# HODNOCENÍ RIZIKA

# EXPOZICE DĚTÍ ENVIRONMENTÁLNÍM FAKTORŮM

 V r. 1990 byla vydána monografie International Life Sciences Institute (ILSI) Similarities and Differences Between Children and Adults. Protože závěry konference doporučily další výzkum v této oblasti, byl po 11 letech uspořádán workshop 54 expertů, kteří vytvořili komplexní metodické doporučení pro hodnocení rizika z expozice dětí environmentálním faktorům, založené na formulaci problému – analýzy – charakteristice rizika, osvědčené při hodnocení rizika u dospělých a aplikované na expozici v časných stádiích života. Důležitou úlohu má načasování expozice vzhledem k rozdílné vnímavosti exponovaných vyvíjejících se organismů, a to jak v oblasti toxokinetiky tak toxodynamiky. Tato hodnocení nemohou být odvozována z údajů získaných pro dospělé. Hlavní závěry a priority:

* Identifikovat „okna vnímavosti“: jsou různá v různých obdobích vývoje; v jednotlivých stádiích vývoje je třeba definovat rozdíly v kinetice a dynamice na molekulární, buněčné, orgánové a fyziologické úrovni
* Definovat specifické rozdíly v chování dětí různého věku a zahrnout je do sledování expozice, poznat jeho kritické komponenty
* Vytvořit lepší (koncepční) metodický model klíčových vztahů mezi expozicí a účinkem
* Zkoumat časové vztahy mezi expozicí a účinky (včetně pozdních následků; analýza toxokinetiky zahrnuje specifika chemického faktoru a exponované populace (tj. vstřebávání, metabolismus, vylučování); analýza toxodynamiky zahrnuje identifikaci funkčních následků expozice ovlivňujících tyto fyziologické procesy v různých etapách raného života; charakteristika rizika časné expozice (dávka-účinek) může být jak kvalitativní nebo kvantitativní
* Poznat faktory, které vnímavost dětí různého věku k účinkům environmentálních faktoru ovlivňují
* Monitorování trendů nemocnosti a expozice

Podle: Olin SS aj: Workshop to develop a Framework for assessing risks to children from exposure to environmental agents. Environ Health Persp 2003; 111 (12): 1524-1526

# PRENATÁLNÍ EXPOZICE A JEJÍ NÁSLEDKY – NOVÉ POZNATKY

Nejčastějším patologickým jevem u novorozenců je růstová retardace, která má dvě hlavní příčiny: předčasný porod a hyponutrici během intrauterinního vývoje. Dlouhodobá hypo-nutrice má vztah k dlouhodobým strukturálním a fyziologickým následkům, které postižené jedince predisponují k řadě chronických nemocí jak v dětství, tak i v dospělosti (Barkerova hypotéza, 1998). Pomineme-li různá onemocnění matky, která vedou k hyponutrici plodu, pak jsou studovány různé faktory zevního prostředí, které mají stejný etiologický efekt. Nejčastěji citovanými pracemi jsou studie o prenatální expozici cigaretovému kouři, jejímž nejčastějším klinickým projevem je růstová retardace plodu; někteří autoři dokonce používají termín „fe-tální tabákový syndrom“. Za hlavní příčinné faktory tohoto poškození jsou pokládány niko-tin, oxid uhelnatý, kadmium a kyanovodík, které různým mechanismem vyvolávají hypoxii plodu, nikotin svými vasokonstrikčními účinky rovněž hyponutrici. Tělesně retardované plo-dy se rodí i ženám exponovaným alkoholu, marihuaně, hluku. V novější literatuře se popisují i další rizikové faktory:

## PRAŠNÉ ČÁSTICE

Studie publikované po r. 2000 (včetně českých autorů) popisují epidemiologický vztah mezi expozicí těhotných žen prašnému prostředí a zvýšeným výskytem porodů dětí s nízkou porod-ní hmotností. Jejich autoři jsou si dobře vědomi možných sociálně podmíněných souvislostí, nicméně přinášejí poznatky o biologicky plausibilním vysvětlení nalezených vztahů:

* prašné prostředí, zejména obsah částic menších než 2,5 um, negativně ovlivňuje funkci srdečního a dýchacího ústrojí;
* expozice prachu může být spojena s chronickým zánětem (plic a placenty) a následným oxidativním stresem, zejména pokud prach obsahuje částice těžkých kovů (Fe, Cu, Va, Cr a jiných), nebo organické sloučeniny (oxidy dusíku);
* chronický zánět v placentě může omezit její propustnost pro nutrienty i pro kyslík; předpokládá se zejména narušení transportu esenciálních mastných kyselin;
* volné radikály poškozují DNA, přítomný nikl může inhibovat funkci reparačních enzymů. Bylo prokázáno (ve studii Teplice-Prachatice), že děti narozené v prostředí s vyšší environmentální prašností, mají větší obsah DNA adduktů v pupečníkové krvi a v placentě, které korelují s hodnotami adduktů DNA v krvi matek
* na prašné částice mohou být adsorbovány PAH; ty kromě vlastních poškození DNA indukují zvýšenou tvorbu mikrosomálních enzymů P 450 a tak může dojít k poškození embrya v časném stádiu jeho vývoje;
* v znečistěném ovzduší může být narušena imunitní obranyschopnost matek, které trpí častějšími infekcemi či alergiemi; ty, pokud zejména postihují ženu ve 3. trimestru, mohou iniciovat předčasné kontrakce a protržení blan;
* expozice prachu může rovněž vyvolávat změny v obsahu hemoglobinu, krevních destiček a leukocytů, fibrinu, faktorů VII – IX a von Willebrandova faktoru s následnou zvýšenou pohotovostí ke koagulaci a zvýšenou viskozitou krve;
* vasokonstrikční účinky cigaretového kouře jsou podle nových studií také v souvislosti s obsahem prašných částic velikosti do 2,5 um; mechanismem, kterým se tento účinek uplatňuje, může být endoteliální dysfunkce, která byla v této souvislosti popsána
* expozice prašným částicím rovněž zvyšovala krevní tlak těhotných experimentálních zvířat i žen.

Podle Kannan S et al: Exposure to airborne particulate matter and adverse perinatal outcomes: a biologically plausible mechanistic framework for exploring potential effect mogification by nutrition. Environ Health Perspect 2006; 114 (11): 1636 - 1642

POLYCYKLICKÉ AROMATICKÉ UHLOVODÍKY

Vyskytují se ubikvitárně; byly u nich prokázány mutagenní a karcinogenní účinky pro člověka a potenciálně jsou i významnými toxiny pro reprodukci a vývoj plodu: experi-mentální expozice benzo/a/pyrenu významně snížila počet přežívajících plodů a porodní hmotnost potkanů v poměru dávka – účinek. Také epidemiologické studie v ČR (Teplice-Prachatice) a v Polsku našly zvýšené riziko fetální růstové retardace, které byly podobné jako v dřívějších studiích v New Jersey; u těchto studií však nebyla hodnocena expozice z dalších zdrojů, především z ETS (environmental tobacco smoke). Tuto metodickou chybu napravily 2 souběžně probíhající studie z Krakowa a New Yorku. V obou kohortách byla prenatální expozice PAH signifikantně korelována k snížení porodní hmotnosti.

Mechanismus fetální toxicity PAH není dosud zcela objasněn; může zahrnovat:

 - indukci apoptosy jako následek poškození DNA,

* antiestrogenní účinky PAH
* indukci enzymů cytochromu P 450
* vazbu na receptory faktoru růstu v placentě;

tyto mechanismy mohou negativně ovlivnit přívod kyslíku a nutrientů do plodu.

Vzhledem k tomu, že děti s retardací tělesného vývoje jsou vnímavější ke zvýšené nemocnosti a úmrtnosti po narození, mívají zvýšené riziko poruch mentálního vývoje, vzniku hypertenze, koronární nemoci srdeční a diabetu II. typu v dospělosti, mají výsledky velký význam pro opatření, která by omezila produkci PAH.

Podle: Choi H et al: International studies of prenatal exposure to PAH and fetal growth. Environ Health Perspect 2006; 114 (11): 1744 – 1750

OLOVO

Vzhledem k mnoha studiím, které prokázaly narušení vývoje nervové soustavy vlivem prenatální expozice plodů, doporučilo US Center fo Disease Control (CDC) v r. 1991 jako referenční limitní hodnotu hladinu olova v krvi dětí 10 ug/dl (0,48 umol/l); výsledky následujících studií však ukazují, že by bylo vhodné tuto hranici dále snížit. Současně se doporučuje pokládat expozici populace olovu za stále závažný problém, neboť:

* během prenatálního období může být olovo významně mobilizováno z matčina skeletu, kde může přetrvávat i dlouho poté, co se expozice populace ze životního prostředí podařilo prokazatelně snížit
* fetální nervový systém je podstatně vnímavější k různým neurotoxinům.

