

Kommission „Methoden und Qualitätssicherung
in der Umweltmedizin“ des Robert Koch-Instituts

**Materialienband
zur Kommissionsmitteilung
„Amalgam“***

Inhalt

Einleitung	3
Zeitliche Entwicklung der Anwendung von Amalgamfüllungen in den letzten Jahrzehnten	4
Ökologische Bedeutung des dental angewandten Quecksilbers	6
Aufnahmepfade und Abschätzung der inneren Belastung mit Quecksilberverbindungen aus Amalgamfüllungen.....	7
Human-Biomonitoring von Quecksilber aus Amalgamfüllungen	8
<i>Messung im Blut</i>	<i>9</i>
<i>Messung im Urin</i>	<i>9</i>
<i>Messung im Urin nach Mobilisation (DMPS-Test).....</i>	<i>10</i>
<i>Messung im Speichel.....</i>	<i>11</i>
<i>Messung von Quecksilber in Haaren</i>	<i>12</i>
<i>Messung von Quecksilber in anderen Probenmaterialien</i>	<i>13</i>
<i>Empfehlung zur Messung</i>	<i>13</i>
<i>Quecksilber in Zielorganen.....</i>	<i>13</i>
<i>Quecksilberbelastung des Fötus.....</i>	<i>14</i>
<i>Vergleich der Quecksilberbelastung von Amalgamträgern mit der Belastung durch organisches Quecksilber aus Fischkonsum und Impfstoffen sowie anderen Quellen einer Quecksilberbelastung</i>	<i>16</i>

* Amalgam: Stellungnahme aus umweltmedizinischer Sicht. Mitteilung der Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“. Bundesgesundheitsblatt 50 (2007), Heft 10, S. 1304-1307

Zur Toxikologie von Quecksilber	16
<i>Berufsbedingte Amalgamexposition</i>	17
Zusammenhänge zwischen Amalgamfüllungen und adversen Effekten	18
<i>Epidemiologische Studien mit allgemeinen Gesundheitsendpunkten</i>	18
<i>Immunologische Wirkungen von Quecksilber</i>	19
<i>Immunstimulation und Immunsuppression bei Nagern</i>	19
<i>Immunstimulation und Immunsuppression beim Menschen</i>	20
<i>Autoimmunität bei quecksilberempfindlichen Nagern</i>	20
<i>Autoimmunität bei quecksilberunempfindlichen Nagern</i>	21
<i>Autoimmunität beim Menschen</i>	22
<i>Risikobeurteilung für Autoimmunreaktionen beim Menschen</i>	23
<i>Resistenzentwicklung</i>	24
<i>Immundiagnostische Testverfahren</i>	24
<i>Lymphozytentransformationstest</i>	25
<i>Oraler Galvanismus</i>	27
<i>Nephrotoxizität</i>	27
<i>Reduktion der antioxidativen Aktivität durch Quecksilber aus Amalgamfüllungen</i>	28
<i>Herz-Kreislauf-Erkrankungen</i>	29
<i>Neurologisch-Neuropsychologische Wirkungen</i>	30
<i>Neurodegenerative Erkrankungen</i>	32
<i>Parkinson</i>	32
<i>Alzheimer</i>	33
<i>Autismus</i>	34
<i>Bösartige Neubildungen</i>	36
<i>Embryotoxizität und Reprotoxizität</i>	37
<i>Selbstvermutete Amalgamkrankheit</i>	37
Zusammenfassung	45
Literatur	46

Einleitung

Seit der Einführung von Amalgamfüllungen in der Zahnmedizin um das Jahr 1830 bis auf den heutigen Tag werden Nutzen und Risiko der Anwendung kontrovers diskutiert. Zurzeit werden in mehreren Ländern intensive Diskussionen über die Anwendung von Amalgam in der Zahnmedizin geführt. Aus den oft widersprüchlichen Risikoanalysen ergibt sich, dass es für Ärzte und Zahnärzte schwierig ist, Patienten zu beraten, die Fragen, Befürchtungen oder Krankheitssymptome haben, die sie auf die Toxizität von Amalgam-Zahnfüllungen zurückführen. Die Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“ des Robert Koch-Instituts (RKI) hat deshalb eine Mitteilung zur Amalgamproblematik aus umweltmedizinischer Sicht herausgegeben (RKI 2007). Aus Gründen der Kürze und Prägnanz wurde in dieser Mitteilung auf eine ausführliche Begründung und Heranziehung von Belegen aus der Literatur verzichtet. Hierfür ist die vorliegende Dokumentation gedacht.

Die nachfolgenden Ausführungen stellen den Wissensstand zu dieser Problematik zusammen, in dem wesentliche Literatur kurz referiert wird. In dieser Würdigung der Literatur zu gesundheitlich nachteiligen Wirkungen von Amalgam wird auf andere Dentalmaterialien nicht und auf Quecksilberexpositionen des zahnärztlichen Personals nur am Rande eingegangen.

Anfang 2007 wurden in der medizinischen Datenbank „Medline“ 26087 wissenschaftliche Originalveröffentlichungen zum Thema Quecksilber und 8568 Originalveröffentlichungen zum Thema Amalgam gelistet. Für die Kommission war es nicht möglich dieses Datenmaterial im Detail zu analysieren. Bei der Bearbeitung der einzelnen Unterthemen dieses Materialbandes stand jeweils die gesamte Originalliteratur zur Verfügung, aber es musste eine Auswahl der Arbeiten getroffen werden, die aus Sicht der Kommission besondere Berücksichtigung verdienten und die daher in dieser Dokumentation zitiert werden. Dies möge nicht als eine Abwertung der nicht zitierten Arbeiten gedeutet werden.

Darüber hinaus griff die Kommission auf Übersichtsartikel und Berichte zum Thema zurück. Dabei handelte es sich unter anderem um Übersichtsarbeiten zur Toxikologie von metallischem Quecksilber und Amalgam (ATSDR 1999, 2005; DFG 2006; EPA 1997, 2006; Greim 2002; HSDB 2005; USPHS 1997; WHO 2003), um Arbeiten über zahnärztliche Füllmaterialien (NHS 1999), aktuelle Tagungsberichte (FDA 2006) zu

Umweltaspekten (EU 2006; UNEP 2002), Berichte über die aktuellen Bemühungen in der EU zur Reduzierung der Quecksilberbelastung (EU 2006; Watson 2007) sowie um Berichte über die gesundheitliche Bewertung von Amalgam (Berlin 2003; Ekstrand et al. 1998).

Zeitliche Entwicklung der Anwendung von Amalgamfüllungen in den letzten Jahrzehnten

Der prozentuale Anteil gelegter Amalgamfüllungen an der Zahl der Gesamtfüllungen sank in Deutschland von 75% im Jahr 1985 auf 50% im Jahr 1992 und auf 30% im Jahr 1995 (Hickel et al. 2000). Die Daten der Humanprobenbank zeigen, dass zwischen 1990 und 2003 die Zahl der Amalgamfüllungen bei Studenten von 92% auf 50 % abgenommen hat, wobei sich dieser Sachverhalt nicht durch eine bessere Zahngesundheit erklärt. Die Zahl der behandelten Zähne war mit ca. 8 nahezu konstant geblieben (Helm 2006). Bei 1200 Viertklässlern in Baden-Württemberg wurde im Beobachtungszeitraum von 1992 bis 2001 ein deutlicher Rückgang der Quecksilberkonzentration im Urin registriert; dieser geht einher mit der Abnahme der bei Kindern gelegten Amalgamfüllungen (Gabrio et al. 2003).

Die zahnärztliche Anwendung von Amalgam ist derzeit in keinem Land verboten. In Deutschland empfiehlt das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) keine Anwendung bei nachgewiesener Allergie und sieht eine relative Kontraindikation bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, in der Schwangerschaft und bei Kindern. Weiter hält es Amalgam für nicht geeignet bei retrograden Wurzelfüllungen, als Stumpfaufbauten und als Füllungsmaterial in gegossenen Kronen. Es empfiehlt die Vermeidung des direkten Kontaktes vorhandener metallischer Rekonstruktionen mit neu gelegten Amalgamfüllungen (BfArM 2005).

In verschiedenen anderen Staaten, wie Schweden, Finnland, Norwegen, Dänemark, Frankreich und Österreich gibt es gleichfalls Empfehlungen zu Anwendungsbeschränkungen von Amalgam. Diese betreffen insbesondere die Schwangerschaft, das Kindesalter und das Vorliegen von Quecksilberallergien.

Die diesbezüglichen Recherchen, die für diesen Materialienband in den Jahren 2005/06 angestellt worden sind, ergaben den folgenden Sachstand:

In Schweden erfolgt keine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bis zu 20 Jahren. Bei Erwachsenen ist die Verwendung von Amalgam zulässig, wird aber aus

ökologischen Gründen nicht empfohlen. Amalgamfüllungen werden von den staatlichen Versicherungsträgern nicht erstattet.

In Finnland wird empfohlen, aus ökologischen Gründen die Amalgamverwendung in der Zahnmedizin zu reduzieren. Es soll nur verwendet werden, wenn andere Füllungsmaterialien nicht eingesetzt werden können. Wegen des Fehlens schlüssiger Hinweise auf eine Gesundheitsschädigung wird eine routinemäßige Entfernung von bestehenden intakten Füllungen nicht empfohlen.

In Dänemark ist der Verkauf von Quecksilber verboten. Ausgenommen von diesem Verbot ist Hg für Amalgamfüllungen. Amalgam war in Dänemark noch bis vor wenigen Jahren relativ häufig verwendet worden (Ylinen und Lofroth 2002). Neuere Daten liegen nicht vor.

In Norwegen wird die Priorität in präventiven Maßnahmen gesehen. Hartgewebserhaltende Techniken sollen an erster Stelle eingesetzt werden. Amalgam soll nicht das Füllungsmaterial der ersten Wahl sein. Seine Anwendung ist aus ökologischen Gründen und wegen möglicher gesundheitlicher Nebenwirkungen zu begrenzen. Füllungstherapie während der Schwangerschaft sollte vermieden werden. Eine Allergie gegen Hg stellt eine Kontraindikation dar. In jüngster Zeit wird eine Verordnung über ein Verbot von Stoffen, Zubereitungen und Artikeln, die Quecksilber oder Quecksilberverbindungen enthalten, und die noch im Jahr 2007 in Kraft treten soll, diskutiert. Sie schließt Amalgam mit ein, wobei für Patienten, die unter Vollnarkose behandelt werden müssen oder die allergisch auf Bestandteile von Kunststofffüllungen reagieren, das Verbot erst ab 2011 gelten soll. Die Norwegische Behörde für Umweltverschmutzungskontrolle SFT betonte, dass der Vorschlag eines Verbots der Verwendung von Quecksilber, einschließlich Amalgamfüllungen, mit den schädlichen Auswirkungen der Quecksilberausstöße auf die Umwelt begründet wird.

In Frankreich darf Amalgam nur noch in vordosierten Kapseln angewandt werden. Die Produktinformationen müssen entsprechende Hinweise enthalten. Dentale Amalgame sollen nicht in direktem Kontakt mit metallischen Restaurationen stehen. Das Legen während der Schwangerschaft und der Stillzeit ist zu vermeiden. Auftreten von lichenoiden Reaktionen rechtfertigt die Entfernung bestehender Füllungen.

In Österreich wird empfohlen, Amalgam nicht im Milchgebiss zu verwenden. Ebenso sollte eine Neuverlegung bei schwangeren und stillenden Frauen möglichst vermieden werden. Bei adäquat nachgewiesener Hypersensitivität gegen Hg sollten Amal-

gamfüllungen ersetzt werden. Ein Anwendungsbeschränkung wird auch aus medizinischer Indikation (Beeinträchtigung der Nierenfunktion, progressive degenerative Nervenerkrankung) gesehen.

In anderen europäischen Staaten, den USA, Japan und Australien existieren keine speziellen Empfehlungen oder Anwendungsbeschränkungen. 1990 waren in den USA noch 2/3 aller Restaurationen Amalgamfüllungen, dieser Anteil sank im Jahr 2001 auf 1/3. Einer Umfrage zufolge war die Entscheidung der Patienten, sich keine Amalgamfüllungen legen zu lassen, hauptsächlich durch ästhetische und nicht durch gesundheitliche Gesichtspunkte geprägt (Lund 2002).

Ökologische Bedeutung des dental angewandten Quecksilbers

Quecksilber zählt zu den gefährlichsten Umweltgiften. Es bioakkumuliert durch die gesamte aquatische Nahrungskette. Quecksilber wird industriell vor allem in der Chloralkali-Elektrolyse sowie der Holz- und metallverarbeitenden Industrie eingesetzt. Darüber hinaus wird es bei der Müllverbrennung, bei der Verbrennung von Kohle und anderen fossilen Brennstoffen sowie in der Zementindustrie freigesetzt. Der Haupteintragspfad von Quecksilber in die Nordsee/Deutsche Bucht führt über die Flusssysteme. In den Jahren von 1990 bis 1996 wurde ein abnehmender Trend der Quecksilbereinträge in die Nordsee abgeschätzt. Dies gilt besonders deutlich für die Einträge über die Flussläufe. Für 1990 wurde noch ein Quecksilbereintrag von 19 bis 49 t bilanziert, für 1996 dagegen ein deutlich reduzierter Eintrag von 7,3 bis 8,5 t (OSPAR 1998).

In der EU wurden 2005 90 t Quecksilber und damit ca. 20% des in der Wirtschaft benötigten Quecksilbers in der Zahnmedizin angewandt. In globalem Maßstab werden ca. 3500 t Quecksilber jährlich für die verschiedensten Zwecke angewandt, von diesen ca. 270 t (8%) für zahnmedizinische Zwecke. Im Rahmen der internationalen Bemühungen um eine Reduktion der Umweltbelastung mit Quecksilber muss auch eine Minimierung der zahnmedizinischen Verwendung angestrebt werden (EU 2006).

Dentales Amalgam trägt mit etwa 3-5% zur gesamten Quecksilberumweltbelastung bei (Visser 1993). Der Eintrag in die Umwelt erfolgt:

- in das Abwasser während der zahnärztlichen Prozeduren (Legen und Entfernen von Füllungen), wobei die seit etwa 10 Jahren in Deutschland verpflichtend vorgeschriebenen Abscheider für zahnärztliche Abwässer diesen Anteil

allerdings erheblich reduzieren;

- in die Atmosphäre bei der Einäscherung, da die meisten Krematorien keine Filter besitzen und da Dentalamalgam meist nicht entfernt wird;
- in Boden und Grundwasser durch Beerdigungen;
- durch verlorene Zähne mit Dental-Amalgam(DA)-Füllungen.

Quantitative Daten zu diesen Expositionspfaden sind rar. Die Freisetzungen aus Einäscherungen betragen z.B. in den Jahren 1992 und 1993 in Dänemark ca. 0,05 t/a und 1999 in Norwegen ca. 0,17 t/a. 1995 betrug die geschätzte Abfallmenge aus zahnärztlicher Anwendung in den Niederlanden ca. 2 t (UNEP 2002).

Nach Einschätzung des Swedish Medical Research Council stellt Dentalamalgam bei Anwendung geeigneter – in Deutschland verpflichtend vorgeschriebener – umwelt-hygienischer Maßnahmen (Abwasserabscheider, Abluftfilter, Abfallsammlung und Recyclen) kein Umweltproblem per se dar.

Aufnahmepfade und Abschätzung der inneren Belastung mit Quecksilberverbindungen aus Amalgamfüllungen

Aus Amalgamfüllungen werden messbare Mengen an Hg in Form von Amalgam-Partikeln, gelöstem Hg und Hg-Dampf in die Mundhöhle freigesetzt (Marek 1990). Die intraorale Hg-Konzentration wird von Zahl, Zusammensetzung (Ferracane et al. 1995) und Qualität der Füllungen beeinflusst, daneben ist sie von Dauer und Intensität der Kaubelastung, von den Essgewohnheiten (sauer, heiß) und vom Verhältnis der Mund- zur Nasenatmung abhängig. Eine 5- bis 20-fach höhere Hg-Abgabe wurde bei Bruxismus (unbewusstes, nächtliches Zähneknirschen) und während intensivem Kaugummikauen – z. B. bei der Raucherentwöhnung mit nikotinhaltigem Kaugummi – festgestellt (Sällsten et al. 1996). Auch beim Zähneputzen werden erhöhte Hg-Emissionen beobachtet (Berdouses et al. 1995). Lorscheider et al. gehen davon aus, dass pro Füllung eine tägliche Abgabe von bis zu 15 µg Hg möglich ist (Lorscheider et al. 1995).

Ein beträchtlicher Teil von gelöstem und/oder durch Reduktion aus Hg⁺⁺- Ionen entstandenem Hg-Dampf ($\approx 0,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$) wird abgeatmet (Jokstad et al. 1992). Es gibt Hinweise, dass auch kleine Mengen organischen Quecksilbers entstehen können (Leistevuo et al. 2001).

Die Aufnahmepfade und -raten können auf Grund des Resorptionsverhaltens von Quecksilberverbindungen folgendermaßen beschrieben werden: Abgeriebene Partikel werden bei der Passage durch den Gastrointestinaltrakt nicht resorbiert, oxidierte Hg^{++} -Verbindungen werden zu weniger als 10% resorbiert, im Mund eventuell gebildetes organisches Hg wird weitestgehend resorbiert, und Hg-Dampf wird resorbiert, wenn er über den Rachen in die unteren Atemwege gelangt. Die durch Amalgamfüllungen inhalativ zugeführte Hg-Menge ist sehr variabel. Die Mundschleimhaut (Willershausen-Zonnchen et al. 1992) und die Zahnpulpa (Schiele et al. 1987) sind zusätzliche Aufnahmewege.

In älteren Untersuchungen wurde die Hg-Aufnahme aus Amalgamfüllungen mit 3,8 bis 21 μg pro Tag angegeben (IPCS 1991). Bei Vorliegen von ca. 8 Amalgamfüllungen kann die tägliche Hg-Zufuhr heute mit 3 bis 12 μg pro Tag abgeschätzt werden (Berglund 1990; Enestrom und Hultman 1995; Halbach 1995; Levy 1995; Weiner und Nylander 1995).

Human-Biomonitoring von Quecksilber aus Amalgamfüllungen

Für das Human-Biomonitoring stehen spurenanalytische Methoden zur Verfügung, mit denen es gelingt, die in Körperflüssigkeiten üblicherweise vorkommenden Hg-Konzentrationen zuverlässig (d.h. mit ausreichender Präzision und Richtigkeit) zu erfassen. Vorzugsweise wird die flammenlose Kaltdampf-Atomabsorptionsspektrometrie nach Anreicherung an einem Gold-Platin-Netz, alternativ Emissionsspektrometrie mit Plasmaanregung [ICP-AES] oder Neutronenaktivierungsanalyse [NAA] eingesetzt (HBM-Kommission des Umweltbundesamtes 1999; Schweinsberg 2002).

Die Hg-Bestimmung in Blutplasma/-serum oder auch im Urin liefert im Zustand des Verteilungsgleichgewichtes Hinweise auf die amalgambedingte innere Hg-Belastung des Organismus. Nach Änderungen des Amalgamstatus und den damit verbundenen Veränderungen der Hg-Konzentration in Körperflüssigkeit und Organen wird – bei einer Ausscheidungshalbwertszeit von etwa 50 Tagen – das neue Verteilungsgleichgewicht nach ca. 180 Tagen nahezu (zu etwa 90%) erreicht (pers. Mitteilung, Prof. Halbach). Will man nach Störung des Gleichgewichtes (z.B. nach Legen von Amalgamfüllungen) in Körperflüssigkeiten die dauerhafte innere Belastung erfassen, dann muss man das Erreichen des Gleichgewichtes abwarten, also erst ca. 6 Monate nach der letzten Änderung des Amalgamstatus Quecksilber messen (Halbach et al. 2000). In der Praxis wird man sich u. U. mit kürzeren Wartezeiten von 3 – 6 Monaten be-

gnügen. Eine Unterscheidung, ob das im Urin gemessene Quecksilber aus Amalgamfüllungen oder aus anderen Belastungsquellen mit metallischem oder anorganischem Hg stammt, ist nicht möglich.

Messung im Blut

Resorbierter Quecksilberdampf wird nach enzymatischer Oxidation zu anorganischen Quecksilberverbindungen ca. zur Hälfte nach 2 – 4 Tagen aus dem Blut eliminiert. Die Halbwertszeit für organisches Quecksilber im Blut liegt dagegen zwischen 30 und 70 Tagen. Da organisch gebundenes Quecksilber bzw. Methylquecksilber in relevanten Mengen mit der Nahrung aufgenommen und aufgrund der längeren Halbwertszeit nur langsam ausgeschieden wird, dominiert im Blut (überwiegend in Erythrozyten gebunden) das Methylquecksilber.

Die Bestimmung von anorganischem Quecksilber (das z. B. aus Amalgamfüllungen stammt) im Vollblut ist wegen des Anteils an organischem Quecksilber in den Erythrozyten wenig geeignet. Dagegen bildet im Verteilungsgleichgewicht die Bestimmung von Quecksilber im Plasma oder Serum die Belastung durch mobilisierbares anorganisches Quecksilber aus Amalgam hinreichend genau ab (Halbach et al. 2000). Ein Rückschluss aus Hg-Messungen im Blut auf Körperspeicher ist nicht möglich, da ein Teil des Quecksilbers in tiefen Kompartimenten relativ fest gebunden ist.

Messung im Urin

Resorbierter Quecksilberdampf aus Amalgamfüllungen wird nach enzymatischer Oxidation partiell renal ausgeschieden. Die im Urin nachgewiesene Konzentration an Quecksilber korreliert mit der Zahl der Amalgamfüllungen (oder mit dem Füllungsindex – Zahl und Größe der Flächen der Füllungen) (Apostoli et al. 2002; Becker et al. 2003).

