

# Toxoalergické puzzle – klinické projevy toxicity a alergie na kovy

MUDr. Jan Maňoušek<sup>1</sup>, RNDr. Jiřina Bártová, CSc.<sup>2</sup>, RNDr. Štěpán Podzimek, Ph.D.<sup>2</sup>,  
doc. MUDr. Jarmila Procházková, CSc.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interní kardiologická klinika FN Brno, <sup>2</sup>Ústav klinické a experimentální stomatologie Praha

„Každé nebezpečí ztrácí něco ze své hrozivosti, když se seznámíme s jeho příčinami.“

Konrad Lorenz

Enviromentální faktory jsou jednou z příčin zvýšeného výskytu alergických, autoimunitních, demyelinizačních a degenerativních onemocnění. Patří k nim i vysoce reaktivní ionty kovů uvolňované pozvolna z dentálních výplní i jiných implantátů, nebo obsažené ve výrobcích běžné denní potřeby. U citlivých jedinců aktivují T-lymfocyty, spouštějí chronickou systémovou zánětlivou reakci s produkcí cytokinů a zvýšeným oxidačním stresem. Vedou tak ke změnám ve tkáních a orgánech. Klinicky se mohou projevit škálou nespecifických, zvolna progredujících, ale velmi úporných a běžnými vyšetřeními „nevysvětlitelných“ obtíží, které zhoršují kvalitu života pacientů. Kromě toxikologického vyšetření z dosažitelných vzorků se diagnostika opírá i o tzv. Melisa test. Ten prokáže reaktivitu paměťových buněk imunitního systému na příslušný kov. Odstranění inkompatibilních materiálů pak vede k dlouhodobému zlepšení zdravotního stavu u většiny pacientů (1).

**Klíčová slova:** amalgám, toxicita kovů, imunopatologické reakce, Melisa test, cytokiny, oxidační stres, chronický únavový syndrom (CFS).

## Toxoallergic puzzle – clinical symptoms of metal toxicity and allergy. Case report

Environmental factors are one of the causes of increased incidence of allergic, autoimmune, degenerative and demyelinating diseases. These also include highly reactive metal ions being slowly released from dental fillings and other implants or those contained in products of daily needs. In susceptible individuals they activate T-lymphocytes and trigger a chronic systemic inflammatory response. Production of cytokines and increased oxidative stress lead to changes in tissues and organs. Clinically it may present with non-specific range of gradually progressive, very stubborn and “unexplained” symptoms which are difficult to investigate but significantly impair quality of life. In addition to routine toxicological testing the diagnostics is based mainly on the Melisa test. This proves the reactivity of memory cells of the immune system to the appropriate metal. Removal of incompatible materials leads to long-term health improvement in most of the patients (1).

**Key words:** amalgam, metal toxicity, immunopathological reactions, Melisa test, cytokines, oxydative stress, chronic fatigue syndrom (CFS).

Interní Med. 2013; 15(3–4): 125–129

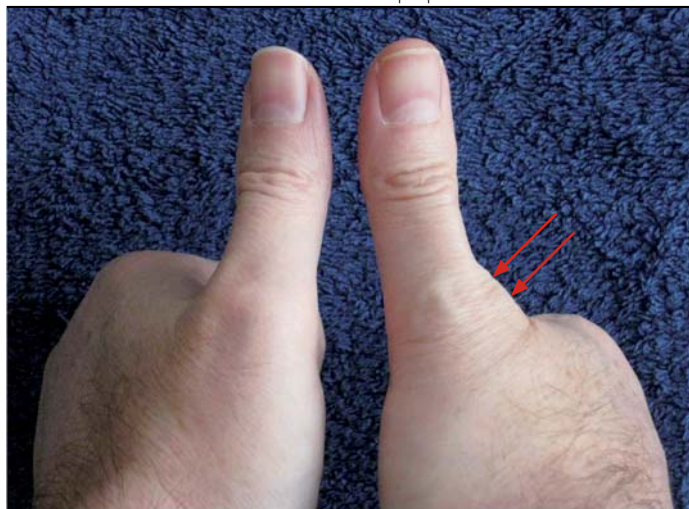
## Úvod

Naše požadavky na vysoký životní standard jsou zaplacený rostoucím znečištěním průmyslem, zemědělstvím, dopravou a telekomunikacemi. V medicíně jsou široce používány umělé materiály

