

200
1810 – 2010 *År*



**Karolinska
Institutet**

Ototoxiska ämnen Kemikalier och läkemedel som påverkar hörseIn

Ann-Christin Johnson

Karolinska Institutet, Stockholm, Sverige

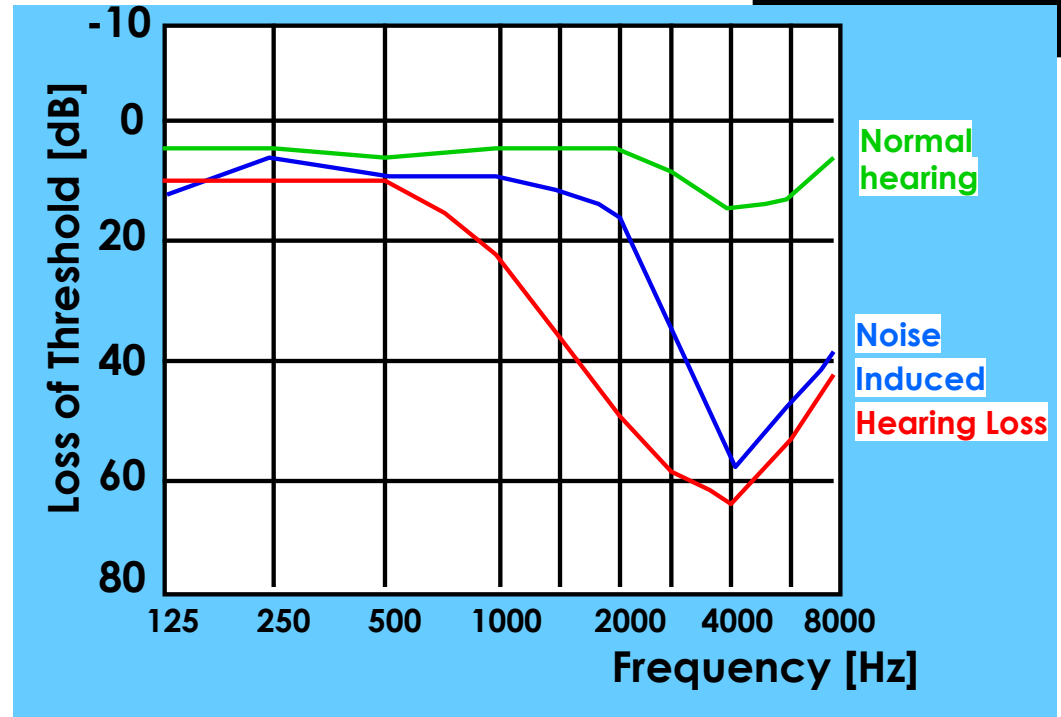
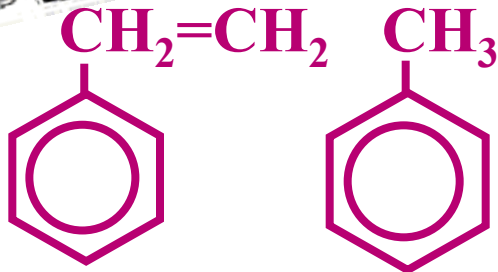
Läkemedel



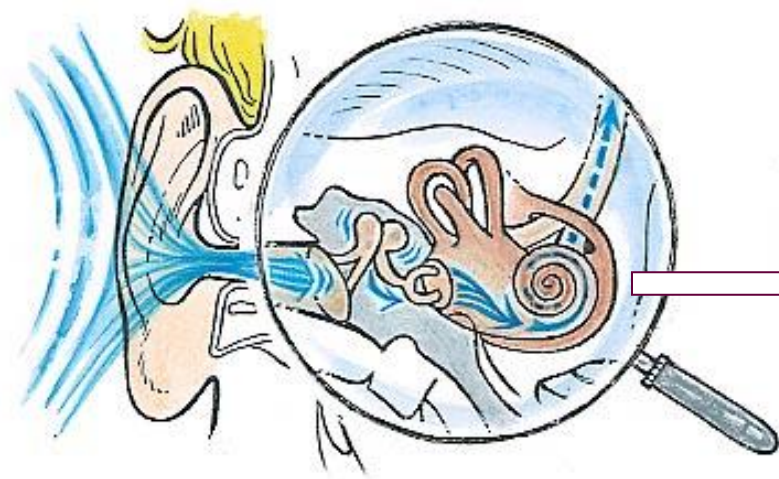
Buller



Kemikalier



Hur kan ljudet nå vår hjärna?



Hörselnäcken är
liten som en grön
ärta

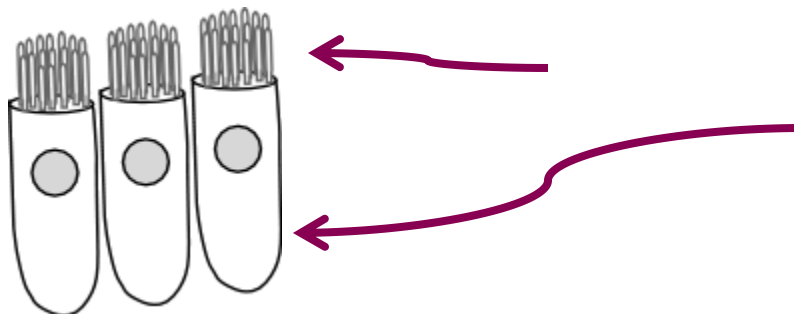


Inuti hörselnäcken finns sinnesceller som kallas för hårceller



Hårcellerna har
känsliga sinneshår

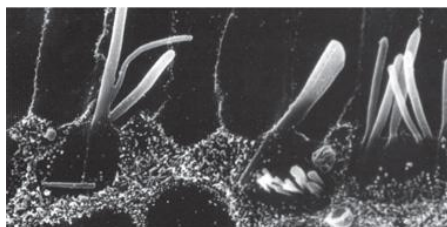
Buller och kemikalier skadar hårcellerna!



**Sinneshåren kan skadas
av höga ljud**



Sinneshåren på en frisk hårcell



Sinneshåren efter buller

**Cellerna skadas av
buller och kemiska ämnen**

Hela cellen dör!

Hur kan cellerna dö?

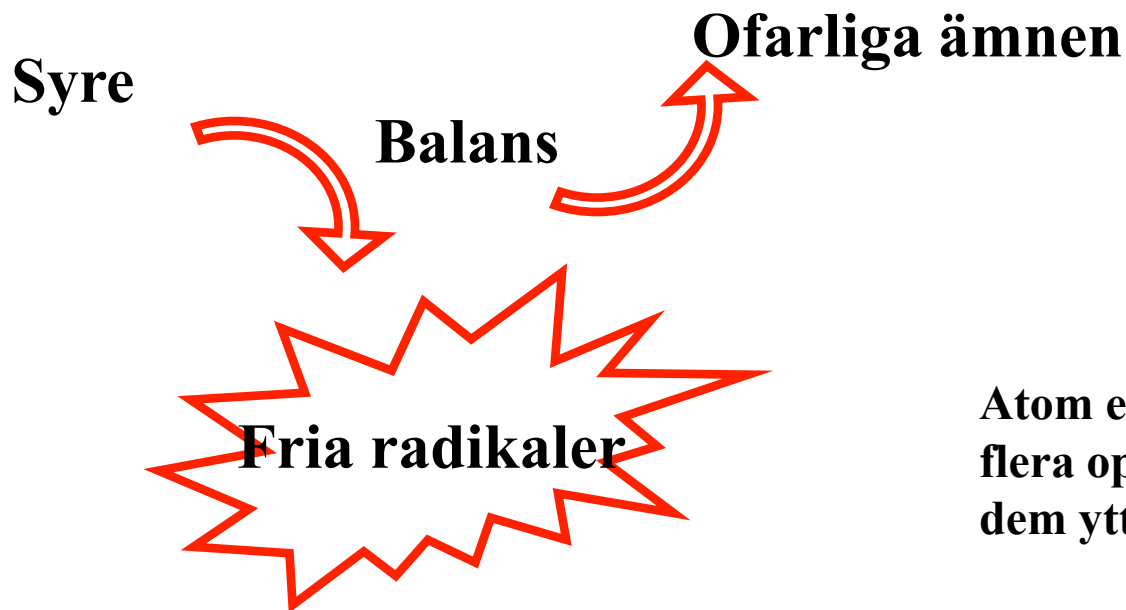
Ni har hört talas om anti-oxidanter??

