

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΥΝ ΤΗΝ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΜΙΑΣ ΟΥΣΙΑΣ

Με τον όρο *τοξικότητα* προσδιορίζεται η ικανότητα μιας ουσίας να επηρεάζει τις ζωτικές λειτουργίες ενός βιολογικού συστήματος, ενός ζώντος οργανισμού. Προϋπόθεση απαραίτητη για μια τέτοια δράση αποτελεί η δυνατότητα της ουσίας αυτής ή/και των μεταβολιτών της ή καλύτερα των προϊόντων βιομετατροπής της να φθάσουν στον κατάλληλο υποδοχέα του βιολογικού συστήματος και να παραμείνουν εκεί σε μια επαρκώς υψηλή συγκέντρωση για ένα ικανό χρονικό διάστημα. Ετσι, είναι αυτονόητο ότι αλλαγές στη δόση, στην οδό χορήγησης και στη διάρκεια επίδρασης ενός τοξικού παράγοντα, μπορεί να επηρεάσουν, κατά τρόπο σαφή και καθορισμένο την ανταπόκριση του βιολογικού συστήματος σ' αυτόν, χωρίς όμως ν' αποκλείεται και η εμφάνιση μιας μεγάλης ποικιλίας άλλων αντιδράσεων, ακόμη κι' όταν οι παράμετροι αυτές παραμένουν σταθερές.

Γενικά οι παράμετροι που προσδιορίζουν την τοξικότητα μιας ουσίας, συνοψίζονται στον πίνακα Α.1.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΤΟΞΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ

Είναι προφανές ότι η τοξικότητα ενός συγκεκριμένου παράγοντος εξαρτάται όχι μόνο από τη *χημική σύνθεση* αυτής καθ' εαυτής της ουσίας, αλλά και από τη σύσταση του συγκεκριμένου δείγματος που χρησιμοποιείται.

Προσμίξεις ή ρυπαντές περισσότερο ή λιγότερο τοξικοί από τον ελεγχόμενο παράγοντα, μπορεί να συνυπάρχουν μ' αυτόν, να δρουν *συνεργικά, δυναμικά ή αθροιστικά*, με αποτέλεσμα να τροποποιούν την ανταπόκριση του βιολογικού συστήματος. Ετσι, για παράδειγμα, στον έλεγχο της καρκινογενετικής δραστηριότητας διαφόρων παραγόντων είναι συχνά αναγκαίο να διευκρινιστεί αν οι σχηματιζόμενοι όγκοι προκλήθηκαν από κάποια πρόσμιξη, μάλλον, παρά από τη δράση της ερευνώμενης ουσίας ή αν η πρόσμιξη λειτούργησε ως ενεργοποιητής ή *συν-καρκινογόνο* (co-carcinogen) κάτω από τις πειραματικές συνθήκες του ελέγχου.

Σημαντικό πρόβλημα αποτελεί το γεγονός ότι οι προσμίξεις αυτές ποικίλλουν από παρτίδα σε παρτίδα, έτσι ώστε τα συμπεράσματα που εξάγονται, σε πειραματικές μελέτες, με ένα συγκεκριμένο δείγμα της ερευνώμενης ουσίας να μην είναι αναπαραγώγιμα.

Για το λόγο ακριβώς αυτό δεν είναι παράξενο ότι η *ταυτότητα* και η *καθαρότητα* του δείγματος θεωρούνται ως βασικές προϋποθέσεις για τη διεξαγωγή μιας σωστής τοξικολογικής μελέτης, μολονότι δεν πρέπει να λησμονείται ότι τα αποτελέσματα των τοξικολογικών μελετών που έγιναν με δείγματα υψηλής καθαρότητας είναι δυνατόν κάποτε να μην αποτελούν ασφαλή πρόβλεψη των κινδύνων που εμπεριέχονται από την έκθεση στο συγκεκριμένο παράγοντα και ειδικότερα όταν ο τελευταίος αυτός είναι προϊόν μαζικής παραγωγής.

Κλασικό παράδειγμα αποτελεί η καρκινογόνος δράση του ζιζανιοκτόνου 2,4-D η οποία οφείλεται στην ύπαρξη διοξίνης στα σκευάσματά του, κατάλοιπο της βιομηχανικής του παρασκευής.