jako zubní výplně, implantáty a protézy. Paralelně s tím narůstá četnost alergických, autoimunitních, demyelinizačních a degenerativních onemocnění, depresí, chronického únavového syndromu. Některé prvky (hořčík, chrom, měď, selen, zinek,

železo) jsou jako stopové nezbytné pro život. Jiné, jako např. cín, hliník, kadmium, nikl, paladium, platina, rtuť, stříbro, titan, jsou používány průmyslově, ale i v implantologii. Kovy se s vysokou afinitou kovalentně váží na thiolové (-SH) skupiny amino-

**Obrázek 1.** Zhrubění kořenového kloubu pr. palce



**Obrázek 2.** Rezidua po vaskulitidě kolem kotníku



Vznik	Potíže, příznaky, nálezy	Léčba	Kvalita života
- 5 let	Opakované respirační infekty. Leukocyturie, mikrohematurie – opak. negativní kultivace. Ulomený zub rekonstruován velkým kusem amalgámu, celkem 5 výplní. Cefalea bez reakce na analgetika, CT mozku negativní.	ATB, vitaminy.	10/10
- 4 roky	Monoartridita sternoklavikulárního kloubu vpravo, bolesti levého kolene. Přechodná eozinofilie. Bolesti zubů „vlevo“, sanace jiné amalgámové výplně.	NSA bez efektu, opich kortikoidem.	10/10
- 2 roky	Bolesti třísel při sportu, bolesti levého kolene. Únava během dne. Bolestivé venektázie trupu, nohou. Artridita I. MCP kloubu vpravo. Otoky DKK. Rekonstrukce poškozené výplně dalším amalgámem.		9/10
- 1 rok	Bolesti třísel v klidu. Opakované tonzilitidy po 6 měsících, ASLO 400. norm., IgG CPn +++.	ATB opakovaně, enzymoterapie, vitaminy, NSA, myorelaxancia.	9/10
Čas 0	Otoky víček, episkleritida, bolesti třísel, dysurie, polyartralgie, parestézie, palpitate. Poruchy spánku. Rozvoj těžkého únavového syndromu. „Brain fog“ encefalopatie. Leukocyturie+++ reaktivace EBV, CMV, toxoplazmózy (IgG i IgM), RF IgG, IgA a IgM, citrulin. protein neg. ASLO 450, serologie na CPn +++, Borelia garinii +, CIK 80..125. Ostatní laboratoř v normě. Bez infekčního fokusu. Lumbální punkce, EMG, NMR mozku negativní.	Doxycyklin 2x200mg/d, 5 týdnů. Enzymoterapie, vitaminy E, C, N-acetylcystein.	3/10
+ 1 měsíc	Extremní únava. Fokusy na tonzilách. ASLO 300..450m.j. FW po operaci 70/90. Kovová pachut v ústech.	Tonzilektomie. Enzymoterapie, vitaminy E, C, N-acetylcystein, zinek.	2/10
+ 4 měsíce	Stav zlepšen, PN ukončena. Nově ekzémy, pocit suchých očí.	Kortikoid lokálně.	5/10
+ 6 měsíců	Kovová pachut v ústech. Zhoršení zraku. FW 20/40, ASLO 250. 200 m.j. Toxikologie na Hg (krev, moč) a Pb (krev, vlasy) – hodnoty na dolní hranici normy. Vaskulitida kolem obou kotníků. Lab. autoprotilátky ANCA+, ACLA+, antiDNA++, antiRNA++.	Vitaminy E, C, zinek, selen, glutathion. Kortikoid lokálně na ložiska vaskulitidy.	5–6/10
+ 8 měsíců	Pozitivní Melisa test (Hg, Ni, Cr, Ag, Zn). Mizí „brain fog“, zmírnění parestézií, bolestí kloubů a třísel. Mírná únava, stav výrazně zlepšen. Doporučeno postupného odstranění amalgámů.	Chelatice DMSA (dimerkaptojangtarová kyselina), glutathion, kyselina lipoová, vitaminy E, C, B6, selen. Zinek vysazen.	7–8/10
+ 10 měsíců	Autoprotilátky negativní. Největší amalgám nahrazen keramickou výplní (Zr). Parestézie rukou, nohou, bolest pravého třísla.	DMSA jen při zhoršení potíží, glutathion, kys. lipoová, vit. E, C, B komplex, silymarin.	8/10
+ 12 měsíců	Další 2 amalgámy nahrazeny skloionomerním cementem (obsahují hliník). Parestézie menlivé intenzity.	DMSA jen při zhoršení potíží, glutathion, kys. lipoová, vit. E, C, B komplex, silymarin.	8/10
+ 16 měsíců	Zesílení parestézií, větší únava. Zákaly ve sklivci. Domluven Melisa re-test.	Glutathion, kys. lipoová, vit. E, C, B komplex, silymarin, selen.	7–8/10
+ 20 měsíců	Pozitivní Melisa re-test pozitivní (Hg, thiomersal, Ag, Al, Au, Cu, Fe, Mo, Ni, Sn, Ti). Parestézie rukou, nohou. Intermittentně bolesti třísla.	Glutathion, kys. lipoová, vit. E, C, B komplex, silymarin, selen.	8/10
+ 22 až 25 měsíců	Náhrada 2 amalgámů a 1 skloionomerního cementu kompozitními výplněmi.	Beze změny.	8–9/10