Varför är de nyttiga?

Vad skyddar de emot?

Fria radikaler = Reactive Oxygen Species - ROS

ROS = Reactive Oxygen Species = Fria Radikaler



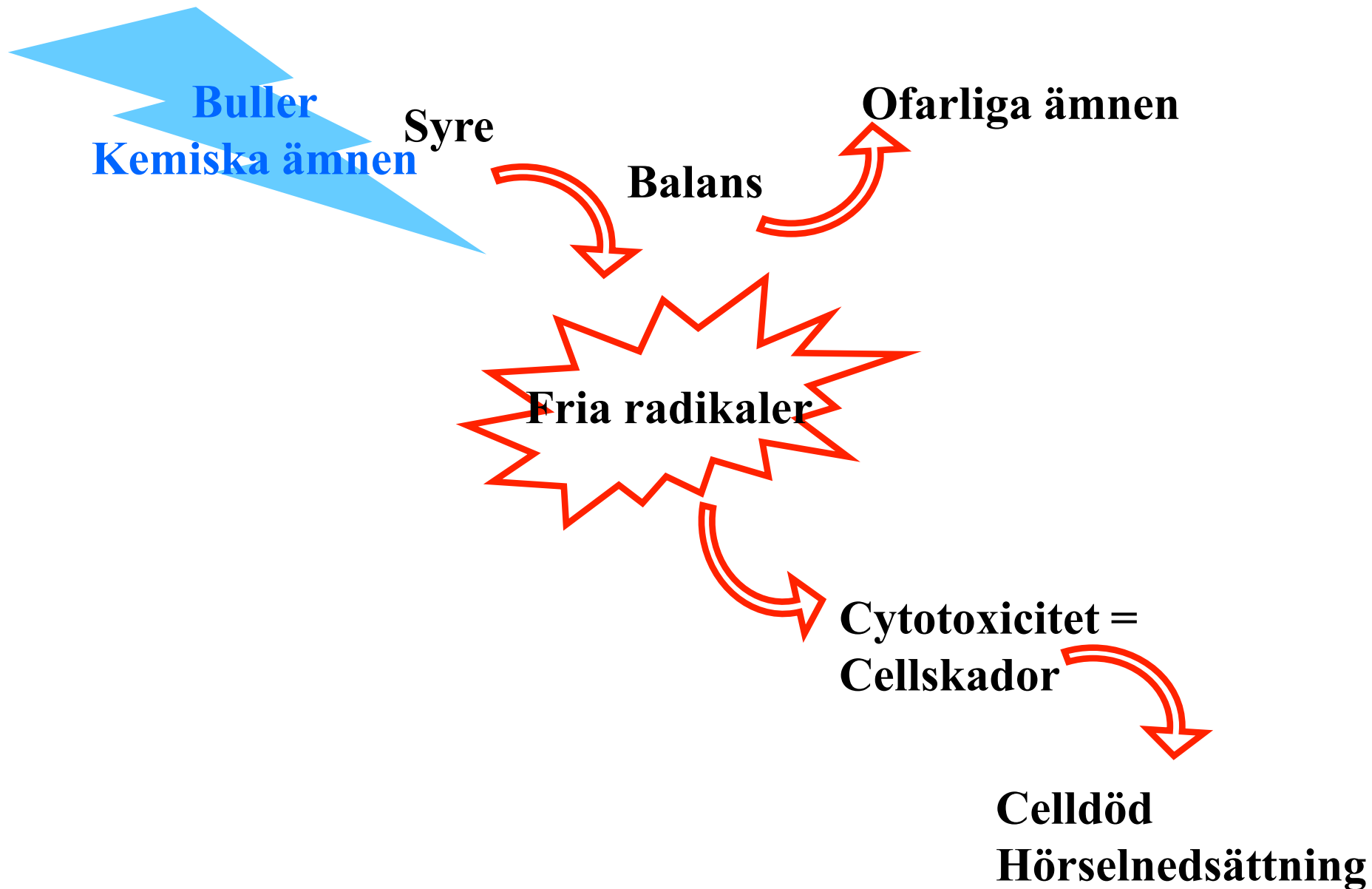
Atom eller molekyl med en eller flera oparade yttrelektroner. Gör dem ytterst reaktionsbenägna

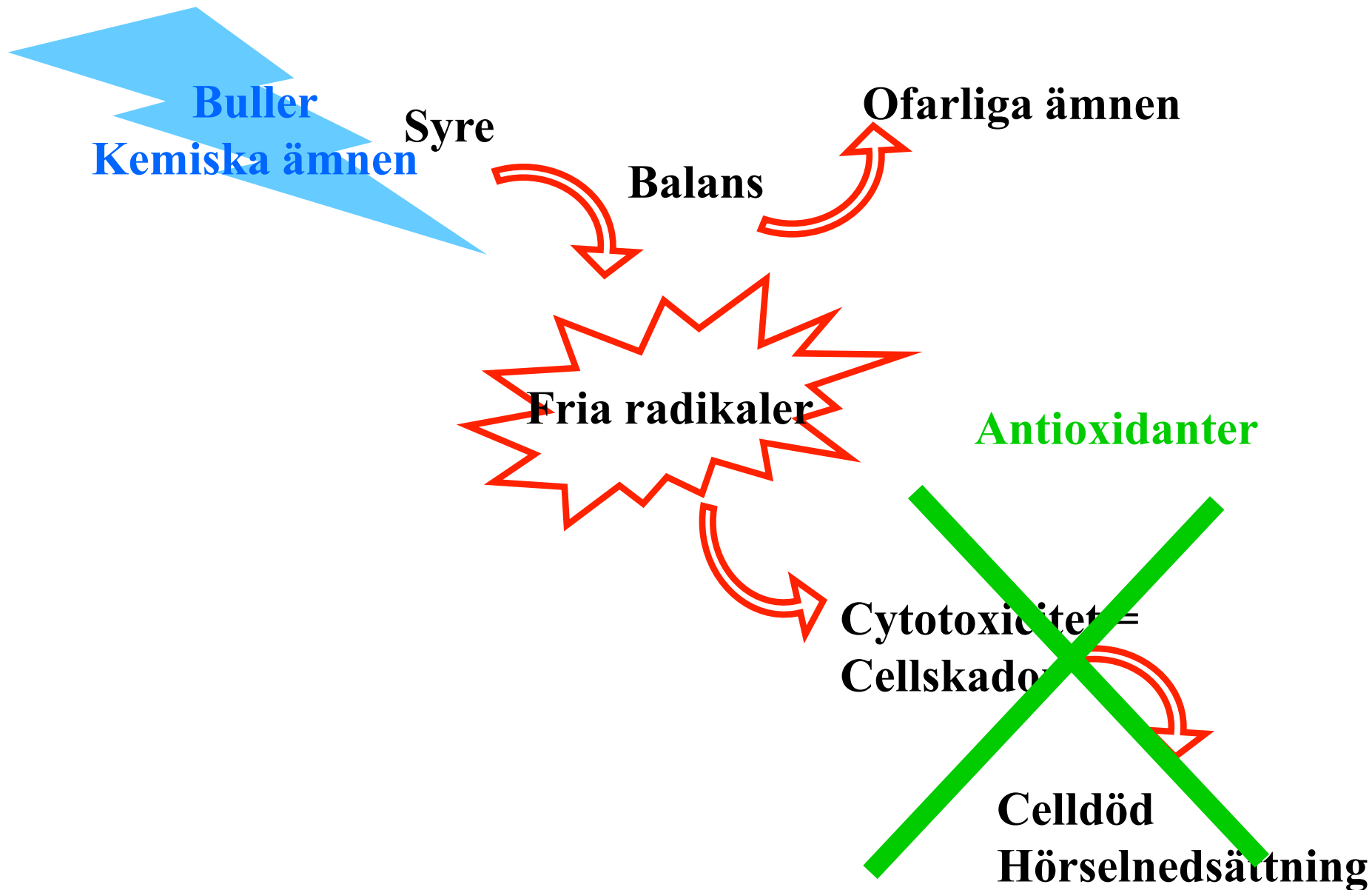
T.ex.

