

AKTUÁLNÍ PROBLÉMY NEUROTOXICITY RTUTI

doc. MUDr. Pavel Urban, CSc.

Centrum pracovního lékařství, Státní zdravotní ústav, Praha

Hlavní problém neurotoxicity rtuti v současné době nepředstavuje expozice vysokým koncentracím rtuti, ale spíše dlouhodobá expozice nízkým koncentracím této látky z životního prostředí. K nejdůležitějším zdrojům této expozice patří (1) páry rtuti ze zubního amalgámu, (2) metylrtuť z ryb a (3) thiomersal z vakcín. Zvláštností této situace je, že všechna zmíněná tři užití mají svůj dobrý důvod a znamenají i zdravotní přínos. Jejich omezení by sice snížilo expozici rtuti, ale mohlo by být spojeno se zdravotními riziky závažnějšími než představuje potenciální riziko rtuti. Proto je potřeba uvážlivě vyvažovat poměr RIZIKA A PŘÍNOSU zamýšlených preventivních opatření.

Klíčová slova: rtuť, zubní amalgám, metylrtuť, thiomersal.

Neurol. pro praxi, 2006; 5: 251–253

Charakteristika současné problémové situace

Rtuť a její sloučeniny provází člověka již nejméně tři tisíce let jeho historie. Celou tu dobu sbírá lidstvo zkušenosti s toxickými účinky rtuti. Rtuť může poškozovat několik orgánových systémů. Poškození nervového systému, **neurotoxicita**, se považuje za jeden z tzv. kritických toxických účinků rtuti, tj. patří mezi toxické účinky, které se objevují při relativně nejnižších koncentracích chemické látky.

Aby se nepříznivý účinek nějaké noxy mohl projevit, musí tato látka proniknout k příslušným cílovým strukturám. O tom zpravidla rozhodují její fyzikálně-chemické vlastnosti. Rtuť existuje v několika fyzikálně-chemických formách: jako elementární rtuť kovová či ve formě par, jako anorganické sloučeniny dvojmocné a jednomocné rtuti a jako organické sloučeniny, z nichž nejvýznamnější jsou sloučeniny metylrtuti (MeHg). Předpoklady k průniku do nervové soustavy za hematoencefalickou bariéru mají především **páry elementární rtuti a organické sloučeniny rtuti**. Proto tyto dvě formy jsou z hlediska neurotoxicity nejrizikovější. Páry elementární rtuti prostupují hematoencefalickou bariérou snadno díky své rozpustnosti v tucích. Metylrtuť je přes hematoencefalickou bariéru dokonce aktivně transportována na nosiči pro velké neutrální aminokyseliny. Komplex, který metylrtuť vytváří s cysteinem, se totiž stereochemicky podobá molekule methioninu, který je pro tento nosič přirozeným substrátem (2, 14).

Dalším faktorem, který rozhoduje o obrazu toxického poškození, je typ expozice. Ten souvisí s tím, jakou cestou chemická látka vstoupila do organismu, jak velká dávka látky byla přijata a jaký byl expoziční scénář. Různé typy expozice téže chemické látky mohou vést k odlišným klinickým důsledkům. V současnosti se typicky setkáváme s **dlouhodobou expozicí relativně nízkým koncentracím** neurotoxicích látek, což platí i pro rtuť. K expozici neurotoxicích formám rtuti, tj. parám elementární rtuti a organickým sloučeninám rtuti, může

dojít v prostředí pracovním i životním. Hlavní zdroje expozice rtuti se v průběhu historie měnily.

Mezi hlavní zdroje expozice **parám elementární rtuti v pracovním prostředí v České republice** v současné době patří elektrolytická výroba chlóru, výroba výbojek, různých elektrotechnických, měřicích a zdravotnických přístrojů plněných rtutí, výroba zubního amalgámu a práce s ním v zubních ordinacích. Počty osob, které jsou u nás významnou měrou profesionálně exponovány parám rtuti, nejsou vysoké, pohybují se řádově ve stovkách. Z hlediska **celosvětového** je pro pracovní (ale i životní) prostředí velmi riziková výroba zlata amalgámovou metodou. Při ní se zemina obsahující rozptýlené zlato prosívá síty a přitom se smísí s velkým množstvím kovové rtuti. Zlato vytvoří se rtutí amalgám, ze kterého se zahřátím odstraní rtuť a zbude čisté zlato. Tato procedura se často provádí v primitivních podmínkách, mnohdy i v obytných domech, což může vést k závažné expozici celých rodin. Jde především o povodí Amazonky, kde se v souvislosti s těžbou zlata dostává do ovzduší odhadem 150 tun rtuti ročně! Nejvýznamnější zdroj expozice parám elementární rtuti z **hlediska životního prostředí** v celosvětovém měřítku v současné době představují amalgámové zubní výplně, které jsou přítomny v ústech miliard lidí (5, 7).