kyselin typu cysteinu, methioninu a glutathionu (tripeptid). Tím je mj. narušena tvorba bisulfidických můstků (-S-S-) v molekulách cystinu, které zajišťují konformační stabilitu strukturálních bílkovin i enzymů. Narušuje se terciární struktura proteinů, které mohou začít být rozpoznávány jako „tělu cizí“. Částice kovů mohou měnit permeabilitu a napětí na membránách i antigenní vlastnosti struktur těla vlastních. Buněčné membrány bohaté na kovové ionty reagují s hydrofilními komponentami lipoproteinů, které se stávají lipofilními a mohou pronikat hematoencefalickou bariérou do mozku, kde dále interagují (2). Žádný cizí materiál není v lidském těle zcela inertní. To platí o amalgámových výplních i jiných implantátech obsahujících kovy. V roce 2011 byla publikována práce Joachima Muttera ze Zubní kliniky v německé Kostnici s názvem „Je zubní amalgám bezpečný pro lidi?“ (3). Jde o metaanalýzu bezmála 300 prací zabývajících se účinky amalgámu na lidské zdraví. Uvádí, že zubní amalgám je hlavním zdrojem rtuti pro člověka a odpovídá za 60–95 % všech depozit

rtuti v lidských tkáních. Podle autoptických studií mají jedinci s více než 12 amalgámovými výplněmi 10krát vyšší koncentrace rtuti v různých tkáních včetně mozku ve srovnání s lidmi s maximálně 3 plombami (4). Anorganická rtuť již v koncentracích 20 pg Hg/g tkáně (2 μl 0,1 μM roztoku Hg ve 2ml substrátu) vede k úplné destrukci intracelulárních mikrotubulů a k degeneraci axonů (5). Přitom neexistuje korelace mezi hladinami rtuti v krvi, moči, koncentracemi ve tkáních a klinickými symptomy. Zdá se, že vyšší hladiny rtuti v moči mohou být projevem lepších detoxikačních schopností organismu (6). Poločas rtuti nakumulované v těle (zvláště v mozku) může činit několik let až desetiletí (7). Amalgám se podílí také na poškozování DNA lymfocytů a buněk tkání (8, 9). Dlouhodobá expozice nízkými dávkami rtuti je považována za možnou příčinu onemocnění jako revmatoidní artridita či systémový lupus erythematosus (10). Rtuť se snad může podílet i na patogenezi Alzheimerovy nemoci (11). Těžké kovy jsou dlouho podezřelé ze vztahu k Parkinsonově chorobě; stu-

