

J. Mutter¹
J. Naumann¹
H. Walach²
F. Daschner¹

Amalgam: Eine Risikobewertung unter Berücksichtigung der neuen Literatur bis 2005

Amalgam Risk Assessment with Coverage of References up to 2005

Zusammenfassung

Amalgam, welches weltweit seit 150 Jahren als Zahnfüllmaterial verwendet wird, besteht aus etwa 50% elementarem Quecksilber und einer Mischung aus Silber, Zinn, Kupfer und Zink. Aus fertigen Amalgamfüllungen werden kontinuierlich kleine Mengen an Quecksilberdampf freigesetzt. Amalgam trägt dabei signifikant zur menschlichen Quecksilberbelastung bei. Quecksilber kann in Organen, insbesondere im Gehirn akkumulieren, da die Bindung zu Proteinen stärker als die von anderen Schwermetallen (z.B. Blei, Kadmium) ist. Im Gehirn werden Halbwertszeiten von 1 – 18 Jahren angenommen. Quecksilber gilt als eines der giftigsten nichtradioaktiven Elemente. Es bestehen Hinweise darauf, dass Quecksilberdampf stärker neurotoxisch wirkt als Methyl-Quecksilber aus Fisch. Neuere Publikationen weisen auf das Risiko von Nierenschädigungen, neuropsychologischen Beeinträchtigungen, Induktion von Autoimmunerkrankungen oder Sensibilisierungen, gesteigerte oxidative Belastung, Autismus, Haut- und Schleimhautreaktionen und unspezifische Beschwerden durch Amalgamexposition hin. Auch die Alzheimer-Erkrankung oder die Entwicklung einer MS wird z.T. mit einer Quecksilberexposition in Zusammenhang gebracht. Es bestehen, möglicherweise erblich bedingt oder erworben, unterschiedliche interindividuelle Empfindlichkeiten zur Entstehung von negativen Effekten durch Amalgambelastungen. Quecksilbermessungen in Biomarkern sind aufgrund fehlender Korrelation zu den Quecksilberkonzentrationen in den Organen nur bedingt zur Abschätzung der Quecksilberbelastung der kritischen Organe geeignet. Wegen methodischer Mängel sind manche Amalgamstudien in ihren Aussagen nur bedingt verwertbar. Eine Amalgamentfernung

Abstract

Amalgam, which has been in use in dentistry for 150 years, consists of 50% elemental mercury and a mixture of silver, tin, copper and zinc. Minute amounts of mercury vapour are released continuously from amalgam. Amalgam contributes substantially to human mercury load. Mercury accumulates in some organs, particularly in the brain, where it can bind to protein more tightly than other heavy metals (e.g. lead, cadmium). Therefore, the elimination half time is assumed to be up to 1 – 18 years in the brain and bones. Mercury is assumed to be one of the most toxic non-radioactive elements. There are pointers to show that mercury vapour is more neurotoxic than methyl-mercury in fish. Review of recent literature suggests that mercury from dental amalgam may lead to nephrotoxicity, neurobehavioural changes, autoimmunity, oxidative stress, autism, skin and mucosa alterations or non-specific symptoms and complaints. The development of Alzheimer's disease or multiple sclerosis has also been linked to low-dose mercury exposure. There may be individual genetical or acquired susceptibilities for negative effects from dental amalgam. Mercury levels in the blood, urine or other biomarkers do not reflect the mercury load in critical organs. Some studies regarding dental amalgam reveal substantial methodical flaws. Removal of dental amalgam leads to permanent improvement of various chronic complaints in a relevant number of patients in various trials. Summing up, available data suggests that dental amalgam is an unsuitable material for medical, occupational and ecological reasons.

Key words

Amalgam · mercury · toxicity · adverse health effects · autoimmunity · neurodegenerative diseases

Institutsangaben

¹ Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinik Freiburg

² Samueli Institute, European Office, Freiburg

Korrespondenzadresse

Dr. med. Joachim Mutter · Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinik Freiburg · Hugstetter Str. 55 · 79106 Freiburg · E-mail: joachim.mutter@uniklinik-freiburg.de

Bibliografie

Gesundheitswesen 2005; 67: 204 – 216 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-857962
ISSN 0941-3790

konnte in einigen Studien bei einem relevanten Teil der Patienten zur dauerhaften Verbesserung oder Heilung verschiedener und meistens chronischer Beschwerden führen. Aufgrund der Berücksichtigung aller verfügbaren Daten kann Amalgam weder medizinisch, arbeitsmedizinisch noch ökologisch als sicheres Zahnfüllungsmaterial bezeichnet werden.

Schlüsselwörter

Amalgam · Quecksilber · Toxizität · Nebenwirkungen · Autoimmunität · Neurodegenerative Krankheiten

Einleitung

Amalgam ist leicht, schnell und kostengünstig zu verarbeiten und zeigt als Zahnwerkstoff ausgezeichnete Materialeigenschaften und Haltbarkeit. Es wird seit über 150 Jahren eingesetzt. Allerdings wird seit der Verwendung von Amalgam kontrovers über den Einsatz von Amalgam in der Zahnheilkunde diskutiert, da Amalgam sich aus giftigen Metallen zusammensetzt und diese nicht fest gebunden sind. Über die möglichen gesundheitlichen Auswirkungen dieser Schwermetallbelastung gibt es momentan immer noch keinen einheitlichen Konsens. Weil sich auch aktuelle Risikoanalysen z.T. in ihren Schlussfolgerungen diametral unterscheiden, haben wir selbst eine Sichtung der bisher sehr umfangreich vorhandenen Literatur zu diesem Thema vorgenommen. Es werden hier hauptsächlich neuere Studien zitiert, welche auf schädliche Wirkungen hindeuten, da eine mögliche schädliche Wirkung von Amalgam bzw. der Exposition zu geringen Mengen Quecksilber auch bei geringer Effekststärke wegen der breiten Verwendung von Amalgam einen bedeutenden Anteil der Bevölkerung betreffen würde.

Dabei werden auch Studien, welche die Toxizität von Quecksilber in geringer Dosis untersuchten, berücksichtigt. Da sich experimentelle Studien an Menschen meist aus ethischen Gründen verbieten, wurden für die Analyse auch zell- und tierexperimentelle Studien eingeschlossen. Auf wichtige und häufig zitierte Studien, welche eine Unschädlichkeit von Amalgam belegen sollen, wird ausführlich eingegangen.

Methodik

Über die Datenbank Medline wurde mit den Suchwörtern „mercury“ und „amalgam“ versucht, die Literatur zu diesem Thema möglichst vollständig zu erfassen. Diese wurden anhand des Titels und der Zusammenfassung für die Risikoanalyse ausgewählt. Soweit möglich, wurde hauptsächlich die neuere Literatur ab 1985 ausgewählt. Weiterhin wurde anhand der Literaturverzeichnisse und Handsuche weitere Literatur zu diesem Thema gefunden. Weitere aktuelle Hinweise von Institutionen (z.B. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, U.S. House of Representatives, Dental Commission of Sweden) oder Fachleuten hinsichtlich Publikationen, welche nur über Internet verfügbar sind, wurden, sofern für die Fragestellung wichtig, mit in der Analyse berücksichtigt.