superoxidjonradikal $O_2^{\cdot -}$

hydroxylradikal $\cdot OH$

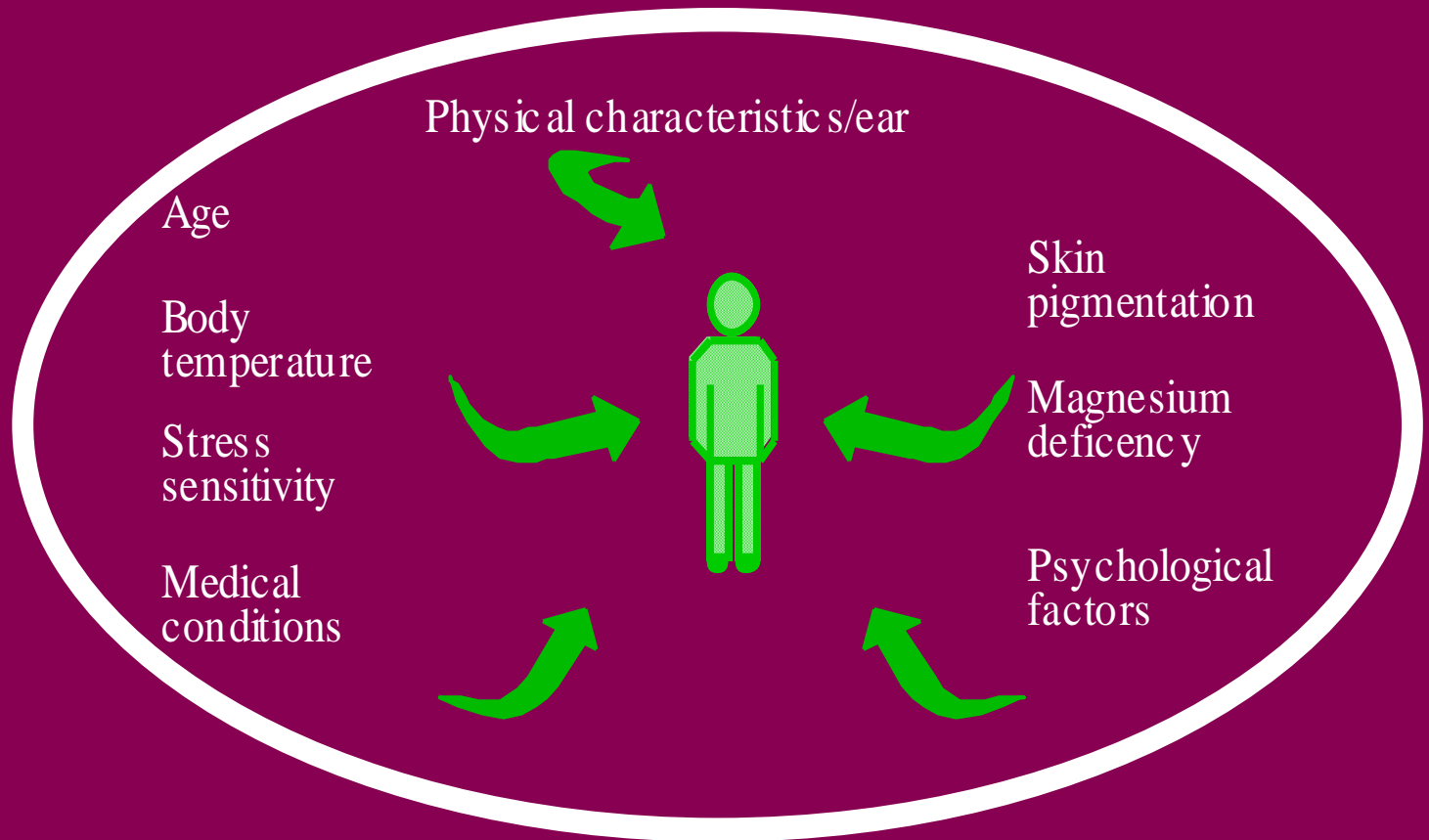
väteperoxid H_2O_2





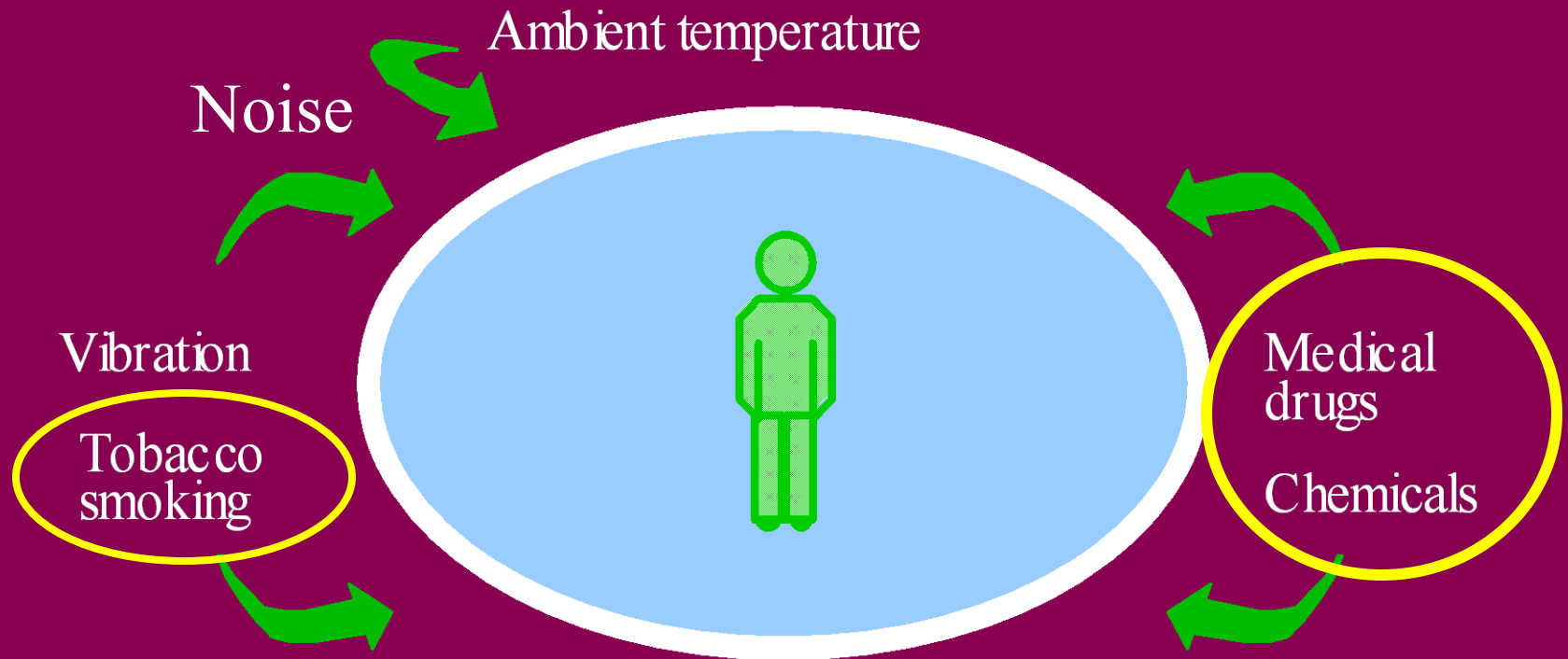
Riskfaktorer för hörselskada

Endogena (Inre) faktorer



Riskfaktorer för hörselskada

Exogena (Yttre) faktorer



Ototoxicitet

Definition

Substans som orsakar
funktionell eller cellulär skada på
sinnesorgan eller nerver i
innerörat eller balansorganet