Auch in den Daten des National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2000 wurde bei 1626 Frauen im Alter zwischen 19 und 49 Jahren in den USA zwischen der Quecksilberkonzentration im Urin und der Zahl der Amalgamfüllungen ein Zusammenhang nachgewiesen. Für je zehn Füllungen ergab sich eine Hg-Zunahme der Urinkonzentration von 1,8 µg/l (Dye et al. 2005). In einem Kommentar zu dieser Arbeit weist Barregård (2005) darauf hin, dass bei intensivem, regelmäßi-

gem Kaugummikauen Hg-Konzentrationen im Bereich zwischen 10 und 50 µg/g Kreatinin gefunden werden können.

Aus den Ergebnissen einer Untersuchung von Urin, Haaren und Nägeln bei Zahnärzten kommen Morton et al. (2004) zum Schluss, dass Quecksilber im Urin der sensitivste Parameter zum Biomonitoring einer niedrigen Exposition gegen anorganisches Quecksilber sei: „However, the data from this study suggests that urine mercury remains the most practical and sensitive means of monitoring low level occupational exposure to inorganic mercury.” (Morton et al. 2004)

Die Quecksilberkonzentration im Urin erlaubt keine zuverlässige Aussage über den Gesamtquecksilbergehalt im Körper (body burden), obwohl nach Erreichen eines Verteilungsgleichgewichtes (z.B. 3-6 Monate nach Legen oder Entfernung von Amalgamfüllungen) die Urinkonzentration mehr oder weniger gut mit der Hg-Konzentration in den Zielorganen korreliert ist (s. unten).

Messung im Urin nach Mobilisation (DMPS-Test)

Zur Abschätzung intrakorporaler chronischer Schwermetallbelastungen werden von verschiedenen Institutionen Mobilisationstests mit Komplexbildnern angeboten. Durch den Komplexbildner wird Hg aus einigen Körperdepots freigesetzt und für kurze Zeit in höherer Konzentration im Urin ausgeschieden. Mit dem Mobilisationstest sollten sich insbesondere die durch Amalgam bedingten Quecksilberbelastungen des Organismus besser abbilden lassen als durch die bloße Quecksilberbestimmung im Nativurin. Obwohl einige Autoren den DMPS-Test alleine oder in Kombination mit anderen Tests zu einer Abschätzung der Körperbelastung mit Quecksilber empfehlen (Aposhian 1998), wird von anderen die Nützlichkeit einer Gabe niedrig dosierter Dimercaptosuccinsäure (DMSA) für die Bestimmung zurückliegender Hg-Exposition bestritten (Frumkin et al. 2001). Eine norwegische Arbeitsgruppe hat versucht, die Wertigkeit des DMPS-Tests im Hinblick auf die Beurteilung von Patienten mit „Amalgam-Beschwerden“ zu evaluieren (Høl et al. 2003; Vamnes et al. 2003). Es wurden 80 Probanden mit Amalgamfüllungen untersucht, von denen 40 angaben, durch das Amalgam krank zu sein. 15, 30, 120 min und 24 h nach einer einmaligen intravenösen Gabe von Natrium-2,3-Dimercaptopropan-1-sulfonat (DMPS; 2 mg/kg KG) wurden Proben von Blut und Urin entnommen und Spurenelemente (Cu, Se, Zn) und Hg (nur im Urin) bestimmt. Sowohl Hg als auch die Spurenelemente wurden nach DMPS

vermehrt ausgeschieden, ohne dass dies eine Relevanz für die Körperreserven dieser Metalle hatte. Amalgamträger, die Beschwerden angaben, zeigten auch nach DMPS-Injektion keine vermehrte Hg-Ausscheidung gegenüber Amalgamträgern ohne Beschwerden. Die Autoren sehen keinen Vorteil in einer Anwendung des DMPS-Tests gegenüber konventionellen Humanbiomonitoringmethoden.

Die bei Amalgamträgern ermittelten Quecksilberkonzentrationen vor und nach Mobilisation im 24-h-Urin korrelieren signifikant (Herrmann und Schweinsberg 1993). Da die Bestimmung von Quecksilber im Nativurin zuverlässige Werte ergibt, ist die Anwendung von DMPS als analytisches „Vergrößerungsglas“ nicht notwendig. Der DMPS-Test liefert auf Grund der kurzen Sammelintervalle (meist 1/2 Stunde) und wegen des geringen Urinvolumens nur kleine Quecksilbermengen, die jedoch auf einen Liter berechnet falsch hohe Belastungen vortäuschen (Eis et al. 1997).

Zur „Therapie“ bei chronischer Quecksilberbelastung, wie mancher Orts in der Umweltmedizin beschrieben, ist der Einsatz von Chelatbildnern nicht wissenschaftlich dokumentiert (Angle 1996; Felgenhauer und Zilker 2000).

Bei dieser Sachlage kann die Kommission eine diagnostische oder therapeutische DMPS-Gabe nicht empfehlen.

Messung im Speichel

Den Teilnehmern des bundesweit bekannt gemachten „Tübinger Kaugummitests“ (Roller et al. 1996) wurden von den Organisatoren 2 Gefäße geschickt. In das erste Gefäß musste der Proband 5 ml Speichel sammeln. In das zweite Gefäß wurden während 5-10 Minuten intensiven Kauens eines mitgesendeten Kaugummis ebenfalls 5 ml Speichel gesammelt. In beiden Proben wurde die Gesamt-Hg-Konzentration gemessen. In ihrer Beurteilung sind die Untersucher davon ausgegangen, dass die im stimulierten Speichel gefundene Hg-Menge vollständig resorbiert wird und die Belastung des Körpers widerspiegelt. Dabei wurde nicht berücksichtigt, dass auch nicht resorbierbares Quecksilber (z. B. Legierungspartikel) erfasst wird, resorbierter Quecksilberdampf aus der Mundhöhle jedoch nicht. Der „Tübinger Kaugummitest“ genügt auf Grund des darin postulierten Quecksilberaufnahmemodells und der fehlenden Standardisierung nicht wissenschaftlichen Ansprüchen (HBM-Kommission 1997; Krauß et al. 1998).

Eine Untersuchung an 245 deutschen Kindern kam zu dem Schluss, dass Speichel kein geeignetes Untersuchungsmaterial zur Quecksilberbelastung aus Amalgamfüllungen ist (Pesch et al. 2002).

Eine Untersuchung an 33 Probanden zu Gehalten von Mineralstoffen und Quecksilber in nicht-stimuliertem Speichel zeigte eine Korrelation zwischen der Quecksilberkonzentration und der Anzahl der Amalgamfüllungen (Anstieg von 1,9 µg/l pro Füllung). Zur endgültigen Bewertung der Hg-Messung in nicht-stimuliertem Speichel sehen die Autoren weiteren Forschungsbedarf (Monaci et al. 2002).

In einer finnischen Studie wurde bei 88 Amalgamträgern im Mittel 32 µg/l anorganisches und 2,8 µg/l organisches Quecksilber im Speichel nachgewiesen (Leistevuo et al. 2001).

Messung von Quecksilber in Haaren

Chemische Analysen in der Matrix „Haar“ haben den potentiellen Vorteil, dass die Probennahme einfach und nicht-invasiv ist. Für Methylquecksilber (z.B. aus Fisch-Nahrung) besteht ein guter Zusammenhang zwischen der Konzentration im Blut und der Konzentration im Haar (Johnsson et al. 2005). Auch lässt sich durch Sequenzierung von Haar der zeitliche Verlauf der inneren Belastung rekonstruieren (Dolbec et al. 2001). Für anorganisches und metallisches Quecksilber (Arbeitsplatz, Amalgam) besteht nur ein unzureichender Zusammenhang zwischen der inneren Belastung und der Haarkonzentration (Bjornberg et al. 2003; Morton et al. 2004). Da unter den heute üblichen Expositionsverhältnissen Quecksilber im Haar vor allem aus der Nahrung stammt, werden Haaruntersuchungen heutzutage bevorzugt durchgeführt, um die nutritive Quecksilberbelastung zu ermitteln (Budtz-Jorgensen et al. 2004). Für die Beurteilung der Quecksilberexposition aus Amalgamfüllungen ist eine Quecksilberbestimmung im Haar ungeeignet (HBM-Kommission 2005a).

Somit sind auch Publikationen, bei denen vom Quecksilbergehalt im Haar auf die Höhe einer Amalgamexposition oder auf amalgambedingte Erkrankungen geschlossen wird (Holmes et al. 2003; Lindow et al. 2003; Razagui und Haswell 2001), ohne eindeutige Aussagekraft.

Messung von Quecksilber in anderen Probenmaterialien

Hg lässt sich auch in der Muttermilch quantitativ bestimmen. Die Konzentration korreliert mit der Zahl der Amalgamfüllungen und ist niedriger als im mütterlichen Blut (Bjornberg et al. 2005; Drasch et al. 1998; Oskarsson et al. 1996).

Eine Bestimmung der Quecksilberkonzentration in der ausgeatmeten Luft mag für wissenschaftliche Fragestellungen angebracht sein, verbietet sich aber wegen des Aufwandes für Routineuntersuchungen. Grundsätzlich kann in der Ausatemluft aus Amalgamfüllungen emittiertes Quecksilber erfasst werden. Die Quecksilberexposition über die Zeit ist aber experimentell nur schwer zu quantifizieren. In einer norwegischen Studie wurde eine Korrelation zwischen der Quecksilberkonzentration in Urin und Ausatemluft sowie jeweils auch mit der Zahl der Amalgamfüllungen gefunden (Jokstad et al. 1992). Pogarev et al. haben eine schnelle Methode mit einem tragbaren Quecksilberdampf-Analysengerät vorgestellt (Pogarev et al. 2002).

Zur Quecksilberausscheidung über Faeces gibt es nur wenige Daten. Es ist zu berücksichtigen, dass sowohl nicht-resorbiertes anorganisches Quecksilber als auch dealkyliertes organisches Quecksilber in den Faeces erscheint (Skare und Engqvist 1994).

Empfehlung zur Messung

Unter den verfügbaren Meßmethoden hat die Messung in Urin den Vorteil, dass sie nicht invasiv ist und gut mit dem Amalgamstatus korreliert sowie die aktuelle Hg-Belastung des Körpers durch Amalgam orientierend widerspiegelt, sofern ein ausreichender Zeitabstand zwischen Probengewinnung und dem Legen/Entfernen von Amalgamfüllungen eingehalten wird (s. Messung im Urin). Deswegen empfiehlt die Kommission zur Bestimmung einer möglichen Quecksilberbelastung aus Amalgam die Messung von Quecksilber im Urin (wenn möglich 24-Stunden Urin).

Quecksilber in Zielorganen

In mehreren Studien konnte durch Untersuchung von Autopsiematerial gezeigt werden, dass zwischen der Zahl der Amalgamfüllungen und den Quecksilbergehalten in der Niere oder Nierenrinde und anderen Körperorganen (Gehirn, Hypophyse) eine

Korrelation besteht. Verglichen mit Kontrollen zeigen dabei Amalgamträger signifikant höhere Werte.

In einer schwedischen Studie mit 20 Organspendern waren die Quecksilbergehalte von Amalgamträgern in der Nierenrinde (Median= 0,47 mg/kg) dreimal höher als bei Probanden ohne Füllungen (n=6) (Barregård et al. 1999).

In Autopsieproben von 18 Verstorbenen mit mehr als 12 Amalgamfüllungen waren die Quecksilbergehalte im Gehirngewebe verglichen mit denen der Schilddrüse und Niere signifikant erhöht. Diese im Vergleich mit anderen Zielorganen relativ höheren Hg-Konzentrationen im Gehirn wurde bei Verstorbenen mit weniger als 3 Amalgamfüllungen nicht beobachtet (Guzzi et al. 2006). Nach dieser Arbeit wird Hg aus Amalgamfüllungen anscheinend speziell im Hirngewebe und weniger in Niere und Schilddrüse angereichert.

Die Quecksilberkonzentrationen bei beruflicher Exposition können in der Niere auch in vivo mit Röntgenfluoreszenztechnik bestimmt werden. Diese Methode ist nicht-invasiv und benötigt nur eine geringe Strahlendosis. Die Methode ist jedoch nicht ausreichend empfindlich, um die durch Amalgamfüllungen (erhöhten) Quecksilbergehalte anzuzeigen (Börjesson et al. 2003).

Bei Affen mit Amalgamfüllungen war der Quecksilbergehalt in Nieren, Gehirn, Hypophyse sowie in den Kieferknochen erhöht (Danscher et al. 1990; Summers et al. 1993).

Quecksilberbelastung des Fötus

Quecksilberdampf aus Amalgamfüllungen passiert die Plazentaschranke und kann in den fötalen Blutkreislauf gelangen.

Bei schwedischen Frauen (n=119) wurde eine Korrelation zwischen der Zahl der Amalgamfüllungen und dem Gehalt an anorganischem Quecksilber in der Plazenta nachgewiesen (Ask et al. 2002). Die Konzentration in der Plazenta lag um etwa das Dreifache höher als im mütterlichen Blut.

In einer deutschen Untersuchung wurde zwischen der Quecksilberkonzentration in fötalen und frühkindlichen Nieren (n=99; n=154) und der Zahl der Amalgamfüllungen der Mütter ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen (Schiele et al. 1999), bzw. zwischen der Zahl der Füllungen und der Urinkonzentration der Neugeborenen (Beck

et al. 1998). Für Leberproben wurde ein solcher Befund in der Studie von Drasch und Roider erhoben (Drasch und Roider 1995).

Quecksilber aus Amalgamfüllungen schwangerer Ratten wurde in fötalem Nieren- und Lebergewebe in dosisabhängigen Mengen nachgewiesen (Takahashi et al. 2003).

Stoz et al. (1995a) untersuchten 185 Mütter und ihre Neugeborenen. Während die Hg-Konzentration von mütterlichem und kindlichem Blut signifikant korrelierte, fand sich zwischen der Konzentration im Blut Neugeborener und den Amalgamfüllungsflächen der Mütter keine Abhängigkeit. Drexler und Schaller (1998) fanden einen Zusammenhang zwischen der Hg-Konzentration in der Muttermilch gleich nach der Geburt und der Anzahl der Amalgamfüllungen sowie dem Fischverzehr. In der Muttermilch nach zwei Monaten bestand diese Assoziation zum Fischverzehr weiter, die zum Amalgam jedoch nicht mehr. Es wird geschlussfolgert, dass die Hg-Exposition durch mütterliche Amalgamfüllungen von geringerer Bedeutung als die Ernährungsgewohnheiten ist. Eine Korrelation zwischen der Zahl der Amalgamfüllungen und der Quecksilberkonzentration in der Muttermilch fanden ebenfalls da Costa et al. (2005). Diese Autoren kommen anhand Ihrer Daten zu der Schlussfolgerung, dass Amalgamfüllungen bei Müttern mit geringem Fischverzehr durchaus relevant zur Quecksilberbelastung des Neugeborenen beitragen.

Drasch et al. (1994) fanden einen Zusammenhang zwischen der Quecksilberkonzentration in autopsierten Föten bzw. Kindern und der Anzahl der mütterlichen Amalgamfüllungen.

Einige Autoren schließen aus den oben zitierten Befunden, dass generell bei Frauen im gebärfähigen Alter Amalgam nicht verwendet werden sollte (Drasch 1994). Da aber bislang keine gesundheitlichen Wirkungen der daraus resultierenden Exposition beobachtet wurden, erscheint anderen Autoren eine solche Konsequenz nicht gerechtfertigt (Halbach und Summer 1995; Stoz et al. 1995b).

Vergleich der Quecksilberbelastung von Amalgamträgern mit der Belastung durch organisches Quecksilber aus Fischkonsum und Impfstoffen sowie anderen Quellen einer Quecksilberbelastung

Im Umwelt-Survey¹ einer repräsentativen Stichprobe der deutschen Bevölkerung wurde mit der Bestimmung von Gesamtquecksilber im Blut gezeigt, dass die durchschnittlichen Hg-Belastungen durch Amalgamfüllungen und Fischkonsum in gleicher Größenordnung liegen (Schweinsberg 2002, Abbildung 1).

Weitere nicht-beruflich bedingte Quecksilber-Expositionen konnten verursacht werden durch Impfstoffe, die Ethylquecksilber (Thiomersal) enthielten, durch Verwendung von Kosmetika, z. B. Quecksilber-haltige Salben zur Hautaufhellung, durch zerbrochene und nicht entsorgte mit metallischem Quecksilber gefüllte Glasgeräte, oder durch ethnokulturelle Praktiken (Voodoo) vor allem mit metallischem Quecksilber (Clarkson 2002; Goldman und Shannon 2001; Harada et al. 2001; Riley et al. 2001). Die in Deutschland zur Umsetzung der Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) derzeit verfügbaren Impfstoffe sind bis auf wenige Ausnahmen thiomersal-/quecksilberfrei bzw. enthalten in einigen wenigen Fällen geringe Spuren von Thiomersal aus dem Herstellungsprozess.

Zur Toxikologie von Quecksilber

Quecksilber zeigt vielfache toxische Effekte. Diese sind abhängig von der Art der Quecksilberverbindung, dem Expositionspfad, dem Stoffwechselweg, dem Alter bei Exposition und vor allem der Dosis. Die toxische Wirkung von Quecksilberdampf nach inhalativer Resorption und enzymatischer Oxidation zu Hg(II) beruht – wie auch die anderer Schwermetalle – auf der Fähigkeit, mit reaktiven Gruppen von Biomolekülen, vor allem Thiol-(SH-) Gruppen, eine kovalente Bindung einzugehen. Dadurch wird die Funktion dieser Moleküle gehemmt. Darüber hinaus können derartig veränderte Makromoleküle auch eine Ursache für die immunologischen Wirkungen von Quecksilber sein (Adachi et al. 2000). Bei der Quecksilber-Verteilung zwischen den Organen und der Quecksilber-Anreicherung in Leber und Niere spielen die Metalloproteine eine wichtige Rolle. Diese thiolreichen Proteine binden verschiedene Spurenelemente und toxische Metalle mit hoher Affinität, sind durch erhöhte Konzentrationen dieser Metalle induzierbar und haben vermutlich einen protektiven

Effekt bei Quecksilberexposition (Yoshida et al. 2004). Durch Konkurrenz um die Bindestellen an den Metalloproteinen kommt es zu Interaktionen zwischen Quecksilber und anderen Metallen wie Zink (Koropatnick und Zalups 1997; Lobner und Asrari 2003). Mit Selen bestehen andere Interaktionen, die teils durch die Bildung eines schwerlöslichen Quecksilber-Selenid-Komplexes, teils auch über Beeinflussung der Bildung und Aktivität von Seleno-Enzymen zustande kommen (Kosta et al. 1975; Whanger 2001). Allerdings führte Quecksilber aus Amalgamfüllungen nicht zur Erniedrigung des Selenspiegels (Molin 1992).

Auch die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), z. B. von Wasserstoffperoxid, oder dem Hydroxyradikal, die durch Auslösung von oxidativem Stress auf verschiedene Weise im Gewebe Schäden verursachen (z. B. durch Lipidperoxidation oder durch die Bildung von DNA-Addukten), wird als toxischer Mechanismus diskutiert (Seppanen et al. 2004; Valko et al. 2005).

Berufsbedingte Amalgamexposition

Trotz höherer zurückliegender Exposition mit Hg-Dampf beim Umgang mit Amalgamfüllungen wurde bei Schweizer Zahnärzten kein Einfluss auf die Mortalität gefunden (Hostettler und Minder 2002). In einer Studie aus den USA wurden in Zehennägeln von Zahnärzten etwa doppelt so hohe Hg-Konzentrationen gemessen wie bei anderem Gesundheitspersonal (Joshi et al. 2003).

In einer Reihe von Untersuchungen wurden motorische und kognitive Tests bei Zahnärzten bzw. Zahnarthelferinnen durchgeführt und emotionale Symptome bewertet, wobei die Autoren ihre Ergebnisse als Hinweis auf eine quecksilber-induzierte Beeinträchtigung psychomotorischer Fähigkeiten interpretieren (Aydin et al. 2003; Bittner et al. 1998; Echeverria et al. 1998; Echeverria et al. 1995; Heyer et al. 2004; Meyer-Baron et al. 2002; Nadorfy-Lopez et al. 2000; Ngim et al. 1992; Ritchie et al. 2002). Ein durch entsprechende Daten gestütztes Symptombild für eine klinisch relevante Amalgambelastung bei zahnärztlichem Personal kann aus den Daten nicht abgeleitet werden.

Untersuchungen an schwedischen und kanadischen Zahnärzten ergaben, dass der berufsbedingte Umgang mit Amalgam nicht zu einer reduzierten Lebenserwartung oder Häufung von bestimmten Erkrankungen und Symptomen geführt hat. Muskuläre

¹ www.umweltbundesamt.de/survey/index.htm

Beschwerden bei zahnärztlichem Personal waren nicht mit der Quecksilberkonzentration in Blut und Urin assoziiert (Akesson et al. 2000; Langworth et al. 1997a; McComb 1997; Nilsson et al. 1990).

Zusammenhänge zwischen Amalgamfüllungen und adversen Effekten

Die gesundheitliche Bewertung von Amalgamfüllungen kann vor allem auf die Freisetzung von Quecksilberdampf fokussiert werden. Generell ist von einer kontinuierlichen Emission von Quecksilber in die Mundhöhle auszugehen. Die klassische Triade einer chronischen Quecksilberintoxikation: Erethismus, Tremor, Gingivitis wird auch durch dauerhafte Exposition mit Amalgamfüllungen nicht ausgelöst. Auch bei Goldminenarbeitern, die teilweise hoch mit Quecksilberdampf exponiert waren, wurde keine Gingivitis beobachtet (Drasch et al. 2001).

