτονήσει, προτού να αιχμαλωτιστεί από τους εχθρούς του. Από εκεί προκύπτει η λέξη μιθριδατικό, που σημαίνει αντίδοτο ή προστατευτικό μείγμα. Επειδή οι δολοφονίες με δηλητηρίαση<sup>1</sup> ήταν τόσο συνήθεις στην πολιτική, ο Σύλλας θέσπισε τον *Κορνήλιο Νόμο* (*Lex Cornelia*, περίπου το 82 π.Χ.), πιθανώς τον πρώτο νόμο που απαγόρευε τις δηλητηριάσεις και που αργότερα έγινε νομικό καταστατικό, προορισμένο για την τιμωρία όλων όσοι χορηγούσαν φάρμακα χωρίς προσοχή.

## Μεσαιώνας

Τα έργα του Μαϊμωνίδη (Moses ben Maimon, 1135–1204 μ.Χ.) περιλαμβάνουν μια πραγματεία για τη θεραπεία των δηλητηριάσεων από έντομα, φίδια και λυσσασμένα σκυλιά (*Τα Δηλητήρια και τα Αντίδοτά τους*, 1198). Ο Μαϊμωνίδης ασχολείται με το θέμα της βιοδιαθεσιμότητας και αναφέρει ότι το γάλα, το βούτυρο και οι κρέμες μπορούν να καθυστερήσουν την εντερική απορρόφηση. Τα πρώτα χρόνια της Αναγέννησης και με το πρόσχημα της παροχής τροφίμων σε ασθενείς και απόρους, η Αικατερίνη των Μεδίκων χορηγούσε τοξικά μείγματα σε αυτά τα άτομα και κατέγραφε προσεκτικά την ταχύτητα της τοξικής απόκρισης (έναρξη δράσης), την αποτελεσματικότητα της ουσίας (ισχύς), τον βαθμό απόκρισης στα διάφορα μέρη του σώματος (οργανο–στόχος) και τις ενοχλήσεις που περιέγραφαν τα θύματα (κλινικά σημεία και συμπτώματα).

## Αναγέννηση

Όλες οι ουσίες είναι δηλητήρια<sup>1</sup> δεν υπάρχει ουσία που να μην είναι δηλητήριο. Η σωστή δόση διαφοροποιεί το δηλητήριο από το φάρμακο.

Παράκελσος

Ο Φίλιππος Αυρίολος Θεόφραστος Μπόμπαστ φον Χοενχάιμ (Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim), γνωστός ως Παράκελσος (1493–1541), είναι ένα σημαντικό πρόσωπο που σηματοδοτεί τη μετάβαση από τη φιλοσοφία και τη μαγεία της κλασικής αρχαιότητας στη

<sup>1</sup> ΣΤΕ: Οι όροι δηλητηρίαση και τοξικωση απαντώνται το ίδιο και είναι εξίσου αποδεκτοί. Στο παρόν βιβλίο επιλέγεται η χρήση του όρου δηλητηρίαση.

φιλοσοφία και στην επιστήμη που μας κληροδότησαν οι μεγάλες προσωπικότητες του 17ου και του 18ου αιώνα. Ιατρός και αλχημιστής, ο Παράκελσος διατύπωσε πολλές επαναστατικές απόψεις, που ακόμη και σήμερα αποτελούν θεμελιώδες τμήμα της επιστημονικής δομής της Τοξικολογίας, της Φαρμακολογίας και της Θεραπευτικής. Στις εργασίες του εστίαζε στον βασικό τοξικό παράγοντα ως χωριστή χημική οντότητα και θεωρούσε ότι (1) ο πειραματισμός είναι απαραίτητος κατά την εξέταση της απόκρισης ενδός οργανισμού στις χημικές ουσίες, (2) πρέπει να γίνεται διάκριση ανάμεσα στις θεραπευτικές και στις τοξικές ιδιότητες των χημικών ουσιών, (3) αυτές οι ιδιότητες είναι συχνά (αλλά όχι πάντοτε) δύσκολο να αναγνωριστούν, παρά μόνο με βάση τη δόση, και (4) πρέπει να προσδιοριστεί ο βαθμός εξειδίκευσης των χημικών ουσιών και οι θεραπευτικές ή τοξικές δράσεις τους. Αυτές οι αρχές οδήγησαν τον Παράκελσο στη διατύπωση της σχέσης δόσης–απόκρισης ως θεμελιώδους αρχής της Τοξικολογίας.

