

Arh. hig. rada, 24 (1973) 131.

METABOLIZAM OLOVA S POSEBNIM OSVRTOM NA PROBLEM IZLOŽENOSTI STANOVNIŠTVA

B. MOMČILOVIĆ

*Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada
Jugoslavenske akademije znanosti i umjetnosti, Zagreb*

(Primljeno 24. VII 1973)

U članku je dat prikaz suvremenih shvaćanja o metabolizmu olova i njegovim toksičnim učincima. Za razliku od dosadašnjeg promatranja olova kao profesionalnog otrova težište je postavljeno na problem ekspozicije cjelokupnog stanovništva tim metalom i njegovim mogućim učincima na zdravlje. Zbog toga je posebno obrađen problem trovanja djece olovom kao i metabolizam olova u graviditetu i laktaciji. Na kraju je upozoreno na društveno-ekonomsko značenje opće kontaminacije olovom koja uslijed naglog razvoja motorizacije zahvaća i naše krajeve.

Postojeći oblici života na Zemlji nastali su dugotrajnim i složenim evolucijskim procesima prilagodbe organizama njihovoj fizičkoj i biološkoj okolini (1). Danas je ta složena dinamična ravnoteža poremećena u globalnim razmjerima zbog masovnog i nekontroliranog zagađivanja čovjekove okoline nusproizvodima industrije i tehnologije (2). Visoka stopa porasta proizvodnje prve industrijske velesile, SAD, plaćena je nesagledivo visokom cijenom uništenog okoliša, najčešće zbog izbora ekološki neprikladne tehnologije (3).

Mogućnost veze između nastalog stanja zagađenja okoline i njegova utjecaja na ljudsko zdravlje i kronicitet bolesti zauzima važno mjesto u epidemiološkim studijama (4). Pokusi su pokazali da je stupanj zagađenosti zraka u gradovima industrijski razvijenih zemalja dosegao granice biološke podnošljivosti (5), tako da skraćuje životni vijek pokusnih životinja (6). Posebno mjesto zauzimaju teški metali kao što su olovo, živa i kadmij jer u malim količinama oštećuju ljudsko zdravlje. Stoga SAD spremaju poseban zakon o otrovnim tvarima (Toxic Substance Act) na osnovi kojeg bi se ispitala ekološka toksičnost svakog novog proizvoda metalne i kemijske industrije prema jednako strogim kriterijima kao kada se radi o lijekovima (7).

Globalni i regionalni karakter uništavanja pojedinih ekoloških sistema postaje značajan činilac međunarodnih odnosa, posebno između razvije-

nih i nerazvijenih zemalja zbog svojih ekonomskih i društvenih posljedica (8). Nedavno održana Stokholmska i Bečka konferencija Ujedinjenih naroda posvećena problemima čovjekove okoline, kao i novoosnovani Jugoslavenski savjet za zaštitu čovjekove okoline, istakli su najveće značenje domaćinskog odnosa prema rodnom planetu.

Samo kolektivnim naporom svih zemalja svijeta može se spriječiti mračna, donekle maltuzijanska vizija članova rimskog kluba o gladnom, bolesnom, prenapućenom, zagađenom i rudno iscrpljenom planetu Zemlji u slijedećem stoljeću, ukoliko se svijet nastavi razvijati na današnji način (9).

Upotreba i prerada olova i olovnih spojeva stara je najmanje šest tisuća godina tako da seže u praskozorje humane civilizacije (10). Prošlo je nekoliko tisućljeća dok *Hipokrat* (370. god. pr. n. e.) nije uspio povezati kliničku sliku crijevnih kolika s anamnezom izloženosti olovu i tako spoznao štetno djelovanje olova na ljudsko zdravlje (11). Simptomatologija trovanja olovom upoznavana je sve bolje tijekom stoljeća, dok 1839. *Tanquerel des Planches* (12) nije objavio u Parizu rad u kojem je obradio 1.200 slučajeva trovanja olovom tako iscrpno da se naša spoznaja o kliničkoj slici trovanja tim metalom nije od tada značajnije promijenila. Ta klasična slika saturnizma obuhvaća opstipaciju, kolike, bljedilo, paralize ekstenzora i atrofiju n. optici (13).

Problem trovanja javljao se u prvome redu u radnika koji su u procesu proizvodnje upotrebljavali olovo, a prvi zakon koji predviđa određene mjere za zaštitu zdravlja radnika (*Factories/Prevention of Lead Poisoning/Act*) donesen je 1833 u Velikoj Britaniji, upravo za radnike u industriji olova. Moglo bi se reći da je u ovom stoljeću zaštita od profesionalnih otrovanja olovom dobro razrađena i organizirana (14) što je veoma važno jer je i danas olovo jedan od najkorisnijih metala u industriji i tehnologiji koja ga rabi u najrazličitije svrhe — od izrade boja, metalurgije, proizvodnje municije, kozmetike, elektronike do kozmonautike (15). Pionirsku ulogu u pogledu zaštite radnika i proučavanju patologije i terapije saturnizma na našem području odigrao je Odjel za profesionalne bolesti Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada JAZU u Zagrebu.

Pattersonovim radom (16) završava era promatranja olova kao uzročnika profesionalne bolesti, a započinje njegovo promatranje u svjetlu globalne kontaminacije i ekspozicije čitavog čovječanstva mogućim štetnim učincima. Količina olovnog taloga porasla je višestruko u svim dijelovima našeg planeta od Arktika do Antarktika (16, 17, 18). Da li to znači i neposrednu opasnost za čovječanstvo, predmet je brojnih i često oprečnih stavova. Ostaje činjenica da postojeći standardi ekspozicije olovu nisu ispitani na svim dijelovima populacije, u prvome redu djeci (19) kao ni u uvjetima stalne 24-satne izloženosti (20, 21).

OLOVO U ČOVJEKOVOJ OKOLINI

Izvori zagađenja

Jedan od najznačajnijih izvora zagađivanja čovjekove okoline olovom jest motor s unutrašnjim sagorijevanjem (22). U jednom galonu (oko 4,5 litara) običnog benzina nalazi se oko 3 ml tetraetilnog olova (23), a od toga se ispušnim plinovima izbacuje oko 2/3 (24) u obliku anorganskih spojeva, pretežno olovnog oksida (25). Pod normalnim uvjetima vožnje pri brzini od 25 do 69 milja na sat (40 do 110 km) iziđe u litri ispušnih plinova 5 do 60 μg Pb (26), s time da je 45 do 55% vezano za čestice promjera manjeg od 0,3 μ (27), što omogućuje uspješno raspršenje po atmosferi (28). Tokom godine dana vožnje prosječni američki automobil izbacuje u okolinu oko 2,5 kg olova (29) tako da je samo u 1968. godini izbačeno u atmosferu oko 230.000 tona iz motora s unutrašnjim sagorijevanjem (30) što iznosi malo manje od 20% ukupne godišnje potrošnje olova u SAD (31).

Manji dio olova dopijeva u atmosferu zbog sagorijevanja ugljena (16), i to više u Evropi (17) vjerojatno zbog razlike u strukturi iskorištavanja energetske izvora.

Količina olova u zraku

Prema geokemijskim procjenama količina olova u prirodnom industrijski nezagađenom zraku treba da iznosi 0,0005 μg Pb/m³ (16). Postojeće »normalne« vrijednosti razlikuju se od teoretskih prirodnih za nekoliko redova veličine i iznose u gradovima 6,0 μg Pb/m³, a u selima 0,05—0,1 μg Pb/m³ (16, 17). Izmjereno je da koncentracija olova u zraku raste logaritamski od udaljenih pacifičkih otoka prema gusto naseljenim gradskim središtima (30). Na širim gradskim područjima kreće se koncentracija olova u zraku od 0,8 do 2,5 μg Pb/m³ (22, 27, 30, 32), na prometnim auto-putovima izmjerene su koncentracije između 7,7 i 7,8 μg Pb/m³ (33), dok su najviše vrijednosti od 14 do 44 μg Pb/m³ zabilježene u prometnim arterijama velegradova kao što su Cincinnati, Philadelphia, Los Angeles i Frankfurt (22, 32). Godišnja količina olovnog aerosola na gradskim područjima raste po stopi od 5% godišnje, a potječe od olova dodanog benzinu (30).

Olovo u lancu čovjekove prehrane

Najveći dio olova iz automobila taloži se uz ceste, pa mu koncentracija opada to više što je udaljenost od ceste veća (33, 34). Mali dio istaloženog olova dopijeva u jestivi dio biljaka (35), a velike količine ostaju neapsorbirane na zelenoj površini biljaka kao i na korijenju (36, 37). Količina olova istaložena uz vrlo prometne ceste dovoljna je da izazove trovanje pasuće stoke (38).

Znatne količine olova neizbježan su sastojak ljudske hrane (39) jer su kao sastavni dio Zemljine kore zastupane svugdje u prirodi, a preko raslinja mogu normalno ući u lanac čovjekove prehrane (40).

Procijenjeno je da odrasli stanovnik SAD svakodnevno uzima hranom, vodom i ostalim namirnicama oko 0,30 mg olova u organizam (41, 42), u rasponu od 0,10 do 2,00 mg (43). Količina olova u hrani stanovnika Velike Britanije kretala se u širokom rasponu od 70 do 750 μg Pb na dan uz prosječne vrijednosti od otprilike 0,274 mg (44), dok u SFRJ nisu vršena slična proučavanja.

SFRJ kao osmi proizvođač olova na svijetu (45) ima s tim u vezi izvjesne regionalne probleme. Počev od 1896. topionica olova u dolini slovenske rječice Meže zagađuje okolinu olovnim aerosolom (46). Dijagnostički testovi upozoravaju da bi stupanj apsorpcije olova u pojedinaca unutar specifičnih skupina stanovništva u tome području mogao biti opasan po zdravlje (47). Dok se na primjer normalno u litri kravljega mlijeka nalazi 0,04—0,07 mg Pb (48), u području sa zagađenim raslinjem i okolinom one mogu iznositi i više od 1 mg Pb/l kao što je to u Mežicama (47) ili Trepči gdje su se u janjadi javili teški simptomi trovanja (49).

Količini olova u hrani znatno pridonosi i način njezine obrade tako da u uzorcima pšeničnog brašna iz zagrebačkih prodavaonica nalazimo 0,08—0,33 mg Pb/kg, a u brašnu mljevenom u bosanskim vodenicama nalazimo 0,08—5,00 mg Pb/kg (50).

Radioaktivno olovo

Od niza radioaktivnih izotopa olova najznačajnije je olovo-210 (Radium D) s poluvremenim raspada od 25 godina (17). Olovo-210 je slab izvor beta-zračenja koji se deponira u skeletu i zbog radioaktivnog raspada prelazi u polonijum-210, kojeg su alfa-zrake glavni činilac u ukupnoj radioaktivnosti lanca olova-210 (51). Količina olova-210 u čovjekovoj okolini raste zbog prirodnog raspada plina radon-222, sagorijevanja tetraetilnog olova u motorima (1 g stabilnog olova sadržava 12 pCi olova-210) i zbog nuklearnih eksplozija (52).

Porast koncentracije olova-210 u atmosferi (53) praćen je porastom njegove koncentracije u ljudskom organizmu, naročito u područjima nuklearnih eksplozija (54). To se posebno odnosi na skelet u kome je količina radioaktivnog olova-210 višestruko premašila aktivnost također štetnog osteotropnog elementa stroncija-90, i ima tendenciju da i dalje raste (55).

Prema Hurshu (56) doprinos olova-210 prirodnoj radioaktivnoj dozi iznosio je 1/5 interno deponiranog Ra-220 i njegovih raspadnih produkata u kostima. RaD u hrani i zraku rezultira aktivnošću od 0,161 pCi/g pepela u skeletima muških i 0,119 pCi/g pepela u skeletima ženskih stanovnika SAD s općenito nešto, ali ne signifikantno, višim koncentracijama u trabekularnoj kosti (57). Vrijednosti RaD u kralješcima Portorikana iznosile su 0,133 pCi/g pepela u muškaraca i 0,088 pCi/g pepela u žena što je bilo znatno niže od vrijednosti opaženih u sličnoj skupini

Sjeveroamerikanaca (0,196 pCi/g pepela za muškarce i 0,156 pCi/g pepela za žene) a pripisuje se nižoj koncentraciji RaD u atmosferi Portorika (58). Tri puta više aktivnosti olova-210 u odnosu na već spomenute sjeveroameričke vrijednosti izmjerene su u kostima Eskima tako da je godišnja doza iznosila oko 400 m rema. U istoj su populaciji opažene i tri puta više aktivnosti olova-210 u placentama nego što je to slučaj s jetrima i bubrezima Sjeveroamerikanaca, mada su normalno aktivnosti u placenti niže nego u spomenutim organima (59). *Hill* (60) izmjerio je 80 puta višu aktivnost polonija-210, raspadnog produkta olova-210, u placentama populacije u sjevernoj Kanadi, nego u Velikoj Britaniji, tumačeći razliku visokim sadržajem radionuklida u životinjama koje služe za hranu.

Sredinom šezdesetih godina čovjek je na dan unosio hranom 4—5 pCi olova-210 (61). Današnje vrijednosti su malo niže, tako da stanovnik New Yorka unese dnevno u organizam hranom i zrakom oko 1,2 pCi olova-210 (62), od čega uđe dnevno u krv 0,15—0,21 pCi (63). Novija istraživanja ne pokazuju više onako visoke aktivnosti olova-210 u arktičkim predjelima (64, 65) što bi mogla biti posljedica prekida nuklearnih pokusa. Količine stabilnog i radioaktivnog olova-210 variraju s lokacijom i vjerovatno rastu godišnje u onoj mjeri u kolikoj raste emisija iz motora s unutrašnjim sagorijevanjem (66).

PROBLEM TROVANJA DJECE OLOVOM

Kako je olova više nego drugih metala u čovjekovoj okolini (67) postoji svakodnevna mogućnost trovanja (68). Kao kumulativnom otrovu toksičnost mu je funkcija doze i vremena u kojem je doza raspodijeljena (19) s time da su posljedice produžene izloženosti niskim dozama i danas do velike mjere nepoznate (69). Potrebno je istaći da je trovanje olovom isključivo posljedica čovjekove aktivnosti i kao takovo može se spriječiti u potpunosti (70). U mnogim gradovima olovo je najznačajniji izvor opasnosti za djecu (71) tako da npr. u Velikoj Britaniji predviđaju oko 2.000 slučajeva trovanja godišnje (72). Danas se dijagnoza trovanja olovom postavlja češće zbog povećane pažnje liječnika i boljih mogućnosti dijagnostike što je pruža primjena kompleksirajućih agensa (73).

Trovanje djece olovom bolest je djece iz siromašnih stambenih četvrti velikih gradova gdje prevladavaju trošne stambene zgrade (67, 71, 72, 74, 75). Prema objavljenim terenskim istraživanjima oko 5—10% predškolske djece nastanjene u takvim gradovima u SAD apsorbira povišene količine olova, a u 1—2% postavljena je dijagnoza trovanja olovom premda se radilo o asimptomatskim slučajevima (76). Glavni izvor olova je zaštitna boja za stolariju koja se ljušti u krpicama, pogotovu kada je u višestrukim premazima (77). To se odnosi i na olovo u boji za igračke (78) kao i boje na olovkama u kojima sadržaj olova premašuje 1% suhe tvari (79, 80). U našim bi se krajevima moglo pretpostaviti i trovanje djece olovnom caklinom na osnovu velikog broja takvih slučajeva u od-

raslih osoba (81). Kao rezultat ukupne ekspozicije u dječjem se organizmu mogu nakupiti znatne količine stabilnog i radioaktivnog olova (82).

Pojava trovanja olovom osobito je izražena u djece u dobi od 1 do 5 godina života a više od 80 do 90% slučajeva pada u razdoblje između 1 i 3 godine (70, 74, 83) s najvećim brojem u drugoj godini života (84). Također je uočena pojava sezonskog porasta slučajeva trovanja olovom u razdoblju toplih mjeseci, odnosno između svibnja i listopada, najvjerojatnije zbog dehidracije nezrelog organizma (83). Postoje izvjesne indicije da su ženska djeca osjetljivija mada se muška truju češće (74).

Iz nepoznatih razloga djeca u dobi između 12 i 18 mjeseci mogu početi gutati razne tvari i predmete proširujući na taj način normalnu oralnu aktivnost. Ta pojava poznata je u stručnoj anglosaksonskoj literaturi pod nazivom »pica« (čit. pajka) a označava stalno, odlučno i prisilno traženje i gutanje tvari koje nisu hrana (75). U razvoju djece to je normalna pojava kojom je obuhvaćeno 30% mališana u dobi između 1 i 5 godina s time da se povremeno izražava kod svakog djeteta u toj dobi (19). Sama pojava neovisna je o spolu, mjestu i redosljedu rođenja kao i o veličini i socijalnom položaju obitelji (85). Upravo ta rasprostranjenost opisane pojave upućuje na značenje dostupnosti olova iz okoline djece (86).

Dječji je mozak u dobi od 18 mjeseci do 5 godina izuzetno osjetljiv na trovanje olovom koje se očituje u svom najtežem, encefalitičkom obliku (87). Taj je oblik trovanja u odraslih iznimna pojava, dok se u djece javlja u 1/3 dijagnosticiranih slučajeva (88). Encefalopatija je najčešća u skupini djece stare 15—30 mjeseci, a mortalitet iznosi više od 25% (70, 74). Trajna oštećenja CNS-a javljaju se kod najmanje 20% preživjelih od olovne encefalopatije (75), dok se postotak posljedica praćenih padom kvocijenta inteligencije penje na 50% (89) pa i 60% (70). U pogledu mentalnih oštećenja naročito je opasna ponovna ekspozicija i trovanje (77).

Trovanje olovom je u male djece kronična bolest (75), a ekonomska cijena koju društvo plaća za liječenje djece s teško oštećenim CNS-om uslijed trovanja olovom neusporedivo je viša od cijene profilakse i identifikacije pojedinih slučajeva (90). Uspješnije metode za masovno ispitivanje kojima možemo mjeriti izloženost olovu u velikim segmentima populacije pružaju novu nadu u povijesti trovanja olovom (69), jer zakašnjenje u postavljanju ispravne dijagnoze često svršava ireverzibilnim oštećenjima CNS-a (91).

METABOLIZAM I TOKSIČNO DJELOVANJE OLOVA

Apsorpcija olova

Dva glavna puta ulaska olova u organizam jesu gastrointestinalni trakt i pluća (31). Dermalna apsorpcija anorganskog olova je beznačajna,

premda su u starijoj literaturi opisani slučajevi trovanja olovom nakon dermalne aplikacije na ulcerozna, opečena ili drugačije oštećena područja kože (13).

Apsorpcija olova iz probavnog trakta. Količina olova apsorbiranog iz probavnog trakta ispitanih vrsta bila je vrlo niska i, izgleda, neovisna o dozi, tako da nije iznosila više od 1,3% iz probavnog trakta ovce i zeca pri rasponu doze od 2 do 180 mg Pb/dan (92). Nalaz u ovcama potvrdili su *Benett i Schwartz* (93) dok su vrijednosti apsorpcije iz probavnog trakta odraslih štakora iznosile od 1% (94) do manje od 5% (95). Nešto niže vrijednosti od 3,5% objavili su *Carr i sur.* (96) nakon dodavanja olova-203 štakorskoj hrani. Iz čovjekova probavnog trakta normalno se apsorbira između 6% i 7% olova (41, 42, 97, 98). *Hursh i Suomela* (99) upozorili su na mogućnost pada apsorpcije olova s porastom dobi. Ispitujući apsorpciju peroralno datog olova-203 iz probavnog trakta ženki štakora u laktaciji *Kostial i Momčilović* (100) su ustanovili da je ona porasla za 3,5 puta, odnosno ako se uzme u obzir potrebna korekcija zbog dvostruko veće potrošnje hrane u tome razdoblju laktacije i za čitavih 7 puta tako da su zaključili kako žene u laktaciji vjerojatno predstavljaju visoko ekspaniranu skupinu populacije pod normalnim uvjetima ekspozicije.

Iako utjecaj oblika olova u soli na apsorpciju nije detaljno ispitan, *Alcroft* (101) je na teladi otrovanoj olovom opazio male razlike u letalitetu doze i razine olova u krvi bez obzira na to da li je olovo bilo dato u obliku acetata, fosfata, oksida, karbonata ili čak krpica otpale boje. Jedino su metalno olovo i metalni sulfid kao galenit znatno utjecali na apsorpciju. Za razliku od olovnog acetata u prahu, olovo u krupnim komadima nije izazivalo simptome trovanja ni u mladim pasa ni u mladim štakora (102, 103).

Uneseno olovo izluči se iz čovječjeg probavnog trakta nakon 2 (104), 3 (105) odnosno 4 dana (99). Vrlo malo se zna o tome kojim mehanizmom i gdje olovo prolazi kroz crijevnu stijenku u sistemska cirkulaciju (31). Ustanovljeno je da ilealni segment znatno jače veže olovo od duodenuma (106). *Gruđen* (107) je 1971. ustanovila da se olovo vjerojatno ne transportira aktivno kroz crijevnu stijenku.

Povećane količine kalcija u hrani smanjuju apsorpciju olova iz probavnog trakta (108). Vitamin D utječe na porast apsorpcije kalcija i olova iz probavnog trakta (109, 110). No *Tompsett* (108) smatra da masti i vitamini ne utječu na apsorpciju olova iz probavnog trakta. Novija istraživanja pokazuju da nedostatak kalcija u štakorskoj hrani pojačava toksične učinke olova (111), dok povišeni sadržaj proteina izaziva znatan porast peroralno datog olova primarno utječući na apsorpciju (112).

Brojni pokusi (109, 110, 113, 114, 115) dokazali su da dodavanje olova dijete s visokom razinom fosfora i niskom razinom kalcija izaziva pad olova u krvi i porast odloženog olova u kosti, dok je dijete s visokim kalcijem i niskim fosforom djelovala obrnuto. Istraživanjima s manje

drastičnim međusobnim odnosima kalcija i fosfora taj učinak na metabolizam olova nije bilo moguće potvrditi (116). Primijećeno je također da je u krajevima s mekom pitkom vodom depozicija olova u rebrima bila povišena vjerojatno zbog zamjene kalcija ili magnezija (117).

Apsorpcija olova iz respiratornog trakta. Udahnuto olovo mnogo je otrovnije od progutanog (118). Pouzdani podaci o apsorpciji olova iz respiratornog trakta datiraju iz šezdesetih godina 20. stoljeća najviše zaslugom stručnjaka Sveučilišta u Cincinattiju (31). Pokusi su izvođeni na dobrovoljcima koji su u posebnim komorama po više od dvije godine provodili tjedno 37,5 sati udišući atmosferu olovnog oksida nastalog sagorijevanjem tetraetilnog olova tako da je koncentracija olova iznosila $150 \mu\text{g Pb/m}^3$ što odgovara zaštitnim standardima u američkoj industriji olova (42). Premda se olovo nastalo sagorijevanjem benzina nalazi najviše u obliku Pb Cl·Br, ono se u najmanju ruku jednako dobro apsorbira kao i olovni oksid (25). U cjelini je retencija olova u respiratornom traktu značajno varirala pa je već prema veličini čestica iznosila $35 \pm 2\%$ kada je srednji promjer iznosio $0,05 \mu$ (119), 54% pri veličini čestica od $0,75 \mu$ i $40\text{--}53\%$ kada je zrak sadržavao veću proporciju čestica kojih je srednji promjer iznosio 1μ ($0,9\text{--}1,2$) (41, 98). Pri promjeru čestica od $0,01$ do $0,1 \mu$ iz pluća se apsorbira gotovo sve retinirano olovo (41). Od inhaliranih čestica olova kakve obično nalazimo u atmosferi zadržava se u organizmu $25\text{--}30\%$ (ne više od 50%), dok se $70\text{--}75\%$ izdahne (97).

Proučavanja raspona veličine čestica olova u urbanom zraku pokazala su da ih 45% premašuje promjer od $0,45 \mu$ (120) pa je prema tome vjerojatno da je velik dio olova uistinu progutan i da se ponaša kao olovo uneseno hranom (31). Retencija inhaliranog olova iznosila je u građana i profesionalno izloženih osoba $37\text{--}47\%$ (121) što se dobro slaže s *Kehoeovim* rezultatima, iako nažalost veličina čestica nije bila objavljena. Slične rezultate u kojima je retencija olova-212 u obliku prirodnog aerosola iznosila u 10 dobrovoljaca $14\text{--}45\%$ s poluvremenom klirensa olova iz pluća u sistemsku cirkulaciju od 6,5 sati objavili su *Hursh* i sur. (104). Mjereći izvana (in vivo) područje pluća *Hursh* i *Mercer* (122) su već opisanim načinom izmjerili depoziciju olova u pluća od 27 do 62% ovisno o veličini čestica, dok je poluvrijeme nestajanja iz pluća iznosilo 10,5—11,5 sati. Da se radi o sličnim vrijednostima, možemo zaključiti na osnovi *Pohlovih* (123) podataka u kojima je poluvrijeme nestanka olova iz pluća u optok iznosilo 8 sati.

Pokus *Bookera* i sur. (124) izveden na dobrovoljcima koji su udisali olovni aerosol s veličinom čestica $0,05\text{--}0,5 \mu$ ili olovne pare upućuje u punoj mjeri na značenje veličine čestica pri proučavanju respiratorne ekspozicije olovu. Dok je retencija olova vezanog za submikronske čestice iznosila uglavnom u alveolima 34 do 60% , slično *Kehoeovim* rezultatima plinovito olovo retiniralo se više od 99% , čini se u terminalnim bronholima zbog visokog molekularnog difuzibiliteta. Biološki poluvije aktivnosti u plućima iznosio je oko 10 sati, a 24 sata nakon inhalacije

3/4 aktivnih čestica u početku zadržanih u plućima nađeno je u krvi. Kod submikronskih čestica je uklanjanje olova iz krvi i deponiranje odnosno ekskrecija bila spora, dok je udisanje olovnih para izazvalo povišenu fekalnu ekskreciju (37% retinirane doze tijekom prvih 72 sata) što su *Booker* i sur. (124) pripisali aktivnosti cilijarnog epitela gornjeg respiratornog trakta zbog razlike u mjestu odlaganja submikronskih i plinovitih čestica.

