

## Geochemia medyczna — perspektywy rozwoju geochemii środowiska

Zdzisław M. Migaszewski\*,\*\*, Agnieszka Gałuszka\*\*

Wpływ czynników geograficznych i geologicznych na rozprzestrzenianie się chorób był znany już od początku istnienia medycyny jako dziedziny wiedzy. Problemem tym zajmowali się już Hipokrates i jemu współcześni ponad 2000 lat temu. Chińczycy w IV w. znali wpływ czynników środowiskowych na zdrowie człowieka, szczególnie na chorobę endemiczną — wole. Wiedzy lekarskiej od dawna znany był fakt podatności organizmu człowieka na różne choroby w zależności od specyfiki regionu geograficznego oraz warunków bytowych. Zależność między czynnikami geograficznymi i odpowiednio geologicznymi a podatnością populacji na określone choroby, tłumaczono początkowo tylko warunkami klimatycznymi i topograficznymi, np. od dawna znany był związek między specyficznymi parametrami klimatycznymi a zachorowalnością na malarię i żółtą febrę.

Termin **geomedyca** pojawił się po raz pierwszy w Niemczech w 1931 r., bez podania jednoznacznej definicji tej dyscypliny naukowej. Termin ten użyto też w międzynarodowym projekcie *Man and the Biosphere (Człowiek i Biosfera)*, koordynowanym przez Norwegię. W późniejszych pracach był on używany w różnym rozumieniu autorów, np. Lag (1983) definiuje geomedyce jako naukę, która zajmuje się wpływem naturalnych czynników środowiskowych na geograficzne rozprzestrzenianie się chorób zwierząt i człowieka. Definicja ta obejmuje także wpływ tzw. wtórnych czynników środowiskowych (np. narażenia zawodowego).

Przyczyn wielu chorób nie można jednak rozpatrywać wyłącznie w kategorii obecności aspektu geograficznego i związanego z nim geologicznego, lecz również geochemicznego — formy i rozkładu przestrzennego pierwiastków chemicznych w środowisku przyrodniczym, ich zdolnością do migracji, itp. Działalność człowieka może zaburzyć lub zmienić naturalne obiegi pierwiastków, prowadząc do akumulacji wielu potencjalnie toksycznych substancji w łańcuchu pokarmowym. W ostatnich latach wydzielono z geomedycy nową dyscyplinę naukową — **geochemię medyczną**, zajmującą się wpływem substancji chemicznych pochodzenia naturalnego (głównie geologicznego) i antropogenicznego na zdrowie ludzi i zwierząt, w kontekście określonych zewnętrznych czynników środo-

„Wszystkie substancje są truciznami, choć z drugiej strony żadna nie jest trucizną; wszystko zależy od dawki, która czyni substancję trującą” (P. A. Paracelsus — 1493?–1541)

wiskowych (Khun, 1992). W USA i Wielkiej Brytanii praktycznymi aspektami powyższego zagadnienia zajmuje się „geochemia środowiska i zdrowie” (*environmental geochemistry and health*). W krajach byłego ZSRR używa się terminu *gieohigiena* (Lazarev, 1966 — cyt. z Khuna, 1998). Geochemia medyczna obejmuje częściowo swoim zakresem badania toksykologię środowiska (ekotoksykologię), czyli dyscyplinę z pogranicza geochemii środowiska, toksykologii i ekologii.

Do podstawowych celów geochemii medycznej należy:

- obserwacja czynników geochemicznych, które wpływają na rozprzestrzenianie się danej choroby w populacji oraz identyfikacja grup wysokiego ryzyka (wyznaczenie potencjalnych „plam chorobotwórczych”),
- studiowanie dynamiki chorób „geochemicznych” i zmian ich charakteru oraz na podstawie uzyskanych wyników, prognozowanie ich występowania,
- opracowanie i kontrola metod prowadzących do redukcji chorób.

