

NEKI NEUROFIZIOLOŠKI, PSIHOMOTORNI I  
PSIHOLOŠKI POKAZATELJI KOD RADNIKA  
DUGOTRAJNO IZLOŽENIH INSEKTICIDIMA  
INHIBITORIMA HOLINESTERAZE

V. Radonjić<sup>1</sup>, R. Kafol<sup>2</sup>, D. Ercegovac<sup>3</sup>, R. Kocijančić<sup>4</sup>  
i N. Nešković<sup>5</sup>

*Zavod za dezinfekciju, dezinskciju i deratizaciju, Beograd<sup>1</sup>, Zavod za produktivnost dela SR Slovenije, Ljubljana<sup>2</sup>, Institut za mentalno zdravlje, Beograd<sup>3</sup>, Medicinski fakultet — Institut za higijenu i medicinsku ekologiju, Beograd<sup>4</sup> i INEP—Institut za pesticide i zaštitu životne sredine, Zemun-Beograd<sup>5</sup>*

*(Priljeno 15. XI 1984)*

U radu je ispitivana profesionalna izloženost radnika insekticidima inhibitorima holinesteraze i njihov uticaj na pojedine neurofiziološke, psihomotorne i psihološke parametre.

Praćenje parametara je obuhvatilo merenje aktivnosti holinesteraze eritrocita, bioelektrične aktivnosti kore velikog mozga, reakcionih vremena, vizuelne diskriminacije, vizuelne identifikacije i profil indeks emocija.

Dobijeni rezultati su upoređivani sa rezultatima kontrolnih grupa, a dobijene razlike su testirane Studentovim t-testom. Osim toga ispitivana je i linearna korelacija pojedinih parametara istraživanja.

Razmatrani su mogući mehanizmi nastajanja uočenih promena posmatranih parametara kod grupe radnika profesionalno izloženih insekticidima inhibitorima holinesteraze.

Inhibitorna aktivnost organofosfornih estara prema holinesterazi otkrivena je 1941. godine (1), a uzročna veza inhibicije holinesteraze i pojava selektivnih simptoma kod radnika izloženih parationu i drugim organofosfornim jedinjenjima opisana je 1953, odnosno 1957. godine (2, 3).

U proučavanju dejstva insekticida na centralni nervni sistem (CNS) prevladavaju radovi koji pripadaju grupi epidemiološko-toksikoloških istraživanja koja proučavaju relaciju »jedan insekticid — jedna bolest« (4).

Ovaj rad, takođe, pripada grupi epidemiološko-toksikoloških istraživanja koja proučavaju relaciju jednog insekticida, ili jedne grupe insekticida sa zajedničkom biološkom karakteristikom, u ovom slučaju grupe

insekticida inhibitora holinesteraze, i jednog ili grupe parametara zdravstvenog stanja, u ovom slučaju grupe neurofizioloških, psihomotornih i psiholoških pokazatelja kod radnika dugotrajno izloženih u procesu rada.

Cilj istraživanja je da se sagleda da li postoji statistički značajna razlika u pojedinim neurofiziološkim i psihološkim parametrima između eksponirane grupe radnika, kod kojih je utvrđena inhibicija holinesteraze, i kontrolne grupe, kao i da se utvrdi da li postoji statistički značajna linearna korelacija između dužine izloženosti i psihomotornih i psiholoških parametara s druge strane.

Polazna hipoteza se sastoji u pretpostavci da dugotrajna izloženost malim dozama insekticida inhibitora holinesteraze u procesu rada sa njima dovodi do potenciranog dejstva endogenog acetilholina što bi trebalo da se odrazi u skraćanju neurofiziološkog odgovora na nadražaj. Takođe, pretpostavka je da ovakvo dejstvo insekticida inhibitora holinesteraze može imati reperkusije na pojedine psihomotorne i psihološke parametre ljudi profesionalno izloženih.