Πιλότε απελπισμένε, ρίχ' το μονομιάς,  
να τσακιστεί στους βράχους το άρρωστο απ' τη θάλασσα  
το αηδιασμένο πλοίο! Αυτό για σένα, αγάπη μου!  
Ω τίμιε φαρμακέμπορα! Το γιατρικό σου  
είναι γοργό. Κι έτσι μ' ένα φίλι πεθαίνω.

Ρωμαίος και Ιονιλέτα, Πράξη 5η, Σκηνή 3η, μετάφραση: B. Ρώτας

Μετά τον Ellenbog (περίπου 1480), που είχε προειδοποιήσει για την τοξικότητα του υδραργύρου και του μολύβδου που χρησιμοποιούνταν στη χρυσοχοΐα, και τον Αγρικόλα, που είχε δημοσιεύσει το 1556 μια σύντομη πραγματεία πάνω στις ασθενείες των εργαζομένων στα ορυχεία, το σημαντικότερο έργο πάνω στο θέμα αυτό ήταν το *Περί της Νόσου των Εργατών στα Ορυχεία και Άλλων Ασθενειών των Εργατών στα Ορυχεία* (*Von der Bergsucht und Anderen Bergkrankheiten*), που δημοσιεύτηκε το 1567 από τον Παράκελσο. Η πραγματεία αυτή αναφερόταν στην αιτιολογία της νόσου των εργαζομένων στα ορυχεία και στις μεθόδους θεραπείας και πρόληψης. Περαιτέρω πρόδοδος στην Επαγγελματική Τοξικολογία σημειώθηκε με τις εργασίες του Bernardino Ramazzini, ο οποίος δημοσίευσε το 1700 το έργο *Πραγματεία περί των Επαγγελματικών Ασθενειών* (*De Morbis Artificum Diatribē*), όπου εξετάζονται ασθενείες που έχουν σχέση με το επάγγελμα, όπως στους εργάτες στα ορυχεία, στις μαίες, στους τυπογράφους, στους υφαντές και στους κεραμοποιούς. Η αναγνώριση του ρόλου της αιθάλης στον καρκίνο του όσχεου στους καπνοδοχοκαθαριστές, από τον Percival Pott το 1775, ήταν η πρώτη δημοσιευμένη αναφορά για την καρκινογόνη δράση των πολυαρωματικών υδρογονανθράκων. Αυτά τα ευρήματα αδήγησαν στη βελτίωση των ιατρικών πρακτικών, ιδίως ως προς την πρόληψη των επαγγελματικών ασθενειών.

## Διαφωτισμός

Η Πειραματική Τοξικολογία συμβάδισε με την ανάπτυξη της οργανικής χημείας και εξελίχθηκε γρήγορα κατά τον 19ο αιώνα. Οι Magendie (1783–1855), Orfila (1787–1853) και Bernard (1813–1878) έθεσαν τα θεμέλια της Φαρμακολογίας, της Πειραματικής Θεραπευτικής και της Επαγγελματικής Τοξικολογίας.

Ο Orfila, Ισπανός ιατρός στη γαλλική αυλή, χρησιμοποίησε συστηματικά υλικό από νεκροτομές και χημικές αναλύσεις ως αποδεικτικό υλικό σε περιπτώσεις δηλητηρίασης για τον προσδιορισμό του αιτίου θανάτου. Η εισαγωγή αυτής της λεπτομερούς ανάλυσης στον συγκεκριμένο κλάδο αποτελεί μέχρι σήμερα βασικό θεμέλιο της Δικαστικής Τοξικολογίας. Ο

Orfila δημοσίευσε το 1815 ένα μεγάλο έργο αφιερωμένο ειδικά στην τοξικότητα φυσικών ουσιών. Ο Magendie, iatρός και πειραματικός φυσιολόγος, μελέτησε τον μηχανισμό δράσης της εμετίνης και της στρυχνίνης. Ή έρευνά του ασχολήθηκε με τον προσδιορισμό της απορρόφησης και της κατανομής αυτών των ουσιών στον οργανισμό. Ένας από τους πιο διάσημους μαθητές του Magendie, o Claude Bernard, έγραψε την κλασική πραγματεία *Eisagogy στη Μελέτη της Πειραματικής Ιατρικής* (*Introduction à l' Étude de la Médecine Expérimentale*).