### Metodyka badań stosowana w geochemii medycznej

Geochemia medyczna zaadoptowała metody badań stosowane w epidemiologii. W przeciwieństwie do klinicznych dyscyplin medycznych, nie zajmuje się ona jednak pojedynczymi przypadkami chorób, lecz chorobami występującymi w społeczności zamieszkującej określone środowisko geochemiczne. Ponieważ obiektem badań jest w omawianym przypadku sam człowiek, a nie zwierzę lub roślina, dlatego też niedopuszczalne jest stosowanie eksperymentów typu „doktora Mengele”. Przy interpretacji wyników należy uwzględnić też fakt wpływu różnych czynników środowiskowych na organizm ludzki. Geochemia medyczna posługuje się metodami opisowymi oraz analitycznymi (Marhevkova, 1998).

**Metody opisowe.** Są podstawowymi metodami stosowanymi w geochemii medycznej. Metody te wykorzystują skalę występowania chorób w populacji, ich dystrybucję w jednakowych grupach (wiekowej, zawodowej, itp). Opisują one występowanie chorób w powiązaniu z czynnikami osobniczymi w zależności od miejsca i czasu. Badania posługujące się wymienionymi metodami obejmują więc następujące parametry:

- 1) czynnik czasu (czas trwania ekspozycji na geotoksyny\*\*\*),
- 2) czynnik miejsca (cechy środowiska przyrodniczego) wskazuje niekiedy na bardzo wyraźne występowanie choroby:

- warunki klimatyczne (temperatura, wilgotność),
- skład chemiczny gleb, wód i powietrza,
- pochodzenie miejskie lub wiejskie (w miastach częściej występuje arterioskleroza),

- 3) charakterystyka osobnicza może wyraźnie wpływać na występowanie większości chorób; należy więc analizować wiek, zamieszkanie, status społeczno-ekonomiczny.

\*Państwowy Instytut Geologiczny, ul. Rakowiecka 4, 00-975 Warszawa

\*\*Zakład Geochemii i Ochrony Środowiska, Instytut Chemii, Wyższa Szkoła Pedagogiczna w Kielcach, ul. Chęcińska 5 25-020 Kielce

\*\*\*W literaturze amerykańskiej substancje toksyczne pochodzenia geologicznego określa się terminem *toxigants*, natomiast odpowiednio biologicznego *toxins*. Ponieważ w języku polskim nie używa się wyrazu toksykant, dlatego też autorzy proponują stosowanie terminów geotoksyna (*toxigant*) i biotoksyna (*toxin*)

Stan zdrowotny danej populacji ocenia się na podstawie:

1) informacji ogólnych (rządowych) o charakterze statystycznym,

2) danych szczegółowych (zdrowotnych), zawartych w protokołach i sprawozdaniach dotyczących przyrostu demograficznego, liczby zachorowań, urazów i zgonów, inwalidztwa,

3) innych danych dotyczących charakteru ekonomicznego, stanu zdrowia społeczeństwa, itp.

Dane o cechach środowiska przyrodniczego (geochemicznego) uzyskuje się na podstawie analiz chemicznych gleb, osadów, skał, wód i powietrza (Migaszewski i in., 1998b) w ramach monitoringu prowadzonego przez różne instytucje na danym obszarze oraz z atlasów geochemicznych.

**Metody analityczne.** Podczas gdy metody opisowe dobrze charakteryzują cechy występowania choroby, to nie informują one jednak o przyczynach ich pojawienia się i rozmieszczenia. Służą one jednak do formułowania hipotez roboczych, których słuszność potwierdzają badania analityczne. Przy formułowaniu hipotez analitycznych używa się reguł analitycznych, z których najważniejsze są:

1. Reguła okoliczności wychodzi z założenia, że jeśli w jednej z dwóch populacji (skupisk ludzkich) rejestruje się daną chorobę i przypuszczalny czynnik geochemiczny, to brak (lub niewielki zasięg) tej choroby i czynnika w drugiej populacji wskazuje na jej potencjalne źródło.

2. Reguła zgody opiera się na założeniu, że jeśli w dwóch (lub więcej) populacjach rozprzestrzenia się taka sama choroba, przy tym samym czynniku geochemicznym, to w takiej sytuacji zakłada się, że jest on przyczyną tej choroby.

3. Reguła analogii opiera się na stwierdzeniu, że jeśli występowanie badanej choroby ma wspólne cechy z inną chorobą, o której brak wystarczających danych, można wywnioskować, że obie choroby mają tę samą przyczynę (lub podobne przyczyny).