## ISPITANICI I METODE

Ispitivanu grupu radnika izloženih delovanju insekticida inhibitora holinesteraze činila je grupa od 47 radnika Zavoda za dezinfekciju, dezinfekciju i deratizaciju, Beograd. Svi radnici su bili muškog pola, prosečne starosti 36 godina i prosečnog staža na poslovima dezinfekcije od 11 godina.

S obzirom na raznolikost istraživanja i prostornu udaljenost pojedinih institucija nije bilo moguće obezbediti jedinstvenu kontrolnu grupu za sve ispitivane parametre. Tako, aktivnost holinesteraze eritrocita kod eksponirane grupe radnika komparirana je sa rezultatima dobijenim kod grupe od 53 radnika muškog pola, zaposlenih u fabrici hartije u Vladičinom Hanu, prosečne starosti 40 godina i prosečnog staža od 15 godina. Holinesteraza eritrocita određivana je modifikovanom Michelovom metodom (5).

Kontrolna grupa za neurofiziološka ispitivanja bila je sastavljena od 20 ispitanika muškog pola opšte populacije, koji nisu u procesu rada bili izloženi delovanju insekticida. Za psihološka istraživanja poslužila je grupa od 708 ispitanika preliminarno testiranih. Dostupni podaci o ovoj grupi, na žalost, nisu omogućavali da se grupa selektivno homogenizuje, tako da ona pripada opštoj populaciji.

Neurofiziološka obrada ispitanika je obuhvatila registraciju usrednjenih vizuelno evociranih potencijala bioelektrične aktivnosti kore velikog mozga. Merenja su izvođena binokularno, kao i posebno na levom i desnom oku.



Psihomotorne funkcije su merene serijom psihomotornih dijagnostičkih sredstava. Aparat PLD — zvučni korišćen je kao jednostavni reakciometar na zvučne podražaje sa tri signala: zvuk trepereće frekvencije, zujeći zvuk i zvuk visokog tonaliteta. Aparat PLD — vizuelni korišćen je kao jednostavni reakciometar na vizuelne podražaje sa tri signala: svetlost zelene, narandžaste i crvene boje. Instrument CRD je korišćen za provokaciju i merenja funkcija vizuelne orijentacije. Instrument N<sup>2</sup> je korišćen za provociranje i merenje vizuelne identifikacije.

Redosled provociranih i merenih funkcija je išao od jednostavnih reakcionih vremena na zvučne i vidne nadražaje, preko funkcije vizuelne diskriminacije kao složene funkcije, do vizuelne identifikacije, kao naj-složenije u ovom kontekstu. Na nivou jednostavnih reakcionih vremena na zvučne i vidne podražaje praćeni su sledeći parametri:

- prosečni broj grešaka, kao pokazatelj tačnosti i adekvatnosti reakcije (PBG),
- procenat ukupnog balasta kao pokazatelj nivoa prisutnih funkcionalnih smetnji (UB),
- ukupno vreme, kao pokazatelj ukupne efikasnosti (UT).

Na nivou vizuelne orijentacije praćeni su:

- prosečni broj grešaka (PBG),
- procenat ukupnog balasta (UB),
- mentalna brzina — najkraće vreme davanja adekvatnog odgovora (MB),
- ukupno vreme (UT).

Na nivou vizuelne identifikacije praćeni su:

- ukupno vreme (UT),
- broj mentalnih blokova, kao pokazatelj učestanosti (NTmax),
- maksimalno vreme prisutnih mentalnih blokova, kao pokazatelj prekida u funkcionisanju (Tmax),
- prosečan broj grešaka (PBG).

Profil indeks emocija (PIE) R. Plutchika je test kojim se, na specifičan način, dobija niz podataka o određenim osnovnim emocijama i unutrašnjim konfliktima ispitanika. PIE obuhvata osam osnovnih područja: reprodukciju, inkorporaciju, nekontrolisanost, samozaštitu, deprivaciju, opozicionalnost, eksploraciju i agresivnost.

