

Jak mi chtěli otrávit dceru hliníkem

**(emoce a *snaha po* vědění – zbraně pro
boj o přežití v současném světě)**

Miloslav Pouzar

**Ústav environmentálního a chemického inženýrství
UNIVERZITA PARDUBICE**

2011



Slepičárna

- AP pipking on-line

Konference Aktivní rodičovství 2011 již brzy!

- **To, co však obsahovalo toto vyjádření SÚKL je neuvěřitelné, např., že mateřské mléko obsahuje 40 g Al/l a kojenecká strava dokonce 224 g /l!!!! 1 kostka tvarohu váží 250 g, 1 máslo váží 250 g...a slavný ústav mi tvrdí, že téměř tolik hliníku je obsaženo v litru kojenecké stravy!!!**
- **Dalším argumentem je dle nich to, že člověk za den přijme jenom potravou, vodou atd. cca 10 mg hliníku. Jo, to je sice hezký, ale jde o dospělého jedince v tomto případě a také potravou a vodou není totéž co píchnuť do svalů, že....**
- **Jak to, že mi SÚKL v dopise též napsal, že Al podaný ve vakcíně nepředstavuje jeho zvýšení v krev. plazmě? Kam se tedy asi toto množství hliníku poděje?**



Slepičárna

- AP pipking on-line

Konference Aktivní rodičovství 2011 již brzy!

- **Vážený pane , jak mi tedy vysvětlíte, pokud v dopise ze SÚKL měly být správně ug/l, že tedy v koj. stravě je 224 ug/l, v mat. mléce kolem 40 ug/l a ve vakcíně Infanrix Hexa 820 ug?**
- **Jak to, že je stanoveno, že v kojenecké stravě má být do 300 ug/l a vyšší dávky způsobují vysoké koncentrace Al v krev. plazmě, přičemž ze stravy se Al vstřebává jen z nějakých 0,3 % a ve vakcínách, které se aplikují přímo do těla/svalu smí být 820 ug?**
- **Jak to, že mi SÚKL v dopise též napsal, že Al podaný ve vakcíně nepředstavuje jeho zvýšení v krev. plazmě? Kam se tedy asi toto množství hliníku poděje?**

Vakcína – očkovací látka

Aktivní složka (antigen)

- *Oslabený živý virus* – plané neštovice, MMR (spalničky, příušnice, zarděnky)
- *Inaktivovaný virus* – dětská obrna, chřipka, žloutenka typu A
- *Část viru či bakterie* – žloutenka typu B, HPV (rakovina děložního čípku)
- *Inaktivovaný bakteriální toxin (toxoid)* – tetanus, záškrť

Adjuvant

- látka umocňující, urychluje a prodlužuje imunitní odpověď na příslušný antigen

Mechanismy účinku

- lepší vstřebatelnost komplexu adjuvant/antigen do buněk
- cílená distribuce antigenu, postupné vstřebávání antigenu
- aktivace důležitých složek imunitního systému
- ochrana antigenu před biodegradací a exkrecí

Stabilizátory, konzervanty, stopové nečistoty

- Želatina - prasečí nebo hovězí původ, stabilizátor
- Thimerosal – konzervační látka s obsahem rtuti (Hg)

Al jako adjuvant

Glenny et al. (1926)

- příprava toxoidu záškrtu srážením toxinu pomocí $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$
- při tomto způsobu přípravy pozorována zvýšená odezva imunitního systému

Ne/možné mechanismy účinku

- prodloužení doby transportu antigenu z místa vpichu – delší doba účinku
- lepší absorpce antigenu APCs buňkami – částice vs. rozpuštěná látka
- indukce tvorby prozánětlivých Th2 lymfocytů – vliv na tvorbu různých typů interleukinů (IL) a imunoglobulinu E (IgE)

Tomljenovic L., Shaw C.A. (2011)

„Paradoxically, despite almost 90 years of widespread use of aluminum adjuvants [3] their precise mechanism of action remains poorly understood [1, 2].“

Účinnost Al adjuvantů

Table 1

Diphtheria toxoid, fluid vs. alum precipitated^a

Immunization procedure (20 Lf toxoid per dose)

Diphtheria = záškrť

Fluid = rozpuštěný

Precipitated = vysrážený

Percentage of children showing detectable antitoxin (0.01 U/ml)

	4 months after first injection	3 years after first injection
Fluid, one dose	8	4
Fluid, two doses	29	19
Fluid, three doses	67	56
Alum ppt., one dose	56	26
Alum ppt., two doses	96	86

Copyright 1942 by the American Public Health Association.

