

OLOVO U LIKVORU KOD KLINIČKOG SATURNIZMA

DANIČA PRPIĆ-MAJIĆ i T. BERIĆ

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

(Priljeno 23. XI 1967)

Izvršena su određivanja koncentracije olova u likvoru kod 43 bolesnika. Oni su bili izloženi parama i prašini olovnih oksida (grupa I - 15 bolesnika), parama olovnog tetraetila (grupa III - 15 bolesnika), a kod 13 bolesnika do otrovanja je došlo zbog upotrebe zemljanog posuda glaziranog olovnom gledi (grupa II). Paralelno je određivana koncentracija olova kontrolnoj grupi od 10 ispitanika, koji nisu bili u poznatoj ekspoziciji olovu. Rezultati su pokazali, da su u prosjeku koncentracije olova u likvoru kod eksponiranih ispitanika više od istih kod kontrolne grupe. Rasponi koncentracija bili su ovi: za grupu I 0-82, za grupu II 0-104, za grupu III 0-40, a za ispitanike kontrolne grupe 0-18 $\mu\text{g Pb}/100\text{ ml}$ likvora. Iako nije uvijek bilo korelacije između koncentracije olova u likvoru i kliničkih kao i drugih znakova otrovanja, značajno je da kod otrovanja olovom može doći do povećane koncentracije olova u likvoru.

Otrovanje olovom s afekcijom centralnog nervnog sistema, poznato pod nazivom olovna encefalopatija, je najmanje proučena manifestacija saturnizma. Javlja se rijetko, danas gotovo isčezava, pa je to pored drugih faktora jedan od razloga za slabije poznavanje tog tipa otrovanja. Klinička slika olovne encefalopatije je doduše poznata još od vremena *Tanquerel des Planchesa* (1), ali još uvijek nedostaje podataka o patofiziologiji tog otrovanja. Pored toga pojavljuju se i novi slučajevi olovne encefalopatije uzrokovane olovnim tetraetilom, koji se po svom djelovanju bitno razlikuje, ne samo od anorganskih već i od ostalih organskih spojeva olova do sada poznatih po afekciji centralnog živčanog sistema.

U zbiru neriješenih kliničko-laboratorijskih podataka istaknuto mjesto pripada ulozi koncentracije olova u likvoru, jer se do danas još uvijek ne zna da li olovo u likvoru ima ili nema kliničko značenje kod otrovanja olovom. Podaci iz literature (2-9) odnose se uglavnom samo na brojčane vrijednosti analize i to u vrlo velikom rasponu od 8 do 800 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (tablica 1), dok normalne vrijednosti prema novijim podacima

nisu prelazile 18 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (8). Iz priložene tablice ujedno se vidi da između vrste otrovanja i prisutne koncentracije olova u likvoru prema tim podacima nema korelacije, jer su se kod drugih tipova saturnizma često javljale više koncentracije olova u likvoru nego kod olovne encefalopatije. Koliko su to bile stvarne koncentracije ili su primijenjene metode pa možda i kontaminacija pri punkciji likvora utjecali na rezultat, ostaje pod znakom pitanja. To je bio povod za vlastita ispitivanja pomoću kojih smo htjeli odrediti koncentraciju olova u likvoru kod raznih kliničkih tipova otrovanja olovom i po mogućnosti utvrditi klinički značaj ove analize.

Tablica 1.

Olovo u likvoru kod otrovanja olovom prema podacima iz literature

Autor i godina	Vrsta otrovanja	Pb u likvoru $\mu\text{g}/100\text{ ml}$
Aub, Fairhall (1926)	Encephalopathia saturnina	100
Ludwig, Rottenberg (1936)	»Radiculitis saturnina«	85
Duesing (1937)	»Sindroma tabiforme saturninum« encephalopathia saturnina	220 493
Schmitt, Basse (1937)	Saturnismus	220
	Saturnismus	170
	Saturnismus	80
	Saturnismus	493
	Saturnismus	200
Hay (1950)	Encephalopathia saturnina	60
Baader (1951)	Bolesnici sa saturnizmom i jakim glavoboljom	400-800
	Saturnismus	22
Pernis (1952)	Saturnismus	8
	Saturnismus	25
	Saturnismus	10
	Encephalopathia saturnina acuta	44
	Sessa, Tempone (1961)	Encephalopathia saturnina (laka)
	Encephalopathia saturnina (početna)	22
	Encephalopathia saturnina (teška)	15