Ergebnisse

Grundlagen

Bedeutung von Amalgam für die menschliche Quecksilberbelastung

Etwa 200–300 Millionen Amalgamfüllungen liegen in den Zähnen der deutschen Bundesbürger [1]. Pro Jahr werden in Deutschland über 20 000 kg Quecksilber (Hg) für neue Amalgamfüllungen verbraucht [2]. Allerdings nimmt die Anwendung von Amalgam bei Kindern in Deutschland aufgrund der Verwendung von Alternativmaterialien und der geringeren Karieshäufigkeit ab, wobei Kinder von Migranten deutlich mehr Amalgamfüllungen aufweisen als deutsche Kinder [3]. Die geringere Amalgamverwendung führte zu einer deutlichen Abnahme der Quecksilberbelastung von deutschen Kindern im Vergleich zu früheren Untersuchungen [4]. Amalgamfüllungen bestehen zu 50% aus metallischem Quecksilber (Hg⁰), welchem ein Legierungspulver mit variablen Anteilen von Silber, Zinn, Kupfer, Zink und Quecksilber zugesetzt wird. Amalgamfüllungen setzen kontinuierlich (vermehrt bei Provokation wie z. B. beim Legen, Polieren und Entfernen sowie beim Kauen, Zähneknirschen, beim Kontakt mit Säuren und heißen Getränken sowie bei Anwesenheit verschiedener Metalle usw.) Quecksilberdampf frei, der durch Nasen- und Mundschleimhäute und alveolär zu 100% resorbiert wird (Nettoresorption 80% wegen Totraum der Luftwege). Quecksilberdampf ist nach Aufnahme im Blut zu 50% im Plasma gelöst und nur zu 50% in Erythrozyten gebunden (Methyl-Hg zu > 90% in Erythrozyten). Deshalb und wegen seiner Lipophilie kann Hg-Dampf relativ rasch vom Blut in Organe und über die Blut-Hirn-Schranke (BHS) in das Gehirn aufgenommen werden, während Methyl-Hg erst nach der Lebensdauer von Erythrozyten wieder frei wird. Die Halbwertszeit im Blut beträgt für Quecksilberdampf nur 3 Tage (Methyl-Hg 60–90 Tage). In den Organen wird es zu der sehr toxischen Form Hg⁺⁺ oxidiert, welches fest an Zellstrukturen (hauptsächlich Thiolgruppen) gebunden ist und dann nicht mehr die BHS überwinden kann [5]. Es findet höchstwahrscheinlich über die Zeit der Hg-Dampf-Exposition eine Anreicherung in den Organen statt. Quecksilber wird auch durch den Abrieb aus Amalgam freigesetzt. Die gastrointestinale Resorption von Abrieb ist vernachlässigbar, für Quecksilbersalze wird eine Resorptionsrate von 5–15% angenommen [6]. Weiterhin penetriert Hg-Dampf die Mund- und Riechschleimhaut. Ein direkter retrograder axonaler Transport von Hg-Dampf in das ZNS durch sensorische, motorische und sensible Hirnnerven (z.B. Riechnerv) wird diskutiert [7–13]. Quecksilber aus Amalgam diffundiert auch in das Zahnbein und wird von der Pulpa und dem Kiefer aufgenommen, was als eine Ursache für die Entstehung chronischer lokaler Entzündungen angesehen wird [14].

Amalgam ist eine Hauptquelle der menschlichen Quecksilberbelastung [15], wie Studien an Tieren [6, 16–22] und Menschen zeigen. Bei Amalgamträgern konnte dabei eine etwa 2–5fache Erhöhung der Quecksilberkonzentrationen im Blut und Urin sowie eine 2- bis 12fache Erhöhung der Quecksilbergehalte in verschiedenen Organen beobachtet werden [6, 17, 18, 23–40]. Aus diesen Daten wurde geschlossen, dass Amalgam für einen Großteil der Bevölkerung in Industriestaaten mehr zur Quecksilberbelastung beiträgt als Fischkonsum [6, 27–29, 35, 37, 40, 41]. In

Deutschland gibt es allerdings Unterschiede der Quecksilberbelastung. Personen aus Leipzig wiesen zwar gleiche Quecksilberwerte in Leber und Nieren auf wie Personen aus München, hatten aber höhere Werte im Gehirn [42]. Quecksilber aus maternalen Amalgamfüllungen führen auch zu einer signifikanten Erhöhung der Quecksilberkonzentrationen in Organen und Haar von Feten und Neugeborenen, wobei die Quecksilberorganengehalte der Feten und Säuglinge mit der mütterlichen Amalgamfüllungszahl korreliert [27, 43–50]. Auch die Hg-Konzentration von Brustmilch korrelierte signifikant mit der Zahl der Amalgamfüllungen der Mutter. Dabei ist Amalgam die Hauptquelle für Hg in der Muttermilch [51–53]. Mikroorganismen im Mundraum und Gastrointestinaltrakt können aus anorganischem Hg organischen Quecksilberformen synthetisieren [54–57]. Leisteuvuo et al. [54] fanden bei Amalgamträgern eine dreifach erhöhte Methyl-Quecksilberkonzentration im Vergleich zu Personen ohne Amalgam. Dabei waren die Häufigkeit und Art des Fischkonsums in beiden Gruppen gleich. Trotz der oben angegebenen Studien, welche zum Großteil in international anerkannten Fachzeitschriften publiziert sind, wird von Zahnärztesorganisationen in aktuellen Publikationen behauptet, dass Amalgam im Vergleich zu anderen Quellen wenig bzw. vernachlässigbar zur Hg-Belastung des Menschen beiträgt [58–65].

Toxizität von Quecksilber

Quecksilber wird als das giftigste nichtradioaktive Element angesehen.

Hg⁺⁺, welches intrazellulär aus resorbiertem Quecksilberdampf entsteht, ist giftiger als andere Metalle wie z.B. Pb⁺⁺ oder Cd⁺⁺, da seine Bindungsstärke an Thiolreste von Proteinen höher ist (Bindungskonstante 10^{30–40}), was zur irreversiblen Inhibition der Proteinfunktionen führt. Dies könnte die sehr lange Halbwertszeit von Quecksilber in sich nicht erneuernden Geweben (z.B. Gehirn) von mehreren Jahren bis Jahrzehnten erklären [66–69]. Andere Schwermetalle bilden reversible Bindungen zu Proteinen und sind deshalb weniger toxisch. Hg⁺⁺ bindet auch nicht stark genug an Carboxylreste von organischen Säuren (wie z.B. Zitronensäure), welche die Toxizität abschwächen. Chelatbildner, wie z.B. EDTA, welche normalerweise die toxische Wirkung von Schwermetallen verhüten, haben keinen inhibitorischen Effekt auf die Giftigkeit von Quecksilber oder steigern diese sogar [70, 71]. Andere Chelatbildner (z.B. DMPS und DMSA) verhüten die giftigen Wirkungen von Cd⁺⁺ und Pb⁺⁺, aber nicht die von Hg⁺⁺ [72]. Weder DMPS und DMSA noch natürliche körpereigene Chelatoren wie Vitamin C, Glutathion oder alpha-Liponsäure, als Medikamente eingesetzt, haben die Fähigkeit, Quecksilberablagerungen aus dem Nervengewebe von Tieren zu entfernen [73]. DMPS führte bei Tieren zu einer Erhöhung der Hg-Konzentration im Rückenmark [74]. DMPS oder DMSA steigern sogar die Hemmung von Enzymen durch Hg und Cd, nicht aber durch Pb [75]. Die Toxizität von Methyl-Quecksilber (Me-Hg), welches in Fisch an Zystein gebunden vorkommt, scheint weit geringer zu sein (nur etwa 1/20) als das bisher in Experimenten eingesetzte Me-Hg-Cl oder Me-Hg-J [76]. Außerdem stellt Meerestisch eine bedeutende Quelle von Selen und Fischölen dar, welche einen Schutz vor toxischen Quecksilberwirkungen darstellen. Trotzdem wirkt das experimentell giftigere Me-Hg-J weniger neurotoxisch auf das im Wachstum befindliche Nervensystem als Quecksilberdampf [77]. Eine Exposition ge-

genüber beiden Hg-Formen zeigt dabei einen synergistischen Effekt. Auf ähnliche Zusammenhänge deuten Untersuchungen von Drasch et al. [78]: Arbeiter in einer Goldmine, welche neben Methyl-Hg aus Fisch zusätzlich Quecksilberdampf exponiert waren, wiesen deutlich mehr neurologische Auffälligkeiten auf als eine Kontrollgruppe, deren Exposition zum größten Teil nur aus Methyl-Hg aus Fisch bestand und deren Hg-Werte im Haar und Blut im Vergleich zu den zusätzlich quecksilberdampfexponierten Personen höher waren (Mediane: Blut: 9,0 vs. 7,0 µg/l; Haar: 2,65 vs. 1,71 µg/l) [78, 79]. Auch eine andere Studie deutet auf eine geringere Neurotoxizität von in Fisch vorkommendem Me-Hg im Vergleich zu iatrogenen Hg-Quellen hin (Amalgam, Thiomersal) [44]. Hier zeigte sich keine Abhängigkeit zwischen mütterlichem Fischkonsum während der Schwangerschaft und dem Autismusrisiko der Kinder (siehe Ergebnisse) [44].

Die Toxizität von Hg wird bei Anwesenheit anderer Metalle synergistisch gesteigert. So sterben Ratten bei gleichzeitiger Gabe der jeweiligen letalen Dosis Hg und Blei, bei der normalerweise 1% der Tiere sterben (LD1), zu 100% (LD1_[Hg] + LD1_[Pb] = LD100) [80].

