

Halina Sińczuk-Walczak

ZMIANY W UKŁADZIE NERWOWYM W NASTĘPSTWIE NARAŻENIA ZAWODOWEGO NA ZWIĄZKI GLINU W ŚWIETLE PIŚMIENICTWA*

THE NERVOUS SYSTEM DISORDERS INDUCED BY OCCUPATIONAL EXPOSURE TO ALUMINIUM COMPOUNDS: A LITERATURE REVIEW

Z Przychodni Chorób Zawodowych

Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi

Kierownik przychodni: lek. med. E. Wągrowaska-Koski

STRESZCZENIE Praca jest przeglądem literatury omawiającej wpływ glinu (Al) i jego związków na układ nerwowy. Przedstawiono jego rolę w etiologii niektórych chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego, m.in. w chorobie Alzheimera, w stwardnieniu zanikowym bocznym, w stanach demencji. Omówiono w szczególności wpływ Al na funkcje układu nerwowego u narażonych zawodowo na pyły i dymy, zawierające ten metal, przejawiające się głównie zaburzeniami neurobehavioralnymi, zmianami czynności bioelektrycznej mózgu, rzadziej klinicznymi objawami neurologicznymi. Med. Pr. 2001; 52; 6; 479–481

SŁOWA KLUCZOWE: glin, układ nerwowy, choroby zwyrodnieniowe, narażenie zawodowe

ABSTRACT This is a review of the literature on the effect of aluminum (Al) and its compounds on the nervous system. The role of aluminum in etiology of some degenerative diseases of the nervous system, e.g. Alzheimer disease, amyotrophic lateral sclerosis or dementia, is presented. The special attention was turned to the effects of aluminum on the nervous system functions in persons occupationally exposed to metal-containing dusts and fumes, manifested mostly by neurobehavioral disorders and changes in the brain bioelectric functions and less frequently pronounced by clinical neurological symptoms. Med Pr 2001; 52; 6; 479–481

KEY WORDS: aluminum, nervous system, degenerative diseases occupational exposure

W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie skutkami działania toksycznego glinu (Al) na organizm ludzki i środowisko.

Glin jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych w przyrodzie metali stanowiąc 7,5% ogólnej masy pierwiastków wchodzących w skład skorupy ziemskiej (1).

W przyrodzie występuje w postaci różnych związków, głównie jako składnik glinokrzemianów i produktów ich wietrzenia (kaolinit) oraz tlenku (korund) i wodorotlenku glinowego.

Najważniejszym surowcem do produkcji glinu jest boksyt, który zawiera około 55% glinu w postaci tlenku glinowego (Al_2O_3). Produkcja glinu utrzymuje się na stałym poziomie i w 1992 r. wynosiła około 15 milionów ton (2).

Produkcji glinu towarzyszy wzrastająca jego emisja do środowiska, co może stanowić potencjalne zagrożenie dla ekosystemu. W wyniku działalności człowieka m.in. nawożenia gleb, stosowania soli glinu do uzdatniania wody metodą koagulacji, wzrasta zawartość Al w glebie i wodzie. Do wzrostu podaży przyczynia się również żywność oraz przyjmowanie leków stosowanych w chorobie wrzodowej żołądka.

Do niedawna sądzono, że glin jest metalem nietoksycznym i powoduje zmiany chorobowe tylko w specyficznych warunkach, jak np. przy przewlekłym stosowaniu dializoterapii z powodu niewydolności nerek albo podczas narażenia zawodowego na działanie pyłów i dymów glinu oraz jego tlenku (3,4,5,6,7).

W ostatnich latach, w związku z rozwojem metod badawczych, zwrócono uwagę na glin, jako istotny czynnik e-

tiopatogenetyczny wielu chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego. Szczególne zainteresowanie badaczy skupia obecnie choroba Alzheimera oraz inne zespoły otępienne (8,9,10,11). Interesujące są relacje między zespołem Downa a chorobą Alzheimera (12). Glin uważany jest przez niektórych za jeden z czynników etiopatogenetycznych tych schorzeń.

