

Komparativna analiza rezultata elektroneurografskog ispitivanja kod radnika profesionalno izloženih neurotoksičnim materijama

Uvod

Neurotoksične hemijske materije u radnoj i u, sve više, zagađenoj životnoj sredini značajno doprinose poremećaju zdravlja ljudi. Razvitak industrije doveo je do toga da su hemijske materije u vrhu liste vodećih uzroka bolesti u vezi sa radom, ili profesionalnih bolesti, pa je time problematika profesionalne toksikologije i ispitivanje delovanja hemijskih agensa na periferni nervni sistem danas veoma aktuelna. Prema novijoj literaturi od svih hemijskih materija za koje je utvrđena maksimalna dozvoljena koncentracija u uslovima profesionalne izloženosti, 42% ima dokazano neurotoksično dejstvo (1,2,3).

Koji će deo nervnog sistema biti zahvaćen patološkim procesom, priroda i stepen oštećenja i kliničke manifestacije trovanja zavise od intenziteta i trajanja ekspozicije, fizičkih i hemijskih karakteristika otrova i individualne specifičnosti organizma, a manifestuje se usporenjem brzina provođenja perifernih nerava. Na više načina hemijske supstance izazivaju oštećenje nervnog sistema. Mogu nastati oštećenja neurona, aksona, mijelina, mikrotubula i oštećenja neurotransmisije. Pri izraženim toksičnim efektima ispitivanih noksi na perifernim nervima nalaze se znaci polineuropatije uz slabost mišića, ali se klinički manifestni neuromuskularni ispadi danas retko sreću(1,2).

Elektrofiziološke promene u početku karakterišu lako usporena ili normalna brzina provodljivosti nervnih vlakana (motornih i/ili senzitivnih). Akcioni potencijal izazvan stimulacijom nerva je snižene amplitude zbog smanjenja broja ekscitabilnih vlakana. Ukoliko degeneriše veći broj nervnih vlakana, brzina provodljivosti se ne može meriti. Krajevi aksona gube vezu sa mišićnim vlaknima, a membrana mišićnih vlakana postaje hiperekscitabilna i registruju se fibrilacioni i denervacioni potencijali. Amplituda akcionog potencijala motorne jedinice (APMJ) se smanjuje, trajanje produžava i javlja se veći procenat polifaznih potencijala (4,5).

Neuropatija koja je posledica intoksikacije olovom je motornog tipa i praćena je paralizom n. radijalisa i n. peroneusa. Neki autori nalaze da su brzine motornih

vlakana normalne ili lako usporene, terminalne latence produžene, a brzine senzitivnih vlakana usporene ili se ne mogu meriti, što potvrđuje teoriju da u osnovi patofizioloških promena stoji aksonska degeneracija (6,7,8).

Neurološke manifestacije kao posledice trovanja živom u nekim novijim radovima dovode se u vezu sa oštećenjem prednjih rogova kičmene moždine i posledičnom aksonskom degeneracijom (9,10,11). Sekundarne degenerativne promene piramidnog puta, zbog oštećenja motornih neurona u precentralnom korteksu, nađene su u eksperimentalnim studijama na životinjama zajedno sa primarnom degeneracijom senzitivnih vlakana perifernih nerava na donjim ekstremitetima (12,13).

Organski rastvarači (n-heksan koji se koristi u industriji lepкова i lakova i ugljen disulfid korišćen u proizvodnji veštačke svile i viskoze) su poznati po svojoj neurotoksičnosti. Oštećenje perifernog nervnog sistema najčešći je i veoma karakterističan znak hroničnog trovanja ovim materijama, kada nastaje simetrična polineuropatija donjih ekstremiteta, kao posledica ireverzibilne aksonske degeneracije distalnih delova centralnih i perifernih neurona (14,15,16).

Radna hipoteza

U ovom istraživanju polazimo od pretpostavke da postoji smanjena brzina sprovođenja nerava kod radnika sa hroničnom profesionalnom ekspozicijom malim dozama neurotoksičnih materija, kao i da ne postoje razlike u brzini provođenja i obliku i amplitudi akcionog potencijala perifernih nerava kod profesionalne izloženosti različitim neurotoksičnim agensima.

Ciljevi istraživanja

Osnovni cilj istraživanja je elektrofiziološka analiza kod radnika koji su profesionalno izloženi delovanju različitih neurotoksina (olovo, živa, organski rastvarači) u pokušaju da se ustanove rani znaci oštećenja perifernog nervnog sistema i moguće razlike u modelu neuralnog oštećenja.

U realizaciji navedenog cilja postavljeni su sledeći pojedinačni zadaci:

- analiza statističke značajnosti razlika srednjih vrednosti maksimalnih brzina provođenja motornih i senzitivnih nerava gornjih i donjih ekstremiteta kod radnika koji su profesionalno izloženi delovanju različitih neurotoksina

(olovo, živa, organski rastvarači) u odnosu na kontrolnu grupu sa procenom usporenja motornih i senzitivnih brzina provođenja;

- statistička analiza značajnosti razlika u prosečnim vrednostima terminalnih latenci kod pojedinih grupa ispitanika izloženih različitim neurotoksičnim agensima;
- komparativna analiza progresije neuralnih oštećenja u zavisnosti od neurotoksičnog agensa i dužine profesionalne izloženosti.