Die Ableitung von Grenzwerten für Quecksilber aus Studien mit berufsbedingt quecksilberexponierten Arbeitern, welche dann auf Personen mit Amalgamfüllungen bezogen werden, ist kritisch zu bewerten:

1. Oft werden Quecksilberexpositionen von Arbeitern in der Chloralkaliindustrie verglichen. Allerdings hemmt die gleichzeitige Chlorexposition die Aufnahme von Hg in die Körperorgane von Tieren erheblich (50–100%) [15, 81].
2. Quecksilberexponierte Arbeiter stellen i.d.R. ein Kollektiv dar, welches erst im Erwachsenenalter Hg-exponiert ist (und nur für die begrenzte Dauer der Arbeitszeit), während Amalgamträger ab dem Kleinkindalter (evtl. als Fetus auch über die Mutter) bis ins Greisenalter täglich während 24 h Quecksilber aus Amalgam ausgesetzt sein können.
3. Arbeiter stellen evtl. ein ausgewähltes Kollektiv von besonders gesunden Personen dar, da möglicherweise besonders empfindliche Personen (siehe unten) oder Schwangere, Kinder und kranke Personen wegen Arbeitsschutzbestimmungen oder frühzeitig auftretenden Beschwerden wieder aus dem Arbeitsprozess ausscheiden bzw. eine Arbeit erst gar nicht beginnen und somit in den Untersuchungen nicht berücksichtigt werden.

Eingeschränkte Aussagefähigkeit von Hg-Werten in Biomarkern

Es gibt Studien, die belegen, dass die Quecksilberkonzentrationen in Blut und Urin die tatsächlich vorhandenen Quecksilbermengen im Körper nicht adäquat widerspiegeln. So konnte z.B. durch Studien an Tieren und Menschen [6, 16, 19, 20, 22, 29, 44, 66, 68, 78] nachgewiesen werden, dass trotz normaler oder niedriger Quecksilberwerte im Blut, Haar oder Urin hohe Quecksilbermengen in den Organen vorhanden sind. Weiterhin zeigten Drasch et al. [78, 79, 81], dass 64% von quecksilberdampfexponierten Arbeitern in philippinischen Goldminen, welche klinisch-neurologische Zeichen einer Quecksilberintoxikation aufwiesen, im Urin lediglich Quecksilberkonzentrationen unter dem HBM-I-Wert (Human-Bio-monitoring-Wert I) von 5 µg/l hatten, der allgemein als ungefährlich gilt. Diese neuesten Daten legen nahe, dass das Quecksilber nicht frei zirkuliert, sondern zum großen Teil ins Körpergewebe

eingelagert wird. Insgesamt sind dadurch Studien, welche Hg-Werte im Blut oder Urin als Goldstandard für die Bewertung von klinischen Symptomen oder zur Abschätzung des Hg-Organ-gehalts verwenden, in ihrer Aussagekraft sehr eingeschränkt. Die Ergebnisse von Drasch et al. [79] wurden kritisiert [82] bzw. deren Kritikpunkte kommentiert [83].

Für Blei ist mittlerweile anerkannt, dass negative gesundheitliche Effekte weit unterhalb bisher anerkannter Grenzwerte im Blut auftreten können [84–90]. Ähnliches kann aufgrund der Studienlage auch für Quecksilber vermutet werden, d. h., dass als sicher geltende Grenzwerte weder für Hg noch für Pb angegeben werden können.

Beschriebene Nebenwirkungen von Amalgam bzw. bei geringer Hg-Exposition Nierenerkrankungen

Im Tierversuch konnte eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch Amalgamfüllungen beobachtet werden [18, 91, 92]. Personen mit Amalgamfüllungen zeigen Zeichen einer tubulären und glomerulären Schädigung im Vergleich zu Personen ohne Amalgamfüllungen [34].

Genotoxizität und oxidative Belastung

In Zellkulturen werden durch Amalgam Chromosomenaberrationen ausgelöst [93]. Bei Amalgamträgern findet sich eine signifikant erhöhte oxidative Belastung im Speichel [94, 95] und im Blut [37, 96], welche mit der Füllungsanzahl korreliert. Niedrige Quecksilberkonzentration führten bei Nervenzellen zu erhöhtem oxidativen Stress und Reduktion des Glutathiongehalts [97, 98]. Quecksilber wird im Körper bevorzugt an Selen gebunden abgelagert, wobei das an Hg gebundene Selen nicht mehr für die körpereigenen Prozesse zur Verfügung steht. Quecksilber aus Amalgam kann einen möglichen Selenmangel auslösen oder verstärken, was in Ländern mit suboptimaler Selenversorgung (wie z. B. Deutschland) vorkommen kann [67, 99].

Autoimmunerkrankungen und individuelle Empfindlichkeiten

Quecksilberexposition im Niedrigdosisbereich, wie sie bei Amalgamträgern vorkommt, wird von einigen Autoren als eine Ursache für Autoimmunerkrankungen, wie z. B. rheumatische Erkrankungen, Multiple Sklerose, Autoimmunthyreoiditis oder systemischer Lupus erythematodes (SLE), angesehen [100–108]. Diese Effekte können auch bei Exposition unterhalb von Grenzwerten auftreten [109]. Die Häufigkeit von besonders anfälligen Personen wird laut einer neueren schwedischen Risikoanalyse auf 1 % geschätzt [101]. Von der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes Berlin wird geschätzt [2], dass etwa 1–4% der Bevölkerung besonders empfindlich auf Amalgam reagieren können. Dies liegt in Übereinstimmung mit Studien, welche die Häufigkeit von immunologischen Beschwerden durch Amalgam auf 1–3% der Bevölkerung einschätzen [110], was bei der Verbreitung von Amalgam ein signifikantes medizinisches und ökonomisches Problem bedeutet. Andere Forscher schätzen, dass bis zu 25% aller Amalgamträger durch Amalgam gesundheitlich beeinträchtigt sind (alle Beschwerdearten einschließlich Autoimmunphänomene) [111].

Alzheimer-Demenz

Von einigen Autoren wird Quecksilber als eine Ursache für die Alzheimer-Demenz (AD) angesehen [71, 112–114]. In einem ak-

tuellen Review wurden die möglichen Zusammenhänge ausführlich dargestellt [115].

Deshalb soll hier nur ein kurzer Überblick zu den Studienergebnissen gegeben werden.

Zell- und Tierexperimentell konnte nur Hg (nicht Aluminium, Cadmium, Cobalt, Chrom, Kupfer, Mangan, Blei, Zink, Eisen) alle alzheimer-typischen strukturellen und biochemischen Zellveränderungen auslösen [70, 71, 97, 98, 115–121]. Andere vorhandene Metalle wirken allerdings synergistisch zu Hg [114]. Die experimentell verwendeten Hg-Konzentrationen waren z. T. bis zu 1000fach geringer als Quecksilberkonzentrationen, welche z. B. im Gehirn von Amalgamträgern gefunden werden können [115]. Hg als mögliche AD-Ursache kann dabei auch das erhöhte AD-Risiko bei Vorhandensein des Apolipoproteins E4-Allels (ApoE4) und das verringerte AD-Risiko bei Trägern des ApoE2-Allels erklären [71, 114, 115, 122] (siehe unten).

In einigen Autopsiestudien fand sich eine Erhöhung des Hg-Gehalts in AD-Gehirnen, welche aber nicht immer Signifikanzniveau erreichten [117, 123–127]. Zwei Studien fanden auch erhöhte Hg-Werte im Blut von lebenden AD-Kranken [128, 129]. Allerdings konnte eine Studie keine erhöhten Quecksilberkonzentrationen im Gehirn von AD-Kranken nachweisen noch eine Korrelation zu Amalgamfüllungen herstellen, was im Gegensatz zu allen bisherigen Autopsiestudien steht [227].

Etwa 95–97% aller AD-Fälle sind nicht erblich bedingt, weshalb ein noch unbekannter externer Faktor als Ursache angenommen wird, der hauptsächlich in Industrienationen anwesend sein muss (da AD bei Naturvölkern praktisch unbekannt ist, beim Auswandern in Industrieländern aber ein hohes AD-Risiko entsteht ([alterskorrigiert])). Diesem Faktor müssen viele Personen bereits im jungen Alter ausgesetzt sein, da

1. schon ein bedeutender Anteil der 20-jährigen Bevölkerung als pathologisch einzustufende, alzheimer-typische Gehirnveränderungen aufweist [130–132],
2. diese an Häufigkeit mit dem Alter stark zunehmen und
3. etwa 50 Jahre zur Entstehung der AD benötigt werden [131, 132].

Weiterhin sind 30–50% der Menschen über 85 Jahren von AD betroffen, aktuell etwa 900 000 Personen in Deutschland [133], und über 90% in dieser Altersgruppe zeigen alzheimer-typische Gehirnveränderungen [130–132], so dass einem möglichen externen Faktor sehr viele Menschen in Industriestaaten ausgesetzt sein müssen.