Är detta nytt? – Upptäckt av ototoxiska ämnen

Kemiskt ämne / läkemedel	Ototoxicitet upptäckt	Exempel
Tungmetaller	11th century	Kvikksilver
Läkemedel mot malaria	1843	Kinin, klorokin
Anti-inflammatoriska läkemedel	1877	salicylat (aspirin, magnecyl), ibuprofen (Ipren), indomethacin, naproxen, phenylbutazone, sulindac
Arsenik-läkemedel	early 20th century	atoxyl, salvarsan (mot syfilis)
Aminoglykosid-antibiotika	1945	streptomycin, amikacin, gentamicin, kanamycin, neomycin, netilmicin, paromomycin, tobramycin
Andra antibiotika	1960s	chloramphenicol, colistin, erythromycin, minocycline, polymyxin B, vancomycin
Vätskedrivande läkemedel	1960s	ethacrynic acid, bumetanide, furosemide (Lasix)
Lösningsmedel och andra kemikalier	1970s	toluene, organotins, carbon monoxide
Cytostatika	1970s	bleomycin, carboplatin, cisplatin, dichloro-methotrexate, nitrogen mustard, vinblastine, vincristine

Modifierad efter Schacht J, Hawkins JE. 2006 Sketches of otohistry. Part 11: Ototoxicity: drug-induced hearing loss. *Audiol Neurootol.* 2006;11(1):1-6.

Hörselskada av buller eller kemikalier

Likheter och skillnader

Hörseltester på människor

- Tonaudiometri – Standardtestet
- Test av centrala hörselsystemet – Taltester

audiogram

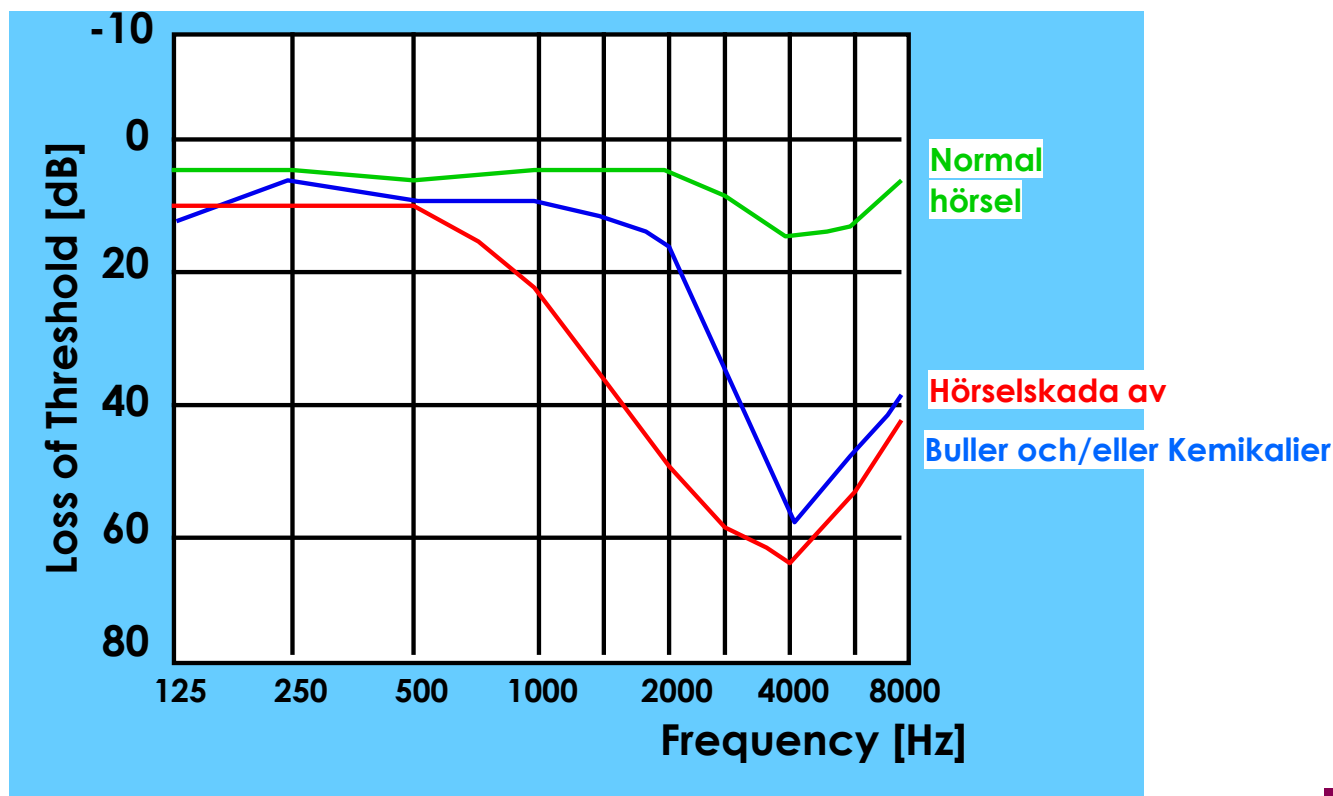
Testmetoder i djurförsök

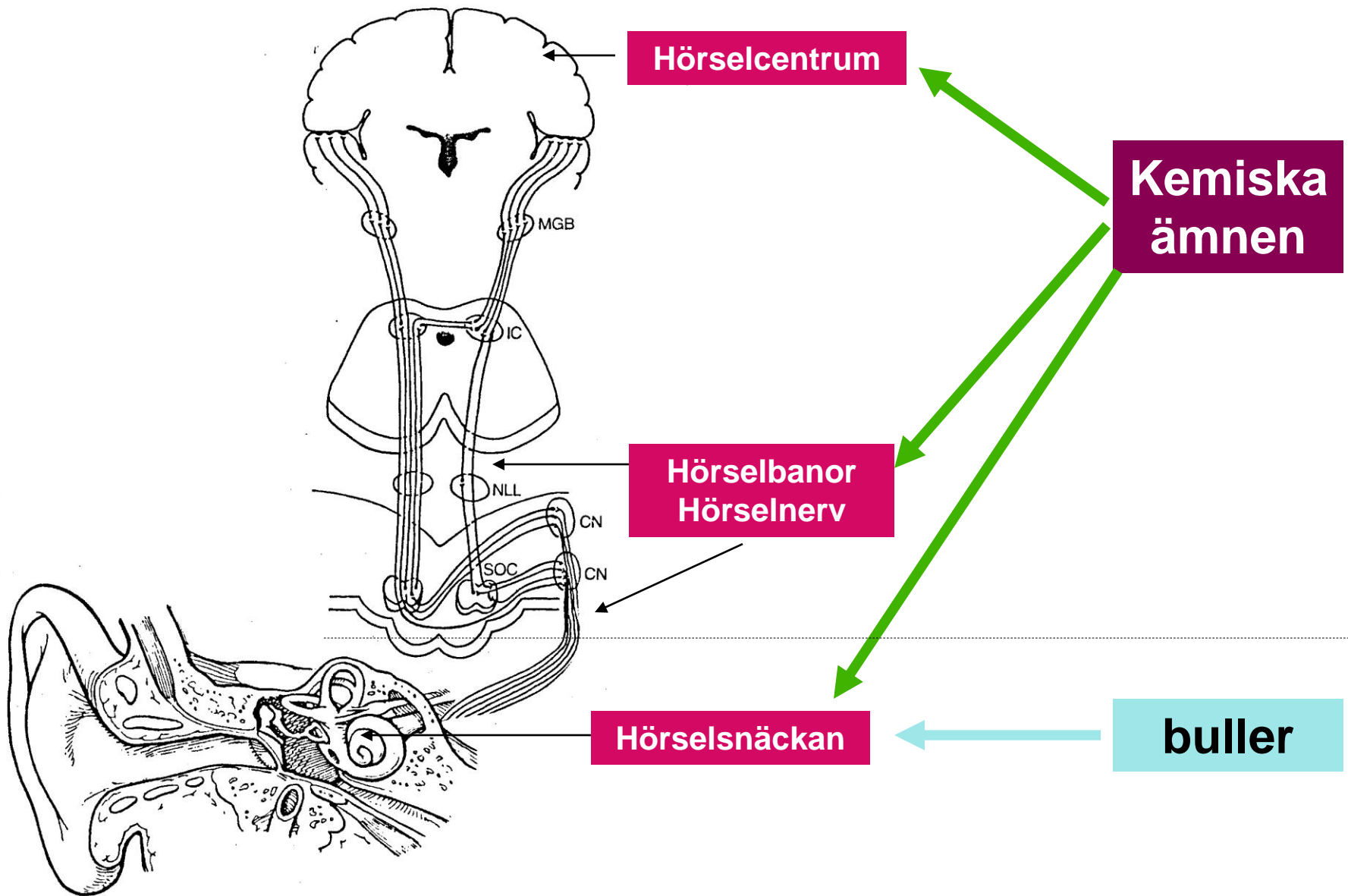
- Elektrofysiologiska test
- Beteendetester
- Morforlogi – OHC-förlust