Je nutno dodat, že většina, (ale ne všechny) studií prokázala vztahy mezi prenatální expozicí olovu a vývojem nervové soustavy; také trvání projevů poruch vývoje bylo u některých studií pouze několik let dětství, u jiných příznaky přetrvávaly až do dospělosti. Důvodem těchto rozdílů může být variabilita v době expozice během prenatálního období.

Faktem zůstává, že farmakokinetika olova v soustavě matka-plod je málo prozkoumána: bylo zjištěno, že **hladiny olova se během gravidity různě mění** a obsah olova v jednotlivých tkáních a tekutinách jsou jen málo korelovány. Podobně se mění během prenatálního období i vnímavost jednotlivých tkání a orgánů plodu k chemickým látkám v životním prostředí. Je možné, že neurotoxické účinky olova mohou být rozdílné v různých trimestrech.

Většina olova (víc než 99%), které koluje v matčině krvi, je vázáno na erytrocyty a proto nemůže procházet placentární bariérou; **pro fetální expozici je tedy významné 1% olova**, které se nachází v krevním séru matky; proto vztahovat projevy expozice plodu k hodnotám olova v celé krvi matky není správná metoda. Je třeba rovněž zdůraznit, že v poměru obsahu Pb v erytrocytech a plasmě jsou velké interindividuální rozdíly. V jedné studii byly proto sledovány hladiny Pb v krvi a v plasmě matek v každém trimestru, u novorozenců v jejich pupečníkové krvi a ve venozní krvi dětí v jejich 12. a 24. měsíci po narození, kdy byl také testován jejich nervový vývoj pomocí Bayleyovy škály.

Jak v celé krvi, tak i v séru matek se hladiny Pb měnily: nejvyšší byly v 1. trimestru, nejnižší ve 2. trimestru, ve 3. trimestru opět stoupaly. Hodnoty Pb v pupečníkové krvi byly o cca 10 ug/l nižší nej v krvi matek při porodu. Během 1. a 2. roku po narození hodnoty Pb v krvi dětí klesaly.

Hodnoty indexu mentálního vývoje (MDI) negativně korelovaly s hodnotami Pb v krvi v každém trimestru, nejtěsnější korelace MDI byla k hladinám olova v 1. trimestru (v celé krvi: -4,13; i v séru: - 3,77). Nejslabší vztah byl nalezen mezi MDI a hladinami Pb v pupečníkové krvi a v krvi dětí v 1. a 2. roce po narození.

Studie zjistila, že **pro narušení vývoje nervového systému je rozhodující expozice v 1. tri-mestru, zatímco postnatální expozice neměla signifikantní vztah. Práce má významné praktické důsledky, neboť opatření na snížení expozice olovu bývá nejčastěji soustředě-no na období dětství, zatímco expozice v časném prenatálním období bývá opomíjena.**

V experimentálních studiích olovo mělo různé účinky na vývoj nervového systému: narušení diferenciace buněk, narušení myelinizace i synaptogenese. Je známo, že diferenciace probíhá především v 1. trimestru, což by mohlo vysvětlit nález těchto vztahů.

Podle: Hu H et al: Fetal Lead exposure at each stage of pregnancy as a predictor of infant mental development. Environ Health Perspect 2006; 114 (11): 1730 – 1735

**PCB, DIOXINY**

V prospektivní studii DUTCH Children byly pozorovány souvislosti mezi hladinami PCB a dioxinů (v pupečníkové krvi, matčině séru a mateřském mléce) a změnami chování před-školních dětí pomocí jejich preference „ženských“ a „mužských“ typů her. U hochů expo-novaných PCB bylo pozorováno snížení skore maskulinizace, u dívek naopak zvýšení skore maskulinizace. U vyšších hodnot dioxinů se zvýšilo skóre feminizace u obou pohlaví. Relace nebyly nalezeny k obsahu látek v mateřském mléce, proto se předpokládá vliv prenatální expozice na hormony ovlivňující sexuální orientaci dětských her.

Podle: Potera C: Pollutants alter play. Environ Health Persp 2002, 110 (10): A590-591