Iako je već 1930 *Hepple* (125) ustanovio da se pri koncentracijama olova kakve nalazimo u industriji u mirovanju retinira 16% inhaliranog olova, a već pri laganom naporu 33%, što znači da s dubljim disanjem ulazi u pluća više olova i da se dvostruko više retinira, slični pokusi u novije doba nisu rađeni.

Ni problem respiratorne ekspozicije djece nije obrađen. Iako povišene količine olova u atmosferi velikih gradova izazvane motornim vozilima nisu prema mišljenju nekih autora dosegle granice toksičnosti za cjelokupno stanovništvo (126, 127) jer se olovo unaša u dječji organizam uglavnom peroralnom apsorpcijom (75), u takvoj procjeni trebalo bi uzeti u obzir neke specifičnosti respiratornog trakta mladih. Dok odrasli čovjek težak 70 kg udahne prosječno na dan 15 m³ zraka, dotle dijete u dobi od 2 do 3 godine teško 12–16 kg udahne 6 m³ što s obzirom na tjelesnu težinu jasno upućuje na povećanu respiratornu ekspoziciju djece. Problem je još značajniji jer je bazalni metabolizam izražen u K cal/m²/sat u djece 30% viši nego u odraslih (128).

Znatno veće količine olova retinirane u plućima mladih žena za razliku od starih (129) upućuju na eventualni utjecaj dobi.

Apsorpcija visokih doza olova. Olovo je visoko kumulativan otrov, što znači da dugotrajna izloženost vrlo malim količinama, koje su daleko ispod akutne toksične doze, može dovesti do trovanja (31, 130, 131, 132, 133). Ovdje ću na jednom mjestu prikazati niz *Kehoeovih* radova koji čine cjelinu u pokušaju određivanja biološkog učinka olova (41, 42, 97, 98, 134).

Prosječni stanovnik SAD unese u svoj organizam dnevno hranom, vodom i ostalim napicima 0,3 mg olova, a u urbanom području unese udisanjem još 0,03 mg Pb tako da ukupna količina 0,33 mg Pb. Od toga se dnevno izluči fekalijama 0,3 mg Pb a urinom 0,03 mg Pb pa autor smatra da postoji ravnoteža između količine unesenog i izlučenog olova. Slična proučavanja na djeci nisu rađena. Takva ekspozicija praćena je koncentracijom olova u krvi od 15 do 40 µg Pb/100 g pune krvi i u odraslih i u djece. Svakodnevno eksperimentalno dodavanje 0,3 mg olova hrani u kojoj se već nalazi onaj »normalni« dio od 0,3 mg Pb nije izazvalo uočljiv porast olova u krvi tijekom 420 dana. Nakon četiri godine ingestije hrane s dodatkom 1 mg olova dnevno koncentracija u krvi porasla je na 0,046 Pb/100 g. Kada je dnevna doza povišena na 2 mg olova, vrijednost olova u krvi dosegla je tijekom dvije godine 0,065 mg/100 g, a kada je doza iznosila 3 mg na dan, razina olova u krvi iznosila je već nakon četiri mjeseca 0,05 mg Pb/100 g. Ekstrapolirajući te rezultate na

kritičnu vrijednost olova u krvi od 0,08 mg Pb/100 g, koja je u industriji općenito prihvaćena (135, 136), rizik trovanja javljao se pri unošenju 1 mg olova na dan nakon 7,5 godina, pri unošenju 2 mg nakon 3,9 godina, a nakon unošenja 3 mg nakon 0,64 godine. Za razliku od toga najmanja peroralna doza koja može izazvati akutno trovanje iznosi 5 mg Pb/kg (137).

Eksperimentalna inhalacija 0,15 ili 0,075 mg Pb/m³ zraka 37,5 sati tjedno tijekom 102 tjedna prouzrokovala je porast razine olova u krvi od početnih 0,02 na 0,045 mg Pb/100 g tijekom 8 mjeseci da bi zatim ostala na toj razini (41, 42, 98). Da bi se izazvala olovna encefalopatija inhalacijskim putem u odraslih osoba potrebne su koncentracije od 10 mg Pb/m³, za pojavu kolika, oštećenja perifernih živaca i efekata u krvi 1 mg Pb/m³, a za oštećenja bubrega 0,6 mg Pb/m³ (138).

Očito je da i inhalatorna i peroralna ekspozicija olovu povisuje njegovu razinu u krvi, što je praćeno i porastom količine olova izlučenog u urinu, i to nakon ingestije od 0,03 na 0,11 Pb/l, a nakon inhalacije na 0,085 mg/l, tako da se u oba slučaja tijelo nastoji prilagoditi povišenom unošenju olova u organizam i njegovom povišenom ekskrecijom. Prekid ekspozicije bio je i nakon ingestije i nakon inhalacije praćen postepenim izlučivanjem olova iz tijela, da bi nakon znatno duljeg vremena nego što je trajala ekspozicija bile ponovno uspostavljene normalne vrijednosti u krvi i ekskretima. Nestajanje akumuliranog olova iz tijela ovisilo je više o vremenu tijekom kojega se određena količina akumulirala nego o akumuliranoj količini. Vrijeme potrebno za eliminaciju akumulirane količine najmanje je dvostruko duže od vremena u kome se akumulacija zbivala rastući proporcionalno s produženjem akumulacije (41, 42, 97, 98).

Iz tih istraživanja slijedio je zaključak da se hranom, pićem i raznim napicima u organizam ne smije dnevno unositi više od 1,3 mg olova s time da se preporučuje da gornja granica ne iznosi više od 0,6 mg olova. Već i ta količina povisuje u zdravih mladih muškaraca količinu olova u urinu iako razina u krvi i retencija u organizmu nisu povišene. Takva izloženost može rezultirati odlaganjem 80 mg olova u cijelom tijelu, uglavnom u skeletu (139). Za djecu je procijenjeno da je 300 µg olova maksimalno dopuštena količina koja se smije dnevno unijeti u probavni trakt (128).

Navedeni rezultati za odrasle, koji su ujedno jedini takve vrste u stručnoj literaturi, poslužili su za izradu matematičkog modela ponašanja različitih doza olova unesenih hranom u organizam (140).

Suvremeni problemi apsorpcije olova kod stanovništva. Mada je suvremeni čovjek izložen znatnim količinama olova, njegova se koncentracija u posljednjih trideset godina u hrani, krvi i ekskretima populacije nije promijenila pa ostaje pitanje da li je i ta količina koja ulazi u tkiva, prolazi kroz tkiva i izlučuje se iz tkiva stvarno ili potencijalno opasna (141).

Geokemičari su upozorili da se današnje »normalne« vrijednosti olova u krvi sve više približavaju klasičnim toksičnim vrijednostima (16). Nitko

ne niječe činjenicu da suvremeni stanovnik SAD ima u svome tijelu 80 mg olova, pa i znatno više (139), što je u očitoj suprotnosti s mišljenjem da ekvilibrij između unesene i izlučene količine sprečava akumulaciju (142). Da se postignu vrijednosti od 80 mg olova u organizmu, potrebno je tijekom 40 godina akumulirati svake godine 2 mg, odnosno $6 \mu\text{g}$ Pb/dan, ako se zanemare niske vrijednosti pri rođenju. Uz 10% apsorpcije apsorbiralo bi se dnevno oko 0,035 mg olova od čega bi se $6 \mu\text{g}$ retiniralo, a ostatak bi se izlučio urinom što se slaže s normalnim vrijednostima balansa u odraslih muškaraca (139). Već spomenuti rezultati *Thompsonove* (44) dobro se slažu s rezultatima *Kehoea* (41, 42, 43, 97, 98) kao i procjenama *Schroedera* i *Ballase* (139). Uz značajne dnevne varijacije prosječno se unosilo hranom u organizam $274 \mu\text{g}$ Pb, a izlučivalo $264 \mu\text{g}$ Pb tako da je svakodnevna retencija iznosila $10 \mu\text{g}$, tj. 4%, što se slaže s vrijednostima olova nađenim u normalnim tkivima.

Mogućnost utjecaja porasta koncentracije olova u zraku na zdravlje populacije bila je osporavana kako s obzirom na nisku koncentraciju tako i na mali broj čestica odgovarajuće veličine (126). Nepoznavanje ponašanja čestica manjih od 1μ ometa stvaranje realnih procjena o sudbini inhaliranog i stvarno retiniranog olova iz zraka, jer je kritična granica veličine čestica o kojoj ovisi koliko se udahnutog olova proguta, a koliko retinira u plućima i potpuno apsorbira, ispod 1μ (31). *Lutemer* i sur. (143) ustanovili su 40% višu retenciju u kostima miševa izloženih cjelodnevno tijekom 15 mjeseci ispušnim plinovima iz automobila u kojima je koncentracija olova iznosila 3–9 μg Pb/m³. *Coulstone* (144) ustanovio je promjene u biološkim parametrima kao što su pad aktivnosti enzima dehidrataze delta-aminolevulinske kiseline (ALA-D) u eritrocitima (vidi poglavlje o djelovanju olova na krv) i porast olova u krvi dobrovoljaca koji su 16 tjedana bili stalno izloženi koncentracijama od 10 μ Pb/m³ s tendencijom izjednačenja razine olova u krvi i okolnom zraku. Značenje respiratorne apsorpcije potvrđeno je pokusom *Potta* i *Brockhausa* (95) u kojem je nakon višekratne intravenozne i intratrahealne primjene različitih doza olovnog bromida ili oksida velikoj skupini od 235 štakora u femurima opažen jednak postotak olova. Na osnovi takvih rezultata autori su zaključili da je sadržaj olova u zraku zbog izgaranja benzina od mnogo većeg značenja nego što se to očekuje ako se usporedi s apsorpcijom manjom od 5% iz probavnog trakta.

Nedvojbeno je da kontinuirana apsorpcija olova u relativno malim količinama može dovesti do trovanja pa zato istraživači koji su ustanovili značajan utjecaj niskih koncentracija olova na razna izolirana tkiva naginju uvjerenju da kontinuirana apsorpcija bilo kako malih količina olova mora dovesti do pada optimalnih uvjeta za organizam u cjelini (145). Nemoguće je dovoljno istaknuti da je rasprava o količinama olova u hrani koje se mogu smatrati zanemarivim promašena ako toksične granice definiramo pojavom simptoma otrovanja. Ono što nas zanima nisu toliko toksične granice koliko sigurne granice ako takve, bez obzira na to koliko niske, postoje za jedan kumulativni otrov. Između klinički jasnih simptoma i potpuno bezopasnih količina leži široko područje unutar

kojeg se javljaju neki učinci olova na metabolizam koji se klinički teško ili nikako ne mogu opisati ili pripisati realnom uzroku (146). Kako je čovjeku i njegovoj civilizaciji urođeno zagađivanje okoliša, postoje čvrsti ekonomski razlozi da se standardi ne stave na nulte vrijednosti ili blizu njih (138).

Američki industrijski standardi dopuštaju 8-satnu ekspoziciju zraku u kojem se nalazi $150 \mu\text{g Pb/m}^3$ računajući s ukupnom potrošnjom od 10 m^3 takvog zraka (14, 147). Danas je ta granica malo viša i iznosi $200 \mu\text{g Pb/m}^3$ (148). Za razliku od toga sovjetski industrijski standardi predviđaju dvadeset puta niže vrijednosti od američkih — $10 \mu\text{g Pb/m}^3$ (148).

Sigurno je da industrijski standardi ekspozicije olovu u zraku ne odgovaraju svim dijelovima stanovništva jer ne uzimaju u obzir dob, spol, bolesti i cjelodnevnu ekspoziciju (19, 20, 149). Na osnovi *Goldsmithovih* (150) rezultata Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) preporučila je da najviša dopuštena koncentracija olova u zraku iznosi za stanovništvo $2 \mu\text{g Pb/m}^3$ (22, 30). Služeći se rezultatima *Kehoea* (151) American Industrial Health Association (152) postavila je nešto više granice od $10 \mu\text{g Pb/m}^3$.

U pogledu procjene cjelodnevne ekspozicije zanimljiv je rad *Fugaš i sur.* (153) u kojem je tjedna vagana srednja vrijednost olova u zraku (olovo/ m^3 zraka/broj sati proveden tjedno u toj sredini) dobro korelirala s nalazom delta-aminolevulinske kiseline (ALA) u urinu ispitanika (154).

Značajno mjesto u toksikologiji zauzimaju standardi određeni metodom uvjetnog refleksa (155). Tako je *Gusev* (156) na osnovi životinjskih pokusa opisao patološke i histološke promjene mozga i leđne moždine praćene funkcionalnim smetnjama u višoj nervnoj aktivnosti već pri koncentraciji olova kakve nalazimo u velegradovima Evrope i SAD. Slično je *Shalamberidze* (157) ustanovio brzu akumulaciju olova u koštanom tkivu i trajne patološke promjene u uvjetnim refleksima miševa koji su tijekom 6 mjeseci dnevno po 6 sati udisali olovo kao olovni sulfid u koncentraciji od $48,3 \mu\text{g Pb/m}^3$. Kako su pod istim uvjetima ekspozicije koncentracije od $13,5 \mu\text{g Pb/m}^3$ izazvale lagan porast retencije olova u tijelu i neznatna patološka oštećenja, autor je preporučio srednju dnevnu koncentraciju od $1,7 \mu\text{g Pb/m}^3$ kao maksimalno dopuštenu koncentraciju olovnog sulfida u atmosferi. *Stofenov* (158) pregled sovjetskih istraživanja na području respiratorne ekspozicije populacije upozorava na maksimalno dopuštene koncentracije u naseljenim područjima od $0,7 \mu\text{g Pb/m}^3$. Koncentracije od $2,2 \mu\text{g Pb/m}^3$ izazvale su simptome srčanih, cirkulatornih, želučanih, crijevnih i živčanih bolesti.

Sve to upozorava da je potreban oprez u prihvaćanju *Blookerove* (127) tvrdnje kako objavljeni podaci ne dopuštaju pozitivan zaključak u pogledu opasnog djelovanja postojećih količina olova u atmosferi na ljudsko zdravlje.

Ponašanje olova u organizmu

Distribucija olova u organizmu. Olovo se u niskim koncentracijama nalazi u gotovo svim mekim tkivima, uključivši mozak, s relativno najvišom koncentracijom u jetri (0,04—0,28 Pb/100 g mokroga tkiva) i bubrezima, dok se apsolutno najveći dio ukupne količine olova nalazi u skeletu (97). Način distribucije olova u mekim tkivima u velikoj je mjeri ovisan o uvjetima ekspozicije kao i vaskularitetu organa i sistema (31).

Olovo apsorbirano iz probavnog trakta prenosi se sustavom v. porte u jetru koja ga velikim dijelom uklanja iz krvi i opće cirkulacije, sudeći prema višim koncentracijama olova u jetri životinja koje su olovo primile peroralno nego kada su slične količine unesene drugim putem (145). Znatno brže prelazi u optok olovo uneseno preko respiratornog trakta (145) o čemu je već bilo riječi u vezi s apsorpcijom olova iz pluća. Aktivnost olova-212 bila je dva sata nakon respiratorne ekspozicije štakora najviša u plućima nakon čega su slijedili bubrezi, krv i jetra. Nakon 24-satne ekspozicije najviše aktivnosti opažene su u probavnom traktu, respiratornom sistemu i koži. Kako su aktivnosti u probavnom traktu bile prisutne gotovo isključivo u crijevnom sadržaju, rezultati upućuju na prijelaz olova-212 iz krvi u lumen probavnog trakta (159).

Jednom uneseno u sistemska cirkulaciju olovo se na sličan način raspodjeljuje u tkivima neovisno o mjestu ulaska (145). *Kehoe* (39) preporučio je da se istraži način raspodjele olova u glavnim organima i tkivima (jetra, bubrezi, slezena, glatko mišićje i mozak) pored vrijednosti olova u krvi i mokraći.

Proučavajući kinetiku distribucije i ekskrecije olova-210 tijekom 14 dana nakon jednokratne intravenozne injekcije 100 μ g olova po štakoru, *Castellino i Aloj* (160) su dokazali razlike u brzinama kojima olovo napušta pojedine organe. Olovo u krvi bilo je vezano uglavnom za stanice (95%), dok je omjer između olova u eritrocitima prema olovu u plazmi bio stalan tijekom ispitanoga razdoblja. Neposredno nakon injiciranja olovo se brzo proširilo po tkivima s najvišom koncentracijom u bubrezima, jetri i kostima (izraženo u postocima doze na g mokre težine). Nestajanje olova-210 iz krvi, plazme, jetre, bubrega i ostalih ispitanih organa moglo se prikazati grafički kao zbroj 1 do 2 brze i jedne spore eksponencijalne funkcije. Za razliku od mekih tkiva olovo se iz koštanog tkiva gubilo vrlo polako. Autori su (160), slično kao kasnije *Teisinger* (161), pretpostavili da početne brze faze odgovaraju uklanjanju slabo vezanih olovnih iona iz ekstracelularnih prostora ili stanica.

Dugotrajna tjelesna retencija osteotropnih minerala nakon jednokratne primjene može se najbolje prikazati log-log funkcijom

$$R_t = A_t^{-n}$$

u kojoj je R retinirana frakcija doze u vremenu t; n konstanta identična s nagibom pravca na log-log papiru, a A konstanta jednaka frakciji asimilirane doze u vremenu t - 1 (162). Rezultati *Bolanowske i Piotrowskog* (163) nakon intravenozne primjene 1,0 i 0,1 mg Pb/kg dvjema skupinama štakora uspješno su se uklopili u takav model u ispitanom raz-

doblju od 98 dana. Ekstrapolirajući dobivene jednadžbe za ekskreciju prema beskonačnosti autori su ustanovili da se 20% injicirane doze nalazi u mobilnoj formi, tj. ima aktivna biološka svojstva.

Pitanje ovisnosti kinetike distribucije olova o dozi nije prikladno riješeno. Iako *Castellino* i *Aloj* (160) smatraju da distribucija olova u organizmu ne ovisi o dozi, njihovi vlastiti rezultati to ne potvrđuju. Ako pogledamo rezultate retencije u jetri, bubrezima, krvi i skeletu kontrolnih skupina štakora koji su intravenozno primili jednokratnu tracersku dozu olova u pokusima evaluacije djelotvornosti kelatogene terapije saturizma (164, 165), možemo zaključiti da se pri miligramskim, za razliku od tracerskih doza mijenja distribucija s relativnim porastom količine olova u mekim tkivima. Raniji rad *Ginsburga* i *Weatherall* (166) koji su ispitivali djelovanje BAL-a na zečevima nakon intravenozne primjene visokih doza stabilnog i radioaktivnog olova nije moguće uspoređivati, jer se olovo mokraćom i izmetom miševa izluči znatno brže (167). U spomenutom pokusu *Bolanowske* i *Piotrowskog* (163) ekskrecija olova nije pokazala ovisnost o dozi tako da su se u oba slučaja 2/3 injiciranog olova tijekom tri mjeseca izlučile.

U tom smislu nedostaju i kinetske studije metabolizma olova u djece različitog uzrasta iako su već u fetalnom tkivu opaženi različiti afiniteti prema olovu (168). *Polson* i *Tattersall* (137) smatraju da su žene i djeca osjetljiviji na djelovanje olova upravo zbog razlika u apsorpciji, depoziciji i ekskreciji a ne zbog neke varijabilnosti u rezistenciji tkiva prema djelovanju olova. Radeći na 15-dnevnim štakorima *Momčilović* i *Kostial* (169) ustanovili su da je 192 sata nakon intraperitonealne primjene 1 μg Pb/kg ozračenog olovom-203, u tijelima mladih životinja bilo između 85—90% injicirane doze, dok je istodobno u tijelima 16 tjedana starih ženki bilo retinirano oko 34%. Prema rezultatima istih autora radioaktivnost olova u organima mladih znatno se razlikovala od radioaktivnosti olova u organima odraslih životinja.

Djelovanje olova na krv

Razina olova u krvi populacije. Podaci dobiveni ispitivanjem velikih skupina stanovništva u različitim dijelovima svijeta pokazuju da se u krvi cjelokupne populacije srednje vrijednosti olova kreću oko 17 μg Pb/100 ml pune krvi (SD = 11) (170). To se dobro slaže s vrijednostima od 18 μg Pb/100 ml izmjerenim u jednoj manjoj skupini u San Diegu (171), što je nešto niže od rezultata koje je objavio *Kehoe* (41) sa srednjom vrijednošću od 27 μg Pb/100 g pune krvi. Gornja granica normalnih vrijednosti iznosi 40 μg Pb/100 g pune krvi s rasponom od 11,4 do 49,1 μg Pb (172), dok je raspon što ga je opisao *Kehoe* (134) nešto veći i iznosi 10—55 μg Pb/100 g. U nekim ruralnim područjima SFRJ srednja je vrijednost olova u krvi dosta visoka i iznosi 32 μg Pb/100 ml (170).

Količina olova u krvi raste prema udaljenosti mjesta stanovanja i posla od ruralnih područja prema središtima gradova (32) što je potvrđeno i u našim krajevima nalazom viših vrijednosti olova u krvi gradskog

nego seoskog stanovništva (173). Blizina auto-puta utječe na povišene vrijednosti olova u krvi (26, 174) slično kao i u profesionalno izloženim skupinama u javnom prometu kao što su to prometnici, čistači, ulični radnici i čuvari parkirališta (22, 175).

Zanimljivo je da se u krvi žena nalazi znatno manje olova nego u krvi muškaraca (26, 32, 176).

Utjecaj olova na krv i hematopoezu. Anemija, kao integralni dio kliničke slike trovanja olovom, poznata je već više od 140 godina otkako je *Laenec* (177) uočio smanjenu viskoznost krvi i bljedilo tkiva prilikom autopsije ljudi otrovanih olovom. Smanjeni broj eritrocita u osoba otrovanih olovom prvi su opisali *Andral* i *Gavvaret* 1840 (178) ustanovivši tako djelovanje olova na crvene krvne stanice. Iako patogeneza anemije izazvane olovom nije potpuno rasvijetljena, znamo da dolazi do značajne inhibicije sazrijevanja eritrocita i manjka hemoglobina zbog djelovanja olova na različite enzime koji kataliziraju glikozu i pojedine stepenice u sintezi hema (179).

Dva do tri sata nakon intravenozne injekcije olova-210 aktivnost olova dosegla je u punoj psećoj krvi maksimum od 65% s biološkim vremenom poluraspada od 37 sati, a efektivnim od 8,2 sata. Za razliku od toga u štakorskoj je krvi dosegnut maksimum od 10% dvadeset i pet minuta nakon primjene olova-210 bez nosača, što upućuje na neke razlike između vrsta (180). Više od 90% olova u krvi vezano je za eritrocite (31, 160) iz kojih se može osloboditi tek njihovom propasti (99). U liziranoj frakciji eritrocita nalazi se 40 sati nakon ingestije vezano 97% olova (181). Ispitujući sposobnost vezivanja intravenozno datog olova za eritrocite pri različitim temperaturama kao i ovisnost raspodjele olova između plazme i eritrocita ovisno o koncentraciji i vremenu u psa, *Mortenson* i *Kellog* (182) ustanovili su da postoji određen kapacitet sposobnosti vezivanja olova na eritrocite. Pri dozi od 1 mg Pb/100 ml 90% olova nađeno je u stanicama kada je centrifugiranje započeto nakon jedne minute, a 97—99% ako bi započelo nakon 10—15 minuta. Pri dozi od 5 mg Pb/100 ml svega je 35% olova bilo vezano za eritrocite. Peroralna primjena olova u dozama od 30 ili 100 mg nije utjecala na raspodjelu olova između plazme i eritrocita, s time da je omjer ostao jednak kao i pri intravenoznoj. Kako je pri temperaturi od 0° C za razliku od 20° C, reaktivnost olova s eritrocitima opala kao i prijelaz olova u stanice, autori su zaključili da je vezivanje olova na eritrocite primarno aktivan kemijski proces. Danas se smatra da je olovo u krvi vezano najmanje u četiri različita fizikalno-kemijska oblika (40).

Dio celularnog olova inkorporiran je unutar stanice vjerojatno tijekom hematopoeze, a drugi je vezan za njezinu površinu dijelom kao netopivi koloid olovnog fosfata, a dijelom vezan za membranske ligande (183, 184). Membrana eritrocita smatra se primarnim mjestom djelovanja olova na krv (185), s time da je broj aktivnih mjesta pri miligramskim opterećenjima ograničen (180). Tvar odgovorna za vezivanje 70% nedijalizibilnog olova u hemolizatu eritrocita sastoji se od proteina i ne-

proteina koji je najvjerojatnije fenolski spoj (186) jer je poznato da olovo *in vitro* tvori kovalentne veze sa S— (187).

Prema najnovijim istraživanjima olovo se veže za hemoglobin u eritrocitu, a ne na membranu eritrocita (188). Molekule hemoglobina odraslih osoba sadržavale bi između 7 i 10 (najvjerojatnije 8) mjesta na koja se može vezati olovo. Prethodna blokada slobodnih SH skupina hemoglobina u hemolizatu eritrocita izazvana jod-octenom kiselinom nije značajno utjecala na sposobnost vezivanja dodatog olova, pa su *Barltrop* i *Smith* (188) pretpostavili da SH skupine nisu bitne u stvaranju kompleksa olovo-hemoglobin. Čini se zapravo da olovo reagira s jednom od brojnih skupina ioniziranog fosfata, dok su sulfhidrilne skupine specifično osjetljive na živu (189).

Već u razrjeđenju od 1 : 25.000.000 *in vivo* i *in vitro* olovo izaziva porast permeabiliteta membrane eritrocita za kalij (190, 191). Pri koncentracijama od 10^{-7} mol Pb/g stanica što je blisko maksimalno dopuštenim koncentracijama olova u krvi (0,07 mg Pb/100 ml = 10^{-8} mol Pb/g stanica) gubitak kalija iz stanica je značajan (192, 193). *Riordan* i *Passow* (194) ustanovili su da kinetika olovom izazvanog gubitka kalija upućuje na efekt »sve ili ništa«.