Epidemiologische Studien mit allgemeinen Gesundheitsendpunkten

In einer schwedischen prospektiven Kohortenstudie wurden 1968/9 1462 Frauen im Alter von 36 bis 60 Jahren medizinisch und zahnmedizinisch untersucht und ihr Gesundheitsstatus in einem zwanzigjährigen Follow-up beobachtet (Ahlqwist et al. 1993). Es fand sich im Gesamtkollektiv keine Assoziation zwischen den untersuchten Endpunkten: Myokardinfarkt, Schlaganfall, Diabetes, Krebs oder allgemeine Mortalität und der Anzahl der Amalgamfüllungen zum Zeitpunkt der Rekrutierung für die Studie. Bei der Untergruppe der Frauen mit mehr als 20 Füllungen (N=632) verglichen mit der Untergruppe der Frauen mit 0 bis 4 Füllungen (n=180) waren alle Endpunkte, außer Krebs, positiv mit der höheren Zahl von Füllungen assoziiert. Die Serumquecksilberkonzentration 1968/9 war mit der Zahl der Füllungen korreliert. Bei dem Follow-up nach 24 Jahren ergab sich keine Korrelation der ursprünglichen Serumquecksilberkonzentration mit einem der untersuchten Endpunkte (Ahlqwist et al. 1999). Nach Adjustierung mit den Confoundern Alter und Bildungszustand ergab sich sogar eine negative Korrelation zwischen Serumquecksilbergehalt und Sterblichkeit ($p=0.05$), die möglicherweise durch den besseren Zugang zu zahnärztlicher Behandlung von sozial Bessergestellten erklärt werden kann.

In einer weiteren umfangreichen epidemiologischen Studie haben Bates und Mitarb. retrospektiv eine Kohorte von 20 000 neuseeländischen Militärpersonen für den

Zeitraum von 1977-1997 untersucht (Bates et al. 2004). Für diese Personen liegen Unterlagen aus der regelmäßigen zahnärztlichen Betreuung vor. Die zahnärztlichen Daten der Personen wurden mit den Daten der nationalen Mortalitätsstatistik, der Statistik der Krankenhausentlassungen und des Krebsregisters verknüpft. Es fand sich keine Assoziation zwischen Amalgamexposition und einem breiten Spektrum von Krankheiten. Insbesondere fand sich kein Zusammenhang mit irgendeiner Todesursache oder zu Krebs. Allerdings war die Kohorte zum Ende des Follow-ups relativ jung mit wenigen Todes- (n=189) oder Krebsfällen (n=264).

Immunologische Wirkungen von Quecksilber

In den letzten 20 Jahren sind die immuntoxischen Wirkungen von Amalgam in den Fokus des Interesses gerückt. Je nach Versuchsbedingungen und Tierspezies werden immunsuppressive, immunstimulierende oder autoimmune Reaktionen gefunden.

Immunstimulation und Immunsuppression bei Nagern

Bei Standard-Versuchstieren (z.B. Lewis' Ratte) findet man nach Injektion von Quecksilberchlorid eine verminderte Reaktivität des Immunsystems im Sinne einer Immunsuppression. Dies kann zu einer verminderten Abwehr gegenüber pathogenen Keimen führen (Moszczyński 1997). So vermindert Quecksilbergabe bei Mäusen die Immunabwehr gegenüber der Nager-Leishmania (Bagenstose et al. 2001) und gegenüber Malaria-Erregern (Silbergeld et al. 2000). Die Relevanz für den Menschen ist unklar.

Im Gegensatz zu dieser immunsuppressiven Wirkung findet sich bei quecksilberempfindlichen Nagerstämmen primär eine Immunstimulation. Quecksilberempfindlichen Ratten, denen Amalgamfüllungen in der bei Menschen typischen relativen Menge (250-375 mg/kg Körpergewicht) gelegt wurden, reagierten mit einem 12-fachen Anstieg der IgE-Antikörper und mit Immunkomplex-Bildung (Hultman et al. 1998), während quecksilber-unempfindliche Ratten keine Reaktion zeigten. Dies wurde als Hinweis gedeutet, dass Amalgamfüllungen genügend Quecksilber abgeben können, um Immunreaktionen auslösen zu können.

Immunstimulation und Immunsuppression beim Menschen

In seltenen Fällen können bei Amalgamträgern allergische Erscheinungen auftreten, wobei sich die klassische Amalgamallergie in einer Typ IV Immunreaktion, d.h. einer zellvermittelten Reaktion vom Spättyp, äußert. Diese ist durch Haut- oder Schleimhautreaktionen, z.B. Exantheme, ekzematöse Hauterscheinungen oder Stomatitis gekennzeichnet (BfArM 2005).

Bei den charakteristischen Veränderungen der Mundschleimhaut handelt es sich um streifige weißliche Zeichnungen (lichenoiden Reaktionen). Sie finden sich typischerweise an den Kontaktstellen von Amalgamfüllungen mit der Mundschleimhaut (Bratel et al. 1998) und sind oft symptomlos. Diese orale lichenoiden Reaktion als toxische oder kontaktallergische Reaktion auf Quecksilber in Amalgamfüllungen ist histologisch nicht vom oralen Lichen planus abgrenzbar (Dunsche und Harle 2000). Untersuchungen an Biopsien zeigen im Gewebe der anliegenden Mundschleimhaut erhöhte Quecksilberspiegel und eine Einwanderung von mononukleären Zellen. Diese Immunreaktionen stellen vermutlich bei einigen Patienten eine Typ IV allergische Reaktion dar, bei anderen aber eine unspezifische Reaktion des Immunsystems (Bratel et al. 1998; Warfvinge et al. 1997). Bei Entfernung von Amalgam sind die Schleimhautveränderungen häufig reversibel (Dunsche et al. 2003; Henriksson et al. 1995; Issa et al. 2004; Thornhill et al. 2003).

Die in Zellkulturen oraler Keratinozyten beobachtete Zunahme der Expression intrazellulärer Adhäsionsmoleküle (ICAM-1) durch subzytotoxische Dosen von Quecksilber(II)chlorid ist als Beleg für den Zusammenhang von oraler lichenoider Reaktion und Amalgamfüllungen gewertet worden (Little et al. 2001).

Autoimmunität bei quecksilberempfindlichen Nagern

Die Beobachtungen, dass metallisches Quecksilber und Quecksilberverbindungen Autoimmunreaktionen auslösen können, gehen auf das Jahr 1977 zurück, als ein quecksilberempfindlicher Rattenstamm beschrieben wurde, der nach chronischer Gabe von Quecksilberchlorid eine Autoimmun-Glomerulonephritis mit Induktion von Antikörpern gegenüber der Basalmembran entwickelte (Druet et al. 1977), während gängige Rattenstämme diese Reaktion nicht aufwiesen. Quecksilberempfindliche Mäusestämme bilden nach Inhalation von Quecksilberdampf antinukleäre Antikörper, gefolgt von Immunkomplex-Ablagerungen am Glomerulum (Warfvinge et al. 1995).

Die niedrigste effektive Dosis für die Bildung von antinukleären IgG lag bei 170 Mikrogramm /kg x Woche (Warfvinge et al. 1995). Auch wurden Verschiebungen der Lymphozytensubpopulationen beobachtet (Hultman et al. 1994).

Eine Mindestdosis ist notwendig, um die Autoimmunreaktionen zu induzieren. Die volle Ausprägung wird nach etwa 10-20 Tagen erreicht (Nielsen und Hultman 2002). Bei fortdauernder Quecksilberbehandlung lässt die B-Zell-Aktivierung wieder nach, was nicht durch eine Immunsuppression bedingt ist (Roether et al. 2002).

Die Hg-induzierte Autoimmunreaktion bei genetisch empfindlichen Stämmen ist charakterisiert durch T-Zell-induzierte polyklonale B-Zell-Aktivierung mit erhöhten Spiegeln an IgE und IgG1, polyklonaler Bildung von Antikörpern (antinukleär) und systemischer Ablagerung von Immunkomplexen vor allem im Bereich der Nieren (Brenden et al. 2001; Martinsson und Hultman 2006).

Am biochemischen Mechanismus scheinen ein B-Zell-aktivierender Stoff aus der Familie der Tumor Necrose Faktoren (Zheng et al. 2005), eine gestörte Signalübertragung am T-Zell-Rezeptor (Ziemba et al. 2006) sowie T-Zell- und Fc-Rezeptoren beteiligt zu sein (Martinsson und Hultman 2006). Wenn quecksilberempfindliche, neugeborene Mäuse mit HgCl₂ behandelt werden, so werden sie quecksilberresistent (Field et al. 2000). Dies ist möglicherweise bedingt durch eine CD8-T-Zell-vermittelte Regulation (Field et al. 2003).

Autoimmunität bei quecksilberunempfindlichen Nagern

Auch das Immunsystem von Nager-Stämmen, die unter Quecksilberbehandlung keine Autoimmunreaktionen zeigen, kann unter bestimmten experimentellen Bedingungen auf Quecksilber reagieren (Pollard et al. 2001; Silbergeld et al. 2005). Eine zweiwöchige Vorbehandlung mit Quecksilber (2 Wochen lang 20-200 Mikrogramm Hg/kg alle 2 Tage) vor experimenteller Induktion einer Lupus-ähnlichen Erkrankung bei Quecksilber-unempfindlichen Mäusen führte zu einer Verstärkung der Lupus-Symptomatik (Via et al. 2003). Diese wurde so interpretiert, dass Quecksilber als Cofaktor wirkt, der bei bestimmter genetischer Disposition oder in Kombination mit anderen Einflüssen (akute Infektion) die Entstehung von Autoimmunerkrankungen begünstigen könnte (Silbergeld et al. 2005).

Autoimmunität beim Menschen

Zu den klassischen Autoimmunerkrankungen des Menschen zählen die Multiple Sklerose, der Systemische Lupus Erythematoses, die Sklerodermie, Hashimoto Thyreoiditis, Rheumatoide Arthritis und viele andere chronische Erkrankungen. Schon in den 90-er Jahren wurde von einzelnen Autoren die Frage gestellt, ob die im Tierversuch festgestellte Quecksilber-induzierte Autoimmunität auch eine Relevanz für den Menschen haben könnte. Schwedische Autoren stufen wegen des potentiellen Risikos aus vorsorglichen Erwägungen Amalgam als ungeeignetes Material für Zahnfüllungen ein (Weiner et al. 1990). Allerdings fanden verschiedene Autoren in Ihren Untersuchungen beim Menschen keine Veränderung von immunologischen Parametern (Herrström et al. 1997; Herrstrom et al. 1994; Mackert et al. 1991; Sandborgh-Englund et al. 2003; Wilhelm et al. 1992), auch nicht bei höheren Quecksilberkonzentrationen von Arbeitern (Barregård et al. 1997) und keine Beziehung zu Autoimmunerkrankungen (akute Glomerulonephritis und Purpura bei Kindern) (Herrstrom et al. 1996). Eine epidemiologische Analyse gab für Lupus Erythematosus einen schwachen und noch zu bestätigenden Hinweis auf die mögliche Beteiligung von Quecksilber (Mayes 1999). Wenn Lymphozyten von Patienten mit einer Autoimmun-Thyroiditis in vitro mit Quecksilbersalz inkubiert wurden, so stieg die Produktion von Autoantikörpern tendenziell an (Bartova et al. 2003). Allerdings werden keine Streuungen angegeben und auch keine Aussagen zu den verwendeten Quecksilberkonzentrationen gemacht. Bei beruflich Exponierten fand sich ein inverser Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber metallischem Quecksilber (mittlere Konzentration im Urin 45 Mikrogramm/l) und aktivierten T-Lymphozyten (Park et al. 2000).

Zur Frage, ob Quecksilber-induzierte Antikörper bei Amalgamträgern zu einer verringerten Fertilität (Vitalität der Spermien) führen könnten, gibt es derzeit widersprüchliche Ergebnisse (Podzimek et al. 2005; Pribylova et al. 2003).

In den letzten Jahren wurde deutlich, dass bei hirnpathologischen Prozessen oft Entzündungsreaktionen und Immunprozesse beteiligt sind (Rothwell und Lodick 2002). Die primären Trigger sind noch wenig bekannt. Als potentieller Auslöser wurde auch Amalgam unter die Lupe genommen. Bei einer kanadischen Untersuchung über den Zusammenhang zwischen Amalgam und Multipler Sklerose fand sich bei Personen mit über 15 Amalgamfüllungen zwar eine höhere Erkrankungsrate, aber

dies war statistisch nicht signifikant (Bangsi et al. 1998). Bei einer Untersuchung in England fand sich keine Beziehung zwischen Zahl der Amalgamfüllungen und Multipler Sklerose, aber eine erhöhte Kariesrate bei Patienten mit Multipler Sklerose (McGrother et al. 1999). Ähnlich negative Ergebnisse brachte eine Untersuchung zu dieser Frage in Italien (Casetta et al. 2001).

In einer tschechischen Untersuchung zeigten 25 der 35 Patienten nach Entfernung von Amalgam eine Besserung ihrer Autoimmunerkrankungen und Allergien (Systemischer Lupus, Multiple Sklerose, Autoimmunthyreoiditis) (Prochazkova et al. 2004). Die Untersuchung enthält bezüglich der Symptomverbesserung nur sehr wenige und ungenaue Angaben. Es ist unklar, welche objektiven Parameter bewertet wurden und inwieweit subjektive Patientenangaben durch Placeboeffekte geprägt waren.

Risikobeurteilung für Autoimmunreaktionen beim Menschen

Eine Untersuchung an Quecksilberarbeitern kommt zu dem Schluss, dass Quecksilber-induzierte Autoimmunität – wenn überhaupt – nur selten vorkommt (Barregård et al. 1997). Ein Review, in dem die arbeitsmedizinische Literatur analysiert wurde, schildert widersprüchliche Befunde, die keine konsistenten Zusammenhänge zwischen der Quecksilberdampf-Exposition von Arbeitern und der Funktion des Immunsystems aufzeigen (Moszczynski 1999). Eine neuere Übersichtsarbeit findet nur wenig Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Amalgam und neurodegenerativen Erkrankungen, Nierenfunktion, Schwangerschaftsverlauf oder Autoimmunerkrankungen (Mitchell et al. 2005). Insgesamt spricht die derzeitige Datenlage dafür, dass ein Risiko, wenn überhaupt, sehr gering ist, da selbst bei hochexponierten Arbeitern keine klaren Zusammenhänge zu Autoimmunerkrankungen gefunden wurden.

Der Schwellenwert für die Förderung einer Autoimmunerkrankung bei Nagetieren lag in einer Untersuchung im Bereich von 50 µg Quecksilber/kg Körpergewicht und Tag (Via et al. 2003). In einer Untersuchung mit quecksilberempfindlichen Mäusen lag die Schwellendosis für die Bildung von antinukleären IgG bei 170 µg/kg Körpergewicht/Woche, also 20 µg pro kg Körpergewicht. Bei Amalgamträgern wird typischerweise weniger als 0,02 µg Quecksilber pro kg Körpergewicht und Tag freigesetzt, in extremen Fällen 0,2 µg/ kg Körpergewicht und Tag. Somit liegt die auf das Körpergewicht bezogene Dosis für die beobachtete Wirkschwelle bei empfindlichen Nagern etwa 1000fach über der typischen Exposition von Menschen mit Amalgamfüllungen.

Resistenzentwicklung

Die Resistenzentwicklung hat zwar primär nichts mit dem Immunsystem zu tun, aber ihre Auswirkungen können das Immunsystem betreffen. Es wurde in Mundbakterien eine Quecksilberresistenz beobachtet, die auf den gleichen Plasmiden wie verschiedene Antibiotika-Resistenzen übertragen wird. Deswegen wurde die Sorge geäußert, dass andauernde Amalgamexposition den selektiven Druck in Richtung Ausprägung von Antibiotika-Resistenzen fördern könnte (Summers et al. 1993). Auch in der Mundflora von Kindern ohne Amalgam wurden Bakterien mit Resistenzen gegenüber Antibiotika und Quecksilber gefunden (Ready et al. 2003). Neuere Studienergebnisse weisen darauf hin, dass Amalgamfüllungen bei Kindern kaum einen Einfluss auf die Resistenz von Mundbakterien gegenüber Quecksilber oder Antibiotika haben (Pike et al. 2003).

Immundiagnostische Testverfahren

Zur Diagnosestellung einer immunologischen Sensibilisierung auf anorganisches Quecksilber oder andere Legierungsbestandteile des Amalgams (Silber, Kupfer, Zinn) ist der Epikutantest (Patchtest) Mittel der ersten Wahl (Dunsche et al. 2003; Finne et al. 1982; Thornhill et al. 2003). Er sollte jedoch nur von erfahrenen Untersuchern nach den Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) durchgeführt werden (Schnuch et al. 2001; Schnuch et al. 2002). Besonderes Augenmerk muss dabei auf die häufig schwierige Unterscheidung zwischen echten immunologischen Sensibilisierungs- und toxisch-irritativen Hautreaktionen gelegt werden. Der Epikutantest kann nur die Ursache von Hauterkrankungen (Ekzem, Lichen ruber planus-artige Mundschleimhautveränderungen) klären helfen. Sind solche klinischen Erscheinungen nicht vorhanden ist die Durchführung des Tests nicht indiziert, da ein positives Testergebnis nicht interpretiert werden könnte.

Bei Vorliegen von absoluten oder relativen Kontraindikationen für den Epikutantest sowie zur Differenzierung zwischen allergischen und irritativen Reaktionen bei nicht sicher verwertbaren Ergebnissen kann der Lymphozytentransformationstest alternativ bzw. ergänzend eingesetzt werden, wenn dieser für die entsprechende Fragestellung ausreichend validiert wurde. Zu den Kontraindikationen des Epikutantestes zählen starke Hautbräunung, floride Ekzeme, infektiöse oder ekzematöse Hautver-

änderungen, vorausgegangene Anwendung kortikoidhaltiger Externa im Testareal, interne Gabe von Kortikoiden, Cytostatika-Therapie oder Anwendung von Immunsuppressiva sowie bekannte Immundefektsyndrome. Bei Schwangeren und Kindern unter 6 Jahren sollte die Indikation für einen Epikutantest sehr kritisch gestellt werden (Merk 2004; Schnuch et al. 2001; Schnuch et al. 2002).

Lymphozytentransformationstest

Voraussetzung für den diagnostischen Einsatz des Lymphozytentransformationstestes (LTT) ist allerdings, dass dieser im ausführenden Zellkulturlabor für die entsprechende Fragestellung ausreichend validiert und standardisiert ist. Zudem sollte der methodisch aufwendige Test nur durch allergologisch versierte Ärzte veranlasst werden, welche die Ergebnisse der Laboruntersuchungen werten können. Dabei ist zu beachten, dass eine immunologische Sensibilisierung zwar die Voraussetzung für eine klinische Allergie darstellt, diese aber nicht in jedem Fall bereits manifestiert ist. Der alleinige Nachweis einer Sensibilisierung im LTT ist nicht mit einer Effektorreaktion gleichzusetzen. Die Diagnose „Allergie“ sollte nur bei Vorliegen einer Sensibilisierung und typischer klinischer Symptomatik gestellt werden. Andernfalls führen die Ergebnisse zur Verunsicherung von Patienten und zu unnötigen Behandlungen.

Das Prinzip des Lymphozytentransformationstestes beruht darauf, dass bei sensibilisierten Patienten im Blut zirkulierende Hapten-spezifische Lymphozyten in vitro nach Stimulation mit dem entsprechenden Testantigen bzw. Hapten aktiviert werden. Die objektive Messung dieser Aktivierung erfolgt nach 6 Tagen steriler Zellkultur mittels Quantifizierung des Einbaus von Tritium-markiertem Thymidin in die sich bei der Zellteilung neu gebildete DNA der Lymphozyten. Für allergologische Fragestellungen ist der Test methodisch sehr anspruchsvoll. Für jedes Legierungsmetall muss eine Stimulationskonzentration verwendet werden, die weder unspezifisch aktivierend, noch zytotoxisch wirkt. Zu hoch gewählte Testkonzentrationen können falsch positive Reaktionen hervorrufen, wie sie von mehreren Autoren (z.B. Cederbrant et al. (1999)) beschrieben wurden.

Als ein angeblich verbessertes Verfahren zum Nachweis einer Quecksilbersensibilisierung wird der MELISA-Test beworben. MELISA ist die Abkürzung für „memory lymphocyte immuno stimulation assay“. Diese Abkürzung ist missverständlich, weil

sie suggeriert, dass es sich um die bewährte Methode eines ELISA handelt. Tatsächlich ist der MELISA-Test eine bereits 1996 eingeführte Variante des Lymphozytentransformationstestes, der nach Ansicht seiner Autoren in wichtigen Punkten modifiziert und optimiert wurde (Valentine-Thon und Schiwara 2003). Modifikationen bestehen unter anderem darin, dass Monozyten vorher abgetrennt werden (um die unspezifische Stimulierung der Zellen durch Quecksilber zu minimieren) und der Einbau von H^3 -Thymidin in die Lymphozyten-DNA durch eine zytomorphologische Kontrolle ergänzt wird (Valentine-Thon und Schiwara 2003).

Tatsächlich ist aber bisher nicht durch Vergleichsuntersuchungen gesichert, dass es sich um optimierende Modifikationen handelt. Es ist zudem fraglich, ob eine Abtrennung der Monozyten für die Sensitivität bzw. Spezifität der Methode hilfreich ist, da Antigen-präsentierende Zellen für die Initiierung der Immunreaktion auch in vitro notwendig sind. Die Verminderung der Spontanproliferation der Lymphozyten ist auch durch sorgfältige Testdurchführung oder Modifikationen wie zum Beispiel die Zugabe von rekombinantem Interferon-alpha zur Zellkultur möglich (von Baehr et al. 2001).