U **organických sloučenin rtuti** přichází v úvahu prakticky jen expozice z prostředí životního. K rozsáhlým a tragickým epidemiím otrav metylrtutí došlo v 50. a 60. letech minulého století v Japonsku (Minamata disease) a počátkem 70. let v Iráku. Zdrojem metylrtuti při epidemiích v Japonsku byly ryby žijící ve vodách znečištěných odpady z chemických továren. V Iráku to bylo obilí mořené fungicidy na bázi sloučenin metylrtuti, které bylo původně určeno jako osivo, ale z neznalosti a nouze bylo použito k domácí přípravě chleba. Onemocněly desetitisíce osob, stovky jich zemřely a exponovaným matkám se narodily stovky dětí s těžkým kongenitálním postižením. Tyto drazé zaplacené zkušenosti byly ne-

jenom zdrojem mnohostranných poznatků o otravě metylrtutí, ale na jejich základě byla přijata účinná preventivní opatření. Byla zakázána výroba pesticidů obsahujících organické sloučeniny rtuti a upustilo se i od přidávání takových fungicidních přípravků do latexových barev určených k vnitřním nátěrům a od užívání dezinfekčních prostředků obsahujících etylrtuť, kterými se v minulosti např. napouštěly dětské pleny. V současné době jsou předmětem zájmu dva typy expozice organickým sloučeninám rtuti: Prvním je expozice metylrtutí z ryb, druhým pak expozice thiomersalu, který se používá jako desinfekční prostředek u vícedávkových balení vakcín (12).

Shrnuto, v současné době je z hlediska neurotoxicity rtuti v centru pozornosti **(1) expozice parám elementární rtuti uvolňované z amalgámových zubních výplní, (2) expozice metylrtutí z ryb a (3) expozice thiomersalu z vícedávkových balení vakcín**. Tyto tři problémové okruhy nyní popíšeme podrobněji.

Rtuť ze zubního amalgámu

Amalgám rtuti se používá v zubním lékařství v širokém měřítku již více než 150 let. Obsahuje přibližně 50 % rtuti v kombinaci se stříbrem a mědí. Odhaduje se, že na výrobu zubního amalgámu se spotřebují asi 3 % celkové světové produkce rtuti. Po celou dobu používání zubního amalgámu existují obavy z potenciálních toxických účinků rtuti, která je v něm obsažena. Spory mezi stoupenci a odpůrci používání zubního amalgámu čas od času dosahují takové intenzity, že se mluví o „amalgámových válkách“. V současné době prožíváme již „třetí amalgámovou válku“, která začala v 70. letech 20. století, kdy se objevily obavy z nepříznivých zdravotních důsledků par rtuti uvolňovaných z amalgámu v ústech.

Z jedné amalgámové výplně o ploše cca 0,4 cm² se za den uvolní kolem 15 µg rtuti. Počet amalgámových výplní pozitivně koreluje s hladinou rtuti v krvi, moči, ledvinách i mozku. Podle WHO se denní příjem rtuti pocházející z amalgámových výplní po-

hybuje v pásmu 1,2–27 µg. Tak amalgám u obecné populace představuje hlavní zdroj expozice rtuti – 50 až 60% průměrného denního příjmu. Ten však je stále pod hodnotou tolerovatelného denního příjmu rtuti, za který WHO považuje 40 µg Hg. Uvolňování rtuti z amalgámových výplní se ve srovnání s bazální úrovní zvyšuje při čištění zubů a při žvýkání. U jedinců, kteří mají ve zvyku nadměrně používat žvýkáci gumu (např. v rámci odvykání kouření), se koncentrace rtuti v moči může blížit hladinám, jaké se nacházejí při profesionální expozici (4, 10, 13).