ISPITANICI I METODE

Ispitanici, ukupno 43, bili su bolesnici Odjela za profesionalne bolesti i Psihijatrijske klinike (Rebro). Prema radnoj anamnezi to su bili: ispitanici koji su bili profesionalno eksponirani parama i prašini olovnih oksida (grupa I – 15 bolesnika); zatim ispitanici kod kojih je do otrova-

nja došlo zbog upotrebe zemljanog posuda glaziranog olovnom gleđi (grupa II – 13 bolesnika) i ispitanici koji su bili profesionalno eksponirani parama olovnog tetraetila (grupa III – 15 bolesnika). Dužina ekspozicije je bila različita: kod ispitanika grupe I od tri mjeseca do pet godina, kod grupe II dugotrajna ali tačno nepoznata, a kod grupe III kratkotrajna i različita zbog različito dugog zadržavanja u zagađenim prostorijama.

Kod svih ispitanika uzimane su lumbalnom punkcijom potrebne količine cerebrospinalnog likvora. Igle za punkciju bile su prethodno silikonizirane i ispitane na otpuštanje olova. Koncentracija olova u likvoru određena je ditizonskom metodom (10). Osim analize na olovo, u likvoru su izvršene uobičajene biokemijske, odnosno citološke pretrage. Kod većine bolesnika izvršena su elektroencefalografska snimanja i uobičajene pretrage za dijagnozu otrovanja olovom, tj. brojenje bazofilno punktiranih eritrocita i retikulocita, uzimanje krvne slike, određivanje koncentracija olova u krvi i urinu i koproporfirina u urinu.

Kao kontrolna grupa za određivanje olova u likvoru poslužili su bolesnici (ukupno 10 ispitanika) s Neurološke klinike (Rebro), koji nisu bili u poznatoj ekspoziciji olovu.

REZULTATI I DISKUSIJA

Rezultati koncentracije olova u likvoru za sve tri grupe prikazani su u tablici 2. Najviše ispitanika imalo je vrijednosti koncentracije olova u likvoru do 20 $\mu\text{g}/100$ ml. Najveće vrijednosti tj. 104 μg ustanovljene su u grupi II, zatim u grupi I (82 μg), dok ispitanici grupe III imaju relativno najniže vrijednosti (do 40 μg). Gornja granica koncentracije olova u likvoru kod neeksponiranih osoba bila je 18 $\mu\text{g}/100$ ml. Taj nalaz je identičan s koncentracijom koju je našao *Pernis*, 1952. god. (8) pomoću polarografske metode.

Ako se ispitanici grupe I i II razmatraju sumarno i uzme u obzir klinički tip otrovanja kao što je to prikazano na tablici 3, tada se vidi da jedino ispitanici bez izraženih kliničkih simptoma otrovanja praktički ne prelaze normalu koncentracije olova u likvoru. Interesantno je i to da kod miješanog tipa otrovanja i kod otrovanja sa simptomima i znakovima encefalopatije nije bilo ispitanika s normalnom koncentracijom olova u likvoru, dok kod gastrointestinalnog tipa otrovanja, iako su gornje granice bile najviše, devet ispitanika imalo je normalne vrijednosti. Naš bolesnik sa znakovima encefalopatije imao je gotovo isti sadržaj olova u likvoru (24 $\mu\text{g}/100$ ml) kao i bolesnik s početnom encefalopatijom (22 $\mu\text{g}/100$ ml) kojeg su opisali *Sessa* i *Tempone* (9).