die nalezly významně vyšší expozice amalgámem u pacientů s tímto onemocněním (12). Zmiňován je i vztah k roztroušené skleróze (SM), amyotrofické laterální skleróze a autismu. Amalgámové dentální výplně matek vedou k významnému zvýšení hladin rtuti ve tkáních plodů a novorozenců, včetně mozku; zde existuje jasná korelace s počtem mateřských amalgámů (13). Amalgám zvláště v kombinaci se sanacemi z jiných kovů může v „elektrolytu“ slin tvořit galvanický článek a produkovat elektrické napětí, což urychluje další uvolňování materiálu a jeho oxidaci (korozi). Takto vzniklé ionty kovů jsou vysoce afinní k nervové a pojivové tkáni a imunitnímu systému. Situace může být dále zhoršena alergickou reakcí na kovy, která je zprostředkována IV., tzv. pozdním typem imunopatologické reakce (delayed type hypersensitivity, DTH). Ta je fyziologicky namířena proti intracelulárním patogenům (jako jsou viry, chlamydie, borelie, mycobakteria aj.) a nádorovým buňkám. Interakcí T-lymfocytů typu Th1 (helper 1) s makrofágy vznikají aktivované makrofágy a při

**Obrázek 3.** Rezidua po episkleritidě

chronické stimulaci pak obrovské buňky – mnohojaderná syncytia. Obdobné mechanismy se uplatňují u virových infekcí, hepatitid, autoimunitních tyreoiditid a kontaktních dermatitid vyvolaných chemikáliemi jako nikl, chrom, stříbro aj. Infiltrace Th1 lymfocyty s tvorbou IFN- $\gamma$  (interferon gamma) se nacházejí u demyelinizačních onemocnění typu SM (14). Zda k imunopatologické reakci tohoto typu ve tkáních dojde, záleží na individuální reaktivitě. Důsledky se neprojeví bezprostředně, jak jsme zvyklí např. u atopií zprostředkovaných protilátkami (IgE imunoglobuliny). Jsou klinicky mnohem nenápadnější, ale mohou postupně eskalovat. Tato excesivní zátěž buněčné imunity primárně namířené proti nitrobuněčným patogenům a nádorovým buňkám může mít závažné klinické důsledky. Individuální reaktivitu vůči kovům lze prokázat tzv. Melisa testem (Memory Lymfocyte Immunostimulation Assay) vyvinutým v laboratořích firmy Astra. Testuje alergii pozdního typu nejen na kovy, ale i chemikálie, environmentální toxiny, plísňe, borelie aj. Příslušný antigen se nechává reagovat s paměťovými T-lymfocyty v přítomnosti thymidinu značeného tritiem ( $^3\text{H}$ ). U reaktivních jedinců se při aktivaci lymfocytů inkorporuje  $^3\text{H}$ -thymidin do nově syntezované DNA. Podle množství tritia ve vzorcích se stanoví tzv. stimulační index – SI. Hodnoty SI nad 2,0 jsou pozitivní, nad 3,0 silně pozitivní (15, 16). Takto lze testovat i kompatibilitu před implantací kloubních náhrad, umělých plotének, dentálních, kochleárních implantátů, kardiostimulátorů apod. Melisa test by měl být přesnější než testy náplastové (17). Poškození tkání dovrší účinky prozánětlivých cytokinů a volných kyslíkových radikálů vznikajících při imunopatologických a dalších biochemických reakcích (18). Množství kyslíkových radikálů se výrazně zvyšuje nad fyziologickou mez (>> 1%) při buněčném dýchání za různých patologických stavů. Důležitá je i úroveň endogenní anti-

oxidační ochrany, kde zásadní úlohu plní tripeptid glutathion. Jeho metabolismus úzce souvisí s detoxikačními mechanismy (metylace), biodegradací katecholaminů, reparací nukleotidů aj.