Účinkům rtuti uvolňované z amalgámu se někdy připisuje povšechně nepříznivý vliv na zdravotní stav, který se označuje jako „**amalgam illness syndrome**“. Pacienti si při něm stěžují na četné nespecifické obtíže, např. únavnost, podrážděnost, kolísání nálady, poruchy koncentrace, bolesti hlavy, nespavost. Protože osoby trpící tímto syndromem se počtem amalgámových výplní významně nelišily od osob bez potíží, předpokládá se u nich zvýšená individuální vnímavost. Ta by mohla souviset s genotypem ApoE4, s nižší hladinou selénu či s nižší antioxidační aktivitou plasmy. Podle převažujících názorů však u tohoto syndromu jde nejspíše o psychosomatickou záležitost s významným podílem psychologických faktorů (9).

Objevily se také spekulace, že expozice parám elementární rtuti z amalgámu by se mohla podílet na vzniku různých imunologických, psychiatrických či neurologických onemocnění. V této souvislosti se zmiňuje např. roztroušená skleróza, Parkinsonova nemoc a Alzheimerova demence.

Při úvahách o možném vztahu mezi expozicí rtuti ze zubního amalgámu a **roztroušenou sklerózou** (RS) se upozorňuje na časovou souvislost mezi zavedením amalgámu do běžné praxe a zvyšujícím se výskytem roztroušené sklerózy. Zubní amalgám se v širokém měřítku začal používat ve 30. letech 19. století. Roztroušená skleróza byla jako nozologická jednotka definována Charcotem v roce 1868, první popis tohoto onemocnění však zřejmě pochází z roku 1838. Jako jedna z možných patofyziologických souvislostí mezi expozicí rtuti a RS se uvádí tlumivý vliv rtuti na supresorový typ T lymfocytů CD8+. Většina epidemiologických studií však významnou asociaci mezi incidencí roztroušené sklerózy a počtem amalgámových výplní nezjistila.

Ve vztahu k **Alzheimerově chorobě** se upozorňuje na zvláštnosti expozice rtuti uvolňované z amalgámu, který se nachází v dutině ústní. Páry rtuti zde mají snadný přístup k nosní sliznici, kde mohou být vychytávány zakončeními protoneuronů čichové dráhy v epitelu regio olfactoria. Axonálním transportem ve fila olfactoria se pak rtuť dostává do bulbus olfactorius a může proniknout do struktur limbického systému. Uvažuje se také o patofyziologické souvis-

losti mezi neurofibrilárními změnami u Alzheimerovy choroby a podobnými změnami způsobenými rtutí. Rtuť blokuje vazebné místo pro GTP na β-podjednotce tubulinu, což má za následek depolymerizaci mikrotubulů. Dále byla vyslovena domněnka, že genotyp Apo-E4, který se považuje za rizikový faktor pro Alzheimerovu chorobu, by zároveň mohl být biomarkerem vnímavosti vůči neurotoxické rtuti. Isomér Apo-ε2 má ve své struktuře dvě molekuly cysteinu, isomér ε3 obsahuje jeden cystein a jeden arginin, zatímco Apo-E ε4 obsahuje dvě molekuly argininu a žádný cystein. Formy Apo-E ε2 (s dvěma -SH skupinami) a Apo ε3 (s jednou -SH skupinou) jsou schopny vázat rtuť a odstraňovat ji z mozku. Naproti tomu u jedinců s allelami ε4, jejichž Apo-E žádné SH skupiny neobsahuje, lze vůči neurotoxickému působení rtuti očekávat zvýšenou vnímavost.