Mekanismer - var finns skadan

bild

Hörselskada av buller eller kemikalier - audiogrammet





Vilka kemikalier orsakar ototoxicitet?

Läkemedel



Metaller



Lösningsmedel



Andra kemikalier

→ CO & HCN

→ Bekämpningsmedel

→ PCB





Läkemedel

Läkemedel kan ge reversibla (tillfälliga) ototoxiska skador

→ Diuretika – vattendrivande läkemedel

→ Acetylsalicylsyra – smärtstillande, anti-inflammatoriskt

Salicylater (ASA) och Anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID)



Världens vanligaste läkemedel

Reversibel hörselskada

Mekanism

→ påverkar hårcellerna

→ minskar blodflödet

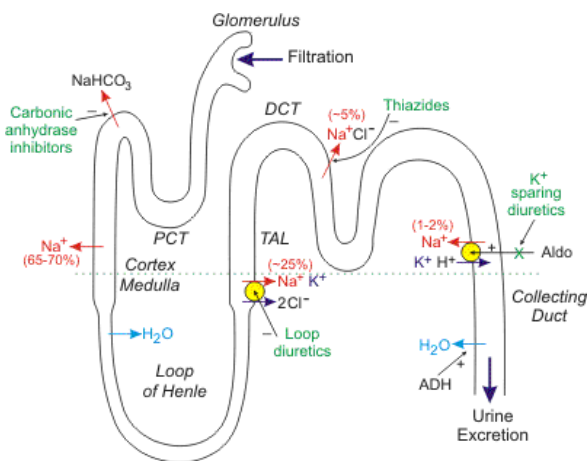
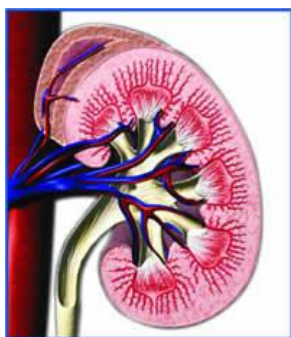
MEN

Acetylsalicylsyra –
är också en anti-oxidant





Diuretika – Vattendrivande medel



Mot högt blodtryck

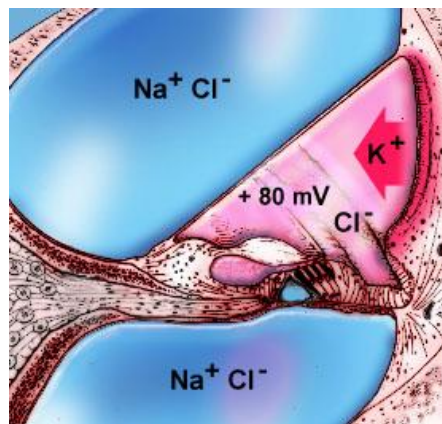
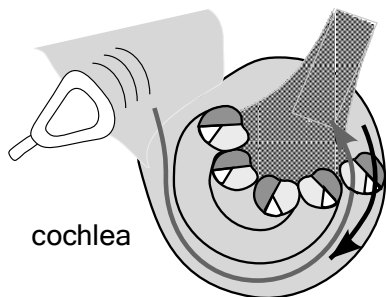
Reversibel hörselskada

Mekanism

→ Påverkar jonbalansen i innerörat
(som "liknar" njurarna)

→ Den stora faran
kan samverka med andra
läkemedel

Potentiering!





Läkemedel

Läkemedel kan ge irreversibla (permanenta) ototoxiska skador

→ Antibiotika – aminoglykosider

→ Vissa cytostatika – cancerläkemedel

Aminoglykosidantibiotika (AG)



- Används mot akuta infektioner
- Ex. streptomycin, kanamycin och gentamicin
- Permanent ototoxiska

Mekanism

- Bildar fria radikaler - ROS
- Dödar hårceller i innerörat och i balansorganet



Skydd

- Anti-oxidanter
- Acetylsalicylsyra har använts som antioxidant i kliniska studier

Läkemedel mot cancer– Substanser som innehåller platina



- Cis-platin
- Permanent ototoxiskt, skadar njurarna och nervssystemet
- Otoxiciteten är dosberoende

Mekanism

- Påverkar och dödar hårcellerna via ROS

Skydd

- Anti-oxidanter
- Minska mängden cis-platin i blodet

Exponerade i yrkeslivet

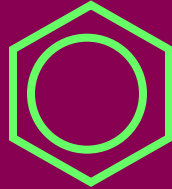
Miljoner exponerade

Buller	30	30- 50
Lösningsmedel	9	10

Ototoxiska lösningsmedel

Bensen

EJ ototoxiskt



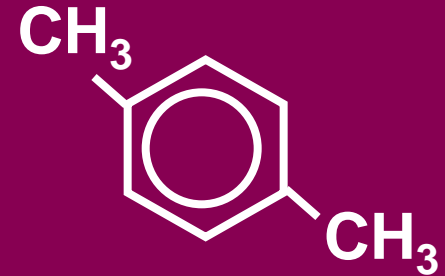
Triklloretylen



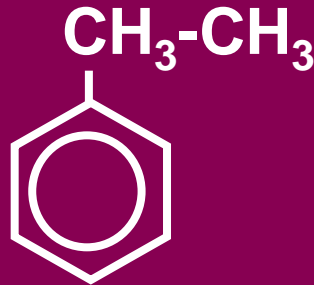
Toluen



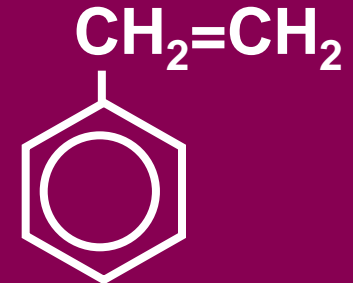
p-Xylen



Etylbenzen



Styren



n-Hexan



Koldisulfid



Blandningar

Lösningsmedel



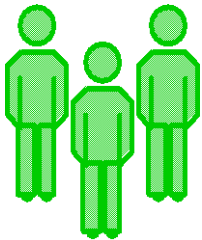
Djurstudier har visat:

Lösningsmedel skadar hörselsystemet
(råtta, mus, chinchilla - ej marsvin)

Skada i cochlean

Buller ej nödvändig faktor

Interaktion och potentiering tillsammans med buller
andra lösningsmedel och ASA visat



Humanstudier har visat:

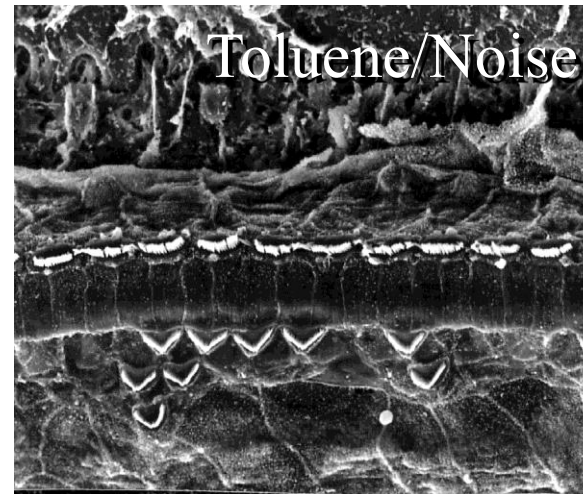
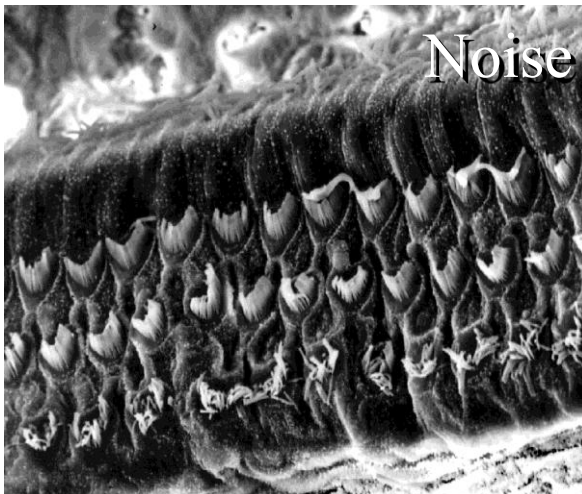
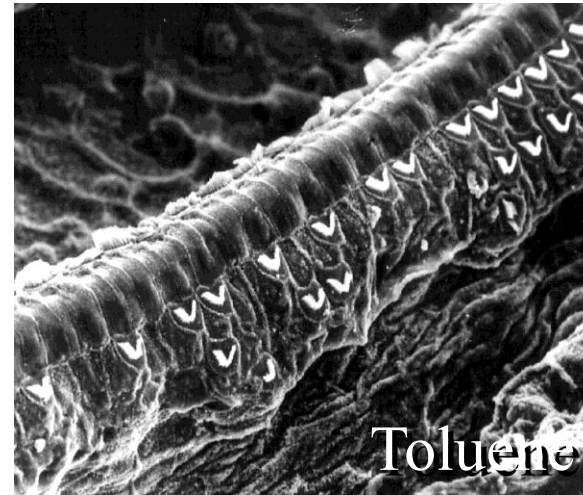
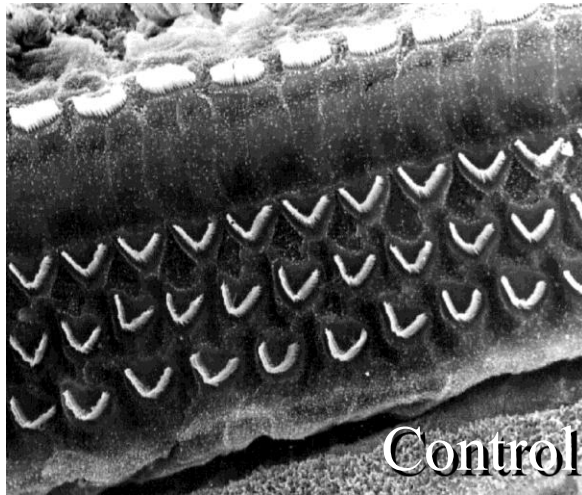
Sniffning kan ge hörselskador

Yrkesexponering för toluen, styren and
lösningmedelsblandningar kan ge hörselskador