Toksyczne wpływy warunków środowiskowych, m.in. glinu, rozważane są w rozwoju takich chorób układu nerwowego, jak endemiczne stwardnienie zanikowe boczne, parkinsonizm i demencja starcza w niektórych obszarach geograficznych (13,14).

Mechanizm toksycznego wpływu Al na układ nerwowy nie został, jak dotychczas, w pełni wyjaśniony, pomimo podejmowania licznych prób. Rozpatrywane jest jako podłoże zaburzeń w układzie nerwowym, tworzenie β -amyloidu ($A\beta$), zmiany neurofibrylarne. Według innych hipotez glin zaburza procesy neurotransmisji, powoduje zaburzenia wewnątrz komórkowej przemiany białek, wpływa na czynność enzymatyczną neuronów (1,11,15,16,17).

Glin i jego związki znajduje szerokie zastosowanie w różnych gałęziach przemysłu, zwłaszcza w przemyśle lotniczym, samochodowym i elektrycznym.

Związki glinu stosowane są w produkcji szkła, materiałów ceramicznych, gumy, środków do konserwacji drewna, farmaceutyków. Wśród grup zawodowych narażonych na glin, zwykle w postaci pyłów lub dymów, wymienia się przede wszystkim pracowników zatrudnionych przy elektrolitycznym wytopie i odlewaniu glinu, przy produkcji materiałów ściernych oraz spawaczy.

Stężenia glinu we krwi i w moczu są wskaźnikami wchłaniania glinu. Oznaczenia poziomów w surowicy służą do o-

* Praca wykonana w ramach zadania finansowanego z dotacji na działalność statutową nr IMP 11.3 pt "Ocena skutków zdrowotnych w zakresie funkcji układu nerwowego pracowników narażonych zawodowo na działanie związków glinu". Kierownik zadania: dr hab. med. H. Sińczuk-Walczak.

ceny wchłaniania glinu u pacjentów leczonych dializą pozaustrojową. Natomiast w celu oceny narażenia zawodowego na glin zaleca się wykonywanie oznaczeń w moczu. Wartości średnie stężeń glinu w moczu mieszczą się w granicach od 4 do 11 $\mu\text{g/l}$ (18,19,20).

Badania wykazały, że główną drogą wydalania glinu jest mocz. Po podaniu drogą pokarmową pojedynczej dawki, z moczem, w ciągu 13 dni zostało wydanych 83% glinu. U spawaczy narażonych na związki glinu przez okres ponad 10 lat, półokres wydalania glinu z moczem wynosił powyżej 6 miesięcy (20).

Nie ustalono, jaki jest fizjologiczny poziom glinu w surowicy. Istnieją duże różnice w podawanych w piśmiennictwie wartościach (1,21,22).

Według danych WHO (1996) górna granica poziomów odniesienia w surowicy osób nienarażonych zawodowo i nieużywających leków zawierających glin wynosi około 5,4 $\mu\text{g/l}$ (20).

Glin ulega rozmieszczeniu w większości narządów człowieka, najwięcej zawierają go płuca i kości. W warunkach znacznego narażenia obserwuje się jego akumulację głównie w kościach. W mózgu glin stanowi do 0,75 mg/kg suchej masy narządu, przenika przez barierę krew-mózg, a także wnika do płodu, ale mechanizmy nie zostały w pełni zbadane (1).

Pomimo zainteresowania neurotoksycznością glinu narażenie zawodowe na glin i jego związki jest tematem nielicznych opracowań.

Najwcześniejsze badania z lat 60. o charakterze doniesienia kazuistycznego, dotyczyły 49-letniego mężczyzny, zatrudnionego przy obsłudze młyna kulowego w narażeniu na pył glinu.

Zmiany w układzie nerwowym wystąpiły pod postacią szybko postępującej encefalopatii z napadami drgawek, narastającym otępieniem, patologicznym zapisem elektroencefalo-graficznym (EEG) i współistniejącymi zmianami włóknistymi w płucach. Badanie pośmiertne wykazało wysoką zawartość Al w mózgu (23).