Podatak da su ATP-aze (enzim ili skupina enzima koji oslobađaju anorganski fosfat iz ATP-a) u intaktnoj membrani humanih eritrocita dio sistema aktivnog transporta K^+ u stanicu i Na^+ iz stanice (195), odnosno da isti molekularni spoj inhibira ATP-aze i Na-K pumpu (196) potaknuo je pitanje djelovanja olova na taj sustav (196). Kod radnika profesionalno izloženih olovu kao i pri pokusima dodavanja olova *in vitro* i *in vivo* doista je opažen značajan pad aktivnosti ($Na^+ + K^+$) ATP-aze (197). Iz plazme normalnih osoba pri inkubaciji s eritrocitima gubio se kalij, dok je u plazmi osoba otrovanih olovom rastao (198, 199) što je protumačeno kao gubitak sposobnosti stanice da održava ionski gradijent kada je aktivnost ($Na^+ + K^+$) ATP-aze deprimirana preko kritične granice (200).

Pretpostavka *Dunhama* i *Glyna* (201) o tome da je ($Na^+ + K^+$)ATP-aza zapravo Na-K pumpa potkrijepljena je najnovijim rezultatima (202). Energetski ovisan prijelaz Na i K kroz membranu vezan je slijedećom reakcijom ($Na^+ + K^+$)ATP-aze: fosforilacija enzima ovisnog o natriju, konverzija fosforiliranog enzima u drugi oblik i konačno kalijem vezano oslobađanje fosfata. A upravo su, kao što je već spomenuto, ionizirane skupine fosfata najreaktivnije s olovom (189). Prema rezultatima *Feltona* i sur. (189), olovo izaziva trenutačnu precipitaciju mišićnog AMP (adenozin monofosfata) koja je reverzibilna dodatkom etilen-diamin-tetra-octene kiseline (EDTA). Kako je AMP jedan od četiri nukleotida RNA (ribonukleinske kiseline), a osim toga važan intracelularni metabolit koji reagira s ATP (adenozin trifosfat) i pod utjecajem miokinaze stvara ADP (adenozin difosfat) što kontrolira mitohondralnu respiraciju u mnogim tkivima, data je fiziološka baza toksičnosti olova. Penetracija olova u eritrocite praćena je porastom ATP-a u eritrocitima (203). Dodatak visokih doza olova punoj krvi *in vitro* izaziva pad inkorporacije ^{32}P u fosfatidnu kiselinu eritrocita (204).

Duga ekspozicija povišenim koncentracijama olova praćena je skraćenjem života najvećeg broja cirkulirajućih eritrocita bilo izravno zbog unutrašnjeg funkcionalnog oštećenja ili djelovanjem na eritropoezu (199, 200). Kod bolesnika s relativno kratkom anamnezom trovanja olovom uoćen je hemolitički tip anemije, a u onih s dužom eritroblastična hiperplazija (205). Eksperimentalno izazvana akutna olovna intoksikacija miševa nakon jednokratne intravenozne primjene olovnog acetata bila je praćena prolaznom eritroblastičnom hiperplazijom i, proporcionalno dozi, padom korištenja ^{59}Fe za sintezu hema u eritrocitima (206). Morse i sur. (206) smatraju da se djelovanje intravenozno datog olova na eritropoezu može najbolje objasniti intramedularnim propadanjem ranih, a naročito bazofilnih normoblasta, koji su pri dozama višim od 2 mg trenutno ugibali. Za razliku od intravenoznog puta znatno više doze date intraperitonealno nisu izazivale takav učinak. Porast raspadnih produkata eritrocita potiče u ranim stadijima otrovanja povišeno stvaranje eritrocita u koštanoj srži (207).

Toksično djelovanje metala na membranu eritrocita rezultira povišenom osmotskom rezistencijom (208), celularnim fragilitetom i hemolizom (209, 210). Hemolitički učinak olova na eritrocite kao i gubitak kalija ovise o nekoliko činilaca kao npr. o vrsti eritrocita, temperaturi i pH suspenzijskog medija, reakcijske otopine ili pufera, vremenu interakcije između olovnih iona i stanica (184, 211). Prolazna žutica (212, 213), porast izlučivanja urobilinogena fekalijama (214) i urinom (215) uzeti su kao dokaz da se radi o hemolitičkom tipu anemije. Coombsov test je obično negativan (216), ali zna biti i pozitivan u bolesnika s retikulocitozom i/ili izrazitim bazofilnim punktacijama (213) po svojoj prilici zbog globulinskog transferina zadržanog na staničnoj membrani (217).

Pojava bazofilnih punktacija pri trovanju olovom poznata je već dugo vremena (218). Punktacije nastaju kao posljedica djelovanja olova na mlade stanice koštane srži u obliku oštećenja i agregacije ribosoma (219, 220). Polikromazija, punktacije i retikulofilamentozna supstancija samo su razni oblici bazofilne supstancije (221).

Ostali primjeri djelovanja olova na morfologiju eritrocita jesu poliploidija (222) i abnormalne mitoze u jezgrama eritroblasta (223).

Spoznaja da olovo inhibira sintezu hema datira od 1880. kada je prvi put demonstrirana pojava porfirinurije u osoba otrovanih olovom (224). Prema današnjem shvaćanju sinteza hema odvija se ovako:

Posredstvom enzima sintetaze delta-aminolevulinske kiseline (ALA-S) nastaje iz glicina i sukcinil CoA u prisutnosti piridoksal fosfata delta-aminolevulinska kiselina (ALA). ALA prelazi posredstvom enzima dehidrataze delta-aminolevulinske kiseline (ALA-D) u porfobilinogen (PBG). PBG u prisutnosti dvaju enzima, porfobilinogen deaminaze i uroporfirinogen III kosintetaze prelazi u uroporfirinogen III (UPG III). Posredstvom enzima uroporfirinogen dekarboksilaze UPG III prelazi u koproporfirinogen III (CPG III). CPG III opet posredstvom dvaju enzima — koproporfirinogen dekarboksilaze i koproporfirinogen oksidaze — prela-

zi u protoporfirinogen IX (PPG IX) koji autooksidacijom prelazi u protoporfirin IX (PP IX). PP IX pomoću enzima hemsintetaze veže Fe^{++} i tako konačno tvori hem (31, 225, 226, 227, 228).

Na humanim i životinjskim pokusima prikazana je olovom izazvana parcijalna blokada ALA-D (229, 230, 231, 232), koproporfirinogenaze (233), i hemsintetaze (203, 235, 236). Opisani poremećaji sinteze mogu vjerojatno najbolje objasniti porast koncentracije ALA i CP u urinu (233, 237) kao i PP IX u eritrocitima (231). Porfirini i svi sistemi njihove biosinteze poznati su po stvaranju čvrstih kelata s metalima zbog brojnih SH skupina (227, 238).

Sano (239) je pretpostavio da je kod trovanja olovom ubrzana sinteza ALA što je uzrok povišene koncentracije porfirina i ostalih prekursora hema. Međutim ALA-S o kojoj ovisi stvaranje prekursora hema (240, 241) bila je u štakora otrovanih olovom normalna (237, 242). Kako porast ATP-a pri trovanju olovom inhibira ALA-S (203, 243) mogli bismo pretpostaviti pad aktivnosti ALA-S, pogotovu što je sličan pad opisan kod sideroblastične anemije (244) među čije se uzroke svrstava i olovo (245). Značajno povišene aktivnosti ALA-S pronađene su kod akutne intermitentne porfirije, urođene pogreške metabolizma sinteze porfirina koja klinički i biokemijski oponaša trovanje olovom (246, 247), naročito u neurološkim manifestacijama (248, 249). Porast aktivnosti ALA-S smatra se razlogom povišenog izlučivanja prekursora porfirina (250, 251).

Unutar mitohondrija zbiva se nekoliko stepenica biosinteze porfirina i hema — formiranje ALA i hema (252), a osim toga mitohondriji eritrocitnih prekursora sudjeluju u energetski ovisnom metabolizmu željeza (253). Kod anemija izazvanih nedostatkom željeza vrijednost ALA-D su normalne, dok je *in vitro* sinteza porfirina smanjena (231). To pokazuje da porast slobodnog eritrocitnog protoporfirina u djece otrovane olovom nije posljedica nutritivnog nedostatka željeza kao što su pretpostavili *Watson* i sur. (254). Kod anemije izazvane nedostatkom željeza poraste retencija olova unesenog u organizam i, sudeći prema porastu ALA raste i toksičnost, vjerojatno zbog porasta apsorpcije i transporta (255).

Karakteristike anemije izazvane olovom jesu blaga hipokromija, oštećeno sazrijevanje i poremećena hemoglobinizacija eritrocita u obliku pada sposobnosti vezivanja ^{59}Fe , lagano skraćeni vijek eritrocita, porast serumskog željeza kao i porast klirensa plazmatskog željeza te mnoštvo sideroblasta (eritrocita koji sadržavaju inkluzijska tjelešca bojena na željezo) pa ju je *Mollin* (245) klasificirao kao vrstu sideroblastičke anemije.

Sazrijevanjem retikulocita naglo se smanjuje aktivnost enzima potrebnih za sintezu ALA, dok aktivnost enzima koji konvertiraju ALA u porfirin opada sporije (227). Povišene količine ALA u urinu opažene su i nakon 3, a PPG IX u eritrocitima i nakon 8—10 godina po prestanku ekspozicije olovu (256).

Mada se smatra da je slobodno olovo što cirkulira u plazmi glavni uzrok trovanja tkiva (257), njegova je priroda slabo proučena i *in vitro*

zbog izvanredno niskih koncentracija prisutnih *in vivo* (31). Većina celularnog olova ne mora biti u ekvilibriju s olovom u plazmi ili ostalim tkivima (40).

Opaženo je da se olovo dodano plazmi odmah ne dijalizira (258) što nije posljedica formiranja precipitata kao kada se olovo doda Krebs-Ringerovoj otopini (183). Anorganski fosfat prisutan u 0,2 ccm seruma dostatan je da izazove potpunu inaktivaciju 0,01 mg olova (259). Pretpostavlja se da je vezanje olovnih iona na proteine razlog zašto olovo-212 ne može izići iz vreće za dijalizu kada je plazma tekući medij (122). Rezultati *Pfordteovih* (260) istraživanja pokazuju da se olovni acetat nakon inkubacije *in vitro* s humanim serumom nalazi proporcionalno koncentraciji najvećim dijelom vezan za proteine, i to najviše za alfa-globuline, a najmanje za albumine. Nakon inkubacije humanog seruma Ca glukonatom ili Pb acetatom *in vitro*, u ultrafiltratu je nađen uglavnom kalcij, dok je olovo bilo vezano za proteine, a međusobni odnos Ca i Pb u proteinatima bio je kvantitativno sličan u svim frakcijama serumskih proteina (261).

Krv kao pokazatelj izloženosti olovu. Porast apsorpcije olova u organizmu može se mjeriti direktno ili indirektno putem različitih biokemijskih testova prije pojave kliničkih simptoma trovanja tim metalom (262). Koncentracija olova u krvi općenito se smatra najvrednijim indikatorom ekspozicije (97, 98, 263, 264, 265), dok koncentracija ALA i CP ili obojega u urinu po mišljenju većine autora najbolje odražava biološki odgovor organizma (208, 226, 266, 267, 268). Za razliku od toga opće prihvaćenoga mišljenja *Waldron* (269) je upozorio na značenje razine olova u jetri i koštanoj srži kao mjestima sinteze porfirina i hemoglobinizacije eritrocita. Postavivši jednadžbu:

$$A \text{ (olovo u krvi)} = B \text{ (olovo u okolini)} - \{ [G \text{ (olovo u stolici)} + F \text{ (olovo u mokraći)}] + [C \text{ (olovo u koštanoj srži)} + D \text{ (olovo u skeletu)} + E \text{ (olovo u mekim tkivima)}] \}$$

osporio je ispravnost stajališta da je razina olova u krvi ili mokraći po sebi dovoljno pouzdana da odredi stupanj intoksikacije jer ne predstavlja farmakološki aktivno olovo. Tek cjelovita kinetska analiza metabolizma olova u pojedinim organima ili prostorima zajedno s brojnim prikupljenim vrijednostima olova u krvi i mokraći može dati odgovor o razini tog farmakološki aktivnog odnosno mobilnog olova (31).

Pojedini autori smatraju da se razina olova u krvi nije značajno promijenila u posljednjih 30 godina, tj. od uvođenja tetraetilnog olova kao aditiva benzinu, kako u industrijski razvijenim tako i u ostalim dijelovima svijeta, te u skladu s time velike količine olova u atmosferi nisu neposredna opasnost po zdravlje (127, 151, 270, 271). Drugi autori drže da su već sada opažene razine olova u krvi opasne (16, 130, 131, 132, 133) i da je porast olova u atmosferi praćen porastom razine olova u krvi (263).

Danas je poznato da postojeća količina olova u čovjekovoj okolini može izazvati biokemijska oštećenja u njegovu organizmu. Tako je ustanovljeno da je ALA-D djelomično inhibirana već pri koncentracijama olova u krvi od $20 \mu\text{g Pb}/100 \text{ ml}$, a to su vrijednosti kakve normalno nalazimo u populaciji. Iako se to još uvijek ne može smatrati dokazom djelovanja na zdravlje jer nam je taj učinak nepoznat, ipak je to očit dokaz da relativno niska ekspozicija olovu kakvoj je danas izvrnuta populacija interferira s metabolizmom i da taj učinak postaje utoliko značajniji koliko količina olova u čovjekovoj okolini raste (262, 272). Vjeruje se naime da aktivnost ALA-D može pasti na $1/3$ početnih vrijednosti, a da ne dođe do poremećaja u sintezi hema (226).

Određivanje ALA-D u krvi izvrstan je način za otkrivanje osoba otrovanih olovom (230), a zbog inverzne korelacije aktivnosti ALA-D u eritrocitima i razine olova u krvi posebno je pogodan za masovne preglede ugrožene djece (273). Iako joj je gornja granica pouzdanosti kao metode $70 \mu\text{g Pb}/100 \text{ g pune krvi}$, kada je inhibicija 90% , glavna joj je vrijednost u području između 10 i $50 \mu\text{g Pb}/100 \text{ g}$ u kojem su ostali testovi prilično nepouzdati (272).

Djelovanje olova na živčani sustav

Djelovanje olova izražava se i na CNS-u i na perifernom nervnom sistemu. Kao što je već spomenuto CNS djece je posebno osjetljiv, tako da se simptomi oštećenja CNS-a javljaju kod $37,4\%$ djece otrovane olovom što je dvostruko više nego u bilo kojeg drugog organskog sistema (274). Postotak trajnih neuroloških posljedica u djece otrovanog olovom vrlo je visok i iznosi 39% od ukupnog broja otrovanih (275). Posebno je opasna olovna encefalopatija nakon koje se postotak neuroloških posljedica od mentalne retardacije, napadaja boli do moždane paralize i atrofije n. optici kreće od 80% (275) do čitavih 100% (276). Što je početak trovanja fulminantniji, to je veći mortalitet i incidencija posljedica (275).

To neurološko djelovanje olova na CNS posljedica je posrednog ili neposrednog djelovanja na mijenu tvari, stupnja zrelosti napadnutog biološkog sustava i intenziteta trovanja (274), a opažene postmortalne morfološke promjene u djece znatno su intenzivnije i ekstenzivnije iako su u osnovi slične onima kod odraslih (277). Postojeći podaci nedvosmisleno upozoravaju da olovo teže oštećuje rastući nego odrasli mozak (86).

Olovni acetat u $0,33\%$ -tnoj otopini izaziva in vitro gotovo potpuni izostanak prenosa vodika i inhibiciju glikolize u moždanom tkivu štakora (278). Kako je živčano tkivo osobito osjetljivo na manjak kisika, možemo pretpostaviti da kontinuirana slaba interferencija s normalnom opskrbom i potrošnjom kisika može dovesti do oštećenja funkcije. Značajna je i činjenica da olovo izaziva slične promjene u permeabilitetu živčanih stanica, kao što je to opaženo kod krvi i mišića (145). To se posebno odnosi na dojenčad i djecu do 4 godine u kojih je potreba mozga za kisikom znatno veća nego kod odraslih (279), a dobro bi se slagalo s epi-

demiološkim podacima o razdoblju kada su djeca najsklonija trovanju olovom (280). Zanimljiva je činjenica da su vrijednosti ALA u serumu otrovane djece više od onih u mozgu (281).

Osnovne strukturne promjene pronađene u CNS-u posljedica su edema nastalog vjerojatno zbog eksudacije seruma (277). Kliničko-fiziološka istraživanja na radnicima pokazuju da olovo u malim dozama prvo oštećuje dinamiku procesa inhibicija — stimulacija u kori velikog mozga (282). Već kod klinički zdravih eksperimentalno trovanih štakora uočene su morfološke promjene u obliku varikoziteta i kruničastih zadebljanja na aksodendralnim spojevima moždane kore. Šiljasti dendriti gornjih filogenetski mlađih slojeva bili su uvijek oštećeniji od donjih filogenetski starijih slojeva na koje su se patološke promjene širile pri upotrebi viših doza. Pri kratkotrajnoj ekspoziciji promjene su bile reverzibilne, dok bi kronična izloženost izazvala smrt same živčane stanice (283). Kod supkutano i kronično otrovane stoke na mozgu su opažene mikroskopske lezije različitih stupnjeva — kao bubrenje astrocita, degeneracija živčanih stanica, opsežne kavitacije i vaskularna proliferacija — osobito u okcipitalnom lobusu. Najkrupnije promjene uočene su na vrhovima girusa gdje je masa sive supstancije najdeblja (284). Usprkos akumulaciji olova u moždanom tkivu, standardna mikroskopija pokazuje minimalne promjene pri eksperimentalno izazvanim akutnim trovanjem štakora. Histokemijski se, međutim, može uočiti niz reverzibilnih promjena kao što je to značajna redukcija aktivnosti alkalne fosfataze u krvnim žilama i značajan porast aktivnosti i promjena distribucije kisele fosfataze u neuronima (285).

Dok su kod djece pored mentalnih retardacija (91) opisani slučajevi idiotizma kao posljedica prolongiranog unošenja olova u organizam (286), kod eksperimentalno otrovanih štakora u dobi od 18 dana do 5 tjedana nije primijećeno oštećenje inteligencije i pored teških neuroloških poremećaja u obliku paraplegije stražnjih udova i ugibanja (287), što upućuje na značenje izbora vrste pokusne životinje.

Olovo sporo prelazi u cerebrospinalni likvor tako da se kod eksperimentalno trovanih ovaca javlja tek onda kada je koncentracija olova u krvi 20—30 μg Pb/100 ml. Porast koncentracije olova u krvi na 110 μg Pb/100 ml bio je praćen porastom razine olova u cerebrospinalnoj tekućini do 25 μg Pb/100 ml (288). Prema rezultatima A. Markićević i sur. (289) cerebrospinalni likvor neeksponiranih osoba može sadržavati do 18 μg Pb/100 ml. Koncentracija olova u cerebrospinalnoj tekućini ne podudara se sa kliničkom slikom otrovanja (290).

Novija istraživanja patoloških promjena na mozgu pokazuju da su oštećenja kapilara i venula glavni činilac u patogenezi cerebralnih oštećenja (291). Elektronsko mikroskopska proučavanja mozga mladih, još sisućih, štakora koji su otrovani mlijekom preko majke, utvrdila su porast permeabiliteta cerebralnih kapilara za Thorotrast koji je prolazio između endotelnih stanica kapilara da bi se raspršio po intracelularnim prostorima između glijalnih i neuronskih nastavaka, i nakon 20 sati našao najvećim dijelom u makrofagima (292). Patološko anatomske nalaz

dječjih mozгова pokazuje da pored poremećaja permeabiliteta moždanih kapilara olovo oštećuje integrativnu funkciju homeostatskog sistema koji kao biološka jedinica omogućava autoregulaciju hemodinamike sa sposobnošću usmjeravanja toka krvi iz manje vitalnih područja u mozak (293). Rezultati tih radova uz nove eksperimentalne dokaze omogućili su *Pentschewu* i *Garrou* (294) da postave ovu patogenetsku teoriju olovne encefalopatije:

»Eksperimentalna olovna encefalopatija mladih štakora u laktaciji upućuje na to da patogenetska osnova olovne i ostalih porfirinskih encefalopatija leži u poremećaju energetskog metabolizma nastalog uslijed nedostatne opskrbe endotela moždanih kapilara vitaminima ili hormonima sličnih tvari putem krvi (kronična metabolička disoksidoza). Pojava počiva na specifičnoj sposobnosti endotela kapilara živčanog sustava da djeluje kao regulator hemato-cefalne barijere, kao i na izrazitoj osjetljivosti tih stanica na kroničnu metaboličku disoksidozu. To selektivno povećanje permeabiliteta u endotelu stanica krvnih žila hemato-cefalne barijere (disoria) zajednički je patogenetski princip grupe neuroloških oboljenja. Za razliku od olovom izazvane encefalopatije mladih štakora u laktaciji humana olovna encefalopatija ne spada u tu skupinu zbog dodatnih hemodinamskih poremećaja koji sprečavaju pojavu patoklitičke distribucije lezija (»pathocclisis« specifična sklonost pojedinih toksina prema određenim organskim sistemima«.

Za razliku od djece kod koje je pretežno zahvaćen CNS (275) kod odraslih su encefalopatije rijetke i obično ih srećemo kao posljedicu teške kratkotrajne ekspozicije (295) a prevladava periferna polineuropatija (275, 296, 297). Pored klasične slike kroničnog otrovanja s klinenutima radijalnog živca i općenitom slabošću ekstenzora (13, 275) eksperimentalno su izazvani poremećaji brzih očnih pokreta kao posljedica direktnog ili indirektnog oštećenja živčanog sustava (298). I parasimpatički je vegetativni nervni sistem kod bolesnika s olovnim kolikama pokazivao porast podražljivosti bilo izravnim djelovanjem na visceralne završetke ili posredstvom povišene razine CP (299). Pri latentnom profesionalnom saturnizmu narušena funkcija vegetativnog nervnog sistema očitovala se padom reaktivnosti kože na djelovanje vagotoničkih i simpatikomimetičkih sredstava (300).

Klinička i elektrofiziološka istraživanja periferne olovne neuropatije nisu dala jedinstvene rezultate. Dok su *Simpson* i sur. (301) upozorili na degeneraciju prednjih rogova leđne moždine kao osnovni uzrok, *P. Fullerton* (302) je nije primijetila. Kod neke zamorčadi intragastrično otrovane olovnim acetatom razvila se periferna neuropatija u obliku segmentalne demijelinizacije i *Walleryjeve* degeneracije, s time da je smanjena sposobnost provodljivosti opažena samo pri segmentalnoj demijelinizaciji, dok oštećenje prednjih rogova, kao što je spomenuto, nije bilo opaženo (302). Postojeća koegzistencija segmentalne demijelinizacije i *Walleryjeve* degeneracije perifernih neurona u olovnoj neuropatiji, kao i kod nekih humanih polineuropatija vjerojatno nastaje kao rezultat metaboličke lezije potpornih Schwannovih i kapsularnih stanica (303). *Schlaep-*

fer (303) je pronašao brojna neprozirna tjelešca u citoplazmi proliferirajućih kapsularnih stanica spinalnih ganglija što bi — slično inkluzijskim tjelešcima u bubregu — upućivalo na mogućnost izravnog djelovanja olova na metabolizam kapsularnih stanica. Slično nalazu u mozgu (285), i ovdje je porast kisele fosfataze u nodalnoj aksoplazmi pojedinih perifernih nervnih niti bio rani znak ozljede aksona i posebne osjetljivosti nodalnog područja.

Kod mladih i odraslih majmuna intratrahealno trovanih olovnim karbonatom u dozama od 50 do 135 mg Pb/kg tijekom 39—362 dana, osim epileptičkih napada i slabosti stražnjih udova koji su bili vjerojatno centralnog porijekla, mjerenje nervne provodljivosti, elektromiografija i histološka ispitivanja nisu mogla dokazati abnormalnosti perifernih živaca. Podatak da je nalaz olova u krvi više od 4.500 μg Pb/100 ml bio bez kliničkih simptoma ili s malo njih također upućuje na važnost izbora određene vrste životinja (304).

Djelovanje olovnih iona na sinaptičku transmisiju i oslobađanje acetilkolina iz preganglijskih živčanih završetaka ispitano je na gornjem vratnom simpatičkom gangliju mačke. Olovni ioni u koncentracijama od 5 do 40 μM Pb/l izazivali su blokadu ganglijske transmisije i smanjeno oslobađanje acetilkolina. Kalcijevi ioni (10 mM/l) uklanjali su taj blok i uspostavili normalno oslobađanje acetilkolina. Prisutnost olovnih iona nije utjecala na promjenu osjetljivosti ganglijskih stanica prema injiciranom acetilkolinu (305, 306, 307). Olovni ioni dodani perfuzijskoj otopini reducirali su osjetljivost ganglijskih stanica prema kaliju (308). Olovo ne utječe na sintezu acetilkolina (309).

Djelovanje olova na bubrege

Cinjenica je da se olovo tijekom života nakuplja u bubrežnoj kori populacije ($r = 0,65$), ali se opaženim količinama teško mogu pripisati bubrežne lezije (310). Nakupljanje olova u bubrezima odraz je trajne izloženosti populacije, a Morgan (311) smatra da postmortem vrijednosti od 75 μg Pb/g pepela predstavljaju gornju granicu normale.

Teška oštećenja bubrega izazvana dugotrajnom ekspozicijom masivnim dozama olova u obliku nefroskleroze praćene teškom progresivnom renalnom insuficijencijom opisana su u starijoj literaturi (312, 313, 314, 315). Pokusi *in vitro* dokazali su da dodatak olova izaziva pad potrošnje kisika u bubrežnom tkivu (278). Kod eksperimentalno otrovanih štakora opažen je porast težine suhe tvari i porast sadržaja vode u bubregu uz oštećenja proksimalnog dijela Henleyeve petlje i distalnih zavijenih tubula (316). U istom radu nisu opažene promjene u arterijskom tlaku i glomerularnoj filtraciji, dok je tubularni ekskretorni kapacitet reverzibilno porastao.