Die Gehirnveränderungen gehören nicht zu den normalen Alterserscheinungen des Gehirns [131]. Es konnte auch gezeigt werden, dass das AD-Risiko in höherem Alter sogar wieder abnimmt [134]. Momentan erfährt die Krankheit einen starken Anstieg [115, 135]. Da sie etwa 50 Jahre zur Entstehung benötigt, muss dieser externe Faktor vor etwa 50 Jahren an Verbreitung stark zugenommen haben. Die Amalgamverwendung nahm nach dem 2. Weltkrieg stark zu und könnte unter Berücksichtigung der oben angegebenen Studien als der ursächliche externe Faktor in Betracht gezogen werden. Fischkonsum hingegen, welches zu einer erhöhten Methyl-Quecksilberbelastung führt,

senkt das AD-Risiko. Protektive Faktoren in Fisch, wie z. B. Omega-3-Fettsäuren und Selen, scheinen der Methyl-Hg-Belastung durch Fisch entgegenzuwirken. Auch scheint Quecksilber in Fisch weit weniger toxisch zu sein, als bisher angenommen (siehe Grundlagen).

Bei 10 263 untersuchten Personen fand sich eine deutliche Abhängigkeit zwischen Zahnstatus und dem AD-Risiko. Das AD-Risiko war umso höher, je weniger Zähne vorhanden waren [136]. Auch Saxe et al. [137] fanden diese Abhängigkeit. Dies wurde von den Autoren als Beweis dafür interpretiert, dass Amalgamfüllungen nicht für die AD-Erkrankung ursächlich sein können [136].

Es kann vermutet werden, dass bei Patienten mit aktuell wenigen oder keinen Zähnen früher ein schlechterer Zahnzustand vorhanden war, welcher länger mit Amalgam versorgt gewesen sein kann. Dies kann dahingehend interpretiert werden, dass Personen mit wenigen oder keinen Zähnen früher (in der vulnerablen Phase) eine höhere Hg-Exposition aufgewiesen haben als Personen, welche noch im Alter über eigene Zähne verfügen. Auch bei anderen Studien fand sich diese Abhängigkeit [136, 138–141] (siehe unten: Methodische Fehler bei oft zitierten Amalgamstudien).

Mittels therapeutischer Gabe von hirngängigen Chelatbildnern, welche sulfhydrylaffine, zweiwertige Schwermetalle wie Zink, Kupfer und auch Hg binden können, konnte neuerdings eine erfolgversprechende Therapieoption bei AD-Kranken gefunden werden [142, 143].

Autismus und pränatale Hg-Exposition durch Amalgam

Maternale Amalgamfüllungen können ein Risikofaktor für die Entwicklung von Autismus bei Kindern sein [44]. Bei gesunden Säuglingen findet sich in der Regel eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der maternalen Amalgamfüllungen und den Quecksilberkonzentrationen in ihrem Haar (Haarproben aus dem ersten Haarschnitt) [44]. Im Gegensatz dazu zeigen aber autistische Kinder diese Korrelation nicht (hingegen sogar einen leichten, nicht signifikanten Abfall) [44]. Weiterhin weisen autistische Kinder im Vergleich zu gesunden Kindern deutlich erniedrigte Haarquecksilberwerte auf, obwohl die autistischen Kinder während der Schwangerschaft einer signifikant höheren Quecksilberexposition ausgesetzt waren (durch eine signifikant größere Amalgambelastung ihrer Mütter und häufigere Gaben von quecksilberhaltigen Immunglobulinen) [44]. Der Fischkonsum der Mütter korrelierte dabei interessanterweise nicht mit dem Autismusrisiko ihrer Kinder. Es ist bekannt, dass Hg aus maternalen Amalgamfüllungen die Plazenta und den Fetus erreicht [43]. Aus Autopsiestudien ist bekannt, dass der Quecksilbergehalt in Organen und im Gehirn von Säuglingen und Kindern mit der Anzahl der Amalgamfüllungen der Mütter korreliert [27, 43–50]. Auch die Anzahl der Amalgamfüllungen bzw. das Entfernen und Legen von Amalgamfüllungen während der Schwangerschaft erhöhten die Hg-Konzentration im Haar von Neugeborenen [144]. Diese Befunde deuten darauf hin, dass die autistischen Kinder aus der Studie von Holmes et al. [44] trotz der erniedrigten Haarquecksilberwerte vermutlich einen erhöhten Quecksilbergehalt im Gehirn aufweisen müssen. Die autistischen Kinder haben möglicherweise eine verminderte Fähigkeit, Quecksilber aus ihren Körperzellen ins Blut und in der Folge ins

Haar auszuschleiden [44]. Eine andere Beobachtung bekräftigt diese Hypothese: Die Quecksilberwerte im Haar waren bei den schwersten Autismusfällen signifikant niedriger als bei leichterer Krankheitsausprägung [44]. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass eine niedrigdosierte maternale Quecksilberdampfexposition zu einer verminderten Lernfähigkeit, zu Hyperaktivität und Abnahme der Reaktionsfähigkeit bei Nachkommen führt. Methyl-Hg konnte diese Veränderungen nicht auslösen, wirkte aber synergistisch zu Hg-Dampf [77]. Die Bildung des Nervenzellwachstumsfaktors wird durch geringe Hg-Dampf-Exposition während der Schwangerschaft bei Feten behindert [145].

Weiterhin fördert eine niedrige pränatale Quecksilberbelastung die Anfälligkeit für die Entwicklung von Epilepsien bei Tieren [146].

Eine weitere bedeutende Quelle für Quecksilber waren bis vor kurzem thiomersalhaltige Impfstoffe. Die Belastung mit diesem Konservierungstoff in Impfungen wird momentan von einigen Arbeitsgruppen zusätzlich als eine mögliche Ursache der Autismuserkrankung angesehen [44, 147–151].

Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen und berufsbedingte Amalgamexposition

Amalgamverarbeitende Zahnärzte haben eine erhöhte Hg-Exposition [36, 152, 153]. Amalgambelastungen, welche als ungefährlich angesehene Quecksilberkonzentrationen unterhalb anerkannter Grenzwerte verursachen, führen zu messbaren kognitiven Veränderungen [154–160]. Eine niedrige Quecksilberdampfexposition, wie sie im Mundraum von Amalgamträgern vorkommt, verursachte Verhaltensänderungen bei erwachsenen Mäusen [156]. Das Farbsehen ist durch eine niedrige Hg-Exposition beeinträchtigt [161]. Personal in Zahnarztpraxen zeigt neuropsychologische Auffälligkeiten [146, 162–164] bzw. pathologische Muskelbiopsien [165]. Die visuell evozierten Potenziale waren bei Hg-exponierten Personen (auch Zahnärzten) im Vergleich zu Kontrollpersonen signifikant verändert [166]. In einer Metaanalyse konnte bei 686 Hg-Dampf-exponierten Personen eine neuropsychologische Beeinträchtigung im Vergleich zu 579 Kontrollen gefunden werden [167]. Die Hg-Ausscheidung im Urin dieser Personen kann durchaus von einem Teil der Amalgamträger erreicht werden [6].

Hautallergien, Lichen

Amalgamfüllungen können zu lichenoiden Reaktionen führen [101, 168–171]. Diese werden durch Amalgamentfernung zu über 90% geheilt, unabhängig davon, ob eine Allergie im Epicutan-Test nachgewiesen wurde; ebenso werden Granulomatosen geheilt [172].

Infertilität

Die Häufigkeit von Infertilität ist in den letzten 2 Jahrzehnten von 8 auf 15% gestiegen. Frauen mit einer größeren Anzahl Amalgamfüllungen bzw. einer erhöhten Hg-Ausscheidung im Urin (nach DMPS) waren häufiger unfruchtbar als Kontrollen [173–175]. Zahnärzthelferinnen, die amalgamexponiert sind, zeigen eine erhöhte Rate an Infertilität [176]. Eine Schwermetallentgiftung führte bei einem relevanten Teil der infertilen Patientinnen zu Spontanschwangerschaften [175]. Eine Hg-Exposition wird u. a. auch mit verminderter männlicher Fertilität in Zusam-

menhang gebracht [177], wobei Hg nicht unbedingt für die Inferilität ursächlich ist, diese aber negativ beeinflussen kann [178].