Koncentrace Al ve vakcínách

Infanrix hexa - povinné

- záškrť (D), tetanus (T), černý kašel (P), hepatitida B (HBV), dětská obrna (IPV) a *Haemophilus influenzae* typu b (Hib)
- 0,5 mg Al jako Al (OH)₃/dávka + 0,32 mg Al jako Al PO₄ /dávka
- čtyři dávky – např. 2, 3, 4 a 11 měsíc

Sinflorix - nepovinné

- pneumokoky
- 0,5 mg Al jako Al PO₄ /dávka
- čtyři dávky – např. 2, 3, 4 a 12 až 15 měsíc



Dávka Al

- 1 320 µg Al / 5 kg tělesné váhy - 264 µg/kg (během 1. měsíce života)
- 3 960 µg Al / 5 kg tělesné váhy - 792 µg/kg (během 4 měsíců života)

Běžné zdroje lidské expozice Al

Zdroj Al	Koncentrace Al	Denní expozice Al [μg]	Absorbovaný podíl [%]	Denní příjem [μg.kg ⁻¹]
Voda	70 μg.L ⁻¹	100	0.3	0.005
Potrava		5 000 – 10 000	0.1 – 0.3	0.08 – 0.5
Vzduch - venkov	0.2 μg.m ⁻³	4	1.5 – 2.0 (plíce)	0.001
Vzduch - města	1 μg.m ⁻³	20	1.5 – 2.0 (plíce)	0.006
Antiperspiranty	5 – 7.5 %	50 000 – 75 000	> 0.012	> 0.1
Očkování (h)	150 – 850 μg.dávka ⁻¹	1.4 – 8.0	100	0.07-0.4
Očkování (i)	1320 μg	44	100	9

- (h) 20 injekcí během prvních 6 let, průměrná váha 20 kg ☺
- (i) 2 injekce během prvního měsíce, průměrná váha 5 kg

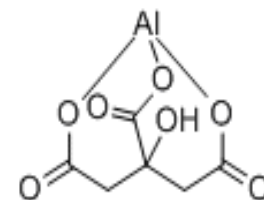
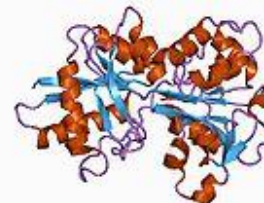
Zdroje zvýšené lidské expozice Al

Zdroj Al	Koncentrace Al	Denní expozice Al [μg]	Absorbovaný podíl [%]	Denní příjem [μg.kg ⁻¹]
Antacida		> 5.10 ⁶	0.1	80
Imunoterapie alergií	150 – 850 μg.dávka ⁻¹	7 - 40	100	0.1 – 0.6
Dialýza	Voda 50 μg.L ⁻¹	2 400	25	9
Infuzní roztoky - parenterální výživa (novorozenci)	110 - 270 μg.L ⁻¹ 1		100	11 - 27
Infuzní roztoky - parenterální výživa (dospělí)	45 - 135 μg.L ⁻¹	80 - 270	100	1.2 – 4.2
Průmysl - vzduch	25 – 2500 μg.m ⁻³	250 – 25 000	1.5 – 2 (plíce)	0,6 - 8

Distribuce Al v lidském těle

Normální množství Al v těle dospělého člověka – 30-50 mg

- 50 % kosti, 25 % plíce, 1 % mozek
- v plazmě se Al váže na glykoprotein transferin (89%) a na citrát (11%) – komplex s transferinem není vylučován ledvinami
- vliv Fe na distribuci – kompetice na transferinu
- citrát urychluje exkreci (zdravé ledviny) nebo transport do mozku (nemocné ledviny)



