

Sławomir Gralewicz

NARAŻENIE NA SUBSTANCJE NEUROTOKSYCZNE A STRES

EXPOSURE TO NEUROTOXIC SUBSTANCES *VERSUS* STRESS

Zakład Toksykologii i Kancerogenezy

Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Łódź

STRESZCZENIE

Od dawna wiadomo, że stres może inicjować narastające stopniowo i utrzymujące się długotrwale zmiany czynnościowe w ośrodkowym układzie nerwowym. Jednym z ich przejawów jest modyfikacja — zwiększenie lub zmniejszenie — wrażliwości organizmu nie tylko na stresor inicjujący, lecz także na inne stresory. W licznych badaniach eksperymentalnych wykazano, że stresogenne doznania, powodowane np. przez wystawienie na stresor fizyczny czy psychiczny, mogą skutkować długotrwałą zmianą wrażliwością na stresor chemiczny i odwrotnie. Celem niniejszej pracy jest zwrócenie uwagi na implikacje tego faktu dla badań epidemiologicznych i doświadczalnych nad zdrowotnymi skutkami narażenia na substancje chemiczne, a także w stanowieniu standardów higienicznych narażenia. Med. Pr. 2008;59(2):171–178

Słowa kluczowe: rozpuszczalniki organiczne, pestycydy, stres, postępowe uwrażliwienie

ABSTRACT

It has long been known that exposure to a stressor may initiate progressive and long-lasting (or even permanent) functional changes in the central nervous system. They are manifested by an altered, decreased or increased responsiveness of the body not only to the generating stressor, but also to other unrelated stressors. Numerous experimental studies have shown that the sensitivity of the body to chemical stressors may be influenced by a prior exposure to nonchemical stressors, e.g., physical or psychological, and vice versa. The purpose of this work is to point out the implications of this observation for epidemiological and experimental studies on health effects of chemical exposure and for establishing the hygiene standards of exposure. Med Pr 2008;59(2):171–178

Key words: organic solvents, pesticides, stress, Time-Dependent Sensitization

Adres autora: św. Teresy 8, 91-348 Łódź, e-mail: gralslaw@imp.lodz.pl

Nadesłano: 25 stycznia 2008

Zatwierdzono: 26 lutego 2008

WSTĘP

W jednej z poprzednich publikacji pisałem o kłopotach, jakie plastyczność układu nerwowego może sprawiać badaczom zajmującym się określaniem bezpiecznych poziomów narażenia (1,2). Jednym z przejawów tej plastyczności jest uwrażliwienie (sensitization), określane również mianem odwrotnej tolerancji (reverse tolerance). Jest to długotrwałe utrzymujące się stan, który może być inicjowany przez różnorodne bodźce, również chemiczne, i który charakteryzuje się nadreaktywnością behawioralną i/lub wegetatywną nie tylko na bodziec, który ten stan wywołał, lecz również na inne bodźce o różnej modalności.

Uwrażliwienie jest obecnie przedmiotem zainteresowania i intensywnych badań dużej grupy neurofizjologów, neuropsychologów oraz klinicystów zajmujących się problemem uzależnień. Zainteresowanie tym problemem wśród badaczy zajmujących się oceną neurotoksyczności substancji chemicznych jest jednak nadal, ogólnie mówiąc, mniej niż umiarkowane. W niniejszym artykule chciałbym — nawiązując do wyników

badan doświadczalnych prowadzonych w naszym laboratorium — omówić problem uwrażliwienia nerwowego nieco szerzej.

NEUROBEHAWIORALNE SKUTKI NARAŻENIA NA ROZPUSZCZALNIKI I PESTYCYDY

W Zakładzie Toksykologii i Kancerogenezy Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi (IMP) od szeregu lat prowadzimy badania nad neurotoksycznością rozpuszczalników z grupy węglowodorów aromatycznych i pestycydów fosforoorganicznych. Substancje te należą do głównych zanieczyszczeń, z którymi człowiek może się zetknąć praktycznie wszędzie: w pracy, domu czy też w miejscach wypoczynku. Podstawowy mechanizm neurotoksycznego działania rozpuszczalników nie został do dzisiaj wyjaśniony. Według najwcześniejszych hipotez substancje te wpływają — dzięki swojej lipofilności — na strukturę błon komórek nerwowych i glejowych (zwiększając płynność), a tym samym zaburzają czynności związanych z błonami białek enzymatycznych (3,4).



Ostatnio uzyskano sporo dowodów świadczących o bezpośrednich interakcjach rozpuszczalników z kanałami jonowymi i receptorami neurotransmiterów (5). Z kolei neurotoksyczność pestycydów fosforoorganicznych (estrów kwasów fosforowych) jest konsekwencją ich wysokiego powinowactwa do esteraz, w tym również acetylocholinoesterazy (AChE). Acetylocholinoesteraza rozkłada neuroprzekaznik acetylocholinę, co czyni ten enzym głównym elementem mechanizmu kontrolującego poziom transmisji przez obwodowe i ośrodkowe synapsy cholinergiczne. Pestycydy fosforoorganiczne wiążą się trwale z AChE, co upośledza jej funkcję enzymatyczną i prowadzi do zatrucia endogenną acetylocholiną (6,7). Nie wszystkie jednak następstwa zatrucia pestycydami fosforoorganicznymi, zwłaszcza u organizmów młodych, dają się wyjaśnić inhibicją AChE (8,9). Z opublikowanych niedawno doniesień wynika, że pestycydy fosforoorganiczne wiążą oprócz esteraz również inne białka, lecz biologiczne znaczenie tego faktu nie jest jeszcze znane (10).

Liczne badania epidemiologiczne i obserwacje kliniczne przekonują, że zawodowe narażenie tak na rozpuszczalniki (11–14), jak i pestycydy fosforoorganiczne (15–19) może prowadzić do długotrwałych zaburzeń czynnościowych ośrodkowego układu nerwowego. Doświadczalne dowody takiego działania są stosunkowo nieliczne, a związek między skutkami wykrywanymi u narażanych zwierząt a upośledzeniami stwierdzanymi u ludzi — niepewny. Poszukiwanie tych dowodów jest obecnie jednym z głównych zadań naszej działalności naukowej. Badania są prowadzone na szczurach. Z reguły zwierzęta poddawane są testom (behawioralnym, farmakologicznym) po kilku tygodniach od zakończenia narażenia, tzn. po czasie wystarczającym do eliminacji związku z organizmu (rozpuszczalniki) lub powrotu do normy biochemicznych wskaźników narażenia (pestycydy). Badane dotychczas rozpuszczalniki to węglowodory aromatyczne: izomery trimetylobenzenu, a także ksylen i toluen. Spośród pestycydów fosforoorganicznych do badań został wybrany chlorfenwinfos — substancję produkowaną i stosowaną w Polsce.

Rezultaty doświadczeń, które dotychczas zostały przeprowadzone, wskazują, że nawet stosunkowo krótkotrwałe narażenie na badane substancje (inhalacyjne w przypadku rozpuszczalników i dootrzewnowe w przypadku pestycydu) w stężeniach/dawkach niepowodujących widocznych skutków ostrych może odbijać się istotnie na zachowaniu szczurów wiele tygodni po narażeniu. Analizy uzyskanych danych

sugerowały, że narażenie — tak na badane rozpuszczalniki, jak wybrany pestycyd fosforoorganiczny — nie upośledza procesów poznawczych, uczenia się czy pamięci. To, co ulega zmianie, to sposób reagowania zwierzęcia na bodźce, zwłaszcza skojarzone z nieprzyjemnymi doznaniem, oraz reakcja behawioralna na niektóre farmaceutyki, np. amfetaminę (pośredni agonista dopaminergiczny) lub skopolaminę (cholinolityk muskarynowy).

Jedną z najbardziej zaskakujących obserwacji był charakter zależności dawka (stężenie)–efekt. W przypadku dwóch spośród trzech izomerów trimetylobenzenu, pseudokumenu i hemimeliteny zależność między stężeniem a wielkością stwierdzonych skutków behawioralnych (upośledzenia reakcji unikania, nasilenia analgezji postresowej) nie była liniowa. Najwyższe spośród zastosowanych stężeń (250 ppm) okazało się mniej skuteczne niż stężenie pośrednie (100 ppm), a nawet jak w doświadczeniu z hemimelitenem — niż stężenie najniższe (25 ppm) (20,21). W przypadku trzeciego izomeru, mezytylenu, wszystkie trzy stężenia okazały się równie skuteczne (22). Również w przypadku chlorfenwinfosu zależność między dzienną dawką a powodowanymi skutkami okazała się niezgodna z przewidywaniami — narażenie na dawki niskie (0,5 mg/kg) zwiększało behawioralną wrażliwość szczurów na amfetaminę i skopolaminę, natomiast narażenie na dawki wysokie ją zmniejszało (23).

Kolejny ważny fakt to wartości stężeń/dawek skutecznych. W przypadku izomerów trimetylobenzenu były one bliskie obowiązującej w Polsce wartości NDS dla tych związków (20 ppm). Z kolei w przypadku chlorfenwinfosu skuteczna okazała się dawka obniżająca aktywność AChE krwinkowej o mniej niż 30%, tzn. mniej niż dopuszczalne obniżenie w warunkach narażenia zawodowego (24).

To niepokojące podobieństwo skutecznych poziomów narażenia i wartości obowiązujących normatywów higienicznych zmusza do poszukiwania odpowiedzi na następujące pytania:

1. Jaka jest prawdopodobna natura (podłoże fizjologiczne) stwierdzanych efektów?
2. Czy należy je kwalifikować jako skutek szkodliwy?
3. Czy mogą one mieć coś wspólnego z długotrwałymi następstwami zawodowego narażenia na rozpuszczalniki (zespół rozpuszczalnikowy) i pestycydy fosforoorganiczne (organophosphate induced chronic neurotoxicity — OPICN) u ludzi.

Odnosnie do pierwszego pytania, po przeanalizowaniu informacji dostępnych w literaturze, przypuszczamy,



że obserwowane efekty są przejawami stanu określonego przez Antelmana i wsp. (25) jako uwrażliwienie postępowe (time-dependent sensitization — TDS).

POSTĘPOWE UWRAŻLIWIENIE — CHARAKTERYSTYKA

Jedno z najwcześniejszych doniesień o uwrażliwieniu (odwrotnej tolerancji) pochodzi z roku 1974 i dotyczy amfetaminy (26). W chwili obecnej piśmiennictwo dotyczące tego problemu to setki prac oryginalnych, artykułów przeglądowych i monografii. Większość z nich dotyczy psychostymulantów, amfetamin i kokainy, zaś spora liczba — bodźców fizycznych i psychicznych. Nieliczne publikacje dotyczą chemicznych zanieczyszczeń przemysłowych i środowiskowych: toluenu (27), formaldehydu (28–30) i niektórych pestycydów (31). Z przeprowadzonych dotychczas badań wynika, że:

- zarówno chemiczne, jak też niechemiczne (fizyczne, psychiczne) bodźce mogą inicjować stan uwrażliwienia;
- uwrażliwienie może rozwijać się w następstwie ostrego, objawowego zatrucia, lecz także w wyniku wielokrotnego, powtarzanego narażenia w dawkach podprogowych dla skutków ostrych;
- uwrażliwienie nie występuje natychmiast po zakończeniu ekspozycji, lecz rozwija się stopniowo w okresie wielu dni, a nawet tygodni po narażeniu. Dlatego też na określenie tego stanu zaproponowano termin ‘uwrażliwienie postępowe’ (Time-Dependent Sensitization — TDS) (25,32);
- TDS jest skutkiem długotrwałym, po wytworzeniu może utrzymywać się przez miesiące, a nawet lata;
- w TDS nadwrażliwość wytworzona w następstwie narażenia np. na bodziec chemiczny uogólnia się na inne bodźce chemiczne, a także na bodźce fizyczne i psychiczne;
- nadwrażliwość może rozwijać się w przeciwnych kierunkach.

To ostatnie stwierdzenie brzmi paradoksalnie. Warto więc zobrazować je konkretnymi wynikami. Badania, które ich dostarczyły zostały przeprowadzone wiele lat temu przez Antelmana (25). Oceniano w nich wrażliwość behawioralną na haloperidol (neuroleptyk — antagonistą dopaminergicznych receptorów D2) u szczurów po jednorazowym narażeniu na bodziec fizyczny (ukłucie igłą, unieruchomienie na 1 godz.), metaboliczny (2-deoxy-D-glukoza) lub farmakologiczny (etanol). Wrażliwość na haloperidol oceniano, mierząc czas

trwania stanu katalepsji w okresie 60 min po podaniu doortrzewnowym.

Okazało się, że każdy ze stosowanych bodźców w istotny sposób zmieniał reakcję szczura na podany 2 tygodnie później haloperidol oraz że zmiana mogła następować w 2 kierunkach: u szczurów poddanych działaniu bodźców słabych (ukłucie igłą, niskie dawki deoxy-D-glukozy lub etanolu) czas katalepsji ulegał wydłużeniu, natomiast u szczurów poddanych działaniu bodźców silnych (unieruchomienie, wysokie dawki deoxy-D-glukozy lub etanolu) — skróceniu. Nie wykryto zmian we wskaźnikach układu dopaminergicznego, głównego podejrzanego w zjawiskach uwrażliwienia (33), które wykazywałyby równoległość ze zmianami w reakcji behawioralnej na haloperidol. Wszystkie natomiast stosowane w doświadczeniu bodźce powodowały wzrost stężenia kortykosteronu we krwi, około 2-krotny w przypadku bodźców słabych i 3–4-krotny w przypadku bodźców silnych.

Na podstawie wyników powyższego doświadczenia, a także wcześniejszych obserwacji, wysunięto przypuszczenie, że:

- o rozwoju TDS decyduje reakcja stresowa, tzn. aktywacja osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczonej (hypothalamo-pituitary-adrenal axis — HPA);
- wielkość niespecyficznego reakcji stresowej jest istotnym, choć zapewne nie jedynym, czynnikiem określającym, czy rozwijającą się zmianą będzie wzmożenie, czy osłabienie reakcji behawioralnej na bodziec inicjujący, a także — skutek generalizacji — na inne bodźce stresogenne.

Znaczenie osi HPA w indukcji stanu uwrażliwienia potwierdziły wyniki licznych badań (34,35). Nie wiadomo, dlaczego długotrwałe skutki słabego (czy umiarkowanego) stresu i stresu silnego są przeciwstawne. Najbardziej prawdopodobnym podłożem tej odmienności są cechy czynnościowe i lokalizacja pobudzanych w warunkach stresu układów neurotransmisyjnych i hormonalnych oraz ich receptorów, zwłaszcza receptorów hormonów kory nadnerczy (36,37).

Opierając się na powyżej opisanych właściwościach procesu uwrażliwienia i jego skutków, wyniki naszych dotychczasowych badań pracowników nad trimetylobenzenami i chlorfenwinfossem można tłumaczyć następująco — zarówno trimetylobenzeny, jak i chlorfenwinfos mają niewątpliwie właściwości stresogenne, tzn. narażenie na te substancje może aktywować oś HPA. Wykazano na przykład, że sam zapach trimetylobenzenu wywołuje u szczura podobną reakcję elektroencefalograficzną, jak zapach łąsicy — naturalnego



wroga szczura (38–40). Z kolei podanie szczurowi chlorfenwinfosu wywołuje u niego objawy lęku i wzrost poziomu kortykosteronu we krwi (41,42). Narażenie na te związki może zatem inicjować rozwój TDS co — wskutek generalizacji — prowadzi do zmiany wrażliwości na inne stresory, np. kojarzone z nieprzyjemnymi doznaniem bodźce czuciowe w przeprowadzanych testach behawioralnych czy bodźce farmakologiczne. Nieliniowość (odwrócone U) zależności stężenie–efekt w przypadku rozpuszczalników i przeciwstawne zmiany reaktywności behawioralnej na prowokację farmakologiczną po narażeniu na niskie i wysokie dawki chlorfenwinfosu można tłumaczyć — w oparciu o wspomniane obserwacje — różnym poziomem „stresogenności” bodźców inicjujących TDS.

CZY TDS JEST SKUTKIEM SZKODLIWYM?

Zmiany w TDS nie mają charakteru zasady „wszystko albo nic” i mogą zawierać się w bardzo szerokich granicach. O szkodliwości TDS można mówić dopiero wtedy, gdy powstałe w OUN zmiany — czynnościowe i morfologiczne (43–45) — będą istotnie upośledzały funkcjonowanie organizmu w jego środowisku fizycznym i socjalnym. Zdaniem niektórych autorów z TDS może wiązać się wzmożona skłonność do zażywania narkotyków i popadania w nałogi (46,47). Uważa się również, że TDS stanowi podłoże zespołu uogólnionej nadwrażliwości na substancje chemiczne (multiple chemical sensitivities — MCS), dolegliwości trapiącej spory odsetek ludności krajów wysoko uprzemysłowionych (48,49). Zespół ten przejawia się występowaniem wieloukładowego i wielonarządowego zespołu objawów po narażeniu na różnorakie substancje w dawkach, które według dostępnej wiedzy nie powinny wywierać biologicznie istotnych efektów. Uciążliwość objawów może być na tyle duża, że konieczna staje się zmiana miejsca pracy lub odejście z zawodu, zmiana miejsca zamieszkania i stylu życia (50,51). W przypadku MCS szkodliwość TDS jest zatem oczywista. Warto też wspomnieć, że wśród głównych podejrzanych w etiologii MCS wymienia się zawodowe lub przypadkowe narażenie na rozpuszczalniki i pestycydy fosforoorganiczne (52).

TDS, STRES A NARAŻENIE ZAWODOWE NA SUBSTANCJE CHEMICZNE — PROBLEM INTERAKCJI

W kontekście narażenia zawodowego TDS można rozpatrywać dwojako: jako skutek narażenia i jako moderator skutku narażenia. To pierwsze podejście jest

uzasadnione sugerowanym związkiem TDS z takimi problemami zdrowotnymi, jak MCS i uzależnienia. Istnienie takiego związku oznaczałoby, że narażenie zawodowe na pewne chemikalia może być współsprawcą. Zebrane dotychczas dowody doświadczalne na potwierdzenie tej tezy nie są zbyt liczne, co wynika zapewne ze stosunkowo niewielkiej liczby przeprowadzonych badań. Ustalono m.in. że powtarzane narażenie na bardzo niskie stężenia toluenu (40 ppm) wpływa istotnie na obrót dopaminy i serotoniny w wysokich piętrach mózgu (53). Prowadzi także do nadwrażliwości na apomorfinę — agonistę receptorów dopaminergicznych (27), i kokainę — pośredniego agonistę dopaminergicznego (54). Nadwrażliwość na kokainę stwierdzono również po narażeniu na formaldehyd w stężeniu bliskim wartości PEL (permissible exposure limit), proponowanej przez OSHA (Occupational Safety and Health Administration) (30,55). W naszych badaniach, wspomnianych wcześniej, zwiększoną reakcję na amfetaminę obserwowaliśmy po wielokrotnym podaniu pestycydu fosforoorganicznego w niskich dawkach (23).

Wymienione obserwacje można traktować jako potwierdzenie inicjacji TDS przez badane substancje, zaś to, że stwierdzony po narażeniu wzrost wrażliwości dotyczył agonistów receptorów dopaminergicznych, wzmacnia podejrzenia co do możliwego związku między zawodowym narażeniem na te związki (i być może inne o podobnym działaniu) a skłonnością do przyjmowania psychostymulantów.

Konieczność rozpatrywania TDS jako potencjalnego moderatora skutku narażenia wynika stąd, że może być on inicjowany nie tylko przez stresory chemiczne, lecz również fizyczne czy psychiczne. Oznacza to, że jakiegokolwiek stresogenne doznanie, niekoniecznie w miejscu pracy, poprzedzające o dni czy nawet tygodnie kontakt z substancją neurotoksykzną, może zwiększyć lub zmniejszyć podatność pracownika na przynajmniej pewne aspekty działania tej substancji. Za przykłady zwiększonej podatności można uznać przypadki MCS o nieznannej etiologii (56). Dowodów świadczących o zmniejszonej podatności pracownika nie ma zapewne dlatego, że osoby niezgłaszające skarg nie są obiektami zainteresowania klinicystów.

W odróżnieniu od obserwacji klinicznych badania na zwierzętach laboratoryjnych dostarczają licznych dowodów prospektywnego działania stresorów niechemicznych. Najbardziej znanym jest wzmożona wrażliwość behawioralna na psychostymulanty, która rozwija się po stresogennym bodźcowaniu (57–59). Z niektórych obserwacji wynika, że podłożem tego efektu jest



długotrwałe podwyższenie reaktywności osi HPA (34). Z kolei wyniki uzyskane przez Bugajskiego i wsp. sugerują, że stresogenne doznania, lub nawet podanie glikokortykoidu w wysokiej dawce, skutkują długotrwałym obniżeniem reaktywności osi HPA na prowokację farmakologiczną (60,61).

Na taki efekt wskazują również wyniki uzyskane w naszym laboratorium. U szczurów „naiwnych” podanie chlorfenwinfosu, nawet w dawce niewywołującej wyraźnych ostrych skutków wegetatywnych i behawioralnych, powoduje dramatyczny (6–7-krotny) wzrost stężenia kortykosteronu we krwi, który utrzymuje się przez kilka godzin. Szczury te, badane kilka tygodni później, mają również obniżoną wrażliwość behawioralną na amfetaminę. Wykazano, że u szczurów potraktowanych jednorazowo serią silnych bodźców bólowych podany później pestycyd nie powoduje wzrostu stężenia kortykosteronu we krwi. Również reakcja behawioralna na prowokację amfetaminą pozostaje niezmienną (42).

Podsumowując, przytoczone powyżej obserwacje potwierdzają, że zmiany indukowane stresorem mogą przebiegać w dwóch kierunkach: wzrostu lub spadku wrażliwości na zastosowany później stresor chemiczny. Sugerują również, że ich podłożem są zmiany czynnościowe elementów osi HPA.

Zdaniem Antelmana i wsp. (32) to, że powodowane stresorem zmiany mogą rozwijać się dwukierunkowo, sprawia, iż TDS staje się jednym z głównych czynników determinujących zakres indywidualnej zmienności we wrażliwości na farmaceutyki. Dotyczy to nie tylko populacji ludzkich, które z reguły charakteryzują się bardzo dużą zmiennością indywidualną, lecz również zwierząt laboratoryjnych. Eksperymentator prowadzący badania na zwierzętach laboratoryjnych ma możliwość kontrolowania szeregu zmiennych, jak np. szczep, płeć, wiek, masa ciała, temperatura otoczenia czy dieta. Zwykle nie ma jednak dokładnej wiedzy na temat przeszłości badanych zwierząt z okresu przed dostarczeniem do laboratorium. Często również nie jest świadomy wpływu wywieranego przez różnorakie bodźce pojawiające się sporadycznie w miejscu bytowania, które nie są częścią procedury doświadczalnej i dlatego nie są kontrolowane. Wszystkie te czynniki mogą inicjować TDS i w ten sposób zmieniać — zwiększać u jednych i zmniejszać u innych — wrażliwość na badane substancje.

Bez szczegółowych informacji na temat „życiorysu” każdego zwierzęcia eksperymentator nie ma możliwości dokonania selekcji (tj. wyeliminowania osobników „szczególnie doświadczonych”). Taka sytuacja sprzyja

uzyskiwaniu, w analizach statystycznych, fałszywych wyników ujemnych (niewykrycie istotnych różnic mimo ich obecności) i dodatnich (stwierdzanie różnic mimo ich braku). Jest również źródłem rozbieżności w wynikach dotyczących neurotoksycznych skutków tej samej substancji, uzyskiwanych w różnych laboratoriach, a czasem nawet w powtórnym badaniu w tym samym laboratorium. Problem ten staje się bardzo poważny w kontekście tego, że prawie jedna trzecia istniejących wartości NDS została ustalona w oparciu o wyniki oceny neurotoksyczności (neurotoxicological endpoints).

UWAGI KOŃCOWE

Toksykologowie zajmujący się oceną neurotoksyczności chemicznych zanieczyszczeń przemysłowych czy środowiskowych nie wykazują, poza nielicznymi wyjątkami, większego zainteresowania problemem uwrażliwienia ani też problemem znaczenia stresu w indukcji skutków neurotoksycznych (dowodem jest bardzo mała liczba prac, mimo że do stresorów chemicznych można zaliczyć wiele substancji wykorzystywanych — również na masową skalę — w przemyśle, rolnictwie i gospodarstwach domowych). Z tego też powodu możliwość indukcji TDS zwykle nie jest uwzględniana podczas stanowienia normatywów higienicznych narażenia zawodowego czy środowiskowego. Nie można wykluczyć, że narastająca lawinowo w ostatnim dziesięcioleciu częstość występowania przypadków MCS (50,51) jest w jakimś stopniu skutkiem tego zaniedbania.

Problem TDS jako moderatora skutku toksycznego w ogóle nie jest dostrzegany. A jest to, jak uzasadniono powyżej, sprawa o kluczowym znaczeniu dla działań poświęconych ocenie szkodliwości narażenia zarówno u ludzi, jak i zwierząt laboratoryjnych.

Od toksykologów, zwłaszcza neurotoksykologów, zajmujących się szkodliwościami zawodowymi powyższa sytuacja wymaga po pierwsze dostrzeżenia problemu, a po drugie zmiany podejścia w prowadzonych badaniach doświadczalnych.

Należy zatem zdawać sobie sprawę z tego, że:

1. Wiele spośród neurotoksycznych substancji chemicznych stosowanych w przemyśle czy rolnictwie, często na masową skalę, charakteryzuje stresogenność, tzn. zdolność wyzwalania reakcji stresowej — aktywacji osi HPA.
2. Aktywacja osi HPA jest istotnym (lub w pewnych przypadkach zasadniczym) elementem mechanizmu neurotoksyczności danej substancji.



3. Aktywacja osi HPA skutkuje długotrwałymi zmianami czynnościowymi i morfologicznymi w OUN. (Warto również wspomnieć, że stresor jest czynnikiem inicjującym zmiany. Może on określać ich kierunek, lecz jego obecność nie jest konieczna do ich rozwoju — wręcz przeciwnie, stała obecność stresora sprzyja rozwojowi tolerancji).
 4. Zmiany rozwijające się po zadziałaniu stresora mogą przebiegać w kierunku wzrostu lub w kierunku obniżenia wrażliwości na stresor inicjujący, lecz również na inne stresory. Z faktu, że zainicjowana zmiana jest skutkiem postępującym w czasie i długotrwałym, może rozwijać się w kierunku spadku lub wzrostu wrażliwości nie tylko na stresor inicjujący, lecz również na inne stresory, wynika, że:
 - reakcja organizmu na substancję neurotoksykyczną może być w większym stopniu określana przez fakt wcześniejszego kontaktu z tą substancją niż przez wielkość aktualnej dawki/stężenia,
 - wrażliwość na substancję chemiczną może być określana przez wcześniejsze doznania stresogenne powodowane przez stresory niechemiczne (np. psychiczne lub fizyczne).
- Uświadomienie sobie powyższych zależności nie ułatwi, niestety, podejmowania decyzji w sprawie standardów higienicznych (wartości NDS, NDSCH) narażenia na stresory chemiczne.

PIŚMIENNICTWO

1. Gralewicz S.: Zachowanie jako wskaźnik skutków neurotoksycznych. *Med. Pr.* 1998;49:407–414
2. Gralewicz S.: Organic solvents and Time-dependent sensitization. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 1999;12:371–381
3. Korpela M.: Inhibition of synaptosome membrane-bound integral enzymes by organic solvents. *Scand. J. Work Environ. Health* 1989;15:64–68
4. Vaalavirta L., Tahti H.: Astrocyte membrane Na⁺, K⁺-ATPase and Mg²⁺-ATPase as targets of organic solvent impact. *Life Sci.* 1995;57:223–2230
5. Bowen S.E., Batis J.C., Paez-Martinez N., Cruz S.L.: The last decade of solvent research in animal models of abuse. Mechanistic and behavioral studies. *Neurotoxicol. Teratol.* 2006;28:636–647
6. Vale J.A.: Toxicokinetic and toxicodynamic aspects of organophosphorus (OP) insecticide poisoning. *Toxicol. Lett.* 1998;102–103:649–652
7. Gupta R.C.: Brain regional heterogeneity and toxicological mechanisms of organophosphates and carbamates. *Toxicol. Mech. Methods* 2004;14:103–143
8. Pope C.N.: Organophosphorus pesticides: Do they all have the same mechanism of toxicity? *J. Toxicol. Environ. Health (Part B)* 1999;2(2):161–181
9. Schuh R.A., Lein P.J., Beckles R.A., Jett D.A.: Noncholinesterase mechanisms of chlorpyrifos neurotoxicity: Altered phosphorylation of Ca²⁺/cAMP response element binding protein in cultured neurons. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2002;182:176–185
10. Murray A., Rathbone A.J., Ray D.E.: Novel protein targets for organophosphorus pesticides in rat brain. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2005;19:451–454
11. Stollery B.T.: Long-term cognitive sequelae of solvent intoxication. *Neurotoxicol. Teratol.* 1996;18:471–476
12. Condray R., Morrow L.A., Steinhauer S.R., Hodgson M., Kelley M.: Mood and behavioral symptoms in individuals with chronic solvent exposure. *Psychiatr. Res.* 2000;97:191–206
13. Mikkelsen S.: Epidemiologic update on solvent neurotoxicity. *Environ. Res.* 1997;73:101–112
14. White R.F., Proctor S.P.: Solvents and neurotoxicity. *Occup. Med.* 1997;349:1239–1243
15. Feldman R.G.: Organophosphorus compounds. W: Feldman R.G. [red.]: *Occupational and Environmental Neurotoxicology*. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York 1999, ss 421–441
16. Jamal G.A., Hansen S., Julu P.O.O.: Low level exposures to organophosphorus esters may cause neurotoxicity. *Toxicology* 2002;181–182:23–33
17. Abou-Donia M.B.: Organophosphorus ester-induced chronic neurotoxicity. *Arch. Environ. Health* 2003;58:484–441
18. Roldan-Tapia L., Nieto-Escamez F.A., del Aguila E.M., Laynez F., Parron T., Sanchez-Santed F.: Neuropsychological sequelae from acute poisoning and long-term exposure to carbamate and organophosphate pesticides. *Neurotoxicol. Teratol.* 2006;28:694–703
19. Wesseling C., Keifer M., Ahlbom A., McConnell R., Moon J.D., Rosenstock L. i wsp.: Long-term neurobehavioral effects of mild poisoning with organophosphate and n-methyl carbamate pesticides among banana workers. *Int. J. Occup. Environ. Health* 2002;8:27–34
20. Gralewicz S., Wiaderna D., Tomas T., Rydzyński K.: Behavioral changes following 4-week inhalation exposure to pseudocumene (1,2,4-trimethylbenzene) in the rat. *Neurotoxicol. Teratol.* 1997;19:327–333
21. Wiaderna D., Gralewicz S., Tomas T.: Behavioural changes following a four-week inhalation exposure to hemimellitene (1,2,3-trimethylbenzene) in rats. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 1998;11:319–334
22. Wiaderna D., Gralewicz S., Tomas T.: Assessment of long-term neurotoxic effects of exposure to mesitylene (1,3,5-trimethylbenzene) based on the analysis of selected behavioral responses. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 2002;15:385–391
23. Gralewicz S., Lutz P., Tomas T.: Behavioural responsiveness to amphetamine or scopolamine following repeated



- exposure to chlorphenvinphos in rats. *Acta Neurobiol. Exp.* 2002;62:75–83
24. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents: Biological Exposure Indices, 1996
25. Antelman S.M., Caggiula A.R., Kocan D., Knopf S., Meyer D., Edwards D.J. i wsp.: One experience with „lower” or „higher” intensity stressors, respectively enhances or diminishes responsiveness to haloperidol weeks later: implications for understanding drug variability. *Brain Res.* 1991;566:276–283
26. Segal D.S., Mandell A.J.: Long-term administration of d-amphetamine: progressive augmentation of motor activity and stereotypy. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1974;2:249–255
27. Von Euler G., Ogren S.O., Eneroth P., Fuxe K., Gustafsson J.A.: Persistent effects of 80 ppm toluene on dopamine-regulated locomotor activity and prolactin secretion in the male rat. *Neurotoxicology* 1994;15:621–624
28. Sorg B.A., Willis J.R., Nowatka T.C., Ulibari C., See R.E., Westberg H.H.: Proposed animal neurosensitization model for multiple chemical sensitivity in studies with formalin. *Toxicology* 1996;111:135–145
29. Sorg B.A., Hochstatter T.: Behavioral sensitization after repeated formaldehyde exposure in rats. *Toxicol. Ind. Health* 1999;15:346–355
30. Sorg B.A., Bailie T.M., Tschirgi M.L., Li N., Wu W-R.: Exposure to repeated low-level formaldehyde in rats increases basal corticosterone levels and enhances the corticosterone response to subsequent formaldehyde. *Brain Res.* 2001;898:314–320
31. Gilbert M.E.: Repeated exposure to lindane leads to behavioral sensitization and facilitates electrical kindling. *Neurotoxicol. Teratol.* 1995;17:131–141
32. Antelman S.M., Soares J.C., Gershon S.: Time-dependent sensitization — possible implications for clinical psychopharmacology. *Behav. Pharmacol.* 1997;8:505–514
33. Vanderschuren L.J.M.J., Kalivas P.W.: Alterations in dopaminergic and glutamatergic transmission in the induction and expression of behavioral sensitization: a critical review of preclinical studies. *Psychopharmacology* 2000;151:99–120
34. Barr A.M., Hofmann B.A.C.E., Weinberg M.A.J., Phillips A.G.: Exposure to repeated intermittent d-amphetamine induces sensitization of HPA axis to a subsequent stressor. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:286–294
35. Marinelli M., Piazza P.V.: Interaction between glucocorticoid hormones, stress and psychostimulant drugs. *Eur. J. Neurosci.* 2002;16:387–394
36. De Kloet E.R., Vreugdenhil E., Oitzl M.S., Joels M.: Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr. Rev.* 1998;19:269–301
37. De Kloet R.: Stress in the brain: implications for treatment of depression. *Acta Neuropsychiatr.* 2002;4:155–156
38. Morrow B.A., Redmond A.J., Roth R.H., Elsworth J.D.: The predator odor, TMT, displays an unique, stress-like patterns of dopaminergic and endocrinological activation in the rat. *Brain Res.* 2000;864:146–151
39. Vanderwolf C.H., Zibrowski E.M., Wakarchuk D.: The ability of various chemicals to elicit olfactory beta-waves in the pyriform cortex of meadow voles (*Microtus pennsylvanicus*) and laboratory rats (*Rattus norvegicus*). *Brain Res.* 2002;924:151–158
40. Zibrowski E.M., Hoh T.E., Vanderwolf C.H.: Fast wave activity in the rat rhinencephalon: elicitation by the odors of phytochemicals, organic solvents and a rodent predator. *Brain Res.* 1998;800:207–215
41. Osicka-Koprowska A., Lipska M., Wysocka-Parusdzewska B.: Effects of chlorfenvinphos on serum corticosterone and aldosterone levels in rats. *Arch. Toxicol.* 1984;55:68–69
42. Gralewicz S., Lutz P., Kur.: Pretreatment with footshock alters some effects of subsequent organophosphate exposure. *Neurotoxicology* 2005;26:159–171
43. Robinson T.E., Kolb B.: Alterations in the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and prefrontal cortex following repeated treatment with amphetamine or cocaine. *Eur. J. Neurosci.* 1999;11:1598–1604
44. Castner S.A., Vosler P.S., Goldman-Rakic P.S.: Amphetamine sensitization impairs cognition and reduces dopamine turnover in primate prefrontal cortex. *Biol. Psychiatry* 2005;57:743–751
45. Selemón L.D., Begović A., Goldman-Rakic P.S., Castner S.A.: Amphetamine sensitization alters dendritic morphology in prefrontal cortical pyramidal neurons in the non-human primate. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:919–931
46. Robinson T.E., Berridge K.C.: The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction* 2000;95(Supl. 2): S91–S117
47. Vezina P., Lorrain D.S., Arnold G.M., Austin J.D., Suto N.: Sensitization of midbrain dopamine neuron reactivity promotes the pursuit of amphetamine. *J. Neurosci.* 2002;22:4654–4662
48. Sorg B.A.: Multiple chemical sensitivity: Potential role for neural sensitization. *Crit. Rev. Neurobiol.* 1999;13:283–316
49. Bell I.R., Baldwin C.M., Schwartz G.E.: Neural sensitization model for multiple chemical sensitivity: overview of theory and empirical evidence. *Toxicol. Ind. Health* 1999;15:295–304
50. Magill M.K., Suruda A.: Multiple chemical sensitivity syndrome. *Am. Fam. Physician* 1998;58(3):721–728
51. Moen B.E.: Chemical sensitivity and the work place environment: Research needs. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:1039–1042
52. Caress S.M., Steinemann A.C.: A review of a two-phase population study of multiple chemical sensitivities. *Environ. Health Perspect.* 2003;111:1490–1497
53. Berenguer P., Soulage C., Perrin D., Pequignot J.M., Abrini J.H.: Behavioral and neurochemical effects induced by



- subchronic exposure to 40 ppm toluene in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2003;74:997–1003
54. Beyer C.E., Stafford D., LeSage M.G., Glowa J.R., Stekete J.D.: Repeated exposure to inhaled toluene induces behavioral and neurochemical cross-sensitization to cocaine in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;154:198–204
55. Sorg B., Tschirgi M.L., Swindell S., Chen L., Fang J.: Repeated formaldehyde effects in an animal model for multiple chemical sensitivity. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2001;933:57–67
56. Fiedler N., Kipen H.: Chemical sensitivity: The scientific literature. *Environ. Health Perspect.* 1997;105:409–415
57. Antelman S.M., Eichler A.J., Black C.A., Kocan D.: Interchangeability of stress and amphetamine in sensitization. *Science* 1980;207:329–331
58. Robinson T.E., Angus A.L., Becker J.B.: Sensitization to stress: the enduring effects of prior stress on amphetamine-induced rotational behavior. *Life Sci.* 1985;37:1039–1042
59. Pacchioni A.M., Gioino G., Assis A., Cancela L.M.: A single exposure to restraint stress induces behavioral and neurochemical sensitization to stimulating effects of amphetamine: involvement of NMDA receptors. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002;965:233–246
60. Bugajski J., Gądek-Michalska A., Bugajski A.J.: A single corticosterone pretreatment inhibits the hypothalamic-pituitary-adrenal response to adrenergic and cholinergic stimulation. *J. Physiol. Pharmacol.* 2001;52:313–324
61. Gądek-Michalska A., Bugajski J.: Repeated handling, restraint, or chronic crowding impair the hypothalamic-pituitary-adrenocortical response to acute restraint stress. *J. Physiol. Pharmacol.* 2003;54:449–459