U bolesnika s olovnim kolikama dokazana je redukcija renalnog protoka krvi i glomerularne filtracije praćena porastom otpora u krvnim žilama — uglavnom aferentnim arteriolama — što upućuje na ponovljene angiospazme kao mogući patogenetski uzrok »kroničnog olovnog bu-

brega« (317). Opaženi pad u brzini filtracije tijekom napada olovnih kolika posljedica je smanjene renalne cirkulacije i intersticijalnog edema, dok je nastali nefritis opažen kod teških trovanja posljedica povećanog permeabiliteta krvnih žila (318). Klinička ispitivanja *Radošević* i sur. (319, 320) potvrdila su postojanje oštećenja bubrega u bolesnika otrovanih olovom kao funkcionalna i reverzibilna s time da se samo u posebnim slučajevima vrlo duge i visoke izloženosti kao i ponovljenih trovanja mogu očekivati progresivne organske promjene. Prema mišljenju istih autora opažena funkcionalna oštećenja u 24-satnom pokusu koncentracije urina, fenolftaleina, klirensa ureje i ureje u krvi nastaju uglavnom zbog poremećene cirkulacije izazvane spastičkim učinkom olova na krvne žile kao i izravnog toksičnog i/ili indirektnog hipoksičnog djelovanja na tubule. Autori su zaključili da izloženost olovu može dovesti do oštećenja bubrega ali da se zbog velike varijabilnosti nastale promjene ne mogu označiti kao klinički i nosološki entitet »nephropathia saturnina«. Ta su opažanja potvrdili *Lills* i sur. (321) koji smatraju da je pad klirensa ureje najraniji znak oštećenja bubrega olovom. Hiperuricemija u olovnoj nefropatiji je bubrežnog porijekla, a nastaje zbog pojačane tubularne reapsorpcije urata uz nepromijenjenu aktivnu tubularnu sekreciju (322).

Iako akutno trovanje visokim dozama olova i drugim teškim metalima izaziva oštećenje konvolutnih tubula, klinički se kod kroničnog trovanja rijetko opaža tubularna disfunkcija u obliku aminoacidurije, glikozurije, i fosfaturije, i to najviše u djece (321). Pomoću elektronskog mikroskopa otkrivene su specifične patološke promjene u jezgrama stanica proksimalnih tubula — nuklearne inkluzije — u obliku mreže osmofilnih filamenata kao i oštećenja mitohondrija (323). Intranuklearne inkluzije u edematoznim stanicama proksimalnim konvolutnih tubula bubrega bile su najspecifičniji organski nalaz u djece umrle od olovne encefalopatije (291). Naročito su oštećeni proksimalni konvolutni tubuli dubljih dijelova bubrežne kore, a promjene se sastoje od dilatacije napadnutih tubula, degeneracije, smrti i regeneracije pojedinih stanica, nuklearnih inkluzija i tipičnih mononuklearnih divovskih stanica tubula. Zanimljivo je da tako promijenjeni bubreg nije bio osjetljiviji od normalnog na intravenoznu injekciju *E. coli* (324). Za razliku od ostalih istraživača jedino *Totović* (325) nije opazio promjene na glomerulima i mitohondrijima otrovanih štakora pa tako i jedini zaključuje da funkcionalnu genezu oštećenja tubularnih epitelnih stanica izazvanu olovom treba u osnovi razlikovati od anoksemičkog oštećenja stanica.

Opažene intranuklearne inkluzije su po izgledu okrugle, veće od nukleola, eozinofilne, slabo PAH pozitivne i fojlgjen-negativne, dok je kromatinom bogat nukleus bio veći nego normalno i nepravilna oblika (326). *Balo* i sur. (326) opisali su osim toga brojne promjene u epitelnim stanicama — od edema do citolize — što dovode do oblikovanja šupljina kojih se zid sastoji samo od bazalne membrane tubula. Nastale šupljine mogu međusobno konfluirati i tvoriti različito velike ciste u bubrežnoj kori.

Ekperimentalno oformljene inkluzije ostaju nepromijenjene dugo vremena nakon prestanka izlaganja olovu, a u sebi sadržavaju velike količine proteina bogatih sulfhidrilnim skupinama (324). Po svome sastavu opažene nuklearne inkluzije u stanicama kortikalnih tubula predstavljaju kompleks olova, kalcija i fosfata vezan za bjelančevine, odnosno olovno-proteinski kompleks (327). Izgleda da olovno-proteinski kompleks koji tvori intranuklearna inkluzijska tjelešca veže olovo u nedifuzibilni oblik i tako mu smanjuje mogućnost toksičnog djelovanja, pa je *Goyer* (328) pretpostavio da takav mehanizam detoksikacije može igrati značajnu ulogu u sposobnosti čovjeka da se prilagodi kroničnoj izloženosti olovu i »normalno« prisutnim velikim količinama olova u organizmu.

Pored inkluzijskih tjelešaca kojih je broj rastao ovisno o trajanju ekspozicije (329, 330, 331) *Goyer* je za razliku od već spomenutog *Totovića* (325) dokazao oštećenja mitohondrija u stanicama proksimalnih konvolutnih tubula. Obično produženi, štapićasti mitohondriji postali su ovalni ili okrugli, a kriste su im bile zadebljane. Promjene bi upućivale na značajno oštećenje energetskog metabolizma u patogenezi opaženih renalnih tubularnih disfunkcija.

Autoradiografski nalazi u štakorskom bubregu upozorili su na značajan porast dioba stanica u proksimalnim tubulima nakon jednokratne intraperitonealne primjene 0,04 mg Pb/g tjel. tež. (332). Nalaz hiperplazije bubrežnih stanica objašnjava nam ranije opažene poraste težina toga organa pod utjecajem olova (316, 333).

Neki autori smatraju da su bubrežne lezije pri otrovanju olovom posljedica ishemije što potvrđuju sličnim oštećenjima enzimske funkcije kao nakon podvezivanja a. renalis (334, 335).

Prilikom ispitivanja utjecaja ionskog olova i olova vezanog na plazmu na krvne žile u sistemu stalne protočne perfuzije a. renalis zeca što omogućuje izravno mjerenje otpora u renalnoj cirkulaciji (trenutačni indeks vazospazma) ustanovljeno je da ionsko olovo izaziva spazam tek kod najviših upotrijebljenih koncentracija (1638 μ g Pb/100 ml Ringerove otopine), dok olovo vezano na plazmu izaziva nagli, značajan i trajni vazospazam arterija (336). Plazma je bila obogaćena olovom dobivenim iz eritrocita zasićenih olovom koji su inkubirani do najviše moguće koncentracije. Djelovanje olova vezanog na plazmu na krvne žile odvija se vjerojatno preko porasta vazoaktivne tvari u plazmi ili izravnim vezivanjem s proteinskim i drugim sastojcima plazme ili pak modifikacijom preegzistirajućih proteinskih molekula.

Odlaganje olova u skeletu

Olovo posjeduje izraziti afinitet prema kosti (20, 337, 338) iako se ne smatra njenim prirodnim sastojkom. Pod uvjetima približne ravnoteže u skeletu se nalazi više od 90% olova prisutnog u tijelu (31, 160, 339) iako pojedini autori objavljuju i niže procjene već prema načinu izražavanja rezultata (139, 340).

Sadržaj olova u kostima stanovništva raste tijekom života, od rođenja do petog desetljeća, kada se stabilizira (135, 339, 341, 342, 343). *Schroeder* i *Balassa* (139) smatraju da se u kosti odlaže dnevno oko 6 μg Pb tako da se tijekom života nakupi u cijelom skeletu oko 80 mg Pb.

Olovo redovito nalazimo u zubima u kojima ga ima više nego u kostima, a koncentracija mu tijekom života također raste (343). Naročito visoke koncentracije olova nalazimo u zubima profesionalno izloženih radnika (344), ali i u zubima djece iz zapuštenih gradskih predgrađa koja su eksponirana velikim količinama olova iz zaštitnih boja za stolariju (345).

Dio deponiranog olova možemo pripisati olovu iz zraka (345) jer je caklina propusna za olovne ione u oba smjera — kako iz krvi tako i iz usne šupljine (346).

Mehanizam depozicije i metabolički utjecaji koji modificiraju interakcije olova s kosti nisu poznati (31). Ranija su istraživanja pokazala da olovo ulazi u perfundiranu i pulveriziranu kost razmjerno gubitku kalcija, što upućuje na ionsku izmjenu u hidroksiapatitu (347). Novija proučavanja pomoću ogiba X-zraka stvarno pokazuju da olovo zauzima poziciju unutar koštanog kristala bilo putem ionske izmjene ili ulazeći u samu kristalnu laticu (348). To ne isključuje mogućnost nekog drugog mehanizma kao što je diskretna depozicija kristala olovnih soli ili vezivanje za organski matriks, najvjerojatnije sulfate (349). Nedavno je otkriveno da je olovo u ekstremno niskim koncentracijama efektivni nukleacijski agens za indukciju tvorbe kristala kalcijskog fosfata. To svojstvo može tumačiti sposobnost vezivanja olova na površini koštanog kristala, a može biti značajno i u patološkim procesima ovapnjenja mekih tkiva (350).

Prema suvremenim shvaćanjima koštani se mineral sastoji od dva rezervoara kalcijskog fosfata — amornog (nekristalnog) kalcijskog fosfata i apatitnog (kristalnog) kalcijskog fosfata — koji se razlikuju i po fizikalnim i po kemijskim osobinama. Pri formiranju koštanog minerala prvo se zbiva odlaganje amorfne faze aktivnim procesom koštanih stanica. Nakon toga se dio amorfne faze stabilizira u nekristalnom obliku, a veći dio transformira se u kristalnu formu (351). Potanko sam o metabolizmu kalcija u skeletu govorio na drugom mjestu (352) tako da se ovdje neću više zadržavati na tom problemu.

Na sličnost metabolizma olova i kalcija u kosti prvi je upozorio *Gusarow* (353). Od tada je u više navrata pokazano da se ubrzo nakon primjene olovo koncentrira u područjima aktivnog formiranja kosti (354, 355, 356, 357, 358, 359, 116). Analize ljudskih kostiju pokazale su da se više olova nalazi u cjevastim nego u pločastim kostima (339, 341, 342, 343, 360). Olovo se slično kalciju naročito nakupljalo u epifizama koje obiluju trabekulama (361, 362, 363). Iako je epifizalni dio kosti bogat olovom, pogotovu u početnom stadiju apsorpcije, depozicija se zbiva i u kompakti na svim površinama dostupnim krvi (363). Zbog brojnih žarišta remodelacije i velike mase, količine olova u kompakti mogu iznositi i do 70% od olova ukupno prisutnog u skeletu (364, 365). *Jawrowski* (17)

pretpostavlja da su opažene razlike u količini olova između kompakte i spongioze u normalnim uvjetima izazvane varijacijama količine olova u potpornim mekim tkivima. Zanimljivo je da pokusi izvedeni na štakorima s tracerskim dozama olova-210 pri jednokratnoj primjeni nisu potvrdili razliku u depoziciji olova između femura kao predstavnika cjevastih i skapule kao predstavnika pločastih kostiju (160).

Eksperimentalno je dokazana mogućnost istodobne depozicije olova i mobilizacije kalcija iz kosti, odnosno da ubrzana kalcifikacija ne mora nužno značiti i porast depozicije olova u kost, pa su *Sobel* i sur. (114, 366) zaključili da se depozicija olova u skeletu upravlja vlastitim sistemom koji se ravna po istim zakonima kao i odlaganje kalcija, ali ne nužno i u istom smjeru. Prema njihovoj postavci utjecaj kalcija na depoziciju olova je u osnovi kompetitivan jer tendira uklanjenju raspoloživog fosfata za depoziciju olova.

Porastom količine olova u hrani raste i njegova depozicija u skelet (115, 367). Dok je pri niskim koncentracijama olovo podjednako raspoređeno između epifiza i dijafiza (115, 367), s porastom doze više se olova odlaže u trabekule epifiza (340). Kod akutne apsorpcije abnormalnih količina olova, koncentracija u pločastim kostima bila je znatno viša od one u cjevastim što je potpuno suprotno odnosima kakve normalno nalazimo pod uobičajenim uvjetima ekspozicije (41, 42, 97, 98).

Jednom deponirano olovo vrlo sporo izlazi iz skeleta (160, 161, 368, 369). Proračunato je da biološki poluvijek olova u kosti iznosi 4.620 dana, a efektivni 2.800 (17). Procjenjuje se na osnovi mobilizacijskog testa s CaEDTA, da aktivni, odnosno mobilni, depo olova u skeletu i mekim tkivima, o čemu ovisi biološka reakcija organizma, iznosi 8,3% deponirane doze, od kojih se svakodnevno, uglavnom iz skeleta, izluči 1% (369). Dok *in vitro* CaEDTA ekstrahira olovo iz kristala hidroksiapatita (370), *Castellino* i *Aloj* (371), za razliku od *Teisingera* i sur. (369), smatraju da CaEDTA *in vivo* ne mobilizira olovo iz kosti nego ono iz mekih tkiva.

Kao što pojačava mobilizaciju kalcija tako parathormon pojačava i mobilizaciju olova iz skeleta (347, 372, 373), odnosno svaka metoda koja pospješuje eliminaciju kalcija pospješuje i eliminaciju olova (118). Sam *Aub* (365), označivši radioaktivnim olovom *in vivo* pseće kosti, nije kasnije uspio parathormonom izazvati mobilizaciju tako deponiranog olova, vjerojatno zbog previsoke doze koja je prouzročila propadanje osteoklasta.

Kost se obično smatra skladištem olova iz kojega ono može izići u određenim uvjetima i izazvati nepoželjne učinke kada je ta količina dovoljno visoka, no kako je kost živo, metabolički aktivno tkivo, teško je pretpostaviti njenu potpunu rezistenciju na toksično djelovanje olova (31). Razmjerno porastu doze više se olova odlagalo u kostima i zubima (115, 358). Te su kosti kod pasa bile lakše (333) a kod štakora lomljivije (340). Kod zečeva trovanih olovom opažena je smanjena depozicija minerala u osteoid uz porast aktivnosti osteoklasta (374). U starom rudarskom okrugu North Debyshire povremeno se i danas opaža pojava osteoporotske bolesti ovaca za koju *Clegg* i *Rylands* (375) pretpostavljaju na

osnovi laboratorijskih nalaza da je posljedica trovanja olovom. Ovčje kosti bile su abnormalno sitne i sadržavale su vrlo malo trabekula. Već je *Chaffy* (376) opisao neprozirne linije na rendgenskim slikama kostiju djece i pripisao ih istaloženom olovu. Povećana gustoća kosti posljedica je kondenzacije trabekula metafiza (377), ali ne predstavlja, barem ne na slici, vidljivo istaloženo olovo kako su *Edeiken* i *Hodes* mislili (377), jer je ta količina nedovoljna da bi se ustanovila rendgenskim snimanjem (363, 378). Sudeći po pozitivnoj reakciji na H_2S deponirano olovo može se uočiti na histološkim preparatima zubi štakora nakon intravenozne primjene 4 mg olovnog acetata/kg tjel. tež. kao tamna pruga (379).

Vjerojatno je da olovo i u kosti može izazvati oštećenja mitohondrija za koje se zna da sudjeluju u procesu osifikacije (380) kao i oštećenje drugih enzimskih procesa. Možemo također pretpostaviti inhibitorni učinak olova na metaboličke procese u osteocitima koji kao »pumpa« istjeruju vodu iz periostocitnih prostora kanalikularnom mrežom na pristupačne površine kosti a nakon toga u ekstravaskularnu tekućinu (381). Prema toj teoriji, koju su postavili *Arnold* i sur. (381), klirens iona koji tvore slabije topive soli u kosti od onih hidroksiapatita, kao što je to npr. olovo, bit će viši po svakom prolazu kroz perkolacijski prostor. Spomenuti produkt topivosti zajedno s vrlo velikom raspoloživom površinom ($250 \text{ mm}^2/\text{mm}^3$ kosti) izazvat će gotovo stehiometrijski nestanak takvih iona pri jednom prolasku tim prostorom. Postavljena koncepcija najbolje odgovara dosadašnjim nalazima.

Neki manje poznati učinci olova na metabolizam

Iako se olovo redovito nalazi u organizmu, njegova eventualna fiziološka uloga nije poznata (382). Nada polagane u antikancerogenu primjenu olova zbog afiniteta koji pokazuje prema stanicama u rastu izjavile su se (145). U stanovništva se sadržaj olova između zdravog i kanceroznog tkiva iste vrste nije razlikovao (383).

Opisana su oštećenja kromosoma u obliku porasta abnormalnih mitozu a limfocitima osoba kronično eksponiranih olovu (384, 385). Porast koncentracije olovnog acetata u kulturi stanica hrčka prouzrokovao je pad mitotičkog indeksa uz istovremeni porast broja akromatskih lezija, a nije utjecao na strukturne kromatske aberacije (386).

Pri koncentracijama od $120 \mu\text{g Pb}/100 \text{ ml}$ krvi olovo izaziva inaktivaciju cirkulirajućih protutijela (387). U nizu pokusa izvedenih na zečevima, *Fonzi* i sur. (388, 389, 390, 391, 392, 393, 394) ustanovili su da olovo sprečava porast gama-globulina nakon aktivne imunizacije, uzrokuje pad antibakterijske sposobnosti krvi i stvaranja komplementa, redukciju protutijela kod vakciniranih životinja i inhibiciju imunološkog odgovora na specifičnu stimulaciju. Slično tome, *Hemphill* i sur. (395) opisali su porast osjetljivosti miševa otrovanih olovom prema *S. typhi murium*.

Olovo u štakora uzrokuje slabije vezivanje I-131 u štitnjači na što su naročito osjetljive ženke (396).

Slično kao i u bubrezima, olovo izaziva značajne morfološke promjene u mitohondrijima jetrenih stanica štakora, što je posebno značajno zbog toga što se cijeli mehanizam oksidativne fosforilacije nalazi smješten u membrani mitohondrija (397). Istražujući supcelularnu distribuciju olova u organima štakora u različitim razdobljima nakon injiciranja, *Castellino* i *Aloj* (398) ustanovili su da se olovo brzo ugrađuje u stanice, a posebno čvrsto u mitohondrije. Svega 20% olova vezanog za mitohondrij moglo se odstraniti primjenom sukroze, EDTA ili DTPA, pa su autori zaključili da olovo prolazi i kroz vanjsku i kroz unutrašnju membranu mitohondrija ulazeći u mitohondrijalni matriks gdje se zbiva kondenzacija ALA-a i inkorporacija Fe u molekulu protoporfirina. Slične su rezultate objavili *Barltrop* i sur. (399) koji su ustanovili da je najveći dio olova-203 u frakciji renalnog homogenata bio vezan za mitohondrijalnu komponentu, a mali dio za lizosome. Pretretman životinja suptoksičnom peroralnom dozom stabilnog olova (300 mg Pb/kg/dan tijekom 7 dana) doveo je do pada retencije naknadno primijenjenog radioaktivnog olova u mitohondriju od 30 do 40%.

Primjenom modificirane metode sumpor-srebro uspjelo je dokazati da lizosomi u embrionalnim fibroblastima štakora normalno sadržavaju olovo (400). Opisane su i tvari u jezgri pozitivne na olovo, vezane za nuklearno fibrilarnе elemente, vjerojatno fosfolipoidе i fosfoproteine, koje se javljaju kao stalni i vjerojatno strukturni element jezgre (401). Olovo se također veže na jetrenu RNA i jako inhibira lipoamid-dehidrogenazu koja je ključni enzim u celularnoj oksidaciji, vjerojatno vezanjem za diolsku konfiguraciju aktivnog katalitičkog centra (402).

Peroralno trovanje štakora hranom s 1% olova dovelo je do redukcije nekoliko vrsta citohroma — pigmenta koji sadržava hem — u izoliranim renalnim mitohondrijima iz čega slijede respiratorne abnormalnosti zbog inhibicije sinteze proteina ili porfirina (403). Eksperimentalno je ustanovljeno da intravenska primjena olova u koncentraciji od 5 mg Pb/kg izaziva pad citokroma P-450, hemoproteina koji igra ključnu ulogu u jetrenoj detoksikaciji lijekova, hrane i ostalih tvari — tzv. »drug metabolising enzym« — interferirajući s prijenosom elektrona i reagirajući sa SH skupinama (404).

Ekskrecija olova iz organizma

Već je 1924. *Lomholt* (405) objavio da se nakon višekratnih intramuskularnih injekcija 2—3 mg olovnog hidroksida zecu, oko 2/3 izlučilo fekalijama. *Behrens* (167) je 1925. ustanovio da se najveći dio olova izlučuje u mišjem izmetu i pri oralnoj i pri intravenoznoj primjeni. Prvi podaci iz toga vremena govore da se u ljudskim fekalijama izluči na dan 0,22 mg olova (341), odnosno pri upotrebi pouzdanih metoda analize od 0,24 do 0,26 mg Pb (406). Najveći dio, oko 94%, olova unesenog hranom ne apsorbira se u probavnom traktu, nego se neapsorbiran izlučuje fekalijama (43). Sudeći prema rezultatima *Barltropa* i *Killale* (407) koji su u stolici dvanaestero djece našli srednje vrijednosti od 123 μ g Pb s gornjom gra-

nicom normale od 183 μg Pb, u dječjoj stolici izlučuje se fekalijama znatno manje olova.

Najveći dio olova u crijevu nakon intravenozne primjene potječe od žuči (408, 409, 410). Nakon intravenozne injekcije 100 μg olova (označenog olovom-212) po štakoru, iz jetre se uglavnom putem žuči eliminiralo od 8 do 20% injicirane doze uz neznatne vrijednosti u crijevnoj stijenci (409). Slične je rezultate objavio *Cikrt* (410) kada je nakon intravenozne primjene 125 μg ^{212}Pb sakupio u žuči 6,7% injicirane doze. Maksimum izlučenog olova, preračunato na gram izlučene žuči, opažen je dva sata nakon injiciranja, dok se u crijevnoj stijenci nalazila neznatna količina olova, i to najviše u jejunumu.

Iz malog broja pristupačnih podataka može se zaključiti kako se putem žuči izlučuje znatno više olova nego urinom (405), što ne znači da se i urinom ne mogu izlučiti značajne količine olova (105). Glavni problem u proučavanju ekskrecije olova urinom nije njegova koncentracija u urinu, već izvanredno niske koncentracije olova u plazmi (31). Nedavno izvršena mjerenja urinarne ekskrecije i glomerularne filtracije na čovjeku i psu pokazala su da se olovo izlučuje iz organizma glomerularnom filtracijom, dok je udio tubularne ekskrecije ili reapsorpcije bio beznačajan (411). *Vostal* (411) je također ustanovio da je u odnosu na glomerularnu filtraciju pri višim razinama ekskrecija bila nešto niža, što upućuje na mogućnost reapsorpcije olova u takvim slučajevima. Prosječno se u mokraći neizloženog stanovništva izluči na dan oko 0,05 mg Pb/l, a maksimalno dopuštena količina iznosi 0,15 mg Pb/l urina (43). Za djecu je gornja granica normale niža, tako da se nalaz od 0,08 mg Pb/l smatra pouzdanim znakom njihove ugroženosti (412).

Ostali putovi ekskrecije olova igraju vjerojatno beznačajnu ulogu u cjelokupnom metabolizmu olova. Mukozne žlijezde i epitelne stanice gastrointestinalnog trakta doprinose vrlo malo izlučivanju olova iz organizma (409, 410).

Ekskrecija olova mlijekom bila je posebno zanimljiva zbog mogućnosti prijenosa toksičnih količina olova u djecu (31) o čemu će biti više govora u idućem poglavlju.

METABOLIZAM OLOVA U GRAVIDITETU I LAKTACIJI

Već više od 100 godina pojedini autori smatraju da žene jako ekspozicirane olovu u većem broju rađaju zaostalu i neurološki abnormalnu djecu (13). Takve, prilično nepotpune, podatke nalazimo naročito u starijoj literaturi kada su mjere za zaštitu radnika bile slabe tako da je *Oliver* (413, 414) opisao velik broj pobačaja i nedonoščadi u radnica izloženih olovu. Sumirajući dotadašnje rezultate *Lane* (415) je 1949. ustvrdio da se pri dovoljno visokim dozama olova otrovanje razvija prije u žena nego u muškaraca te da je broj pobačaja i gubitaka djece u prvoj godini života

znatno vjerojatniji kod eksponiranih žena. I najnoviji rezultati pokazuju da su, sudeći prema izlučivanju ALA-e urinom, žene osjetljivije prema olovu od muškaraca (416).

Osim poremećaja ovulacije, amenoreje i steriliteta broj abortusa u žena-tipografa bio je tri puta veći nego kod radnica koje nisu bile eksponirane olovu, a opažen je također i velik broj nedonoščadi (417). *Angle* i *McIntire* (418) citiraju jedan japanski izvještaj iz 1957. u kojem je retrospektivno ustanovljen statistički značajan porast spontanijh abortusa kod žena profesionalno izloženih olovu od 45/1.000 prije na 84/1.000 nakon zaposlenja. Olovo u krvi eksponiranih majki bilo je 100—317 μg Pb/100 ml, što su inače nedopustivo visoke vrijednosti ekspozicije u industriji olovom (264). Broj pobačaja u neeksponiranih radnica iznosio je 59/1.000.

Angle i *McIntire* (418) također navode slučaj roterdamske »epidemije« trovanja olovom u kojoj nakon kratkotrajne ekspozicije olovnim parama nastalim uslijed spaljivanja starih baterija, nisu opisani gubici fetusa gravidnih žena, pa je na osnovi toga *Scanlon* (419) pretpostavio da je kronična ekspozicija značajnija nego jednokratna visoka ekspozicija majke suptoksičnim dozama. Stupanj oštećenja fetusa kao i broj prematurusa funkcionalno ovisi o visini ekspozicije i apsorpcije olova (420). Poznata je upotreba olova kao abortificijenta (421), a opisani su i slučajevi pobačaja nakon primjene olova u suicidalnoj namjeri (422). Višestruki pobačaji i kongenitalne malformacije opisani su u slučajevima kada je pitka voda onečišćena visokim dozama olova (423).