4. Reguła wspólnych wpływów (tzw. gradient biologiczny), który wskazuje że zmiany częstotliwości występowania chorób są wspólne ze zmianą częstotliwości określonego czynnika geochemicznego.

5. Inne działania logiczne obejmują posiadanie uzupełniających hipotez z najnowszymi odkryciami w zakresie nauk medycznych i in.

W geochemii medycznej wykorzystuje się trzy podstawowe rodzaje badań:

**Badania prospektywne** (*cohort study, follow no study*) prowadzi się na dwóch populacjach, z których jedna wystawiona jest na bezpośrednie oddziaływanie prawdopodobnego czynnika geochemicznego (populacja badana — kohorta), a druga jest od niego wolna (populacja kontrolna). W tego rodzaju badaniach przechodzi się od przyczyny do skutku; odpowiedź — czy dany czynnik wpływa na zaistnienie danej choroby otrzymuje się po określonym czasie porównując występowanie intensywności choroby (np. śmiertelności) w badanej i kontrolnej populacji. Na podstawie analizy matematyczno-statystycznej w obu populacjach, określa się zależność między czynnikiem geochemicznym a rozprzestrzenianiem się określonej choroby. Jak duża jest patogenność przypuszczalnego czynnika geochemicznego w badanej chorobie może wskazywać: ryzyko relatywne (RR) i atrybutywne (AR), lecz zwykle jest to etiologiczna frakcja ryzyka (EFR).

**Badania retrospektywne** (*case history, case control study*) prowadzi się częściej niż wyżej wymienione. W danym przypadku bada się populację ludzi chorych (populacja badana) i zdrowych (populacja kontrolna), a nastę-

nie ustala się częstotliwość występowania w nich prawdopodobnego czynnika. W badaniach tych przechodzi się więc od skutku do przyczyny.

**Badania retrospektywne** prowadzi się wówczas, gdy czynnik (choroba, śmierć) powodowany przyczyną (przypuszczalnym czynnikiem) pojawi się wcześniej niż planowane badania (od przyczyny do skutku). Populację badaną tworzą osoby, które są wystawione na działanie danego czynnika, kontrolną natomiast pozbawione wpływu tego czynnika.

W badaniach należy więc określić czynnik geochemiczny, który wpływa na rozmieszczenie danej choroby w populacji, a następnie identyfikować grupy ryzyka, opracować programy obniżające występowanie chorób i kontrolować wykonanie przyjętych założeń.

### Środowisko geochemiczne a zasięg chorób

Zarówno dla samego człowieka, jak również wszystkich żywych organizmów, duże znaczenie mają określone zakresy koncentracji poszczególnych pierwiastków chemicznych, tworzących tzw. „osłonę geochemiczną” (*protecting geochemical shadow*; Zýka, 1972). Dopuszczalne dzienne dawki pierwiastków niezbędnych dla organizmu człowieka, zalecane przez National Research Council, USA (1989) przedstawiono w tab. 1. Przedział między koncentracją niezbędną dla życia a koncentracją toksyczną jest często bardzo wąski, np. dla cynku wynosi on odpowiednio 12–15 mg i 18,5–25 mg dziennie. Nadmiar wymienionego pierwiastka powoduje u mężczyzny spadek absorpcji miedzi, choć z drugiej strony chroni przed zatruciem kadmem i ołowiem (m.in. Fischer i in., 1984 — cyt. za Smith & Huyck, 1999).

Biorąc pod uwagę istniejące zależności między zmianami zawartości pierwiastków w środowisku przyrodniczym a zdrowiem człowieka, Zýka (1972) podzielił choroby na dwie grupy:

1) spowodowane gwałtownym załamaniem się równowagi geochemicznej,

2) wywołane nadmiarem lub deficytem określonych mikro- i makroskładników.