Τα *φυσικά χαρακτηριστικά* του τοξικού παράγοντος, όπως η *φυσική του κατάσταση* (στερεό, υγρό ή αέριο), το *μέγεθος των σωματιδίων του*, η *τάση των ατμών του κ.λπ.*, επηρεάζουν σημαντικά την τοξικότητά του, έχοντα άμεση σχέση με την ταχύτητα απορρόφησής του.

Η *φαρμακοτεχνική μορφή* επίσης, έχει συχνά μεγάλη σημασία για την τοξικότητα μιας ουσίας, αν δηλαδή πρόκειται περί δισκίου, το είδος του δισκίου (π.χ. υπογλώσσιο, εντεροδιαλυτό κ.λπ.), σιροπίου, ελαιώματος, γαλακτώματος, υποθέτου, ενεσίμου κ.λπ. Καθοριστικό επίσης ρόλο στη διαμόρφωση της τοξικής δράσης ενός φαρμάκου παίζουν τα *έκδοχα* και οι *διάφορες αδρανείς ουσίες* που συνυπάρχουν με το δραστικό συστατικό, όπως είναι τα αρωματικά, τα συνδετικά, τα αποσαθρωτικά, οι χρωστικές, τα βελτιωτικά της γεύσης και της οσμής, οι γαλακτωματοποιητές, οι επιφανειοδραστικοί παράγοντες, τα αντιοξειδωτικά κ.λπ. Οι αλληλεπιδράσεις όλων αυτών των ουσιών με τον (τοξικό) παράγοντα τροποποιούν κατά πολύ την τοξικότητα μιας ουσίας όταν αυτή χρησι-

μπορείται πειραματικά στην καθαρή της μορφή.

Η διαλυτότητα στα βιολογικά υγρά, τέλος, έχει να κάνει με την ταχύτητα κατανομής του τοξικού παράγοντος, με το χρόνο παραμονής του στον οργανισμό και με την ικανότητα απέκκρισής του, στοιχεία που σχετίζονται επίσης άμεσα με την τοξικότητά του.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΙΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΕΚΘΕΣΗΣ

ΔΟΣΗ

Η δόση αποτελεί έναν από τους βασικότερους προσδιοριστικούς για την τοξικότητα μιας ουσίας παράγοντες, η διερεύνηση δε της σχέσης μεταξύ της δόσης της ουσίας που λαμβάνεται και του αποτελέσμα-

τος αποτελεί βασική επιδίωξη της Τοξικολογίας. Την πιο ακραία έκφραση της τοξικής δράσης μιας ουσίας αποτελεί η επέλευση του θανάτου, αλλά υπάρχουν –όπως είναι φυσικό– και «ενδιάμεσες καταστάσεις», εκδηλώσεως δηλαδή σοβαρών ανεπιθυμητών ενεργειών και βλαβών, όπως π.χ. είναι η νέκρωση των ηπατικών κυττάρων, η μεταβολή των βιοχημικών παραμέτρων του οργανισμού, κ.λπ.

Πρέπει ίσως στο σημείο αυτό ιδιαίτερος να τονισθεί ότι υφίσταται σαφής διάκριση μεταξύ των αποκαλούμενων *όλον ή ουδέν* «ανταποκρίσεων», όπως είναι ο θάνατος στην πρώτη περίπτωση και οι άλλες, σε διάφορες βαθμίδες βαρύτητας εκδηλώσεις, στη δεύτερη, στις οποίες θα μπορούσε να αναφερθούν η αναστολή της δραστηριότητας ενός ενζύμου, η εγκατάστα-

Πίνακας Α.1: Παράμετροι που προσδιορίζουν την τοξικότητα μιας ουσίας

Παράμετροι που σχετίζονται με τον τοξικό παράγοντα

- Χημική σύσταση
- Προσμίξεις ή ρυπαντές
- Φυσικά χαρακτηριστικά (φυσική κατάσταση, μέγεθος σωματιδίων, τάση ατμών κ.λπ.)
- Εκδοχα και αδρανείς ουσίες
- Διαλυτότητα του τοξικού παράγοντος στα βιολογικά υγρά

Παράμετροι που σχετίζονται με τις συνθήκες έκθεσης

- Δόση
- Απορρόφηση - Κατανομή - Απέκκριση
- Βιομετατροπή
- Συγκέντρωση και όγκος χορήγησης
- Θέση και ρυθμός χορήγησης
- Διάρκεια και συχνότητα έκθεσης
- Χρόνος χορήγησης (ώρα, εποχή κ.λπ.)