Metod istraživanja

Istraživanje se planira kao „case control“ studija. Sprovešće se tokom 2012. godine na grupi ispitanika kojima će se u stacionarnim uslovima, u Institutu za medicinu rada Srbije, ispitivati posledice hronične profesionalne izloženosti malim dozama olova, žive i organskih rastvarača (n-heksan, ugljendisulfid). Kriterijum za odabir ispitanika je dužina izloženosti od 5 godina i više na osnovu opisa poslova i podataka o dužini rada. Kod svih ispitanika izloženih neurotoksičnim agensima na radnom mestu registrovaće se podaci o izmerenim koncentracijama štetnosti u radnoj sredini, na osnovu obaveznih ispitivanja uslova rada na radnim mestima i u radnoj okolini.

Ispitanici će biti svrstani u tri grupe (30 – 50 ispitanika po grupi), prema vrstama neurotoksičnih materija (olovo, živa i organski rastvarači). Kontrolnu grupu (30 ispitanika) sačinjavaće ispitanici koji nisu bili izloženi neurotoksičnim noksama i nemaju simptome i znake oboljenja perifernog nervnog sistema, a po svim drugim varijablama relevantnim za dejstvo neurotoksičnih agenasa se ne razlikuju od izloženih.

Pre elektrofiziološkog ispitivanja svi ispitanici će biti klinički i neurološki pregledani, tako da se pouzdano isključe druga neuromišićna oboljenja i stanja koja bi mogla uticati na rezultate istraživanja (dijabetes, prekomerno konzumiranje alkoholnih pića, koštanomišićne bolesti i drugo). Svi ispitanici biće podvrgnuti neuropsihološkom testiranju.

Ispitanicima izloženim olovu odrediće se koncentracija olova u krvi i urinu, eritrocitni protoporfirin (EPP), i koncentracija δ -aminolevulinske kiseline (δ -ALA) u

urinu (atomskom apsorpcionom spektrofotometrijom, kolorimetrijom i hematofluorometrijom.

Ispitanicima izloženim živi odrediće se koncentracije žive u urinu i po gramu kreatinina u urinu atomskim apsorpcionim spektrofotometrom.

Ispitanicima koji su bili izloženi organskim rastvaračima odrediće se koncentracija metabolita u urinu i neuropsihološko testiranje.

Za neurofiziološko ispitivanje koristiće se dvokanalni elektromiograf, iglene i površinske kožne elektrode uz konstantnu ambijentalnu temperaturu od 24 ° C.

Motorna brzina provođenja za n. medianus registrovaće se elektrodom smeštenom iznad motorne tačke m. abductor pollicis brevis, nakon stimulacije u predelu lakta.

Motorna brzina provođenja za n. ulnaris registrovaće se iznad motorne tačke m. abductor digiti quinti.

Motorna brzina provođenja za n. peroneus meriće se od motorne tačke nerva iza glave fibule, sa registracionom elektrodom iznad m. extensor digitorum brevis.

Terminalne latence će se korigovati za standardnu kondukcionu distancu od 7 cm između motornih tačaka nerva i mišića.

Senzitivne brzine za n. medianus meriće se antidromno od ručja do drugog prsta, prstenastim elektrodama, a za n. ulnaris za segment ručje - peti prst.

Senzitivna brzina za n. suralis meriće se antidromno za segment: sredina lista - lateralni malleolus.

Za statističku analizu ispitivanih varijabli primeniće se jednosmerna i dvosmerna analiza varijanse i testiranje statističke značajnosti razlika u srednjim vrednostima ispitivanih varijabli između grupa ispitanika izloženih različitim neurotoksičnim agensima, kao i između izloženih i kontrolne grupe.

Pomoću „ χ^2 -testa”, izračunaće se verovatnoća i stepen povezanosti podataka između pojedinih grupa i kontrolne grupe.

Procena kandidata o potencijalnom naučnom doprinosu:

Iz rezultata dosadašnjih istraživanja jasno je da do sada nisu precizno definisani elektroneurografski kriterijumi za dijagnostiku početnih oštećenja perifernih nerava kod hronične profesionalne izloženosti malim dozama teških metala i organskih rastvarača. Isto tako i pored brojnih istraživanja do sada je malo urađeno u

smislu izbora specifičnog i osetljivog neurofiziološkog pokazatelja čije praćenje može poslužiti kao indikator ranog oštećenja perifernih nerava kod radnika profesionalno izloženih neurotoksičnim materijama.