Bolesnici grupe III tj. oni koji su bili eksponirani parama olovnog tetraetila mogu se također podijeliti prema stupnju otrovanja na tri kategorije: lako, srednje i teško otrovanje (tablica 4). Ali, među tim bolesnicima kao što se iz tablice vidi, nije moguće utvrditi prema koncentraciji olova u likvoru i stupanj otrovanja. U kategoriji lako otrova-

Tablica 2.
Koncentracija olova u likvoru kod bolesnika grupe I, II i III

Pb $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	Broj ispitanika (n) u grupi		
	I	II	III
0- 10	8	3	8
11- 20	1	4	3
21- 30	3	2	2
31- 40	0	1	2
41- 50	1	1	0
51- 60	1	0	0
61- 80	0	0	0
81- 90	1	0	0
91-100	0	1	0
101-110	0	1	0

Tablica 3.
Klinički tip otrovanja i koncentracija olova u likvoru kod bolesnika grupe I i II

Klinički tip otrovanja	Broj ispitanika (n)	Pb $\mu\text{g}/100\text{ ml}$
Gastrointestinalni	18	0-104
Gastrointestinalni s pojedinim simptomima encefalopatije	4	25- 82
Simptomi i znakovi encefalopatije	1	24
Bez izraženih kliničkih simptoma otrovanja olovom	5	0- 20

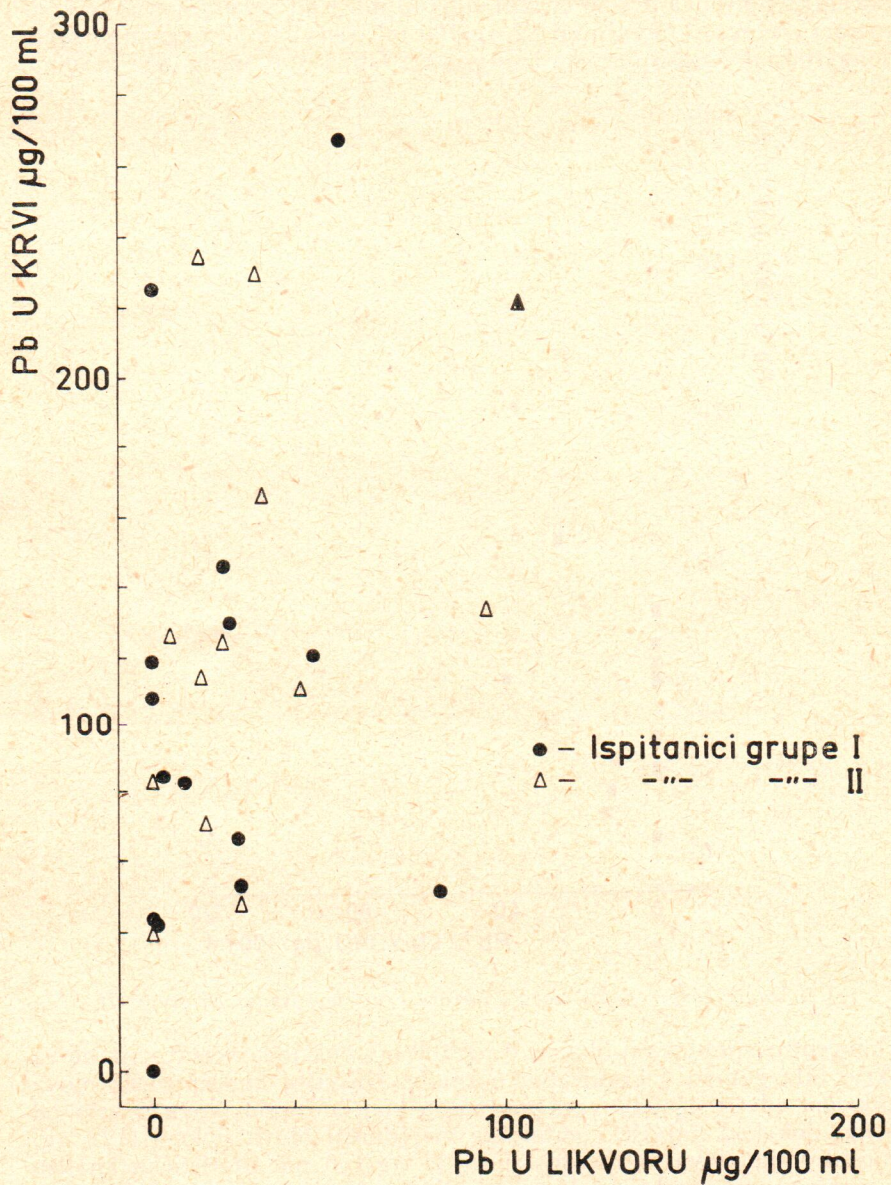
nje tri bolesnika, a u kategoriji srednje otrovanje jedan bolesnik imali su koncentraciju olova u likvoru iznad gornje granice normale. Kod bolesnika s teškim otrovanjem koncentracija olova u likvoru bila je normalna.