### Popis případu

Subjektivní obtíže, klinické projevy a průběh onemocnění u 46letého muže s únavovým syndromem jsou chronologicky uspořádány v tabulce. Shodují se s příznaky uváděnými v literatuře (1). V předchorobí trpěl sezonními infekcemi dýchacích cest. Od roku 2005 postupně progredovaly polymorfni obtíže se sílící intenzitou a rozvojem chronického únavového syndromu (chronic fatigue syndrom – CFS) s maximem od listopadu 2009. Došlo k výraznému zhoršení kvality života hraničícímu s plnou invaliditou. Jednou z nejhorších pacientových obtíží byl tzv. „brain fog“ (mozková mlha, „zavzetí hlavy“) – únava, vyčerpání, závratě, nechutenství, apatie, deprese, poruchy spánku a prostorové orientace, poruchy krátkodobé paměti, nesoustředěnost, úporné bolesti hlavy nereagující na běžná analgetika, úzkost, panické ataky, zvýšení neuro-psychické dráždivosti. Výrazné byly i polyartralgie a fibromyalgie (zvláště silné bolesti třísel). Původně bylo pomýšeno na chlamydiózu (pozitivní serologie na Chlamydia Pneumoniae), přeléčení antibiotikem však nevedlo ke zlepšení stavu. Objektivní klinické i laboratorní nálezy (kromě serologií) byly normální. Stav pacienta si vyžádal téměř tříměsíční pracovní neschopnost. Vzhledem k udávané kovové pachuti v ústech bylo následně pátráno po možné souvislosti s amalgámovými výplněmi – v roce 2004 ulomený zub domodelován velkým kusem amalgámu, do roku 2007 provedeny další tři amalgámové sanace. V červnu a červenci 2010 se obtíže výrazně zlepšily při chelatační léčbě DMSA (dimerkaptoantantarová kyselina) a podává-

ní antioxidantů. Jelikož DMSA není v ČR registrována, pacient lék užíval z vlastního rozhodnutí a na vlastní zodpovědnost. Pět amalgámových výplní bylo postupně nahrazeno kompozitními a jednou keramickou. Velká část obtíží během měsíců vymizela nebo byla výrazně potlačena („brain fog“, episkleritida, otoky víček, dysurie, poruchy spánku, polyartralgie, fibromyalgie), a to bez užívání analgetik, antirevmatik či kortikoidů. Laboratorně se zmírnila seropozitivita na Chlamydia Pneumoniae, vymizely autoprotilátky (ANCA, ACLA, antiDNA, antiRNA), které se původně detekovaly při vaskulitickém exantému. V kolísavé intenzitě dlouhodobě přetrvávají parestézie rukou, nohou a bolesti v pravém tříse. Výrazně se zlepšila kvalita života, byť pacient musel omezit své dřívější sportovní aktivity. Zmíněné příznaky jsou uváděny při chlamydiózách, boreliózách, reaktivacích viroz, ale i jako důsledky toxoalergických účinků kovů. Výraznější reaktivitu pacienta při Melisa re-testu si vysvětlujeme užitím skloionomerního cementu (obsahuje hliník) v jedné z nových výplní, na něž nebyla reaktivita při prvním testování. Pravděpodobně vedl k přechodnému zhoršení klinických obtíží, především parestézií. Po odstranění skloionomerního cementu dále poklesla intenzita fibromyalgií, kdy během týdnů po sanaci téměř vymizely 4 roky trvající bolesti třísel.