Distribuce do mozku

- pacienti s Alzheimerovou chorobou – zvýšené koncentrace Al v mozku
- transferin zprostředkovává transport přes hematoencefalickou bariéru (0,001% injektované dávky během 4 h), prostřednictvím citrátu rychlejší transport
- **závislost distribuce do mozku na věku?**
Yumoto et al. (2000) – injekce ^{26}Al březí samici potkana – 0.2 % dávky transportováno do plodu – v mozku plodu 1,3 krát více Al než v játrech, v mozku matky pouze 1% ^{26}Al nalezeného v játrech

Eliminace a exkrece

- Xu et al. (1991) - potkan, injekce, 66 – 70 % dávky Al vyloučeno během 24 h
- *Priest et al. (1995)* – muž, injekce 0,7 μg ^{26}Al
 - v krvi pokles na 50 % během 15 min, na 1 % během 2 dnů – distribuce do okolních tkání
 - z těla vyloučeno 50 % během 24h, 85 % během 13 dní a 96 % během 1 178 dní (vypočtený $T_{1/2} = 7$ let)
- *Yokel et al. (2000)* – potkan, injekce ^{26}Al vázaného na transferinu, uvolňování z mozku - $T_{1/2} > 100$ dní
- 95 % Al je vylučováno močí – poruchy ledvin (nevyvinuté ledviny) zvyšují riziko akumulace Al v organismu - riziko toxického poškození u nemocných, velmi mladých a velmi starých lidí

Toxicita Al

Dialyzační encefalopatie, dialyzační demence

- první popis – *Alfrey (1976)*
- Al v dialyzačních roztocích – úprava vody pomocí Al^{3+} flokulantů (*per os* - fosfátové gely s vysokým obsahem Al?)
- u pacientů zjištěna zvýšená hladina Al v plicích (4-krát), mozku (11-krát), svalech (13-krát), játrech (75-krát), kostech (85-krát) a slezině (130 – krát)
- pacienti na dialýze 3-7 let – smrt během 3-7 měsíců po nástupu symptomů (poruchy řeči, tremor, poruchy psychomotorických funkcí, poruchy paměti a koncentrace, epileptické záchvaty, kóma a smrt)
- *Raznievska (2005)* – koncentrace Al v séru zdravých jedinců $< 30 \mu\text{g.L}^{-1}$
- *Altman et al. (1989)* - **dlouhodobé zvýšení** koncentrace Al v séru na úroveň **$59 \mu\text{g.L}^{-1}$** – negativní vliv na psychomotorické funkce
- *Berend et. al. (2002)* - zjevné známky toxicity pokud je koncentrace Al v séru dlouhodobě $> 200 \mu\text{g.L}^{-1}$

Kojenec 0,5 L krve – při dávce $1320 \mu\text{g Al}$ – koncentrace v séru $2640 \mu\text{g.L}^{-1}$

Toxicita Al

Neurotoxicita - nitrožilní výživa pro nedonošené děti

- standardní výživa Al - 250 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ (denní příjem Al $19 \pm 8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{den}^{-1}$)
- redukována výživa Al - 2.2 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ (denní příjem Al $3 \pm 1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{den}^{-1}$)
- BMDI - Bayley Mental Development Index (vyžaduje odpovídající jemnou motoriku)

GROUP	VALUES FOR INFANTS WITHOUT NEUROMOTOR IMPAIRMENT			
	STANDARD SOLUTIONS	ALUMINUM- DEPLETED SOLUTIONS	DIFFERENCE	P VALUE
As randomized	98 ± 20 (n = 78)	101 ± 18 (n = 79)	2.9	0.34
≤ 10 days TPN	105 ± 19 (n = 39)	101 ± 20 (n = 38)	-3.9	0.36
> 10 days TPN	92 ± 20 (n = 39)	102 ± 17 (n = 41)	9.9	0.02

Porodní váha
1300 g

Doba dávkování
10 dní

**Standardní v.
257 μg Al**

**Redukovaná v.
39 μg Al**

Toxicita Al

Syndrom války v zálivu (Gulf War Syndrome)