Παράμετροι «ενδογενείς» του βιολογικού συστήματος

- Είδος και ποικιλία
- Βάρος σώματος
- Ηλικία
- Φύλο και ορμονική κατάσταση
- Φυλή
- Διαιτητική κατάσταση
- Παρουσία νόσου
- Ιδιοσυγκρασία-Υπερευαισθησία
- Εξάρτηση
- Παρουσία άλλων ουσιών (Συνέργεια-Ανταγωνισμός)

Παράμετροι «εξωγενείς» (περιβαλλοντικοί) του βιολογικού συστήματος

- Θερμοκρασία
 - Βαρομετρική πίεση
 - Ακτινοβολία
-

ση βλάβης, πρόσκαιρης ή μόνιμης, ολικής ή μερικής, ενός οργάνου ή συστήματος, κ.λπ. Όλες αυτές οι «ανταποκρίσεις» παρακολουθούν μια τυπική σχέση δόσης-αποτελέσματος, σε κάθε δηλαδή περίπτωση υπάρχει κάποια δόση στην οποία «αντιστοιχεί» ένα συγκεκριμένο αποτέλεσμα.

Σε κάθε τοξικολογική μελέτη σε πειραματόζωα ή σε απομονωμένα κύτταρα, η πρώτη συνήθως παράμετρος που εξετάζεται και λαμβάνεται υπόψη είναι η θνητότητα η οποία όμως παρέχει ελάχιστα ή και καθόλου στοιχεία σχετικά με το μηχανισμό της τοξικής δράσης. Είναι όμως απολύτως απαραίτητο να είναι γνωστά τα πλαίσια της ασφαλούς δοσολογίας για πρακτικούς λόγους. Μολονότι δηλαδή δεν θεωρείται απαραίτητη πάντοτε η γνώση αυτής καθαυτής της θανατηφόρου δόσης, είναι εντούτοις σημαντικό να είναι γνωστό αν για την εξεταζόμενη ουσία υπάρχει τοξικότητα στη δόση ή σε πολλαπλάσια της δόσης που είναι πιθανό να χορηγηθεί στον άνθρωπο ή/και στα πειραματόζωα. Σε ορισμένες, ωστόσο, περιπτώσεις είναι εξαιρετικά δύσκολο ή αδύνατο να προσδιορισθεί η δόση αυτή, καθώς και να μεταφερθούν οι πιθανότητες δράσης στον άνθρωπο από τα διαθέσιμα στοιχεία.

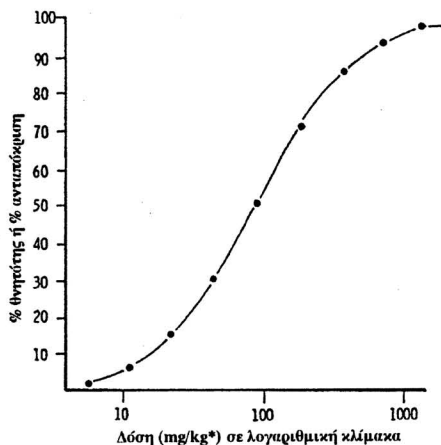
Δόση κατά συνέπεια, με βάση τα ανωτέρω, είναι η ποσότητα εκείνη της ουσίας που, όταν εισαχθεί στον οργανισμό, μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση κάποιας βιολογικής αντίδρασης. Μεταξύ δόσης και αντίδρασης του βιολογικού συστήματος υπάρχει μία σχέση που εξαρτάται κατά τρόπο άμεσο από την ποσότητα, τη θέση και τον τρόπο χορήγησης της ουσίας, ενώ το είδος της αντίδρασης εκτείνεται από μια απλή βιοχημική ή φαρμακολογική μεταβολή που συνεπάγεται κάποια απλή και ανατάξιμη βλάβη ενός οργάνου ή συστήματος, μέχρι την επέλευση του θανάτου η οποία και αποτελεί την ακραία αντίδραση.