Da postoji veza između kronične ingestije olova i smanjene reproduktivne sposobnosti, mentalne retardacije i pobačaja, sumnja se od antičkih vremena, a nalaz visokih koncentracija olova u kostima starih Rimljana upućuje u tom smislu na olovo kao jedan od uzročnika pada moći rimskog carstva (424). Ipak sve do dvadesetog stoljeća veza između trovanja olovom i smanjenog broja članova obitelji nije bila valjano dokumentirana (425). Zbog činjenice da djelovanje olova ne ostaje ograničeno na izložene pojedince, nego prelazi i na njihove potomke, nazvano je otrovom vrste (426).

Prema već citiranim podacima *Olivera* (413, 414) do porasta broja pobačaja nije došlo samo kod žena radnica u industriji olova već i kod neeksponiranih žena kojih su muževi bili zaposleni u olovnoj industriji. *Cole* i *Bachhuber* (427) prvi su još 1914. eksperimentalno utvrdili paternalni utjecaj trovanja olovom na zečevima. Slično je *Weller* (428) utvrdio da su mladunci olovom otrovanih mužjaka zamorčeta imali smanjenu porođajnu težinu kao i smanjenu sposobnost preživljavanja. *Morris* i sur. (429) ustanovili su da davanje hrane koja sadržava 512 ppm (partes per milion) olova mužjacima i ženkama izaziva značajnu redukciju broja preživjelih mladunaca. *Daldorf* i *Williams* (430) opisali su nemogućnost štakora da se razmnožavaju ako su uzimali hranu s visokim sadržajem olova, pa se to pokušalo iskoristiti u borbi protiv tih štetočina (431).

Prema pokusu *Stowe* i *Goyera* (432) u kojem su ženke štakora i njihova prva filijalna generacija (F_1) kontinuirano trovani hranom sa 10% olo-

va, trovanje mužjaka (paternalni efekt) doveo je do pada broja mladih u leglu od 15%, pada njihove težine od 12% i pada sposobnosti preživljavanja od 18%. Trovanje majke izazvalo je pad broja mladih u leglu od 26%, pad težine od 19% i smanjenu sposobnost preživljavanja od 41%. Ukoliko su i otac i majka bili trovani olovom, djelovanje olova bilo je još izrazitije tako da je pad broja mladih u leglu iznosio 35%, pad težine 29%, a sposobnost preživljavanja bila je smanjena čak za 67%. Opisani toksični učinci na razmnožavanje klasificirani su na gametotoksične, intrauterine i ekstrauterine. Gametotoksički učinak je čini se reverzibilan i ima aditivnu komponentu mužjaka i ženke. Intrauterini učinci posljedica su transplacentarnog, a ekstrauterini mamarnog prijelaza olova u mlade i supsumiraju se na gametotoksični učinak.

Schroeder i sur. (433) primijenili su originalan način ispitivanja toksičnosti kumulativnog otrova kao što je olovo izloživši nekoliko sukcesivnih generacija miševa i štakora pitkoj vodi u kojoj se nalazilo 25 ppm olova. U svojim ranijim pokusima (434, 435, 436, 437) autori su ustanovili da takva doza ne interferira s rastom ili sposobnošću preživljavanja, jedino kod štakora mužjaka skraćuje životni vijek. Ta je doza međutim izazvala nedopustiva oštećenja u normalnom razmnožavanju izazvavši brzo izumiranje loze tako da miševi u uvjetima kontinuirane ekspanzije nisu mogli doseći F_3 , a štakori F_4 generaciju. Važno je napomenuti da je doza od 25 ppm olova u vodi za piće uzrokovala da se u mekim tkivima štakora nakupe jednako visoke koncentracije olova kao što ih nalazimo kod čovjeka (435, 436).

Paternalni efekt trovanja olovom koji se očituje zaostajanjem embrionalnog razvoja, manjim brojem okoćenih mladih u leglu i malom porođajnom težinom posljedica je olovom oštećenog spermija koji oploduje normalno jaje (432). U nedostatku prikladne morfološke baze možemo više doznati o paternalnom oštećenju razvoja zigote pri trovanju olovom iz rada *Golubovitsa* i sur. (438), koji su dokazali znatno manji sadržaj RNA u testisima otrovanih štakora. Prema njihovu mišljenju, to bi upućivalo na vezu između smanjene aktivnosti ribosoma i oštećenja sinteze proteina izazvane olovom.

Nalaz je zanimljiv jer su i bazofilne punktacije eritrocita zapravo agregacije oštećenih ribosoma (219), dok je i u jetri opisano snažno vezanje olova na RNA (402). Još su 1937. *Dolowitz* i sur. (278) ustanovili pad potrošnje kisika u izoliranim testisima štakora nakon tretiranja 0,33%-tnom otopinom olovnog acetata. Jezgra spermija štakora otrovanih olovom ne mora sadržavati toliko olova da izazove intoksikaciju zigote već je dostatno da olovo ošteti njezine metaboličke procese (439).

Maternalni utjecaj izražava se u ženki štakora otrovanih olovom nalazom žutih i bijelih tijela u ovarijima, dok u jajnicima kontrolnih životinja nalazimo folikule u različitim stupnjevima razvoja (432). *Vermende van Eck* i *Meigs* (440) opisali su slične promjene na ovarijima ženki Rhesus majmuna u kojima je olovo izazvalo inhibiciju folikularnog rasta.

U istom su radu autori upozorili na oštećenje primordijalnih ovocita, izostanak ovulacije i porast vezivnog tkiva s time da je normalna funkcija uspostavljena osam mjeseci nakon prestanka trovanja.

Zaostajanje fetalnog razvoja u ženki štakora otrovanih olovom posljedica je kumulativnog djelovanja olova na oplođeno jaje i otrovanja embrija zbog prijelaza olova kroz placentu (421). *Scanlon* (419) je nedavno upozorio da iako u literaturi postoje brojni komentari o brzom prelasku olova kroz placentu, nema podataka o kinetici toga transporta kao i o neposrednom utjecaju olova na placentu.

Još su *Behrens* i *Bauman* (441) 1933. ustanovili kvalitativnom autoradiografijom da olovo prelazi kroz štakorsku placentu i da placenta ne predstavlja zapreku prelasku olova iz majke u fetus niti se olovo u njoj nakuplja. *Flyru* (442) je također izvijestio o prijelazu olova iz majke u fetus, a *Morris* i sur. (429) utvrdili su da se u tijelu tek rođenih štakora, čije su majke hranjene dijetom koja je sadržavala 64 mg Pb/kg, nalazilo osam puta više olova nego kod kontrolnih mladunaca. Kada je sadržaj olova u dijete bio 512 mg Pb/kg, u tijelu tek okoćenih mladih našlo se četrdeset puta više olova nego u tijelima kontrolnih mladunaca što upozorava na porast transporta ovisno o dozi. Slične su rezultate također objavili *Calvery* i sur. (333). Pokusi na normalnim štakorima dokazali su fine strukturne promjene placentarnog labirinta s porastom gestacijske dobi u smislu stvaranja pora i redukcije efektivne citoplazmatske barijere (443) iz čega bismo mogli zaključiti da su uvjeti prolaska olova kroz placentu promijenjeni i vjerojatno olakšani.

Nalaz olova u krvi gravidnih žena u odnosu na krv iz pupkovine novorođenčadi upućuje na to da u uvjetima sadašnje ekspozicije postoji ravnoteža između krvi majke i fetusa (168). Slučajno izabrani uzorci krvi iz pupkovine pokazivali su prosječne vrijednosti od 22 μg Pb/100 ml s rasponom od 10 do 39 μg Pb/100 ml (444). Rezultati *Harrisa* i *Holeya* (445) nešto su niži i u njima su ustanovljene srednje vrijednosti od 13,2 μg Pb/100 g u krvi 24 majke s rasponom od 10 do 20 μg Pb/100 g. Istodobno je u krvi njihove novorođenčadi nađeno prosječno 12,3 μg Pb/100 g s rasponom od 10 do 20 μg Pb/100 g.

Vjerojatno je u pogledu točnosti najpouzdaniji rad *Haasa* i sur. (446) koji su odredili olovo u krvi 294 djeteta i njihovih majki te ustanovili da je razina olova u krvi novorođene djece od $14,98 \pm 7,89 \mu\text{g}/\%$ bila značajno niža ($P < 0,001$) od razine olova u krvi majke koja je iznosila $16,99 \pm 8,57 \mu\text{g}/\%$ s tim da je razina olova u krvi novorođenčeta bila ovisna o razini olova u krvi majke ($r = 0,538$). Ispitane žene izlučivale su urinom dva puta više ALA-e od odraslih oba spola koji nisu bili profesionalno izloženi olovu, vjerojatno zbog anemije izazvane nedostatkom željeza pred kraj trudnoće.

Nedavno objavljeni pokusi *Millara* i sur. (232) pokazali su da količina olova koju obično nalazimo u krvi i smatramo normalnom (20–40 μg Pb/100 ml) mogu izazvati inhibiciju ALA-D u čovječjim eritrocitima kao i u eritrocitima i mozgu mladih sisajućih štakora.

Važnost potrebe da znamo više o utjecaju olova iz čovjekove okoline na fetus potkrijepljena je statistički dokazanom vezom između kongenitalnih malformacija i koncentracije olova u atmosferi (4).

Kako olovo prolazi kroz humanu placentu i u uvjetima visoke ekspozicije (168) pojava teratogenih učinaka pri subletalnoj dozi ne iznenađuje (447) kao ni retardacija u intrauterinom rastu i poslije rođenja (448). Kod hrčka je olovni nitrat, klorid ili acetat dan intravenozno u dozi od 50 mg Pb/kg prouzročio visoku incidenciju teratogenih malformacija u sakralnom i repnom području 8 dana starih fetusa (449). *Catizone* i *Gray* (450) demonstrirali su toksični efekt olovnog klorida na morfogenezu pileće glave, a *Karnofsky* i *Ridgway* (451) kao i *Butt* i sur. (452) ustanovili su da tretman pilećeg embrija olovnim solima izaziva hidrocefalus i prednje meningokele. *McClain* i *Becker* (453) ustanovili su na štakorima i miševima u pokusima intravenozne infuzije olova-210 [$^{210}\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$] u konc. 0,5 mg/min/kg da je pred kraj graviditeta prijelaz olova kroz placentu u fetus bio ograničen, tj. da je koncentracijski gradijent između krvi, plazme i placente prema fetusu bio visok. Jednokratna intravenozna primjena 25, 35 ili 50 mg Pb/kg između 8. i 15. dana gestacije izazvala je pad težine i smanjenje rasta, hidronefrozu, poremećaj okoštavanja cervikalnih centara i češće intrauterine reapsorpcije fetusa. Nizak stupanj teratogenih promjena kod štakora i miševa vjerojatno je posljedica ograničenog transplacentalnog transporta. Za razliku od intravenozne primjene, intraperitonealno ili peroralno dano olovo izazvalo je manje teratogenih promjena.

Clegg (446) smatra da se u populaciji kod »normalne« ekspozicije olovu ne mogu očekivati pojave embriotoksičnosti i teratogenosti jer su *Ferm* i *Carpenter* (449) izazvali oštećenja vrlo visokim dozama olova.

Prijelaz olova mlijekom u mlade prvi je dokazao 1857. *Lewald* (454). Već prema porastu doze više je olova prelazilo mlijekom u mlade (333). Izraženo na gram suhe težine jednaka količina olova nađena je u mladim štakora na dan okoćenja kao i u 15. danu laktacije — u razdoblju kada je majčino mlijeko jedini izvor hrane — iako im je težina u istom razdoblju porasla za više od 500% (333, 429). *Momčilović* i *Kostial* (455) našli su da je prijelaz olova u mlade nakon intravenozne primjene tracer-skih doza olova-203 rastao počev od graviditeta preko rane do kasne laktacije. Dva dana nakon injiciranja nađeno je u 20-dnevnim fetusima oko 3% doze injicirane majci, u 6-dnevnim leglima oko 8%, a u 17-dnevnim leglima oko 14% injicirane doze olova-203.

Istraživanja izvedena uz pomoć radioaktivnog olova-203 pokazala su da je nakon jednokratne peroralne primjene koncentracija olova u mlijeku laktirajućih krava dosegla maksimum nakon 30 sati da bi nakon toga opadala s poluvremenom od 70 sati. Prijelaz olova u mlijeko bio je ograničen i nije iznosio više od 0,02% date doze (456, 457). Izraženo u postocima doze na kilogram koncentracija olova u mlijeku krava nakon peroralne primjene bila je za red veličine niža od one u urinu, ali isto

tako i za red veličine viša od one u plazmi (456) što bi, uz pretpostavku da je samo ionsko olovo aktivno, značilo povišeni afinitet prema nepoznatoj proteinskoj komponenti koja se izlučuje mlijekom.

Ekskrecija olova mlijekom bila je posebno zanimljiva zbog mogućnosti prijenosa toksičnih količina u djecu. U kravljem mlijeku nalazimo oko 0,01 μg Pb/ml (458), čemu je teško pripisati neku toksičnost ili metaboličku ulogu (31). Iako su to niske vrijednosti, ne smijemo zaboraviti na visoku ukupnu godišnju potrošnju mlijeka u čovjekovoj prehrani koja iznosi oko 200 kg što, uz podatak da se u kg mlijeka nalazi 0,016 mg olova, znači da u organizam uđe godišnje samo tim putem 3,2 mg stabilnog olova (62), a treba uzeti u obzir da su upravo djeca velik potrošač mlijeka i mliječnih proizvoda (459).

Kod ženki štakora koje su uzimale hranu s olovom aktivnost enzima u jetri njihovih mladih bila je značajno snižena prema onima čije majke nisu uzimale hranu u kojoj je bilo olova (367). Sposobnost preživljavanja mladunaca štakora čije su majke bile hranjene dijetom s 1% olova također je bila smanjena (432). Osim toga znamo da je dodatak olova od 1% hrani laktirajućih miševa (460) i 4% hrani laktirajućih štakora (294) bio praćen pojavom encefalopatija i paraplegija u njihovih mladunaca. U tom pogledu vjerojatno vrlo značajnu ulogu ima povišena apsorpcija olova iz probavnog trakta sisajućih štakora koja je iznosila čak 60% (94), kao i povišena retencija olova u organizmu mladih (461).

Potrebno je također napomenuti da se topive olovne soli u tekućoj hrani apsorbiraju i do 38% bolje iz probavnog trakta nego teško topive soli u krutoj hrani (462). *Shields* i sur. (462) nisu nažalost ispitali kako stoji stvar s topivim solima u krutoj hrani, ali, sudeći prema već citiranom *Allcroftovu* radu (101), to ne bi smjelo bitno utjecati.

Također je ustanovljeno da se u tijelu mladunaca u rastu može nakupiti i dva do tri puta više olova nego u tijelu odraslih životinja (u kojih te vrijednosti ne prelaze određenu granicu) (429).

Tijekom brzoga rasta olovo se nakuplja u mladome organizmu i posebno čvrsto veže u kostima, već pri razini od 2 ppm olova u suhoj hrani (463).

Poznato je da laktacija uzrokuje mobilizaciju osteotropnih elemenata kao što su kalcij i stroncij iz skeleta (464, 465, 466) i da je tako izazvana demineralizacija (467) praćena značajnim promjenama u kinetici metabolizma tih minerala (468, 469). Kako je i olovo osteotropni element (20, 337, 338) možemo pretpostaviti mogućnost njegove mobilizacije iz skeleta u kojem ga, kao najznačajnijem depo-organu ima više od 80 mg (139), a što nažalost nije ispitano.

Izravno djelovanje olova na mliječnu žlijezdu nije ispitano, ali se pretpostavlja da je sekrecija mlijeka u takvim slučajevima smanjena (432).

UMJESTO ZAKLJUČKA

U našim se krajevima često javlja akutno trovanje olovom u profesionalno neizloženom stanovništvu (470). Opisani slučajevi otrovanja najčešće su posljedica upotrebe hrane i pića iz primitivno izrađene grnčarije zbog otapanja gledi ili cakline pri čemu se oslobađa olovo (471, 472, 473). Pri tome treba uzeti u obzir da je dijagnostika otrovanja olovom vrlo teška zbog nedostatka specifičnih simptoma, ukoliko se na olovo ne misli, pa vjerojatno blagi oblici otrovanja prolaze nezapaženi.

Iako, nažalost, nema podataka koliko olova dnevno unosi naš stanovnik hranom i pićem u organizam postoje indicije da su te količine znatne. Poznato je da se u osnovnim životnim namirnicama, kao npr. brašnu, mogu nakon primitivne meljave naći znatne količine olova (50). Malobrojna istraživanja o razini olova u krvi našega stanovništva (173) pokazala su da je ta razina neuobičajeno visoka u usporedbi sa ostalim zemljama (170).

Tijekom posljednjih godina vjerojatno je porasla i respiratorna ekspozicija stanovništva olovu, pogotovo gradskog, zbog naglog razvoja motornog saobraćaja. Od blizu 1,500.000 cestovnih motornih vozila popisanih 1971. u SFRJ nalazilo se u SRH blizu 370.000 od čega oko 220.000 osobnih automobila (SGJ 1972/438). Samo je u gradu Zagrebu bilo 1971. oko 95.000 cestovnih motornih vozila, od čega oko 80.000 putničkih automobila (SGZ 1972/152) što je više od 1/3 putničkih automobila u republici.

Posebno značajan problem predstavljaju skupine stanovništva koje su specifično osjetljive na olovo, u prvome redu djeca i žene u graviditetu i laktaciji zbog teških posljedica otrovanja.

Problem otrovanja djece olovnim bojama vjerojatno ne postoji samo u SAD i Velikoj Britaniji jer se i u nas stolarija, olovke, igračke i slično zaštićuju bojom koja sadrži olovo. Prema službenim podacima proizvedeno je u SFRJ samo olovnog minija 3.185 tona (SGJ 1972/165) dok svu potrošnju olovnog pigmenta nije bilo moguće rekonstruirati. Važno je znati da prema američkim podacima medicinske usluge pri asimptomatskom porastu apsorpcije olova bez trajnih rezidualnih oštećenja stoje između 1.500 i 2.000 US \$ po bolesniku, umjereno i trajno oštećenje mozga koje zahtijeva posebno školovanje stoji oko 18.000 US \$ po bolesniku, a teško i trajno oštećenje mozga koje zahtijeva smještaj u posebne ustanove stoji oko 245.000 US \$ po bolesniku. Za razliku od toga, preventivne zaštitne mjere koje obuhvaćaju identifikaciju ugrožene djece, analizu krvi na sadržaj olova i praćenje slučaja stoje oko 20 US \$ po bolesniku (474).

Orijentacije radi — u SFRJ su 1971. rođena 373.622 djeteta (SGJ 1972/77), od čega u SRH 65.039 (SGJ 1972/342), a u gradu Zagrebu 9.163 (SGZ 1972/51), što znači da smo istovremeno imali toliko majki koje su trudnoću iznijele u cijelosti. Kako u novom jugoslavenskom popisu, za razliku od gradskog, nisu nažalost razlučene skupine djece od 0 do 4 godine kada se javlja najveći broj slučajeva trovanja olovom po-

služit ćemo se orijentacijski podacima popisa iz 1961. Tada je u navedenoj dobi bilo u SFRJ 1,936.817 djece (SGJ 1972/78), a u SRH 361.281 djeteta (SGJ 1972/319). U Zagrebu su 1971. bila u navedenoj dobnj skupini 39.304 djeteta (SGZ 1972/47).

Postojanje tako brojnog i na olovo specifično osjetljivog dijela populacije upozorava liječnike, osobito pedijatre, na potrebu poznavanja problematike otrovanja olovom. Osim toga podaci upozoravaju da je i s društveno-ekonomskog stanovišta potrebno i opravdano ocijeniti problem ekspozicije stanovništva olovu, posebno djece, po mogućnosti putem sistematskog ispitivanja djece koja žive u trošnim nastambama.

Pitanje odnosa zdravlja i olova u čovjekovoj okolini ovdje se nažalost ne završava, jer u širem smislu obuhvaća urbanizam, motorizaciju, »prljavu« industriju i sl.

Ustavni amandman XXX na Ustav SFRJ i ustavni amandman XII na Ustav SR Hrvatske odraz su spoznaje društva da je zagađenje čovjekove okoline i štetno djelovanje takvog zagađenja na zdravlje problem koji traži rješenje i u našoj zemlji. U tome smislu radovi sa područja problematike zagađivanja čovjekove okoline trebaju biti osnova sa koje će poteći društvena akcija samozaštite.

Literatura

1. Darwin, C.: Postanak vrsta, Prosveta, Beograd, 1948.
2. Commoner, B.: Global effects of environmental pollution, (ed. Singer S. F.), Reidel, Dordrecht — Holland, 1970.
3. Commoner, B.: The environmental cost of economic growth, Chem. Brit., 8 (1972) 52.
4. Hickey, R. J.: Ecological statistical studies concerning environmental pollution and chronic disease, Digest of technical papers, Second Geo. Science Electronics Symposium, Washington D. C., April 14—17, 1970, str. 13.
5. Emik, L. O., Plata, R. L., Campbell, K. L., Clarke G. L.: Biological effects of urban air pollution, Arch. Environ. Health, 23 (1971) 335.
6. Pollard, M.: Pollution may be hastening the aging process, Ind. Hyg. News Report, 13 (1970) 4.
7. Lepowski, W.: Heavy metals vs. body cells, Chem. Eng., 78 (1971) 72.
8. Russell, C. S., Landsberg, H. H.: International environmental problems — A taxonomy, Science, 172 (1971) 1307.
9. Meadows, D. H., Meadows, D. L., Randers, J., Behrens, W. W.: The limits to growth — A report for the Club of Rome's project on the predicament of mankind, Universe Books, New York, 1972.
10. Brunton, G.: Mostagedda and the Tasian culture (British Museum expeditions to the middle Egypt, 1928, 1929), Bernard Quartich, London, 1937.
11. Hunter, D.: The diseases of occupations, 3rd ed., The English University Press, London, 1962.
12. Tanquerel des Planches, L.: Traite des maladies des plomb ou saturnine, Ferra, Librairie — Editeur, Paris, 1839.
13. Cantarow, A., Trumper, M.: Lead poisoning, Williams and Wilkins, Baltimore, 1944.
14. Kehoe, R. A.: Industrial lead poisoning, u Patty F. A.: »Industrial hygiene and toxicology«, Interscience, New York, London, Vol. 2. (1949) 643.
15. Ziegfeld, R. L.: Importance of lead, Arch. Environ. Health, 12 (1966) 134.

16. *Patterson, C. C.*: Contaminated and natural lead environments of man, *Arch. Environ. Health*, *11* (1965) 344.
17. *Jaworowski, Z.*: Stable and radioactive lead in environment and human body, Nuclear Energy Information Center, Review Report No. 29., Warsaw, 1967.
18. *Murozumi, M., Chow, T. J., Patterson, C. C.*: Chemical concentrations of pollutant lead aerosols, terrestrial dusts and sea salts in Greenland and Antarctic snow strata, *Geochim. Cosmochim. Acta*, *33* (1969) 1247.
19. *Barltrop, D.*: Lead poisoning in childhood, *Postgrad. Med. J.*, *44* (1968) 537.
20. *Chen, P. S. Jr., Terepka, A. R., Hodge, H. C.*: The pharmacology and toxicology of the bone seekers, *Ann. Rev. Pharmacol.*, *1* (1961) 369.
21. *Malcolm, D.*: Prevention of long-term sequelae following the absorption of lead, *Arch. Environ. Health*, *23* (1971) 292.
22. *Georgii, H. W., Jost, D.*: On the lead concentration in an urban aerosol, *Atmos. Environ.*, *5* (1971) 725.
23. *Jernigan, E. L., Ray, B. J., Duce, R. A.*: Lead and bromine in atmospheric particulate matter on Oahu, Hawaii, *Atmos. Environ.*, *5* (1971) 881.
24. *American Chemical Society (ACS)*: Cleaning our environment, The chemical basis of action, Washington D. C., 1969, str. 249.
25. *Hirschler, D. A., Gilbert, L. F.*: Nature of lead in automobile exhaust gas, *Arch. Environ. Health*, *8* (1964) 297.
26. *Mueller, P. K.*: Characterization of particulate lead in vehicle exhaust — experimental technique, *Environ. Sci. Technol.*, *4* (1970) 248.
27. *Harrison, P. R., Winchester, J. W.*: Area-wide distribution of lead, copper, and cadmium in air particulate from Chicago and Northwest Indiana, *Atmos. Environ.*, *5* (1971) 863.
28. *Mueller, K. P.*: Lead-containing particles, *Arch. Environ. Health*, *14* (1967) 373.
29. *Bernhart, A. P.*: Air pollution control equipment for cars, *Engng. J.*, December (1969) 12.
30. *Chow, T. J., Earl, J. L.*: Lead aerosols in the atmosphere: Increasing concentrations, *Science*, *169* (1970) 577.
31. *Hammond, P. B.*: Lead poisoning. An old problem with a new dimension, u »Essays in toxicology« (ed. Blood F. R.), Academic Press New York — London, *1* (1969) 115.
32. *Ludwig, J. H., Diggs, D. R., Hesselberg, H. E., Maga, J. A.*: Survey of lead in the atmosphere of three urban communities, *Amer. Ind. Hyg. Ass. J.*, *26* (1965) 270.
33. *Cholak, J., Schafer, L. J., Yeager, D.*: The air transport of lead compounds present in automobile exhaust gases, *Amer. Ind. Hyg. Ass. J.*, *29* (1968) 562.
34. *Chow, T. J.*: Lead accumulation in roadsied, soil and grass, *Nature*, *225* (1970) 295.
35. *Haar, G. T.*: Air as a source of lead in edible crops, *Environ. Sci. Technol.*, *4* (1970) 226.
36. *Dedolph, R., Haar, G. T., Holtzman, R., Lucas, H. Jr.*: Sources of lead in Perennial Ryegrass and Radishes, *Environ. Sci. Technol.*, *4* (1970) 217.
37. *Motto, H. L., Daines, R. H., Chilko, D. M., Motto, C. K.*: Lead in soils and plants: It's relationship to traffic volume and proximity to highways, *Environ. Sci. Technol.*, *4* (1970) 231.
38. *Goodman, G. T., Roberts, T. M.*: Plants and soils as indicators of metals in the air, *Nature*, *231* (1971) 287.
39. *Kehoe, R. A.*: A critical appraisal of current practices in the clinical diagnosis of lead intoxication, *Ind. Med. Surg.*, *20* (1951) 253.
40. *Clarkson, T. W.*: Epidemiological and experimental aspects of lead and mercury contamination of food, *Food. Cosmet., Toxicol.*, *9* (1971) 229.