Beim MELISA handelt es sich um einen patentierten Test, der u. W. nur von wenigen Labors in Deutschland durchgeführt wird. Die positive Literatur über die gute Eignung des Tests kommt nahezu ausschließlich aus der Feder der Erstbeschreiberin und deren Kooperationspartner (Podzimek et al. 2005; Podzimek et al. 2003; Prochazkova et al. 2004; Stejskal et al. 1999; Stejskal et al. 1996; Sterzl et al. 1999). In diesen Arbeiten fehlen meist adäquate Kontrollgruppen, so dass eine Beurteilung der Sensitivität und Spezifität der Methode nicht möglich ist. Bei Untersuchungen mit Einbeziehung von Kontrollgruppen wurde das MELISA-Verfahren als unbrauchbar befunden (Cederbrant et al. 1999). Bei einer anderen Studie mit Patienten, die orale Kontaktreaktionen aufwiesen, fanden sich in diesem Proliferationstest keine Veränderungen (Loftenius et al. 1999). Somit kann aus immunologischer Sicht und unter Berücksichtigung der heute für die Zellkultur zur Verfügung stehenden Materialien und Methoden die MELISA-Modifikation nicht als eine Verbesserung des Lymphozytentransformationstest (LTT) angesehen werden.

Um einen diagnostisch angewandten Lymphozytentransformationstest richtig interpretieren zu können, muss die Spezifität mit einem ausreichend großen Kollektiv klinisch gesunder, Epikutantest-negativer Probanden belegt sein, ebenso die Sensiti-

vität an Epikutantest-positiven Patienten. Solche systematischen Untersuchungen liegen derzeit für Amalgam nicht in ausreichendem Maße vor. Im Einzelfall empfiehlt sich die enge Kooperation mit einem versierten dermatologischen Zentrum. Zudem müssen LTT-ausführende Institute eine für die Zellkultur geeignete technische und personelle Ausstattung haben. Sie sollten sich der Fachbegutachtung einer nach DIN 15189 ausgerichteten medizinischen Akkreditierung unterziehen und regelmäßig Vergleichsuntersuchungen mit erfahrenen und anerkannten Einrichtungen (z.B. Universitätsklinik) durchführen.

Orale Galvanismus

Elektrochemische Reaktionen durch korrosive Prozesse bei direktem Kontakt von Amalgamfüllungen mit anderen, edleren Legierungen sind möglich. Dabei können Geschmacksveränderungen, z. B. Metallgeschmack auftreten. Diese leitenden Kontakte sollten vermieden werden (Walker et al. 2003; Williamson 1996).

Nephrotoxizität

Die Nieren sind Zielorgan der Akkumulation von Quecksilberdampf und der proximale Tubulus das initiale Kompartiment der Quecksilbernephrotoxizität. Renale Effekte durch Amalgamfüllungen können durch Biomarker wie die Ausscheidung von Albumin, N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase (NAG), β -Galactosidase, Retinol-bindendes Protein (RBP) und γ -GT abgeschätzt werden. Gesunde Amalgamträger hatten eine erhöhte Ausscheidung von Albumin, NAG und γ GT, welche mit der Anzahl der Amalgamfüllungen korrelierte (Mortada et al. 2002). Die klinische Relevanz der untersuchten Marker ist aber vor allem in Hinblick auf die Entwicklung einer klinisch relevanten Nierenerkrankung umstritten.

Renale adverse Effekte werden auch nachgewiesen bei Quecksilberexposition am Arbeitsplatz ab 50 μ g/g Kreatinin, allerdings bei gesunden erwachsenen Arbeitern, welche nur 8 Stunden pro Tag und wöchentlich 5 Tage quecksilberexponiert sind (Roels et al. 1999).

Auch im Tierversuch an Schafen (Boyd et al. 1991) und Ratten (Galic et al. 2001) konnten Zeichen der Nierenschädigung durch Amalgamfüllungen nachgewiesen werden. Diese traten z. T. schon nach einer Amalgamliedauer von 30 und 60 Ta-

gen auf. Es zeigten sich allerdings keine histopathologischen Veränderungen an der Niere.

Eine Untersuchung (Eti et al. 1995) an 100 gesunden Erwachsenen (18-44 Jahre) zeigte eine geringe Zunahme von N-acetyl-b-glucosaminidase (NAG) im Urin in Abhängigkeit von der Zahl der Amalgamfüllungen, deren klinische Relevanz fraglich ist. Nach Entfernung von im Mittel 18 Amalgamfüllungen bei 10 Personen ergab sich zwar eine Abnahme der Quecksilberkonzentration im Urin, aber kein Hinweis auf eine Veränderung der Nierenfunktion. Auch andere, in Schweden durchgeführte Studien ergaben keine Hinweise auf renale Dysfunktionen bei Amalgamträgern (Ekstrand et al. 1998; Herrstrom et al. 1995).

In einer großen Studie in Neuseeland ergab sich bei Amalgamexponierten kein Hinweis auf einen Zusammenhang mit einer Vielzahl von anhand der Krankenhausentlassungsdiagnosen ermittelten Nierenerkrankungen (Bates et al. 2004).

Insgesamt gibt es einige Hinweise auf eine Beeinflussung der Nierenfunktion durch Amalgam bei gesunden Personen. Die klinische Relevanz dieser Befunde wird kontrovers diskutiert.

Reduktion der antioxidativen Aktivität durch Quecksilber aus Amalgamfüllungen

Quecksilber-Ionen induzieren, wie auch andere Schwermetallionen, die Bildung reaktiver Sauerstoff-Spezies (ROS) und können im Prinzip die antioxidative Aktivität im Gewebe herabsetzen (oxidativer Stress). Olivieri et al. (2000) konnten in vitro an Neuroblastomzellen bei einer HgCl_2 -Konzentration von 50 $\mu\text{g/l}$ nach 30 min Einwirkungszeit eine signifikante Reduktion der zellulären Glutathionkonzentration nachweisen. Diese Quecksilberkonzentration entspricht etwa dem Zehnfachen der im Plasma von Amalgamträgern gefundenen Konzentration. Lund et al. (1993) zeigten, dass Quecksilber(II)chlorid an Rattennierenzellen in vivo und in vitro eine Erhöhung der Wasserstoffperoxidbildung bei gleichzeitiger Verringerung von Glutathion in den Mitochondrien bewirkt. Die applizierten Dosen waren dabei zwei Größenordnungen über den bei Amalgamträgern im Plasma beobachteten.

Eine italienische Arbeitsgruppe (Pizzichini et al. 2002) untersuchte die Quecksilberkonzentration im Speichel von 34 gesunden Probanden und fand eine signifikante Korrelation zur Zahl der Amalgamfüllungen und zu einer aus Amalgamoberfläche

und -zahl gebildeten Score. Gleichzeitig wurde die gesamte antioxidative Aktivität im Speichel mit einer Eisenreduktionsmethode (FRA ferric reducing ability) gemessen. Nur bei den weiblichen Probanden fand sich eine signifikante negative Korrelation zwischen Quecksilberkonzentration und antioxidativer Aktivität im Speichel.

Die gleiche Arbeitsgruppe (Pizzichini et al. 2003) untersuchte Quecksilber und die gesamte antioxidative Aktivität im Plasma (FRAP) von 26 gesunden Probanden. In dieser Studie zeigte sich sowohl eine Korrelation zwischen Zahl der Amalgamfüllungen und Plasma-Hg wie auch eine signifikante negative Korrelation zwischen Plasma-Hg und FRAP, interessanterweise aber keine Korrelation zwischen der Füllungszahl und FRAP. In einem bivariaten Modell ließ sich 20% der Varianz von FRAP durch das Plasma-Hg und 32% der Varianz erklären, wenn das Alter als zusätzliche Variable eingeführt wurde. Dagegen wurde nach Inhalation von Quecksilber-Dampf bei Ratten nur ein minimaler Effekt auf reaktive Sauerstoff Spezies und antioxidative Enzyme in Gehirn und Nieren beobachtet (Goering et al. 2002). Die gesundheitliche Bedeutung dieser Befunde zur Beeinflussung der antioxidativen Aktivität durch Amalgam ist schwer zu beurteilen. Insbesondere kann der Spekulation der Autoren, dass die geringfügige Minderung der antioxidativen Aktivität im Speichel der weiblichen Probanden Entzündungsvorgänge im Paradontion begünstige, nicht gefolgt werden.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Vor der Diskussion eines eventuell möglichen Beitrags von Amalgamfüllungen zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen muss darauf hingewiesen werden, dass die wichtigsten Risikofaktoren nach wie vor Rauchen, erhöhte Blutfette, Übergewicht und Bewegungsmangel sind.

In zwei im gleichen Heft des New Engl J Med zum Thema Quecksilber in Zehennägeln und Myokardinfarkt veröffentlichten Arbeiten kommt die eine (Guallar et al. 2002) zu einem signifikanten Zusammenhang, die andere (Yoshizawa et al. 2002) nicht. In beiden Untersuchungen handelt es sich um Fall-Kontroll-Studien; dabei war nicht Quecksilber aus Amalgamfüllungen sondern aus Fischkonsum das eigentliche Thema. In menschlichen Nägeln wird organisches Quecksilber aus Fischkonsum besser gespeichert als anorganisches aus Amalgamfüllungen.

Eine prospektive Studie mit 1871 Männern im Alter zwischen 42 und 60 Jahren in Ost-Finnland (Virtanen et al. 2005) zeigte, dass die Quecksilberkonzentration im Haar mit dem Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen korreliert. Auch in dieser Untersuchung wurde vor allem der Gehalt an organischem Quecksilber aus Fischkonsum erfasst.

Bei 13 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie wurde eine um das 22000-fach erhöhte Quecksilberkonzentration in Herzmuskelbiopsien sowie eine 12000-fach erhöhte Antimonkonzentration im Vergleich zu 4 Kontrollen gefunden. Herzinfarktpatienten hatten 4-fach erhöhte Hg-Werte, jedoch auch ähnlich erhöhte Werte an Eisen, Cobalt und Chrom (Frustaci et al. 1999). Die Autoren geben keinen Hinweis auf die Herkunft der erhöhten Hg-Werte.

In einer Untersuchung an Arbeitern aus 4 europäischen Quecksilberminen (Boffetta et al. 2001) wurde eine erhöhte (SMR 1,36, KI 1,20-1,53) Mortalität an Herzerkrankungen festgestellt. Da es sich um eine retrospektive Untersuchung anhand von Todesursachenstatistiken handelte, liegen keine Messungen der Quecksilberkonzentration im Plasma und im Urin vor. Aus arbeitsmedizinischen Untersuchungen (Luftkonzentrationen bis 1500 µg/l) lässt sich aber schließen, dass die Plasmakonzentration mehrere Größenordnungen über denen von Amalgamträgern gelegen haben müssen. In einem Kommentar zu dieser Arbeit wurde diskutiert, dass generell auch inhalierte Partikel und speziell auch eine Exposition mit Silizium den gefundenen Effekt verursacht haben könnten (Sjögren et al. 2002).

Aus den vorhandenen Studien lassen sich keine Aussagen über einen Zusammenhang zwischen dem Tragen von Amalgamfüllungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen ableiten. Dagegen gibt es Hinweise, dass organisches Quecksilber aus Fischkonsum das Risiko erhöht.

Neurologisch-Neuropsychologische Wirkungen

Neurotoxische Wirkungen von Quecksilber sind vor allem in der Arbeitsmedizin überzeugend dokumentiert. Ein möglicher Zusammenhang zwischen niedriger andauernder Exposition durch Quecksilber aus Amalgamfüllungen und neuropsychologischen Funktionen ist immer noch Gegenstand kontroverser Diskussionen.

In einer Studie mit 550 Berufstätigen im Alter zwischen 30 und 49 Jahren in den USA wurde der Einfluss von Amalgamfüllungen auf kognitive Funktionen untersucht. Die

mittlere Quecksilberkonzentration im Urin war 1,7 µg/g Kreatinin (0,09-17,8), die Zahl der Amalgamoberflächen 10,6 (0-46). Mit einer neuropsychologischen Testbatterie wurden verbales/nichtverbales Gedächtnis, Aufmerksamkeit und feinmotorische Koordination bestimmt. In der untersuchten Kohorte wurden keine nachweisbaren Defizite in den untersuchten kognitiven und feinmotorischen Funktionen gefunden (Factor-Litvak et al. 2003).

Von besonderer Bedeutung sind die Ergebnisse der ersten beiden randomisierten, kontrollierten klinischen Studien zu Amalgam. Diese wurden über einen vergleichsweise langen Zeitraum mit Kindern durchgeführt. In der Studie von Bellinger et al. (2006) wurden 534 Kinder in Boston, USA, im Alter von 6 bis 10 Jahren untersucht und fünf Jahre nachbeobachtet. In der Studie von DeRouen et al. (2006) wurden 507 Kinder aus Lissabon, Portugal, im Alter zwischen 8 und 10 Jahren untersucht und 7 Jahre nachbeobachtet. In beiden Studien wurden die kariösen Läsionen entweder mit Amalgam oder mit Compositkunststoffen versorgt. Im Ergebnis wurde kein negativer Einfluss von Amalgam auf Intelligenz (vollständiger IQ-Test), Gedächtnis und visuomotorische Leistungen festgestellt. Darüber hinaus fanden Bellinger et al. auch keinen Effekt von Amalgam auf die renale Albumin-Ausscheidung. In einem Editorial zu diesen Studien wird von Needleman ausgeführt, dass diese Untersuchungen neue wichtige Daten liefern, dass aber weitere Studien zur Feststellung von Probanden mit genetisch bedingter hoher Vulnerabilität notwendig seien (Needleman 2006). Echeverria kommt z. B. anhand neurophysiologischen Untersuchungen an 194 Zahnärzten und 233 Zahnärztinnen zu dem Ergebnis, dass der CPOX4 Polymorphismus möglicherweise die Suszeptibilität für spezifische neurophysiologische Effekte von Quecksilber beim Menschen beeinflusst (Echeverria et al. 2006).

Inhalativ resorbierter Quecksilberdampf passiert die Blut-Hirn-Schranke und hat eine hohe Affinität für das Zentralnervensystem. Die klassischen neurologischen Symptome einer chronischen Quecksilberintoxikation - Tremor, Erethismus, Ataxie - lassen sich bei Amalgamträgern nicht nachweisen. Eine sichere Zuordnung unspezifischer neurologischer Symptome, z. B. Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Kopfschmerz, Müdigkeit und Schwindel zur Exposition mit Quecksilber aus Amalgamfüllungen ist schwierig zu beurteilen, da dafür auch eine Vielzahl anderer Ursachen verantwortlich sein können.

In einigen Studien (Engel 1998; Kidd 2000; Lichtenberg 1993, 1996; Lindh et al. 2002; Siblingrud et al. 1994; Sterzl et al. 1999; Strömberg und Langworth 1998; Zamm 1990) wird von einer Verringerung der Häufigkeit von Kopfschmerzen, Migräne und Müdigkeit nach Amalgamentfernung berichtet. Diese offenen, ausschließlich auf Aussagen der Betroffenen basierenden Studien sind mit äußerster Vorsicht zu interpretieren.

Bei 550 gesunden, berufstätigen Erwachsenen im Alter von 30 bis 49 Jahren konnte kein Zusammenhang zwischen Quecksilber aus Amalgamfüllungen (gemessen in Urin und Blut) und Defiziten von kognitiven und feinmotorischen Funktionen nachgewiesen werden (Factor-Litvak et al. 2003). Ebenso wurde in zwei weiteren Studien an Schulkindern (Tulinius 1995) und älteren Frauen (Nonnen) (Saxe et al. 1995) kein Zusammenhang zwischen Amalgam und kognitiven Funktionen gefunden.

Neurodegenerative Erkrankungen

Zahlreiche Publikationen der umfangreichen Literatur zum Zusammenhang zwischen Dentalamalgam und neurodegenerativen Erkrankungen sind weitgehend spekulativ, methodisch angreifbar und wenig evidenzbasiert. Zudem wurden nicht selten Unterschiede ermittelt, die zum Teil statistisch signifikant waren, deren klinische Relevanz allerdings fraglich ist. Konzeptionell gut durchgeführte Studien („gute epidemiologische Praxis“) unter besonderer Berücksichtigung ausreichender Fallzahlen, sowie von Langzeitexposition, Confounding-Faktoren und individueller Suszeptibilität fehlen. Die derzeit vorliegenden Arbeiten zeigen keinen belastbaren Zusammenhang zwischen Dentalamalgam und der Entstehung neurodegenerativen Erkrankungen.

Parkinson

Gorell und Mitarbeiter werteten 4 Fall-Kontroll-Studien beruflich Quecksilber-Exponierter aus und fanden nur in einer der Untersuchungen einen Zusammenhang mit der Parkinson-Krankheit (Gorell et al. 1999). Eine Fallkontrollstudie untersuchte 380 Parkinsonpatienten, 379 Kontrollen aus der Nachbarschaft und 376 regionale Kontrollen mittels Fragebogen (Seidler et al. 1996). Dabei wurde auch nach der Zahl der Amalgamfüllungen gefragt. Parkinsonpatienten gaben häufiger das Vorhandensein von Amalgamfüllungen an als die Kontrollpersonen. Die Angaben wurden nicht

durch Erhebung des Zahnstatus bzw. durch Quecksilberbestimmung im Urin verifiziert.

Alzheimer

In der Ätiologie der Alzheimer-Krankheit werden neben genetisch bedingten Faktoren auch Umwelttoxine diskutiert. Dazu gehören auch verschiedene Metalle wie Aluminium, Kupfer, Zink, Eisen sowie Quecksilber. Vor allem aufgrund biochemischer Befunde wird angenommen, dass Quecksilber eine ursächliche Bedeutung bei der Entwicklung der Alzheimer-Erkrankung haben könnte (Haley 2002). In einer Studie von Hock et al. (1998) wiesen 33 untersuchte Alzheimer-Patienten im Mittel doppelt so hohe Quecksilberkonzentrationen im Blut auf wie Kontrollen (Patienten mit Major Depression; n=45 und mit anderen nicht psychiatrischen Erkrankungen n=65). Bei frühem Krankheitsbeginn betrug der Unterschied in der Quecksilberbelastung sogar das Dreifache. Die Quecksilberkonzentration im Blut war unabhängig vom Zahnstatus (Zahl der Amalgamfüllungen). Als mögliche Erklärung geben die Autoren unidentifizierte Hg-Quellen aus der Umwelt oder die vermehrte Freisetzung aus dem Gehirn durch vermehrten Neuronenabbau durch die Erkrankung an. Saxe et al. (1999) dagegen fanden in Autopsiematerial von Alzheimer-Patienten (n=68), verglichen mit Kontrollen (n=33), keine signifikante Assoziation der Quecksilbergehalte mit Zahl, Größe der Oberfläche oder Zeitspanne des Tragens von Amalgamfüllungen. Die in mehreren Hirnarealen ermittelten Quecksilbergehalte unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant. In der Hypophyse von Alzheimerpatienten (n=43) wurden ebenfalls, verglichen mit Kontrollen (n=15), keine signifikanten Unterschiede der Quecksilbergehalte nachgewiesen (Cornett et al. 1998a). Messungen von vier Spurenelementen an Gehirnen von Alzheimerpatienten in vivo mit der Neutronenaktivierungsanalyse ergaben vermehrte Gehalte an Eisen und Zink. Wegen der großen interindividuellen Streuung waren die Befunde für Quecksilber nicht signifikant unterschiedlich von den Kontrollen (Cornett et al. 1998b).

In vitro Versuche mit Zellkulturen von Axonen (Neuriten, PeA-Zellen), isoliert aus Schlangen (*Lymnaea stagnalis*), bewirkten nach Inkubation von Hg(II)-Lösungen visuell eine zeitlich fortschreitende retrograde Degeneration bei der Sprossung des Nervenzellwachstums. Andere Metalle, z. B. Al, Cd, Pb, Mn zeigten dagegen keinen Effekt (Leong et al. 2001).

Die Degeneration von Neurofibrillen in der Großhirnrinde von Alzheimerpatienten besteht in einem abnorm phosphoryliertem Mikrotubulus-assoziiertem tau-Protein. Eine ähnliche Läsion wurde nach Inhalation von Quecksilberdampf durch die Störung der Bindung von GTP an Tubulin im Gehirn von Ratten und Inhibition der Polymerisation zu Mikrotubuli ausgelöst (Pendergrass et al. 1997).

Eine gestörte Mikrotubulinfunktion, die in der Pathogenese der Alzheimer-Erkrankung ursächlich beteiligt ist, wurde an Zellkulturen von einer deutschen Arbeitsgruppe bestätigt (Bonacker et al. 2004; Stoiber et al. 2004a; Stoiber et al. 2004b; Thier et al. 2003): Quecksilber hatte von allen untersuchten Metallen die größte Potenz, in sehr niedrigen Konzentrationen Schäden an Microtubuli auszulösen. Es stellte sich heraus, dass nicht Tubulin, wie von Pendergrass et al. 1997 postuliert, das auf Quecksilber empfindlichste Protein ist, sondern Kinesin, welches etwa 20-mal empfindlicher ist.

Eine ökologische Beobachtungsstudie aus Kanada (Lund et al. 2003) fand eine Korrelation zwischen Alzheimer und Zahnlosigkeit und deutete dies als Gegenargument für eine Assoziation zwischen Amalgamfüllungen und Alzheimererkrankung. Natürlich ist auch eine genau umgekehrte Argumentation möglich, da Zahnlosigkeit für einen schlechten Zahnstatus in früheren Jahren mit vermehrter Zahl von großen Füllungen sprechen könnte.

Autismus

Es gibt seit Jahren Spekulationen über einen Zusammenhang zwischen Quecksilberbelastung und Autismus. Vielfach spielen Überlegungen über eine Auslösung von Autismus durch Impfungen oder durch das Impfstoffen hinzugefügte quecksilberhaltige Thiomersal (auch als Thimerosal bezeichnet) eine Rolle. In Deutschland (möglicherweise aber nicht in manchen anderen Ländern) sind seit mehreren Jahren fast alle Impfstoffe quecksilberfrei. Ausnahmen sind (Stand 1. 9. 2007) die Diphtherieimpfstoffe von Novartis und der Td-Impfstoff Mérioux; letzterer soll nach Aussage des Herstellers ab 1. 7.2008 thiomersalfrei sein. Gleichwohl geht die Autismusdiskussion weiter, sowohl alleine die Impfung betrachtend, wie auch das Quecksilber und damit auch Amalgam als Verursacher.