Statistička obrada rezultata izvršena je elektronskim računarnom.

## REZULTATI

Aktivnost holinesteraze eritrocita kod eksponirane grupe radnika iznosila je  $\bar{X} = 1,35$  U/1,  $SD = 0,17$ , a kod kontrolne grupe  $\bar{X} = 1,52$  U/1,  $SD = 0,10$ . Razlika je statistički značajna na nivou  $P < 0,001$ .

Merenjem vizuelno evociranih potencijala utvrđeno je da ne postoji razlika u brzini bioelektričnog odgovora kod eksponirane i kontrolne grupe radnika kod merenja na levom i desnom oku pojedinačno (tabela 1). Međutim, rezultati binokularnog snimanja pokazuju skraćenje vre-

Tabela 1.  
*Odnos vizuelno evociranih potencijala eksponirane i kontrolne grupe*

Vrsta pregleda	Posmatrana grupa	$\bar{x}$	SD	P
<b>Binokularni:</b>				
N — 75	Zavod za DDD	74 ms	6	> 0,05
	Kontrolna	76 ms	6	
P — 100	Zavod za DDD	100 ms	9	< 0,05
	Kontrolna	105 ms	4	
<b>Na desnom oku:</b>				
N — 75	Zavod za DDD	76 ms	8	> 0,05
	Kontrolna	77 ms	7	
P — 100	Zavod za DDD	104 ms	10	> 0,05
	Kontrolna	106 ms	8	
<b>Na levom oku:</b>				
N — 75	Zavod za DDD	76 ms	8	> 0,05
	Kontrolna	76 ms	6	
P — 100	Zavod za DDD	107 ms	22	> 0,05
	Kontrolna	105 ms	7	

Tabela 2.  
*Odnos parametara psihološkog statusa eksponirane i kontrolne grupe radnika*

Odnos parametara	Posmatrana grupa	$\bar{x}$	SD	P
Reprodukcija	Zavod za DDD	17,1	2,6	< 0,05
	Kontrolna	16,0	4,2	
Nekontrolisanost	Zavod za DDD	9,3	4,5	< 0,05
	Kontrolna	8,0	2,0	
Samozaštita	Zavod za DDD	12,4	4,9	< 0,01
	Kontrolna	18,0	4,5	
Depresivnost	Zavod za DDD	8,6	4,3	< 0,01
	Kontrolna	6,0	5,5	
Eksplorativnost	Zavod za DDD	9,6	4,8	< 0,01
	Kontrolna	16,0	6,5	
Agresivnost	Zavod za DDD	14,7	6,6	< 0,01
	Kontrolna	10,0	4,2	



menskog intervala na nivou P-100 kod radnika Zavoda za DDD, a dobijena razlika je statistički značajna ( $P < 0,05$ ).

Rezultati dobijeni PIE testom predstavljeni su prosečnim vrednostima pretvorenim u procentualne. Rezultati su upoređivani sa rezultatima iz preliminarnih istraživanja (tabela 2). Rezultati eksponirane grupe radnika se poklapaju sa rezultatima preliminarnih istraživanja u oblasti inkorporacije i opozicionalnosti, ali se u ostalim oblastima pojavljuju razlike sa različitim nivoima značajnosti.

Prema tome može se zaključiti da su kod eksponirane grupe radnika evidentni:

- a) povećana reprodukcija — sposobnost radovanja i uživanja u svakodnevnom životu,
- b) smanjena samozaštita — sklonost rizicima i lako zapadanje u neprilike, preterano eksponiranje, činjenje, ponekad, stvari koje su opasne, a nisu uvek u ličnom interesu,
- c) povećana deprivacija — tuga i potištenost, nezadovoljstvo životnim perspektivama, osećaj praznine i uskraćenosti, potisnutosti i usamljenosti,
- d) povećana eksploracija — težnja da se živi organizovano, dobra samokontrola (drugi je doživljavaju kao tačnu, savesnu i ambicioznu osobu),
- e) povećana agresivnost — sklonost prepiranju i dokazivanju (pun besa i njegovo otvoreno izražavanje, drugi je doživljavaju kao »tešku« osobu),
- f) povećana nekontrolisanost — reagovanje neadekvatno nadražaju (drugi je doživljavaju kao nepredvidivu osobu).