Η διερεύνηση της σχέσης αυτής, δόσης-αποτελέσματος, βασίζεται σε ορισμένες παραδοχές. Συγκεκριμένα ότι:

- Υπάρχει ένας υποδοχέας με τον οποίο η ξеноβιοτική ουσία αντιδρά ώστε να προκύψει ανταπόκριση.
- Ο βαθμός της ανταπόκρισης είναι ανάλογος της συγκέντρωσης της ξеноβιοτικής ουσίας, στη θέση της αντίδρασης (θέση-στόχος).
- Η συγκέντρωση της ξеноβιοτικής ουσίας στη θέση αντίδρασης σχετίζεται με τη χορηγηθείσα δόση.
- Η ανταπόκριση σχετίζεται αιτιολογικά με τη χορηγηθείσα ξеноβιοτική ουσία.

Η τοξική δράση σε ορισμένες περιπτώσεις είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης μεταξύ μιας ουσίας και ενός ειδικού μοριακού υποδοχέως. Ο υποδοχέας αυτός μπορεί π.χ. να είναι ένα ένζυμο η δραστηριότητα του οποίου είναι δυνατό να ανασταλεί ή ένα μακρο-

μόριο, αλλά σε πολλές περιπτώσεις η φύση του παραμένει άγνωστη. Ως παραδείγματα στα οποία ο υποδοχέας είναι γνωστός αναφέρονται το CO το οποίο αλληλεπιδρά με την αιμοσφαιρίνη και τα κυανιούχα τα οποία αλληλεπιδρούν ειδικά με το κυτόχρωμα a_3 του συστήματος μεταφοράς ηλεκτρονίων. Η τοξική δράση και των δύο αυτών ουσιών είναι άμεσο αποτέλεσμα αυτών των αλληλεπιδράσεων, θεωρείται δε ότι αυτή εξαρτάται από τον αριθμό των μορίων της τοξικής ουσίας που συνδέονται με τους υποδοχείς, έτσι ώστε όσο περισσότερα μόρια καταλαμβάνουν τις θέσεις του υποδοχέως, τόσο μεγαλύτερη να είναι και η τοξική δράση της ουσίας. Ωστόσο όμως, μετά από κάποια - υψηλή - συγκέντρωση της τοξικής ουσίας, όλες οι θέσεις του υποδοχέως καταλαμβάνονται, με αποτέλεσμα να μην παρατηρείται πλέον περαιτέρω μεταβολή (αύξηση) της τοξικής δράσης. Η σχέση αυτή εκφράζεται με την κλασική καμπύλη δόσης-αποτελέσματος (ανταπόκρισης) (Εικ. Α.1).



Εικ. Α.1. Τυπική καμπύλη δόσης - αποτελέσματος. Η επί % ανταπόκριση του οργανισμού ή η θνητότητα (επί %) των οργανισμών μιας ομάδας που εκτίθενται σε μια ουσία, συναρτήσει του λογαρίθμου (log) της δόσης ⁽¹⁶⁾.

Πρέπει στο σημείο αυτό να τονισθεί ότι στις ανωτέρω περιπτώσεις κατά τις οποίες η θέση «αντίδρασης» είναι ένας υποδοχέας, το αποτέλεσμα μπορεί να είναι ανάλογο με αυτό που εκδηλώνεται ως φαρμακολογική ενέργεια ή δράση. Κατ' αντίστροφη έκφραση, αυτό σημαίνει ότι για να υπάρξει αποτέλεσμα, θα πρέπει να συνδεθεί ο υποδοχέας με την τοξική ουσία, το αποτέλεσμα δε αυτό μεγιστοποιείται όταν όλοι οι υποδοχείς καταληφθούν από την ουσία.

Ωστόσο, αντίθετα με ότι ισχύει στη φαρμακολογία, οι υποδοχείς για τις περιπτώσεις εκδηλώσεως τοξικών ενεργειών δεν έχουν πλήρως μελετηθεί. Χαρακτηριστικό του γεγονότος αυτού είναι ότι ελάχιστα παραδείγματα ειδικών υποδοχέων, για το σκοπό αυ-

