

ARBETSMILJÖ

FONDENS

SAMMANFATTNINGAR

1160

Bly och nervsystemet

En experimentell kartläggning av effekter av bly i låga doser

För innehållet i sammanfattningen svarar Nils Conradi och Patrick Sourander, Avdelningen för Neuropatologi, Patologiska Institutionen I, Göteborgs Universitet, Sahlgrenska Sjukhuset, 413 45 Göteborg, tel 031-60 10 00.

Pnr 83-0149 Metaller och metallföreningar (18)

Mars 1988

Kort bakgrund

Den vanligast beskrivna förändringen i centrala nervsystemet hos blyexponerade människor och försöksdjur är tecken på kärlskada med blödningar och ödem. Under senare år har det ändrade användandet av bly förskjutit förgiftningsriskerna från akuta tillstånd efter enstaka tillfällen med hög exposition till en generellt ökad belastning med bly under långa tider med risk för låggradig, kronisk förgiftning.

En stor del av de experimentella arbeten som gjorts har utförts på unga råttor då tecken på kärlskada har varit lättast att reproducera i dessa djurs lillhjärna. Ett problem med dessa studier är emellertid att blyexpositionen har varit så kraftig att de unga råttorna uppvisat en minskad tillväxt sannolikt orsakad av undernäring.

Eftersom även undernäring under utvecklingen ger förändringar i hjärnans ut-

veckling är det svårt att i dessa studier utskilja de effekter som säkert orsakas av blyet i sig. Mot denna bakgrund har fler studier på råttor exponerade för låga doser efterlysts i många sammanfattningsartiklar.

Ett problem vid jämförelser mellan experimentella data och toxikologiska studier på människa rörande effekterna av bly på nervsystemet är att de experimentella studierna ofta utförs med en teknik som ej är möjlig att använda på människa. Detta gäller särskilt morfologiska och biokemiska studier, eftersom material från centrala nervsystemet mycket sällan, eller aldrig, blir tillgängligt för undersökning. Det är därför viktigt att söka vidga de experimentella studierna till att omfatta metoder som även kan användas för analys av förändringar i nervsystemet hos exponerade människor.

Även om flertalet studier på senare tid presenterar data rörande blynivåer i hjärna

är mycket litet känt om blyets fördelning i hjärnvävnaden. Detta beror till stor del på att man med de mängder som uppnås oftast tvingas använda stora delar av hjärnan för bestämning av bly. Det blir då omöjligt att närmare analysera var bly särskilt ansamlas: i den vita eller i den grå substansen; i kärlnerv- eller gliaceller. Som en följd av detta kan man inte rikta vare sig de experimentella eller kliniska studierna mot de strukturer som utsätts för de högre nivåerna.

Det aktuella projektet

I ett försök att fylla dessa viktiga luckor i kunskapen om bly som neurotoxisk substans startades det aktuella projektet som haft stöd från Arbetsmiljöfonden sedan 1984. Syftet med studierna har varit att söka kartlägga de effekter som uppträder hos unga råttor vid en daglig tillförsel av bly som ej ger samtidig tillväxthämning.

Vid exposition av unga råttor under de första 14 levnadsdagarna med injektion av bly i bukhålan låg denna dos kring 10–12.5 mg bly per kg kroppsvikt. Denna dos har vi, i enlighet med den internationella litteraturen, ansett representera sk lågdosexposition.

För att bättre kunna rikta analysen har vi i vissa studier exponerat råttor för dubbla dosen bly (högdosexposition) för att på så sätt framkalla en kraftigare skada som vi sedan kunnat eftersöka hos de lågdosexponerade råttorna.

Studierna kan indelas i fyra huvudgrupper:

1. Den blyinducerade kärlskadan.
2. Allmänna effekter på nerv- och gliaceller.
3. Kombinerade morfologiska, neurofysiologiska och beteendevetenskapliga studier på synsystemet.
4. Blyets fördelning i nervsystemet.

Resultat

De studier som utförts i Göteborg och Uppsala har resulterat i fem färdiga publikationer. Det material som insamlats kommer, efter viss komplettering och fullständig genomgång, att publiceras i ungefär nio

arbeten. Detta beräknas ske inom loppet av två år. Resultaten kan sammanfattas på följande sätt:

Vi har kunnat visa att kärlskada i lillhjärnan uppkommer även vid lågdosexposition, samt att denna kärlskada förvärras vid samtidig undernäring orsakad av reducerad mängd protein i kosten (Sundström et al 1983, 1984). Kärlskadan innefattar undergång av kapillärernas endotelceller, manifesterad som en ökning av antalet basalmembranbryggor ("strands") mellan kvarvarande kapillärer (Conradi et al I).

Undergången av kärlsegment leder till en minskning av kärllängden räknat per mm^3 (Conradi och Sourander II). Sannolikt som en följd av kapillärskadan sker ett utträde av blodkroppar och plasmaproteiner, varvid de senare tenderar att ansamlas i den vita substansen (Sundström et al 1985).

I lillhjärnan ses också tecken på en astrocytreaktion med ett ökat antal celler och cellutskott (Sundström och Kalimo, 1987, Conradi och Sourander III). Mängden myelin i hjärnan påverkades inte av tidig lågdosexposition (Sundström et al. 1986). Högdosexposition gav försenad mognad och områden med vävnadsförlust i lillhjärnsbarken men liknande förändringar sågs inte hos lågdosexponerade råttor (Conradi et al. IV, Conradi och Sourander V).