Hośowski i wsp. przeprowadzili badania w grupie 87 odlewników, którzy przez co najmniej 6 lat (średnio 18,9 lat \pm 6,9) byli narażeni w środowisku pracy na glin w stężeniach 4,6–11,5 mg/m^3 . Wyniki badań porównano z wynikami grupy referencyjnej, obejmującej 60 osób nienarażonych na czynniki chemiczne, dobranych pod względem wieku, zawodu, stanu społecznego. Przeprowadzone badania psychomotoryczne i psychometryczne ujawniły zaburzenia funkcji psychomotorycznych, zaburzenia pamięci, labilność emocjonalną. Stężenia Al we krwi narażonych wynosiło = 136,85 $\mu\text{g/l}$ (SD 103,15), u nienarażonych = 58,08 $\mu\text{g/l}$ (SD 74,73). Stężenie Al w moczu narażonych wynosiło = 45,38 $\mu\text{g/l}$ (SD 55,01), u nienarażonych = 7,25 $\mu\text{g/l}$ (SD 7,82). Porównanie wartości stężeń Al we krwi i w moczu narażonych przed i po podaniu desferoksaminy wykazały różnice istotne statystycznie (odpowiednio $p < 0,02$ i $p < 0,001$) (24).

U spawaczy narażonych na dymy glinu przez około 13 lat stwierdzono statystycznie częstsze występowanie zaburzeń

koncentracji i stanów depresyjnych (25). Rifat i wsp. postrzegali zaburzenia funkcji poznawczych, które wykazywały związek z okresem narażenia na Al (26). Objawy uszkodzenia układu nerwowego opisał White i wsp. u 25 wytapiaczy aluminium w wieku średnio 47,0 lat (SD 6,6) i okresie zatrudnienia średnio 18,7 lat (SD 3,6). W obrazie klinicznym dominowały ataksja, zaburzenia pamięci, upośledzenie myślenia abstrakcyjnego, stany depresyjne (27).

Badania przekrojowe przeprowadzone wśród pracowników zakładów produkcji aluminium w Norwegii, w których stosowano elektrody Söderberga, wykazały zmiany w układzie nerwowym.

Autorzy sugerują, że stwierdzane zaburzenia psychomotoryczne mogą być następstwem złożonego narażenia w zakładach produkujących aluminium, w których wykazano wysokie stężenia tlenu glinu, glinu metalicznego, wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych, fluorowodoru i fluoroków (stężenia pyłu na stanowisku anodowego wynosiło 7,8 mg/m^3 , a na pozostałych stanowiskach 3,4 mg/m^3) (28).

Hänninen i wsp. w grupie 17 spawaczy, których okres narażenia na Al wynosił średnio 15 lat, ujawnili zaburzenia pamięci, zaburzenia uwagi i koncentracji, zmienność nastroju, zaburzenia koordynacji wzrokowo-ruchowej. Nie stwierdzono klinicznych objawów ogniskowych w układzie nerwowym, które mogłyby mieć związek z ekspozycją zawodową. Natomiast w badaniach EEG z zastosowaniem analizy ilościowej wykazano obecność zmian patologicznych w postaci fal wolnych theta i delta, zlokalizowanych w okolicy czołowej. Opisane zmiany korelowały pozytywnie z wynikami oznaczeń Al we krwi (\bar{x} = 0,21 $\mu\text{mol/l}$). Korelacje EEG z wartościami stężeń glinu w moczu (\bar{x} = 2,8 $\mu\text{mol/l}$) wykazywały podobny trend, ale były słabsze i nieistotne statystycznie. Przeprowadzone badanie potencjału P300 nie wykazało uchwytanego związku z wielkością narażenia (29). Podobne zaburzenia neurobehawioralne opisano u robotników zatrudnionych przy wytopie Al oraz wśród spawaczy (30,31).