### Diskuze

Kovy jsou obecně silně reaktivní, imunogenní a mají antimikrobiální účinky. Jimi vyvolané klinické projevy mohou být systémové, podmíněné toxickými a alergickými mechanismy. Důležitá je též délka expozice a genetické vlivy určující individuální detoxikační kapacitu a senzitivitu vůči kovům. Zmiňována je i úloha zánětem indukovaných změn v ose hypotalamus – hypofýza – nadledvina, které se mohou podílet na chronické únavě, depresích a jiných psychosomatických příznacích pozorovaných u těchto onemocnění (1). Senzitivizace na kov je nejčastěji způsobena chronickou expozicí jeho nízkým koncentracím. Velmi problematické jsou amalgámové výplně (obsahují 50% rtuti, dále stříbro, cín, měď), neboť zubní kaz je nejčastějším onemocněním v populaci. Amalgámové výplně má minimálně 90% obyvatel, tj. v ČR 9 milionů lidí. Autoptické studie prokázaly, že amalgám (ale ani jiné kovové implantáty) nejsou v prostředí lidského těla inertní a kovy se z nich postupně uvolňují. S ohledem na dobu expozice jsou často postiženi jedinci středního věku. Hladiny kovů stanovené při toxikologických vyšetřeních

**Obrázek 4.** Amalgámy před výměnou**Obrázek 5.** Stav po parciální výměně amalgámových výplní

mohou být normální jako v naší kazuistice (2). Rozhodující jsou koncentrace ve tkáních, které in vivo nelze bohužel stanovit. Další poškození působí alergické reakce (zde zprostředkované imunopatologickou reakcí IV. typu), prozánětlivé cytokiny a volné kyslíkové radikály. Zatímco alergií zatížená buněčná imunita není schopna se účinně vypořádat s nitrobuněčnými patogeny, protilátková větev může být imunogenním účinkem kovů stimulována k excesivní produkci různých imunoglobulinů (19). To může vysvětlit zvýšené titry protilátek proti chlamydiím, virům a jiným patogenům v našem případě. Nelze vyloučit, že část příznaků je důsledkem poklesu hladin antioxidantních vitaminů. Klinické projevy se shodují s těmi, které jsou přisuzovány některým virům či jiným intracelulárním patogenům (borelie, chlamydie). Obtíže mohou začít po prodělaném infektu (6) a jsou velmi nespecifické. Jindy nastupují pozvolna a pacient si zprvu neuvědomuje vážnost situace. Postupně (během měsíců a let) se problémy kumulují, sílí jejich intenzita a svého nositele obtěžují úpornou vytrvalostí. Existuje výrazná disproporce mezi množstvím pacientem uváděných potíží při jinak chudém objektivním nálezu a normálních výsledcích běžných testů.

Pacienti obcházejí lékaře několika specializací bez valného efektu v diagnostice i léčbě. Časté jsou fibromyalgie, polyartralgie, parestázie, recidivující infekce, chronická únava (CFS postihuje v ČR odhadem až 40 000 osob) a jiné projevy. Jedním z nejhorších popisovaných příznaků je tzv. „brain fog“. Jde o projevy encefalopatie, popř. myelopatie v rámci imunopatologických reakcí probíhajících v CNS. V dalším průběhu nelze vyloučit vývoj k akcelerovanému degenerativnímu poškození tkání nebo vývoj autoimunity. Diagnostika „toxoaergie“ je obtížná a provádí se per exclusionem. Vyloučit je nutné řadu patologií včetně reaktivací viróz, chlamydióz, borelióz, endokrinních a aktivních systémových onemocnění, neurologických patologií, tumorů, ale i intoxikací. Vždy je nutné si uvědomit, jaké cizí materiály a jak dlouho má pacient v těle. Údaj např. o osteosyntéze, endoprotéze či stomatologických sanacích by neměl být jen „položkou“ v souhrnu diagnóz. Pomoci může stanovení hladin kovů (krev, moč, mozkomíšní mok, resekáty) cestou zdravotního ústavu příslušného kraje a provedení Melisa testu na kovy (Ústav klinické a experimentální stomatologie Praha). Diagnostiku by měly provádět ambulance specializované na environmentální medicínu, kde