Działalność gospodarcza człowieka, np. górnictwo, przetwórstwo kopalin, melioracja, itp., prowadzi w różnym stopniu do zachwiania delikatnej równowagi geochemicznej na danym obszarze (Kabata-Pendias & Pendias, 1992; Migaszewski & Gałuszka, 1998a). Paradoksalnie, zamykanie kopalń rud metali powoduje napływ wód podziemnych (uprzednio odpompowanych) oraz ich gwałtowne zakwaszenie (spadek pH nawet do 2), wywołane zintensyfikowaniem się procesów wietrzenia siarczków. Nagromadzone fakty wskazują, że charakter procesów geochemicznych w znacznej mierze decyduje o fizycznym i psychicznym stanie zdrowia człowieka już przed jego narodzeniem. Podkreśla się przy tym związek między stanem zdrowotnym organizmu a anomalnymi koncentracjami niektórych substancji w poszczególnych tkankach. Związek ten dotyczy nie tylko substancji potencjalnie toksycznych czy radioaktywnych, lecz również biopierwiastków (Gough i in., 1979; Bednarek & Kondracki, 1997; Migaszewski & Gałuszka, 1998a, b).

Deficyt niektórych pierwiastków śladowych w danym środowisku, dodatkowo pogłębiany mało zróżnicowaną dietą, prowadzi do rozwoju niektórych chorób, jak np. powiększenia tarczycy wywołanego brakiem jodu, anemii — żelaza, próchnicy zębów — fluoru, itp. Podobnie niedo-

**Tab. 1. Dopuszczalne dzienne dawki pierwiastków niezbędnych dla organizmu człowieka, zalecane przez National Research Council, USA (1989)**

Pierwiastek	Dawka	Rola biologiczna
Ca	800–1200 mg	Budowa kości i zębów, krzepliwość krwi, transmisja neuronów, funkcjonowanie mięśni
Cl	750–3600 mg	Równowaga wodna i kwasowo-zasadowa, ciśnienie osmotyczne, składnik soku żołądkowego
Cr	50–200 mg	Metabolizm glukozy
Cu	1,5–3 mg	Funkcjonowanie czerwonych ciałek krwi, składnik enzymów tlenowych
F	1,5–4 mg	Zapobiega próchnicy zębów
Fe	10–15 mg	Składnik hemoglobiny, produkcja energii, układ immunologiczny
I	150 mg	Niezbędny dla hormonów tarczycy (kontrola temperatury, reprodukcji, metabolizmu, wzrostu)
K	2000–3500 mg	Utrzymanie równowagi płynów w organizmie, wspomaganie kurczliwości mięśni i transmisji neuronów
Mg	280–350 mg	Składnik kości i naczyń krwionośnych, funkcjonowanie mięśni i nerwów, wspomaganie transmisji neuronów i produkcji energii
Mn	2–5 mg	Wzrost organizmu, funkcjonowanie komórek, kofaktor wielu reakcji enzymatycznych
Mo	75–250 mg	Wzrost organizmu, funkcjonowanie komórek, kofaktor kilku reakcji enzymatycznych
Na	500–2400 mg	Wspomaganie kurczliwości mięśni i transmisji neuronów, utrzymywanie ciśnienia krwi
P	800–1200 mg	Składnik kości, produkcja energii, substrat prawie wszystkich reakcji chemicznych zachodzących w organizmie
Se	55–70 mg	Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego i nowotworom, unieszkodliwia kilka ważnych składników toksycznych, szczególnie oksydanty i wolne rodniki,
Zn	12–15 mg	Wspomaganie zmysłów smaku i węchu, układu immunologicznego oraz wzrostu organizmu, ochrona wątroby przed uszkodzeniami

bór fosforu może prowadzić do zatrucé glinem, mimo że pierwiastek ten nie jest w zasadzie toksyczny dla człowieka (Luckey & Venugopal, 1977). Powyższy stan nie zawsze jest związany z brakiem określonego pierwiastka w środowisku, lecz jego słabą geo- i biodostępnością, czyli z ilością pierwiastka uwolnioną do biosfery w wyniku procesów fizykochemicznych i biologicznych oraz odpowiednio przyswojoną przez organizm.