τό, υπάρχουν, υποδοχείς δηλαδή για τους οποίους είναι γνωστό ότι σχετίζονται άμεσα με την πρόκληση της τοξικής δράσης μιας ουσίας. Τα δύο προαναφερθέντα π.χ. παραδείγματα (CO και HCN) αποτελούν πράγματι χαρακτηριστικές περιπτώσεις που εκφράζουν τη σχέση δόσης-αποτελέσματος, σε επίπεδο υποδοχέως, όπως υπάρχουν επίσης και ανάλογα παραδείγματα ενζυμικής αναστολής. Αντίθετα, για ορισμένες άλλες τοξικές ενέργειες, όπως π.χ. είναι η ηπατική νέκρωση την οποία μπορεί να προκαλέσει η παρακαταμολή, αν και είναι δυνατό να δείχθει ότι υπάρχει μια σχέση δόσης-αποτελέσματος, μπορεί, εντούτοις, να μην υπάρχει αλληλεπίδραση τοξικής ουσίας-υποδοχέως με τον κλασικό ορισμό. Πρέπει, τέλος, να γραφεί ότι είναι απαραίτητο, οσάκις παρατηρείται κάποιο τοξικό αποτέλεσμα μετά από έκθεση σε μια συγκεκριμένη δόση της ουσίας, να μελετάται, στη συνέχεια, και το αποτέλεσμα της έκθεσης σε διάφορες δόσεις και να προσδιορίζεται και η σχέση μεταξύ της εκάστοτε χορηγούμενης δόσης και του αποτελέσματος (βαθμός ανταπόκρισης).

Το σχήμα της καμπύλης δόσης-αποτελέσματος εξαρτάται από το «χαρακτήρα» της τοξικής ενεργείας που εκτιμάται ως αποτέλεσμα και το μηχανισμό προκλήσεως αυτής. Τα κυανιούχα π.χ. όταν αντιδρούν με το κυτόχρωμα α_3 συνδέονται αναστρέψιμα και διακόπτουν τη μεταφορά ηλεκτρονίων μέσω της αναπνευστικής αλυσού με αποτέλεσμα να προκαλούν αναστολή μιας σημαντικής και ζωτικής λειτουργίας των κυττάρων και η καμπύλη δόσης-αποτελέσματος να διαμορφώνεται απλά και να διακόπτεται απότομα. Ακόμη, όσο πιο ακριβής είναι ο καθορισμός του αποτελέσματος και όσο μεγαλύτερος ο αριθμός των προσδιορισμών, τόσο πιο ακριβής θα είναι και η καμπύλη και οι παράμετροι που προκύπτουν από αυτή.

Τέλος, πρέπει να γραφεί ότι η ευαισθησία των βιολογικών μονάδων σε μια ορισμένη δόση δεν είναι πάντοτε η ίδια. Είναι δυνατό με την ίδια δόση και με τις ίδιες προϋποθέσεις χορήγησης μιας ουσίας, ορισμένες από τις μονάδες αυτές να καταστραφούν, ενώ άλλες, περισσότερο ανθεκτικές να παραμείνουν στη ζωή. Ετσι γίνεται καταφανές ότι με τον όρο *θανατηφόρος δόση* δεν υπονοείται κάτι απόλυτα καθορισμένο, το οποίο να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέτρο της τοξικότητας μιας ουσίας, λόγω αυτής ακριβώς της διαφορετικής ανταπόκρισης των βιολογικών μονάδων του ίδιου είδους στην ίδια δόση, γιαυτό και πύο αντιπροσωπευτική από τη θανατηφόρο δόση φαίνεται ότι είναι - παρά τις επιφυλάξεις που αναφέρονται στη συνέχεια - η *μέση θανατηφόρος δόση* (LD_{50}), η δόση δηλαδή εκείνη που όταν πειραματικά χορηγηθεί από του

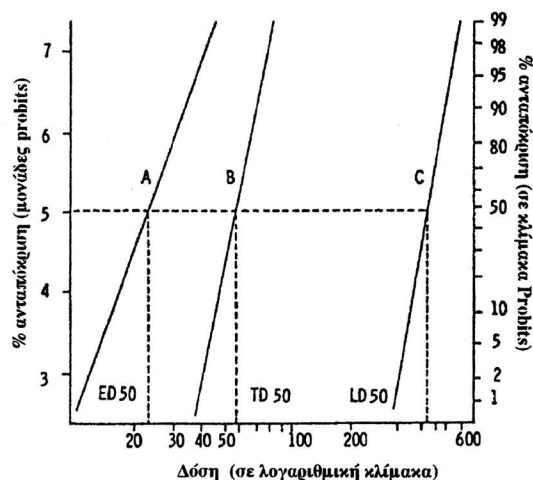
στόματος σε πειραματόζωα σκοτώνει ποσοστό 50 % εξ αυτών.