I když pro podezření, že rtuť uvolňovaná ze zubního amalgámu má nepříznivé zdravotní důsledky, nebyly dosud nalezeny žádné „evidence-based“ doklady, bylo v některých státech doporučeno používání zubního amalgámu **omezovat** (Německo, Švédsko, Dánsko, Kanada). V důsledku toho se v rozvinutých zemích spotřeba amalgámu snižuje. Např. v USA bylo v 90. letech minulého století provedeno o 38% méně amalgámových výplní než v 70. letech. Podobně ve Velké Británii bylo v roce 1986 provedeno odhadem 30 milionů amalgámových výplní, zatímco v roce 1996 jen 13 milionů. Doporučení, aby se k výplním zubů místo amalgámu používaly jiné materiály než amalgám, se však týká především výplní zakládaných nově. Odstraňování amalgámových výplní již existujících se podle názoru, který v **současné době převažuje, za vhodné nepokládá**. Jedním z důvodů je skutečnost, že při odvrátání amalgámových plomb dochází, byť na přechodnou dobu, ke zvýšení hladiny rtuti v krvi a tedy ke **zvýšení expozice**. Významný pokles koncentrace rtuti vylučované do moči lze očekávat teprve za zhruba 3 měsíce po odstranění všech amalgámových výplní.

Metylртуť v rybách

V Japonsku došlo v 50. letech v oblasti Minamata a v 60. letech v oblasti Niigata k rozsáhlým epidemiím těžkých otrav metylrtutí, jejímž zdrojem byly ryby žijící ve vodách kontaminovaných odpady z chemických továren. Později se však překvapivě ukázalo, že určité množství metylrtuti obsahují i ryby žijící v oblastech nekontaminovaných. Bylo zjištěno, že ke vzniku metylrtuti dochází v rámci tzv. geochemického cyklu rtuti v přírodě. Páry elementární rtuti uvolňované ze zemské kůry stoupají do atmosféry, kde dochází k jejich oxidaci na rtuť dvojmocnou. Její sloučeniny jsou rozpustné ve vodě, proto jsou z atmosféry vymývány deštěm a dostávají se do vodních rezervoárů. V sedimentech na dně moří a jezer je

dvojmocná rtuť činností mikroorganismů metylována na metylртуť. Ta pak vstupuje do potravinového řetězce, který tvoří fytoplankton-zooplankton – malé ryby – velké ryby. Na vrcholu řetězce stojí živočišné, kteří se živí rybami, včetně člověka. Podél tohoto potravinového řetězce dochází k procesu bioakumulace metylrtuti. Její koncentrace se postupně zvyšuje, až na vrcholu řetězce dosahuje hodnot, které řádově milionkrát převyšují koncentraci metylrtuti v okolní vodě. Obecně platí, že ryby obsahují tím více metylrtuti, čím jsou větší a čím déle žijí. Z mořských ryb obsahují nejvíce rtuti žralok, mečoun, platýz, tuňák a makrela, ze sladkovodních štika a okoun (3, 11, 8). Nicméně, koncentrace rtuti v mase ryb žijících v relativně nekontaminovaných oblastech je zpravidla pod 0,5 µg/g, tedy pod přípustnou hodnotou, kterou stanovila Evropská komise svým rozhodnutím ECD 93/351.

Metylртуť z ryb by mohla představovat potenciální zdravotní problém u populací, pro které ryby tvoří hlavní složku potravy (např. obyvatelé ostrovních států, domorodé kmeny indiánů v oblasti severoamerických Velkých jezer a v povodí Amazonky), nebo v oblastech, kde ryby obsahují zvýšenou koncentraci metylrtuti v důsledku kontaminace životního prostředí rtutí.

V nedávné době byly provedeny dvě rozsáhlé epidemiologické studie, jejichž cílem bylo zjistit, zda metylrtuť v rybách konzumovaných těhotnými matkami má negativní zdravotní účinky na postnatální **vývoj jejich dětí**. Studie z **Faerských ostrovů** sledovala 917 párů matka–dítě. Zdrojem expozice metylrtuti u matek byl především velrybí tuk s průměrnou koncentrací MeHg 1,6 ppm. Jako míra expozice byla zvolena koncentrace metylrtuti ve vlasech matek (geometrický průměr 4,27 ppm) a v pupečnickové krvi novorozenců (geometrický průměr 22,9 µg/l). Při vyšetření dětí ve věku 7 let se našla statisticky významná asociace mezi expozicí metylrtuti matek a zhoršením některých neurofyziologických a neurobehaviorálních parametrů u dětí (paměť, pozornost, vývoj řeči).