Tablica 4.
Stupanj otrovanja i koncentracija olova u likvoru kod bolesnika grupe III

Stupanj otrovanja	Broj ispitanika (n)	Pb $\mu\text{g}/100\text{ ml}$
Lako	9	0-37
Srednje	5	0-40
Teško	1	11

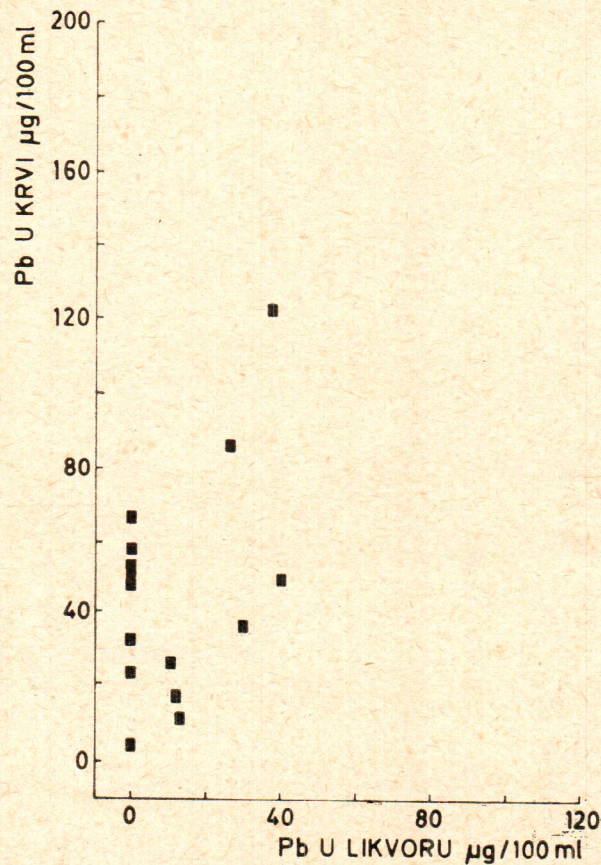
Budući da je opravdano pretpostaviti da olovo dolazi u cerebrospinalni likvor iz krvi preko hemato-encefalne barijere, interesantno je bilo usporediti koncentraciju olova u likvoru prema koncentraciji olova

u krvi. Rezultati pokazuju da u grupi I i II (slika 1) ukupno osam ispitanika imalo je koncentraciju olova u likvoru $0 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, a koncentracija olova u krvi varirala je od 0 do $225 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, odnosno kod če-



Sl. 1. Odnos koncentracije olova u likvoru i krvi kod ispitanika grupe I i II

tiri ispitanika bila je iznad gornje granice normale. Najvišoj koncentraciji olova u krvi od 267 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ odgovarala je koncentracija olova u likvoru od 53 μg , a najvišoj koncentraciji olova u likvoru od 104 μg koncentracija olova u krvi od 221 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Kod relativno visoke koncentracije olova u likvoru od 82 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ u krvi je bilo prisutno samo 51 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Kod ispitanika iz grupe III (slika 2) osam bolesnika imalo