Η διερεύνηση της σχέσης «δόσης - αποτέλεσμα»

Με τις «ανταποκρίσεις» (αποτελέσματα) του τύπου «όλον ή ουδέν» (όπως η θνητότητα) ο συνήθης τρόπος για τον καθορισμό και την παρουσίαση της σχέσης δόσης-αποτελέσματος, είναι ο υπολογισμός του ποσοστού των πειραματοζώων ή των κυττάρων τα οποία σε μια συγκεκριμένη δόση ή συγκέντρωση δείχνουν την εν λόγω ανταπόκριση. Το αποτέλεσμα αυτό, αναπαριστάται στη συνέχεια, γραφικά, συναρτήσει της δόσης ή της συγκέντρωσης, με τη μορφή τυπικής σιγμοειδούς καμπύλης, δεδομένου ότι τόσο η μεγίστη, όσο και η ελαχίστη θανατηφόρος δόση δεν είναι δυνατό να υπολογισθούν με απόλυτη ακρίβεια (Εικ. Α.1).

Με την εφαρμογή εξάλλου της ανάλυσης probit*, η γραφική παράσταση παίρνει τη μορφή ευθείας γραμμής (Εικ. Α.2 και Α.3).

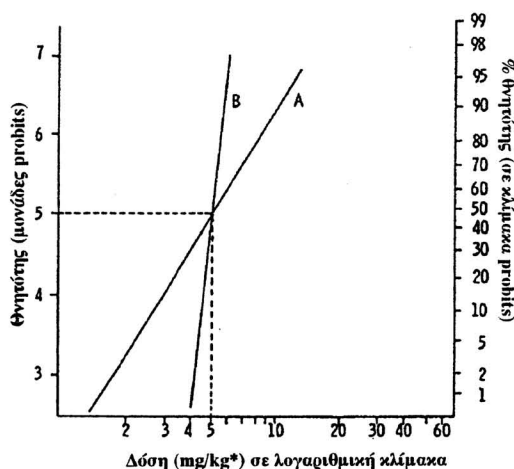
Αλλά και στην περίπτωση κατά την οποία η «ανταπόκριση» είναι βαθμιαία, η γραφική αποτύπωση γίνεται και πάλι συναρτήσει της δόσης ή της συγκέντρωσης, σχηματιζομένης πάντοτε σιγμοειδούς καμπύλης του ίδιου τύπου, όπως και στην περίπτωση των μη βαθμιαίων ανταποκρίσεων (θάνατος).



Εικ. Α.2. Σύγκριση των καμπυλών δόσης-«ανταπόκρισης» για την αποτελεσματικότητα (Α), την τοξικότητα (Β) και τη θνητότητα (Γ). Η αποτελεσματική, τοξική ή θανατηφόρος δόση για το 50% των πειραματοζώων των ομάδων (ED_{50} , TD_{50} ή LD_{50} αντίστοιχα) είναι δυνατό να υπολογισθεί από την αντίστοιχη καμπύλη. Η σχέση μεταξύ ED_{50} και TD_{50} αποτελεί το δείκτη ασφαλείας της ουσίας⁽¹⁶⁾.

* Probits είναι μονάδες σταθερής απόκλισης, όπου ως μέση τιμή λαμβάνεται η probit 5.

Από τη στιγμή που θα καθορισθεί η σχέση δόσης-αποτελέσματος, προκύπτουν από τη σχέση αυτή, ορισμένες παράμετροι. Όταν η θνητότητα είναι το σημείο αναφοράς στην καμπύλη, τότε μπορεί να υπολογισθεί η μέση θανατηφόρος δόση (LD_{50}) (Εικ. Α.2). Η τιμή όμως αυτή δεν αποτελεί ακριβές μέγεθος, είναι δε σήμερα από πολλούς συζητήσιμη η χρησιμότητα και η αναγκαιότητά της στην Τοξικολογία, αφού για την ίδια ουσία μπορεί να ποικίλει μεταξύ διαφορετικών ομάδων ακόμη και από το ίδιο είδος πειραματοζώων.



Εικ. Α.3. Συγκριτική αποτύπωση της τοξικότητας δύο ουσιών Α και Β. Μολοντί και οι δύο φαίνεται ότι έχουν την ίδια τιμή LD_{50} , εντούτοις η ουσία Α είναι περισσότερο δραστική της Β ⁽¹⁶⁾.