Z kolei, częściej obserwowany nadmiar wielu pierwiastków śladowych jest źródłem chorób „geochemicznych”, np. endemicznej podagry wywołanej podwyższoną koncentracją molibdenu (Khun, 1998) lub egzemy, raka płuc lub zatok nosowych — odpowiednio niklu (Żeromski i in., 1997). Zjawisko to może być wywołane specyficzną budową geologiczną obszaru, czyli obecnością takich formacji skalnych, które wpływają na skład chemiczny produktów wietrzenia, gleb, osadów wodnych oraz wód powierzchniowych i podziemnych. Proces uwalniania geotoksyn może być zintensyfikowany działalnością antropogeniczną. Jednym z przykładów była budowa tamy w południowych Indiach, która spowodowała podniesienie zwierciadła wody podziemnej i wzrost zawartości molibdenu w podstawowej uprawie tego rejonu — sorgo. Nadmiar wymienionego pierwiastka wywoływał u ludzi rozwój deformacji kości (genu valgum) (Agarwal, 1975).

Do pionierskich w tym względzie należą prace angielskiego badacza Havilanda z XIX w., który analizował zasięg chorób nowotworowych w powiązaniu z warunkami geologicznymi panującymi na danym obszarze. Stwierdził on wysoką umieralność wśród ludzi, zamieszkujących tarasy zalewowe rzek nizinnych. Mady rzeczne, charakteryzujące się dużą zawartością minerałów ilastych i substancji organicznej, stanowią naturalny sorbent wielu substancji toksycznych. Odwrotne zjawisko, tzn. niską umieralność, wymieniony badacz stwierdził wśród populacji zamieszkującej tereny zlokalizowane wśród formacji wapiennych, np. w hrabstwie Hampshire. Innym przykładem z obszaru Wielkiej Brytanii jest stwierdzenie związku między rozprzestrzenieniem stwardnienia rozsianego a podwyższoną zawartością ołowiu w podłożu skalnym (cyt. z Khuna, 1998). Na terenach, charakteryzujących się obecnością mineralizacji galeno-

wej (PbS), zarejestrowano trzykrotnie większą śmiertelność na wymienioną chorobę.

Podobne przykłady zależności między zasięgiem różnych chorób a budową geologiczną i związanym z nią specyficznym środowiskiem geochemicznym, zanotowano też w innych krajach (Augustin & Zejda, 1991). Na obszarach gdzie występują formacje skalne o wysokich koncentracjach miedzi spotyka się np. różne odmiany Cu-toksykozy. W południowo-zachodnich silnie uprzemysłowionych prowincjach Japonii stwierdzono wpływ wysokiej koncentracji  $SO_4^{2-}$  w wodach powierzchniowych na rozprzestrzenienie apopleksji. Stosunek jonów  $SO_4^{2-}/CO_3^{2-}$  w tych wodach wyniósł 1,8 (w prowincjach zachodnich o niskiej zachorowalności na tą chorobę stosunek ten nie przekroczył 0,3). W USA bada się zależności między radioaktywnością a stanem zdrowia ludzi. W północnej części stanu Nowy Jork stwierdzono związek między pojawieniem się wad wrodzonych (mongolizmu) u ludzi a podwyższoną koncentracją uranu w skałach (cyt. z Khuna, 1998).

Badania przeprowadzone w wielu krajach wykazują, że najniższa umieralność na nowotwory występuje głównie na obszarach charakteryzujących się obecnością dobrze przewietrzanych i odwadnianych oraz zubożonych w substancję organiczną gleb, jak również czystych i „twardych” wód o względnie wysokiej zawartości Ca, Mg, Na, Cu i Mn. Odwrotnie gleby kwaśne, z dużą zawartością substancji organicznej oraz wody „miękkie” zubożone w wymienione pierwiastki chemiczne sprzyjają rozwojowi chorób nowotworowych. Zdaniem Sprague (1985), niska koncentracja Ca w wodach „miękkich” prowadzi do wzrostu przepuszczalności błony komórkowej. Wysoka zawartość substancji organicznej, niskie pH i wysokie nasycenie wodą powodują, że rośliny i/lub mikroorganizmy rozwijające się w takim środowisku wytwarzają też toksyczne produkty metabolizmu (Manahan, 1994).

