
HjerneÅret 1997 - neurotoksikologi

af Henrik Rye Lam, Grete Østergaard, Ole Ladefoged, Levnedsmiddelstyrelsen.

Hjernen er organismens mest komplekse organ, både morfologisk og funktionelt. Derfor og på grund af dens centrale funktion er skader og sygdomme i hjernen specielt alvorlige. Hertil kommer, at nerveceller (neuroner) ikke er i stand til at dele sig. Er de beskadiget over et vist niveau, vil de gå til grunde og kan ikke blive erstattet af nye. Sådan skade kan ikke udbedres, den er kronisk for resten af individets liv. Dog kan delvist beskadigede neuroner og ledningsbaner regenereres. Herudover er der mulighed for re-etablering af ødelagt funktion gennem nye og/eller kompensatoriske mekanismer.

I den vestlige verden indlægges flere og flere mennesker på grund af sygdomme i hjernen. Der er flere sygdomme i dette organ end i noget andet enkeltorgan. Sygehusudgifterne til behandling er enorme og overstiger de samlede udgifter til behandling af både kræft og hjerte-kredsløbssygdomme.

Disse forhold fik i 1989 amerikanerne til at erklære 90-erne for hjernens årti (Decade of the brain). Senere er der deklareret hjerneår i Finland (1992) og Norge (1995). I Danmark har vi HjerneÅr her i 1997. Gennem dette initiativ er det hensigten at intensivere forskning, oplysning, forebyggelse og behandling af sygdomme i hjernen.

Udover genetisk prædisposition og specifikke sygdomme, vides også kemiske stoffer og andre miljøfaktorer at have betydning for udvikling af sygdomme i nervesystemet. Omfanget er dog ukendt.

I et tidligere nummer af dette formidlingsblad (nr. 2, januar 1996) blev det omtalt, hvorledes

der ved Levnedsmiddelstyrelsens Institut for Toksikologi igennem de sidste ti år har været arbejdet med interdisciplinære undersøgelser af organiske opløsningsmidlers neurotoksicitet i rotter. Dette sker som en del af det arbejde, der udføres for Miljøstyrelsen indenfor kemikalieområdet.

For indeværende er n-hexan, n-hexans metabolit 2,5-hexandion, acetone, isopropanol, toluen, aromatholdig og dearomatiseret mineralisk terpentin blevet undersøgt. Tillige er der i et samarbejde med Arbejdsmiljøinstituttet foretaget undersøgelser af p-cymen og tert-butyltoluen. De to sidstnævnte opløsningsmidler er komponenter af aromatholdig terpentin.

Dette indlæg er en fortsættelse af førstnævnte og omtaler specifikt nogle af de neurokemiske effekter, der er set som følge af inhalationseksponering af rotter for 4 af disse opløsningsmidler: aromatholdig og dearomatiseret terpentin, p-cymen og tert-butyltoluen.

Hjernens uforstyrrede funktion er essentiel for opretholdelse af individets fysiske, psykologiske og sociale funktionsevne. Normal hjernefunktion er betinget af opretholdelsen af en hårfin balance mellem myriader af fysiske og neurokemiske processer. Ændring af blot en enkelt central proces kan tænkes at forstyrre denne balance og give sig til udtryk som neurotoksisk effekt.

Neuronernes vigtigste opgaver er bearbejdning og transmission af information. Hertil modtager, integrerer og responderer de på endogene og exogene stimuli. Det er derfor vigtigt for hjernens normale funktion, at dens evne til impulsledning ikke forstyrres. Derfor ønskede vi

at finde ud af, om overførslen af impulser mellem neuroner blev påvirket af eksponering for opløsningsmidler.

Impulsoverførsel sker i veldefinerede strukturer, kaldet synapser, som er kontaktpunkter mellem neuroner. Afstanden (synapsespalten) mellem to neuroner er ca. 20 nm. Når en nerveimpuls skal sendes fra et neuron (det præsynaptiske) til det næste (det postsynaptiske), sker dette oftest ved at det præsynaptiske neuron fra det yderste af en af sine udløbere, terminalen, afgiver et signalstof (neurotransmitter).

Neurotransmittere diffunderer over synapsespalten til den postsynaptiske membran og binder sig her til specifikke receptorer. Denne binding ændrer den enkelte receptors struktur, og afhængigt af receptortypen resulterer dette i et inhibitorisk eller excitatorisk respons. Et excitatorisk respons øger sandsynligheden for at det postsynaptiske neuron videregiver nerveimpuls, et inhibitorisk respons reducerer sandsynligheden for nerveimpuls og repræsenterer således en stabilisering.

Vi valgte at studere neurokemiske processer i synaptosomer. Disse er subcellulære partikler, som kan isoleres fra hjernevæv ved homogenisering, differential- og gradientcentrifugering. Synaptosomfraktionens partikler består hovedsagelig af den præsynaptiske nerveterminal og dennes indhold af cellekomponenter. Synaptosomer er vidt accepterede og anvendte modeller for den præsynaptiske nerveterminals funktion og farmakas og kemiske stoffers påvirkning heraf (1).

Både 3 ugers og 6 måneders dosering med aromatholdig terpentin viste reduceret proteinmængde i denne fraktion. Samtidig øgedes koncentrationen af tre vigtige neurotransmittere: noradrenalin, dopamin og 5-hydroxytryptamin (2).