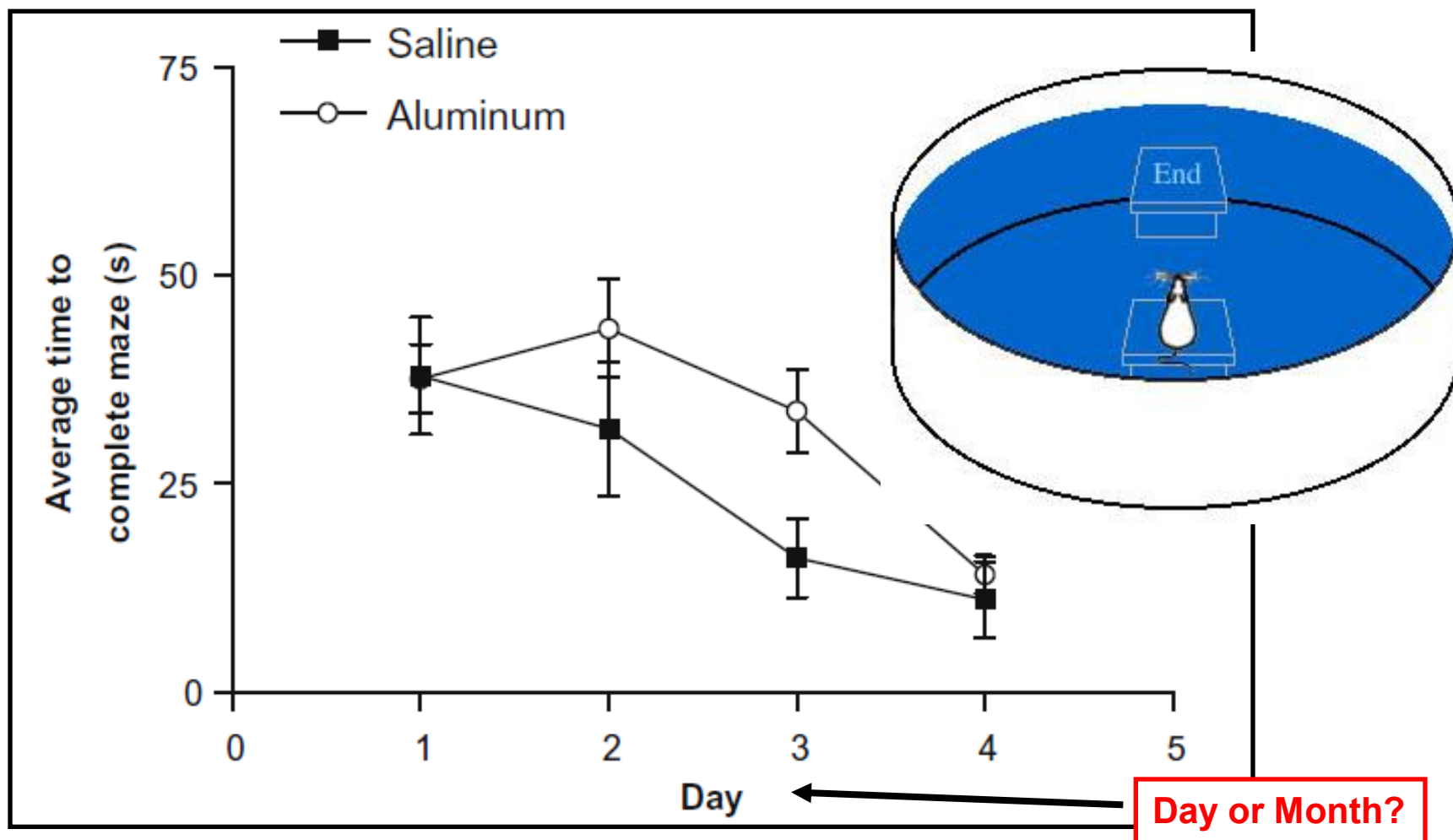
- multi-systémové onemocnění veteránů z války v Perském zálivu (1990 - 91) - také četné neurologické problémy včetně kognitivních dysfunkcí a onemocnění motorických nervů (ALS - amyotrofická laterální skleróza)
- teorie o vlivu vakcín proti antraxu s obsahem Al - AVA vakcína
- v jedné dávce AVA - 830 $\mu\text{g Al}$, při váze 70 kg odpovídá jedna dávka **12 $\mu\text{g Al.kg}^{-1}$** , 6 dávek odpovídá **72 $\mu\text{g Al.kg}^{-1}$**