Epidemiologischen Beobachtungen, die eine Assoziation von Hg-Belastung mit Impfungen im Säuglingsalter und Zunahme der Autismusinzidenz sehen (Geier und

Geier 2003; Holmes et al. 2003), stehen andere retrospektive Analysen gegenüber, die gegen einen kausalen Zusammenhang für etwa vorhandene Assoziationen sprechen (FDA 2006 11227; Madsen et al. 2003; Nelson und Bauman 2003; Stehr-Green et al. 2003; von Mühlendahl 2005; Weisser et al. 2004).

„Trends in prevalence data in Denmark suggest a temporal association between the introduction of MMR vaccine and the rise in autism. Because thimerosal was not used in any pediatric vaccine in Denmark since 1992 and the greatest increase in autism prevalence followed that year, it is likely that one or more of the viral components or their combination in the MMR vaccine contributed to the reported increase.“ (Goldman und Yazbak 2004)

Zu beachten in der Analyse solcher historischer Trends ist auch, dass die Zunahme der Autismusinzidenz in den letzten Jahrzehnten und Jahren zeitlich einher geht mit einem deutlichen Rückgang sowohl der Impfungen mit thiomersalhaltigen Impfstoffen, wie der Zahl der gelegten Amalgamfüllungen, sowie auch der durchschnittlichen Belastung von Kindern, gemessen an der Quecksilberausscheidung im Urin (HBM-Kommission 2005b).

So schließen in einer aktuellen Auswertung aus Kanada die Autoren (Fombonne et al. 2006) sogar explizit aus, dass ein Zusammenhang mit Thiomersal besteht:

„Factors accounting for the increase include a broadening of diagnostic concepts and criteria, increased awareness and, therefore, better identification of children with pervasive developmental disorders in communities and epidemiologic surveys, and improved access to services. The findings ruled out an association between pervasive developmental disorder and either high levels of ethylmercury exposure comparable with those experienced in the United States in the 1990s or 1- or 2-dose measles-mumps-rubella vaccinations.“

Neben der Analyse solcher epidemiologischen Assoziationen existieren zwei Publikationen, in denen Messwerte veröffentlicht worden sind. Holmes et al. (2003) fanden bei autistischen Kindern in Haarproben, die aus der Säuglings- oder frühen Kleinkinderzeit aufbewahrt worden waren, im arithmetischen Mittel $0,47 \pm 0,28$ ppm, bei Kontrollkindern $3,63 \pm 3,56$ ppm Hg. Sie schlossen daraus, dass Kinder mit Autismus Quecksilber schlechter ausscheiden als normale Kinder. In dieser Arbeit wird auch eine Korrelation hergestellt zwischen Zahl der Amalgamfüllungen bei den Müttern während der Schwangerschaft und dem Auftreten von Autismus. Die Mütter von autistischen Kindern hatten im Mittel $8,35 \pm 3,43$ Füllungen, die der Kontrollen $6,60 \pm 3,55$. Diese Aussage wird von den Autoren als statistisch signifikant herausgestellt, trotz der erheblichen methodischen Mängel; so war beispielsweise die Zahl der

Füllungen von den Müttern telefonisch mitgeteilt worden, und zwar im Schnitt 7 Jahre nach der Schwangerschaft (2 – 15 Jahre).

Andererseits fanden Bradstreet et al. (2003) erhöhte Quecksilberausscheidung im Urin nach dreitägiger DMSA-Gabe bei 221 Kindern mit Autismus (autistic spectrum disorders), verglichen mit 18 Kontrollkindern. Dabei ist die Kontrollgruppe sehr klein, und es werden bei sehr großer Streuung nur arithmetische Mittel angegeben: 4,06 +/- 8,59 (0 – 58,65) µg/g Kreatinin bei den Kindern mit Autismus, 1,29 +/- 1,54 in der Kontrollgruppe.

Die beiden letzten zitierten Arbeiten bringen Untersuchungsergebnisse; die sehr umfangreiche Literatur zur Autismus-Quecksilber-Frage ist vorwiegend spekulativ; hierzu kann auf zwei Übersichtsarbeiten verwiesen werden (Mutter et al. 2005a; Weisser et al. 2004). Die US Food and Drug Administration urteilte 2005, dass die "Evidenz gegen eine kausale Verbindung zwischen Thimerosal-haltigen Impfstoffen und Autismus spricht, und dass die bisher entwickelten Hypothesen, die biologische Mechanismen für eine solche Kausalität betreffen, nur theoretischer Natur sind" (FDA 2006).

Die derzeit vorliegenden Kenntnisse lassen eine abschließende Bewertung über einen möglichen Zusammenhang zwischen Autismus und einer Quecksilberexposition nicht zu, bringen aber keine belastbaren Daten, die einen Zusammenhang aufzeigen würden.

Bösartige Neubildungen

In der MAK-Liste (2005) wird Quecksilber und seine anorganischen Verbindungen in Kategorie 3B krebserzeugender Arbeitsstoffe eingeordnet: Aus in-vitro- oder aus Tierversuchen liegen Anhaltspunkte für eine krebserzeugende Wirkung vor, die jedoch zur Einordnung in eine andere Kategorie nicht ausreichen. Es gibt Hinweise auf eine Gentoxizität von Hg, die jedoch von der MAK-Kommission nicht als gravierend eingeschätzt wurden. Da die Evidenz für die Kanzerogenität als schwach eingeschätzt wird, werden von der MAK-Kommission weiter tolerable Konzentrationen definiert (DFG 2006). Bei beruflicher Quecksilberexposition gibt es keine Assoziation mit einer Krebserkrankung, möglicherweise mit Ausnahme von Leberkrebs (Boffetta et al. 1998).

Embryotoxizität und Reprotoxizität

Epidemiologische Untersuchungen zeigten in der Regel keine Wirkung von anorganischem Quecksilber auf das Reproduktionssystem des Menschen, einschließlich der Fertilität (Schuurs 1999). In einer neuseeländischen Kohortenstudie (Bates et al. 2004) waren 1062 Geburtskomplikationen erfasst. Es ergab sich jedoch keine Assoziation zur Amalgamexposition. Eine Fallkontrollstudie von 1117 Frühgeborenen und 4468 Kontrollen (Hujoel et al. 2005) fand ebenfalls keine Assoziation zur Amalgamexposition während der Schwangerschaft (Legen neuer Füllungen oder Entfernung alter).

Eine Befragung von mehr als 20 000 Zahnärzten und Zahnarzhelferinnen zeigte keinen Zusammenhang zwischen der Quecksilberbelastung und dem Auftreten von Spontanaborten oder Geburtsfehlern (Brodsky et al. 1985). Auch andere Autoren fanden keine Hinweise dafür, dass die berufsbedingte Hg-Exposition in Zahnarztpraxen ein Fortpflanzungsrisiko darstellen würde (Ericson und Kallen 1989; Heidam 1984).

Mit Bezug auf die bestehende Datenlage kann eine evidenzbasierte Empfehlung für eine generelle Anwendungsbeschränkung von Amalgam bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht ausgesprochen werden, ist aber diskutabel. Aus allgemeinen Vorsorgegründen und theoretischen Überlegungen (Akkumulationspotenzial) könnte der Verzicht auf Amalgamfüllungen bei Frauen im gebärfähigen Alter in Betracht gezogen werden und wäre dann gegen die Vorteile aus zahnheilkundlicher Sicht (Zahnerhaltung) abzuwägen.

Selbstvermutete Amalgamkrankheit

In mehreren Studien wurden Personen mit selbstvermuteter Amalgamkrankheit („Amalgam-sensitive Personen“) näher untersucht. Nach Angaben der betroffenen Personen können vielfältige Beschwerden durch ihre Amalgamfüllungen bedingt sein, wie zum Beispiel chronische Müdigkeit, Kopfschmerzen, Migräne, Infektanfälligkeit, Muskelschmerzen, Konzentrationsstörungen, Verdauungsbeschwerden, Schlafstörungen, Vergesslichkeit, Gelenkschmerzen, Depressionen, Herzsensationen, vegetative Dysregulationen, Stimmungsschwankungen (nach einer Übersichtsarbeit von Mutter et al. 2005b).

Subjektiv amalgamsensitive Personen unterscheiden sich von subjektiv amalgamnon-sensitiven Personen nicht signifikant bezüglich der Quecksilberkonzentrationen in Urin, Blut und Speichel oder anderer Amalgam/Quecksilber-Indikatoren, wie der Anzahl der Amalgamfüllungen oder Amalgamflächen. Erhebliche Unterschiede zwischen beiden Gruppen bestehen hingegen im psychischen Bereich. So ergaben psychometrische Verfahren bei „amalgamsensitiven“ Personen deutlich erhöhte Scores für Somatisierung, Ängstlichkeit und Depressivität (Bagedahl-Strindlund et al. 1997; Bailer et al. 2001; Bratel et al. 1997; Cascorbi et al. 1994; Gottwald et al. 2002; Gottwald et al. 2001; Hickel et al. 1991; Malt et al. 1997). Des Weiteren fanden sich gehäuft psychische Störungen, wie insbesondere somatoforme Störungen und depressive Störungen (Bailer et al. 2001; Gottwald et al. 2002; Gottwald et al. 2001). Zwischen der Anzahl der Amalgamfüllungen oder Amalgamoberflächen und der Häufigkeit der berichteten Beschwerden bzw. der Symptomscores bestand keine positive Korrelation (Ahlqwist et al. 1988; Björkman et al. 1996; Bratel et al. 1997; Langworth et al. 2002; Langworth 1997b; Malt et al. 1997; Melchart et al. 1998).

Einige Studien werden im Folgenden vorgestellt:

Bailer et al. (2001) und **Zimmer et al. (2002)**. Über eine Zeitungsannonce und über die Universitätszahnklinik wurden 83 weibliche Personen für die Teilnahme an einer Studie zu möglichen gesundheitlichen Auswirkungen von Amalgamfüllungen gewonnen. Mit Hilfe eines Screening-Fragebogens (genauer: eines bestimmten Items des Environmental Sensitivity Questionnaire) teilte man die Gruppe in zwei Subgruppen, nämlich diejenigen Personen, die ihre gesundheitlichen Probleme auf Amalgamfüllungen zurückführten („amalgam sensitive subjects“, $n = 40$) und jene, die keine Amalgamsensitivität berichteten ($n = 43$). Alle Probanden wurden zahnärztlich, medizinisch und psychometrisch untersucht. Außerdem wurden die Hg-Konzentrationen in Blut, Spontanurin und Speichel bestimmt. Beide Gruppen differierten nicht statistisch signifikant bezüglich der Zahl der Amalgamfüllungen, Amalgamoberflächen oder der Quecksilberkonzentrationen in Blut, Urin oder Speichel. Die Quecksilberkonzentrationen in Blut und Urin lagen bei beiden Gruppen in dem für die Allgemeinbevölkerung üblichen Bereich. Außerdem bestand keine positive Korrelation zwischen der Hg-Indikatoren und dem Ausmaß der körperlichen Beschwerden. Dagegen hatten die subjektiv amalgamsensitiven Personen auf den Subskalen Somatisierung und Zwanghaftigkeit der Symptom Check List (SCL-90-R) signifikant höhere Mittelwerte

als die nichtsensitiven Personen. Ähnlich verhielt es sich mit dem Gesamtscore des Screening for Somatization Symptoms (SOMS). Der Anteil schwerer Störungen (mehr als 12 „medically unexplained symptoms“ im SOMS) lag bei 50% in der Gruppe der amalgamsensitiven Personen gegenüber ca. 5% in der Kontrollgruppe ($P > 0,001$). Gehäuft traten auch depressive Störungen auf (15% vs. 5%). Die amalgamsensitiven Personen unterschieden sich im übrigen von der Kontrollgruppe durch vermehrte Ängstlichkeit, ein stärkeres körperliches Schwächeempfinden und eine subjektiv erhöhte „environmental sensitivity“. Diese Risikofaktoren waren zudem signifikant korreliert mit der Anzahl und Intensität der berichteten körperlichen Symptome. Die subjektiv amalgambezogenen Symptome wiesen somit deutliche Beziehungen zu den psychodiagnostischen Parametern, nicht jedoch zu den toxikologischen Parametern auf. Dies gilt sowohl für den Vergleich zwischen Fall- und Kontrollgruppe als auch für den statistischen Zusammenhang zwischen Hg-Expositionsvariablen und Symptomrating innerhalb der Fallgruppe. Die Ergebnisse der Studie sprechen für eine überwiegend psychosomatische Ätiopathogenese der angegebenen gesundheitlichen Beschwerden. Die Autoren folgern, dass die von Studienteilnehmern selbstvermutete „amalgam illness“ is a label for a general tendency toward somatization“.

Gottwald et al. (2002; 2001). Patienten in umweltmedizinischen Ambulanzen („environmental health out-patient units“) bringen häufig ihre oft unspezifischen Beschwerden mit Amalgamfüllungen in Verbindung.

Methoden: Bei 40 Patienten mit amalgamassoziierten Beschwerden und 40 Amalgamträgern ohne amalgamassoziierte Beschwerden (bezüglich Alter, Geschlecht und Amalgamstatus ausgesuchter Kontrollgruppe) wurden toxikologische, allergologische, psychologische und psychiatrische Faktoren vergleichend untersucht. Die Studienteilnehmer wurden zahnärztlich untersucht (Quantität und Qualität der Amalgamfüllungen/-oberflächen), es wurden Quecksilberbestimmungen in Speichel, Blut und 24-h-Urin vorgenommen, allergologische Untersuchungen durchgeführt (incl. Patchtest mit Amalgam und amalgamassoziierten Metallen) und psychometrische Tests eingesetzt zur Erfassung von Copingstrategien (ABI-UMW-P), Depressivität (Beck Depression Inventory, BDI), zwischenmenschlichen Problemen (Inventory of Interpersonal Problems, IIP-C), Selbstbewusstsein (SAM), Persönlichkeitseigen-

schaften (NEO Five-Factor Inventory, NEO-FFI), psychopathologische Belastungen (SCL-90-R) und Somatisierung (SOMS).

Ergebnisse: Patienten und Kontrollen differierten nicht signifikant in Bezug auf die Quecksilberkonzentrationen im Blut und Urin. Die HBM-I-Werte wurden von keinem Patienten überschritten.

Eine atopische Prädisposition bestand bei den Fällen deutlich häufiger (11/40) als bei den Kontrollen (5/40). Lediglich ein Patient mit Lichen ruber im Bereich der Mundschleimhaut zeigte eine Kontaktsensibilisierung auf Amalgam (positiver Patchtest).

Gegenüber der Kontrollgruppe hatten die Patienten der Fallgruppe ein signifikant höheres psychisches Belastungsniveau, signifikant höhere Scores für Depressivität und Somatisierung. 20% der Fallgruppen-Patienten vs. 7,5% der Kontrollen erfüllten die Kriterien einer klinisch relevanten Depression. 25% der Fallgruppen-Patienten und 2,5% der Kontrollen erfüllten die Kriterien für eine Somatisierungsstörung.

Zwischen der intrakorporalen Hg-Exposition und psychodiagnostischen Maßen bestand keine Korrelation. Fallgruppen-Patienten ohne atopische Prädisposition und ohne die vorgenannten psychischen Störungen bilden eine Subgruppe (18/40, 45%). Vergleicht man diese Subgruppe mit der Kontrollgruppe, so zeigt sich, dass hier ein ängstlicher auf Vermeidung von Umweltnoxen abzielender Copingstil innerhalb der Subgruppe vorherrscht.

Schlussfolgerungen: Die Studie erbrachte keinen Hinweis darauf, dass die amalgamassoziierten Beschwerden der Fallgruppen-Patienten durch eine Quecksilber-Intoxikation oder eine Amalgam-Allergie bedingt sind. Dagegen konnte die Theorie gestützt werden, derzufolge den amalgambezogenen Gesundheitsbeschwerden psychische Probleme zugrunde liegen. Die Therapie sollte auf die Somatisierung, das Copingverhalten und die Attributionsstile zentriert sein. Außerdem sind Patienten mit atopischer Prädisposition allergologisch zu betreuen.

Langworth et al. (2002). In Stockholm wurde 1993 eine spezielle „Amalgam Clinic“ eingerichtet, in der Patienten mit selbst vermuteter Amalgamkrankheit jeweils von einem Zahnarzt (n =28), einem Arzt (n=379) sowie einem Psychologen (n=360) untersucht werden konnten. Die im Urin ermittelten Quecksilberkonzentrationen lagen im Bereich, die üblicher Weise bei Amalgamträgern angetroffen werden. 70% der

Patienten berichteten über belastende Lebensereignisse im Jahr vor Beginn der Beschwerden (es fehlen jedoch vergleichende Angabe mangels Kontrollgruppe). Die „amalgamsensitiven Patienten“ hatte erhöhte Scores auf mehreren Subskalen des SCL-90, insbesondere auf der Skala für Somatisierung. Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen den psychometrischen Scores oder dem Symptomindex auf der einen Seite und der Anzahl der Amalgamoberflächen oder der Hg-Konzentration in Blut oder Urin auf der anderen Seite. Die Untersucher schlussfolgern, dass die Ergebnisse der Studie die Hypothese, derzufolge die Quecksilberfreisetzung aus Amalgamfüllungen eine wesentliche Ursache der von den Patienten vermuteten „amalgam disease“ sei, nicht bestätigen konnten. Weiter heisst es: „An erroneous ‘diagnose’ of ‘amalgam disease’ or ‘mercury poisoning’ would indeed constitute a harmful, and even dangerous, disservice to the patients.“ (a. a. O., S. 712).

Lindh et al. (2001). Die Konzentrationen verschiedener Elemente in Blutzellen und im Plasma wurden bei Patienten mit selbstvermuteter Amalgamkrankheit bestimmt und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Während die Plasma-Selen-Konzentrationen nicht differierten, war die Quecksilberkonzentration in der Patientengruppe erhöht (3,6 vs. 2,2 µg/l). Allerdings zeigten sich solche Erhöhungen auch für andere, Amalgam-unabhängige Metalle wie Strontium, Eisen und Zink. Angaben zum Amalgamstatus der Kontrollen fehlen in der Arbeit. Eine Relation zwischen den Symptomen und den Amalgamfüllungen der Patienten ist aus den Daten nicht ableitbar.

Lindh et al. (2002). Nach Entfernung von Amalgam, dentalen Gold- oder Nichtedelmetall-Legierungen gaben zwei Drittel der retrospektiv befragten Patienten eine Symptomverbesserung an. Die zuvor mit einer Frequenz von 70-74% meistgenannten Symptome waren Müdigkeit, Depression, muskuläre Schmerzen/Beschwerden sowie eine Konzentrationsbeeinträchtigung. Weitere 18 Symptome wurden zu mehr als 50% angegeben. Eine differenzierte Zuordnung von Symptomen zu Amalgam oder Dentallegierungen erfolgte jedoch nicht. In der Gruppe der positiv reagierenden Patienten fanden sich im Mittel 19,8 Symptome vor und noch immer 14,7 Symptome nach der Materialentfernung. Ob sich bestimmte Symptome mehr (oder weniger) als andere verbessert hatten, geht aus der Arbeit nicht hervor. Die

Bewertung beruhte ausschließlich auf subjektiven Angaben aus anonymen Fragebögen, so dass Placeboeffekte anzunehmen sind.

Engel (1998). Patienten, die sich auf eigenen Wunsch ihre Amalgamfüllungen entfernen ließen, berichteten in der überwiegenden Mehrzahl eine Gesundheitsverbesserung. Die meist angegebenen Symptome waren Migräne (36 der 75 Patienten), Kopfschmerz (32/75), Magen-Darm-Probleme (27/75) und Nackenverspannungen (25/75). Objektivierbare Daten und Informationen darüber, ob die Veränderungen anhaltend waren, gab es allerdings nicht. Für ein Vorliegen von Placeboeffekten spricht auch, dass die Symptome Migräne und Kopfschmerz offenbar bei vielen Patienten bereits vor der Entfernung aller Amalgamfüllungen vollständig verschwunden waren.

Anmerkung: Das Symptom der Müdigkeit wurde interessanterweise nur von 9 der 75 Patienten angeführt.

Høi et al. (2001). Bei Patienten mit Amalgam-bezogenen Beschwerden wurden geringere Selen-Konzentrationen im Blut als bei gesunden Kontrollpersonen mit Amalgamfüllungen gefunden (119,2 µg/l vs. 130,3 µg/l). Die Quecksilberkonzentrationen waren in beiden Gruppen vergleichbar (5,3-5,5 µg/l). In keiner Gruppe zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den individuellen Selen- und Quecksilberkonzentrationen. Ein Selen-Vergleich beider Gruppen mit Personen, die noch nie Amalgam hatten, ergab jeweils keinen signifikanten Unterschied. Unter Berücksichtigung der quecksilberinaktivierenden Wirkung des Selens (Bildung equimolarer Komplexe) ist darauf hinzuweisen, dass auch bei den Patienten mit Amalgam-bezogenen Beschwerden ein mehr als 20-facher Selenüberschuss vorlag.

Kidd (2000). Nach Entfernung von Amalgamfüllungen wurden Patienten Komplexbildner, hochdosiertes Vitamin C und Nahrungsergänzungsmittel verabreicht und eine Neuraltherapie durchgeführt. Per Fragebogen mit bereits vorgegebenen Symptomen wurden die initialen Beschwerden und der Therapieerfolg ermittelt. Als Amalgam-assoziierte Symptome wurden hauptsächlich Müdigkeit, Konzentrationschwäche und Kopfschmerzen angeführt. Circa drei Viertel der Patienten gaben

einen Therapieerfolg an. Da eine Kontrollgruppe fehlt, erlaubt das Testdesign keinerlei Aussage zur Wirksamkeit der durchgeführten Maßnahmen und zur Frage nach der ursächlichen Beziehung zwischen Amalgam und den Symptomen. Auch die Aufforderung an die Patienten, die Füllungen in ausgewählten, möglichst „Quecksilber-freien“ Zahnarztpraxen entfernen zu lassen, dürfte die anzunehmenden Placeboeffekte verstärkt haben.