Korelacionom analizom utvrđena je statistički značajna linearna povezanost dužine izloženosti i mentalne brzine, ukupnog vremena kod određivanja vizuelne identifikacije, broja mentalnih blokova, nekontrolisanosti (tabela 3.)

Mentalna brzina je bila značajno povezana sa ukupnim vremenima, brojem grešaka, brojem mentalnih blokova, depresivnošću, eksplorativnošću i negativno povezana sa nekontrolisanošću.

Ukupno vreme vizuelne identifikacije je, osim sa mentalnom brzinom, značajno povezano (pozitivno) sa maksimalnim vremenom prisutnih mentalnih blokova, sa brojem mentalnih blokova, sa brojem grešaka i negativno sa nekontrolisanošću. Broj mentalnih blokova je pored navedenog, značajno povezan i sa ukupnim balastom, sa reproduktivnošću i nekontrolisanošću.

Depresivnost je, na nivou  $P < 0,01$ , linearno pozitivno povezana sa ukupnim vremenom kod vizuelne diskriminacije, mentalnom brzinom, opozicionalnošću, agresivnošću i negativno sa eksplorativnošću, reproduktivnošću i nekontrolisanošću.





## DISKUSIJA

Dobijena srednja vrednost aktivnosti holinesteraze eritrocita kod eksponirane grupe radnika sama po sebi ne govori mnogo, s obzirom na to da kod većine radnika u zdravstvenoj dokumentaciji nije zabeležena vrednost holinesteraze prilikom prijema na rad, na osnovu čega bi se mogao precizno utvrditi stepen inhibicije ovog enzima. Ipak, statistički značajna razlika ( $P < 0,001$ ) u aktivnosti holinesteraze eritrocita eksponirane i kontrolne grupe nedvosmisleno pokazuje efekte izloženosti delovanja pesticida na aktivnost ovog enzima.

Registrovana vremena vizuelno evociranih potencijala ukazuju da postoji skraćenje bioelektričnog odgovora CNS, kod binokularnog merenja, na nadražaj kod eksponiranih radnika, koje je statistički značajno u odnosu na kontrolnu grupu ( $P < 0,05$ ). Ovaj nalaz govori u prilog postojanju potenciranog endogenog acetilholina u CNS kao posledice kontinuirane izloženosti malim dozama insekticida inhibitora holinesteraze.

Rezultati psiholoških istraživanja na grupi eksponiranih radnika su pokazali povećanu depresivnost, agresivnost, nekontrolisanost, eksplozivnost i reproduktivnost, a smanjenu samozaštitu u odnosu na rezultate preliminarno testirane grupe, što može da bude objašnjenje istovremeno registrovane povećane depresivnosti i reproduktivnosti kao međusobno oprečnih stanja.

Međusobna povezanost pojedinih psihomotornih i psiholoških parametara može biti predmet interesovanja šireg okvira nego što je proučavanje profesionalne izloženosti insekticidima inhibitorima holinesteraze.

Dejstvo organofosfornih jedinjenja na CNS je proučavano u znatno većoj meri nego što bi se to moglo očekivati. Međutim, u proučavanju dejstva na CNS prevladavaju radovi koji proučavaju odnos »jedan insekticid — jedna bolest«. *Fiamberti* (6), u radu koji indirektno pripada ovoj grupi istraživanja, opisuje da acetilholin dat intravenozno poboljšava stanje kod šizofrenih bolesnika. S druge strane, *Rawntree i saradnici* (7) su dobili suprotne rezultate primenom diizopropilfluorofosfonata (DFP) kod 26 psihotičnih bolesnika (17 šizofrenih i 9 manično-depresivnih). Kod šizofrenih bolesnika je došlo do pogoršanja kliničke slike, a kod manično-depresivnih do sniženja maničnog i povećanja depresivnog stanja. *Feldberg* (8) je ustanovio da »ubacivanje« organofosfornih jedinjenja i acetilholina u moždane komore mačaka izaziva »centralnu depresiju«.