Test na laboratorní myši

- 6 dávek Al (OH)₃ během 2 týdnů - celkem **104 $\mu\text{g Al.kg}^{-1}$** (kontrola - solný roztok) ←
- myš exponovaná Al - významně zvýšená apoptóza motorických neuronů, zrychlená proliferace mikroglíí v míše a mozkové kůře, prokázána přítomnost Al v cytoplazmě motorických neuronů, prokázána přítomnost hyper-fosforylovaného tau-proteinu
- snížená kapacita prostorové paměti, poškozená řada motorických funkcí

Kojenec 5 kg – při dávce 1320 $\mu\text{g Al}$ – 264 $\mu\text{g.kg}^{-1}$

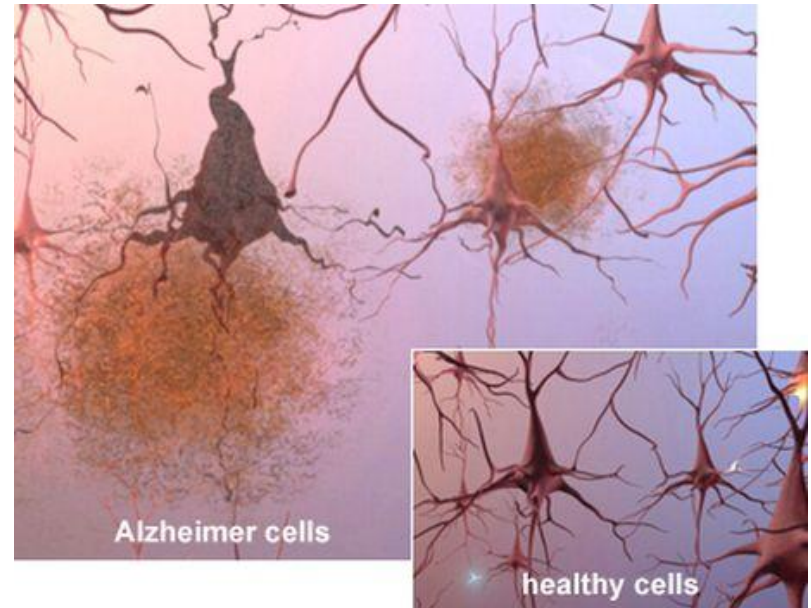
Fig. 5. Water maze test as an evaluation of learning and memory. Mice injected 6× with aluminum hydroxide on average took significantly longer to complete the maze compared to saline injected mice (two-way ANOVA. * $p = 0.0389$).



Toxicita Al

Alzheimerova choroba (AD)

- ***klinické projevy*** – ztráta kognitivních funkcí, psychiatrické problémy, emocionální změny, demence, motorické disfunkce a smrt
- ***patofyziologie*** – v mozku plak obsahující amyloid- β peptid ($A\beta P$), neurotrofické faktory (NTFs) – intracelulární akumulace hyperfosforylovaného τ - proteinu
- zvýšená koncentrace Al v mozku AD pacientů, v amyloidním plaku a NFTs – později zpochybněno
- *El Rahman (2003)* – potkani, dávka 4.5 – 17 mg.den⁻¹ po dobu 35 dní, zjištěn vznik plaku a NFTs
- *Reusche et al. (2001)* – žádná asociace mezi dlouhodobým příjmem Al a AD (127 pacientů včetně 10-ti s příjmem Al > 500 mg během 5-ti let)



Takže žádný problém?

Toxicita Al

Alzheimerova choroba (AD)

- Yumoto et al. (2009) – TEM – EDX, **kůra plaku 35 – 50 mg.kg⁻¹ Al**
- Kawahara M. (1992) – akumulace τ - proteinu v kulturách neuronů (*in-vitro*) exponovaných Al
- Kawahara M. (2001) – akumulace A β P v kulturách neuronů (*in-vitro*) exponovaných Al
- Rodella L.F et al. (2008) - akumulace A β P a zhoršení prostorové paměti u myší (AD-model)
- Dickstein D.L. (2010) – kauzistika, 58-let žena, 15 let před smrtí na nespecifické neurologické problémy expozice vysoké koncentraci Al, vysoká koncentrace A β P v mozkových cévách

„Existuje stále více důkazů o vztahu mezi expozicí Al a vznikem AD..... Přesný mechanismus patogeneze AD však dosud není přesně znám. Obecně přijímaným faktem je neurotoxicita Al a to, že pokud Al prostoupí přes HEB do mozku může vyvolat poškození CNS a negativně ovlivnit zejména kognitivní funkce.“

International Journal of Alzheimer's Disease – Open Access Journal !!!!