Melchart et al. (1998). In einer großen multizentrischen Studie mit 4787 Patienten zeigten sich keinerlei Korrelationen zwischen der Intensität von Beschwerden oder dem Auftreten von bestimmten Symptomen und der Anzahl von Amalgamfüllungsflächen. Eine Teilgruppe von Patienten mit variabler Füllungszahl, die ihre Amalgamfüllungen entfernt haben wollten, gab signifikant mehr und stärkere Symptome an, eine Kausalität lässt sich daraus aber nicht schlussfolgern.

Siblerud et al. (1994). Die Auswertung psycho-emotionaler Fragebögen zu den Themen Depression, Ärger und Angst bei Patientinnen mit und ohne Amalgamfüllungen zeigte Unterschiede zwischen beiden Gruppen, die von den Autoren als „Amalgam-verursacht“ interpretiert werden. Die größten Differenzen traten bei den Symptomen Pessimismus, Unzufriedenheit, Schuldgefühle und somatische Probleme auf, wobei die Standardabweichungen der Mittelwerte stets deutlich größer als die Mittelwerte selbst waren und die Gruppengrößen nur bei 23 bzw. 25 lagen. Die Teilnehmer wurden per Zeitungsanzeige rekrutiert. Noceboeffekte scheinen hierbei eine Rolle zu spielen, so dass die Aussagekraft hinsichtlich einer Amalgam-Kausalität als gering einzuschätzen ist. Hierbei ist zu bedenken, dass sich auf eine Annonce, in der Mitwirkende für eine Amalgamstudie gesucht werden, überproportional viele Personen, die Probleme auf ihre Füllungen zurückführen, melden werden. Davon abgesehen ist unklar, nach welchen Kriterien die nur 25 Teilnehmer der Amalgam-Gruppe letztlich ausgesucht wurden.

Stejskal et al. (1999). Die Lymphozytenreaktivität auf Metalle im MELISA-Test wurde bei über 3000 Personen mit Chronischem Erschöpfungssyndrom (CFS) untersucht, von denen sich die meisten Amalgam oder Dentallegierungen durch nichtmetallische Materialien ersetzen ließen. Der Anteil der in vitro auf anorganisches Quecksilber

positiv Reagierenden differierte zwischen den drei beteiligten Untersuchungszentren erheblich (14, 21 bzw. 33%). Eine Teilgruppe von 111 Patienten wurde mit einer Kontrollgruppe verglichen, wobei letztere im MELISA deutlich weniger Responder gegen Quecksilber zeigte. Gleiches traf auch für Gold und Palladium zu, während der Unterschied bei Nickel, das in beiden Gruppen die meisten Responder aufwies, nicht allzu groß war. Die Spezifität des MELISA für Quecksilber ist, wie oben aufgeführt, als gering einzuschätzen. Auf Befragung gaben 76% der 111 CFS-Patienten eine anhaltende Gesundheitsverbesserung am Ende der Studie an. Genauere Informationen dazu fehlen, Placeboeffekte sind nicht unwahrscheinlich. Die Aussagekraft bezüglich Amalgam wird des Weiteren dadurch beeinträchtigt, dass aus der Veröffentlichung nicht hervorgeht, welche metallischen Dentalmaterialien in welcher Quantität bei dieser Teilpopulation überhaupt ausgetauscht wurden.

Sterzl et al. (1999). Bei 3 Gruppen von Personen (Patienten mit Autoimmunthyroiditis, Patienten mit selbstvermuteter Unverträglichkeit gegen Dentalmetalle, Personen mit beruflicher Metall-Exposition), die jeweils Müdigkeit/Erschöpfung angaben, sowie bei 14 Kontrollpersonen ohne diese Symptomatik wurde die in vitro Lymphozytenreaktivität mittels MELISA untersucht. Die Stimulations-Indices gegenüber Quecksilber und Nickel waren in allen 3 Gruppen signifikant größer als bei der Kontrolle. Angaben zum Amalgamstatus und den Quecksilberkonzentrationen in Urin oder Plasma fehlen, ein Rückschluss auf Amalgam als Ursache der Symptome ist nicht gerechtfertigt. Für eine Patientin mit Autoimmunthyroiditis und eine Zahntechnikerin wird außerdem berichtet, dass die Entfernung der Amalgamfüllungen auch zu einer Verbesserung der Müdigkeitssymptomatik geführt haben soll. Die Aussagekraft anekdotischer Einzelfälle ohne entsprechende Daten aus kontrollierten Studien ist jedoch als sehr begrenzt anzusehen.

Ausdrücklich sei darauf hingewiesen, dass Tabelle 3 der Arbeit die Lymphozytenproliferationswerte der Zahntechnikerin vor und nach Amalgamentfernung zeigt. Die deutliche Abnahme der Werte trat nicht nur gegenüber anorganischem Quecksilber sondern auch gegen Phenyl-Hg, Cadmium und Nickel auf. Bei Thiomersal kam es zu einer starken Zunahme der Proliferation, was die Autoren mit einer eventuellen Impfung begründen. Dies würde wiederum eher gegen einen Zusammenhang Quecksilber/Müdigkeit sprechen.

Zusammenfassung

In den meisten Industrieländern ist die Anwendung von Amalgamfüllungen in der Zahnmedizin rückläufig. Gründe dafür sind u. a. die Verbesserung des Zahnstatus, die Anwendung anderer restaurativer Materialien oder die Ablehnung durch die Patienten. Im Sinne des vorbeugenden Gesundheitsschutzes und des Umweltschutzes ist diese Entwicklung zu begrüßen. In bevölkerungsreichen Ländern, welche jetzt eine Industrialisierung erleben, ist jedoch nicht auszuschließen, dass die Amalgamverwendung zunehmen wird. Bei der Verwendung von Alternativen zum Amalgam ist neben Preis, Ästhetik und Haltbarkeit durch entsprechende Studien besonders die gesundheitliche Unbedenklichkeit des Materials sicher zu stellen.

Unbestritten hat Quecksilber toxische Effekte, wobei die Dosis und andere Faktoren zu beachten sind. Anlass für gesundheitliche Vorsorge in Zusammenhang mit Amalgam bieten u. a. der Sachverhalt der Quecksilberfreisetzung aus diesen Füllungen und der transplazentare Übergang auf den Feten. Selten treten allergische Reaktionen durch Amalgamfüllungen auf.

Die in der wissenschaftlichen Literatur publizierten Ergebnisse lassen sich nicht als gesicherte Belege für einen Zusammenhang zwischen der Exposition von Quecksilber aus Amalgamfüllungen und dem Auftreten chronischer Erkrankungen, wie z. B. Nierenerkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, bösartige Neubildungen oder neurodegenerative Erkrankungen interpretieren. Weitere, insbesondere kontrollierte Studien könnten u. U. weiterhelfen. Gleiches gilt für die Frage, ob es eine Population spezifisch amalgamempfindlicher Personen gibt bzw. wie diese unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten zu charakterisieren ist.

Literatur

Adachi A, Horikawa T, Takashima T, Ichihashi M (2000) Mercury-induced nummular dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 43 (2 Pt 2), 383-5.

Ahlqwist M, Bengtsson C, Furunes B, Hollender L, Lapidus L (1988) Number of amalgam tooth fillings in relation to subjectively experienced symptoms in a study of Swedish women. *Comm Dent Oral Epidimiol* 16, 227-31.

Ahlqwist M, Bengtsson C, Lapidus L (1993) Number of amalgam fillings in relation to cardiovascular disease, diabetes, cancer and early death in Swedish women. *Community Dent Oral Epidemiol* 21 (1), 40-4.

Ahlqwist M, Bengtsson C, Lapidus L, Bergdahl IA, Schütz A (1999) Serum mercury concentration in relation to survival, symptoms, and diseases: Results from the prospective population study of women in Gothenburg, Sweden. *Acta Odontol Scand* 57 (3), 168-74.

Akesson I, Schütz A, Horstmann V, Skerfving S, Moritz U (2000) Musculoskeletal symptoms among dental personnel; - lack of association with mercury and selenium status, overweight and smoking. *Swed Dent J* 24 (1-2), 23-38.

Angle CR (1996) Chelation therapies for metal intoxication. In: Chang LW (ed.) *Toxicology of metals, Volume 1*. CRC Press. S. 487-504.

Aposhian HV (1998) Mobilization of mercury and arsenic in humans by sodium 2,3-dimercapto-1-propane sulfonate (DMPS). *Environ Health Perspect* 106 (Suppl 4), 1017-25.

Apostoli P, Cortesi I, Mangili A, Elia G, Drago I, Gagliardi T, Soleo L, Valente T, Sciarra GF, Aprea C, et al. (2002) Assessment of reference values for mercury in urine: the results of an Italian polycentric study. *Sci Total Environ* 289 (1-3), 13-24.

Ask K, Akesson A, Berglund M, Vahter M (2002) Inorganic mercury and methylmercury in placentas of Swedish women. *Environ Health Perspect* 110 (5), 523-6.

ATSDR (1999) *Toxicological Profile for Mercury*: U.S. Dept of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

ATSDR (2005) *Mercury Chemical Summaries - Summary memorandum (of literature review)*: US Dept of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

Aydin N, Karaoglanoglu S, Yigit A, Keles MS, Kirpinar I, Seven N (2003) Neuropsychological effects of low mercury exposure in dental staff in Erzurum, Turkey. *Int Dent J* 53, 85-91.

Bagedahl-Strindlund M, Ilie M, Furhoff AK, Tomson Y, Larsson KS, Sandborgh-Englund G, Torstenson B, Wretling K (1997) A multidisciplinary clinical study of

patients suffering from illness associated with mercury release from dental restorations: psychiatric aspects. *Acta Psychiatr Scand* 96, 475-82.

Bagenstose LM, Mentink-Kane MM, Brittingham A, Mosser DM, Monestier M (2001) Mercury enhances susceptibility to murine leishmaniasis. *Parasite Immunol* 23 (12), 633-40.

Bailer J, Rist F, Rudolf A, Staehle HJ, Eickholz P, Triebig G, Bader M, Pfeifer U (2001) Adverse health effects related to mercury exposure from dental amalgam fillings: toxicological or psychological causes? *Psychol Med* 31 (2), 255-63.

Bangsi D, Ghadirian P, Ducic S, Morisset R, Ciccocioppo S, McMullen E, Krewski D (1998) Dental amalgam and multiple sclerosis: a case-control study in Montreal, Canada. *Int J Epidemiol* 27 (4), 667-71.

Barregård L, Enestrom S, Ljunghusen O, Wieslander J, Hultman P (1997) A study of autoantibodies and circulating immune complexes in mercury-exposed chloralkali workers. *Int Arch Occup Environ Health* 70 (2), 101-6.

Barregård L, Svalander C, Schütz A, Westberg G, Sällsten G, Blohme I, Molne J, Attman PO, Haglind P (1999) Cadmium, mercury, and lead in kidney cortex of the general Swedish population: a study of biopsies from living kidney donors. *Environ Health Perspect* 107 (11), 867-71.

Barregård L (2005) Mercury from dental amalgam: looking beyond the average. *Occup Environ Med* 62 (6), 352-3.

Bartova J, Prochazkova J, Kratka Z, Benetkova K, Venclikova Z, Sterzl I (2003) Dental amalgam as one of the risk factors in autoimmune diseases. *Neuro Endocrinol Lett* 24 (1-2), 65-7.

Bates MN, Fawcett J, Garrett N, Cutress T, Kjellstrom T (2004) Health effects of dental amalgam exposure: a retrospective cohort study. *Int J Epidemiol* 33 (4), 894-902.

Beck D, von Mühlendahl KE, Otto M, Helge H (1998) Quecksilberexposition Neugeborener durch Amalgamfüllungen der Mütter. *Umweltmed Forsch Prax* 3 (3), 130-4.

Becker K, Schulz C, Kaus S, Seiwert M, Seifert B (2003) German Environmental Survey 1998 (Ger ES III): Environmental pollutants in the urine of the German population. *Int J Environ Health* 206, 15-24.

Bellinger DC, Trachtenberg F, Barregard L, Tavares M, Cernichiari E, Daniel D, McKinlay S (2006) Neuropsychological and renal effects of dental amalgam in children: a randomized clinical trial. *JAMA* 295 (15), 1775-83.

Berdouses E, Vaidyanathan TK, Dastane A, Weisel C, Haupt M, Shey Z (1995) Mercury release from dental amalgams: an in vitro study under controlled chewing and brushing in an artificial mouth. *J Dent Res* 74 (5), 1185-93.

Berglund A (1990) Estimation by a 24-hour study of the daily dose of intra-oral mercury vapor inhaled after release from dental amalgam. *J Dent Res* 69 (10), 1646-51.

Berlin M (2003) Mercury in dental-filling materials - an updated risk analysis in environmental medical terms. An overview of scientific literature published in 1997-2002 and current knowledge. The Dental Material Commission, Stockholm.

BfArM (2005) Amalgame in der zahnärztlichen Praxis. BfArM Informationsschrift. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn.

Bittner AC, Jr., Echeverria D, Woods JS, Aposhian HV, Naleway C, Martin MD, Mahurin RK, Heyer NJ, Cianciola M (1998) Behavioral effects of low-level exposure to Hg₀ among dental professionals: a cross-study evaluation of psychomotor effects. *Neurotoxicol Teratol* 20, 429-39.

Björkman L, Pedersen NA, Lichtenstein P (1996) Physical and mental health related to dental amalgam fillings in Swedish twins. *Comm Dent Oral Epidemiol* 24 (4), 260-7.

Bjornberg KA, Vahter M, Petersson-Grawe K, Glynn A, Cnattingius S, Darnerud PO, Atuma S, Aune M, Becker W, Berglund M (2003) Methyl mercury and inorganic mercury in Swedish pregnant women and in cord blood: influence of fish consumption. *Environ Health Perspect* 111 (4), 637-41.

Bjornberg KA, Vahter M, Berglund B, Niklasson B, Blennow M, Sandborgh-Englund G (2005) Transport of methylmercury and inorganic mercury to the fetus and breast-fed infant. *Environ Health Perspect* 113 (10), 1381-5.

Boffetta P, Garcia-Gomez M, Pompe-Kirn V, Zaridze D, Bellander T, Bulbulyan M, Caballero JD, Ceccarelli F, Colin D, Dizdarevic T, et al. (1998) Cancer occurrence among European mercury miners. *Cancer Causes Control* 9 (6), 591-9.

Boffetta P, Sallsten G, Garcia-Gomez M, Pompe-Kirn V, Zaridze D, Bulbulyan M, Caballero JD, Ceccarelli F, Kobal AB, Merler E (2001) Mortality from cardiovascular diseases and exposure to inorganic mercury. *Occup Environ Med* 58 (7), 461-6.

Bonacker D, Stoiber T, Wang M, Bohm KJ, Prots I, Unger E, Thier R, Bolt HM, Degen GH (2004) Genotoxicity of inorganic mercury salts based on disturbed microtubule function. *Arch Toxicol* 78 (10), 575-83.

Börjesson J, Isaksson M, Mattsson S (2003) X-ray fluorescence analysis in medical sciences: a review. *Acta Diabetol* 40, S39-S44.

Boyd ND, Benediktsson H, Vimy MJ, Hooper DE, Lorscheider FL (1991) Mercury from dental "silver" tooth fillings impairs sheep kidney function. *Am J Physiol* 261 (4 Pt 2), R1010-4.

Bradstreet J, Geier DA, Kartzinel JJ, Adams JB, Geier MR (2003) A case-control study of mercury burden in children with autistic spectrum disorders. *J Am Phys Surg* 8 (3), 76-9.

- Bratel J, Haraldson T, Ottosson JO (1997) Potential side effects of dental amalgam restorations (II). No relation between mercury levels in the body and mental disorders. *Eur J Oral Sci* 105, 244-50.
- Bratel J, Dahlgren U, Simark Mattsson C, Jontell M (1998) The frequency of different T-cell receptor V-families in oral lichen planus and lichenoid contact lesions: an immunohistochemical study. *J Oral Pathol Med* 27 (9), 415-9.
- Brenden N, Rabbani H, Abedi-Valugerdi M (2001) Analysis of mercury-induced immune activation in nonobese diabetic (NOD) mice. *Clin Exp Immunol* 125 (2), 202-10.
- Brodsky JB, Cohen EN, Whitcher C, Brown BW, Jr., Wu ML (1985) Occupational exposure to mercury in dentistry and pregnancy outcome. *J Am Dent Assoc* 111 (5), 779-80.
- Budtz-Jorgensen E, Grandjean P, Jorgensen PJ, Weihe P, Keiding N (2004) Association between mercury concentrations in blood and hair in methylmercury-exposed subjects at different ages. *Environ Res* 95 (3), 385-93.
- Cascorbi IC, Knorr U, Schiele R, Petschelt A (1994) Ergebnisse aus dem Erlanger Untersuchungszentrum Amalgam. *Dtsch Zahnärztl Z* 49, 936-9.
- Casetta I, Invernizzi M, Granieri E (2001) Multiple sclerosis and dental amalgam: case-control study in Ferrara, Italy. *Neuroepidemiology* 20 (2), 134-7.
- Cederbrant K, Gunnarsson LG, Hultman P, Norda R, Tibbling-Grahn L (1999) In vitro lymphoproliferative assays with HgCl₂ cannot identify patients with systemic symptoms attributed to dental amalgam. *J Dent Res* 78 (8), 1450-8.
- Clarkson TW (2002) The three modern faces of mercury. *Environ Health Perspect* 110 (Suppl 1), 11-23.
- Cornett CR, Ehmann WD, Wekstein DR, Markesbery WR (1998a) Trace elements in Alzheimer's disease pituitary glands. *Biol Trace Elem Res* 62 (1-2), 107-14.
- Cornett CR, Markesbery WR, Ehmann WD (1998b) Imbalances of trace elements related to oxidative damage in Alzheimer's disease brain. *Neurotoxicology* 19 (3), 339-45.
- da Costa SL, Malm O, Dorea JG (2005) Breast-milk mercury concentrations and amalgam surface in mothers from Brasilia, Brazil. *Biol Trace Elem Res* 106, 145-51.
- Danscher G, Horsted-Bindslev P, Rungby J (1990) Traces of mercury in organs from primates with amalgam fillings. *Exp Mol Pathol* 52 (3), 291-9.
- DeRouen TA, Martin MD, Leroux BG, Townes BD, Woods JS, Leitao J, Castro-Caldas A, Luis H, Bernardo M, Rosenbaum G, et al. (2006) Neurobehavioral effects of dental amalgam in children: a randomized clinical trial. *JAMA* 295 (15), 1784-92.

- DFG (2006) MAK- und BAT-Werte-Liste 2006. Mitteilung 42. Deutsche Forschungsgemeinschaft (ed.) Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Wiley-VCH, Weinheim.
- Dolbec J, Mergler D, Larribe F, Roulet M, Lebel J, Lucotte M (2001) Sequential analysis of hair mercury levels in relation to fish diet of an Amazonian population, Brazil. *Sci Total Environ* 271 (1-3), 87-97.
- Drasch G, Schupp I, Hofl H, Reinke R, Roider G (1994) Mercury burden of human fetal and infant tissues. *Eur J Pediatr* 153 (8), 607-10.
- Drasch G, Roider G (1995) Zahnamalgam und Schwangerschaft. *Geburtsh Frauenheilk* 55, M63-M65.
- Drasch G, Aigner S, Roider G, Staiger F, Lipowsky G (1998) Mercury in human colostrum and early breast milk. Its dependence on dental amalgam and other factors. *J Trace Elem Med Biol* 12 (1), 23-7.
- Drasch G, Bose-O'Reilly S, Beinhoff C, Roider G, Maydl S (2001) The Mt. Diwata study on the Philippines 1999--assessing mercury intoxication of the population by small scale gold mining. *Sci Total Environ* 267 (1-3), 151-68.
- Drexler H, Schaller KH (1998) The mercury concentration in breast milk resulting from amalgam fillings and dietary habits. *Environ Res* 77 (2), 124-9.
- Druet E, Sapin C, Gunther E, Feingold N, Druet P (1977) Mercuric chloride-induced anti-glomerular basement membrane antibodies in the rat: genetic control. *Eur J Immunol* 7 (6), 348-51.
- Dunsche A, Harle F (2000) [Precancer stages of the oral mucosa: a review]. *Laryngorhinootologie* 79 (7), 423-7.
- Dunsche A, Kastel I, Terheyden H, Springer IN, Christophers E, Brasch J (2003) Oral lichenoid reactions associated with amalgam: improvement after amalgam removal. *Br J Dermatol* 148 (1), 70-6.
- Dye BA, Schober SE, Dillon CF, Jones RL, Fryar C, McDowell M, Sinks TH (2005) Urinary mercury concentrations associated with dental restorations in adult women aged 16-49 years: United States, 1999-2000. *Occup Environ Med* 62 (6), 368-75.
- Echeverria D, Heyer NJ, Martin MD, Naleway CA, Woods JS, Bittner AC Jr. (1995) Behavioral effects of low-level exposure to elemental Hg among dentists. *Neurotoxicol Teratol* 17, 161-8.
- Echeverria D, Aposhian HV, Woods JS, Heyer NJ, Aposhian MM, Bittner AC, Jr., Mahurin RK, Cianciola M (1998) Neurobehavioral effects from exposure to dental amalgam Hg(o): new distinctions between recent exposure and Hg body burden. *Faseb J* 12 (11), 971-80.
- Echeverria D, Woods JS, Heyer NJ, Rohlman D, Farin FM, Li T, Garabedian CE (2006) The association between a genetic polymorphism of coproporphyrinogen

oxidase, dental mercury exposure and neurobehavioral response in humans. *Neurotoxicol Teratol* 28 (1), 39-48.

