

ARBETSMILJÖ

FONDENS

SAMMANFATTNINGAR

1308

Upptag och distribution av inhalerade lösningsmedel och narkosgaser i fostervävnader

För innehållet i sammanfattningen svarar Lennart Denker och Bengt R G Danielsson, Uppsala universitet, Toxikologiska inst, BMC, Box 594, 751 24 Uppsala, tel 018-174249

Pnr 81-0193 Lösningsmedel, bränslen (11)

September 1989

Bakgrund

En rad, framför allt nordiska, undersökningar har tytt på att risken för spontanaborter och eventuellt missbildningar skulle öka om gravida kvinnor i yrkeslivet utsätts för lösningsmedel eller narkosgaser. Det kan röra sig om vitt skilda verksamhetsområden som sjukvård, laboratoriearbete, plastindustri, färgtillverkning och kemtvätt. Att på epidemiologisk väg fastställa risker med enskilda kemiska ämnen ställer sig emellertid svårt, dels därför att berörda yrkeskategorier som regel utsätts för en lång rad ämnen i sin arbetsmiljö, dels därför att andra faktorer som sociala förhållanden, rökning, alkoholbruk och läkemedelskonsumtion också spelar en stor roll.

För att på ett mera renodlat sätt studera effekter av enskilda ämnen kan djurförsök göras. En ofta hörd invändning mot djurförsök är att det råder en dålig överensstä-

melse mellan djur och människa när det gäller känslighet för missbildningsframkallande ämnen. Emellertid har nyare jämförande studier av ett antal missbildningsframkallande läkemedel visat en god överensstämmelse mellan fynd hos det species som används i reproduktionsstudier och vad som uppenbarats hos människa.

Både vad gäller lösningsmedel och narkosgaser har djurförsök visat på en ökad frekvens olika reproduktionstoxiska effekter efter exponering under dräktighet. Funktionsstörningar som t ex försämrad inlärning eller beteendestörningar efter födseln finns även rapporterade hos avkomman i djurförsök, där modern exponerats för lösningsmedel under dräktigheten. Sådana studier har emellertid utförts endast i ringa omfattning och endast för ett fåtal lösningsmedel.

En viktig faktor när det gäller uppkomst

av fosterskador är i vilken utsträckning ämnet tas upp i det växande fostret. När det gäller missbildningar, är upptaget i embryot under tidiga faser, då organen anläggs, av speciellt intresse. Av naturliga skäl föreligger så gott som inga sådana data från studier på människa.

Målsättning

Även i djurexperimentella studier föreligger mycket liten kunskap om hur lösningsmedel och narkosgaser fördelas i kroppen under olika stadier av dräktigheten, och hur nedbrytningsprodukter (metaboliter) eventuellt överförs eller rent av bildas i embryot eller fostret. Projektets syfte var därför att förutsättningslöst studera dessa förhållanden hos dräktiga försöksdjur, i detta fall möss. Följande delmål uppsattes för ett antal i arbetslivet vanligt förekommande lösningsmedel, nämligen de aromatiska toluen, xylen och bensen och de halogenerade kolvätena tri- och tetrakloretylen, metylenklorid, kloroform och koldisulfid, samt narkosmedlet halotan:

A) att studera transport till och eventuell upplagring av oförändrad, flyktig substans i foster eller fostervätskor under olika perioder av dräktigheten, representerande olika känslighetsstadier hos fostret;

B) att studera samma förhållanden vad gäller metaboliter, vilka troligen till största delen bildats hos modern;

C) att studera om fostret självt har förmåga att bilda metaboliter, vilka skulle indikera särskild risk för skada;

D) att visa om anestesimedlet halotan i likhet med andra halogenerade kolväten metaboliseras till hårt vävnadsbundna (potentiellt toxiska) produkter i övre andningsvägarna och

E) att visa vilka produkter av aromatiska lösningsmedel som ansamlas i nässlemhinna och som sedan, enligt preliminära, tidigare resultat, transporteras vidare till hjärnans luktlob.