Toxicita Al

Makrofagická myofasciitida (MMF)

- *myopatie* – funkční a/nebo strukturní porucha kosterního svalstva
- MMF spojena zejména s Al adjuvanty ve vakcínách proti hepatitidě A a B a tetanu
- MMF – zánětlivá myopatie – ve svaích lokální nahromadění makrofágů a lymfocytů s vysokým obsahem Al a nenápadné poškození svalových vláken
- symptomy MMF – difuzní bolest svalů, svalová slabost, horečka a v některých případech zjevný vliv na CNS (poškození myelinové vrstvy neuronů)
- klinické projevy MMF – zvýšená koncentrace prozánětlivých cytokinů

„Nízký výskyt tohoto onemocnění ve vztahu k počtu osob, které byly očkovány vakcínami s adjuvanty na bázi hliníku naznačuje, že se mezi exponovanými jedinci existuje výrazná variabilita ve schopnosti vylučovat hliník. Ohrožena je tedy pouze malá sub-populace lidí se sníženou schopností eliminovat hliník ze svalů.“

Kdo patří do této skupiny se bohužel pozná až po očkování ☹

Limity



ASTDR MRL

- **ASTDR** (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry*)
- **MRL** (*minimal risk level*) – odhad **denní** dávky nebezpečné látky, která u člověka v definovaném období pravděpodobně nevyvolá žádné nežádoucí **ne-karcinogenní** účinky. Jedná se o hrubě orientační hodnotu, jejíž překročení neznamena nutně zvýšené riziko onemocnění.
- **dlouhodobá orální expozice** (> 365 dní) - 1 mg.kg⁻¹.den⁻¹
- **střednědobá orální expozice** (14 – 364 dní) - 1 mg.kg⁻¹.den⁻¹
- určeno na základě *in-vivo* pokusů na potkanech – neurotoxické účinky

Při biologické dostupnosti Al z potravy a vody = 0,3 % odpovídá MRL denní absorbované dávce 3 µg.kg⁻¹ Al

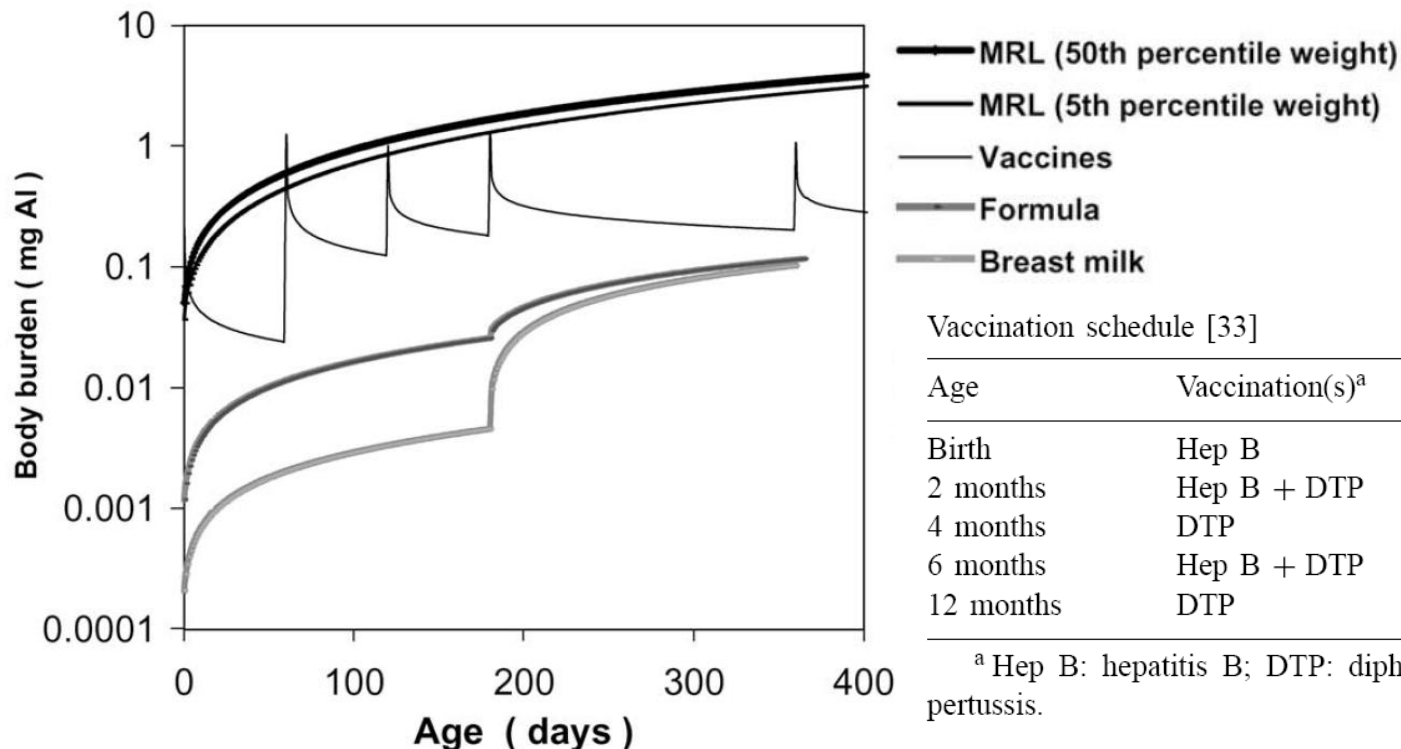
Kojenec 5 kg – při dávce 1320 µg Al – 264 µg.kg⁻¹