Erkrankungen des Herz- und Kreislaufsystem

Bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie konnte eine um das 22000fach erhöhte Quecksilberkonzentration in Herzmuskelbiopsien im Vergleich zu Kontrollen gefunden werden [179]. Es wurde die Vermutung geäußert, dass dies eine Folge der Amalgambelastung gewesen sein könnte, da Amalgam eine Hauptquelle der menschlichen Hg-Belastung sei [180]. Antimon, welches als Verunreinigung auch in Amalgamfüllungen vorkommen kann, war in den kranken Herzen um das 12000fache erhöht [179]. Ein erhöhter Hg-Gehalt der Nägel, welcher in der Regel aus Fischkonsum stammt, war mit einem erhöhten Herzinfarktrisiko verbunden [181, 182]. Jedes Mikrogramm Quecksilber, welches über den Urin ausgeschieden wurde, erhöhte das Herzinfarktrisiko um 36% [182]. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Vermeidung von Hg in Fischen einen wichtigen Beitrag zur Verminderung von Herz- und Kreislaufkrankungen darstellen würde [182]. Im Tierversuch konnte durch geringe Mengen von anorganischem Hg eine Beeinträchtigung der Herzmuskelzellen beobachtet werden [183, 184]. Hg konnte auch die Anfälligkeit des Myokards für virale Infektionen und die Mortalität erhöhen [185]. Berufliche Hg-Exposition geht mit einer erhöhten Mortalität durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen einher [186]. Amalgam wurde mit Bluthochdruck und Herzerkrankungen in Zusammenhang gebracht [187].

Multiple Sklerose

Die Häufigkeit von Multipler Sklerose (MS) wurde mit der Häufigkeit von Karies [188, 189] und mit Amalgam in Zusammenhang gebracht [190, 191]. Manche MS-Epidemien traten nach akuter Exposition mit Quecksilberdampf oder Blei auf [192]. Anorganisches Hg führte im Tiermodell zu einem Verlust der Schwann'schen Zellen, welche die Myelinscheiden aufbauen [193]. Eine autoimmune Pathogenese inklusive Antikörper gegen Myelin Basic Protein (MBP) kann durch Hg und andere Schwermetalle ausgelöst werden [105].

Im Liquor von MS-Patienten wurde in einer Studie eine 7,5fach erhöhte Konzentration von Quecksilber gefunden [194]. MS-Patienten, die sich nach Ausbruch ihrer Krankheit Amalgamfüllungen entfernen ließen, hatten weniger Depressionen, feindselige Aggressionen, psychotisches Verhalten und quälende Zwänge als eine vergleichbare Gruppe von MS-Patienten mit Amalgamfüllungen [157]. MS-Patienten hatten nach Amalgamentfernung signifikant bessere Blutwerte, weniger Depressionen, weniger Symptome der MS sowie weniger Schübe [195]. Nach einer Amalgamentfernung konnte bei MS-Kranken eine Normalisierung der Liquorzusammensetzung anhand der Elektrophorese beobachtet werden. Dabei verschwanden auch die oligoklonalen Banden im Liquor [196]. Nach Amalgamentfernung wurde ein Teil von MS-Patienten geheilt [197, 198]. Es konnte ein nicht signifikanter Zusammenhang zwischen Kariesinzidenz und Anzahl der Amalgamfüllungen mit dem MS-Risiko gefunden werden [199, 200]. Bates et al. [201] fanden bei Militärangeestellten, welche zum Zeitpunkt des Militäreintritts gesund waren, nur ein leicht erhöhtes Risiko bei steigender Amalgamfüllungszahl. Allerdings wurde kein Vergleich mit einer Kontrollgruppe durchgeführt, welche nie mit Amalgam versorgt war [201]. Es ist bei

weiteren Studien darauf zu achten, dass nicht nur der aktuelle Zahnstatus, sondern auch die Zahl und die Liegedauer früher vorhandener Amalgamfüllungen in Betracht gezogen und als Kontrollgruppe amalgamfreie Personen herangezogen werden. In einigen Studien wurde nach Amalgamentfernung eine Heilung der MS beobachtet (siehe unten).

Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

Quecksilberdampf wird durch Motorneurone aufgenommen [12] und führt dort zu vermehrter oxidativer Belastung, was die Entwicklung von Motorneuronenerkrankungen wie ALS begünstigen kann [201, 203]. Fallberichte zeigen einen Zusammenhang zwischen akzidenteller Quecksilberexposition und ALS [204, 205]. In Schweden wurde über eine Frau mit 34 Amalgamfüllungen und ALS berichtet. Nach Entfernung und Behandlung mit Selen und Vitamin E wurde sie völlig geheilt [206]. Eine durch Quecksilber und andere Schwermetalle ausgelöste autoimmune Pathogenese der ALS wird angenommen [105].

Symptome, individuelle Empfindlichkeiten und Heilungsraten bei Amalgamentfernung

Es wird berichtet, dass bei einigen Personen („amalgamsensitive Personen“) eine Vielzahl von Beschwerden durch Amalgamfüllungen ausgelöst sein kann. Zu den häufigsten berichteten Symptomen gehören: chronische Müdigkeit, Kopfschmerzen, Migräne, gesteigerte Infektanfälligkeit, Muskelschmerzen, Konzentrationsstörungen, Verdauungsbeschwerden, Schlafstörungen, Vergesslichkeit, Gelenkschmerzen, Depressionen, Herzsensationen, vegetative Dysregulationen, Stimmungsschwankungen u. v. m. [122, 157 – 159, 195, 197, 207]. Weder Quecksilberwerte in Biomarkern noch Epicutantests konnten bisher „amalgamsensitive“ von „amalgamresistenten“ Personen unterscheiden [31, 39]. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass Personen unabhängig vom Auftreten einer allergischen Hautreaktion mit psychosomatischen Beschwerden auf einen Allergietest gegenüber Amalgam (Epicutantest) reagieren können [208]. Weiterhin reagieren neutrophile Granulozyten bei amalgamsensitiven Personen im Vergleich zu amalgamresistenten Personen unterschiedlich [209] bzw. es konnten unterschiedliche Aktivitäten der Superoxiddismutase gefunden werden [210]. Es konnte auch gezeigt werden, dass amalgamsensitive Personen signifikant häufiger das Apolipoprotein E4-Allel aufwiesen als symptomlose Kontrollen [122] und seltener das ApoE2. Apo E4 gilt als ein Hauptrisikofaktor für Alzheimer-Demenz und wird mit einer verminderten Fähigkeit, Schwermetalle zu entgiften, in Zusammenhang gebracht, während Apo E2 das AD-Risiko senkt, weil es möglicherweise Schwermetalle besser binden kann [71, 114, 115, 122, 211].

Andere Forscher fanden bei „amalgamsensitiven“ niedrigere Selenpiegel oder eine veränderte Verteilung von Spurenelementen im Blut im Vergleich zu „amalgamresistenten“ Personen [212, 213]. Amalgamsensitive Personen zeigen häufiger Zeichen einer Sensibilität gegenüber Quecksilber und Nickel in einem speziellen, validierten Lymphozytentransformations-Test (MELLSA) [106, 107, 214, 215]. Bei diesem werden Lymphozyten den infrage kommenden Allergenen exponiert. Bei einer Sensibilität verändern sich die Lymphozyten in charakteristischer Weise.

In Studien mit z. T. hohen Fallzahlen wurde nach Amalgamentfernung (meistens mit aufwändigen Schutzmaßnahmen zur Mini-

mierung der Quecksilberexposition) über deutliche Verbesserungen des Gesundheitszustands oder Heilungen (mit Ansprechraten von 65–80%) der oben angegebenen Beschwerden (u. a. auch MS) berichtet [106, 107, 195–198, 207, 216–221]. Diese Studien sind allerdings in der Regel Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppe. Deswegen können Kausalschlüsse nur bedingt gezogen werden, sind aber indirekt plausibel aufgrund der langen Vorbeobachtungszeit, der Hartnäckigkeit der Beschwerden und der konvergierenden Struktur der Daten. Es muss jedoch betont werden, dass Studien mit ausreichender Validität, also randomisierte Vergleichsstudien, noch ausstehen. Andere Autoren halten Amalgam als Ursache für die oben angegebenen Beschwerden für sehr unwahrscheinlich und empfehlen, bei Personen mit vermuteten amalgambedingten Beschwerden nicht eine Amalgamentfernung durchzuführen, sondern diese psychotherapeutisch oder psychiatrisch zu therapieren [31, 39, 222, 223], wobei hierfür bisher keine Erfolgsraten publiziert worden sind. Es existiert noch eine Vielzahl von Berichten über Beschwerden und Heilungen nach Amalgamentfernung, die z. T. in fremdsprachiger wissenschaftlicher Literatur oder in sonstigen Zeitschriften und Büchern publiziert wurden. Eine Sammlung von wissenschaftlichen Zitaten bis 1997 zum Thema Amalgam geben Hamre [217] (1550 Zitate), Wasermann et al. [224] und Ruprecht [225].