Ważną rolę w wyznaczaniu korelacji między koncentracją pierwiastków a zasięgiem chorób odgrywają mapy geochemiczne. Były one np. podstawą do stwierdzenia prawdopodobnego związku między występowaniem stwardnienia rozsianego u ludzi, zamieszkujących obszary

o podwyższonej koncentracji cynku, ołowiu i niklu w glebach prowincji Saskatchewan, Kanada (Irvine i in., 1988).

### Wnioski

Znaczenie geochemii medycznej wzrasta w świetle wpływu skażenia środowiska przyrodniczego na stan zdrowotny człowieka. Amerykańska Agencja Ochrony Środowiska (U.S. EPA) wskazuje na potencjalną toksyczność następujących pierwiastków: Ag, Al, As, Ba, Be, Cd, Co, Cr, Cu, Hg, Mn, Mo, Na, Ni, Pb, Se, Sb, Ta, V i Zn. Venugopal i Luckey (1978) do szczególnie toksycznych zaliczyli As, Hg, Pb, Se, Sb, Sn, Ta i Te. Stwierdzono istnienie związku między biodostępnością i toksycznością pierwiastków a ich specjacją w wodach, osadach i glebach (Jenne & Luoma, 1977; Allen i in., 1980). Przykładem takiego związku były wyniki badań prowadzonych w jednej z wiosek górniczych w Wielkiej Brytanii, gdzie mimo wysokiej koncentracji ołowiu w glebach ogrodowych (do  $7000 \mu\text{g g}^{-1}$ ) i w kurzu domowym (do  $1500 \mu\text{g g}^{-1}$ ) nie stwierdzono wysokiej koncentracji tego pierwiastka w krwi mieszkańców. Przyczynę tego zjawiska należy upatrywać w występowaniu ołowiu w postaci trudno rozpuszczalnego minerału piromorfitu  $\text{Pb}_5(\text{PO}_4)_3\text{Cl}$  (Cotter-Howells & Thornton, 1991). Z kolei, u mieszkańców dużych miast notuje się często znacznie wyższą zawartość ołowiu we krwi, co wiąże się z występowaniem bardziej biodostępnych form tego pierwiastka — zaadsorbowanych na powierzchni pyłów lub też w postaci  $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_5)_4$ .

Jednym z priorytetowych zadań w zakresie badań podstawowych jest dokładne rozpoznanie parametrów fizykochemicznych i biotycznych w środowisku, które powodują uruchomienie, transport, depozycję i remobilizację geotoksyn oraz określenie ich wpływu na rodzaj i zasięg chorób. Aspektem praktycznym tych badań jest wyznaczenie na danym obszarze „plam toksycznych” pochodzenia geologicznego i/lub antropogenicznego, jak np. określonych formacji skalnych, stref mineralizacji, miejsc skażenia gleb i wód, itp., a następnie skorelowanie ich z występowaniem „plam chorobotwórczych”. Nie znane są jeszcze w pełni interakcje i interferencje zachodzące między pierwiastkami oraz skumulowane skutki tych procesów na fizjologię organizmu. Pewne jest jednak to, że potrzebne jest podejście holistyczne, aby zrozumieć i ocenić wpływ środowiska przyrodniczego na zdrowie człowieka,

Troska o zdrowie swoich obywateli przejawia się prowadzeniem w wielu krajach (np. USA, Wielkiej Brytanii, Słowacji) badań podstawowych w zakresie geochemii środowiskowej, w tym też kartografii geochemicznej. W ostatnich latach notuje się wzrost aktywności prac badawczych w wymienionych dziedzinach, czego wyrazem jest publikowanie wielu artykułów w czołowym czasopiśmie *Environmental Geochemistry and Health* wydawanym przez the Society for Environmental Geochemistry and Health z siedzibą w Londynie.

Autorzy składają podziękowanie wybitnym specjalistom w omówionej dziedzinie: doc. dr M. Khunowi z Uniwersytetu w Bratysławie oraz dr L. P. Goughowi z USGS Anchorage, Alaska, za udostępnienie materiałów i cenne uwagi.