Limity



Vaccine

Srovnání příjmu Al z vakcín a ASTDR MRL



$$R = 0.354 \cdot d \cdot t^{-0.32}$$

R – zadržený podíl
d – dávka Al v mg
t – dny po aplikaci

Vaccination schedule [33]

Age	Vaccination(s) ^a	Aluminum content (mg) [34]
Birth	Hep B	0.25
2 months	Hep B + DTP	0.50–1.10
4 months	DTP	0.25–0.85
6 months	Hep B + DTP	0.50–1.10
12 months	DTP	0.25–0.85

^a Hep B: hepatitis B; DTP: diphtheria + tetanus toxoids + acellular pertussis.

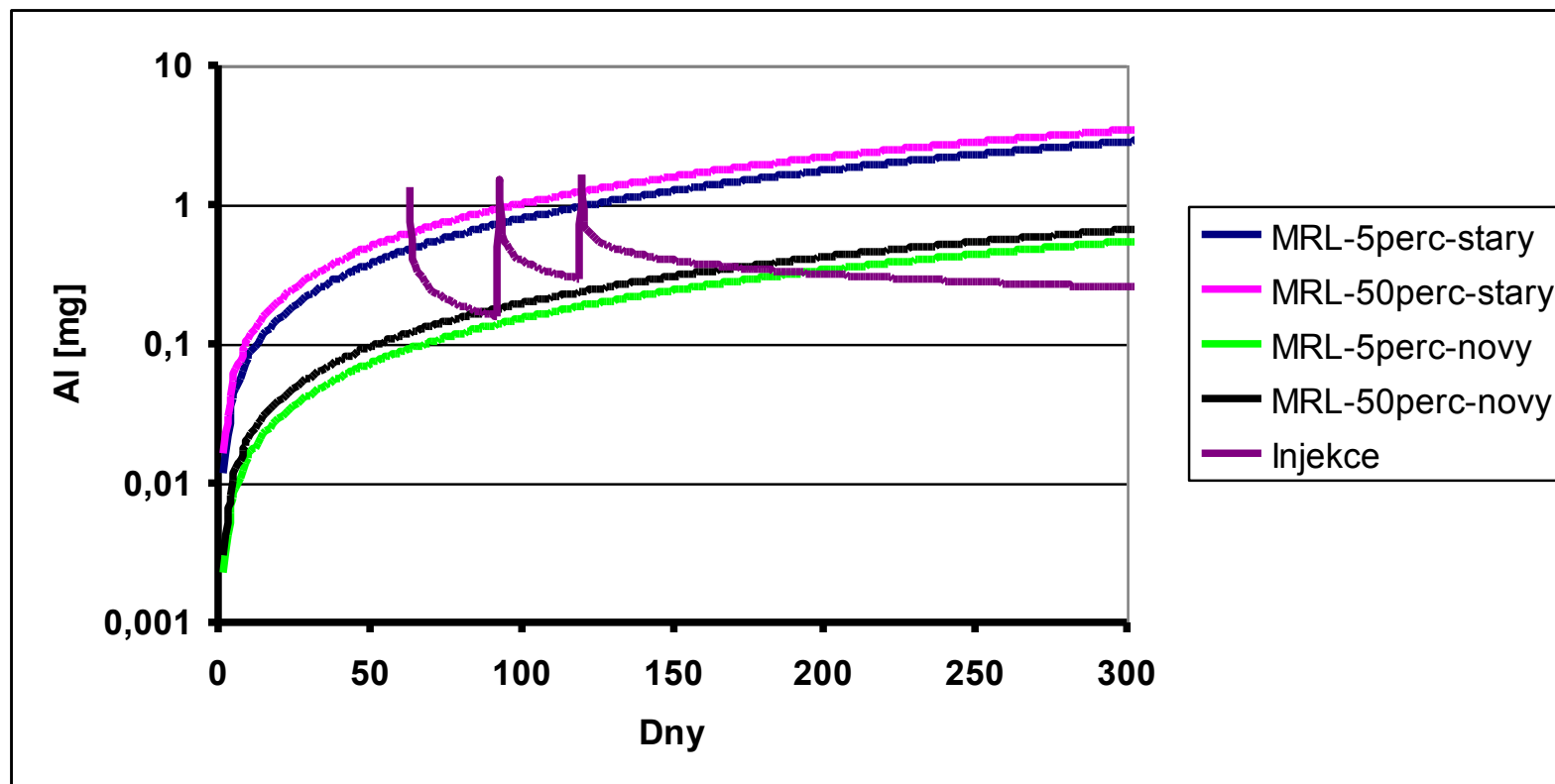
V ČR 2. měsíc – dávka 1.320 mg Al
Výpočet v grafu proveden pro starou hodnotu MRL 2 mg. kg⁻¹den⁻¹
Použitá biologická dostupnost 0,78%

Limity



Vaccine

Srovnání příjmu AI z vakcín a ASTDR MRL



Nové grafy sestrojeny pro biologickou dostupnost 0,3% a
MRL = 1 mg.kg⁻¹den⁻¹

Limity



FDA limit pro novorozeneckou nitrožilní výživu

- *FDA (Food and Drug Administration)*
- Limit obsahu Al pro velko-objemové parenterální přípravky (LVP-large volume parenterals) používané pro celkovou parenterální výživu (TPN – total parenteral nutrition) - $25 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ (objem $>100 \text{ mL}$)