Autoradiografi

Djuren exponerades via inandning i en speciell inhalationsutrustning för de radioak-

tivt märkta lösningsmedel och halotan som skulle studeras. Därefter avlivades de och frystes efter förutbestämda tider och snittades vid låg temperatur (-80°C). Snittytan pressades, fortfarande vid samma temperatur, mot en röntgenfilm och exponerades så under en längre tid. En bild som visar radioaktivt innehåll i djuret erhålles på detta sätt av flyktig substans och eventuellt uppkomna metaboliter.

På samma sätt kan också mycket tunna snitt genom djuret skäras, vilka får torka för avlägsnande av flyktig substans. Detta snitt ger en bild av bildade metaboliter.

Ytterligare kan dessa senare vävnadssnitt tvättas i olika lösningsmedel, vilka tar bort de flesta metaboliter, en procedur som lämnar efter sig endast fast vävnadsbundna metaboliter.

I vissa fall har vävnader nedsänkts i buffertlösningar innehållande radioaktivt halotan för att hos vävnaden ifråga utröna kapaciteten att metabolisera detta anestesimedel. Därefter har vävnaden fryssnittats, tvättats och autoradiograferats som ovan beskrivits.

Bestämning av substanser på kemisk väg

Radioaktivt märkta lösningsmedel och deras metaboliter har bestämts med hjälp av sk vätskeskintillationsräkning.

Gaskromatografi har använts för bestämning av halter av flyktiga lösningsmedel och halotan i kroppsvätskor och i vissa fall av metaboliter.

HPLC (high performance liquid chromatography) har använts för bestämning av metaboliter till aromatiska lösningsmedel.

Resultat och diskussion

Som väntat kunde vi konstatera att de flyktiga substanser vi arbetat med har förmågan att penetrera placentan och på så sätt uppträda i embryo- och fostervävnader. Emellertid fann vi ej så höga koncentrationer i dessa vävnader i jämförelse med många modervävnader. Sannolikt beror detta på fostrets fysikaliskt-kemiska uppbyggnad. Speciellt i tidiga stadier av utvecklingen innehåll-

ler embryot mycket litet fett och består till stor del av vätskerika extracellulära proteiner. Fettlösliga lösningsmedel, ehuru de kommer in i denna vävnad, kommer inte att ansamlas och kvarhållas och retineras här som de gör tex i hjärnan på en vuxen individ, där fetthalten är hög bla beroende på myelinet i nervskidorna.

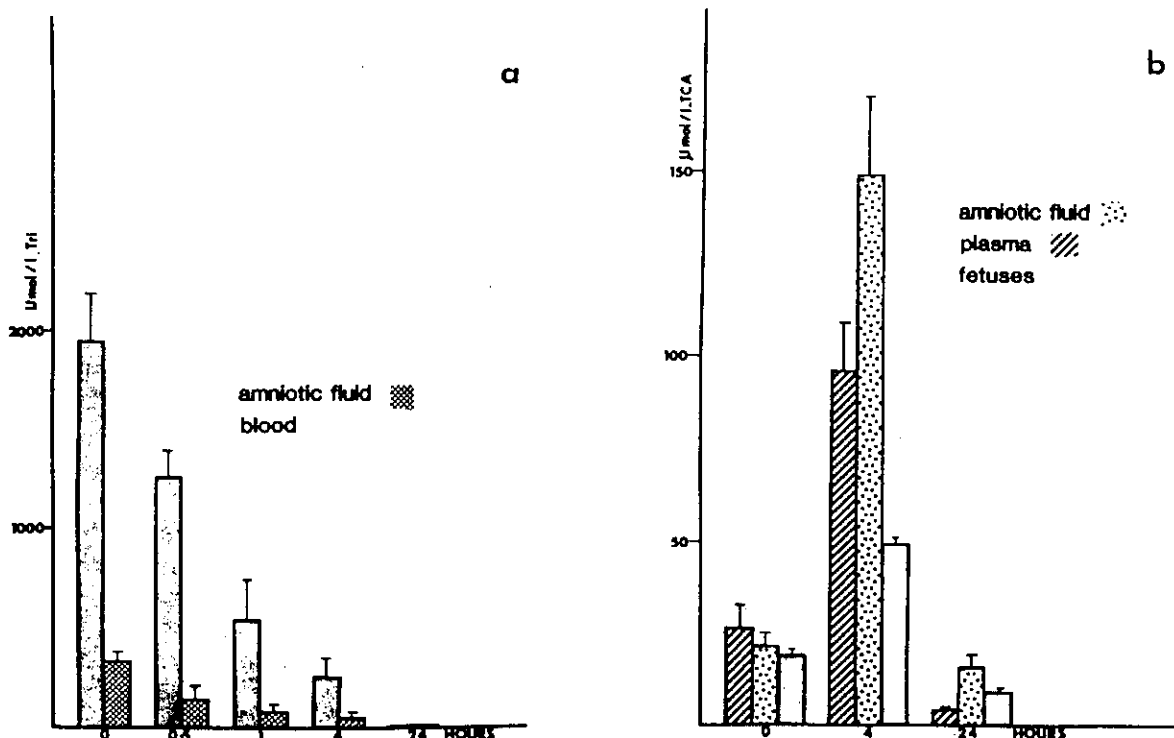
Vad gäller metaboliter generellt kan de tänkas uppkomma i moderkroppen och därefter överföras till fostret, eller kan de bildas i fostret, förutsatt att fostret har den enzymutrustning som behövs för en sådan omvandling av främmande ämnen. Dessa studier har inte i första hand konstruerats så att man kan skilja mellan i modern och i fostret uppkomna metaboliter. Emellertid indikeras för många av substanserna metabolismplatsen med förekomst av fast vävnadsbundna metaboliter. Sådana har inte setts i embryot i någon större utsträckning, med undantag för viss aktivitet i fostrets andningsvägar efter det att modern inhalede kloroform i sen graviditet.