Οι Γερμανοί επιστήμονες Oswald Schmiedeberg (1838–1921) και Louis Lewin (1850–1929) προσέφεραν πολλά στην επιστήμη της Τοξικολογίας. Ο Schmiedeberg εκπαιδεύσε περίπου 120 μαθητές, οι οποίοι αργότερα στελέχωσαν τα σημαντικότερα εργαστήρια φαρμακολογίας και τοξικολογίας στον κόσμο. Ο Lewin δημοσίευσε πολλές από τις πρώτες του εργασίες πάνω στην τοξικότητα των ναρκωτικών, της μεθανόλης, της γλυκερόλης, της ακρολεΐνης και του χλωροφορίου.

## ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ

Η Τοξικολογία αντλεί τη δύναμη και την ποικιλομορφία της από τη δυνατότητά της να αντλεί στοιχεία από διάφορους τις βασικές επιστήμες και να διαμορφώνεται ως αυτοτελής επιστήμη. Αυτό το γεγονός, μάζι με τους κανονισμούς στον χώρο της υγείας και της εργασίας που κατευθύνουν την τοξικολογική έρευνα από το 1900, προσδίδουν στον κλάδο της Τοξικολογίας ξεχωριστή θέση στην ιστορία των επιστημών.

Η Τοξικολογία, όπως τη γνωρίζουμε σήμερα, ξεκίνα με την ανάπτυξη των αναισθητικών και των απολυμαντικών στα τέλη της δεκαετίας του 1850. Η διαδεδομένη χρήση φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων οδήγησε σε αρκετά περιστατικά δηλητηριάσης, τα οποία –σε συνδυασμό με τις δημόσιες αντιδράσεις μετά από την έκδοση του βιβλίου *H Zούγκλα* (*The Jungle*) του Upton Sinclair, που αποκάλυψε τις συνθήκες εργασίας στον τομέα της βιομηχανίας συσκευασίας κρέατος– κατέληξαν στην ψήφιση του νόμου Wiley το 1906, τον πρώτο από τους πολυάριθμους νόμους των Η.Π.Α. που αφορούν αποκλειστικά στα τρόφιμα και στα φάρμακα.

Κατά τη δεκαετία του 1890 και τις αρχές της δεκαετίας του 1900, η ανακάλυψη της ραδιενέργειας και των βιταμινών («ζωτικών αμινών») οδήγησε στην πρώτη χρήση βιολογικών μεθόδων προσδιορισμού μεγάλης κλίμακας (πολλαπλές μελέτες σε ζώα), με σκοπό να διαπιστωθεί εάν αυτές οι «νέες» χημικές ουσίες είναι ωφέλιμες ή επιβλαβείς για τα πειραματόζωα.

Ένα από τα πρώτα περιοδικά με αποκλειστικό αντικείμενο την Πειραματική Τοξικολογία, το *Archiv für Toxikologie*, εκδόθηκε για πρώτη φορά στην Ευρώπη το 1930. Την ίδια χρονιά, ιδρύθηκαν τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας (National Institutes of Health – NIH) στις Η.Π.Α. Μετά από τις τραγικές επιπτώσεις της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας από τη λήψη σουλφανιλαμίδης σε διάλυμα γλυκόλης, Ψηφίστηκε ο νόμος Copeland το 1938. Αυτός ήταν ο δεύτερος σημαντικότερος νόμος που οδήγησε στην ίδρυση της Διεύθυνσης Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration – FDA) στις Η.Π.Α. Ο πρώτος μεγάλος Νόμος Περί Φυτοφαρμάκων στις Η.Π.Α. ψηφίστηκε το 1947. Η σημασία του πρώτου Ομοσπονδιακού Νόμου Περί Εντομοκτόνων, Μυκητοκτόνων και Μυοκτόνων (Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act) έγκειται στο ότι, για πρώτη φορά στην ιστορία των Η.Π.Α.,

επιβλήθηκε στους παραγωγούς η υποχρέωση να αποδεικνύουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα ουσιών που δεν ανήκουν ούτε στα φάρμακα ούτε στα τρόφιμα.