41. *Kehoe, R. A.*: The Harben lectures 1960., The metabolism of lead in man in health and disease. Lectures I, II, III, *J. Roy. Inst. Public Health Hyg.*, 24 (1961) 81, 101, 177.
42. *Kehoe, R. A.*: The metabolism of lead in man in health and disease. *Arch. Environ. Health*, 2 (1961) 418.
43. *Kehoe, R. A., Cholak, J., Hubbard, D. M., Bambach, K., McNary, R. R., Story, R. V.*: Experimental studies on the ingestion of lead compounds, *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 22 (1940) 381.
44. *Thompson, J. A.*: Balance between intake and output of lead in normal individuals, *Brit. J. Ind. Med.*, 28 (1971) 189.
45. Atlas Svijeta, Leksikografski zavod, Zagreb, 1969, str. 48.
46. *Kerin, Z., Kerin, D., Djurić, D.*: Lead contamination of environment in Meža Valley, *Int. Arch. Arbeitsmed.*, 29 (1972) 129.
47. *Djurić, D., Kerin, Z., Graovac-Leposavić, Lj., Novak, Lj., Kop, M.*: Environmental contamination by lead from a mine and smelter, *Arch. Environ. Health*, 23 (1971) 275.
48. *Stelte, W.*: Bleigehalt von Milch und Milchpulver, *Z. Lebensm. — Unters. — Forsch.*, 146 (1971) 258.
49. *Stamatović, S., Milić, D.*: Problems of air pollution in Yugoslavia, Proceedings of the first European Congress on the influence of air pollution on plants and animals, H. Veenman and Zonen N. V., Wageningen, The Netherlands, 1969, str. 255.
50. *Voloder, K.*: Određivanje olova u brašnu i žitu, *Arh. hig. rada*, 9 (1958) 89.
51. *Stara, J. F., Nelson, N. S., Della Rosa, R. J., Bustad, L. K.*: Comparative metabolism of radionuclides in mammals: A Review, *Health Phys.*, 20 (1971) 113.
52. *Jaworowski, Z.*: Temporal and geographical distribution of Radium D (Lead-210), *Nature*, 212 (1966) 886.
53. *Peirson, D. H., Cambray, R. S., Spicer, G. S.*: Lead-210 and polonium-210 in the atmosphere, *Tellus*, 18 (1966) 427.
54. *Beasley, T. M., Palmer, H. E.*: Lead-210 and Polonium-210 in biological samples from Alaska, *Science*, 152 (1966) 1062.
55. *Blanchard, R. L.*: Correlation of lead-210 with strontium-90 in human bones, *Nature*, 211 (1966) 995.
56. *Hursh, J. B.*: Natural lead-210 content of man, *Science*, 132 (1960) 1660.
57. *Holtzman, R. B.*: Measurement of the natural content of RaD (Pb²¹⁰) and RaF (Po²¹⁰) in human bone. Estimates of whole body burden, *Health Phys.*, 9 (1963) 385.
58. *Holtzman, R. B.*: ²¹⁰Pb (RaD) in inhabitants of a Caribbean island, *Health Phys.*, 11 (1965) 447.
59. *Holtzman, R. B.*: Natural levels of lead-210, polonium-210 and radium-226 in human and biota of the arctic, *Nature*, 210 (1966) 1094.
60. *Hill, C. R.*: Polonium-210 content of human tissues in relation to dietary habit, *Science*, 152 (1966) 1261.
61. *Globel, B., Muth, H., Oberhausen, E.*: Aufnahme und Ausscheidung der natürlichen Radionuklide ²¹⁰Pb und ²¹⁰Po durch den Menschen, *Strahlentherapie*, 131 (1966) 218.
62. *Morse, R. S., Welford, G. A.*: Dietary intake of ²¹⁰Pb, *Health Phys.*, 21 (1971) 53.
63. *Magno, P. J., Groulx, P. R., Apidianaksi, J. C.*: Lead-210 in air and total diets in the United States during 1966, *Health Phys.*, 18 (1970) 383.
64. *Blanchard, R. L., Moore, J. B.*: ²¹⁰Pb and ²¹⁰Po in tissues of some Alaskan residents as related to consumption of Caribou or Reindeer meat, *Health Phys.*, 18 (1970) 127.
65. *Beasley, T. M.*: Lead-210 production by nuclear devices: 1946—1958, *Nature*, 224 (1969) 573.
66. *Langford, J. C.*: Particulate Pb, ²¹⁰Pb, and ²¹⁰Po in the environment, *Health Phys.*, 20 (1971) 331.

67. *Chisolm, J. J. Jr.*: Lead poisoning, *Sci. Amer.*, 224 (1971) 15.
68. *Gordon, N. S., King, E., MacKay, R. I.*: Lead absorption in children, *Brit. Med. J.*, 3 (1967) 615.
69. *Guinee, V. F.*: Lead poisoning, *Amer. J. Med.*, 52, (1972) 283.
70. *Smith, H. D.*: Pediatric lead poisoning, *Arch. Environ. Health*, 8 (1964) 256.
71. *Barltrop, D.*: The detection of children abnormally exposed to lead, *Arh. hig. rada*, 21 (1970) 225.
72. *Barltrop, D., Killala, N. J. P.*: Factors influencing exposure of children to lead, *Arch. Dis. Childhood*, 44 (1969) 476.
73. *Foreman, H.*: Toxicology: Inorganic, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 2 (1962) 341.
74. *Jacobinzer, H.*: Lead poisoning in childhood: Epidemiology, Manifestations, and prevention, *Clin. Pediat.*, 5 (1966) 277.
75. *Chisolm, J. J. Jr., Kaplan, E.*: Lead poisoning in childhood — Comprehensive management and prevention, *J. Pediat.*, 73 (1968) 942.
76. *Chisolm, J. J. Jr.*: Screening techniques for undue lead exposure in children: Biological and practical considerations, *J. Pediat.*, 79 (1971) 719.
77. *Chisolm, J. J. Jr., Harrison, H. E.*: The exposure of children to lead, *Pediatrics*, 18 (1956) 943.
78. *Freeman, R.*: Chronic lead poisoning in children: A review of 90 children diagnosed in Sydney 1948—1967. 1. Epidemiological aspects, *Med. J. Aust.*, 1 (1970) 640.
79. *Schaplowsky, A. F.*: Lead in paint of pencils, *HSMHA Health Reports*, 86 (1971) 961.
80. *Pichirallo, J.*: Lead poisoning: Risks for pencil chewers, *Science*, 173 (1971) 509.
81. *Beritić, T.*: Klinička i terenska istraživanja o trovanju olovom u proizvodnji i upotrebi zemljanog posuđa, *Ljetopis JAZU*, 61 (1956) 363.
82. *Barltrop, D.*: Environmental lead and its pediatric significance, *Postgrad. Med. J.*, 45 (1969) 129.
83. *Baetjer, A. M.*: Effects of season and temperature on childhood plumbism, *Ind. Med. Surg.*, 28 (1959) 137.
84. *Guinee, V. F.*: Lead poisoning in New York city, *Transac. N. Y. Acad. Sci.*, 33 (1971) 539.
85. *Barltrop, D.*: The prevalence of pica, *Amer. J. Dis. Child.*, 112 (1966) 116.
86. *Gibson, S. L. M., Lam, C. N., McCrae, W. M., Goldberg, A.*: Blood lead levels in normal and mentally deficient children, *Arch. Dis. Childhood*, 42 (1967) 573.
87. *Greengrand, J.*: Lead poisoning in childhood: Signs, symptoms, current therapy, clinical expression, *Clin. Pediat.*, 5 (1966) 269.
88. *Smith, H. D.*: Lead poisoning in children and its therapy with EDTA, *Ind. Med. Surg.*, 28 (1959) 148.
89. *Freeman, R.*: Chronic lead poisoning in children: A review of 90 children diagnosed in Sydney, 1948—1967., 2. Clinical features and investigations, *Med. J. Aust.*, 1 (1970) 648.
90. *Greengrand, J.*: Lead poisoning in children. Foreward., *Clin. Pediat.*, 5 (1966) 268.
91. *Gibb, J. W. G., MacMahon, J. F.*: Arrested mental development induced by lead poisoning, *Brit. Med. J.*, 1 (1955) 320.
92. *Blaxter, K. L.*: Lead as a nutritional hazard to farm livestock, *J. Comp. Pathol.*, 60 (1950) 140.
93. *Benett, D. G. Jr., Schartz, T. E.*: Cumulative toxicity in phenothiazine given to sheep, *Amer. J. Vet. Res.*, 32 (1971) 727.
94. *Kostial, K., Simonović, I., Pišonić, M.*: Lead absorption from the intestine in newborn rats, *Nature*, 233 (1971) 564.
95. *Pott, F., Brockhaus, A.*: Vergleich der enteralen und pulmonalen Resorptionquote von Bleiverbindungen, *Zentralbl. Bakteriol. Parasitenk. Infektionskr. Hyg. Abt. 1.*, 155 (1971) 1.

96. Carr, T. E. E., Nolan, J., Duraković, A.: Effect of alginate on the absorption and excretion of ^{203}Pb in rats fed milk and normal diets, *Nature*, 224 (1969) 1115.
97. Kehoe, R. A.: Normal metabolism of lead, *Arch. Environ. Health*, 8 (1964) 232.
98. Kehoe, R. A.: Metabolism of lead under abnormal conditions, *Arch. Environ. Health*, 8 (1964) 235.
99. Hursh, J. B., Sumela, J.: Absorption of ^{212}Pb from the gastro-intestinal tract of man, *Acta radiol.*, 7 (1968) 108.
100. Kostial, K., Momčilović, B.: The effect of lactation on the absorption of ^{203}Pb and ^{47}Ca in rats, *Health Phys.*, 23 (1972) 383.
101. Allcroft, R.: Lead as a nutritional hazard to farm livestock. IV. Distribution of lead in the tissue of bovines after ingestion of various lead compounds, *J. Comp. Pathol.*, 60 (1950) 190.
102. Cowgill, G. R., Salomon, K.: The possible toxicity of lead alloys. I. Experiments on the rat with solder, *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 25 (1943) 81.
103. Salomon, K., Cowgill, G. R.: The possible toxicity of lead alloys. II. Experiments on the dogs with solder., *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 25 (1943) 91.
104. Hursh, J. B., Schraub, A., Sattler, E. L., Hofmann, H. P.: Fate of ^{212}Pb inhaled by human subjects, *Health Phys.*, 16 (1969) 257.
105. Kehoe, R. A., Cholak, J., Hubbard, D. M., Bambach, K., McNarry, R. R.: Experimental studies on lead absorption and excretion and their relation to the diagnosis and treatment of lead, *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 25 (1943) 71.
106. Cikrt, M.: The uptake of ^{203}Hg , ^{64}Cu , ^{52}Mn and ^{212}Pb by the intestinal wall of the duodenal and ileal segments in vitro, *Int. Z. Klin. Pharmakol. Ther. Toxikol.*, 3 (1970) 351.
107. Gruden, N.: Transport of radioactive lead through the intestinal wall, Abstract of papers for the Eighth Annual Meeting of the European Society for Radiation Biology, Baško Polje, Yugoslavia, September 20–23, 1971, str. 53.
108. Tompsett, S. L.: The influence of certain constituents of the diet upon the absorption of lead from the alimentary tract, *Biochem. J.*, 33 (1939) 1237.
109. Sobel, A. E., Gawron, O., Kramer, B.: Influence of vitamin D in experimental lead poisoning, *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.*, 38 (1938) 433.
110. Sobel, A. E., Wexler, I. B., Petrovsky, D. D., Kramer, B.: Influence of dietary calcium and phosphorus upon action of vitamin D in experimental lead poisoning, *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.*, 38 (1938) 435.
111. Six, K. M., Goyer, R. A.: Experimental enhancement of lead toxicity by low dietary calcium, *J. Lab. Clin. Med.*, 76 (1970) 933.
112. Milev, N., Sattler, E.-L., Menden, E.: Aufnahme und Einlagerung von Blei im Körper unter verschiedenen Ernährungsbedingungen, *Medizin und Ernährung*, 11 (1970) 29.
113. Shelling, D. H.: Effect of dietary calcium and phosphorus on toxicity of lead in the rat: Rationale of phosphate therapy, *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.*, 30 (1932) 248.
114. Sobel, A. E., Burger, M.: The influence of calcium, phosphorus, and vitamin D on the removal of lead from blood and bone, *J. Biol. Chem.*, 212 (1955) 105.
115. Grant, R. L., Calvery, H. O., Laug, E. P., Morris, H. J.: The influence of calcium and phosphorus on the storage and toxicity of lead and arsenic, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 64 (1938) 446.
116. Willoughby, R. A., Thirapatsakun, T., McSherry, B. J.: Influence of rations low in calcium and phosphorus on blood, tissue lead concentrations in the horse, *Amer. J. Vet. Res.*, 33 (1972) 1165.
117. Crawford, M. D., Crawford, T.: Lead content of bones in a soft and hard water area, *Lancet*, 1 (1969) 699.

118. *Aub, J. C.*: Biochemical behaviour of lead in the body, *JAMA*, 104 (1935) 87.
119. *Kehoe, R. A.*: Experimental studies on the inhalation of lead by human subjects, *Pure Appl. Chem.*, 3 (1961) 129.
120. *Robinson, E., Ludwig, F. L., DeVries, J. E., Hopkins, T. E.*: Variations of atmospheric lead and type with particle size, SRI Project No. Pa. 4211. Stanford Res. Inst., Menlo Park, California, 1963.
121. *Mehani, S.*: Lead retention by the lungs of lead-exposed workers, *Ann. Occup. Hyg.*, 9 (1966) 165.
122. *Hursh, J. B., Mercer, T. T.*: Measurement of ^{212}Pb loss rate from human lungs, *J. Appl. Phys.*, 28 (1970) 268.
123. *Pohl, E.*: Biophysikalische Untersuchungen über die Inkorporation der Natürlich Radioaktiven Emanationen und derer Zerfallsprodukte, *Oesterr. Akad. Wiss., Mat. — Naturwiss. Kl., Sitzungsber., Abt. 2. B.*, 174 (1965) 309.
124. *Booker, D. V., Chamberlain, A. C., Newton, D., Stott, A. N. B.*: Uptake of radioactive lead following inhalation and injection, *Brit. J. Radiol.*, 42 (1969) 457.
125. *Hepple, R. A.*: Final report of the departmental committee on ethyl petrol, H. M. S. O., London, 1930.
126. *Haley, T. J.*: Chronic lead intoxication from environmental contamination: Myth or fact?, *Arch. Environ. Health.*, 12 (1966) 781.
127. *Blokker, P. C.*: Review paper: A literature survey on some health aspects of lead emission from gasoline engines, *Atmos. Environ.*, 6 (1971) 1.
128. *King, B. G.*: Maximum daily intake of lead without excessive body lead-burdens in children, *Amer. J. Dis. Child.*, 122 (1971) 337.
129. *Einbradt, H. J., Replöh, H., Kortemme, H.*: Lead deposition in normal human lungs, *Staub*, 28 (1968) 22.
130. *Bryce-Smith, D.*: Lead pollution — a growing hazard to public health, *Chem. Brit.*, 7 (1971) 54.
131. *Bryce-Smith, D.*: Lead pollution and mental health, *Biologist*, 18 (1971) 52.
132. *Bryce-Smith, D.*: Lead pollution from petrol, *Chem. Brit.*, 7 (1971) 284.
133. *Bryce-Smith, D.*: Behavioural effects of lead and other heavy metal pollutants, *Chem. Brit.*, 8 (1972) 240.
134. *Kehoe, R. A.*: Exposure to lead, *Occup. Med.*, 3 (1947) 156.
135. *Zahorski, W., Urbanowicz, H.*: Zasady rozpoznawania, leczenia i zapobiegania ołowicy, *Biul. Nauk. Inst. Med. Pracy.*, 17 (1969) 51.
136. *Stanković, M. K.*: Biochemical tests for the appraisal of exposure to lead, *Arch. Environ. Health*, 23 (1971) 265.
137. *Polson, C. J., Tattersall, R. N.*: Lead, u »Clinical toxicology«, Pitman Medical Scientific Publishing Co., Ltd., London, 1971, str. 245.
138. *Weaver, N. K.*: Toxicological implications of motor gasoline and auto emissions, *Ind. Med.*, 40 (1971) 31.
139. *Schroeder, H. A., Balassa, J. J.*: Abnormal trace metals in man: Lead, *J. Chronic. Dis.*, 14 (1961) 408.
140. *Sterling, T. D., Kehoe, R. A., Rustagi, J. S.*: Mathematical analysis of lead burdens, *Arch. Environ. Health.*, 8 (1964) 52.
141. *Kehoe, R. A.*: Contaminated and natural lead environments of man, *Arch. Environ. Health*, 11 (1965) 736.
142. *Patterson, C. C.*: To the editor, *Arch. Environ. Health*, 12 (1966) 136.
143. *Lutmer, R. F., Busch, V. A., Miller, R. G.*: Lead from auto-exhaust: Effect on mouse bone lead concentration, *Atmos. Environ.*, 1 (1967) 585.
144. *Coulston, F.*: A progress report. Effects of exposure to low level atmospheric lead.
145. *Minot, A. S.*: The physiological effects of small amounts of lead: An evaluation of the lead hazard of the average individual, *Physiol. Rev.*, 18 (1938) 554.

146. *Monier-Williams, G. W.*: Trace elements in food, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1949.
147. *Drinker, P.*: Public exposure to lead, *Occup. Med.*, 3 (1947) 145.
148. *Truhaut, R.*: Etat actuel du probleme des limites admissibles on tolerables pour les agents chimiques potentiellement toxiques dans les ambiances professionnelles, *Arch. Mal. Prof. Med. Trav.*, 32 (1971) 353.
149. *Stokinger, H. E., Woodward, R. L.*: Toxicological methods for establishing drinking water standards, *J. Amer. Water Works Ass.*, 50 (1958) 515.
150. *Goldsmith, J. R.*: Epidemiological basis for possible air quality criteria of lead, *J. Air Pollut. Control Ass.*, 19 (1969) 714.
151. *Kehoe, R. A.*: Note to editor, *Atmos. Environ.*, 3 (1969) 87.
152. American Industrial Hygiene Association (AIHA): Community air quality guide, Lead, Detroit, 1969.
153. *Fugaš, M., Wilder, B., Pauković, R., Hršak, J., Steiner-Skreb, D.*: Concentration levels and particle size distribution of lead in the air of an urban and an industrial area as a basis for the calculation of population exposure, Communication No. 85 at the International Symposium »Environmental Health Aspects of Lead«, Amsterdam, 1972.
154. *Prpić-Majić, D., Fugaš, M., Sušnik, J.*: The value of biological parameters in the assessment of occupational and non-occupational lead exposure, Communication No. 65 at the International Symposium »Environmental Health Aspects of Lead«, Amsterdam, 1972.
155. *Medved, L. I., Spynu, E. I., Kagan, I. S.*: The method of conditioned reflexes in toxicology and its application for determining the toxicity of small quantities of pesticides, *Residue Rev.*, 6 (1964) 42.
156. *Gusev, M. I.*: Limits of allowable lead concentration in the air of inhabited localities, (ed. Ryzanov V. A.), book 4, 1960, str. 5. (Translation distributed by US Department of Commerce, Office of Technical Services).
157. *Shalamberidze, Yu. P.*: Data for the hygienic basis of the maximum permissible concentration of lead in the atmospheric air, *Gig. Sanit.*, 24 (1959) 9.
158. *Stofen, D.*: Die sowjetische Toxikologie und ihre Rangebeite, *Osteuropa-Naturwiss.*, 12 (1968) 93.
159. *Drew, R. T.*: ²¹²Pb distribution studies in the rat, *Health Phys.*, 20 (1971) 617.
160. *Castellino, N., Aloj, S.*: Kinetics of the distribution and excretion of lead in the rat, *Brit. J. Ind. Med.*, 21 (1964) 308.
161. *Teisinger, J.*: Distribution and biological activity of lead in organism, International Conference of Chemical Pollution and Human Ecology, Prague, 1970, str. 4.
162. *Sanders, S. M.*: Power functions relating excretion to body burden, *Health Phys.*, 2 (1960) 295.
163. *Bolanowska, W., Piotrowski, J.*: Kinetics of distribution and excretion of lead (²¹⁰Pb) in rats. II. Excretion of a single intravenous lead dose, *Med. Pracy*, 19 (1968) 133.
164. *Catsch, A.*: Der Einfluss von Chelatbildern auf das Verhalten von Blei im im Organismus, *Arzneim.-Forsch.*, 12 (1962) 924.
165. *Catsch, A.*: Experimenteller Beitrag zur Frage der Bleidekorporation durch Chelatbildner, *Arzneim.-Forsch.*, 17 (1967) 493.
166. *Ginsburg, M., Weatherall, M.*: The acute distribution of intravenously administered lead acetate in normal and BAL-treated rabbits, *Brit. J. Pharmacol.*, 3 (1948) 223.
167. *Behrens, B.*: Untersuchungen über Aufnahme, Ausscheidung und Verteilung Kleinster Bleimengen, *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, 109—110 (1925) 332.
168. *Barltrop, D.*: The transfer of lead to the human foetus, »Mineral metabolism in pediatrics«, Symposium held at Glaxo lab., Greenford, Middlesex on Friday, 25th October 1968. (Abstract of papers).

169. Momčilović, B., Kostial, K.: The influence of age on retention and distribution of radioactive lead in the body, Second European Congress on Radiation Protection — Health Physics Problems of Internal Contamination — Abstracts, Budapest 3—5 May 1972., str. 31.
170. Goldwater, L. J., Hoover, A. W.: An international study of »normal« levels of lead in blood and urine, Arch. Environ. Health, 15 (1967) 60.
171. Butt, E. M., Nusbaum, R. E., Gilmour, T. C., Dido, S. L.: Trace metal levels in human serum and blood, Arch. Environ. Health, 8 (1964) 60.
172. Goldberg, A., Smith, J. A., Lochhead, A. C.: Treatment of lead poisoning with oral penicillamine, Brit. Med. J., 1 (1963) 1270.
173. Vouk, V. B., Voloder, K., Weber, O. A., Purec, Lj.: Normal values of lead concentration in human blood, Arh. hig. rada, 6 (1955) 277.
174. Thomas, H. V., Milmore, B. K., Heidbreder, G. A., Kogan, B. A.: Blood lead of persons living near freeways, Arch. Environ. Health, 15 (1967) 695.
175. Lehnert, G., Marstall, H., Szadkowski, D., Schaller, K. H.: Berufliche Bleibelsatzung durch Autoabgase in Grosstadtstrasse, Deutsch. Med. Wschr., 95 (1970) 1097.
176. Heager-Aronsen, B., Abdula, M., Fristedt, B. I.: Effect of lead on delta-aminolevulinic acid dehydrase activity in red blood cells, Arch. Environ. Health, 23 (1971) 440.
177. Laennec, R. T. H.: Traite de l'Auscultation Mediate, 3rd ed., Chaude, Paris, 1831, [citat Waldron H. A., Brit. J. Ind. Med., 23 (1966) 83].
178. Andral i Gavvaret: Ann. Chim. Phys., 75 (1840) 309 [citat Waldron H. A., Brit. J. Ind. Med., 23 (1966) 83].
179. Waldron, H. A.: The anemia of lead poisoning: A review, Brit. J. Ind. Med., 23 (1966) 83.
180. Stover, B. J.: Pb²¹² (ThB) tracer studies in adult beagle dogs, Proc. Soc. Expt. Biol. Med., 100 (1959) 269.
181. Harrison, G. E., Carr, T. E. F., Sutton, A., Humphreys, E. R., Rundo, J.: Effects of alginate on the absorption of lead in man, Nature, 224 (1969) 1115.
182. Mortenson, R. A., Kellog, K. E.: The uptake of lead by blood cells as measured with a radioactive isotope, J. Cell. Comp. Physiol., 23 (1944) 11.
183. Clarkson, T. W., Kench, J. E.: Uptake of lead by human erythrocytes in vitro, Biochem. J., 69 (1958) 432.
184. Passow, H., Rothstein, A., Clarkson, T. W.: The general pharmacology of heavy metals, Pharmacol. Rev., 13 (1961) 185.
185. Rothstein, A.: The cell membrane as the site of action of heavy metals, AEC Research and Development Report UR-459, Rochester, N. Y., University of Rochester Atomic Energy Project, 1961.
186. Reddi, K. K.: Isolation of Thorium B (Lead) — binding substance from the erythrocytes of rabbit blood, Nature, 172 (1953) 202.
187. Craig, D. P., Nyholm, R. S.: Chelating agents and metal chelates (ed. Dwyer F. P., Mellor D. P.), poglavlje 2., A. P. Inc., New York, 1964, str. 69.
188. Bartrop, D., Smith, A.: Lead binding to human haemoglobin, Experientia, 28 (1972) 76.
189. Felton, J. S., Kahn, E., Salick, B., vanNatta, F. C., Whitehouse, M. W.: Heavy metal poisoning: Mercury and lead., Ann. Intern. Med., 76 (1972) 779.
190. Ørskov, F. L.: Untersuchungen über den Einfluss von Kohlensäure und Blei auf die Permeabilität der Blutkörperchen für Kalzium und Rubidium, Biochem. Zeit., 279 (1935) 250.
191. Henriques, V., Ørskov, S. L.: Untersuchungen über die Schwankungen des Kationengehaltes der roten Blutkörperchen. II. Änderung des Kaliumgehaltes der Blutkörperchen bei Bleivergiftung, Skand. Arch. Physiol., 74 (1936) 78.

