

Magatartás-teratológia
Adatok kémiai anyagokkal exponált állatokban és várandós dolgozó nőkben
észleletekről

PROF. DÉSI ILLÉS

Összefoglalás: A kémiai anyagokkal történő expozíció akár kísérleti állatokban, akár emberekben különösen káros lehet, ha az embrionális állapotban történik, többek között az agy nagyfokú érzékenysége, kiemelt szerepe és hosszú érési ideje miatt. Ugyancsak károsíthatja az egyed fejlődését a valamelyik szülőt a fogamzás előtt ért kémiai hatás. Az állatkísérletekben és várandós nőknél végzett vizsgálatok a szerves oldószerekre és a peszticidekre koncentráltak, ezek az utódokban neuromagatartási eltéréseket okozhatnak, olyan alacsony szinteken is, amelyek a felnőttekre ártalmatlanok. Bár az ilyen irányú vizsgálatok száma csekély, okvetlenül gondot kell fordítani a várandós dolgozók védelmére. A magatartás-teratológiai vizsgálatok eredményeit fel kell használni a munkahigiénés gyakorlatban.

Kulcsszavak: magatartás-teratológia, neurotoxikológia, agyi érintettség, ipari kemikáliák, terhes nők védelme.

A *magatartás-teratológia* azt kutatja, hogy a károsító anyagok in utero történt hatásának melyek a születés után mutatkozó következményei. Vizsgálja mindazokat a kémiai befolyásokat, amelyek a megfogant embrió normális fejlődésére hatnak, s amelyeknek a következményei az újszülött-kortól a szexuális érés idejéig jelentkezhetnek. A hatás származhat bármelyik szülőt a fogamzás előtt ért expozícióból, vagy irányulhat a fejlődő magzatra a prae-natalis fejlődés alatt (1).

A magatartás-teratogénnek mutatkozott kémiai anyagok közé tartoznak többek között gyógyszerek, élelmiszerek, vegyi anyagok, légszennyezők, hormonok.

A magatartás-teratológiának egyik ága a neurotoxicitási (neurodevelopmental toxicity) vizsgálat, ez analizálja a prae-natalis expozíciónak az idegrendszer fejlődésére és működésére gyakorolt káros hatásait.

Közmegegyezés szerint minden kísérletes neurotoxicitási jel tovább vizsgálendő mind funkcionális, mind magatartási, mind elektrodiagnosztikai próbákkal. Ezt követően patológiai vizsgálatnak kell alávetni az összes idegi struktúrát, amely kapcsolatban állhat a változásokkal. Az idegi rendellenességek jeleinek hiánya maximális expozíció után viszont azt jelzi, hogy a kérdéses anyag nem neurotoxikus.

A magatartás-teratológia a pszichológiának is származéka. Azokat a teratogen hatásokat figyelik állatkísérletekben, amelyek beleavatkoznak a magatartásba, a normális idegrendszeri, szellemi fejlődés menetébe. Méri, hogy miképpen befolyásolják a vizsgált anyagok a vizuális, az auditoros teljesítőképességet; a megriasztási, startle reakciót. Tanulmányozzák továbbá az élettanilag közömbös inger megszokásának a gyorsaságát, a habituációt; a megkülönböztető; diszkriminációs képességet; a feltételes reflex kiépülésében való aktív részvételt és ennek megtanulási idejét (pl. megtanulandó, hogy ha a kísérleti alany sípjelre egy kart lenyom, táplálékhoz jut). Felbecsülik az operáns kondicionálást; a helyváltoztató, lokomotoros aktivitást (1).

Az idegrendszer az emlősökben hosszasan fejlődik az intrauterin érés, majd születés után. Ezáltal állatokban és emberekben egyaránt viszonylag könnyen célpontjává válik az anyai szervezetbe jutott kémiai anyagok hatásának. Ez a hatás azért károsító az embrionális, és a korai postnatalis életszakaszokban, mert e szerek befolyásolhatnak hormonokat, neurotranszmittereket, növekedési faktorokat és a fejlődést befolyásoló más anyagokat. A következmények sok esetben irreverzibilisek.

A motoros reflexek korán kifejlődnek, sok teszt szerint a magatartás normális fejlődésének akadálya a sérült érzőrendszer, és ennek a motoros válasz kivitelezéséhez való hibás kapcsolódása.

Többféle magatartási forma rendellenessége észlelhető igen alacsony dózisok esetében is.

Újszülött állatokban a magzati állapotban történt kezelés nemcsak az ingerre jelentkező normál választól való eltérést eredményezheti, hanem a válasz latencia-idejének a megváltozását is. Ez felvilágosítást adhat a vizsgálat által befolyásolt különböző szabályozó rendszerek működéséről.

A kezelés hatása attól is függ, hogy az anya expozíciója idején a magzat milyen fejlődési állapotban van, a vizsgálat idején pedig milyen az újszülött kora. A következményeket kiváltó expozíció mértéke ugyanis igen alacsony lehet, ezért sok későbbi magatartási változás igen enyhe. Ennek következtében az eltérést számos környezeti tényező befolyásolja. Ezért a vizsgálatokat erősen standardizált körülmények között, gondosan kontrollálva kell végezni.

Kimutattak egerekben igen enyhe, postnatalisan jelentkező következményeket prae-natalis alacsony dózisú metilhidrogén expozíció után. Azonban ezeket is számos befolyás módosíthatja, mint például a szelén- és a PCB-felvétel vagy a hőmérséklet változása.

A kísérletes magatartás-teratológiai meghatározások hatásosan használhatók a veszély érzékelésére, mielőtt még emberi expozíció történne. Különös értéke lehet e vizsgálatoknak olyan anyagok esetében, amelyekről azt gyanítjuk, hogy határeset-elváltozásokat okoznak, és ártalmatlanságukat vagy káros voltukat, masszív bizonyosság hiányában, nehéz lenne megállapítani az emberi szervezetben. A módszerek a hatástalan dózis meghatározásához is elég érzékenyek

Az állatokon észlelt hatások jelentős hányada összehasonlítható az emberekben megfigyelttel. Állatkísérletekben természetesen lényegesen több anyagról mutatták ki, hogy magatartás-teratogén, mint emberben, részben mert nincs elegendő emberi megfigyelés, részben mert a magatartás-teratogenitás dóziszfüggő, azaz számos hatás olyan dózisonál jelentkezik -- mint más kísérletes toxikológiai vizsgálat során is --, amely sokszorosa annak, mint amelynek az emberek ki vannak téve (1).

Ha az *emberekben* észlehető magatartás-teratológiai jelenségeket vizsgáljuk, a következőket kell tekintetbe vennünk: Az emberi agy a legösszetettebb szerv fejlett működésével, azzal a képességével, hogy ellenőrizze a magatartást, tanulást, beszédet és a többi vitális funkciót. E miatt a központi idegrendszer igen sérülékeny, és ha akár enyhén is károsodott, nem működik normálisan (2). Az agy az intrauterin korszakban a dorsalis ectoderma néhány sejtjéből gondosan lokalizált, egymással összekapcsolt és specializált sejtek millióivá fejlődik. Ez a bonyolultság érzékennyé teszi az agyat a toxikus anyagok károsítása iránt, amelyek interferálnak az agyi fejlődés kicsiny, de alapvető lépéseivel. Ha ezek a fejlődési folyamatok sérülnek, kevés a lehetőség a későbbi rendezésre, a működési rendellenességek ezért állandósulhatnak (3).

A neurotoxikus hatások károsíthatják az agyat, különösen, ha az expozíció a korai fejlődési szakaszban következik be (4).

A placenta bizonyos védelmet nyújt, de sok kemikália, így a peszticidek, szerves oldószerek, ólom, higany, átjut rajta, és az embrionális idegrendszerben jelenik meg, néha még az anyai szervezetben mért koncentrációnál is nagyobb mértékben (5). A kémiai anyagok jó része lipofil, ezért a magas lipid tartalmú szervek, mint az agy, visszatartják.

Sem az embrionális vér-agy gát, sem az éretlen detoxikáló rendszer nem nyújt védelmet (6)

Ha a fejlődési folyamatot az éretlen agyban valami károsítja, a következmény minden valószínűség szerint a szellemi képesség szubklinikus deficitjében vagy súlyosabb magatartási rendellenességekben megnyilvánuló, hosszú ideig tartó, esetleg állandó eltérés lesz (4).

A humán magatartás-teratológiai hatásokról ismereteink, mint említettük, szükségszerűen korlátozottak, hiszen egyes módszerek etikai okból nem alkalmazhatók, bizonyos tapasztalataink azonban vannak.

Az állatkísérletben megismert mintegy ezer neurotoxikus ipari kémiai anyag közül 201-ről tudott, hogy emberekben is neurotoxikus, de közülük csak néhányuk magatartás- teratológiai hatását tanulmányozták (4).

Eddigi ismereteink:

Újabban követéses tanulmányokban figyelik környezeti szennyezők praenatalis expozíciójának hatását emberek postnatalis életében. A magatartási összetevőket mérő vizsgálatok időtartama folyamatos, átível a terhességtől az iskoláskorba. Ezek eredményei jól felhasználhatóak a különféle ipari és környezeti szennyezők által okozott kockázatok értékelésében.

Ismert, hogy az emberi embrió bizonyos kémiai anyagok által történt expozíciója későbbi magatartászavarokhoz vezethet. Törekedni kell további olyan vizsgálati technikák bevezetésére, amelyek segítségével felismerhetőek lesznek új magatartás-teratogének.

A magatartás-teratológiai vizsgáló módszer lényeges eszköz az in utero droggal exponálódott gyerek totyogó koron túli magatartásának és ítélőképességének vizsgálatában is. A praenatalis marihuána-expozíció magatartás-teratológiai következményekkel jár, ami a bölcsődés koron túl és az iskolás korban jelentkezik, mivel a károsodást, ahogyan a gyerek növekszik, a nem drog eredetű prae- és postnatalis rizikófaktorok egyre erősítik. Az in utero marihuána-expozíció nem károsítja az IQ-t, de kedvezőtlenül befolyásolja a figyelmet és a vizuális analízist; negatív hatású a végrehajtott működésekre, a későbbi életkorban kifejlődő agyi praefrontalis terület által irányított megismerő,

észlelő, megítélő, kognitív folyamatokra.

A praenatalis alkohol-expozíció neuroanatomiai és neurokognitív eltérésekhez vezethet. Egy vizsgálatban mágneses rezonancia- és neuropszichológiai módszerekkel tanulmányozták a kisagy féltekéi között lévő vermist, ahol a tudatalatti propriocepciót szállító spinocerebelláris pályák végződnek. Értékelték 21 praenatalis expozíciót szenvedett és 21 kontroll gyermek- és serdülő korú kognitív képességeit. Az exponáltak a vermis elülső és hátsó régióiban statisztikailag szignifikáns mértékű sejtszám-csökkenést mutattak. Az elülső régióban észlelt eltérésekkel párhuzamos mértékben romlott a verbális tanulás és a memóriában tároltak visszaadása (7).

A munkaegészségtan részletesen tanulmányozza neurotoxikus anyagok munkásokra gyakorolt hatását (8). Kevésbé vizsgálták azonban az exponált várandós nők gyerekeire kifejtett magatartásteratológiai következményeket. Nehézséget jelent, hogy az idegrendszeri fejlődés értékelése sok évet vesz igénybe. További akadály, hogy az említett hatások olyan expozíciós szintek mellett jelentkezhetnek, amelyek alacsonyabbak, mint a felnőtt dolgozó idegrendszerét védeni kívánó, érvényben lévő határértékek.

Legújabbban *Julvez* és *Grandjean* ezt a hiányt igyekezett pótolni az e témára vonatkozó irodalom összegyűjtésével (9).

A következőkben nézzünk meg részletesebben néhány adatot.

Szerves oldószerek

A megengedett munkahelyi koncentrációk mellett dolgozó terhes nők 6 hónapos–8 éves koruk között vizsgált gyerekeiben hét gyermek közül hat esetben a motoros és verbális képességek, a vizuálmotoros és az emlékező funkciók is sérültek, figyelemhiány, hiperaktív magatartás jelentkezett (10).

40 kontroll és 40 exponált között 1990--2001-ben végzett vizsgálatban azt találták, hogy a perkloretilénnel dolgozó nők leszármazottainál a skizofrénia háromszor gyakoribb, mint a kontrolloknál (11).

Szervesfoszfát peszticidok

A szervesfoszfátok, mint ismeretes, az idegingerület átvitelében szerepet játszó acetilkolint elbontó acetilkolinészteráz enzimet bénítják. Az acetilkolin alapvető szerepet játszik az agy fejlődése során is (4).

Young és *mtsai* peszticidokkal dolgozó nők -- kiknek vizeletében peszticid metabolitokat találtak -- csecsemőiben abnormális neonatalis reflexeket, 6-24 hónapos korukban csökkent szellemi fejlődést mutattak ki (12). Virágkertészetben dolgozó, peszticidokkal érintkező terhesek 6 hónapos--5 éves gyermekeiben a kontrollokénál erőtlenebbek voltak a motoros képességek, a kommunikációs és problémamegoldó készségek, a kreativitás és a látásélesség.

Munkahigiénés tekintetben neurotoxicitási szempontból a szervesfoszfát peszticidok képezik a legnagyobb rizikót. A kolineszteráz gátlás következtében sejthiány lép fel a fejlődő agyban, különösen a kolingeriás projekcióban dúsz régiókban. A toxikus hatásra érzékeny neonatalis reflexek romlása nagy jelentőségű, mivel ezt a családi környezet kevésbé képes befolyásolni (12). A kétségtelenül létező metodológiai problémák ellenére a vizsgálatokban következetes változásokat találtak a motoros és a kommunikációs, valamint a probléma megoldási képességekben.

Érdekesek azok az elemzések, amelyekben praenatalisan, illetve iskoláskorban a gyermekek szervezetébe kerülő szervesfoszfát peszticidok okozta eltéréseket vizsgálták iskoláskorú gyermekeken. A két esetben különböző neurofiziológiai működések sérültek, valószínűsíthetően, mert eltérő neurotoxikus mechanizmusok működnek közre a korai fejlődésben és az iskolás korban. Első esetben a vizuális térlátás, a másodikban a reakcióidő volt érintett (13).

A prae-natalis sérülékenység szervesfoszfátok iránt bizonyított, bár specifikus készítményt nem azonosítottak.

Szervesklór peszticidek

Fenster úgy találta, hogy az újszülöttek magatartása nem károsodott, bár anyjuk vérmintájában a terhesség idején jelen volt a DDT, illetve metabolitja, a DDE (14).

Megbeszélés

Jelenleg nem állnak rendelkezésre adatok ólom, metilhigany, arzén és PCB ilyen irányú hatásáról.

Az irodalomban kevés közlemény foglalkozik a káros kémiai hatásoknak kitett terhesek gyermekeinek idegrendszeri fejlődésével. A létező tanulmányok is kis populációra vonatkoznak. A vizsgált kémiai anyagok szerves oldószerek és peszticidek, főleg szervesfoszfátok. Az expozíció mértéke többnyire csak megközelítés, egyes esetekben az érintett nők kérdőíves felmérésben szereplő válaszáin alapul (9).

A mondottak ellenére valószínűsíthető, hogy az ipari vegyi anyagok olyan szintű foglalkozási expozíciója, amely felnőtt nőre nézve még veszélytelen, károsító az exponált magzat számára (4).

Az említett 201 neurotoxikus anyagot e téren végzett egyéb konkrét vizsgálatok hiányában is potenciálisan veszélyesnek kellene tekinteni a terhes nőkre nézve. Fontos lenne az ipari kémiai anyagok bevezetésének engedélyezése során kísérletes vizsgálatokra magatartás teratológiai irányban is. Az, hogy az anya és más felnőtt dolgozók nem károsodnak, nem garancia arra, hogy az embrió agya is védett (9).

A jelenleg rendelkezésre álló adatok ugyan hiányosak és pontatlanok, de ez nem járhat a veszély lebecsülésével. A megelőző intézkedések nem halaszthatók, ugyanakkor több kutatás szükséges abban az irányban, hogy megértsük a lejátszódó történések mechanizmusát és kidolgozzuk a módszereket, amelyek segítségével megvédhetjük a jövő generációt a magatartás teratológia néma pandémiájától.

IRODALOM

1. *Dési I.*: Magatartás teratológia. In: Ungváry Gy. (szerk.): Munkaegészségtan, III. kiadás. Medicina, Budapest 2010. 597--598.
2. *Baron S.I.*: Neuropsychological evaluation of the child. Oxford Univ. Press, New York. 2004. 429.
3. *Rice D., Barone S.*: Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ. Health Perspectives*, 2000. 108. 511--533.
4. *Grandjean P., Landrigan P.J.*: Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet*, 2006. 47. 2167--2178.
5. *Anderson H.R., Nielsen J.B., Grandjean P.*: Toxicologic evidence of developmental neurotoxicity of environmental chemicals. *Toxicology*, 2000. 144. 121--127.
6. *Adinolfi M.*: The development of the human blood-CSF barrier. *Dev. Med. Child Neurol.*, 1985. 27. 532--537.
7. *O'Hare E., Kan E., Yoshii J., Mattson S.*: Mapping cerebellar neural morphology and cognitive correlates in prenatal alcohol exposure. *Neuroreport*, 16. 2005. 1285--1290.
8. *Baker E.L., White R.F., Pothier L.J., et al.*: Occupational lead neurotoxicity: improvement in behavioural effects after reduction of exposure. *Br. J. Ind. Med.*, 1985. 42. 507--516.
9. *Julvez J., Grandjean P.*: Neurodevelopmental toxicity risk due to occupational exposure to industrial chemicals during pregnancy. *Industr. Health*, 2009. 47. 459--468.
10. *Till C., Koren G., Rovet J.F.*: Prenatal exposure to organic solvents and child neurobehavioral performance. *Neurotoxicol. Teratol.* 2001. 23. 235--245.
11. *Perrin M.C., Opler M.G., Harlap S., et al.*: Tetrachloroethylene exposure and risk of schizophrenia: offspring of dry cleaners in a population birth cohort, preliminary findings. *Sichzophr. Res.* 2007. 90. 251--254.
12. *Young J.G., Eskenazi B., Gladstone E.A., et al.*: Association between in utero organophosphate pesticide exposure and abnormal reflexes in neonates. *Neurotoxicology*, 2005. 26. 199--209.
13. *Grandjean P., Harari R., Barr D.B., et al.*: Pesticide exposure and stunting as independent predictors of neurobehavioral deficits in Ecuadorian schoolchildren. *Pediatrics*, 2006. 117. e546--556.
14. *Fenster L., Eskenazi B., Anderson M., et al.* In utero exposure to DDT and performance on the Brazelton neonatal behavioral assessment scale. *Neurotoxicology*, 2007. 28. 471--477.

PROF. ILLÉS DÉSI DSc.

Department of Public Health

University of Szeged

6720 Szeged Dóm tér 10

Tel: 36-20-555-49-56

e-mail: desi.illes@gmail.com

Neurodevelopmental toxicity (behavioral teratology). Data on animals and pregnant women exposed to chemicals

Abstract: Exposure to chemicals during embryonal state is of particular concern in animal experiments and in human investigations as well, because the immature brain is highly vulnerable. Neurodevelopmental investigations in animal experiments and pregnant women has concentrated on organic solvents and pesticides, which may cause neuro-behavioral disorders in the offsprings, even in such low concentrations, which are harmless for grown ups. The number of such investigations are rather low, in spite of that one must protect the pregnant workers. The results of the neurodevelopmental researches should be used in practical work hygiene.

Key words: behavioral teratology, neurotoxicology, involvement of the brain, industrial chemicals, protection of pregnant women.