## ΜΕΤΑ ΤΟΝ Β' ΠΑΓΚΟΣΜΙΟ ΠΟΛΕΜΟ

Μπορείτε και εσείς να γίνετε τοξικολόγος με δύο απλά μαθήματα, διάρκειας δέκα ετών το καθένα.

*Arnold Lehman (περίπου 1955)*

Στα μέσα της δεκαετίας του 1950, ενισχύθηκε η σύνδεση του FDA με την Τοξικολογία. Το Αμερικανικό Κογκρέσο ενέκρινε και ο Πρόεδρος των Η.Π.Α. υπέγραψε τις τροποποιήσεις και προσθήκες στον Νόμο Περί Τροφίμων, Φαρμάκων και Καλλυντικών (Food, Drug and Cosmetic Act). Η διάταξη Delaney (1958) στις τροποποιήσεις δήλωνε γενικώς ότι καμία ουσία που θα αποδειχθεί καρκινογόνος σε πειραματόζωα ή στον άνθρωπο δεν επιτρέπεται να προστεθεί στην αλυσίδα παραγωγής και διάθεσης τροφίμων στις Η.Π.Α. Η διάταξη Delaney αποτέλεσε πολεμική κραυγή για πολλές ομάδες και οδήγησε σε στρατολόγηση μιας καινούργιας γενιάς βιοστατικολόγων και μαθηματικών των μοντέλων στην Τοξικολογία. Λίγο καιρό μετά την ψήφιση της τροποποιήσης Delaney, εκδόθηκε το πρώτο αμερικανικό περιοδικό αφιερωμένο ειδικά στην Τοξικολογία, το *Toxicology and Applied Pharmacology*. σύντομα ακολούθησε η ίδρυση της Εταιρείας Τοξικολογίας (Society of Toxicology).

Η δεκαετία του 1960 ξεκίνησε με το τραγικό περιστατικό της θαλιδομίδης, η οποία προκάλεσε τη γέννηση χιλιάδων παιδιών με σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες και με τη δημοσίευση του βιβλίου *H σιωπηλή άνοιξη* (Silent Spring) της Rachel Carson (1962). Οι προσπάθειες για την κατανόηση των επιδράσεων των χημικών ουσιών στο έμβρυο αλλά και στο περιβάλλον γενικώς απέκτησαν εξαιρετικό ενδιαφέρον. Ψηφίστηκαν νέοι νόμοι και εκδόθηκαν και άλλα επιστημονικά περιοδικά. Αναπτύχθηκαν οι υποκλάδοι της Κυτταρικής και της Μοριακής Τοξικολογίας και η εκτίμηση κινδύνου αναδείχτηκε σε σημαντικό στόχο των τοξικολογικών ερευνών.

Σήμερα, δεκάδες επαγγελματικοί, κρατικοί και άλλοι επιστημονικοί οργανισμοί, με χιλιάδες μέλη και πάνω από 120 επιστημονικά περιοδικά, είναι αφιερωμένοι στην Τοξικολογία και στους συναφείς κλάδους. Εκτός αυτού, στο Διεθνές Συνέδριο Τοξικολογίας συμμετέχουν επιστημονικές εταιρείες Τοξικολογίας από την Ευρώπη, τη Νότια Αμερική, την Ασία, την Αφρική και την Αυστραλία. κατ' αυτόν τον τρόπο, εκπροσωπούνται ευρέως οι τοξικολόγοι.

Η Τοξικολογία έχει μια πολύ ενδιαφέρουσα και πολυπολική ιστορία. Επειδή αναπτύχθηκε και ευδοκίμησε ως επιστημονικός κλάδος, δανειζόμενη στοιχεία από πολλές άλλες επιστήμες, ίσως να της λείπει ένα κοινό, ενιαίο αντικείμενο-όμως, η μεγάλη διαφοροποίησή της επέτρεψε την ενσωμάτωση ιδεών και εννοιών από την ανώτατη εκπαίδευση, τη βιομηχανία και τους κρατικούς φορείς. Εποι, πρόκειψε ένας ενδιαφέρων, καινοτόμος και ποικιλόμορφος κλάδος, που υπηρετεί την επιστήμη αλλά και την κοινωνία. Ελάχιστοι επιστημονικοί κλάδοι έχουν να αναδείξουν ταυτόχρονα τόσο επιτεύγματα στη βασική επιστήμη όσο και άμεσες εφαρμογές: η Τοξικολογία –η μελέτη των ανεπιθύμητων ενεργειών των ζενοβιοτικών ουσιών – ίσως να είναι μοναδική υπό αυτήν την έννοια.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Bryan CP: *The Papyrus Ebers*. London: Geoffrey Bales, 1930.  
 Carson R: *Silent Spring*. Boston: Houghton Mifflin, 1962.  
 Gunther RT: *The Greek Herbal of Dioscorides*. New York: Oxford University Press, 1934.  
 Guthrie DA: *A History of Medicine*. Philadelphia: Lippincott, 1946.  
 Hays HW: *Society of Toxicology History, 1961–1986*. Washington, DC: Society of Toxicology, 1986.