192. Lindmann, B., Passow, H.: Kaliumverlust und ATP Zerfall in bleivergifteten Menschenerythrozyten, Pflugers Arch. Gesamte Physiol. Menschen, Tiere, 271 (1960) 369.
193. Lane, R. E.: Health control in inorganic lead industries, Arch. Environ. Health, 8 (1964) 243.
194. Riordan, J. R., Passow, H.: Effects of calcium and lead on potassium permeability of human erythrocyte ghosts, Biochem. Biophys. Acta, 249 (1971) 601.
195. Bonting, S. L., Caravaggio, L. L.: Studies on sodium-potassium-activated ATPase; V. Correlation of enzyme activity with cation flux in six tissues, Arch. Biochem. Biophys., 101 (1963) 37.
196. Post, R. L., Merritt, C. R., Kinsolving, C. R., Albright, C. D.: Membrane ATPase as a participant in the active transport of sodium and potassium in the human erythrocyte, J. Biol. Chem., 235 (1960) 1796.
197. Hernberg, S., Vihko, V., Hasan, J.: Red cell membrane ATPases in workers exposed to inorganic lead, Arch. Environ. Health, 14 (1967) 319.
198. Hasan, J., Hernberg, S., Metsala, P., Vihko, V.: Enhanced potassium loss in blood cells from men exposed to lead, Arch. Environ. Health, 14 (1967) 309.
199. Hasan, J., Vihko, V., Hernberg, S.: Deficient red cell membrane (Na⁺ + K⁺)-ATPase in lead poisoning, Arch. Environ. Health, 14 (1967) 313.
200. Hernberg, S.: Life span, potassium fluxes and membrane ATPases of erythrocytes from subjects exposed to inorganic lead, Work Environ. Health, 3 Suppl 1 (1967).
201. Dunham, E. T., Glynn, I. M.: ATPase activity and the active movements of alkali metal ions, J. Physiol., 156 (1961) 274.
202. Dunham, P. B., Gunn, R. B.: Adenosine triphosphatase and active cation transport in red blood cell membranes. Arch. Intern. Med., 129 (1972) 241.
203. Gajdos, A., Gajdos-Torok, M.: Delta-aminolevulinic acid synthetase and adenosine triphosphate activity in acute saturnine intoxication in rabbits, Arch. Environ. Health, 23 (1971) 270.
204. Westermann, M. P., Jensen, W. N.: Effect of lead in vivo and in vitro on radiophosphorus incorporation into erythrocyte phosphatides, J. Clin. Invest., 42 (1963) 991.
205. Leikin, S., Eng, G.: Erythrokinetic studies of the anemia of lead poisoning, Pediatrics, 31 (1963) 996.
206. Morse, B. S., Germano, G. J., Giuliani, D. G.: Abnormal erythroid maturation following acute lead toxicity in mice, Blood, 39 (1972) 713.
207. Kench, J. E., Gillam, A. E., Lane, R. E.: Hemopoiesis in lead poisoning, Biochem. J., 36 (1942) 384.
208. Waldron, H. A.: The effect of lead on the fragility of the red blood cell incubated in vitro, J. Clin. Pathol., 17 (1964) 405.
209. Teisinger, J., Zumanova, R., Zezula, I.: Effect of edathamil calcium-disodium on the lead content of red blood cells and blood proteins, Arch. Ind. Health, 17 (1958) 295.
210. Pranker, T. A. J.: The red cell, Blackwell Scientific Publications Oxford, 1961, str. 54.
211. Glitz, E., Kinny, H., Einbrodt, H. J.: Zur Erythrozytenschädigung durch Bleistaube, Int. Arch. Arbeitsmed., 28 (1971) 321.
212. Karlog, O., Moller, K. O.: Three cases of acute lead poisoning. Analyses of organs for lead, and observations on polarographic lead determinations, Acta Pharmacol. (Kbh), 15 (1958) 8.
213. Crutcher, J. C.: Clinical manifestations and therapy of acute lead intoxication due to the ingestion of illicitly distilled alcohol, Ann. Intern. Med., 59 (1963) 707.
214. Baikie, A. G.: The fecal excretion of urobilinogen of normal and lead poisoned guinea pigs, Blood, 9 (1954) 461.

215. *Simpson, J. A., Seaton, D. A., Adams, J. F.*: Response to treatment with chelating agents of anemia, chronic encephalopathy, and myelopathy due to lead poisoning, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 27 (1964) 536.
216. *Sutherland, D. A., Eisentraut, A. M.*: The direct Coombs test in lead poisoning, *Blood*, 11 (1956) 1024.
217. *Jandl, J. H.*: The agglutination and sequestration of immature red cells, *J. Lab. Clin. Med.*, 55 (1960) 663.
218. *Behrend*: Ueber endoglobulare Einschlusse roter Blutkörperchen, Discussion on Litten, Verein für Innere Medizin, Berlin, *Deut. Med. Wochenschr.*, 25 Verein Beilage No. 42 (1899) 254.
219. *Jensen, W. N., Moreno, G.*: Les ribosomes et les ponctuations basophiles des erythrocytes dans l'intoxication par le plomb, *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 258 (1964) 3596.
220. *Jensen, W. N., Moreno, G., Bessis, M.*: An electron microscopic description of basophilic stippling in red cells, *Blood*, 25 (1965) 933.
221. *Beritić, T.*: Hematologija trovanja olovom u klinici, patologiji i prevenciji industrijskog saturnizma, *Arh. Med. Rada*, 3 (1948) 1.
222. *Beritić, T., Vandekar, M.*: Some observations on the morphology of erythropoietic cells in human lead poisoning, *Blood*, 11 (1956) 114.
223. *Rondanelli, E. G., Gorini, P., Colombi, R., Verga, L.*: Recherche sulla atogenesi dell'anemia saturnina. L'azione del piombo sulla mitosi eritroblastica, *Hematologica*, 43 (1958) 1077.
224. *Binniendijk, J.*: citat *Stokvis, B. J.*: Zur pathogenese der hematoporphyrinuria, *Zeits. Klin. Med.*, 28 (1859) 1.
225. *Beritić, T., Šarić, M.*: Patofiziologija i klinika saturnizma, *Arh. Hig. Rada Toksikol.*, 13 (1962) 45.
226. *Haeger-Aronsen, B.*: Studies on urinary excretion of delta-aminolevulinic acid and other haem precursors in lead workers and lead-intoxicated rabbits, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 12 Suppl. 47 (1960).
227. *Mauzerall, D.*: Normal porphyrin metabolism, *J. Pediat.*, 64 (1964) 5.
228. *Tait, G. H.*: General aspects of haem synthesis, u »Porphyrins and related compounds« (ed. Goodwin T. W.), A. P. London — New York, 1968, str. 19.
229. *Gibson, K. D., Neubreger, A., Scott, J. J.*: The purification and properties of delta-aminolevulinic acid dehydrase, *Biochem J.*, 61 (1955) 618.
230. *Nakao, K., Wada, O., Yano, Y.*: Delta-aminolevulinic acid dehydrase activity in erythrocytes for the evaluation of lead poisoning, *Clin. Chim. Acta*, 19 (1968) 319.
231. *Lichtman, H. C., Feldman, F.*: In vitro pyrrole and porphyrin synthesis in lead poisoning and iron deficiency, *J. Clin. Invest.*, 42 (1963) 830.
232. *Millar, J. A., Battistini, V., Cumings, R. L. C., Carswell, F., Goldberg, A.*: Lead and delta-aminolevulinic acid dehydratase levels in mentally retarded children and in lead poisoned suckling rats, *Lancet*, 2 (1970) 695.
233. *Rubino, G. F.*: The role of lead in porphyrin metabolism, *Panminerva Med.*, 4 (1962) 340.
234. *Rimington, C.*: Preliminary investigations for a study of energy utilized by the surviving fowl erythrocyte in haem synthesis, u »CIBA Foundation Conference on isotopes in Biochemistry« (ed. Wolstenholme G. E. W.), Churchill, London, 1951, str. 86.
235. *Goldberg, A., Ashenbrucker, H., Cartwright, G. E., Wintrobe, M. M.*: Studies on the biosynthesis of heme in vitro by avian erythrocytes, *Blood*, 11 (1956) 821.
236. *Jandl, J. H., Inman, J. K., Simmons, R. L., Allen, D. W.*: Transfer of iron from serum-binding protein to human reticulocytes, *J. Clin. Invest.*, 38 (1959) 161.
237. *Gajdos, A., Gajdos-Torok, M.*: L'activite de l'acide delta-aminolevulinique-synthetase hepatique et medullaire au cours du saturnisme experimental du Lapain, *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 163 (1969) 60.

238. *Chisolm, J. J. Jr.*: Disturbances in the biosynthesis of heme in lead intoxication, *J. Pediat.*, 64 (1964) 159.
239. *Sano, S.*: The effect of mitochondria on porphyrin and heme biosynthesis in red blood cells, *Acta Haematol. Jap.*, 21 (1958) 337.
240. *Granick, S., Urata, G.*: Increase in activity of delta-aminolevulinic acid synthetase in liver mitochondria induced by feeding of 3,5-dicarbethoxy-1,4-dihydrocollidine, *J. Biol. Chem.*, 238 (1963) 821.
241. *Barnes, R., Jones, M. S., Jones, O. T. G., Porra, R. J.*: Ferrochelatase and delta-aminolaevulate synthetase in brain, heart, kidney and liver of normal and porphyric rats, *Biochem. J.*, 124 (1971) 633.
242. *Gibson, S. L. M., Goldberg, A.*: Defects in haem synthesis in mammalian tissues in experimental lead poisoning and experimental porphyria, *Clin. Sci.*, 38 (1970) 63.
243. *Gaignier, M. F., Metral, J. D. C.*: ATP inhibition of aminolevulinic acid (ALA) synthetase activity, *Biochem. Biophys. Res. Com.*, 44 (1971) 192.
244. *Takaku, F., Nakao, K.*: Delta-aminolevulinic acid synthetase activity in erythroblasts of patients with sideroblastic anemia, *Life Sci.*, 10 (1971) 721.
245. *Mollin, D. L.*: Sideroblasts and sideroblastic anaemia, *Brit. J. Hematol.*, 11 (1965) 41.
246. *Waldenstrom, J.*: Studien uber Porphyrie, *Acta Med. Scand.*, Suppl. 82 (1937).
247. *Dagg, J. H., Goldberg, A., Lochhead, A., Smith, J. A.*: The relationship of lead poisoning to acute intermittent porphyria, *Quart. J. Med. (N. S.)*, 34 (1965) 163.
248. *Goldberg, A.*: Lead poisoning as a disorder of heme synthesis, *Seminars Hematol.*, 5 (1968) 424.
249. *Goldberg, A.*: Experimental porphyria, u »Porphyrins and related compounds« (ed. Goodwin T. W.), A. P. New York — London, 1968, str. 35.
250. *Tschudy, D. P., Perlroth, M. G., Marver, H. S., Collins, A., Hunter, G. Jr., Rechcigl, M. Jr.*: Acute intermittent porphyria: The first »overproduction disease« localized to a specific enzyme, *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)*, 53 (1965) 841.
251. *Masuya, T.*: Pathophysiological observations on porphyrias, *Acta. Haematol. Jap.*, 32 (1969) 465.
252. *Sano, S., Inoue, S., Tanabe, Y., Koike, S.*: Significance of Mitochondria for porphyrin and heme biosynthesis, *Science*, 129 (1959) 275.
253. *Cooper, R. G., Webster, L. T., Harris, J. W.*: A role of mitochondria in iron metabolism of developing erythrocytes, *J. Clin. Invest.*, 42 (1963) 926.
254. *Watson, R. J., Decker, E., Lichman, H. C.*: Hematologic studies of children with lead poisoning, *Pediatrics*, 21 (1958) 40.
255. *Six, K. M., Goyer, R. A.*: The influence of iron deficiency on tissue content and toxicity of ingested lead in the rat, *J. Lab. Clin. Med.*, 79 (1972) 128.
256. *Saita, G., Moreo, L.*: La determinazione dell'acido delta-aminolevulinico sierico ed urinario ai fini della diagnosi di progressa intossicazione da piombo, *Med. Lav.*, 55 (1964) 357.
257. *Muller, J.*: Príspevek k otacze mechanismu otravy olovom, *Prac. Lek.*, 2 (1950) 49.
258. *Behrens, B., Pachur, R.*: Zur pharmakologie des Bleis: Die verteilung under der zustand kleinster Bleimengen im Blut, *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, 122 (1927) 319.
259. *Aub, J. C., Reznikoff, P.*: *J. Exp. Med.*, 40 (1924) 189. (Citat Minot A. S. [145]).
260. *Pfordte, K.*: Uber die Blei-Serumprotein-Bindung, *Acta. Biol. Med. Germ.*, 27 (1971) 527.
261. *Pfordte, K., Ponsold, W.*: Uber die Beeinflussung der Calcium/Serumprotein-Bindung im Blut durch Blei, *Endokrinology*, 58 (1971) 251.

262. *Hernberg, S., Nikkanen, J., Mellin, G., Lilius, H.*: Delta aminolevulinic acid dehydrase as a measure of lead exposure, *Arch. Environ. Health*, 21 (1970) 140.
263. *Goldsmith, J. R., Hexter, A. C.*: Respiratory exposure to lead: Epidemiological and experimental dose-response relationships, *Science*, 158 (1967) 132.
264. *Zielhuis, R. L.*: Interrelationship of biochemical responses to the absorption of inorganic lead, *Arch. Environ. Health*, 23 (1971) 299.
265. *Williams, M. K., King, E., Walford, J.*: An investigation in an electric accumulator factory with the use of personal sampler, *Brit. J. Ind. Med.*, 26 (1969) 202.
266. *Griggs, R. C., Harris, J. W.*: Erythrocyte survival and heme synthesis in lead poisoning, *Clin. Res.*, 6 (1958) 188.
267. *Cramer, K., Selender, S.*: Studies in lead poisoning, *Brit. J. Ind. Med.*, 22 (1965) 311.
268. *Gibson, S. L. M., Mackenzie, J. C., Goldberg, A.*: The diagnosis of industrial lead poisoning, *Brit. J. Ind. Med.*, 25 (1968) 40.
269. *Waldron, H. A.*: Correlation between some parameters of lead absorption and lead intoxication, *Brit. J. Ind. Med.*, 28 (1971) 195.
270. *Stopps, G. J.*: Symposium on air quality criteria — Lead, *J. Occup. Med.*, 10 (1969) 505.
271. *Kehoe, R. A.*: Lead intake from food and from atmosphere, *Science*, 159 (1968) 1000.
272. *Herberg, S., Nikkanen, J.*: Enzyme inhibition by lead under normal urban conditions, *Lancet*, 10. Jan. (1970) 63.
273. *Weissberg, J. B., Lipschutz, F., Oski, F. A.*: Delta-aminolevulinic acid dehydratase activity in circulating blood cells, *New England J. Med.*, 284 (1971) 565.
274. *Angle, C. R., McIntire, M. S., Zetterman, R.*: CNS symptoms in childhood poisoning, *Clin. Toxicol.*, 1 (1968) 19.
275. *Perlstein, M. A., Attala, R.*: Neurologic sequelae of plumbism in children, *Clin. Pediat.*, 5 (1966) 292.
276. *McIntire, M. S., Angle C. R.*: Childhood lead poisoning. Neurologic sequelae, *Nebraska State Med. J.*, 49 (1964) 412.
277. *Akelaitis, A. J.*: Lead encephalopathy in children and adults. A clinico-pathological study, *J. Nerv. Ment. Dis.*, 32 (1941) 313.
278. *Dolowitz, D., Fazekas, J. F., Himwich, H. E.*: The effect of lead on tissue metabolism, *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 19 (1937) 93.
279. *Kennedy, C.*: The cerebral metabolic rate in children, u »Neurochemistry« (ed. Korey, S. R., Nurnberger, J.), Hoeber, New York, 1956, str. 230.
280. *Graef, J. W., Kopito, L., Swachman, H.*: Lead intoxication in children, *Postgrad. Med.*, 50 (1971) 133.
281. *Feldman, F., Lichtman, H. C., Oransky, S., Ana, E. S., Reiser, L.*: Serum delta-aminolevulinic acid in plumbism, *J. Pediat.*, 74 (1969) 917.
282. *Drogitschina, E. A., Ochnjanskaja, L. G., Ginsburg, D. A., Mumshu, E. A.*: Veränderungen der Funktion der Groshirnrinde in den Frühstadien der Blei- und Queck Silber einwirkung auf den Organismus, *Schriff. Akad. Med. Wissenschaft (Moskau)*, 35 (1954) 9.
283. *Tolgsckaja, M.*: Veränderungen in der interneuronalen Verbindungen der Grosshirnrinde under der Einwirkung von einigen Industriegiften, *Arch. Geweropathol. Gewerbehyg.*, 16 (1957) 34.
284. *Christian, R. G., Tryphonas, L.*: Lead poisoning in cattle: Brain lesions and hematologic changes, *Amer. J. Vet. Res.*, 32 (1971) 203.
285. *Brun, A., Brunk, U.*: Histochemical studies on brain phosphatase in experimental lead poisoning, *Acta. Pathol. Microbiol. Scand.*, 70 (1967) 531.
286. *Berg, J. M., Zapella, M.*: Lead poisoning in childhood with particulate reference to pica and mental sequelae, *J. Ment. Def. Res.*, 8 (1964) 44.

287. *Brown, S., Dragann, N., Vogel, W. H.*: Effect of lead acetate on learning and memory in rats, *Arch. Environ. Health*, 22 (1971) 370.
288. *Straube, G.*: The lead content of blood and cerebrospinal fluid in experimental lead poisoning, *Klin. Wochenschr.*, 26 (1948) 595.
289. *Markičević, A., Voloder, K., Prpić-Majić, D.*: Industrial hygiene and pathophysiological aspects of heavy metal poisonings, *Arh. hig. rada*, 19 Suppl. 1, (1968).
290. *Prpić-Majić, D., Beritić, T.*: Olovo u likvoru kod kliničkog saturnizma, *Arh. hig. rada*, 18 (1967) 347.
291. *Popoff, N., Winberg, S., Feigin, I.*: Pathologic observations in lead encephalopathy (With special reference to the vascular changes), *Neurology*, 13 (1963) 101.
292. *Lanpert, P., Garro, F., Pentschew, A.*: Lead encephalopathy in suckling rats — An electron microscopic study, u »Brain edema« (ed. Klatz I., Seitelberger F.), Springer, Berlin, 1967, str. 207.
293. *Pentschew, A.*: Morphology and Morphogenesis of lead encephalopathy, *Acta Neuropathol.*, 5 (1965) 133.
294. *Pentschew, A., Garro, F.*: Lead encephalo-myelopathy of the suckling rat and its implications on the porphyrinopathic nervous diseases, *Acta Neuropathol.*, 6 (1966) 266.
295. *Ashe, W. F.*: Industrial lead poisoning as a clinical syndrome, *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 25 (1943) 55.
296. *Cafton, M. J., Harrison, M. J. G., Fullerton, P. M., Kazantzis, G.*: Subclinical neuropathy in lead workers, *Brit. Med. J.*, 2 (1970) 80.
297. *Haley, T. J.*: Saturnism, Pediatric and adult lead poisoning, *Clin. Toxicol.*, 4 (1971) 11.
298. *Xintares, C., Sobacki, M. F., Utrich, C. E.*: Sleep: Changes in rapid-eye-movement phase in chronic lead absorption, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 10 (1967) 384.
299. *Masoero, A., Possevini, V.*: Osservazioni su alcuno casi di colica saturnina, *Folia Med. (Naples)*, 34 (1951) 57.
300. *Nikolaev, I. A.*: Narušenja vegetativnoi nervnoi sistemni pri latentnom professionalnoj saturnizmu, *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, 9 (1965) 58.
301. *Simpson, J. A., Seaton, D. A., Adams, J. F.*: Response to treatment with chelating agents of anaemia, chronic encephalopathy, and myelopathy due to lead poisoning, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 27 (1964) 536.
302. *Fullerton, P. M.*: Chronic peripheral neuropathy produced by lead-poisoning in guinea pigs, *J. Neuropathol.*, 25 (1966) 214.
303. *Schlaepfer, W. W.*: Experimental lead neuropathy: a disease of the supporting cells in the peripheral nervous system, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 28 (1969) 401.
304. *Hopkins, A.*: Experimental lead poisoning in the baboon, *Brit. J. Ind. Med.*, 27 (1970) 130.
305. *Kostial, K., Vouk, V. B., Purec, Lj.*: Utjecaj olovnih iona na lučenje acetilholina, *Arh. Hig. Rada Toksikol.*, 5 (1954) 351.
306. *Kostial, K.*: Utjecaj iona Na, K, Ca, Mg i Pb u sinaptičkoj transmisiji, *Arh. Hig. Rada Toksikol.*, 6 (1955) 193.
307. *Kostial, K., Vouk, V. B.*: Lead ions and synaptic transmissions in the superior cervical ganglion of the cat, *Brit. J. Pharmacol.*, 12 (1957) 219.
308. *Šlat, B., Kostial, K.*: Osjetljivost ganglijskih stanica na kalij u prisutnosti iona olova i žive, Saopćenje na III. Sastanku stručnjaka za higijenu rada, Zagreb, Rujan 1958.
309. *Baier, H.*: Über die Wirkung von Blei auf die Acetylcholinsynthese, *Klin. Wochenschr.*, 36 (1958) 681.
310. *Piscator, M., Lind, B.*: Cadmium, zinc, copper, and lead in human renal cortex, *Arch. Environ. Health*, 24 (1972) 426.
311. *Morgan, J. M.*: Normal lead and cadmium content of the human kidney, *Arch. Environ. Health*, 24 (1972) 364.

312. *Legge, T. M., Goadby, K. W.*: Lead poisoning and lead absorption, Edward Arnold, London i Longmans, Gree, New York, 1912.
313. *Brogstetter, M.*: Nierenveränderungen bei Bleivergiftung und Gicht, Deut. Arch. Klin. Med., 139 (1922) 129.
314. *Nye, L. J. J.*: Chronic nephritis and lead poisoning, Angus and Roberts, Sidney, 1933.
315. *Fishberg, A. M.*: Hypertension and nephritis, Bailliere, Tindall, and Cox, London, 1939, str. 609.
316. *Pardoe, A. U.*: Renal function in lead poisoning, Brit. J. Pharmacol., 7 (1952) 349.
317. *Baldi, G., Sbertoli, C.*: La nefropatia saturnina, Med. Lav., 48 (1957) 533.
318. *Radulescu, I. C., Dinischiotu, G. T., Maugsch, C., Ionescu, C., Teodorescu, E.*: Recherches sur l'atteinte du rein dans le saturnisme industriel par l'etude du clearance de la creatinine et de l'uree, Arch. Mal. Prof. Med. Trav., 18 (1957) 125.
319. *Radošević, Z., Šarić, M., Knežević, S., Beritić, T.*: Klinička zapažanja o djelovanju olova na bubrege, Arh. Hig. Rada Toksikol., 9 (1958) 233.
320. *Radošević, Z., Šarić, M., Beritić, T., Knežević, J.*: The kidney in lead poisoning, Brit. J. Ind. Med., 18 (1961) 222.
321. *Lillis, R., Gavrilesu, N., Nestorescu, B., Dumitriu, C., Roventa, A.*: Nephropathy in chronic lead poisoning, Brit. J. Ind. Med., 25 (1968) 196.
322. *Emerson, B. T., Mirosh, W., Douglas, J. B.*: The relative contribution of tubular reabsorption and secretion to urate excretion in lead nephropathy, Aust. N. Z. J. Med., 4 (1971) 353.
323. *Blackman, S. S.*: Intranuclear inclusion bodies in the kidney caused by lead poisoning, Bull. Johns Hopkins Hosp., 58 (1956) 384.
324. *Tangue, J. D., Hayward, N. J., Bremner, D. A.*: Renal lesions in experimental plumbism and their clinical implications, Aust. Ann. Med., 14 (1965) 49.
325. *Totović, V.*: Elektronmikroskopische Untersuchungen an dem Tubulusapparat der Niere bei experimenteller Bleivergiftung der Ratte, Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol. K. M., 339 (1965) 151.
326. *Balo, J., Szende, B., Bajtai, A.*: Über die Wirkung der Bleiphosphatbehandlung auf die Nierenepithelzellen von Albinoratten, Acta Morphol. A. S. Hung., 14 (1966) 187.
327. *Carrol, K. G., Spinelli, F. R., Goyer, R. A.*: Electron probe microanalyser localization of lead in kidney tissue of poisoned rats, Nature, 227 (1970) 1056.
328. *Goyer, R. A.*: Lead toxicity: A problem in environmental pathology, Amer. J. Pathol., 64 (1971) 167.
329. *Goyer, R. A.*: The renal tubule in lead poisoning, I. Mitochondrial swelling and aminoaciduria, Lab. Invest., 19 (1968) 71.
330. *Goyer, R. A., Krall, A., Kimball, J. P.*: The renal tubule in lead poisoning. III. In vitro studies of mitochondrial structure and function, Lab. Invest., 19 (1968) 78.
331. *Goyer, R. A., Krall, R.*: Ultrastructural transformation in mitochondria isolated from kidneys of normal and lead-intoxicated rats, J. Cell. Biol., 41 (1969) 393.
332. *Choie, D. D., Richter, G. W.*: Cell proliferation in rat kidney induced by lead acetate and effects of uninephrectomy on the proliferation, Amer. J. Pathol., 66 (1972) 265.
333. *Calvery, H. O., Laug, E. P., Morris, H. J.*: The chronic effects on dogs of feeding diets containing lead acetate, lead arsenate, and arsenic trioxide in varying concentrations, J. Pharmacol. Exp. Ther., 64 (1938) 364.
334. *Alesio, L., Gervasini, N., Secchi, G. C.*: Ricerche Enzimologiche sul Tessuto Renale nella Intossicazione Saturnina Sperimentale in Fasa Acuta ed in Fasa di Remissione, Med. Lav., 61 (1970) 41.