by těsně spolupracovali klinik (poučený internista a neurolog), imunolog, stomatolog, toxikolog případně specialisté dalších oborů. Těsná interdisciplinární spolupráce je nezbytná. Základem léčby je odstranění inkompatibilních výplní či jiných implantátů a jejich náhrada méně problematickými materiály, které vedou k „downregulaci“ kovy podmíněné lymfocytární senzitivity (19). Dále je doporučováno posílení antioxidantní ochrany polyvitaminózní léčbou – vitaminy C, E, B komplex, listová kyselina, selen (20) – v dostatečném množství, nejlépe z přírodních zdrojů. Při tomto postupu lze dosáhnout klinického zlepšení až u 71 % léčených, včetně pacientů s roztroušenou sklerózou (21). Rozporné jsou názory na užití chelátů, např. DMSA (u nás není registrována). Obsah –SH skupiny v molekule by měl zajistit navázání kovu a vyloučení takto vzniklého komplexu z těla. Např. u autistických dětí vedla tato léčba ke zvýšené exkreci rtuti močí, k normalizaci zvýšených hladin koproporfyru a zlepšení klinického stavu (3). Podle jiných názorů může DMSA zesílit inhibiční efekt rtuti a kadmia na některé enzymy (22). Uvedená problematika jistě není zcela objasněna. Další faktory fyzikální, chemické i biologické povahy mohou působit synergicky. U inkompatibilních výplní a některých implantátů však existuje řešení – lze je trvale odstranit nebo alespoň nahradit méně problematickými.

### Závěr

Žádný cizí materiál není v lidském těle zcela inertní. Kovy uvolňované ze zubních výplní, náhrad a jiných implantátů mohou v závislosti na individuální reaktivitě spouštět kaskádu toxických a alergických reakcí. Ty jsou následovány produkcí tkáňových působků – cytokinů a zvýšením úrovně oxidačního stresu. Jejich důsledkem může být akcelerovaná degenerace tkání a orgánů, možný je přechod k autoimunitním a demyelinizačním onemocněním. Klinické projevy mohou být systémové. Postupně se projeví škálou nespecifických, zvolna progredujících a jinak „nevyšetřitelných“ obtíží, které výrazně zhoršují kvalitu života. V diagnostice může pomoci toxikologické vyšetření a Melisa test na kovové alergie. Řešením je odborné odstranění inkompatibilních materiálů a zvýšení antioxidantní ochrany. Tak lze docílit postupného zlepšení zdravotního stavu u většiny pacientů. Až budoucnost ukáže plnou šíři onemocnění, na nichž se uvedené reakce podílejí.