Eis D, Ewers U, Schweinsberg F, Wilhelm M (1997) Pro und Contra DMPS-Mobilisationstest. *Umweltmed Forsch Prax* 2, 161-4.

Ekstrand J, Bjorkman L, Edlund C, Sandborgh-Englund G (1998) Toxicological aspects on the release and systemic uptake of mercury from dental amalgam. *Eur J Oral Sci* 106 (2 Pt 2), 678-86.

Enestrom S, Hultman P (1995) Does amalgam affect the immune system? A controversial issue. *Int Arch Allergy Immunol* 106 (3), 180-203.

Engel P (1998) Beobachtungen über die Gesundheit vor und nach Amalgamentfernung. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 108 (8), 811-3.

EPA (1997) Mercury study report to congress, Volume VII: Characterization of Human Health and Wildlife Risks from Mercury Exposure in the United States. US Environmental Protection Agency.

EPA (2006) Integrated Risk Information System (IRIS) Screening-Level Literature Review: Mercuric, elemental. US Environmental Protection Agency.

Ericson A, Kallen B (1989) Pregnancy outcome in women working as dentists, dental assistants or dental technicians. *Int Arch Occup Environ Health* 61 (5), 329-33.

Eti S, Weisman R, Hoffman R, Reidenberg MM (1995) Slight renal effect of mercury from amalgam fillings. *Pharmacol Toxicol* 76 (1), 47-9.

EU (2006) How to reduce mercury supply and demand. In: EU Commission - Directorate General Environment - Sustainable Development and Integration (ed.) International Mercury Conference. EU, Brussels.

Factor-Litvak P, Hasselgren G, Jacobs D, Begg M, Kline J, Geier J, Mervish N, Schoenholtz S, Graziano J (2003) Mercury derived from dental amalgams and neuropsychologic function. *Environ Health Perspect* 111 (5), 719-23.

FDA (2006) Dental Amalgam. US Dental Products Panel and CDER's Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee. Meeting Sept 6-7, 2006, Gaithersburg.

Felgenhauer N, Zilker T (2000) Einsatz von Chelatbildnern in der klinischen Toxikologie und Umweltmedizin. *Umweltmed Forsch Prax* 5, 5-10.

Ferracane JL, Adey JD, Nakajima H, Okabe T (1995) Mercury vaporization from amalgams with varied alloy compositions. *J Dent Res* 74 (7), 1414-7.

Field AC, Caccavelli L, Fillion J, Kuhn J, Mandet C, Druet P, Bellon B (2000) Neonatal induction of tolerance to T(h)2-mediated autoimmunity in rats. *Int Immunol* 12 (10), 1467-77.

- Field AC, Caccavelli L, Bloch MF, Bellon B (2003) Regulatory CD8+ T cells control neonatal tolerance to a Th2-mediated autoimmunity. *J Immunol* 170 (5), 2508-15.
- Finne K, Goransson K, Winckler L (1982) Oral lichen planus and contact allergy to mercury. *Int J Oral Surg* 11 (4), 236-9.
- Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, Meng L, McLean-Heywood D (2006) Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. *Pediatrics* 118 (1), e139-50.
- Frumkin H, Manning CC, Williams PL, Sanders A, Taylor BB, Pierce M, Elon L, Hertzberg VS (2001) Diagnostic chelation challenge with DMSA: a biomarker of long-term mercury exposure? *Environ Health Perspect* 109 (2), 167-71.
- Frustaci A, Magnavita N, Chimenti C, Caldarulo M, Sabbioni E, Pietra R, Cellini C, Possati GF, Maseri A (1999) Marked elevation of myocardial trace elements in idiopathic dilated cardiomyopathy compared with secondary cardiac dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 33 (6), 1578-83.
- Gabrio T, Benedikt G, Broser S, Felder-Kennel A, Fichtner G, Horras-Hun G, Jovanovic S, Kirsch H, Kouros B, Link B, et al. (2003) [10 years of observation by public health offices in Baden-Wuerttemberg--assessment of human biomonitoring for mercury due to dental amalgam fillings and other sources]. *Gesundheitswesen* 65 (5), 327-35.
- Galic N, Prpic-Mehiic G, Prester LJ, Krnic Z, Blanusa M, Erceg D (2001) Elimination of mercury from amalgam in rats. *J Trace Elem Med Biol* 15 (1), 1-4.
- Geier MR, Geier DA (2003) Neurodevelopmental disorders after thimerosal-containing vaccines: a brief communication. *Exp Biol Med (Maywood)* 228 (6), 660-4.
- Goering PL, Morgan DL, Ali SF (2002) Effects of mercury vapor inhalation on reactive oxygen species and antioxidant enzymes in rat brain and kidney are minimal. *J Appl Toxicol* 22 (3), 167-72.
- Goldman GS, Yazbak FE (2004) An investigation of the association between MMR vaccination and autism in Denmark. *J Am Phys Surg* 9 (3), 70-5.
- Goldman LR, Shannon MW (2001) Technical report: Mercury in the environment: Implications for pediatricians. *Pediatrics* 108, 197-205.
- Gorell JM, Rybicki BA, Cole Johnson C, Peterson EL (1999) Occupational metal exposures and the risk of Parkinson's disease. *Neuroepidemiology* 18 (6), 303-8.
- Gottwald B, Traenckner I, Kupfer J, Ganss C, Eis D, Schill WB, Gieler U (2001) "Amalgam disease" - poisoning, allergy, or psychic disorder? *Int J Hyg Environ Health* 204 (4), 223-9.
- Gottwald B, Kupfer J, Traenckner I, Ganss C, Gieler U (2002) Psychological, allergic, and toxicological aspects of patients with amalgam-related complaints. *Psychother Psychosom* 71 (4), 223-32.

Greim H (ed.) (2002) Quecksilber. Wiley-VCH Verlag, Weinheim.

Guallar E, Sanz-Gallardo MI, van't Veer P, Bode P, Aro A, Gomez-Aracena J, Kark JD, Riemersma RA, Martin-Moreno JM, Kok FJ (2002) Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 347 (22), 1747-54.

Guzzi G, Grandi M, Cattaneo C, Calza S, Minoia C, Ronchi A, Gatti A, Severi G (2006) Dental amalgam and mercury levels in autopsy tissues: food for thought. *Am J Forensic Med Pathol* 27 (1), 42-5.

Halbach S (1995) Combined estimation of mercury species released from amalgam. *J Dent Res* 74 (4), 1103-9.

Halbach S, Summer KH (1995) Maternal amalgam and prenatal mercury exposure. *Eur J Pediatr* 154 (6), 498-9.

Halbach S, Welzl G, Kremers L, Willruth H, Mehl A, Wack FX, Hickel R, Greim H (2000) Steady-state transfer and depletion kinetics of mercury from amalgam fillings. *Sci Total Environ* 259 (1-3), 13-21.

Haley B (2002) The relationship of toxic effects of mercury to exacerbation of the medical condition classified as Alzheimer's disease. University of Kentucky, Department of Chemistry. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/02/Sep02/091602/80027dd5.pdf>

Harada M, Nakachi S, Tasaka K, Sakashita S, Muta K, Yanagida K, Doi R, Kizaki T, Ohno H (2001) Wide use of skin-lightening soap may cause mercury poisoning in Kenya. *Sci Total Environ* 269, 183-7.

HBM-Kommission (1997) "Speicheltest" - Quecksilberbelastungen durch Amalgamfüllungen. Stellungnahme der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsblatt* 40 (2), 76.

HBM-Kommission (2005a) Haaranalyse in der Umweltmedizin. Stellungnahme der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 48, 246-50.

HBM-Kommission (2005b) Neue und aktualisierte Referenzwerte für Schadstoffgehalte in Blut und Urin von Kindern - Arsen, Blei, Cadmium und Quecksilber. Stellungnahme der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 48, 1308-12.

HBM-Kommission (1999) Stoffmonographie Quecksilber - Referenz- und Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 42 (6), 522-32.

Heidam LZ (1984) Spontaneous abortions among dental assistants, factory workers, painters, and gardening workers: a follow up study. *J Epidemiol Community Health* 38 (2), 149-55.

Helm D (2006) Gesundheitliche Trends - Ergebnisse aus der Humanprobenbank von 1981 bis 2003. Teil 3: Häufigkeit des Rauchens und Informationen über den Zahnstatus. *Umid* (1), 3-5.

Henriksson E, Mattsson U, Hakansson J (1995) Healing of lichenoid reactions following removal of amalgam. A clinical follow-up. *J Clin Periodontol* 22 (4), 287-94.

Herrmann M, Schweinsberg F (1993) Biomonitoring zur Bestimmung einer Quecksilberbelastung aus Amalgamfüllungen. Quecksilberbestimmung im Urin nach oraler Gabe von 2,3-Dimercapto-1-propansulfonsäure (DMPS) und in Haaren. *Zbl Hyg* 194, 271-91.

Herrstrom P, Holmen A, Karlsson A, Raihle G, Schutz A, Hogstedt B (1994) Immune factors, dental amalgam, and low-dose exposure to mercury in Swedish adolescents. *Arch Environ Health* 49 (3), 160-4.

Herrstrom P, Schutz A, Raihle G, Holthuis N, Hogstedt B, Rastam L (1995) Dental amalgam, low-dose exposure to mercury, and urinary proteins in young Swedish men. *Arch Environ Health* 50 (2), 103-7.

Herrstrom P, Hogstedt B, Aronson S, Holmen A, Rastam L (1996) Acute glomerulonephritis, Henoch-Schonlein purpura and dental amalgam in Swedish children: a case-control study. *Sci Total Environ* 191 (3), 277-82.

Herrström P, Högstedt B, Holthuis N, Schütz A, Rastam L (1997) Allergic disease, immunoglobulins, exposure to mercury and dental amalgam in Swedish adolescents. *Int Arch Occup Environ Health* 69, 339-42.

Heyer NJ, Echeverria D, Bittner AC, Jr., Farin FM, Garabedian CC, Woods JS (2004) Chronic low-level mercury exposure, BDNF polymorphism, and associations with self-reported symptoms and mood. *Toxicol Sci* 81, 354-63.

Hickel R, Meier C, Schiele R, Raab W, Petschelt A (1991) Nebenwirkungen von Amalgam? Eine interdisziplinäre Studie. *Dtsch Zahnärztl Z* 46, 532-44.

Hickel R, Manhart J, Garcia-Godoy F (2000) Clinical results and new developments of direct posterior restorations. *Am J Dent* 13 (Spec No), 41D-54D.

Hock C, Drasch G, Golombowski S, Muller-Spahn F, Willershausen-Zonnchen B, Schwarz P, Hock U, Growdon JH, Nitsch RM (1998) Increased blood mercury levels in patients with Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 105 (1), 59-68.

HøI PJ, Vamnes JS, Gjerdet NR, Eide R, Isrenn R (2001) Dental amalgam and selenium in blood. *Environ Res* 87 (3), 141-6.

HøI PJ, Vamnes JS, Gjerdet NR, Eide R, Isrenn R (2003) Copper, zinc, and selenium in human blood and urine after injection of sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate: a study on subjects with dental amalgam. *Biol Trace Elem Res* 91, 19-31.

- Holmes AS, Blaxill MF, Haley BE (2003) Reduced levels of mercury in first baby haircuts of autistic children. *Int J Toxicol* 22 (4), 277-85.
- Hostettler M, Minder C (2002) [Mortality of Swiss dentists]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 112 (5), 456-62.
- HSDB (2005) Mercury, elemental. Hazardous Substances Data Bank (HSDB). US National Library of Medicine. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>
- Hujoel PP, Lydon-Rochelle M, Bollen AM, Woods JS, Geurtsen W, del Aguila MA (2005) Mercury exposure from dental filling placement during pregnancy and low birth weight risk. *Am J Epidemiol* 161 (8), 734-40.
- Hultman P, Johansson U, Turley SJ, Lindh U, Enestrom S, Pollard KM (1994) Adverse immunological effects and autoimmunity induced by dental amalgam and alloy in mice. *Faseb J* 8 (14), 1183-90.
- Hultman P, Lindh U, Horsted-Bindslev P (1998) Activation of the immune system and systemic immune-complex deposits in Brown Norway rats with dental amalgam restorations. *J Dent Res* 77 (6), 1415-25.
- IPCS (1991) Inorganic Mercury. In: WHO - International Programme on Chemical Safety (ed.) *Environmental Health Criteria* 118, Geneva, Switzerland.
- Issa Y, Brunton PA, et al. (2004) Healing of oral lichenoid lesions after replacing amalgam restorations: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 98 (5), 553-65.
- Johnsson C, Schutz A, Sallsten G (2005) Impact of consumption of freshwater fish on mercury levels in hair, blood, urine, and alveolar air. *J Toxicol Environ Health A* 68 (2), 129-40.
- Jokstad A, Thomassen Y, Bye E, Clench-Aas J, Aaseth J (1992) Dental amalgam and mercury. *Pharmacol Toxicol* 70 (4), 308-13.
- Joshi A, Douglass CW, Kim HD, Joshipura KJ, Park MC, Rimm EB, Carino MJ, Garcia RI, Morris JS, Willett WC (2003) The relationship between amalgam restorations and mercury levels in male dentists and nondental health professionals. *J Public Health Dent* 63 (1), 52-60.
- Kidd RF (2000) Results of dental amalgam removal and mercury detoxification using DMPS and neural therapy. *Altern Ther Health Med* 6 (4), 49-55.
- Koropatnick J, Zalups RK (1997) Effect of non-toxic mercury, zinc or cadmium pretreatment on the capacity of human monocytes to undergo lipopolysaccharide-induced activation. *Br J Pharmacol* 120 (5), 797-806.
- Kosta L, Byrne AR, Zelenko V (1975) Correlation between selenium and mercury in man following exposure to inorganic mercury. *Nature* 254 (5497), 238-9.

Krauß P, Deyhle M, Maier KH, Roller E, Weiß HD, Clédon P (1998) Field study on the mercury content of saliva. <http://www.sevaonline.com/English/tubingen.htm>

Langworth S, Sällsten G, Barregård L, Cynkier I, Lind ML, Söderman E (1997a) Exposure to mercury vapor and impact on health in the dental profession in Sweden. *J Dent Res* 76 (7), 1397-404.

Langworth S (1997b) Experiences from the amalgam unit at Huddinge hospital – somatic and psychosomatic aspects. *Scand J Work Environ Health* 23 (S 3), 65-7.

Langworth S, Bjorkman L, Elinder CG, Jarup L, Savlin P (2002) Multidisciplinary examination of patients with illness attributed to dental fillings. *J Oral Rehabil* 29 (8), 705-13.

Leistevuo J, Leistevuo T, Helenius H, Pyy L, Osterblad M, Huovinen P, Tenovuo J (2001) Dental amalgam fillings and the amount of organic mercury in human saliva. *Caries Res* 35 (3), 163-6.

Leong CC, Syed NI, Lorscheider FL (2001) Retrograde degeneration of neurite membrane structural integrity of nerve growth cones following in vitro exposure to mercury. *Neuroreport* 12 (4), 733-7.

Levy M (1995) Dental amalgam: toxicological evaluation and health risk assessment. *J Can Dent Assoc* 61 (8), 667-8, 671-4.

Lichtenberg H (1993) Elimination of symptoms by removal of dental amalgam from mercury poisoned patients, as compared with a control group of average patients. *J Orthomol Med* 8, 145-8.

Lichtenberg H (1996) Symptoms before and after proper amalgam removal in relation to serum-globulin reaction to metals. *J Orthomol Med* 11 (4), 195-204.

Lindh U, Carlmark B, Gronquist SO, Lindvall A (2001) Metal exposure from amalgam alters the distribution of trace elements in blood cells and plasma. *Clin Chem Lab Med* 39 (2), 134-42.

Lindh U, Hudecek R, Danersund A, Eriksson S, Lindvall A (2002) 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* 23 (5-6), 459-82.

Lindow SW, Knight R, Batty J, Haswell SJ (2003) Maternal and neonatal hair mercury concentrations: the effect of dental amalgam. *Bjog* 110 (3), 287-91.

Little MC, Watson RE, Pemberton MN, Griffiths CE, Thornhill MH (2001) Activation of oral keratinocytes by mercuric chloride: relevance to dental amalgam-induced oral lichenoid reactions. *Br J Dermatol* 144 (5), 1024-32.

Lobner D, Asrari M (2003) Neurotoxicity of dental amalgam is mediated by zinc. *J Dent Res* 82 (3), 243-6.

Loftenius A, Skoglund A, Ekstrand J, Hovmark A, Moller E (1999) No evidence for specific in vitro lymphocyte reactivity to HgCl₂ in patients with dental amalgam-related contact lesions. *J Oral Pathol Med* 28 (8), 364-70.

Lorscheider FL, Vimy MJ, Summers AO (1995) Mercury exposure from "silver" tooth fillings: emerging evidence questions a traditional dental paradigm. *Faseb J* 9 (7), 504-8.

Lund AE (2002) In your dental practice, is dental amalgam still the restorative material of choice? *J Amer Dent Assoc* 133, 1046.

Lund BO, Miller DM, Woods JS (1993) Studies on Hg(II)-induced H₂O₂ formation and oxidative stress in vivo and in vitro in rat kidney mitochondria. *Biochem Pharmacol* 45 (10), 2017-24.

Lund JP, Mojon P, Pho M, Feine JS (2003) Alzheimer's disease and edentulism. *Age Ageing* 32 (2), 228-9.

Mackert JR, Jr., Leffell MS, Wagner DA, Powell BJ (1991) Lymphocyte levels in subjects with and without amalgam restorations. *J Am Dent Assoc* 122 (3), 49-53.

Madsen KM, Lauritsen MB, Pedersen CB, Thorsen P, Plesner AM, Andersen PH, Mortensen PB (2003) Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data. *Pediatrics* 112 (3 Pt 1), 604-6.

Malt UF, Nerdrum P, Oppedal B, Gunderson R, Holte M, Löne J (1997) Physical and mental problems attributed to dental amalgam fillings: a descriptive study of 99 self-referred Patients compared with 272 controls. *Psychosom Med* 59, 32-41.

Marek M (1990) The release of mercury from dental amalgam: the mechanism and in vitro testing. *J Dent Res* 69 (5), 1167-74.

Martinsson K, Hultman P (2006) The role of Fc-receptors in murine mercury-induced systemic autoimmunity. *Clin Exp Immunol* 144 (2), 309-18.

Mayes MD (1999) Epidemiologic studies of environmental agents and systemic autoimmune diseases. *Environ Health Perspect* 107 (Suppl 5), 743-8.

McComb D (1997) Occupational exposure to mercury in dentistry and dentist mortality. *J Can Dent Assoc* 63 (5), 372-6.

McGrother CW, Dugmore C, Phillips MJ, Raymond NT, Garrick P, Baird WO (1999) Multiple sclerosis, dental caries and fillings: a case-control study. *Br Dent J* 187 (5), 261-4.

Melchart D, Wuhr E, Weidenhammer W, Kremers L (1998) A multicenter survey of amalgam fillings and subjective complaints in non-selected patients in the dental practice. *Eur J Oral Sci* 106 (3), 770-777.

Merk HF (2004) Allergische Berufsdermatosen. Stellung der In-vitro-Untersuchungen in Diagnostik und Prophylaxe. *Hautarzt* 55 (1), 31-3.

Meyer-Baron M, Schaeper M, Seeber A (2002) A meta-analysis for neurobehavioural results due to occupational mercury exposure. *Arch Toxicol* 76, 127-36.

Mitchell R, Osborne P, Haubenreich J (2005) Dental amalgam restorations: daily mercury dose and biocompatibility. *J Long Term Eff Med Implants* 15 (6), 709-21.

Molin C (1992) Amalgam - fact and fiction. *Scand J Dent Res* 100 (1), 66-73.

Monaci F, Bargagli E, Bravi F, Rottoli P (2002) Concentrations of major elements and mercury in unstimulated human saliva. *Biol Trace Elem Res* 89 (3), 193-203.

Mortada WL, Sobh MA, El-Defrawy MM, Farahat SE (2002) Mercury in dental restoration: is there a risk of nephrotoxicity? *J Nephrol* 15 (2), 171-6.

Morton J, Mason HJ, Ritchie KA, White M (2004) Comparison of hair, nails and urine for biological monitoring of low level inorganic mercury exposure in dental workers. *Biomarkers* 9 (1), 47-55.

Moszczyński P (1997) Mercury compounds and the immune system: a review. *Int J Occup Med Environ Health* 10 (3), 247-58.

Moszczyński P (1999) Immunological disorders in men exposed to metallic mercury vapour. A review. *Cent Eur J Public Health* 7 (1), 10-4.

Mutter J, Naumann J, Schneider R, Walach H, Haley B (2005a) Mercury and autism: accelerating evidence? *Neuro Endocrinol Lett* 26 (5), 439-46.

Mutter J, Naumann J, Walach H, Daschner F (2005b) [Amalgam risk assessment with coverage of references up to 2005]. *Gesundheitswesen* 67 (3), 204-16.

Nadorfy-Lopez E, Torres SH, Finol H, Mendez M, Bello B (2000) Skeletal muscle abnormalities associated with occupational exposure to mercury vapours. *Histol Histopathol* 15, 673-82.

Needleman HL (2006) Mercury in dental amalgam--a neurotoxic risk? *JAMA* 295 (15), 1835-6.

Nelson KB, Bauman ML (2003) Thimerosal and autism? *Pediatrics* 111 (3), 674-9.

Ngim CH, Foo SC, Boey KW, Jeyaratnam J (1992) Chronic neurobehavioural effects of elemental mercury in dentists. *Br J Ind Med* 49, 782-790.

NHS (1999) Dental restoration: what kind of filling? *Effect Health Care Bull* 5 (2), 1-12.