Druhá studie se uskutečnila na **Seychelských ostrovech**. Soubor tvořilo 779 párů matka–dítě. Jako ukazatel závažnosti expozice byla použita koncentrace metylrtuti ve vlasech matek (průměr 6,8 ppm). Při opakovaném vyšetření dětí ve věku 6–24–66 měsíců a 9 let nebyly zjištěny žádné nepříznivé změny, které by byly významně sdružené s prenatální či postnatální expozicí rtuti. Některé ukazatele postnatálního vývoje byly dokonce s úrovní expozice MeHg asociovány pozitivně – např. vývoj řeči, aritmetických schopností a kreslení zejména u chlapců. Tyto příznivé efekty samozřejmě nemohou být připisovány neurotoxické metylrtuti, musí být způsobeny jinými faktory spojenými s konzumací ryb. Uvažuje

se zejména o příznivém vlivu omega-3 polynenasycených mastných kyselin.

Příčiny rozdílných závěrů obou studií jsou stále předmětem diskuze. Jedním z možných vysvětlení, proč výsledky z Faerských ostrovů byly závažnější než výsledky zjištěné na Seychelách, jsou rozdíly v typu expozice. Expozice MeHg na Faerských ostrovech měla charakter nárazové expozice relativně vyššími koncentracím (1,6 ppm MeHg ve velrybím tuku), zatímco na Seychelách šlo spíše o rovnoměrnou dlouhodobou expozici relativně nižšími koncentracím MeHg (v průměru 12 jídel týdně z ryb, v nichž se koncentrace MeHg pohybuje kolem 0,3 ppm). Dále může mít význam skutečnost, že rybí tuk bývá kontaminován také polychlorovanými bifenylly. Expozice obyvatel Faerských ostrovů tedy měla kombinovaný charakter, což komplikuje interpretaci výsledků.

Při doporučeních ohledně požívání ryb je potřeba zvážit přínosy i rizika. Zatímco příznivé zdravotní účinky konzumace ryb jsou nesporné, riziko expozice rtuti z ryb je diskutabilní. Omezovat konzumaci ryb se proto radí pouze nejrizikovějším skupinám – těhotným ženám, resp. ženám v reprodukčním věku a malým dětem. Omezení se vztahuje hlavně na ty druhy ryb a jiných živočichů, v jejichž mase dosahuje koncentrace rtuti nejvyšších hodnot. US FDA doporučuje těhotným a kojícím ženám, aby se vyvarovaly konzumace masa ze žraloka, mečouna, makrely a platýze. U ryb s nižším obsahem metylrtuti se připouští dvě porce týdně¹.

Thiomersal ve vakcínách

Jedna z organických sloučenin rtuti – thiomersal (alias thimerosal, merthiolát, etylmerkuri-thiosalicylát sodný) se od 30. let minulého století používá jako konzervační činidlo do vícedávkových balení vakcín. Potenciální nepříznivé účinky thiomersalu ve vakcínách představují kontroverzní problém, o kterém se v současné době bouřlivě diskutuje.

V roce 1999 American Academy of Pediatrics a US Public Health Service vyslovily obavy, že rtuť užívaná ke konzervaci vakcín, by mohla způsobit po-

škození vyvíjejícího se nervového systému dětí (1). O riziku neurotoxicity se uvažuje zejména při očkování v prvním půlroce života. Jedna dávka vakcíny obsahuje přibližně 60 µg rtuti. Odhaduje se, že typické očkovací schéma zahrnující TBC, polio, záškrť, tetanus, černý kašel, Haemophilus influenzae b, spalničky a virovou hepatitidu B, znamená během prvních 6 měsíců života dávku až 188 µg Hg a během prvních dvou let až 237 µg Hg. To znamená překročení tzv. referenční dávky pro metylrtuť, kterou doporučila US EPA (0,1 µg/kg a den). Mezi možnými **zdravotními důsledky** se uvádí opožděný vývoj řeči, oslabení schopnosti soustředění, tikové poruchy a zejména autismus. Ojedinelé byla po dlouhodobé aplikaci gamaglobulinu obsahujícího thiomersal popsána také akrodynie.