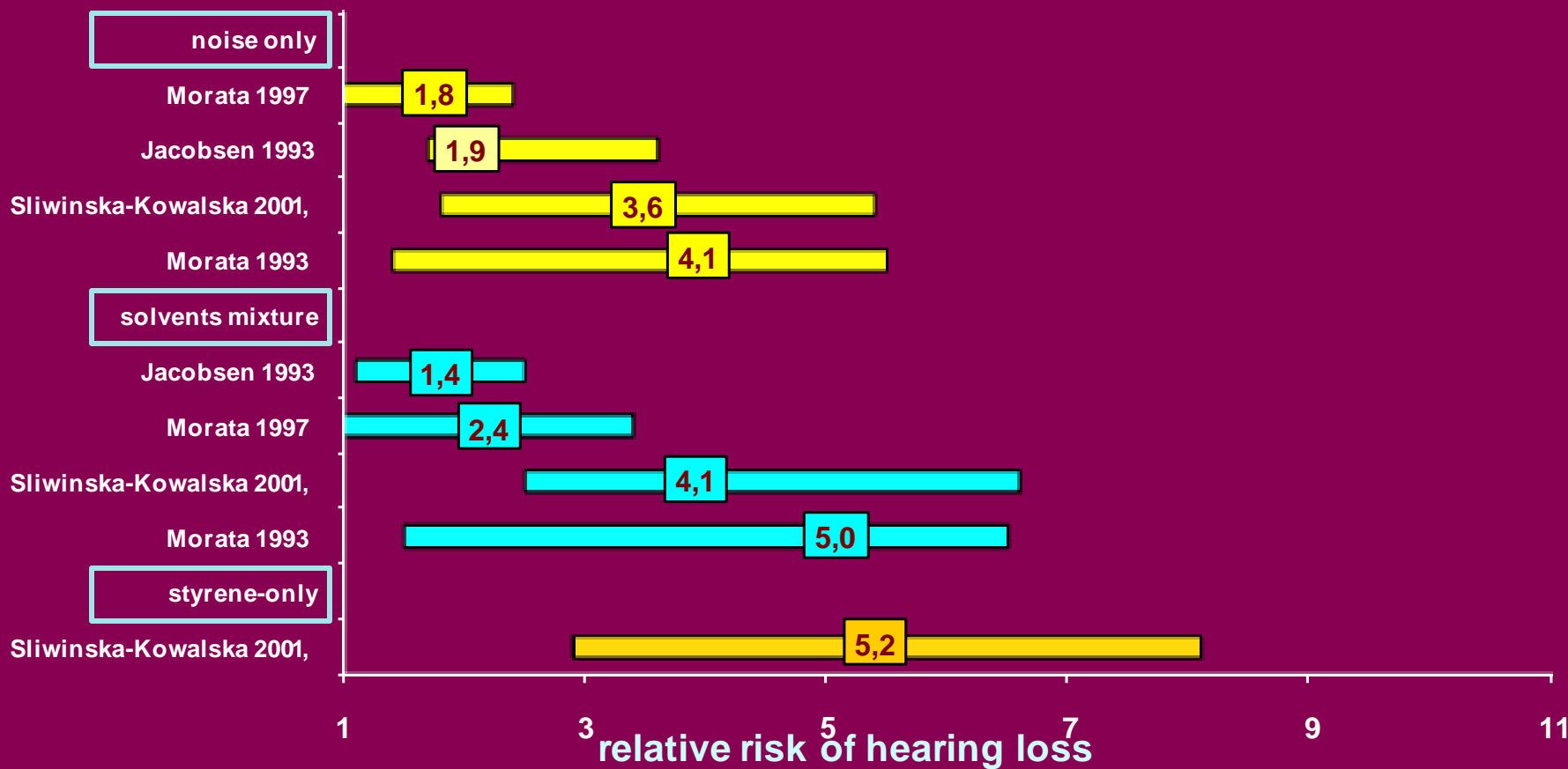
Interaktion med buller

Även vid låga bullernivåer

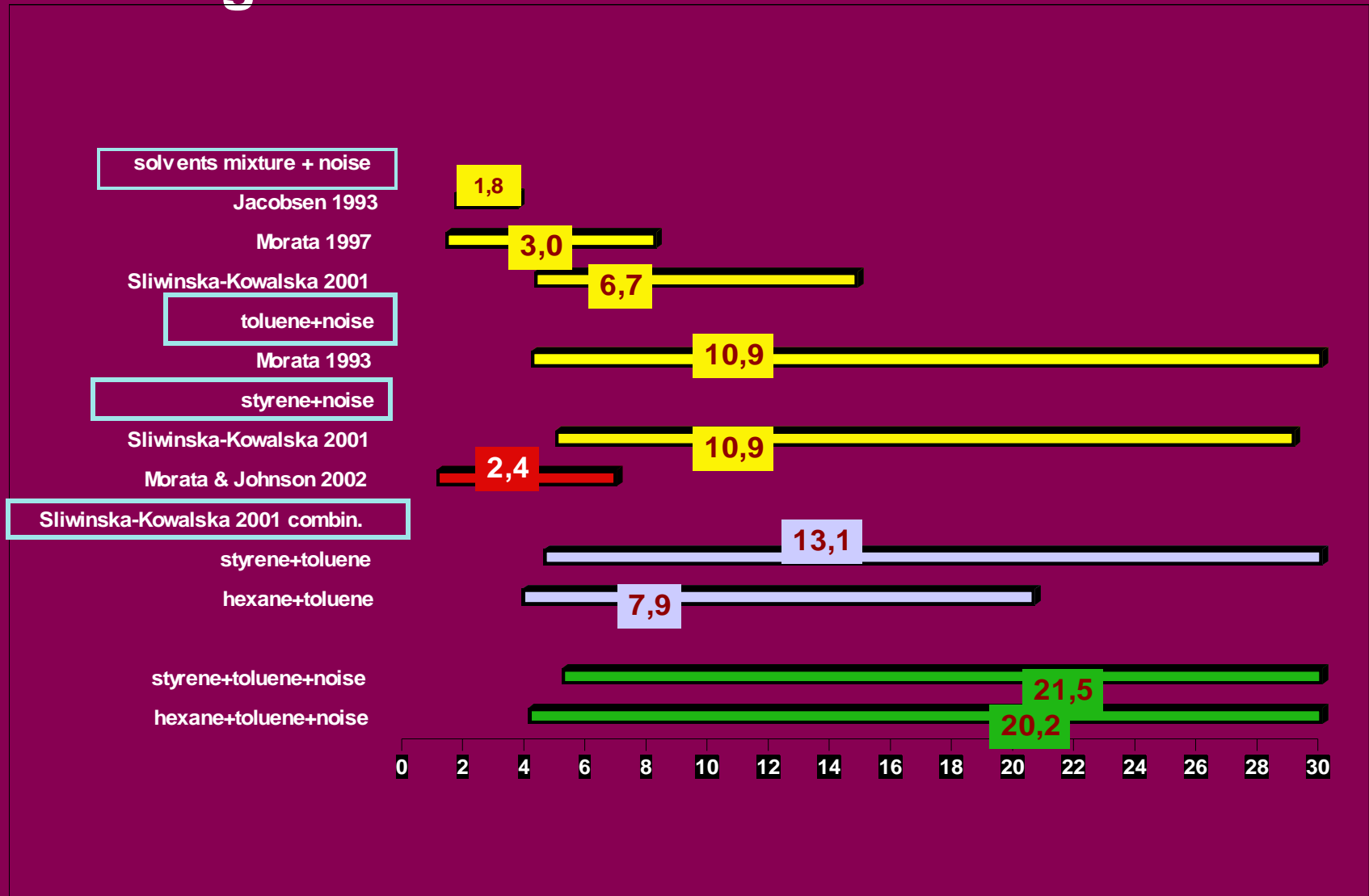
Toluen Buller Interaktion (råtta)



Relativ riks för hörselskada - ENBART buller eller ENBART lösningsmedel



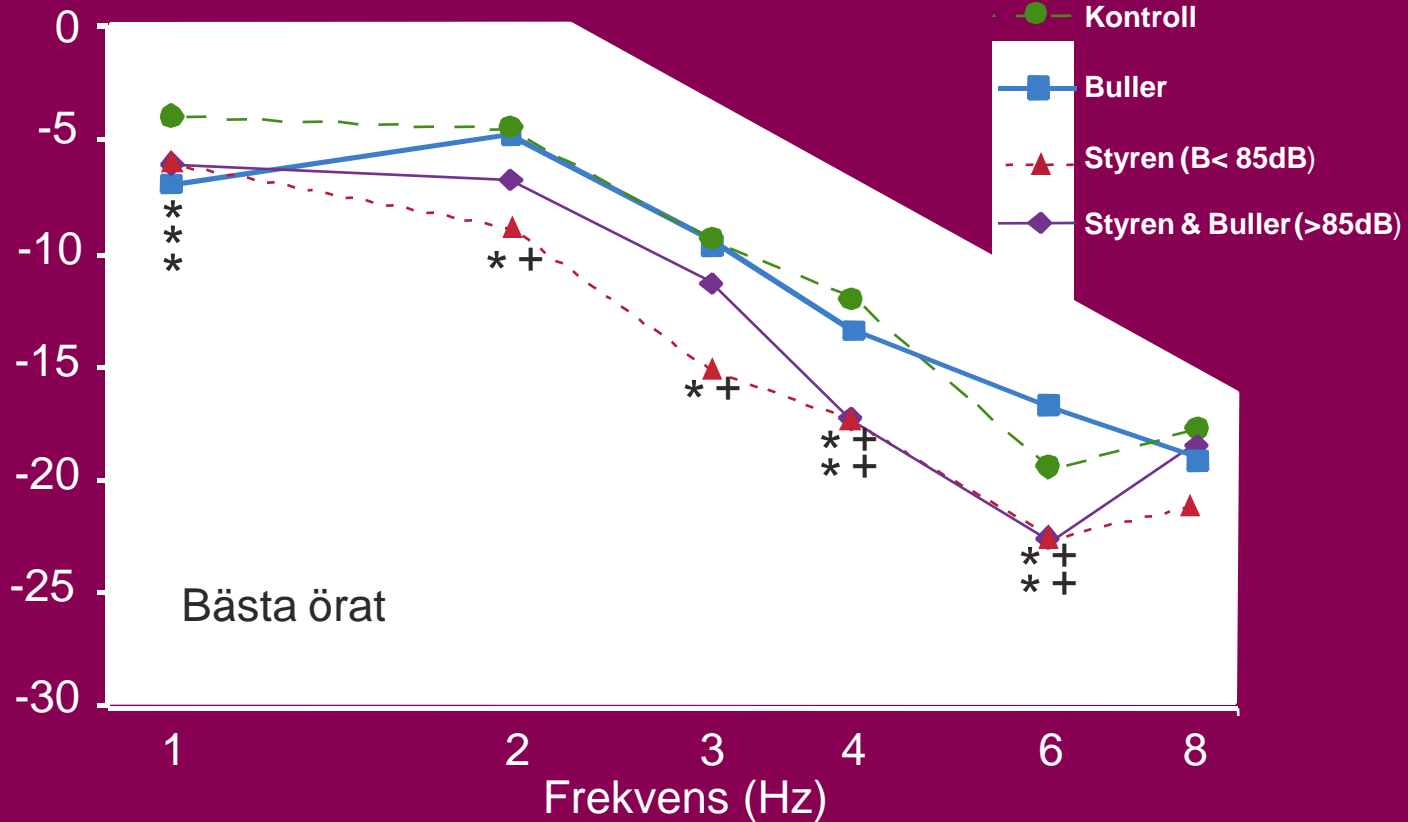
Relativ rik för hörselskada - lösningsmedel OCH buller