Våra studier har generellt visat på en av-

sevärd ansamling av metaboliter av lösningsmedel och halotan i embryo och foster, och vad gäller de halogenerade ämnena, framförallt i fostervätskor (Fig. 1). Vi har skäl att tro, att de uppstått hos modern och transporterats till fostret. Detta styrks av försök där vi infuderat triklorättiksyra (TCA) — en tri- och tetrakloretylenmetabolit — och trifluorättiksyra (TFA) — en halotanmetabolit — i moderns blod och fått samma mönster av ackumulering i foster och fostervätskor som efter inhalation av ursprungssubstanserna.

Transportvägen till foster och fostervätskor är inte helt klar. Den snabbaste och säkert vanligaste vägen är via placentan och navelsträngsvenen till fostrets cirkulation. Emellertid kan ämnen också diffundera, från livmoderväggen via fosterhinnor och fostervätskor in i fostret. Den höga koncentration vi funnit i fostervätskor skulle kunna tyda på en sådan transportväg. Mot detta talar det relativt snabba uppträdandet av metaboliter i embryot.

Det får anses troligt att metaboliterna



Figur 1. Koncentration av trikloretylen (a) och triklorättiksyra (TCA) (b) i moderns blod och i amnionvätska samt i foster (endast TCA) vid olika tidsintervall följande en timmes exponering för trikloretylen via inhala-

tion. Lagg märke till att mycket litet av det flyktiga och fettlösliga trikloretylenet ansamlas i amnionvätska, medan TCA ansamlas där, och när högre koncentrationer än i moderns plasma.

kommer in i fostret via placentan och navelsträngen och senare utsöndras genom hud, via kärl i fosterhinnorna och i sen dräktighet troligen via urinen till fostervätskorna. Här kommer den att ansamlas och kvarhållas av hitintills okända skäl. Proteinbindningen av TCA och TFA till amnionvätska var endast måttlig (30–50 %).

När det gäller att överföra de vunna resultaten till förhållandet hos människa, finnas det många överväganden som kan göras. Vissa data kan med stor sannolikhet anses giltiga även för människa, medan andra får anses mera osäkra.

Det är sannolikt att det mänskliga fostret är likt musfostret, fr a i tidig graviditet. Detta innebär att vi kan antaga att ometaboliserade lösningsmedel inte ackumuleras i någon större utsträckning i det mänskliga embryot i tidig graviditet. Därmed kan risken för skador av de oförändrade substanserna anses måttliga. Däremot torde den mänskliga hjärnan mot slutet av graviditeten ackumulera fettlösliga ämnen, eftersom då myelin formas. Detta fenomen har tidigare illustrerats av en olycka som innebar att prematurt födda barn fick hjärnskador av hexaklorofen, ett annat fettlösligt ämne med känd myelinskadande verkan. Att lösningsmedel ackumuleras i den fettrika hjärnan torde vara ett välkänt fenomen.