Nielsen JB, Hultman P (2002) Mercury-induced autoimmunity in mice. *Environ Health Perspect* 110 (Suppl 5), 877-81.

Nilsson B, Gerhardsson L, Nordberg GF (1990) Urine mercury levels and associated symptoms in dental personnel. *Sci Total Environ* 94 (3), 179-85.

Olivieri G, Brack C, Muller-Spahn F, Stahelin HB, Herrmann M, Renard P, Brockhaus M, Hock C (2000) Mercury induces cell cytotoxicity and oxidative stress and increases beta-amyloid secretion and tau phosphorylation in SHSY5Y neuroblastoma cells. *J Neurochem* 74 (1), 231-6.

Oskarsson A, Schultz A, Skerfving S, Hallen IP, Ohlin B, Lagerkvist BJ (1996) Total and inorganic mercury in breast milk in relation to fish consumption and amalgam in lactating women. *Arch Environ Health* 51 (3), 234-41.

OSPAR (1998) Integrated Assessment of Inputs to the OSPAR Convention Area 1990-1996. Outcome of INPUT. Special Assessment Workshop. Den Haag 26.-27. März 1998. OSPAR CM document, ASMO 98/5/9.

Park SH, Araki S, Nakata A, Kim YH, Park JA, Tanigawa T, Yokoyama K, Sato H (2000) Effects of occupational metallic mercury vapour exposure on suppressor-inducer (CD4+CD45RA+) T lymphocytes and CD57+CD16+ natural killer cells. *Int Arch Occup Environ Health* 73 (8), 537-42.

Pendergrass JC, Haley BE, Vimy MJ, Winfield SA, Lorscheider FL (1997) Mercury vapor inhalation inhibits binding of GTP to tubulin in rat brain: similarity to a molecular lesion in Alzheimer diseased brain. *Neurotoxicology* 18 (2), 315-324.

Pesch A, Wilhelm M, Rostek U, Schmitz N, Weishoff-Houben M, Ranft U, Idel H (2002) Mercury concentrations in urine, scalp hair, and saliva in children from Germany. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 12 (4), 252-8.

Pike R, Lucas V, Petrie A, Roberts G, Stapleton P, Rowbury R, Richards H, Mullany P, Wilson M (2003) Effect of restoration of children's teeth with mercury amalgam on the prevalence of mercury- and antibiotic-resistant oral bacteria. *Microb Drug Resist* 9 (1), 93-7.

Pizzichini M, Fonzi M, Sugherini L, Fonzi L, Gasparoni A, Comporti M, Pompella A (2002) Release of mercury from dental amalgam and its influence on salivary antioxidant activity. *Sci Total Environ* 284 (1-3), 19-25.

Pizzichini M, Fonzi M, Giannerini F, Mencarelli M, Gasparoni A, Rocchi G, Kaitsas V, Fonzi L (2003) Influence of amalgam fillings on Hg levels and total antioxidant activity in plasma of healthy donors. *Sci Total Environ* 301 (1-3), 43-50.

Podzimek S, Prochazkova J, Pribylova L, Bartova J, Ulcova-Gallova Z, Mrklas L, Stejskal VD (2003) [Effect of heavy metals on immune reactions in patients with infertility]. *Cas Lek Cesk* 142 (5), 285-8.

Podzimek S, Prochazkova J, Bultasova L, Bartova J, Ulcova-Gallova Z, Mrklas L, Stejskal VD (2005) Sensitization to inorganic mercury could be a risk factor for infertility. *Neuro Endocrinol Lett* 26 (4), 277-82.

Pogarev SE, Ryzhov V, Mashyanov N, Sholupov S (2002) Direct measurement of the mercury content of exhaled air: a new approach for determination of the mercury dose received. *Anal Bioanal Chem* 374, 1039-44.

Pollard KM, Pearson DL, Hultman P, Deane TN, Lindh U, Kono DH (2001) Xenobiotic acceleration of idiopathic systemic autoimmunity in lupus-prone bxsb mice. *Environ Health Perspect* 109 (1), 27-33.

Pribylova L, Podzimek S, Ulcova-Gallova Z, Prochazkova J, Bartova J, Rokyta Z (2003) [Sperm antibodies and immunologic intolerance to metals in infertile couples]. *Ceska Gynekol* 68 (2), 106-10.

Prochazkova J, Sterzl I, Kucerova H, Bartova J, Stejskal VD (2004) The beneficial effect of amalgam replacement on health in patients with autoimmunity. *Neuro Endocrinol Lett* 25 (3), 211-8.

Razagui IB, Haswell SJ (2001) Mercury and selenium concentrations in maternal and neonatal scalp hair: relationship to amalgam-based dental treatment received during pregnancy. *Biol Trace Elem Res* 81 (1), 1-19.

Ready D, Qureshi F, Bedi R, Mullany P, Wilson M (2003) Oral bacteria resistant to mercury and to antibiotics are present in children with no previous exposure to amalgam restorative materials. *FEMS Microbiol Lett* 223 (1), 107-11.

Riley DM, Newby CA, Leal-Almeraz TO, Thomas VM (2001) Assessing elemental mercury vapor exposure from cultural and religious practices. *Environ Health Perspect* 109, 779-784.

Ritchie KA, Gilmour WH, Macdonald EB, Burke FJ, McGowan DA, Dale IM, Hammersley R, Hamilton RM, Binnie V, Collington D (2002) Health and neuropsychological functioning of dentists exposed to mercury. *Occup Environ Med* 59 (5), 287-93.

RKI (2007) Amalgam: Stellungnahme aus umweltmedizinischer Sicht. Mitteilung der Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 50 (10), 1304-1307.

Roels HA, Hoet P, Lison D (1999) Usefulness of biomarkers of exposure to inorganic mercury, lead, or cadmium in controlling occupational and environmental risks of nephrotoxicity. *Ren Fail* 21 (3-4), 251-62.

Roether S, Rabbani H, Mellstedt H, Abedi-Valugardi M (2002) Spontaneous downregulation of antibody/autoantibody synthesis in susceptible mice upon chronic exposure to mercuric chloride is not owing to a general immunosuppression. *Scand J Immunol* 55 (5), 493-502.

Roller E, Weiß HD, Maier KH (1996) Die Tübinger Amalgamstudie. Arbeitskreis Umweltanalytik an der Universität Tübingen.

Rothwell N, Lodick S (eds.) (2002) *Immune and Inflammatory Response in the Nervous System*. Oxford University Press, Oxford.

Sällsten G, Thoren J, Barregard L, Schutz A, Skarping G (1996) Long-term use of nicotine chewing gum and mercury exposure from dental amalgam fillings. *J Dent Res* 75 (1), 594-8.

Sandborgh-Englund G, Geijersstam E, Loftenius A (2003) Acute exposure to mercury from dental amalgam does not affect the levels of C-reactive protein or interleukin-6 in peripheral blood. *J Toxicol Environ Health* 66, 495-9.

Saxe SR, Snowdon DA, Wekstein MW, Henry RG, Grant FT, Donegan SJ, Wekstein DR (1995) Dental amalgam and cognitive function in older women: findings from the Nun Study. *J Am Dent Assoc* 126 (11), 1495-501.

Saxe SR, Wekstein MW, Kryscio RJ, Henry RG, Cornett CR, Snowdon DA, Grant FT, Schmitt FA, Donegan SJ, Wekstein DR, et al. (1999) Alzheimer's disease, dental amalgam and mercury. *J Am Dent Assoc* 130 (2), 191-9.

Schiele R, Hilbert M, Schaller KH, Weltle D, Valentin H, Kroncke A (1987) [Mercury content of the pulp in unfilled and amalgam-filled teeth]. *Dtsch Zahnarzt Z* 42 (10), 885-9.

Schiele R, Bünger J, Hallier E (1999) Untersuchungen zur Quecksilberbelastung fetaler und frühkindlicher Organe infolge mütterlicher Exposition durch Zahnamalgam. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 34 (11), 472-5.

Schnuch A, Aberer W, Agathos M, Brasch J, Frosch PJ, Fuchs T, Richter G (2001) Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) zur Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergenen. *Hautarzt* 10, 864-6.

Schnuch A, Aberer W, Agathos M, Brasch J, Frosch PJ, Fuchs T, Richter G (2002) Durchführung des Epikutantests mit Kontakt-Allergenen. Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAI). *Allergo J* 11, 242-5.

Schuurs AH (1999) Reproductive toxicity of occupational mercury. A review of the literature. *J Dent* 27 (4), 249-56.

Schweinsberg F (2002) Metalle/Quecksilber. In: Wichmann HE, Schlipkötter HW, Fülgraff G (eds.) *Handbuch der Umweltmedizin*, 24. Erg. Lfg. 3/02, Vol. VI - 3. ecomed (Loseblattwerk), Landsberg/Lech, S. 1-28.

Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP, Vieregge P, Nischan P, Joerg J, Oertel WH, Ulm G, Schneider E (1996) Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Neurology* 46 (5), 1275-84.

Seppanen K, Soininen P, Salonen JT, Lotjonen S, Laatikainen R (2004) Does mercury promote lipid peroxidation? An in vitro study concerning mercury, copper, and iron in peroxidation of low-density lipoprotein. *Biol Trace Elem Res* 101 (2), 117-32.

Siblerud RL, Motl J, Kienholz E (1994) Psychometric evidence that mercury from silver dental fillings may be an etiological factor in depression, excessive anger, and anxiety. *Psychol Rep* 74 (1), 67-80.

Silbergeld EK, Sacci JB, Jr., Azad AF (2000) Mercury exposure and murine response to *Plasmodium yoelii* infection and immunization. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 22 (4), 685-95.

Silbergeld EK, Silva IA, Nyland JF (2005) Mercury and autoimmunity: implications for occupational and environmental health. *Toxicol Appl Pharmacol* 207 (2 Suppl), 282-92.

Sjögren B, Holme J, Hilt B (2002) Mortality from cardiovascular diseases and exposure to inorganic mercury. *Occup Environ Med* 59 (7), 494.

Skare I, Engqvist A (1994) Human exposure to mercury and silver released from dental amalgam restorations. *Arch Environ Health* 49, 384-94.

Stehr-Green P, Tull P, Stellfeld M, Mortenson PB, Simpson D (2003) Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association. *Am J Prev Med* 25 (2), 101-6.

Stejskal VD, Forsbeck M, Cederbrant KE, Asteman O (1996) Mercury-specific lymphocytes: an indication of mercury allergy in man. *J Clin Immunol* 16 (1), 31-40.

Stejskal VD, Danersund A, Lindvall A, Hudecek R, Nordman V, Yaqob A, Mayer W, Bieger W, Lindh U (1999) Metal-specific lymphocytes: biomarkers of sensitivity in man. *Neuroendocrinol Lett* 20 (5), 289-98.

Sterzl I, Procházková J, Hrdá P, Bártová J, Matucha P, Stejskal V (1999) Mercury and nickel allergy: risk factors in fatigue and autoimmunity. *Neuroendocrinology Lett* 20, 221-8.

Stoiber T, Bonacker D, Bohm KJ, Bolt HM, Thier R, Degen GH, Unger E (2004a) Disturbed microtubule function and induction of micronuclei by chelate complexes of mercury(II). *Mutat Res* 563 (2), 97-106.

Stoiber T, Degen GH, Bolt HM, Unger E (2004b) Interaction of mercury(II) with the microtubule cytoskeleton in IMR-32 neuroblastoma cells. *Toxicol Lett* 151 (1), 99-104.

Stoz F, Aicham P, Janovic S, Steuer W, Mayer R (1995a) [Is a generalized amalgam ban justified? Studies of mothers and their newborn infants]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 199 (1), 35-41.

Stoz F, Aicham P, Jovanovic S, Steuer W, Mayer R (1995b) [Effects of new dental amalgam fillings in pregnancy on Hg concentration in mother and child. With consideration for possible interactions between amalgam and precious metals]. *Zentralbl Gynakol* 117 (1), 45-50.

Strömberg R, Langworth S (1998) Förbättra hälsan after borttagning of amalgam? [Better health after removal of amalgam?]. *Tandlakartidningen* 90, 23-7.

Summers AO, Wireman J, Vimy MJ, Lorscheider FL, Marshall B, Levy SB, Bennett S, Billard L (1993) Mercury released from dental "silver" fillings provokes an increase in mercury- and antibiotic-resistant bacteria in oral and intestinal floras of primates. *Antimicrob Agents Chemother* 37 (4), 825-34.

Takahashi Y, Tsuruta S, Arimoto M, Tanaka H, Yoshida M (2003) Placental transfer of mercury in pregnant rats which received dental amalgam restorations. *Toxicology* 185 (1-2), 23-33.

Thier R, Bonacker D, Stoiber T, Bohm KJ, Wang M, Unger E, Bolt HM, Degen G (2003) Interaction of metal salts with cytoskeletal motor protein systems. *Toxicol Lett* 140-141, 75-81.

Thornhill MH, Pemberton MN, Simmons RK, Theaker ED (2003) Amalgam-contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 95 (3), 291-9.

Tulinius AV (1995) Mercury, dental amalgam fillings and intellectual abilities in Inuit school children in Greenland. *Arctic Med Res* 54 (2), 78-81.

UNEP (2002) Global mercury assessment. UN (ed.) United Nations Environment Programme Chemicals. UNEP Chemicals, Geneva, Switzerland.

USPHS (1997) Dental amalgam and alternative restorative materials: an update report to the Environmental Health Policy Committee. From the Working Group on Dental Amalgam, October 1997. US Department of Health and Human Services, US Public Health Service.

Valentine-Thon E, Schiwara HW (2003) Validity of MELISA for metal sensitivity testing. *Neuro Endocrinol Lett* 24 (1-2), 57-64.

Valko M, Morris H, Cronin MT (2005) Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem* 12 (10), 1161-208.

Vamnes JS, Eide R, Isrenn R, Hol PJ, Gjerdet NR (2003) Blood mercury following DMPS administration to subjects with and without dental amalgam. *Sci Total Environ* 308 (1-3), 63-71.

Via CS, Nguyen P, Niculescu F, Papadimitriou J, Hoover D, Silbergeld EK (2003) Low-dose exposure to inorganic mercury accelerates disease and mortality in acquired murine lupus. *Environ Health Perspect* 111 (10), 1273-7.

Virtanen JK, Voutilainen S, Rissanen TH, Mursu J, Tuomainen TP, Korhonen MJ, Valkonen VP, Seppänen K, Laukkanen JA, Salonen JT (2005) Mercury, fish oils, and risk of acute coronary events and cardiovascular disease, coronary heart disease, and all-cause mortality in men in eastern Finland. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25 (1), 228-33.

Visser H (1993) Quecksilberexposition durch Amalgamfüllungen. Hüthig Verlag, Heidelberg.

von Baehr V, Mayer W, Liebenthal C, von Baehr R, Bieger W, Volk HD (2001) Improving the in vitro antigen specific T cell proliferation assay: the use of interferon-alpha to elicit antigen specific stimulation and decrease bystander proliferation. *J Immunol Methods* 251 (1-2), 63-71.

von Mühlendahl KE (2005) Commentary regarding the article by Mutter et al. "Amalgam studies: disregarding basic principles of mercury toxicity" [*Int J Hyg Environ Health* 207 (2004): 391-397]. *Int J Hyg Environ Health* 208 (5), 435; author reply 437-8.

Walker RS, Wade AG, Iazzetti G, Sarkar NK (2003) Galvanic interaction between gold and amalgam: effect of zinc, time and surface treatments. *J Am Dent Assoc* 134 (11), 1463-7.

Warfvinge G, Peszkowski MJ, Hultman P, Larsson A (1997) Oral, perioral and systemic pathosis in HgCl₂-induced autoimmunity in the BN rat. *Eur J Oral Sci* 105 (2), 153-61.

Warfvinge K, Hansson H, Hultman P (1995) Systemic autoimmunity due to mercury vapor exposure in genetically susceptible mice: dose-response studies. *Toxicol Appl Pharmacol* 132 (2), 299-309.

Watson R (2007) EU is urged to press for global ban on mercury. *Brit Med J* 334 (7585), 117.

Weiner J, Nylander M, Berglund F (1990) Does mercury from amalgam restorations constitute a health hazard? *Sci Total Environ* 99 (1-2), 1-22.

Weiner JA, Nylander M (1995) An estimation of the uptake of mercury from amalgam fillings based on urinary excretion of mercury in Swedish subjects. *Sci Total Environ* 168 (3), 255-65.

Weisser K, Bauer K, Volkers P, Keller-Stanislawski B (2004) Thiomerosal und Impfungen. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 47, 1165-1174.

Whanger PD (2001) Selenium and the brain: a review. *Nutr Neurosci* 4 (2), 81-97.

WHO (2003) Elemental mercury and inorganic mercury compounds: human health aspects. *Concise International Chemical Assessment Document* 50. WHO, Geneva.

Wilhelm M, Dunninger P, Ruppel R, Tony HP, Wilms K, Klaiber B (1992) Failure to detect any effect of amalgam restorations on peripheral blood lymphocyte populations. *Clin Invest* 70 (9), 728-34.

Willershausen-Zonnchen B, Zimmermann M, Defregger A, Schramel P, Hamm G (1992) [Mercury concentration in the mouth mucosa of patients with amalgam fillings]. *Dtsch Med Wochenschr* 117 (46), 1743-7.

Williamson R (1996) Clinical management of galvanic current between gold and amalgam. *Gen Dent* 44 (1), 70-3.

Ylinen K, Lofroth G (2002) Nordic dentists' knowledge and attitudes on dental amalgam from health and environmental perspectives. *Acta Odontol Scand* 60 (5), 315-20.

Yoshida M, Watanabe C, Satoh M, Yasutake A, Sawada M, Ohtsuka Y, Akama Y, Tohyama C (2004) Susceptibility of metallothionein-null mice to the behavioral alterations caused by exposure to mercury vapor at human-relevant concentration. *Toxicol Sci* 80 (1), 69-73.

Yoshizawa K, Rimm EB, Morris JS, Spate VL, Hsieh CC, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC (2002) Mercury and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 347 (22), 1755-60.

Zamm AV (1990) Removal of dental mercury: often an effective treatment for the very sensitive patient. *J Orthomol Med* 5, 138-142.

Zheng Y, Gallucci S, Gaughan JP, Gross JA, Monestier M (2005) A role for B cell-activating factor of the TNF family in chemically induced autoimmunity. *J Immunol* 175 (9), 6163-8.

Ziemba SE, Mattingly RR, McCabe MJ, Jr., Rosenspire AJ (2006) Inorganic mercury inhibits the activation of LAT in T-cell receptor-mediated signal transduction. *Toxicol Sci* 89 (1), 145-53.

Zimmer H, Ludwig H, Bader M, Bailer J, Eickholz P, Staehle HJ, Triebig G (2002) Determination of mercury in blood, urine and saliva for the biological monitoring of an exposure from amalgam fillings in a group with self-reported adverse health effects. *Int J Hyg Environ Health* 205 (3), 205-11.

Mitglieder der Amalgam-Arbeitsgruppe der Kommission:

Aus der Kommission waren beteiligt:

Prof. Dr. Dr. A. Kappos (Frankfurt), Prof. Dr. K.E. von Mühlendahl (Osnabrück, Sprecher der Arbeitsgruppe), Prof. Dr. D. Nowak (München), Prof. Dr. M. Schwenk (Tübingen), Prof. Dr. M. Wilhelm (Bochum).

Externe Sachverständige:

Dr. R. Harhammer (BfArM, Bonn), Prof. Dr. D. Heidemann (Frankfurt), Prof. Dr. F.-X. Reichl (München), Prof. Dr. F. Schweinsberg (Tübingen). Zusätzliche Expertenstellungnahmen hat die Geschäftsstelle von Prof. Dr. S. Halbach (GSF, Neuherberg) und Prof. Dr. R. Hickel (München) erhalten.

Hinweis:

Prof. Dr. F. Daschner und Dr. J. Mutter (Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Freiburg) waren anfänglich ebenfalls an der Erarbeitung der Stellungnahme beteiligt, haben aber der endgültigen Version der Kommissionsstellungnahme nicht zugestimmt da sie in einigen Punkten abweichende Auffassungen vertreten.

Kommissionsmitglieder:

Dr. A. Beyer (Umweltmedizinische Ambulanz Berlin-Steglitz/Zehlendorf), Prof. Dr. W. Dott (Universitätsklinikum Aachen, Institut für Hygiene und Umweltmedizin), Prof. Dr. H. Drexler (Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin), Prof. Dr. H. Dunkelberg (Universität Göttingen, Abt. Allg. Hygiene u. Umweltmedizin), Prof. Dr. Th. Eikmann (Universität Gießen, Institut f. Hygiene u. Umweltmedizin), Dr. B. Heinzow (Landesamt für Gesundheit und Arbeitssicherheit Schleswig-Holstein, Dezernat Umweltbezogener Gesundheitsschutz), Prof. Dr. C. Hornberg (Universität Bielefeld, Fakultät für Gesundheitswissenschaften), Prof. Dr. Dr. A. D. Kappos (Frankfurt/Main), Prof. Dr. K. E. von Mühlendahl (Kinderhospital Osnabrück, Gemeinnützige Kinderumwelt GmbH), Prof. Dr. D. Nowak (LMU München, Klinikum Innenstadt, Institut u. Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin), PD Dr. F.-A. Pitten (Institut für Krankenhaushygiene und Infektionskontrolle, Gießen), Dr. W. Stück (Ökologischer Ärztenbund/ISDE, Koblenz), Prof. Dr. M. Schwenk (Tübingen), Dr. R. Suchenwirth (Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Abt. Umweltmedizin/Epidemiologie, Hannover), Prof. Dr. M. Wilhelm (Universität Bochum, Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin).

Ständige Gäste:

Dr. N. Englert (Umweltbundesamt, Berlin), Dr. A. Hahn (Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin), Dr. U. Winkler (Bundesministerium für Gesundheit, Referat 332, Berlin).

Geschäftsstelle im RKI:

Dr. D. Eis, Dr. U. Wolf.