Η LD_{50} για μια ουσία, έχει πραγματική αξία στις εξής μόνο περιπτώσεις:

- Συγκρινόμενη με τις LD_{50} άλλων ουσιών (Πίν. Α.2).
- Κατά τον προσδιορισμό της τοξικότητας μιας ουσίας, ανάλογα με την οδό χορήγησης (Πίν. Α.3).
- Συγκρινόμενη με τις LD_{50} άλλων ειδών πειραματοζώων (Πίν. Α.4).

Πίνακας Α.2.: Τιμές LD_{50} (κατά προσέγγιση) για διάφορες τοξικές ουσίες ⁽¹⁴⁾

Ουσία	LD_{50} (mg/Kg*)
Αιθανόλη	10000
DDT	100
Νικοτίνη	1
Τετροδοξίνη	0,1
Διοξίνη	0,001
Τοξίνη αλλαντίασης	0,00001

Η LD_{50} εφαρμόζεται επίσης σε ταξινομήσεις όπου αναφέρεται η επικινδυνότητα της ουσίας. Πρόσφατα, έχει προταθεί από την Βρετανική Τοξικολογική Εταιρεία ένας άλλος τρόπος προσέγγισης της σχετικής επικινδυνότητας μιας ουσίας, με βάση τη χορήγηση διαφόρων δόσεων σε ορισμένα πειραματόζωα και την καταγραφή των αποτελεσμάτων. Η ουσία μπορεί π.χ. να ταξινομηθεί και να χαρακτηριστεί ως πολύ τοξική, τοξική ή λίγο τοξική, χωρίς την εφαρμογή της δοκιμασίας LD_{50} .

Σήμερα συζητείται ευρέως η ανάγκη για την εξασφάλιση όσο το δυνατόν ακριβέστερης μεθοδολογίας στον προσδιορισμό της LD_{50} . Οι γνωστές μέχρι σήμερα μέθοδοι απαιτούν ένα μεγάλο αριθμό πειραματοζώων (περίπου 50), ενώ άλλες, νεώτερες τεχνικές απαιτούν μικρότερο μεν αριθμό, αλλά χωρίς να θεωρούνται αρκετά αξιόπιστες.

Επισημαίνεται και πάλι ότι ο προσδιορισμός της LD_{50} θεωρείται απαραίτητος όχι μόνο για την έκφραση της τοξικότητας μιας ουσίας, αλλά –όπως έχει ήδη αναφερθεί– και για την επικινδυνότητά της. Και η προσδιοριζόμενη τιμή δεν αποτελεί μόνο αριθμητική έκφραση της τοξικότητας, αλλά, κατά τρόπο έμμεσο, παρέχει πληροφορίες και για το είδος της τοξικής δράσης της ουσίας, το χρόνο εμφάνισης των τοξικών εκδηλώσεων, τη διάρκεια δράσης στον οργανισμό κ.λπ.

Είναι ακόμη αυτονόητο ότι οι πληροφορίες αυτές θεωρούνται απολύτως απαραίτητες και για την αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπιση των ατόμων που έχουν εκτεθεί στην ουσία, για το σχεδιασμό πειραμάτων χρονίας τοξικότητας, για την προστασία των ατόμων που εργάζονται στη βιομηχανική παραγωγή κ.λπ.

Εξαιρετικές τέλος δυσκολίες παρουσιάζει ο καθορισμός της τοξικότητας μιας ουσίας που λαμβάνεται δι' εισπνοής ή δι' άλλης οδού όπως π.χ. συμβαίνει όταν η έκθεση ενός βιολογικού συστήματος γίνεται μέσω υδατικού περιβάλλοντος (π.χ. για τα ψάρια). Στις περιπτώσεις αυτές προσδιορίζεται η LC_{50} , τιμή που εκφράζει τη συγκέντρωση εκείνη της ουσίας στον αέρα ή στο νερό που προκαλεί το θάνατο στο 50% των πειραματοζώων.

Πρέπει να σημειωθεί ότι όταν προσδιορίζεται η τιμή της LC_{50} πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και η χρονική διάρκεια της έκθεσης.

Η LD_{50} και η LC_{50} δεν είναι σταθερές, αλλά επηρεάζονται –όπως ήδη έχει αναφερθεί– από διάφορους παράγοντες όπως το είδος, το φύλο, η ηλικία, η θερμοκρασία, η ταυτόχρονη έκθεση και σ' άλλες ουσίες (π.χ. εντομοκτόνα, διατροφή, αριθμός πειραματοζώων που βρίσκονται στο ίδιο κλουβί κ.λπ.).