Polemiku su izazvali *Gershon i Shaw* (9) svojim nalazom da hronična izloženost organofosfornim insekticidima može izazvati psihoze tipa šizofrenije i depresije. Mesec dana nakon objavljivanja njihovog rada u istom časopisu, ove nalaze opovrgavaju *Barnes* (10) i *Bidstrup* (11), a nešto kasnije i *Golz* (12).

*Bowers i saradnici* (13) su, na dobrovoljcima, ispitivali postojanje promena u ponašanju u korelaciji sa nivoom holinesteraze. Konstatovali su postojanje korelacije sniženja holinesteraze, izazvane sa EA-1701 koji je ireverzibilni inhibitor holinesteraze, i sniženja prijateljskog pristupa, agresivnosti, jasnog mišljenja i energičnosti, a povećanje depresivnosti.

*Janowsky i saradnici* (14) su našli da fizostigmin, inhibitor holinesteraze koji podiže nivo acetilholina u mozgu, ima depresivni efekat kod bolesnika sa afektivnom komponentom prema svojim simptomima (kod maničnih, depresivnih i šizoafektivnih).

Prema *Korsak i Sato* (15) hronična izloženost organofosfornim insekticidima rezultira maksimalnim efektima u frontalnim delovima mozga i to primarno izazivajući disfunkciju u levom frontalnom lobusu.

Svi citirani autori, koji su vršili psihološka i psihijatrijska istraživanja, saglasni su u postojanju depresivnog dejstva inhibitora holinesteraze na CNS, što su pokazali i rezultati naših istraživanja.

U malobrojnim radovima, koji se bave psihomotornim funkcijama kod radnika izloženih pesticidima testiranje se svodilo na merenje prostog i složenog reakcionog vremena. Tako su *Durham i saradnici* (16), kod radnika izloženih malim dozama organofosfornih insekticida u procesu rada, našli da mlađi subjekti pokazuju bolje rezultate na merenju kompleksnog reakcionog vremena. Jedina razlika koju su autori uočili između posmatranih grupa sastojala se u tome da je kontrolna imala bolje rezultate za vreme perioda izloženosti, a posmatrana grupa van njega. Sumarni zaključak tog rada je da izloženost koja ne daje kliničke znake nema bitnijeg uticaja na mentalni status. Do sličnih zaključaka došli su *Rodnitzky i saradnici* (17) u neurobihejvioralnoj studiji kod radnika izloženih organofosfornim jedinjenjima, merenjem prostog i složenog reakcionog vremena.

Objašnjenje pojedinih rezultata ovog rada, kao i nalaza drugih autora može se tražiti u kontinuirano potenciranom dejstvu endogenog acetilholina na CNS, uslovljeno dugotrajnom lakom inhibicijom holinesteraze, ili u nekom drugom neurotoksičnom efektu korišćenih insekticida.

U celini posmatrano, pomenuti efekti više govore u prilog ekscitativnom nego inhibitornom mehanizmu ovog dejstva.

#### Literatura

1. *Adrian, E. D., Feldberg W., Kilby B. A.*: The cholinesterase inhibitory action of fluorophosphonates. Br. J. Pharmacol., 2 (1947) 56.
2. *Summerford W. T., Hayes W. J., Johnston J. M., Walker K., Spilane J.*: Cholinesterase response and symptomatology from exposure to organic phosphorus insecticides. A. M. A. Arch. Ind. Health, 7 (1953) 383.
3. *Hayes J. W., Dixon E., Batchelor S. G., Upholt M. W.*: Exposure to organic phosphorus sprays and occurrence of selected symptoms. Public Health Reports, 9 (1957) 787.