Munter S (ed): *Treatise on Poisons and their Antidotes. Vol. II of the Medical Writings of Moses Maimonides*. Philadelphia: Lippincott, 1966.

Pagel W: *Paracelsus: An Introduction to Philosophical Medicine in the Era of the Renaissance*. New York: Karger, 1958.

Thompson CJS: *Poisons and Poisoners: With Historical Accounts of Some Famous Mysteries in Ancient and Modern Times*. London: Shaylor, 1931.

## ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ

1. Ποια από τις παρακάτω προτάσεις σχετικά με την Τοξικολογία είναι σωστή;
  - α. Η σύγχρονη Τοξικολογία ασχολείται με τη μελέτη των ανεπιθύμητων ενεργειών των χημικών ουσιών σε πρωτόγονες μορφές ζωής.
  - β. Οι σύγχρονες τοξικολογικές μελέτες αξιοποιούν βασικές αρχές από κλάδους όπως η Βιοχημεία, η Βοτανική, η Χημεία, η Φυσιολογία και η Φυσική.
  - γ. Η σύγχρονη Τοξικολογία έχει τις ρίζες της στις γνώσεις περί φυτικών και ζωικών δηλητηριών, που είναι παλαιότερες από τις πρώτες γραπτές μαρτυρίες και έχουν χρησιμοποιηθεί για την προάσπιση της ειρήνης.
  - δ. Η σύγχρονη Τοξικολογία μελετά τους μηχανισμούς μέσω των οποίων οι ανόργανες χημικές ουσίες επιτελούν ωφέλιμες αλλά και επιβλαβείς δράσεις.
  - ε. Η σύγχρονη Τοξικολογία ασχολείται με τη μελέτη χημικών ουσιών σε είδη θηλαστικών.
2. Το παλαιότερο από τα συγγράμματα με γνώσεις περί της τοξικολογίας των δηλητηριωδών ουσιών είναι:
  - α. Ο πάπυρος Ebers
  - β. Το *Περὶ Φυτῶν Ιστορία*.
  - γ. Το *Περὶ Υἱῆς Ιατρικής*.
  - δ. Ο *Κορνήλιος Νόμος*.
  - ε. Το *Δηλητήρια καὶ τὰ Αντίδοτά τους*.
3. Ο Παράκελσος, ιατρός και αλχημιστής, διατύπωσε πολλές επαναστατικές απόψεις που αποτελούν ακόμη και σήμερα θεμελιώδες τμήμα της επιστημονικής δομής της Τοξικολογίας, της Φαρμακολογίας και της Θεραπευτικής. Εστίαζε στον βασικό τοξικό παράγοντα ως χωριστή χημική οντότητα και διατύπωσε τη σχέση δόσης–απόκρισης. Ποια από τις παρακάτω προτάσεις δεν αποδίδεται στον Παράκελσο;
  - α. Τα φυσικά δηλητήρια έχουν ταχεία έναρξη δράσης.
  - β. Ο πειραματισμός είναι απαραίτητος για τον έλεγχο της απόκρισης στις χημικές ουσίες.
4. Πρέπει να διακρίνονται οι θεραπευτικές από τις τοξικές ιδιότητες των χημικών ουσιών.
  - α. Αυτές οι ιδιότητες είναι συχνά (αλλά όχι πάντοτε) αδύνατον να διακριθούν, παρά μόνο με βάση τη δόση.
  - β. Μπορεί κανείς να εξακριβώσει τον βαθμό εξειδίκευσης των χημικών ουσιών και τις θεραπευτικές ή τοξικές δράσεις τους.
  - γ. Η τέχνη της Τοξικολογίας χρειάζεται πολυετή εμπειρία, παρόλο που η γνωστική βάση αποκτάται σχετικά γρήγορα. Σε ποιον ή ποια σύγχρονο/-η τοξικολόγο αποδίδεται η φράση «Μπορείτε και εσείς να γίνετε τοξικολόγος με δύο απλά μαθήματα, διάρκειας δέκα ετών το καθένα»;
    - α. Claude Bernard.
    - β. Rachel Carson.
    - γ. Upton Sinclair.
    - δ. Arnold Lehman.
    - ε. Oswald Schmiedeberg.
  - δ. Η σύγχρονη Τοξικολογία ασχολείται με τη μελέτη χημικών ουσιών σε είδη θηλαστικών.
5. Ποια από τις παρακάτω προτάσεις είναι σωστή;
  - α. Ο Claude Bernard ήταν ένας πολύ παραγωγικός επιστήμονας, που εκπαίδευσε πάνω από 120 μαθητές και συνεισέφερε πολυάριθμες εργασίες στην επιστημονική βιβλιογραφία.
  - β. Ο Louis Lewin μαθήτευσε στον Oswald Schmiedeberg και δημοσίευσε πολλές από τις πρώτες εργασίες πάνω στην τοξικότητα των ναρκωτικών, της μεθανόλης και του χλωροφορίου.
  - γ. Το έργο *Εισαγωγή στη Μελέτη της Πειραματικής Ιατρικής* γράφτηκε από τον Ισπανό ιατρό Orfila.
  - δ. Ο Magendie χρησιμοποίησε συστηματικά υλικό από νεκροτομές και χημικές αναλύσεις για τη διερεύνηση του θανάτου σε περιπτώσεις δηλητηρίασης.
  - ε. Ο Percival Potts διαδραμάτισε βασικό ρόλο στην ανάδειξη της χημικής πολυπλοκότητας των δηλητηρίων των φιδιών.