335. *Secchi, G. C., Alessio, L., Cirila, A.*: The effect of experimental lead poisoning on some enzymatic activities of the kidney, *Clin. Chim. Acta*, 27 (1970) 467.
336. *Cirila, A. M., Vercellio, G., Chiappino, G.*: Azione Vasospastica del Piombo Plasmatico, *Med. Lav.*, 62 (1971) 14.
337. *Lacroix, P.*: ⁴⁵autoradiography in the study of bone tissue, u »Bone as a tissue« (ed. Rodahl K., Nicholson J. T., Brown E. M.), McGraw Hill, New York, 1960, str. 262.
338. *Collins, D.*: Changes induced in bone by radiation and chemical toxins, u »Pathology of bone«, Butterworths, London 1966, str. 195.
339. *Barry, P. S. I., Mossman, D. B.*: Lead concentrations in human tissues, *Brit. J. Ind. Med.*, 27 (1970) 339.
340. *Laug, E. P., Morris, H. P.*: The effect of lead on rats fed diets containing lead arsenate and lead acetate, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 64 (1938) 388.
341. *Tompsett, S. L., Anderson, A. B.*: The lead content of human tissues and excreta, *Biochem. J.*, 29 (1935) 1851.
342. *Morris, H. P.*: Age and the lead content of certain human bones: A compilation and statistical analysis of recently published data, *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 22 (1940) 100.
343. *Strelow, C. D., Kneip, T. J.*: The distribution of lead and zinc in the human skeleton, *Amer. Ind. Hyg. Ass. J.*, 30 (1969) 372.
344. *Wyss, V.*: Il dosaggio spettrografico del piombo in denti di individui normali e di individui esposti al rischio saturnino, *Rass. Med. Ind.*, 20 (1951) 40.
345. *Needleman, H. L., Tuncay, O. C., Shapiro, I. M.*: Lead levels in deciduous teeth of urban and suburban american children, *Nature*, 235 (1972) 111.
346. *Sognaes, R. F.*: Dental aspects of the structure and metabolism of mineralized tissues, u »Mineral metabolism« (ed. Comar C. L., Bronner F.), Vol. 1, Part. B, Academic Press, New York, 1961, str. 715.
347. *Aub, J. C., Fairhall, L., Minot, A., Reznikoff, P.*: Lead poisoning, Williams and Wilkins, Baltimore, Medicine monographs, 7 (1926).
348. *MacDonald, N. S., Ezmirlian, F., Spain, P., McArthur, C.*: The ultimate site of skeletal deposition of strontium and lead, *J. Biol. Chem.*, 189 (1951) 387.
349. *MacDonald, N. S., Nusbaum, R. E., Ezmirlian, F., Barberac, R. C., Spain, P., Rounds, D. E.*: Mechanisms in skeletal accumulation of ions, *Arch. Biochem. Biophys.*, 43 (1953) 118.
350. *Fleisch, H., Bisaz, S., Russel, R.*: The activating effect of lead on the precipitation of calcium phosphate, *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.*, 118 (1965) 882.
351. *Posner, A. S.*: Crystal chemistry of bone mineral, *Physiol. Rev.*, 49 (1969) 760.
352. *Momčilović, B.*: Utjecaj laktacije na demineralizaciju skeleta, Magistarski rad, Zagreb, 1969.
353. *Gusserow, A.*: Untersuchungen über Bleivergiftung, *Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med.*, 21 (1861) 443.
354. *Behrens, B., Baumann, A.*: Zur pharmakologie des Bleis: IX. Weitere Untersuchungen über die Verteilung des Bleis mit Hilfe der Methode der Autohistoradiographie, *Z. Gesamte. Exp. Med.*, 92 (1933) 241.
355. *Okada, M., Mimura, T.*: Hard tissue of animal body, *Jap. J. Med. Sci.*, 11 (1938) 166.
356. *Heveshy, G.*: Application of radioactive indicators in biology, *Ann. Rev. Biochem.*, 9 (1940) 641.
357. *Kusuhara, S.*: Formation and resorption in the bone by the time-recording method using lead acetate. I. On the occurrence of the osteon with lead deposition in the skeleton, *Tohoku J. Agri. Res.*, 19 (1968) 116.
358. *Kusuhara, S.*: Formation and resorption in the bone by the time-recording method using lead acetate. II. On lead deposition according to the

- time lapse in the completed secondary osteons of the mandibula of normal goats, *Tohoku J. Agri. Res.*, 19 (1968) 228.
359. *Kusuhara, S.*: Formation and resorption in the bone by the time-recording method using lead acetate. III. The lead deposition in the secondary osteons during bone formation and resorption and in the partly destroyed ones, *Tohoku J. Agri. Res.*, 20 (1969) 193.
360. *Tompsett, S. L.*: The distribution of lead in human bones, *Biochem. J.*, 30 (1936) 345.
361. *Bauer, W., Aub, J. C., Albright, F.*: Studies of calcium and phosphorus metabolism. Study of the bone trabeculae as a readily available reserve supply of calcium, *J. Exp. Med.*, 49 (1929) 145.
362. *Barrett, F. R.*: Studies in the deposition of lead in bone. I. Calcification and lead deposition, *Med. J. Aust.*, 1 (1943) 433.
363. *Fairhall, T. L.*: The identification and localization of lead in bone tissue, *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 25 (1943) Abstr. 83.
364. *McLean, R., Calhoun, J. A., Aub, J. C.*: Migration of inorganic salts in bone as measured by radioactive lead and by alizarin, *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, 9 (1954) 113.
365. *Aub, J. C.*: Introductory address, u »Therapy of radioelement poisoning« (ed. Rosenthal M. W.), ANL-5584, 1956, str. 2.
366. *Sobel, A. E., Yuska, H., Peters, D. D., Kramer, B.*: The biochemical behavior of lead. I. Influence of calcium, phosphorus and vitamin D on lead in blood and bones, *J. Biol. Chem.*, 132 (1940) 239.
367. *Calvery, H. O.*: Chronic effects of ingested lead and arsenic, *JAMA*, 111 (1938) 1722.
368. *Teisinger, J.*: Biochemical responses to provocative chelation by Edetate Disodium Calcium, *Arch. Environ. Health*, 23 (1971) 280.
369. *Teisinger, J., Prerovska I., Sedivec, V., Flek, J., Roth, Z.*: Attempt on determination of biologically active lead in organism in experimental poisoning, *Int. Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg.*, 25 (1969) 240.
370. *Cramer, K., Selender, S.*: Detection of industrial lead poisoning, *Lancet*, 1 (1966) 544.
371. *Castellino, N., Aloj, S.*: Effects of calcium sodium ethylen-diamine-tetraacetate on the kinetics of distribution and excretion of lead in the rat, *Brit. J. Ind. Med.*, 22 (1965) 172.
372. *Hunter, D., Aub, J. C.*: Lead studies. XV. The effect of the parathyroid hormone on the excretion of lead and calcium in patients suffering from lead poisoning, *Quart. J. Med.*, 20 (1927) 123.
373. *Hunter, D.*: The use of parathyroid preparations and calcium salts, *Practitioner*, 140 (1938) 11.
374. *Hass, G. M., Brown, D. V. L., Eisenstein, R., Hemmens, A.*: Relations between lead poisoning in rabbits and man, *Amer. J. Pathol.*, 45 (1964) 691.
375. *Clegg, F. G., Rylands, J. M.*: Osteoporosis and hydronephrosis of young lambs following the ingestion of lead, *J. Comp. Pathol.*, 76 (1966) 15.
376. *Chaffey, J.*: Clinical and experimental lead poisoning: Some roentgenologic and anatomic changes in growing bones, *Radiology*, 17 (1931) 957.
377. *Edeiken, J., Hodes, P. J.*: Osseous manifestations of metal poisoning — Lead poisoning, u »Rontgen diagnosis of diseases of bone«, The Williams Wilkins Co., Baltimore, 1967, str. 6675.
378. *Wormser, F. X.*: Facts and fallacies concerning exposure to lead, *Occup. Med.*, 3 (1947) 135.
379. *Schneider, B. J.*: Lead acetate as a vital marker for the analysis of bone growth, *Amer. J. Phys. Anthropol.*, 29 (1968) 197.
380. *Shapiro, I. M., Greenspan, J. S.*: Are mitochondria directly involved in biological mineralization, *Calcif. Tissue Res.*, 3 (1969) 100.
381. *Arnold, J. S., Frost, H. M., Buss, R. O.*: The osteocyte as a bone pump, *Clin. Orthop.*, No. 78 (1971) 47.

382. *Widdowson, E. M.*: Minerals in the animal body, *Proc. Natur. Soc.*, 27 (1968) 138.
383. *Mulay, L., Roy, R., Knox, B. E., Shur, N. H., Delaney, W. E.*: Trace-metals analysis of cancerous and noncancerous human tissue, *J. Nat. Cancer Inst.*, 47 (1971) 1.
284. *Biscaldi, G. P., Robustelli, D. C. G., Pollini, G.*: Le alterazioni dei limfociti in soggetti affetti da intossicazione cronica da piombo, *Lav. Um.*, 21 (1969) 385.
385. *Lehnert, G.*: Chromosome aberrations due to the effect of lead, *Air. Pollut. Abstr.*, 2 (1971) 134.
386. *Bauchinger, M., Schmid, E.*: Chromosomenanalysen in Zellkulturen des Chinesischen Hamsters nach Applikation von Bleiacetat, *Mutat. Res.*, 14 (1972) 95.
387. *Williams, H. W., Caraway, W. T., deYoung, W. A.*: Inactivation antibodies. A causative factor of brain pathology in acute lead intoxication, *Arch. Neurol. Psychiat.*, 72 (1954) 579.
388. *Fonzi, S., Pengue, L., Raddi, R.*: Processi immunitari nella intossicazione sperimentale da piombo. Nota I. Comportamento elettroforetico della siero proteine in corso di intossicazione, prime e doppio stimulo vaccinico, *Lav. Um.*, 19 (1967) 123.
389. *Fonzi, S., Pengue, L., Raddi, R.*: Processi immunitari nella intossicazione sperimentale da piombo. Nota II. Comportamento delle globuline anticorpali in corso di intossicazione prime e durante stimolo vaccinico, *Lav. Um.*, 19 (1967) 200.
390. *Fonzi, S., Pengue, L.*: Processi immunitari nella intossicazione sperimentale da piombo. Nota III. Comportamento del potere battericida del sangue in toto, *Lav. Um.*, 19 (1967) 278.
391. *Fonzi, S., Pengue, L.*: Processi immunitari nella intossicazione sperimentale da piombo. Nota IV. Comportamento del potere complementare del siero nativo, *Lav. Um.*, 19 (1967) 282.
392. *Fonzi, S., Pengue, L.*: Processi immunitari nella intossicazione sperimentale da piombo. Nota V. Comportamento del potere complementare durante immunizzazione attiva, *Lav. Um.*, 19 (1967) 320.
393. *Fonzi, S., Pengue, L., Raddi, R.*: Processi immunitari nella intossicazione sperimentale da piombo. Nota VI. Variazioni degli anticorpi antitifici (completi ed incompleti) in corso di immunizzazione attiva specifica, *Lav. Um.*, 19 (1967) 324.
394. *Fonzi, S., Pengue, L., Raddi, R.*: Processi immunitari nella intossicazione sperimentale da piombo. Nota VII. Variazioni degli anticorpi completi ed incompleti antimalitense in corso di immunizzazione attiva specifica, *Lav. Um.*, 19 (1967) 373.
395. *Hemphill, F. E., Kaerberle, M. L., Buck, W. B.*: Lead suppression of mouse resistance to salmonella typhimurium, *Science*, 172 (1971) 1031.
396. *Sandstead, H. H.*: Effect of chronic lead intoxication on in vivo I^{131} uptake by the rat thyroid, *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.*, 124 (1967) 18.
397. *Watrach, A. M.*: Degeneration of mitochondria in lead poisoning, *J. Ultrastruct. Res.*, 10 (1964) 177.
398. *Castellino, N., Aloj, S.*: La distribuzione del piombo (Pb^{210}) nelle frazioni subcellulari di fegato e di rene di ratto, *Folia Med. (Naples)*, 50 (1967) 209.
399. *Barltrop, D., Barrett, A. J., Dingle, J. T.*: Subcellular distribution of lead in the rat, *J. Lab. Clin. Med.*, 77 (1971) 705.
400. *Brun, U., Brun, A.*: Histochemical evidence for lysosomal uptake of lead in tissue cultured fibroblasts, *Histochemie*, 29 (1972) 140.
401. *Recher, L., Parry, N., Whitescarver, J., Briggs, L.*: Lead-positive nuclear structures and their behaviour under effect of various drugs, *J. Ultrastruct. Res.*, 38 (1972) 398.

402. *Ulmer, D. D., Vallee, B. L.*: Effects of lead on biochemical systems, u »Trace substances in environmental health«, (ed. Albert D.), Hemphill, 1968, str. 7.
403. *Rhyne, B. C., Goyer, R. A.*: Cytochrome content of kidney mitochondria in experimental lead poisoning, *Exp. Mol. Pathol.*, 14 (1971) 386.
404. *Alvares, A. P., Leight, S., Cohn, J., Kappas, A.*: Lead and methyl mercury: Effects of acute exposure on cytochrome P-450 and the mixed function oxydase system in the liver, *J. Exp. Med.*, 135 (1972) 1406.
405. *Lomholt, S.*: Investigations into the circulation of some heavy metals in the organism (Mercury, Bismuth and Lead), *Biochem. J.*, 18 (1924) 693.
406. *Kehoe, R. A., Thamann, F., Cholak, J.*: Normal absorption and excretion of lead, *JAMA*, 104 (1935) 90.
407. *Barltrop, D., Killala, N. J. P.*: Faecal excretion of lead by children, *Lancet*, November 11 (1967) 1017.
408. *Blaxter, K. L.*: Lead as a nutritional hazard to farm livestock. II. The absorption and excretion of lead by sheep and rabbits, *J. Comp. Pathol.*, 60 (1950) 140.
409. *Castellino, N., Lamanna, P., Grieco, B.*: Biliary excretion of lead in the rat, *Brit. J. Ind. Med.*, 23 (1966) 237.
410. *Cikrt, M.*: Biliary excretion of ^{203}Hg , ^{64}Cu , ^{52}Mn , and ^{210}Pb in the rat, *Brit. J. Ind. Med.*, 29 (1972) 74.
411. *Vostal, J.*: Study of the renal excretory mechanismus of heavy metals, *Kettering Abstr.*, 3 (1967) No. 278.
412. *Berman, E.*: The biochemistry of lead: Review of the body distribution and methods of lead determination, *Clin. Pediat.*, 5 (1966) 287.
413. *Oliver, T.*: Lead poisoning and race, *Brit. Med. J.*, 1 (1911) 1096.
414. *Oliver, T.*: Lead poisoning, Lewis, London, 1914, str. 98.
415. *Lane, R. E.*: The care of the lead worker, *Brit. J. Ind. Med.*, 6 (1949) 125.
416. *Muller, W., Holzapfel, G.*: Uber die Beziehung zwischen Delta-Aminolevulinsäure-Ausscheidung im Harn und Blutbleispiegel bei Arbeitern mit unterschiedlicher Bleiexposition, *Int. Arch. Arbeitsmed.*, 27 (1971) 331.
417. *Bourret, J., Mehl, J.*: Les aspects medicaux du travail feminin dans l'industrie, *Arch. Mal. Prof. Med. Trav.*, 27 (1966) 1.
418. *Angle, C. R., McIntire, M. S.*: Lead poisoning during pregnancy, *Amer. J. Dis. Child.*, 108 (1964) 436.
419. *Scanlon, J. W.*: Human fetal hazards from environmental pollution with certain non-essential trace elements, *Clin. Pediat.*, 11 (1972) 135.
420. *Menzyasz, E., Ona, M., Kese, G., Papilion, V. V.*: Klinische Betrachtungen and Laboruntersuchungen uber die Wirkung von Blei auf die Schwangerschaft, *Zentralbl. Gynaekol.*, No. 1 (1965) 27.
421. *Barltrop, D.*: Transfer of lead to the human foetus, u »Mineral metabolism in pediatrics« (ed. Barltrop D., Burland W. L.), F. A. Davis Company, Philadelphia, 1969, str. 135.
422. *Karlog, O., Moller, O. K.*: Three cases of acute lead poisoning during pregnancy, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 5 (1958) 8.
423. *Wilson, A. T.*: Effects of abnormal lead content of water supplies on maternity patients. The use of a simple industrial screening test in antenatal care in general practice, *Scot. Med. J.*, 11 (1966) 73.
424. *Gilfillan, S. C.*: Lead poisoning and the fall of Rome, *J. Occup. Med.*, 7 (1965) 53.
425. *Chyzzzer, A.*: Des intoxications per le Plomb se presentat dans le Ceramique en Hongrie, *Chir Press (Budapest)*, 44 (1908) 906.
426. *Hamilton, A.*: Industrial poisons in the United States, MacMillan Co., N. Y., 1925.
427. *Cole, L. J., Bachhuber, L. J.*: Effects of lead on the germ cell of the male rabbit and fowel as indicated by their progeny, *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.*, 12 (1914) 24.
428. *Weller, C. V.*: The blastophoric effect of chronic lead poisoning, *J. Med. Res.*, 33 (1915) 271.

429. Morris, H. P., Laug, E. P., Morris, H. J., Grant, R. L.: The growth and reproduction of rats fed diets containing lead acetate and arsenic trioxide and the lead and arsenic content of newborn and suckling rats, *J. Pharmacol. Expt. Ther.*, *64* (1938) 420.
430. Dalldorf, G., Williams, R. R.: Impairment of reproduction in rats by ingestion of lead, *Science*, *102* (1945) 668.
431. Puhač, I., Hrgović, N., Stanković, M., Popović, S.: Laboratory investigation of the possibility of employing lead compounds as reticides by decreasing the reproductive capability of rats, *Acta Vet. (Belgrade)*, *13* (1963) 3.
432. Stowe, H. D., Goyer, R. A.: The reproductive ability and progeny of F₁ lead-toxic rats, *Fert. Steril.*, *22* (1971) 755.
433. Schroeder, H. A., Mitchener, M., Hanover, N. H., Brattleboro, Vt.: Toxic effects of trace elements on the reproduction of mice and rats, *Arch. Environ. Health.*, *23* (1971) 102.
434. Schroeder, H. A., Vinton, W. H. Jr., Balassa, J. J.: Effect of chromium, cadmium and other trace metals on the growth and survival of mice, *J. Nutr.*, *80* (1963) 39.
435. Schroeder, H. A., Balassa, J. J., Vinton, W. H. Jr.: Chromium, lead, cadmium, nickel and titanium in mice: Effect on mortality, tumors and tissue levels, *J. Nutr.*, *83* (1964) 239.
436. Schroeder, H. A., Balassa, J. J., Vinton, W. H. Jr.: Chromium, cadmium and lead in rats: Effects on lifespan, tumors and tissue levels, *J. Nutr.*, *86* (1965) 51.
437. Schroeder, H. A., Mitchener, M., Nason, A. P.: Zirconium, niobium antimony, vanadium and lead in rats: Life term studies, *J. Nutr.*, *100* (1970) 59.
438. Golubovits, E. Y., Auhimenko, M. M., Chirkova, E. M.: Biochemical and morphological changes in the testicle of rats as a result of small doses of lead, *Toksikol. Nov. Prom. Khim. Veshchestev.*, *10* (1968) 64.
439. Stofen, D.: Bleibedinkte Keimschaden beim Weidveih?, *Zuchthyg.*, *4* (1969) 169.
440. Vermende-Van Eck, G. J., Meigs, J. W.: Changes in the ovary of the Rhesus monkey after chronic lead intoxication, *Fert. Steril.*, *11* (1960) 223.
441. Behrens, B., Baumann, A.: Uber die Durchlassigkeit der Placenta fur Blei., *Arch. Gynakol.*, *153* (1933) 584.
442. Flury: Lead, u »Handbuch der experimentellen Pharmakologie« Vol. 3, Part 2, Hefter und Hauber, Berlin, 1934, str. 1705.
443. Jollie, W. P.: Fine structural changes in placental labyrinth of the rat with increasing gestation age, *J. Ultrastruct. Res.*, *10* (1964) 27.
444. Scanlon, J. W.: Umbilical cord lead concentration, *Amer. J. Dis. Child.*, *121* (1971) 325.
445. Harris, P., Holley, M. R.: Lead levels in cord blood, *Pediatrics*, *49* (1972) 606.
446. Haas, Th., Wieck, A. G., Schaller, K. H., Mache, K., Valentin, K.: Die usuelle Bleibelastung bei Neugeborenen und ihren Muttern, *Zentralbl. Bakteriol. Parasitenk. Infektionsk. Hyg. Abt. 1. Orig. B.*, *155* (1972) 341.
447. Clegg, D. J.: Embryotoxicity of chemical contaminants of foods, *Food. Cosmet. Toxicol.*, *9* (1971) 195.
448. Palmisona, R. A., Sneed, R. C., Cassady, G.: Untaxed whiskey and fetal lead exposure, *J. Pediat.*, *75* (1969) 869.
449. Fer, V. H., Carpenter, S. J.: Developmental malformations resulting from the administration of lead salts, *Exp. Mol. Pathol.*, *7* (1967) 208.
450. Catizone, O., Gray, P.: Experiments on chemical interference with the early morphogenesis of chick. II. The effects of lead on the central nervous system, *J. Exp. Zool.*, *87* (1941) 71.
451. Karnofsky, D. A., Ridgway, L. P.: Production of injury to the nervous system of the chick embryo by lead salts, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, *104* (1952) 176.

452. *Butt, E. M., Pearson, H. E., Simonesn, D. G.*: Production of meningocoelas and chranioshisis in chick embryos with lead nitrate, *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.*, 79 (1952) 247.
453. *McClain, R. M., Becker, B. A.*: Placental transport and teratogenicity of lead in rats and mice, *Fed. Proc.*, 29 (1970) Abstr. 575.
454. *Lewald*: Untersuchungen uber den Ubergang von Arzneimitteln in die Milch, Breslau, 1857.
455. *Momčilović, B., Kostial, K.*: Prelaz olova u mlade tokom graviditeta i laktacije štakora, VIII. Kongres Jugoslovenskog društva za fiziologiju — Zbornik rezimea simpozijuma i sekcija, Beograd, 26—30. septembar 1971, Abstr. 278.
456. *Potter, G. D., McIntyre, D. R., Vattuone, G. M.*: The fate and implications of ^{203}Pb ingestion in a dairy cow and a calf, *Health Phys.*, 20 (1971) 650.
457. *Stanley, R. E., Mullen, A. A., Bretthauer, E. W.*: Transfer to milk of ingested radiolead, *Health Phys.*, 21 (1971) 211.
458. *Hammond, P. B., Aronson, A. L.*: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 111 (1964) 595.
459. *Durbin, P. W., Lynch, J., Murray, S.*: Average milk and mineral intakes (calcium, phosphorus, sodium, and potassium) of infants in the United States from 1954—1958, Implications for estimating annual intakes of radionuclides, *Health Phys.*, 19 (1970) 187.
460. *Rosenblum, W. O., Johnson, M. G.*: Neuropathologic changes produced in suckling mice by adding lead to the maternal diet, *Arch. Pathol.*, 85 (1968) 640.
461. *Kostial, K., Simonović, I., Pišonić, M.*: Reduction of lead absorption from the intestine in newborn rats, *Environ. Res.*, 4 (1971) 360.
462. *Shields, J. B., Mitchell, H. H., Ruth, W. A.*: The relative retention by growing rats of lead ingested in water and in food, and in soluble and insoluble forms, *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 22 (1940) 199.
463. *Shields, J. B., Mitchell, H. H., Ruth, W. A.*: The metabolism and retention of lead in growing and adult rats, *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 21 (1939) 7.
464. *Kollmer, W. E., Kriegel, H.*: Retention of ^{90}Sr in lactating rats, *Nature*, 205 (1965) 196.
465. *Kollmer, W. E., Kriegel, H.*: Das biologische verhalten von Radiostrontium bei Ratten im Verlauf der Laktation, *Intern. J. Radiat. Biol.*, 9 (1965) 269.
466. *Momčilović, B., Duraković, A., Kostial, K.*: Utjecaj laktacije na mobilizaciju ^{85}Sr i ^{45}Ca iz skeleta, *Arh. Hig. Rada Toksikol.*, 22 (1971) 235.
467. *Warnock, G. M., Duckworth, J.*: Changes in the skeleton during gestation and lactation in the rat, *Biochem. J.*, 38 (1944) 220.
468. *Blanuša, M., Momčilović, B., Harmut, M., Duraković, A., Kostial, K.*: Some parameters of calcium metabolism in lactation measured by ^{47}Ca , *Jugoslav. Physiol. Pharmacol. Acta*, 5 (1969) 393.
469. *Blanuša, M., Harmut, M., Momčilović, B., Duraković, A., Kostial, K.*: Kinetics of calcium metabolism in lactation, *Calcif. Tissue Res.*, 7 (1971) 299.
470. *Beritić, T.*: Lead concentration found in human blood in association with lead colic, *Arch. Environ. Health*, 23 (1971) 289.
471. *Beritić, T., Djurić, D.*: Intoksikacija olovom iz glazura zemljanog posuđa, *Higijena*, 8 (1956) 12.
472. *Beritić, T., Stahuljak, D.*: Lead poisoning from lead-glazed pottery, *Lancet*, March 25 (1961) 669.
473. *Djurić, D.*: Otapanje olova iz glazure zemljanog posuđa, *Arh. Hig. rada Toksikol.*, 9 (1958) 297.
474. Committee on Biological Effects of Atmospheric Pollutants (CBEAP): Airborne lead in perspective, u »Lead« (ed. National Academy of Sciences), Washington D. C., 1972, str. 264.
475. SGJ 1972 (Statistički godišnjak Jugoslavije 1972), SFRJ Savezni zavod za statistiku, Beograd.
476. SGZ 1972 (Statistički godišnjak Zagreba 1972), Centar za ekonomski razvoj grada Zagreba, Zavod za statistiku, Zagreb.

*Summary*LEAD METABOLISM WITH SPECIAL REFERENCE
TO THE PROBLEM OF POPULATION EXPOSURE

Current views on lead metabolism and its toxic effects are surveyed. The problem of lead is no longer considered from the point of view of occupational intoxication, but attention is focussed on total population exposure to lead and its possible health effects. The problem of lead poisoning in children as well as of lead metabolism in pregnancy and lactation is therefore dealt with separately. At the end a warning is given about social and economic significance of general lead contamination which is spreading over the country owing to the fast development of motorization.

Received for publication
July 24, 1973

Institute for Medical Research
and Occupational Health,
Yugoslav Academy of Sciences and Arts,
Zagreb