Både högdos- och lågdosexposition gav, enligt preliminära data, en sänkning av nervledningshastigheten (uppmätt 2 veckor efter avslutad exposition) för den snabbast ledande fibergruppen i synnerven (Sjöström et al.). Lågdosgruppen uppvisade däremot, till skillnad från de högdosexponerade, ingen minskning i synnervens tvärsnittsytta (Conradi et al. VI). Ingen av de exponerade grupperna uppvisar tecken på förändrad mognad i synbarken i enzymhistokemiska färgningar (Conradi et al. IV).

I ett på anslagsmedel framtaget inlärningssystem uppvisar såväl lågdos- som högdosexponerade råttor resultat som talar för att deras inlärningsförmåga av synstimuli är försämrade (Rydenhag et al.). Analys av bly på snitt från lillhjärna från låg- och högdosexponerade råttor tyder på att bly ansamlas i den vita substansen (Lindh et al.).

Kommentarer

Flera av fynden är av stor betydelse för förståelsen av effekter av bly på det mänskliga nervsystemet. Bland dessa är att blyexposition kan leda till en undergång av kärlsegment med mycket diskreta tecken på kärlskada i övrigt. En kontinuerlig undergång av kärlsegment kan teoretiskt leda till ökad känslighet för tex syre- eller glukosbrist.

En sänkt nervledningshastighet i centrala nervsystemet efter blyexposition är ett helt nytt fynd. Vad som orsakar denna sänkning kan ej säkert avgöras, men då någon uttalad minskning i mängden myelin ej kunnat påvisas, är det sannolikt att denna effekt orsakas av en störning av axonernas funktion. En kvantitativ strukturell analys av synnerrens axoner kommer ytterligare att belysa denna frågeställning.

Vilka funktionella konsekvenser den sänkta nervledningshastigheten kan ha för nervsystemet är i nuläget oklart. Detta är en typ av resultat som lämpar sig för att direkt testas på blyexponerade människor genom analys av exempelvis ljusblixtutlös- ta elektriska svar i hjärnan.

Den sänkta nervledningshastighetens relation till det nya fyndet att bly ansamlas i den vita substansen kan inte heller fastställas på basen av gjorda studier. En försämrad inlärningsförmåga hos de lågdosexponerade råttorna talar för att bly interfererar med utvecklandet av nervcellskontakter även vid avsaknad av samtidig tillväxthämning.

Referenser

- Conradi, Sourander, Kalimo. (I) *Changes in cerebellar vascular architectonics in low and high dose lead encephalopathy. An immunohistochemical study.*
- Conradi, Sourander. (II) *Cerebellar capillary growth in low and high dose lead encephalopathy. A quantitative analysis.*
- Conradi, Sourander. (III) *A comparison of astrocytic alterations in the cerebellum of suckling rats caused by low and high doses of lead. An immunohistochemical study.*
- Conradi, Sourander. (IV) *Focal lesions in the cerebellar cortex of suckling rats following exposure to high doses of lead.*

Conradi, Sourander. (V) *Maturation of the cerebellar and visual cortex in suckling rats exposed to low and high doses of lead.*

Conradi, Rydenhag, Sourander. (VI) *Effects of low and high doses of lead on the early postnatal development of the optic nerve.*

Lindh, Conradi, Sourander. *Distribution of lead in the cerebellum of suckling rats following low and high dose lead exposure. A micro-PIXE analysis.*

Rydenhag, Sjöström, Conradi. *A computerized method for studying learning in rats living in the testing cage.*

Sjöström, Conradi, Gustafsson, Wigström, Sourander. *Reduced nerve conduction velocity in the optic nerve of young rats following exposure to low and high doses of lead.*

Sundström, Conradi, Sourander. (1983) "Low-dose lead encephalopathy in the suckling rat". *Acta Neuropathologica* 60:1-8.

Sundström, Conradi, Sourander. (1984) "Vulnerability to lead in protein-deprived suckling rats". *Acta Neuropathologica* 62:276-283.

Sundström, Muntzing, Kalimo, Sourander. (1985) "Changes in the integrity of the blood-brain barrier in suckling rats with low dose lead encephalopathy". *Acta Neuropathologica* 68:1-9.

Sundström, Karlsson (1986). "Myelin basic protein in brains of rats with low dose lead encephalopathy". *Archives of Toxicology* 59:341-345.

Sundström, Kalimo. (1987). "Extracellular edema and glial response to it in the cerebellum of suckling rats with low dose lead encephalopathy. An electronmicroscopic and immunohistochemical study". *Acta Neuropathologica*, under tryckning.

Rapporten

Exposition för låga doser bly. Effekter under noggrant kontrollerade betingelser på hjärnan hos försöksdjur (25 sidor). Artiklar etc kan beställas från docent Nils Conradi, Patologiska institutionen I, Sahlgrenska Sjukhuset, 413 45 Göteborg, tel 031-60 10 00, eller från respektive författare.

Arbetsmiljövonden

Box 1122, 111 81 Stockholm
Tel 08-796 47 00 (vx)