4. *Davies E. J., Milby H. T.*: Epidemiology of pesticides. Report of the Secretaries Commission on Pesticides and their relationship to environmental health, Parts I and II cS Dept. of Health, Education and Welfare, 1969, str. 234.
5. *Michel, H. O.*: Electrometric method for the determination of red blood cell and plasma cholinesterase activity. *J. Lab. Clin Med.*, 34 (1949) 1564.
6. *Fiamberti A. M.*: L' acetilcolina nella sindrome schisofrenicae. *Riv. Patol. Nerv. Ment.*, 66 (1946) 1.
7. *Rowntree D. W., Nevin S., Wilson A.*: Effects of Diasopropylfluorophosphonate in Schizophrenia and Manic Depressive Psychosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 13 (1950) 47.
8. *Feldberg N.*: Recent experiments with injection of drugs into the ventricular system of the brain. *Proc. R. Soc. Med.*, 48 (1955) 853.
9. *Gershon S., Shaw H. F.*: Psychiatric sequelae of chronic exposure to organophosphorus insecticides. *Lancet*, 24 (1961) 1371.
10. *Barnes J. M.*: Psychiatric sequelae of chronic exposure to organophosphorus insecticides. *Lancet*, 8 (1961) 102.
11. *Bidstrup P. L.*: Psychiatric sequelae of chronic exposure to organophosphorus insecticides. *Lancet*, 8 (1961) 103.
12. *Golz H. H.*: Psychiatric sequelae of chronic exposure to organophosphorus insecticides. *Lancet*, 24 (1961) 1371.
13. *Bowers B. M., Goodman E., Sim M. V.*: Some behavioral changes in man following anticholinesterase administration. *J. Nervous Mental State*, 4 (1964) 383.
14. *Janowsky S. D., Khaled El-Yousef M., Davis M. J.*: Acetylcholine and depression. *Psychosom. Med.*, 3 (1974) 248.
15. *Korsak R. J., Sato M. M.*: Effects of chronic organophosphate pesticide exposure on the CNS. *Clin. Toxicol.*, 11 (1977) 83.
16. *Durham F. W., Wolfe R. H., Quinby E. G.*: Organophosphorus insecticides and mental alterness. *Arch. Environ. Health*, 10 (1965) 55.
17. *Rodnitzky R., Levin H., Mick D.*: Occupational exposure to organophosphate pesticides. *Arch. Environ. Health*, 30 (1975) 98.

*Summary*

SOME NEUROPHYSIOLOGICAL, PSYCHOMOTOR, AND  
PSYCHOLOGICAL PARAMETERS IN WORKERS AFTER  
LONG-TERM EXPOSURE TO CHOLINESTERASE-INHIBITING  
INSECTICIDES

The paper deals with the effects of insecticides, cholinesterase inhibitors, on certain neurophysiological, psychomotor, and psychological parameters in occupationally exposed workers. The parameters measured were: the activities of erythrocyte cholinesterase, the bioelectrical activity of the cerebrum core, reaction times, visual discrimination, visual identification and the emotion index profile.

The results were compared to the results from control groups, and the differences were analysed by Student's test. The linear correlation of certain parameters was also examined. Possible mechanisms responsible for the changes in parameters are discussed.

*Institute for Disinfection,  
Disinsectization and Deratization, Belgrade<sup>1</sup>,  
Institute for Productivity of Labour of  
SR Slovenia, Ljubljana<sup>2</sup>,  
Institute for Mental Health, Belgrade<sup>3</sup>  
Medical Faculty, Institute for Hygiene and  
Medical Ecology, Belgrade<sup>4</sup> and  
Institute for Pesticides and  
Environmental Protection, Belgrade<sup>5</sup>*

*Received for publication  
November 15, 1984*