Methodische Fehler bei oft zitierten Amalgamstudien

Bei einer schwedischen Studie wurden 587 Zwillinge untersucht, wobei 57 Zwillingspaare anhand ihrer Beschwerden in Gruppen mit und ohne Amalgam analysiert wurden [141]. Das Durchschnittsalter betrug 66 Jahre, 25% hatten keine Zähne mehr und ein nicht angegebener Anteil wies Kronen und Brücken aus anderen Materialien auf. Personen ohne Zähne oder mit anderen Zahnversorgungen wurden als „amalgamfrei“ eingeordnet. Die Amalgamgruppe war in einem signifikant besseren Gesundheitszustand. Es wurde nicht beachtet, dass „amalgamfreie“ Personen (ohne Zähne oder mit Kronen und Brücken) früher Amalgamfüllungen aufgewiesen haben können und über eine längere Zeit amalgamexponiert gewesen sein können als die Amalgamgruppe. Da Hg in Organen akkumuliert, kann bei dieser Gruppe eine höhere Hg-Belastung vorgelegen haben. Weiterhin wurde nicht untersucht, ob unter Goldfüllungen oder Brücken noch Amalgamfüllungen lagen, eine früher gängige Praxis. Zusätzlich muss davon ausgegangen werden, dass Personen mit schlechtem Zahnzustand bzw. ohne Zähne (unabhängig von einer möglichen gesundheitlichen Beeinträchtigung durch eine frühere Amalgamexposition) aufgrund früherer kariogener Ernährung (raffiniertes Zucker, Auszugsmehle) insgesamt einen schlechteren Gesundheitszustand aufweisen [226] als Personen, welche im Alter noch über eigene Zähne verfügen.

Bei einer anderen schwedischen Studie wurden die gleichen methodischen Fehler gemacht und keine wirklich amalgamfreie Kontrollgruppe als Vergleichsgruppe untersucht [138–140]. Hier war das Durchschnittsalter der untersuchten Frauen etwa 60 Jahre. In der „Nicht-Amalgamgruppe“ waren Frauen mit 0–4 Amalgamfüllungen, Frauen ohne Zähne (15%) und Frauen mit wenigen Zähnen oder Brücken, Kronen oder Implantaten. Auch hier war die Amalgamgruppe physisch und psychisch gesünder. Die Möglichkeit, dass die „amalgamfreie“ Gruppe früher eine erhöhte Amalgamexposition und somit erhöhte Hg-Konzentrationen in ihren Organen aufgewiesen haben kann, wurde nicht in

Betracht gezogen. Anfragen unsererseits an die Autoren, uns den Datensatz zur Reanalyse zur Verfügung zu stellen, wurden negativ beantwortet.

Auch bei den Studien von Saxe et al. [137, 227] wurden keine amalgamfreien Kontrollgruppen untersucht. Weiterhin zeigt sich auch hier die Tendenz, dass Personen mit weniger Zähnen in Tests schlechter abschnitten [137]. Eine „Metaanalyse“, welche technisch nur eine Übersichtsarbeit ist, stellt Amalgam als sicheres Material dar [58]. Hierbei werden aber als „Beweis“ für die Unschädlichkeit von Amalgam lediglich erneut die oben beschriebenen methodisch kritischen Studien angeführt.

Aufgrund gleicher mittlerer Quecksilberkonzentrationen in Blut und Urin bei Amalgamträgern, welche ihre Beschwerden auf ihr Amalgam zurückführten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, welche Amalgam nicht als Ursache der Beschwerden ansah oder keine Beschwerden aufwies (bei gleicher Amalgamfüllungszahl), wurden in neueren Studien Amalgamfüllungen als Ursache dieser Beschwerden als unwahrscheinlich bewertet [31, 39, 223]. Da die Beschwerdegruppe häufiger unter Depressionen oder somatoformen Schmerzstörungen litt, wurde empfohlen, Patienten mit amalgambedingten Beschwerden hauptsächlich psychiatrisch oder psychotherapeutisch zu behandeln [31, 222, 223]. Diese Studien wurden aufgrund methodischer Mängel kritisiert [228, 229]. Besonders fragwürdig an diesen Studien ist, dass beide Gruppen die gleiche Anzahl Amalgamfüllungen aufwiesen und die Quecksilberkonzentrationen in Blut, Urin oder Speichel als Maß der Quecksilberorganbelastung herangezogen wurden (zur fehlenden Korrelation von Hg in Biomonitoring und Organen im Einzelfall siehe oben: Grundlagen). In der Studie von Zimmer et al. [39] und Bailer et al. [223] zeigt die Beschwerdegruppe allerdings nicht signifikant unterschiedliche Hg-Konzentrationen in Blut und Urin, was darauf hindeutet, dass diese Gruppe evtl. Probleme hat, Hg aus Amalgam aus dem Körper auszuscheiden [228], ähnlich wie die autistischen Kinder in der Studie von Holmes et al. [44].

Weiterhin ist aus Tierexperimenten und pharmakologischen Studien bekannt, dass Personen bei Gabe einer gleichen Menge eines Toxins unterschiedlich reagieren können. Ein Beispiel ist, dass nicht jeder Raucher einen Lungentumor entwickelt, obwohl Rauchen als Ursache von Lungenkarzinomen mittlerweile anerkannt ist.

Es wäre bei zukünftigen Amalgamstudien notwendig, den Gesundheitszustand von Amalgamträgern und Personen, welche in ihrem Leben nie Amalgamfüllungen hatten, zu vergleichen. Dies wurde bisher nie durchgeführt.

Bisherige Risikoanalysen zu Amalgam

Eine von der schwedischen Regierung in Auftrag gegebene Risikoanalyse mit Berücksichtigung der Literatur von 1997–2002 kommt zu der Schlussfolgerung, dass Amalgam so schnell wie möglich aus medizinischen, arbeitsmedizinischen und ökologischen Gründen verboten werden sollte [101].

In den USA wird momentan über eine Gesetzesvorlage, welches zunächst ein Amalgamverbot für Kinder, Frauen im gebärfähigen Alter und Risikopatienten ab 2005 und ein generelles Amalgam-

verbot ab 2008 vorsieht, abgestimmt. [230–232]. Die Amerikanische Zahnärztesgesellschaft (American Dental Association; ADA), weltweit die führende und tonangebende Zahnärztesgesellschaft, versucht Kongressabgeordnete wegen dieses Gesetzesentwurfes zu beeinflussen [232].

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gibt in Publikationen von 2001 und 2003 an, dass Amalgam laut einer selbst erstellten Literaturanalyse als sicheres Zahnfüllungsmaterial anzusehen ist, welches weiterhin verwendet werden sollte [234, 235]. Dabei werden wiederum die oben beschriebenen methodisch kritischen Studien als Beweis der Unschädlichkeit von Amalgam zitiert. Bei der Frage nach dem Hg-Gehalt von Amalgamfüllungen wird in einer neuen Patientenbroschüre fälschlicherweise der Eindruck erweckt, dass nur 3% Hg in Amalgamfüllungen enthalten seien (statt > 50%) [234]. Bei der Erstellung der Broschüre waren hauptsächlich Zahnarztverbände involviert [234].

In internationalen Publikationen verschiedener Zahnärztesellschaften bzw. in von Zahnärztesellschaften herausgegebenen Zeitschriften wird Amalgam als sicheres Zahnfüllungsmaterial bewertet, welches (außer bei sehr seltenen allergischen Reaktionen) nicht zu Krankheiten oder Beschwerden führen kann. Aus diesem Grund wird Amalgam als sicheres Füllungsmaterial empfohlen und es wird von einer prophylaktischen oder therapeutischen Amalgamentfernung abgeraten [58, 236, 237]. Eine 2002 erschienene Publikation der Amerikanischen Zahnärztesgesellschaft [236], welche toxikologisch Amalgam mit Kochsalz gleichstellt, wurde kritisch kommentiert [32]. Auch eine neuere Metaanalyse der Literatur von 1996–2003, welche Amalgam als sicher bewertet, basiert hauptsächlich auf o. a. methodisch kritischen Studien [248].