Sl. 2. Odnos koncentracije olova u likvoru i krvi kod ispitanika grupe III

je koncentraciju olova u likvoru 0 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, dok je koncentracija olova u krvi bila gotovo u granicama normale. Najvišoj koncentraciji olova u likvoru od 40 μg odgovara normalna koncentracija olova u krvi od 49 μg , dok kod najviše i patološke vrijednosti olova u krvi (122 μg) koncentracija olova u likvoru iznosi 37 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Statistička analiza za svaku grupu posebno pokazala je da korelacija ne postoji. To je u suglasnosti s većinom nalaza drugih autora (3, 5, 6, 8, 9). Međutim,

važno je istaći da su ta neslaganja zapažena kod otrovanja ljudi, dok u eksperimentalnoj toksikologiji prema rezultatima *Straubea* (11) paralelno s porastom koncentracije olova u krvi, povećava se i koncentracija olova u likvoru. Moglo bi se pretpostaviti da način i dužina ekspozicije kod čovjeka utječu na disperziju rezultata, ali uzrok treba prvenstveno tražiti u nizu još nerazjašnjenih elemenata koji utječu na permeabilnost hemato-encefalne barijere.

Između koncentracije olova u likvoru i uobičajenih kemijskih analiza likvora, kao i elektroencefalografskih nalaza također nije bilo korelacije po grupama, iako uz normalne koncentracije olova u likvoru ti nalazi su u većini slučajeva bili također normalni ili samo lagano patološki.

ZAKLJUČAK

Na temelju dobivenih rezultata mogu se izvesti ovi zaključci:

- 1) Kod otrovanja olovom može doći do povećane koncentracije olova u likvoru.
- 2) Koncentracija olova u likvoru ne određuje i klinički tip otrovanja.
- 3) Između koncentracije olova u likvoru i koncentracije olova u krvi nema statistički značajne korelacije.
- 4) Koncentracija olova u likvoru u pravilu je niža od koncentracije olova u krvi.
- 5) Prisustvo olova u likvoru kod otrovanja olovom i izostanak korelacije između koncentracije olova u likvoru i olova u krvi govori u prilog vrlo kompliciranog mehanizma prelaza olova iz krvi u cerebrospinalnu tekućinu, a to je i razumljivo s obzirom na niz još nerazjašnjenih elemenata koji reguliraju prelaz preko hemato-encefalne barijere.

Literatura

1. *Tanquerel des Planches, L.*: Traités des maladies de plomb, ou saturnines, Ferra, Paris, 1839.
2. *Aub, J. C., Fairhall, L. T., Minot, A. S., Reznikoff, P.*: Lead Poisoning, Williams and Wilkins, Baltimore, 1926.
3. *Ludwig, H., Rottenberg, M.*: Klin. Wschr., 15 (1936) 119.
4. *Duesing, F.*: Dtschr. Zschr. f. Nervenheilk., 143 (1937) 297.
5. *Schmitt, F., Basse, W.*: Klin. Wschr., 16 (1937) 65.
6. *Hay, W.*: Brit. J. Industr. Med., 7 (1950) 177.
7. *Baader, E. W.*: Gewerbekrankheiten, Urban i Schwarzenberg, Berlin, 1951.
8. *Pernis, B.*: Med. Lavoro, 43 (1952) 251.
9. *Sessa, T., Tempone, G.*: Folia Med. (Nap.), 44 (1961) 185.
10. *Weber, O. A., Voloder Kata, Vouk, V. B.*: Arh. hig. rada, 3 (1962) 296.
11. *Straube, G.*: Klin. Wschr., 26 (1948) 595.

*Summary*LEAD IN CEREBROSPINAL FLUID IN CLINICAL
LEAD POISONING

The analysis of the cerebrospinal fluid lead concentration was performed in 43 patients exposed to lead oxide dust (Group I - 15 patients), lead tetraethyl (Group III - 15 patients), and using lead-glazed pottery (Group II - 13 patients). A group of 10 persons with no known exposure to lead was examined in the same way and served as controls. The results have shown that on the average the fluid lead concentrations in the exposed persons were higher than in the control group. The concentrations ranged from 0-82 in Group I, from 0-104 in Group II, from 0-40 in Group III, and from 0-18 $\mu\text{g Pb}/100\text{ ml}$ fluid in the control group. Although the cerebrospinal fluid lead concentrations were not always correlated with clinical and other signs of poisoning, it is worth noting that an increased fluid lead concentration in lead poisoning is possible.

*Institute for Medical Research,
and Industrial Hygiene,
Yugoslav Academy of Sciences and Arts, Zagreb*

*Received for publication
November 23, 1967*