### Literatura

- AGARWAL A. K. 1975 — Crippling cost of India's big dam. *New Scientist*, 65: 260–261.
- ALLEN H. E., HALL R. H. & BRISBIN T. D. 1980 — Metal speciation effects on aquatic toxicity. *Environ. Sci. Technol.*, 14: 441–443.
- AUGUSTIN J. & ZEJDA R. 1991 — Cancer incidence and geochemical factors in the environment. *Sci. Tot. Environ.*, 106: 155–163.
- BEDNAREK D. & KONDRACKI M. 1997 — Biopierwiastki a odporność zwierząt. [W:] A. K. Siwicki (red.). Wpływ ksenobiotyków na układ odpornościowy. Wydawnictwo IRŚ. Olsztyn: 85–94.
- COTTER-HOWELLS J. & THORNTON I. 1991 — Sources and pathways of environmental lead to children in a Derbyshire mining village. *Environ. Geochemistry and Health*, 13: 127–135.
- GOUGH L. P., SHACKLETTE H. T. & CASE A. A. 1979 — Element Concentrations Toxic to Plants, Animals, and Man. *U.S. Geol. Surv. Bull.*, 1466: 1–80.
- IRVINE D. G., SCHIEFER H. R. & HADER W. J. 1988 — Geotoxicology of multiple sclerosis — The Henribourg, Saskatchewan, cluster focus, II. The soil. *Sci. Total Environ.*, 77: 175–188.
- JENNE E. A. & LUOMA S. N. 1977 — Forms of trace elements in soils, sediments and associated waters — An overview of their determination and biological availability. [W:] R. E. Wildung & H. Drucker (eds.). *Biological Implications of Metals in the Environment*. Tech. Inf. Center, Energy R. & D. Admin. Symp., 42, NTIS, Springfield, Va: 110–143.
- KABATA-PENDIAS A. & PENDIAS H. 1992 — Trace Elements in Soils and Plants. CRC Press, Inc.
- KHUN M. 1992 — Lekárska geochémia. Dočasné učebné texty. Manuskript. Katedra geochémie PRIF UK, Bratislava: 1–66.
- KHUN M. 1998 — Medicínska geochémia. Konferencja „Environmentálna geochémia”, Bratislava, 10.12.1998 r.: 20–22.
- LAG J. 1983 — Geomedicine in Scandinavia. [W:] I. Thornton (ed.). *Applied Environmental geochemistry*. Academic Press. London: 335–353.
- LUCKEY T. D. & VENUGOPAL B. 1978 — Metal toxicity in mammals, v. 1 — Physiologic and chemical basis for metal toxicity. Plenum Press. New York.
- MANAHAN S. E. 1994 — Environmental Chemistry. CRC Press, Inc.
- MARHEVKOVÁ K. 1998 — Metódy pri výskume v medicínskej geochémii. Konferencja „Environmentálna geochémia”, Bratislava, 10.12.1998 r.: 49–51.
- MIGASZEWSKI Z. M. & GAŁUSZKA A. 1998a — Biogeochemical studies — the present state of knowledge. *Prz. Geol.*, 46: 932–937.
- MIGASZEWSKI Z. M. & GAŁUSZKA A. 1998b — Toksykologia litosfery — nowa dziedzina nauk o Ziemi. *Prz. Geol.*, 46: 1270–1274.
- SMITH K. S. & HUYCK H. O. L. 1999 — An Overview of the Abundance, Relative Mobility, Bioavailability, and Human Toxicity of Metals. [W:] G. S. Plumlee & J. J. Logsdon (eds.). *The Environmental Geochemistry of Mineral Deposits, Part A. Processes, Techniques, and Health Issues: Society of Economic Geologists. Reviews in Economic Geology*, 6A: 29–69.
- SPRAGUE J. B. 1985 — Factors that modify toxicity. [W:] G. M. Rand & S. R. Petrocelli (eds.). *Fundamentals of Aquatic Toxicology*. Hemisphere, Washington, D. C.: 123–163.
- ZÝKA V. 1972 — Geochemické prostředí a zhoubné choroby II Vlasivědný ust. Olomouc: 1–62.
- ŽEROMSKÍ J., JEŽEWSKA E. & SIKORA J. 1997 — Immunopresyjny wpływ związków niklu na układ odpornościowy człowieka. [W:] A. K. Sawicki (red.) — Wpływ ksenobiotyków na układ odpornościowy. Wyd. IRŚ, Olsztyn: 57–69.