Amalgam und Umwelt

Quecksilber kann in der Umwelt nicht abgebaut werden, sondern reichert sich kontinuierlich an [238]. Durch die anthropogene Freisetzung von Quecksilber ist der Quecksilbergehalt in der Umwelt in den letzten 100 Jahren um das 270fache [240] und in den letzten 25 Jahren um das 3- bis 5fache gestiegen [238]. Etwa 8% aller Frauen in USA im gebärfähigen Alter weisen Quecksilberwerte im Blut oberhalb eines Grenzwertes auf, welcher von der amerikanischen Umweltbehörde EPA (Environmental Protection Agency) als sicher bewertet wird [239]. Wie oben (Grundlagen) beschrieben, stammt der größte Teil der menschlichen Organquecksilberbelastung aus Amalgam. In den USA werden pro Jahr etwa 100 Millionen neue Amalgamfüllungen gelegt und dabei ca. 30–40 Tonnen Quecksilber verarbeitet [240]. Zahnarztpraxen sind dort eine Hauptquelle der Quecksilberbelastung in der Umwelt [240, 241]. Abwässer aus Zahnarztpraxen sind deutlich höher mit Methyl-Hg belastet [242].

Amalgam trägt außerdem zusätzlich zur Quecksilberumweltbelastung bei durch Ausscheidungen von quecksilberhaltigen Körperflüssigkeiten, wie z. B. Speichel [243], Urin und Stuhl von lebenden Amalgamträgern. Weiterhin gelangt das im Körper gespeicherte oder ggf. noch in Zähnen vorhandene Quecksilber nach dem Tod von Amalgamträgern durch Verbrennen in Krematorien [244–246] oder Beerdigen in die Umwelt.

Bei der Addition exogener Quellen (z. B. Fisch) zur Berechnung der menschlichen Gesamtquecksilberaufnahme muss bedacht werden, dass deren Hg-Kontamination teilweise durch Amalgam und seine über 150-jährige weltweite Verwendung verursacht wurde [41]. Zwar ist die Verwendung von Amalgamabscheidern, die den Hg-Abwassereintrag aus Zahnarztpraxen bedeutend reduzieren, in Deutschland seit 1991 vorgeschrieben, doch in vielen Ländern der Erde sind sie noch nicht Standard (z. B. USA). Weiterhin wird Hg durch in Zahnarztpraxen anfallende Abfälle (Watteröllchen, extrahierte Zähne etc.) zusätzlich in die Umwelt ausgebracht.

Weltweit steigt die Karieshäufigkeit durch die Übernahme westlicher Ernährungsweisen mit industriell hergestellten Nahrungsmitteln in Schwellen- und Drittweltländern an. Dadurch wird die globale Verwendung von Amalgam zunehmen, da es einfach zu verarbeiten ist und gerade dort teurere Alternativen für den Großteil der Bevölkerung nicht bezahlbar sind. Wegen fehlender Umweltschutzbestimmungen wird Quecksilber in diesen Ländern zum größten Teil in die Umwelt gelangen und über die Nahrungskette letztendlich zum Menschen zurückfließen.

Diskussion

Wir haben in diesem Aufsatz versucht, eine möglichst umfassende Darstellung der neueren Literatur zum Thema „Amalgam und mögliche Gesundheitsprobleme“ zu geben. Unser Ziel war es, die potenzielle Reichweite des Problems aufzuzeigen. Zu diesem Zweck war uns eine möglichst breite Erfassung und Darstellung der Literatur wichtig. Dies schloss eine sog. systematische Übersichtsarbeit aus, bei der Literatur nach vorher definierten Gesichtspunkten extrahiert wird. Unsere Arbeit sollte vielmehr die Basis dafür sein, dass zukünftig in Teilbereichen wirklich vollständig und kritisch daraufhin untersucht wird, ob der von uns gefundene, bedenklich stimmende Zusammenhang zwischen Amalgam und Gesundheitsproblemen wirklich wissenschaftlich haltbar ist.

Wir haben bewusst auf methodische Detailkritik einzelner Studien verzichtet, außer wo dies offensichtlich nötig war. Dies würde jeweils detaillierte Sach- und Methodenkenntnisse voraussetzen. Vielmehr haben wir die Ergebnisse und Schlussfolgerungen der einzelnen Autoren übernommen. Dies erschien uns zum derzeitigen Stand der Diskussion nicht nur statthaft, sondern geboten, nachdem maßgebliche Behörden und Standesorganisationen mit ausgesprochen unvollständigen und selektiven Zitaten der Literatur aus unserer Sicht unsachgemäß informieren. Der nächste Schritt müsste sein, dass multidisziplinäre Arbeitsgruppen Studien aus einzelnen Bereichen kritisch analysieren und daraufhin untersuchen, wie valide die darin getroffenen Schlussfolgerungen sind. Die Basis hierfür liefert unser explorativer Überblick, der nicht mehr und nicht weniger als eine möglichst umfassende Darstellung der Literatur bis einschließlich 2004 sein sollte.

Eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Sicherheit von Amalgam wurde bisher nicht durchgeführt. Ähnlich wie bei der kürzlichen Klärung der Frage der Sicherheit einer Hormonersatztherapie durch eine randomisierte Studie, welche einen Paradigmawechsel in der Frauenheilkunde ausgelöst hat, könnte eine hochwertige Studie zu Amalgam neue Erkenntnisse zu seiner Sicherheit führen.

Werden aber die zu den einzelnen Krankheiten noch z.T. unvollständig erforschten Ergebnisse zusammenfassend betrachtet, kann jetzt schon aufgrund der aktuellen Datenlage Amalgam weder medizinisch, arbeitsmedizinisch noch ökologisch als sicheres Zahnmaterial bezeichnet werden.

Es gibt möglicherweise eine Anzahl Personen, welche genetisch bedingt besonders empfindlich auf Amalgam reagiert bzw. ein höheres Risiko aufweist, bei Quecksilberexposition Beschwerden oder Krankheiten zu entwickeln. Aufgrund der verbreiteten Amalgamanwendung und den beschriebenen Häufigkeiten von Beschwerden und Krankheiten, welche z.T. durch Amalgam verursacht oder verschlimmert werden, ist die Verwendung von Amalgam gegenüber anderen dentalen Werkstoffen vermutlich auch gesundheitsökonomisch unvorteilhaft. Ein Stopp der Amalgamverwendung könnte z.B. bei der Alzheimererkrankung neben anderen präventiven Maßnahmen [247] langfristig zu einem Rückgang der Prävalenz führen [115]. Zu den einzelnen Teilbereichen ist unabhängige Forschung dringend geboten.