Z przeglądu zagadnień związanych z neurotoksycznością glinu wynika, że jego związki, w warunkach narażenia zawodowego, wywierają szkodliwy wpływ na funkcje układu nerwowego, zaburzenia sprawności psychicznej i motorycznej.

Doniesienia o zaburzeniach funkcji układu nerwowego w następstwie narażenia na glin są nieliczne, a niekiedy sprzeczne.

Większość badań przeprowadzono na niewielkich populacjach, często bez grup kontrolnych. Obecność tzw. czynników zakłócających, problemy z oszacowaniem narażenia oraz możliwość narażenia mieszanego, powoduje trudności w ocenie stanu układu nerwowego.

W Polsce, jak dotychczas, badań układu nerwowego w przebiegu narażenia zawodowego na glin i jego związki, nie prowadzono.

Rozpoznanie szkodliwych dla zdrowia skutków, będących następstwem zawodowego narażenia na glin i jego związki, powinno wyznaczyć kierunek dalszych badań (32,33,34,35). Podkreślano te sugestie podczas obrad Se-

venth International Symposium on Neurobehavioral Methods and Effects in Occupational and Environmental Health w Sztokholmie (20–23 czerwca 1999 r.).

PIŚMIENNICTWO

1. Strzałkowska D.: Rola aluminium w organizmie człowieka. *Post. Hig. Dośw.* 1991, 45, 257–279.
2. World Health Organization: Environmental Health Criteria. Aluminium. Tom 194. WHO, Geneva 1997.
3. Alfrey A.C., Legendre G.R., Kaehny W.D.: The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminium intoxication. *N. Eng. J. Med.* 1976, 294, 184–188.
4. Arieff A.I.: Aluminum and the pathogenesis of dialysis dementia. *Environ. Geochem. Health* 1990, 12, 89–95.
5. Bartosik-Psujek H., Mitosek-Szewczyk K., Wojczal J.: Dializoterapia a zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym. *Neur. Neurochir. Pol.* 1997, 31, 971–976.
6. Leeming R.J., Blair J.A.: Dialysis dementia, aluminium and tetrahydrobiopterin metabolism. *Lancet* 1979, 1, 556
7. Wills M.K., Savory J.: Water content of aluminium dialysis dementia and osteomalacia. *Environ. Health Perspect.* 1985, 63, 141–145.
8. Davson R., Beal M.F., Bondy S.C., Di Monte D.A., Isom G.E.: Excitotoxins, aging, and environmental neurotoxins: Implications for understanding human neurodegenerative diseases. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1995, 134, 1–17.
9. Martyn C.N., Coggon D.N., Inskip H., Cacey R.F., Young W.F.: Aluminium concentrations in drinking water and risk of Alzheimer's disease. *Epidemiology* 1997, 8, 281–286.
10. Jacqmin-Gadda H., Commenges D., Letenneur L., Dartigues J.F.: Silica and aluminium in drinking water and cognitive impairment in the elderly. *Epidemiology* 1996, 7, 281–285.
11. Yokel R.A.: The toxicology of aluminium in the brain: A review. *Neurotoxicology* 2000, 21, 5, 813–828.
12. Ball M.J., Nuttal K.: Neurofibrillary tangles, granulovacuolar degeneration and neuron loss in Down syndrome: quantitative comparison with Alzheimer dementia. *Ann. Neurol.* 1980, 7, 462–465.
13. Perl D., Gajdusek D.C., Garutto R.M., Yanagihara R.T.: Intraneuronal aluminium accumulation in amyotrophic lateral sclerosis and Parkinsonism dementia of Guam. *Science* 1982, 217, 1053–1055.
14. Garruto R.M., Yanagihara R.T.: Model of environmentally induced neurological disease. Epidemiology and etiology of amyotrophic lateral sclerosis and Parkinsonism - dementia in the Western Pacific. *Environ. Geochem. Health* 1990, 12, 137–142.