- Doporučený denní expoziční limit – $< 4\text{-}5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{den}^{-1}$

Kojenec 5 kg – při dávce $1320 \mu\text{g Al}$ – $264 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$
1 dávka *Infrarix Hexa* – 0,5 ml - $820 \mu\text{g Al}$ – $1\,640\,000 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

Kritické body, shrnutí

- **Al je prokazatelně neurotoxický při chronické expozici, akutní toxicitu lze důvodně předpokládat ovšem experimentálních dat je málo**
- **v případě injekční aplikace Al novorozenci se jedná o akutní aplikaci, z důvodu pomalého vylučování lze však důvodně očekávat chronické účinky**
- **distribuce Al v dětském organismu s nevyvinutou hematoencefalickou bariérou a nedostatečnou funkcí ledvin nebyla studována**
- **koncentrace Al ve vakcínách byla volena na základě imunologických a nikoli toxikologických charakteristik**
- **odůvodněná nedůvěra k institucím jako je SZÚ, obvodní lékař apod. – o problému buď nevědí, nebo záměrně podávají zkreslené informace**
- **odůvodněná nedůvěra k datům – článek v časopise Vaccine bude těžko vyznívat v neprospěch očkování**
- **diskuse dvou táborů fanatiků – otázka nezní očkování ANO/NE, ale JAK**