*„Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno)“.*

## Literatura

1. Stejskal VDM, et al. Toxic metals as a key factor in disease, Neuroendocrinology Letters 2006; 27(Suppl 1).
2. Stejskal J, Stejskal VDM. The role of metals in autoimmunity and the link to Neuroendocrinology. Neuroendocrinology Letters 1999; 20: 351–364.
3. Mutter J. Is dental amalgam safe for humans? The opinion of the scientific committee of the European Commission. J Occup Med Toxicol. 2011; 6: 2.
4. Guzzi G, Grandi M, Cattaneo C, Calza S, Minoia C, Ronchi A, Gatti A, Severi G. Dental amalgam and mercury levels in autopsy tissues: food for thought. Am J Forensic Med Pathol. 2006; 27: 42–45.
5. Leong CCW, Syed NI, Lorscheider FL. Retrograde degeneration of neurite membrane structural integrity of nerve growth cones following in vitro exposure to mercury. Neuro Report. 2001; 12: 733–737.
6. Stenman S, Grans L. Symptoms and differential diagnosis of patients fearing mercury toxicity from amalgam fillings. Scand J Work Environ Health. 1997; 23: 59–63.
7. Opitz H, Schweinsberg F, Grossmann T, Wendt-Gallitelli MF, Meyermann R. Demonstration of mercury in the human brain and other organs 17 years after metallic mercury exposure. Clin Neuropath. 1996; 15: 139–144.
8. Akiyama M, Oshima H, Nakamura M. Genotoxicity of mercury used in chromosome aberration tests. Toxicol in Vitro. 2001; 15: 463–467.
9. Di Pietro A, Visalli G, La Maestra S. Biomonitoring of DNA damage in peripheral blood lymphocytes of subjects with dental restorative fillings. Mutat Res. 2008; 650: 115–122.
10. Bartova J, Prochazkova J, Kratka Z, Benetkova K, Venclikova Z, Sterzl I. Dental amalgam as one of the risk factors in autoimmune diseases. Neuro Endocrinol Lett. 2003; 24: 65–67.
11. Mutter J, Naumann J, Sadaghiani C, Walach H. Quecksilber und die Alzheimer-Erkrankung. Fortschr Neuro Psychiatriat. 2007; 75: 528–538.
12. Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP. Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. Neurology. 1996; 46: 1275–84.
13. Ask K, Akesson A, Berglund M, Vahter M. Inorganic mercury and methylmercury in placentas of Swedish women. Environ Health Perspect. 2002; 110: 523–526.
14. Hofejiš V, Bartůňková J. Základy imunologie, 3. vydání. Praha: Triton, 2008: 280 s.
15. Stejskal VDM, Cederbrant K, Lindvall A, Forsbeck M. MELISA – an in vitro tool for the study of metal allergy. Toxicol in Vitro 8(5): 991–1000.
16. Stejskal VDM, Forsbeck M, Cederbrant KE, Asteman O. Mercury-specific lymphocytes: an indication of mercury allergy in man. J Clin Immunol. 16(1): 31–40.
17. Cederbrant K, Hultman P, Marcusson JA, Tibbling L. In vitro lymphocyte proliferation as compared to patch test using gold, palladium and nickel. Int Arch Allergy Immunol. 112(3): 212–217.
18. Hallab NJ, Caicedo M, Finnegan A, Jacobs JJ. Th1 type lymphocyte reactivity to metals in patients with total hip arthroplasty. Journal of Orthopaedic Surgery and Research 2008, 3: 6.
19. Schwenk M, Klein R, Templeton DM. Immunological effects of mercury (IUPAC technical report). Pure Appl. Chem. 2009; 81(1): 153–167.
20. Yaqob A, Danersund A, Stejskal V, Lindvall A, Hudecek R, Lindh U. Metal-specific lymphocyte reactivity is downregulated after dental metal replacement. Neuroendocrinology Letters. 2006; 27(1–2): 189–197.
21. Lindh U, Hudecek R, Danersund A, Eriksson S, Lindvall A. Removal of dental amalgam and other metal alloys supported by antioxidant therapy alleviates symptoms and improves quality of life in patients with amalgam-associated ill health. Neuro Endocrinol Lett. 2002; 23(5–6): 459–482.
22. Prochazkova J, Sterzl I, Kucerova H, Bartova J, Stejskal V. The beneficial effect of amalgam replacement on health in patients with autoimmunity. Neuroendocrinology Letters 2004; 25(3): 211–218.
23. Nogueira CW, Soares FA, Nascimento PC, Muller D, Rocha JB. 2,3-Dimercaptopropane-1-sulfonic acid and meso-2,3-dimercaptosuccinic acid increase mercury- and cadmium-induced inhibition of delta-aminolevulinatase. Toxicology. 2003; 184: 85–95.

Užitečné odkazy: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3025977/>  
<http://www.iupac.org/publications/pac/pdf/2009/pdf/8101x0153.pdf>  
<http://www.melisa.org/>

Článek přijat redakcí: 21. 8. 2012  
 Článek přijat k publikaci: 31. 1. 2013

**MUDr. Jan Maňoušek**  
 Interní kardiologická klinika FN Brno  
 Jihlavská 20, 625 00 Brno  
[jmanousek@fnbrno.cz](mailto:jmanousek@fnbrno.cz)