15. Alleve E., Rankin J., Santucci D.: Neurobehavioral alteration in rodents following developmental exposure to aluminium. *Toxicol. Indust. Health* 1998, 14, 209–221.
16. Gannot P.O.: Metabolism and possible health effects of aluminium. *Environ. Health Perspect.* 1986, 65, 365–441.
17. Lewandowska-Szumiel M., Komender J.: Glin w patologii ludzkiej. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1988, L79, 159–170.
18. Wolff F.A.: Biological monitoring of aluminium in renal patients. *Clin. Chim. Acta* 1986, 160, 183–188.
19. Valkonen S., Aitio A.: Analysis of aluminium in serum and urine for the biomonitoring of occupational exposure. *Sci. Total Environ.* 1997, 199, 103–110.
20. Jakubowski M., Trzcinka-Ochocka M., Raźniewska G.: Monitoring biologiczny narażenia zawodowego i środowiskowego na metale - metody oznaczania, interpretacja wyników. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 2000.
21. Oster O.: The aluminium content of human serum determined by atomic absorption spectroscopy with graphite furnace. *Clin. Chim. Acta* 1981, 114, 53–60.
22. Parkinson J.S., Ward M.K., Keer D.N.S.: A method for the routine determination of aluminium in serum and water by flameless atomic absorption spectrometry. *Clin. Chim. Acta* 1983, 125, 125–133.
23. McLaughlin A.I.G., Kazantzis G., King E., Teare D., Porter R.J., Owen R.: Pulmonary fibrosis and encephalopathy associated with the inhalation of aluminium dust. *Br. J. Indust. Med.* 1962, 19, 253–266.
24. Hošovski E., Mastelica Z., Šunderic D., Radulovic D.: Mental abilities of workers exposed to aluminium. *Med. Lav.* 1990, 81, 119–123.
25. Sjögren B., Gustavsson P., Hogstedt C.: Neuropsychiatric symptoms among welders exposed to neurotoxic metals. *Br. J. Ind. Med.* 1990, 47, 704–707.
26. Rifat S.L., Eastwood M.R., Crapper M.C., Lachlan D.R., Corey P.N.: Effects of exposure of miners to aluminium powder. *Lancet* 1990, 2, 1162–1165.
27. White D.M., Langstreth W.T., Rosenstock L., Claypoole K.M.J., Brodtkin C.A., Townes B.D.: Neurologic syndrome in 25 workers from an aluminium smelting plant. *Arch. Intern. Med.* 1992, 152, 1443–1448.
28. Bast-Pettersson R., Drablos P.A., Goffeng L.D., Thomassen Y., Torres C.G.: Neuropsychological deficit among elderly workers in aluminium production. *Am. J. Ind. Med.* 1994, 25, 649–662.
29. Hänninen H., Matikainen E., Kovala T., Valkonen S., Riihimäki V.: Internal load of aluminium and the central nervous system function of aluminium welders. *Scand. J. Work Environ. Health* 1994, 20, 279–285.
30. Kilburn K.H.: Neurobehavioral impairment and symptoms associated with aluminium remelting. *Arch. Environ. Health* 1998, 53, 329–335.
31. Sjögren B., Iregren A., Frech W., Hagman M., Johnsson I., Tezart Wennberg A.: Effects on the nervous system among welders exposed to aluminium and manganese. *Occup. Environ. Med.* 1996, 53, 32–40.
32. Szymczyk I., Hanke W.: Produkcja aluminium W: Wytyczne szacowania ryzyka zdrowotnego dla czynników rakotwórczych. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 2001.
33. Langauer-Lewowicka H.: Neurotoksyczność glinu. *Neur. Neurochir. Pol.* 1994, 28, 221–226.
34. Wennberg A.: Neurotoxic effects of selected metals. *Scand. J. Work Environ. Health* 1994, 20, 65–71.
35. Carpenter D.O.: The public health significance of metal neurotoxicity. *Cel. Mol. Neurobiol.* 1994, 14, 591–597.

Adres autorki: Św. Teresy 8, 90-950 Łódź

Nadesłano: 29.10.2001

Zatwierdzono: 23.11.2001