Styren – Buller svensk plastindustri

Resultat - Audiometri

Hörtröskel (dB HL)



Bästa örat

Styren – Buller svensk plastindustri

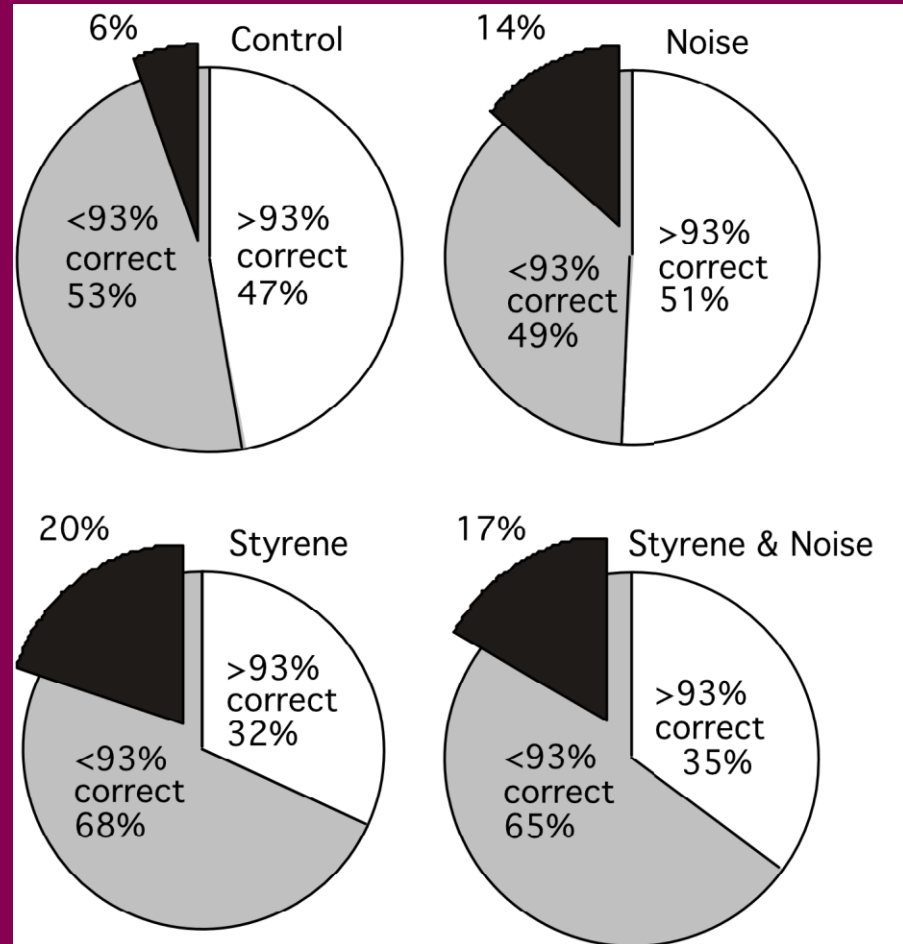
Resultat - Hackat tal

 = andel med < 78% rätt

Enligt Korsan - Bengtsson 1973

93% rätt = medelvärde
för normalpopulationen

<78% rätt = 93% - 3 STD
anses abnormalt





Styren – Buller svensk plastindustri Slutsatser

Yrkesmässig exponering för låga halter styren:

Ger en ökad risk för hörselskada

Ger något försämrade hörtrösklar

Minskar taluppfattning i brus

Ökar risken för sämre taluppfattning



Exponering för lösningsmedel i arbetslivet

Gränsvärden för lösningsmedel tar inte hänsyn till ototoxicitet

Lösningsmedel ökar risken för hörselskada

Nya bullerdirektivet

→ Tar upp ototoxiska substanser

Metaller



Kvicksilver – skadar perifera och centrala hörselsystemet

Bly - Skadar hörselnerven och centrala hörselsystemet

Mangan

Trimetyltenn

Arsenik



Beethoven



Karolinska
Institutet



Study finds Beethoven died of lead poisoning

By Rick Weiss
Washington Post

By focusing the most powerful X-ray beam in the Western Hemisphere on six of Ludwig van Beethoven's

which evidence now suggests occurred over many years. Among the possibilities are his liberal indulgence in wine consumed from lead cups or perhaps a lifetime of medical treatments, which in the 18th century

Was the Mad Hatter Deaf?



Fig. 2. ‘Mad Hatter’ from Lewis Carroll’s *Alice’s Adventures in Wonderland*. Illustration by John Tenniel. New York, Heritage Press, 1941, p 96.

Schacht J, Hawkins JE. 2006 Sketches of otolithology. Part 11: Ototoxicity: drug-induced hearing loss. Audiol Neurootol. 2006;11(1):1-6.



Andra kemikalier

“Andningshämmare”

Hindrar cellers “andning” dvs deras förmåga att ta upp syre
Ej ototoxiska ensamma

MEN potentierar andra ototoxiska ämnen och Buller

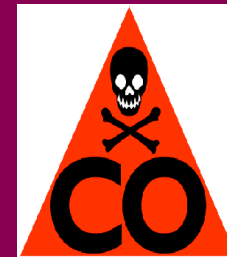
Kolmonoxid – CO

Rökning

Vätecyanid – HCN

Hörselskada visad i djuförsök i kombination med buller

CO - Effekter på hörseln



Studier från Canada och Korea tyder på interaktion mellan CO och buller



500 ppm CO (6 tim/dag, 5 dagar) +
87 – 95 dB buller (2-6 tim/dag, 5 dagar)

Potentiering av bullerskadan!

(Lacerda et al., 2005; Ahn et al., 2005; Chen and Fechter 2000; Lund et al 2003)

Ökad Ototoxicitet vid kombinationsexponering

Interaktion och/eller Additiv effekt

Vissa läkemedel tillsammans

Läkemedel + Buller

– *receptfritt och smärtstillande viktigt på jobbet*

Lösningsmedel + Buller

CO + Buller

Finns det bevis för ototoxiska effekter av kemikalier i yrkeslivet?

JA – Det tror jag!

Starkast humandata finns för

- Styren
- Toluen
- Lösningsmedelsblandningar
- Bly
- CO

Många djurstudier stödjer detta

- Risken ökar när flera skadliga faktorer samverkar

Yrkesmässig exponering för kemiska ämnen

Ototoxiska kemikalier **ÖKAR** risken för hörselskada

Gränsvärden för kemikalier tar inte hänsyn till ototoxisk effekt

Nytt Bullerdirektiv från EU 2003 (gäller i Norge fr. 2006)

→ Samtidig kemisk exponering kan öka risken för hörselskada

→ Arbetsgivaren ska därför beakta sådan exponering

Även andra länder har tagit in detta i sina direktiv
ex. Australien, Nya Zeeland, Brasilien

Arbetstagare som utsätts för otoxiska kemikalier bör inkluderas i hörselskyddsprogram

Information och kunskap är viktigt!

Vilka kemikalier är ototoxiska?

Uppmärksamma ototoxiska ämne – HUR??

Hur ska budskapet förmedlas?

Behov av en "buller" eller "ototox" notering i gränsvärdeslistor !?

Buller notatering föreslagen av

Hoet P, Lison D. Ototoxicity of toluene and styrene: state of current knowledge. Crit Rev Toxicol.2008;38(2):127-70