Det är vidare känt att metabolismen för studerade lösningsmedel är likartad för mus och människa. Detta gör det troligt att den påvisade ackumuleringen av metaboliter i amnionvätska hos mus av halogenerade metaboliter även inträffar hos människa. Om ansamlingen av metaboliter till här studerade halogenerade lösningsmedel och halotan utgör något hot mot fostrets hälsa kan emellertid för dagen inte avgöras.

Halogenerade lösningsmedel har tidigare visat sig metaboliseras i andningsvägarna till reaktiva produkter som där binds kovalent. Detta fenomen har relaterats till deras tumörframkallande förmåga (nästumörer). I denna studie befanns att samma förhållande gäller för det närbesläktade halotan. Såväl efter inhalation av halotan i djurförsök, som efter nedsänkning av utskurna delar av slemhinna från näsa hos råtta i halotannnehållande media, sågs en selektiv an-

samling i luftrör och lunga av radioaktiva halotanmetaboliter.

De aromatiska lösningsmedlen toluen och xylen omvandlas i kroppen till aromatiska syror, vilka i sin tur konjugeras med framför allt glycin ledande till hippursyra och metylhippursyra. Radioaktiva metaboliter till dessa lösningsmedel, men också injicerad bensoesyra och närbesläktad salicylsyra, visades i våra studier ackumuleras i nässlemhinna och i hjärnans näslob, dit luktnerverna leder. HPLC-separation visade att bensoesyra var rikligast förekommande i näsloben efter tolueninhalation och metylhippursyra efter xyleninhalation. Mycket arbete återstår att göra, om selektiviteten i transporten in i hjärnans näslob skulle i detalj utredas, om det tex rör sig om bindning till proteiner engagerade i det sk axonala flödet. Fynden tyder emellertid på en intressant transportmekanism in i hjärnan som skulle kunna vara toxikologiskt intressant.

Slutsatser och rekommendationer

Våra resultat belyser och styrker tidigare fynd att de aromatiska lösningsmedlen xylen och toluen inte är potenta missbildningsframkallande ämnen. De varken ansamlas eller metaboliseras i embryot till mera toxiska produkter under den organbildande perioden. Även metaboliter av dessa ämnen, till skillnad från bensenmetaboliter, når låga nivåer och elimineras snabbt från embryonala vävnader under tidig dräktighet. När det gäller halogenerade kolväten, har fr a halotan och tetrakloretylen förknippats med ökad förekomst av tidiga spontanaborter hos yrkesmässigt exponerade kvinnor. Dessa ämnen, liksom trikloretylen, har även givit tillslag i sk beteendeteratologiska studier efter tillförsel under enbart tidig dräktighet. Mot bakgrund av det relativt ringa upptaget av flyktig substans och den kraftiga ackumuleringen av metaboliter i fostret under denna period, bör uppmärksamhet också riktas mot metaboliternas eventuella roll i sammanhanget.

För såväl aromatiska som halogenerade lösningsmedel bör speciellt intresse ägnas

den senare delen av graviditeten när fostrets hjärna har myeliniserats. Detta är en period när man kan förvänta sig att lösningsmedel kan framkalla neurotoxiska effekter hos avkomman, effekter som kan ta sig uttryck i försämrad inlärning, motorikstörningar och fördröjd utveckling hos avkomman efter födelsen.

Ett annat fynd av intresse är att anestesimedlet halotan metaboliseras i nässlemhinnan, åtminstone hos gnagare. Detta borde innebära att man i epidemiologiska studier

över hälsoeffekter av anestesiarbete även fäster avseende på förändringar i andningsvägarna.

Akkumulation i hjärnans näslob av metaboliter till aromatiska lösningsmedel skulle teoretiskt kunna ge en påverkan på luktsinnet.

Rapporten

Sammanfattningen utgör slutrapporten.

Arbetsmiljöfonden

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