# Αρχές της Τοξικολογίας

David L. Eaton και Steven G. Gilbert

2

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ

Οι διάφοροι κλάδοι της Τοξικολογίας  
Τοξικολογία και κοινωνία  
Γενικά χαρακτηριστικά της τοξικής απόκρισης

## ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΤΟΞΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

### ΦΑΣΜΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ

Αλλεργικές αντιδράσεις  
Ιδιοσυγκρασιακές αντιδράσεις  
Άμεση και όψιμη τοξικότητα  
Αναστρέψιμες και μη αναστρέψιμες τοξικές επιδράσεις  
Τοπική και συστημική τοξικότητα  
Αλληλεπίδραση χημικών ουσιών  
Ανοχή

## ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ

Οδός και όργανο-στόχος της έκθεσης  
Διάρκεια και συχνότητα έκθεσης

## ΣΧΕΣΗ ΔΟΣΗΣ-ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ

Ατομικές (βαθμιδωτές) σχέσεις δόσης-απόκρισης  
Κβαντικές σχέσεις δόσης-απόκρισης  
Σχήμα της καμπύλης δόσης-απόκρισης  
Απαραίτητες θρεπτικές ουσίες

Όρμηση  
Κατώφλια

Θεωρίες για τον υπολογισμό της σχέσης δόσης-απόκρισης

Αξιολόγηση της σχέσης δόσης-απόκρισης

Σύγκριση σχέσεων δόσης-απόκρισης

Θεραπευτικός δείκτης

Όρια ασφάλειας και έκθεσης

Ισχύς έναντι αποτελεσματικότητας

## ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΤΟΞΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ

Εκλεκτική τοξικότητα  
Διαφορές μεταξύ ειδών  
Ατομικές διαφορές στην απόκριση

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΖΩΑ

Οξεία θανατηφόρος δράση  
Δερματικός και οφθαλμικός ερεθισμός  
Ευαισθητοποίηση  
Υποξεία τοξικότητα (μελέτη επαναλαμβανόμενων δόσεων)  
Υποχρόνια τοξικότητα  
Χρόνια τοξικότητα  
Άλλες δοκιμασίες

## ΤΟΞΙΚΟΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΗