

Halina Sińczuk-Walczak

## ZMIANY W UKŁADZIE NERWOWYM W NASTĘPSTWIE NARAŻENIA ZAWODOWEGO NA ARSEN I ZWIĄZKI NIEORGANICZNE ARSENU W ŚWIELE PIŚMIENNICTWA

NERVOUS SYSTEM DISORDERS INDUCED BY OCCUPATIONAL EXPOSURE TO ARSENIC AND ITS INORGANIC COMPOUNDS: A LITERATURE REVIEW

Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Łódź  
Przychodnia Chorób Zawodowych

### STRESZCZENIE

Praca jest przeglądem literatury omawiającej wpływ arsenu (As) i jego związków nieorganicznych na układ nerwowy. W środowisku pracy główną drogą wchłaniania arsenu jest droga wziewna. Największe narażenie występuje w hutnictwie miedzi. Przewlekłe zatrucie As przejawia się zmianami w skórze i błonie śluzowej, uszkodzeniem układu nerwowego pod postacią zaburzeń sfery psychicznej i polineuropatii, pozagłokowym zapaleniem nerwu wzrokowego, zaburzeniami krążenia obwodowego i objawami zespołu Raynau-  
da. Polineuropatia arsenowa jest zwykle schorzeniem ciężkim i przewlekłym, pełną poprawę osiąga się w 15–20%. Encefalopatia jest procesem nieodwracalnym. Med. Pr. 2009;60(6):519–522

Słowa kluczowe: arsen nieorganiczny, układ nerwowy, badania neurofizjologiczne

### ABSTRACT

This paper presents a review of the effect of arsenic (As) and its inorganic compounds on the nervous system. In humans, inhalation exposure mostly occurs in occupational conditions. In the occupational environment, the most extensive exposure to this element is observed in the copper industry. Chronic As poisoning is manifested by skin and mucous membrane lesions, impairment of the nervous system in the form of disorders of psychic functions and polyneuropathies, retrobulbar neuritis, disorders of peripheral circulation and the risk for Raynaud's syndrome. Arsenic-induced polyneuropathy is usually a very serious and chronic disease. A complete recovery is observed in only 15–20% of patients. As-induced encephalopathy is an irreversible process. Med Pr 2009;60(6):519–522

Key words: inorganic arsenic, nervous system, neurophysiological examinations

Adres autorki: Przychodnia Chorób Zawodowych, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera,  
św. Teresy 8, 91-348 Łódź, e-mail: pchz@imp.lodz.pl

Nadesłano: 6 lipca 2009

Zatwierdzono: 10 sierpnia 2009

Szkodliwy wpływ arsenu (As) i jego związków nieorganicznych (iAs) w warunkach narażenia zawodowego łączy jest zwykle z działaniem rakotwórczym (1–2). Toksyczny wpływ As zawartego w powietrzu atmosferycznym, żywności, wodzie pitnej i napojach, w produktach tytoniowych i lekach nie budzi wątpliwości (1,3–5).

Stwierdzono, że woda pitna była źródłem nadmiernej podaży nieorganicznego arsenu (iAs) w niektórych obszarach geograficznych, m.in. w Indiach (zachodni Bengal), Pakistanie, Chinach, Tajwanie, Tajlandii, Mongolii, Argentynie, Chile i Rumunii. Stężenia arsenu były wyższe od maksymalnego poziomu stężenia MCL (maximum contamination level) wynoszącego 10 µg/l (1,6,7).

Opisano zmiany w układzie oddechowym, skórze, wątrobie, w układzie sercowo-naczyniowym, krwiotwórczym, w układzie nerwowym ośrodkowym i obwodowym, pozagłokowe zapalenie nerwu wzrokowego, uszkodzenie nerwu słuchowego (głuchota) i nerwu węchowego. Uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego z zaburzeniami poznawczymi, trudnościami z koncentracją uwagi, zaburzeniami zachowania i cechami autyzmu występują rzadziej (8–11).

Układem krytycznym jest obwodowy układ nerwowy. Polineuropatię arsenową cechują zaburzenia czuciowe, które są częściej i bardziej nasilone niż objawy ruchowe i dotyczą 95% osób po przebytych zatruciu (12).



Mechanizm toksycznego działania arsenu polega prawdopodobnie na hamowaniu aktywności enzymów mitochondrialnych, zaburzeniach procesów fosforylacji oksydacyjnej i zaburzeniach procesów metylacji (8,9).

Nieliczne są badania ukierunkowane na ocenę skutków neurologicznych przewlekłego narażenia zawodowego. Narażenie zawodowe na arsen występuje w hutnictwie miedzi, ołowiu i cynku, w elektrowniach spalających węgiel o wysokiej zawartości As, w przemyśle chemicznym, włókienniczym, szklarskim i ceramicznym. Wśród innych grup zawodowych wymienić należy pracowników zatrudnionych przy produkcji niektórych środków ochrony roślin, w leśnictwie i przemyśle farmaceutycznym.

Głównymi drogami wchłaniania są układ oddechowy i pokarmowy. Narażenie inhalacyjne następuje poprzez wdychanie stałych cząstek zawierających nieorganiczny arsen trój- lub pięciwartościowy. Wchłanianie As z przewodu pokarmowego odbywa się w następstwie spożycia żywności, wody pitnej i zażywania leków zawierających arsen (1,13,14).

Biologicznym wskaźnikiem wchłaniania jest łączna wartość wydalanych w moczu stężeń nieorganicznego arsenu (iAs), kwasu metyloarsonowego (MMA) i dwumetyloarsenowego (DMA), których wzajemne proporcje mogą ulegać zmianom (13,14).

W pojedynczych wzmiankach z lat 50. opisano 41 przypadków chorób układu nerwowego wywołanych narażeniem na arsen w USA, z których 7 było spowodowanych zawodowym narażeniem na roztwór arsenu podczas oprysków pestycydami (1). Podobne obserwacje poczynili w Japonii Oida (1957) oraz Hara i wsp. (1968), którzy u narażonych zawodowo na arsen opisali polineuropatie czuciowo-ruchowe i pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego (1).

Doniesienia o toksycznym działaniu nieorganicznych związków arsenu na układ nerwowy dotyczą głównie narażonych w przemyśle hutniczym. Feldman i wsp. (15) przeprowadzili badania 70 hutników zatrudnionych w hucie miedzi w narażeniu na trójtlenek arsenu, u których stwierdzono wysoki poziom arsenu w moczu (250 µg/l). Wśród badanych wyodrębniono trzy grupy — bez objawów neurologicznych, grupę badanych z cechami polineuropatii o charakterze podklinicznym i grupę z objawami klinicznymi polineuropatii czuciowo-ruchowej.

Badanie elektroneurograficzne (ENeG) w grupie określonej jako podkliniczna, tj. bez klinicznych objawów polineuropatii, i w grupie z objawami klinicz-

nymi wykazano zwolnienie szybkości przewodzenia w nerwach obwodowych i obniżenie amplitudy potencjału badanych nerwów czuciowych. Bardziej nasilone były zmiany we włóknach czuciowych niż ruchowych. Stwierdzone objawy kliniczne i nieprawidłowości neurofizjologiczne korelowały z zawartością arsenu w moczu, włosach i paznokciach.

Zaburzenia szybkości przewodzenia ruchowego w nerwach obwodowych opisano u badanych z objawami obwodowej polineuropatii po jednorazowej ekspozycji na arsen (16). W kontrolnych badaniach ENeG przeprowadzonych po 4 miesiącach, a następnie po 8 latach, wykazano nasilenie zmian w nerwach obwodowych.

Ciężkie polineuropatie czuciowo-ruchowe ze znacznym nasileniem zaburzeń czuciowych i porażeniem kończyn opisali Murphy i wsp. (17) u 2 badanych po przebyciu ostrego zatrucia arsenem. Kliniczna poprawa rozpoczęła się w okresie 6–8 tygodni po ekspozycji i trwała ponad 2 lata, chociaż pozostał deficyt czuciowy i ruchowy w obwodowym układzie nerwowym. W ENeG przeprowadzonym w 3–4 tygodnie po ekspozycji, a także w badaniach kontrolnych stwierdzono brak potencjałów po stymulacji włókien czuciowych nerwów pośrodkowych i łokciowych oraz nerwów łydkowych. Szybkość przewodzenia ruchowego (MCV) w badanych nerwach była umiarkowanie zwolniona. Maksymalne zwolnienie MCV stwierdzono po 3 miesiącach od ekspozycji. W badaniach elektromiograficznych (EMG) wykazano cechy odnerwienia świadczące o uszkodzeniu neuronu obwodowego.

Murphy i wsp. (17) oraz Seppäläinen (18), którzy analizowali przebieg polineuropatii arsenowych, podkreślają, że w okresie wstępnym dominują zmiany aksonalne, a w późniejszym stadium — zmiany demielinizacyjne jako wtórny objaw procesu neurogenego.

Tseng i wsp. uważają, że zwolnienie szybkości przewodzenia czuciowego i zmiany amplitudy potencjału czuciowego nerwów łydkowych są markerem wczesnej polineuropatii arsenowej (7).

W następnych latach badania kliniczno-neurofizjologiczne pracowników huty miedzi podjęli badacze szwedzcy (19,20). Blom i wsp. (19) analizowali wyniki badań wyselekcjonowanej grupy 47 hutników w wieku średnio 53,6 lat i okresie narażenia od 8 do 40 lat (średnio: 23 lata). Stężenia arsenu w powietrzu stanowisk pracy do 1975 roku wahały się poniżej 500 µg/m<sup>3</sup>, a w następnych latach były zbliżone do 50 µg/m<sup>3</sup>. Stężenie arsenu w moczu wynosiło średnio 71 µg/l (w grupie referencyjnej 7 µg/l).



Badania kliniczne nie ujawniły obecności polineuropatii opisywanych wcześniej przez innych badaczy (15,17). Przeprowadzone badanie ENeG, którym objęto włókna ruchowe nerwów łokciowych, nerwy strzałkowe, nerwy piszczelowe oraz włókna czuciowe nerwów łokciowych i nerwy łydkowe, wykazało niewielkie zwolnienie szybkości przewodzenia zarówno czuciowego, jak ruchowego w porównaniu z wynikami grupy referencyjnej. Stwierdzono statystycznie istotną korelację między odchyleniami w zakresie szybkości przewodzenia w nerwach obwodowych a parametrami narażenia na arsen. Nie wykazano statystycznie istotnych zależności między odchyleniami w badaniach ENeG a stężeniem arsenu w moczu. Autorzy sugerują, że zmiany ujawnione badaniem neurofizjologicznym wskazują na uszkodzenie neuronu obwodowego i polineuropatię w stadium podklinicznym, co może mieć znaczenie we wczesnej profilaktyce narażenia na iAs.

Lagerkvist i wsp. (1994) powtórzyli po okresie 5 lat badania kliniczno-neurofizjologiczne tej samej populacji hutników narażonych na zmieniające się w czasie stężenia As na stanowiskach pracy, kształtujące się w latach 1950–1975 na poziomie do 500  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , w latach 1975–1987 wynoszące 50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , a w 1987 roku — 30  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (20). Autorzy podkreślają, że na funkcje obwodowego układu nerwowego wyraźny wpływ wykazuje okres narażenia na ten metal i jego związki.

W ostatnich latach uszkodzenia wielu układów, o różnym obrazie klinicznym i dynamice, opisali Xu i wsp. (21) w grupie 104 pracowników huty miedzi z objawami podostrego zatrucia iAs w następstwie awarii rurociągu. Wystąpiły zaburzenia żołądkowo-jelitowe (79,8%), leukopenia (69,2%), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (80,8%) i asparaginianowej (55,8%) oraz krwimocz (13,6%). Po 17 dniach od zatrucia u 45 osób (43,3%) wystąpiła polineuropatia ze zwolnieniem szybkości przewodzenia czuciowego i ruchowego nerwów obwodowych zarejestrowanym w badaniu elektroneurograficznym. Analizowano wzajemne proporcje nieorganicznego arsenu i produktów metylacji: kwasu metyloarsonowego (MMA) i dwumetyloarsynowego (DMA) w moczu. Wykazano, że w przebiegu narażenia występują wyższe proporcje iAs i MMA, lecz niższe DMA w moczu w porównaniu z grupą referencyjną (21).

Wyniki obserwacji klinicznej wskazują, że w początkowym okresie podostrego zatrucia iAs dominują objawy żołądkowo-jelitowe, uszkodzenie wątroby, nerek i układu krwiotwórczego. Obwodowa polineuropa-

tia jest najczęstszym zespołem chorobowym występującym po fazie wstępnej zatrucia.

W obrazie elektrofizjologicznym w stanach podostrych stwierdzano zwolnienie szybkości przewodzenia ruchowego, częściowy blok przewodzenia, brak fali F, co sugerowało zmiany o charakterze demielinizacyjnej poliradikuloneuropatii. W przewlekłej polineuropatii arsenowej badania ENeG wykazują zmiany typowe dla dystalnej, symetrycznej aksonopatii z niską lub niewywołalną amplitudą odpowiedzi czuciowej i ruchowej przy prawidłowej szybkości przewodzenia (18,22,23).

Z przeglądu zagadnień związanych z neurotoksycznością arsenu i związków nieorganicznych arsenu wynika, że w warunkach narażenia zawodowego wywierają one szkodliwy wpływ na funkcje układu nerwowego, w szczególności obwodowego. Problemy z oszacowaniem narażenia i możliwość narażenia mieszanego powodują trudności w ocenie stanu układu nerwowego. Rozpoznanie szkodliwych dla zdrowia skutków będących następstwem zawodowego narażenia na arsen i jego związki nieorganiczne powinno wyznaczyć kierunek dalszych badań (24).

## PIŚMIENNICTWO

1. IPCS: Environmental Health Criteria 18: Arsenic. World Health Organization, Geneva 1981
2. Sitarek K., Szadkowska-Stańczyk I., Szymczak W.: Arsen i nieorganiczne związki arsenu. Wytyczne szacowania ryzyka zdrowotnego dla czynników rakotwórczych. Tom 17. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 2003
3. Hall A.H.: Chronic arsenic poisoning. *Toxicol. Lett.* 2002;128:69–72
4. Singh N., Kumar D., Sahu A.P.: Arsenic in the environment: effects on human health and possible prevention. *J. Environ. Biol.* 2007;28, Supl. 2:359–365
5. Barker B.A., Topliff A.R., Messing R.B., Durkin D., Johnsson J.S.: Persistent neuropathy and hyperkeratosis from distant arsenic exposure. *J. Agromed.* 2005;10(4):43–54
6. Fujino Y., Guo X., Shirane K., Lin J., Wu K., Miyatake M. i wsp.: Arsenic in drinking water and peripheral nerve conduction velocity among residents of a chronically arsenic — affected area in Inner Mongolia. *J. Epidemiol.* 2006;16(5):207–213
7. Tseng H.P., Wang Y.H., Wu M.M., The H.W., Chiou H.Y., Chen C.J.: Association between chronic exposure to arsenic and slow nerve conduction velocity among adolescents in Taiwan. *J. Health Popul. Nutr.* 2006;24(2): 182–189



8. Kapaj S., Peterson H., Liber K., Bhattacharya P.: Human health effects from chronic arsenic poisoning — a review. *J. Environ. Sci. Health A* 2006;41(10):2399–2428
9. Grandjean P., Landrigan P.J.: Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet* 2006;16(9553):2167–2178
10. Gobba F.: Olfactory toxicity: long-term effect of occupational exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 2006;79(4):322–331
11. Langauer-Lewowicka H., Zając-Nędzka M.: Arsen. W: Marek K. [red.]. *Choroby zawodowe*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001, s. 199–202
12. Hausmanowa-Petrusewicz I.: Polineuropatie toksyczne i infekcyjne. W: Hausmanowa-Petrusewicz I., Hańtek J., Jędrzejowska H. [red.]. *Choroby nerwów obwodowych*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1972, s. 292–324
13. Jakubowski M.: Arsen i jego związki nieorganiczne. W: Jakubowski M. [red.]. *Monitoring biologiczny narażenia na czynniki chemiczne w środowisku pracy*. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 1997, s. 123–134
14. Jakubowski M.: Arsen i jego związki nieorganiczne. *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy*. Tom 1(23). Centralny Instytut Ochrony Pracy, Warszawa 2000
15. Feldman R.G., Niles C.A., Kelly-Hayes M., Sax D.S., Dixon W.J., Thompson D.J. i wsp.: Peripheral neuropathy in arsenic smelter workers. *Neurology* 1979;29:939–945
16. Le Quesne P.M., McLeod J.G.: Peripheral neuropathy following a single exposure to arsenic. *J. Neurol. Sci.* 1977;32:437–445
17. Murphy M.J., Lyon L.W., Taylor J.W.: Subacute arsenic neuropathy: clinical and electrophysiological observations. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1981;44:896–901
18. Seppäläinen A.M.: Neurophysiological approaches to the detection of early neurotoxicity in humans. *CRC Crit. Rev. Toxicol.* 1988;18(4):245–298
19. Blom S., Lagerkvist B., Linderholm H.: Arsenic exposure to smelter workers. Clinical and neurophysiological studies. *Scand. J. Work Environ. Health* 1985;11:265–269
20. Lagerkvist B.J., Zetterland B.: Assessment of exposure to arsenic among smelter workers a five year follow-up. *Am. J. Ind. Med.* 1994;25:477–488
21. Xu Y., Wang Y., Zheng Q., Li B., Li X., Jin Y. i wsp.: Clinical manifestations and arsenic methylation after a rare subacute arsenic poisoning accident. *Toxicol. Sci.* 2008;103(2):278–284
22. Aminoff M.J.: Arsenic. W: Bradley W.G., Daroff R.B., Fenichel G.M., Jankovic J. [red.]. *Neurology in Clinical Practice*. Elsevier, Filadelfia PA (USA) 2004, s. 2037–2038
23. Vahidnia A., van der Voet B.G., de Wolff F.A.: Arsenic neurotoxicity — a review. *Hum. Exp. Toxicol.* 2007;26(10):823–832
24. Hałatek T., Sińczuk-Walczak H., Rabieh S., Wąsowicz W.: Association between occupational exposure to arsenic and neurological, respiratory and renal effects. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2009;239:193–199