Mezi **autismem** a chronickou otravou rtutí lze najít některé paralely v klinickém obraze i ve vzorci neurofyziologických a biochemických abnormalit. Mezi oběma jevy existuje rovněž časová koincidence. Thiomersal byl zaveden do užívání v 30. letech 20. století, první případ autismu byl popsán v roce 1943 u dítěte narozeného v roce 1930. Incidence autismu se zvyšuje. Před rokem 1970 to byl 1 případ na zhruba 2000 dětí, v roce 2000 ji CDC odhadlo na 1 případ ze 150 dětí! Proto byla vyslovena domněnka, že alespoň u některých pacientů trpících autismem by rtuť z thiomersalu ve vakcínách mohla být jedním z etiopatogenetických činitelů. Na vzniku onemocnění by se rtuť mohla podílet např. u dětí

s geneticky podmíněnou dysfunkcí metalothioneinu. Jako reakce na tyto obavy byly v USA vakcíny obsahující thiomersal staženy z trhu a výrobci začali přecházet z vícedávkových balení na balení jednodávková, bez thiomersalu, která jsou ovšem dražší.

V současné době převažuje v odborné literatuře názor, že riziko rtuti z thiomersalu není třeba přeceňovat. Pro tento závěr existuje několik důvodů: Thiomersal je derivátem etylrtuti, nikoliv metylrtuti. Proto na něj nelze přímo aplikovat hodnotu referenční dávky stanovenou pro metylrtuť. Navíc, referenční dávka je kalkulována pro celoživotní expozici, zatímco expozice rtuti z vakcín je krátkodobá, trvá řádově měsíce. Po expozici etylrtuti je poločas rtuti v krvi relativně krátký (7–10 dní), takže nebezpečí jejího hromadění v organismu je malé. Konečně, kation etylrtuťný nevytváří komplexy strukturálně podobné methioninu, a tudíž není přes hematoencefalickou bariéru transportován tak snadno jako metylrtuť. Pokud by vysoká cena jednodávkových balení vakcín měla v ekonomicky chudších oblastech světa ztížit dostupnost očkování, znamenalo by to ve svých důsledcích větší zdravotní ohrožení než představuje rtuť z thiomersalu. Reálné riziko infekčních nemocí vysoce převažuje nad hypotetickým rizikem thiomersalu (6).

doc. MUDr. Petr Urban, CSc.

Centrum pracovního lékařství, SZÚ
Šrobárova 48, 100 42 Praha 10
e-mail: pavel.urban@szn.cz

Literatura

1. AAP and USPHS. Joint statement of the American Academy of Pediatrics and the United States Public Health Service. Pediatrics 1999; 104: 568–569.
2. ATSDR: Toxicological Profile for Mercury (Update). Atlanta: GA 1999; 617 s.
3. Bencko V, Cikrt M, Lener J. Toxické kovy v životním a pracovním prostředí člověka. Praha: Grada Publishing 1995. 282 s.
4. Clarkson TW. The toxicology of mercury. Crit Rev Clin Lab Sci 1997; 34: 369–403.
5. Clarkson TW. The three modern faces of mercury. Environ Health Perspect 2002; 110: 11–23.
6. Clarkson TW, Magos L, Myers GJ. Human exposure to mercury: The three modern dilemmas. J Trace Elem Exp Med 2003; 16: 321–343.
7. Clarkson TW, Magos L, Myers GJ. The toxicology of mercury – current exposures and clinical manifestations. N Eng J Med 2003; 349: 1731–1737.
8. UNEP IOMC: United Nations Environment Programme – Chemicals: Global Mercury Assessment. Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals. Ženeva 2002. 258 s.
9. US EPA: Mercury study. Report to Congress. 1997: 3–30.
10. WHO, Environmental Health Criteria 1: Mercury. Geneva 1976. 131 s.
11. WHO, Environmental Health Criteria 86: Mercury – Environmental Aspects. Geneva 1989. 115 s.
12. WHO, Environmental Health Criteria 101: Methylmercury. Geneva 1990. 144 s.
13. WHO, Environmental Health Criteria 118: Inorganic Mercury. Geneva 1991. 168 s.
14. WHO, IPCS. CICAD 50. Elemental Mercury and Inorganic Mercury Compounds. Human Health Aspects. Geneva 2003. 61 s.

¹ (www.fda.gov/oc/opacom/hottopics/mercury/background.html)