Spørgsmålet er så, hvorledes dette kan fortolkes. Den reducerede proteinmængde skyldes måske, at antallet af synapser blev reduceret på grund af terpentin, og at der dermed var forringet mulighed for impulsledning i hjernen. Organismen kunne så søge kompensatorisk at opretholde funktionen ved at øge mængden af neurotransmittere. Hvis denne strategi lykkes, vil man ikke kunne se nogen forringelse af hjernefunktionen, men hvis kompensationen er utilstrækkelig, eller ikke kan opretholdes gennem længere tid, kan hjernens funktion påvirkes, og organismen kan vise tegn på kompromitteret hjerneaktivitet: på neurotoksisk effekt.

Inhalationseksponering for dearomatiseret terpentin gennem 3 uger og 6 måneder gav også anledning til en reduceret proteinmængde i synaptosomfraktionen (Ikke publicerede data). Samme effekt blev iagttaget efter 4 ugers inhalation af p-cymen (3) og tert-butyltoluen (Ikke publicerede data). Der synes således at kunne være tale om en generel effekt forårsaget af inhalationseksponering for organiske opløsningsmidler.

For samtlige 4 organiske opløsningsmidlers vedkommende var der tale om langvarige effekter, som stadig var tilstede mindst 4 måneder efter doseringens ophør. Sådanne langvarige effekter giver anledning til overvejelse og bekymring.

Det generelt langvarigt reducerede udbytte af synaptosomalt protein kan måske forklare nogle af de kroniske symptomer, som eksponering for organiske opløsningsmidler mistænkes for at kunne forårsage i mennesker. Her tænkes specifikt på nedsat hukommelse og reduceret evne til indlæring. Som det fremgår af nedenstående, har der i de seneste år foregået en intens neurokemisk forskning indenfor netop disse to vigtige aspekter af hjernens funktion.

Et neuron udsættes konstant for et virvar af input. Modtagercellen responderer på summen af indkomne excitatoriske og inhibitoriske sti-

muli. Hvis en vis tærskelværdi nås, vil dette resultere i impuls. Lagring af impuls kan ske ved henholdsvis at øge effekten og størrelsen af signal udsendt fra det postsynaptiske neuron og reducere tærskelværdien for det postsynaptiske respons. Derved effektiviseres samtalen mellem de to neuroner. Således kan et helt netværk af neuroner aktiviseres, hvilket resulterer i selektiv og længevarende forstærkning af bestemte nervebaner. Dette fænomen kaldes long-term potentiation (LTP) og er relateret til indlæring.

Det vides, at der ved impulsledning over synapsespalten sker en sådan regulering af den synaptiske effektivitet. Ofte sker der også udskillelse af andre stoffer end neurotransmitteren fra den præsynaptiske celle, og der vides at blive frigivet stoffer fra den postsynaptiske celle, som påvirker forhold præsynaptisk. Sådan tovejs kommunikation mellem de to involverede neuroner er et vigtigt element for induktion af LTP. Gentagen anvendelse af et netværk øger dets effektivitet.

Morfologiske forandringer er centrale for induktion af LTP. Syntese af strukturproteiner menes at være nogle af de seneste processer, som iagttages ved LTP. Udover et øget antal synapser induceres også langvarig forstørrelse af de enkelte synapser og disses kontaktflader, øget beredskab for afgivelse af præsynaptisk impuls og øget antal postsynaptiske receptorer. I det hele taget er synapseregionen top-tunet til impulsledning.

Genkaldelse, hukommelse, af lagret information kan ske ved, at input, som ligner det/de input, som tidligere inducerede lagringen, forårsager aktivering af det potentierte netværk.

Nyere undersøgelser viser, at forskellige vækstfaktorer er vigtige for at et givent neurons udløbere finder sin rigtige målcelle og for at denne kontakt optimeres og vedligeholdes.

Det kunne tænkes, at organiske opløsningsmidler forstyrrede celle-til-celle kommunikationen, således at antallet af synapser eller disse synapsers kontaktflader blev reduceret. Sådanne ændringer kunne forklare det reducerede udbytte af synaptosomalt protein og reduceret evne til indlæring og hukommelse som følge af langvarig udsættelse for organiske opløsningsmidler i indåndingsluften.

Er dette tilfældet, åbnes mulighed for at ødelagte nervebaner/synapser i hjernen terapeutisk ville kunne blive reetableret ved hjælp af relevante vækstfaktorer (neurotrofiske faktorer), forudsat at nødvendige neuroner ikke er gået til grunde.

Det perifere nervesystem er langt mere tilgængeligt for undersøgelser og dosering med farmaka end hjernen. Derfor er klinisk forskning af neurotrofiske faktorerers anvendelighed til helbredelse af skader i nervesystemet for indværende mere intens og opnåede resultater mere lovende for denne del af nervesystemets vedkommende. Det er især skader som følge af fysiske traumer og som senfølger af diabetes mellitus, der først synes at stå for at kunne blive behandlet med neurotrofiske faktorer.

1. Lam HR, Christensen S. Regional and subcellular localization of Li^+ and other cations in the rat brain following long-term lithium administration. *J Neurochem* 1992;59:1372-1380.
2. Lam HR, Østergaard G, Ladefoged O. Three weeks' and six months' exposure to aromatic white spirit affect synaptosomal neurochemistry in rats. *Toxicol Lett* 1995; 80:39-48.
3. Lam HR, Ladefoged O, Østergaard G, Lund SP, Simonsen L. Four weeks' inhalation exposure of rats to p-cymene affects regional and synaptosomal neurochemistry. *Pharmacol Toxicol* 1996;79:225-230.