Sa aspekta industrijske higijene veoma je važno precizno i kvantitativno definisati elektroneurografske pokazatelje profesionalne izloženosti neurotoksičnim materijama. Ostvarenje ovog cilja omogućilo bi kvantitativnu procenu jačine ekspozicije. Na ovaj način moguće je ustanoviti pri kojoj koncentraciji i dužini izloženosti neurotoksičnom agensu u vazduhu radne sredine dolazi do prvih, elektroneurografski vidljivih, oštećenja perifernih nerava. Tako se može odrediti granična vrednost izloženosti, odnosno maksimalna koncentracija neurotoksičnog agensa pri kojoj su neurografski i biohemijski pokazatelji u granicama normalnih vrednosti.

Sa šireg aspekta medicine rada, definisanje elektroneurografskih pokazatelja kod profesionalne izloženosti neurotoksičnim materijama omogućiće da se napravi odgovarajući program za ispitivanje početnih oštećenja perifernih nerava kod izloženih radnika. Ovaj program bi se koristio u okviru prethodnih i periodičnih pregleda radnika. Istovremeno se mogu definisati i kriterijumi za ocenu radne sposobnosti kao i kriterijumi za profesionalnu orijentaciju i selekciju radnika, čime se ostvaruje preventivno delovanje medicine rada u cilju zaštite zdravlja radnika.

Literatura:

1. Donkin SG, Williams PL. Neurotoxicity: Toxic Responses of the Nervous System. In: Williams PL, James RC, Roberts SM, editors. Principles of toxicology: environmental and industrial applications. New York: John Wiley & Sons INC; 2000. p. 145-155.
2. Schaumberg HH. Human neurotoxic disease. In: Spencer P, Schaumberg HH, eds. Experimental and Clinical Neurotoxicology. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2000.p. 231-370.
3. Garçon G, Leleu B, Marez T, Zerimech F, Haguenoer JM, Furon D, Shirali P. Biomonitoring of the adverse effects induced by the chronic exposure to lead and cadmium on kidney function: usefulness of alpha-glutathione S-transferase. Sci Total Environ. 2007;377(2-3):165-72.

4. Karimooy HN, Mood MB, Hosseini M, Shadmanfar S. Effects of occupational lead exposure on renal and nervous system of workers of traditional tile factories in Mashhad (northeast of Iran). *Toxicol Ind Health*.2010;26(9):633-8.
5. Ramchandren S, Lewis RA. Chronic neuropathies – chronic inflammatory demyelinating neuropathy and its variants. *Front Neurol Neurosci*.2009;26:12-25.
6. Hoitsma E, Reulen JP, de Baets M, et al. Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder. *J Neurol Sci*. Dec 15 2004;227(1):119-30.
7. Rubens O, Logina I, Kravale I, Eglite M, Donaghy M. Peripheral neuropathy in chronic occupational inorganic lead exposure: a clinical and electrophysiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:200-204.
8. Sata F, Araki S, Murata K, Fujimura Y, Uchida E. Are faster or slower large myelinated nerve fibers more sensitive to chronic lead exposure? A study of the distribution of conduction velocities. *Environ Res*, 1993;62(2):333-8.
9. Choi WS, Kim SJ, Kim JS. Inorganic lead (Pb)- and mercury (Hg)-induced neuronal cell death involves cytoskeletal reorganization. *Lab Anim Res*. 2011;27(3):219-25.
10. Malkani R, Weinstein JM, Kumar N, Victor TA, Bernstein L. Ataxia and cranial neuropathies from subcutaneously injected elemental mercury. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(4):334-6.
11. Fitsanakis VA, Aschner M. The importance of glutamate, glycine, and gamma-aminobutyric acid transport and regulation in manganese, mercury and lead neurotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005;204(3):343-54.
12. Eto K, Tokunaga H, Nagashima K, Takeuchi T. An autopsy case of minamata disease (methylmercury poisoning) - pathological viewpoints of peripheral nerves. *Toxicol Pathol*. 2002;30(6):714-22.
13. Eto K. Minamata disease: a neuropathological viewpoint. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 2006;108(1):10-23.
14. Misirli H, Domaç FM, Somay G, Araal O, Ozer B, Adigüzel T. N-hexane induced polyneuropathy: a clinical and electrophysiological follow up. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 2008;48(2):103-8.

15. Kutlu G, Gomceli YB, Sonmez T, Inan LE. Peripheral neuropathy and visual evoked potential changes in workers exposed to n-hexane. J Clin Neurosci. 2009;16(10):1296-9.
16. Puri V, Chaudhry N, Tatke M. N-hexane neuropathy in screen printers. Electromyogr Clin Neurophysiol. 2007;47(3):145-52.
17. Villiee CA. Determination of the lead in human serum. Clinical Chemistry, 1965;11:251-258.
18. Lindstedt G. Effect of moisture on the cold vapor determination of mercury. Analyst, 1970, 95-256.
19. Fletcher RH, Fletcher SW. Prevention. In: Clinical Epidemiology - The Essentials. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:147-167.