Literatur

- 1 Nickolaus B. Einen sanften Ausstieg vorbereiten. Deutsches Ärzteblatt 1995; 92: 1/2
- 2 Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes. Stoffmonographie Quecksilber – Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM). Bundesgesundhbl 1999; 42: 522 – 532
- 3 van Steenkiste M, Becher A, Banschbach R et al. Prevalence of Caries, Fissure Sealants and Filling Materials among German Children and Children of Migrants. Gesundheitswesen 2004; 66: 754 – 758
- 4 Gabrio T, Benedikt G, Broser S et al. 10 years of observation by public health offices in Baden-Württemberg – assessment of human biomonitoring for mercury due to dental amalgam fillings and other sources. Gesundheitswesen 2003; 65: 327 – 335
- 5 Tiffany-Castiglioni E, Qian Y. Astroglia as metal depots: molecular mechanisms for metal accumulation, storage and release. Neurotoxicology 2001; 22: 577 – 592
- 6 Lorscheider FL, Vimy MJ, Summers AO. Mercury exposure from „silver“ tooth fillings: emerging evidence questions a traditional dental paradigm. FASEB J 1995; 9: 504 – 508
- 7 Arvidson B. Inorganic mercury is transported from muscular nerve terminals to spinal and brainstem motoneurons. Muscle Nerve 1992; 15: 1089 – 1094
- 8 Arvidson B. A review of axonal transport of metals. Toxicology 1994; 88: 1 – 14
- 9 Arvidson B, Arvidsson J. Retrograde axonal transport of mercury in primary sensory neurons innervating the tooth pulp in the rat. Neurosci Lett 1990; 115: 29 – 32
- 10 Arvidson B, Arvidsson J, Johansson K. Mercury deposits in neurons of the trigeminal ganglia after insertion of dental amalgam in rats. Biometals 1994; 7: 261 – 263
- 11 Stortebecker P. Mercury poisoning from dental amalgam through a direct nose-brain transport. Lancet 1989; 1: 1207
- 12 Pamphlett R, Coote P. Entry of low doses of mercury vapor into the nervous system. Neurotoxicology 1998; 19: 39 – 47
- 13 Tjalve H, Henriksson J. Uptake of metals in the brain via olfactory pathways. Neurotoxicology 1999; 20: 181 – 195
- 14 Akyuz S, Caglar E. Pulpal uptake of mercury from lined amalgam restorations in guinea pigs. Eur J Oral Sci 2002; 110: 460 – 463
- 15 WHO (World Health Organisation) (ed). Environmental Health Criteria 118: Inorganic mercury. Geneva, 1991
- 16 Danscher G, Horsted-Bindslev P, Rungby J. Traces of mercury in organs from primates with amalgam fillings. Exp Mol Pathol 1990; 52: 291 – 299
- 17 Galic N, Prpic-Mehicic G, Prester L et al. Dental amalgam mercury exposure in rats. Biometals 1999; 12: 227 – 231
- 18 Galic N, Prpic-Mehicic G, Prester LJ et al. Elimination of mercury from amalgam in rats. J Trace Elem Med Biol 2001; 15: 1 – 4
- 19 Hahn LJ, Kloiber R, Leininger RW et al. Whole-body imaging of the distribution of mercury released from dental fillings into monkey tissues. FASEB J 1990; 4: 3256 – 3260
- 20 Hahn LJ, Kloiber R, Vimy MJ et al. Dental „silver“ tooth fillings: a source of mercury exposure revealed by whole-body image scan and tissue analysis. FASEB J 1989; 3: 2641 – 2646
- 21 Lorscheider FL, Vimy MJ. Mercury exposure from „silver“ fillings. Lancet 1991; 337: 1103
- 22 Vimy MJ, Takahashi Y, Lorscheider FL. Maternal-fetal distribution of mercury (203Hg) released from dental amalgam fillings. Am J Physiol 1990; 258: 939 – 945
- 23 Barany E, Bergdahl IA, Bratteby LE et al. Mercury and selenium in whole blood and serum in relation to fish consumption and amalgam fillings in adolescents. J Trace Elem Med Biol 2003; 17: 165 – 170
- 24 Barregard L, Svalander C, Schutz A et al. Cadmium, mercury, and lead in kidney cortex of the general Swedish population: a study of biopsies from living kidney donors. Environ Health Perspect 1999; 107: 867 – 871
- 25 Becker K, Kaus S, Krause C et al. German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in blood of the German population. Int J Hyg Environ Health 2002; 205: 297 – 308
- 26 Becker K, Schulz C, Kaus S et al. German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in the urine of the German population. Int J Hyg Environ Health 2003; 206: 15 – 24
- 27 Drasch G, Schupp I, Hofl H et al. Mercury burden of human fetal and infant tissues. Eur J Pediatr 1994; 153: 607 – 610
- 28 Drasch G, Schupp I, Riedl G et al. Einfluß von Amalgamfüllungen auf die Quecksilberkonzentration in menschlichen Organen. Dtsch Zahnärztl Z 1992; 47: 490 – 496
- 29 Drasch G, Wanghofer E, Roeder G. Are blood, urine, hair, and muscle valid bio-monitoring parameters for the internal burden of men with the heavy metals mercury, lead and cadmium? Trace Elem Electrolytes 1997; 14: 116 – 123
- 30 Eggleston DW, Nylander M. Correlation of dental amalgam with mercury in brain tissue. J Prosthet Dent 1987; 58: 704 – 707
- 31 Gottwald B, Traenckner I, Kupfer J et al. Gieler „Amalgam disease“ – poisoning, allergy, or psychic disorder? Int J Hyg Environ Health 2001; 204: 223 – 930
- 32 Guzzi G, Grandi M, Cattaneo C. Should amalgam fillings be removed? Lancet 2002; 360: 2081
- 33 Mortada WI, Sobh MA, El-Defrawy MM et al. Mercury in dental restoration: Is there a risk of nephrotoxicity? J Nephrol 2002; 15: 171 – 176
- 34 Nylander M. Mercury in pituitary glands of dentists. Lancet 1986; 1: 442
- 35 Nylander M, Friberg L, Lind B. Mercury concentrations in the human brain and kidneys in relation to exposure from dental amalgam fillings. Swed Dent J 1987; 11: 179 – 187
- 36 Nylander M, Weiner J. Mercury and selenium concentrations and their interrelations in organs from dental staff and the general population. Br J Ind Med 1991; 48: 729 – 734
- 37 Pizzichini M, Fonzi M, Giannerini F et al. Influence of amalgam fillings on Hg levels and total antioxidant activity in plasma of healthy donors. Sci Total Environ 2003; 301: 43 – 50
- 38 Weiner JA, Nylander M. The relationship between mercury concentration in human organs and different predictor variables. Sci Total Environ 1993; 138: 101 – 115
- 39 Zimmer H, Ludwig H, Bader M et al. 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 2002; 205: 205 – 211
- 40 Kingman A, Albertini T, Brown LJ. Mercury concentrations in urine and whole blood associated with amalgam exposure in a US military population. J Dent Res 1998; 77: 461 – 471
- 41 Mutter J, Naumann J. Mercury and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348: 2151 – 2154
- 42 Drasch G, Muller RK, Grasemann F et al. Comparison of the body burden of the population of Leipzig and Munich with the heavy metals cadmium, lead and mercury – a study of human organ samples. Gesundheitswesen 1994; 56: 263 – 267
- 43 Ask K, Akesson A, Berglund M et al. Inorganic mercury and methylmercury in placentas of Swedish women. Environ Health Perspect 2002; 110: 523 – 526
- 44 Holmes AS, Blaxill MF, Haley BE. Reduced levels of mercury in first baby haircuts of autistic children. Int J Toxicol 2003; 22: 277 – 285

- 45 Morgan DL, Chanda SM, Price HC et al. Disposition of inhaled mercury vapor in pregnant rats: maternal toxicity and effects on developmental outcome. *Toxicol Sci* 2002; 66: 261 – 273
- 46 Takahashi Y, Tsuruta S, Hasegawa J et al. Release of mercury from dental amalgam fillings in pregnant rats and distribution of mercury in maternal and fetal tissues. *Toxicology* 2001; 163: 115 – 126
- 47 Takahashi Y, Tsuruta S, Arimoto M et al. Placental transfer of mercury in pregnant rats which received dental amalgam restorations. *Toxicology* 2003; 185: 23 – 33
- 48 Vahter M, Akesson A, Lind B et al. Longitudinal study of methylmercury and inorganic mercury in blood and urine of pregnant and lactating women, as well as in umbilical cord blood. *Environ Res* 2000; 84: 186 – 194
- 49 Yoshida M, Satoh M, Shimada A et al. Maternal-to-fetus transfer of mercury in metallothionein-null pregnant mice after exposure to mercury vapor. *Toxicology* 2002; 175: 215 – 222
- 50 Yoshida M. Placental to fetal transfer of mercury and fetotoxicity. *Tohoku J Exp Med* 2002; 196: 79 – 88
- 51 Drasch G, Aigner S, Roeder G et al. Mercury in human colostrum and early breast milk. Its dependence on dental amalgam and other factors. *J Trace Elem Med Biol* 1998; 12: 23 – 27
- 52 Oskarsson A, Schultz A, Skerfving S et al. Total and inorganic mercury in breast milk in relation to fish consumption and amalgam in lactating women. *Arch Environ Health* 1996; 51: 234 – 241
- 53 Vimy MJ, Hooper DE, King WW et al. Mercury from maternal „silver“ tooth fillings in sheep and human breast milk. A source of neonatal exposure. *Biol Trace Elem Res* 1997; 56: 143 – 152
- 54 Leistevuo J, Leistevuo T, Helenius H et al. Dental amalgam fillings and the amount of organic mercury in human saliva. *Caries Res* 2001; 35: 163 – 166
- 55 Heintze U, Edwardsson S, Derand T et al. Methylation of mercury from dental amalgam and mercuric chloride by oral streptococci in vitro. *Scand J Dent Res* 1983; 91: 150 – 152
- 56 Yannai S, Berdicevsky I, Duek L. Transformations of inorganic mercury by *Candida albicans* and *Saccharomyces cerevisiae*. *Appl Environ Microbiol* 1991; 57: 245 – 247
- 57 Wang J, Liu Z. [In vitro Study of Streptococcus Mutans in the Plaque on the Surface of Amalgam Fillings on the Conversion of Inorganic Mercury to Organic Mercury]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue* 2000; 9: 70 – 72
- 58 Dodes JE. The amalgam controversy. An evidence-based analysis. *J Am Dent Assoc* 2001; 132: 348 – 356
- 59 Jones DW. Exposure or absorption and the crucial question of limits for mercury. *J Can Dent Assoc* 1999; 65: 42 – 46
- 60 Larkin M. Don't remove amalgam fillings, urges American Dental Association. *Lancet* 2002; 3: 360
- 61 Wahl MJ. A biocompatible material for the new millennium: dental amalgam. *Dent Today* 2001; 20: 16
- 62 Wahl MJ. A resin alternative for posterior teeth: questions and answers on dental amalgam. *Dent Update* 2003; 30: 256 – 262
- 63 Wahl MJ. Amalgam revisited. *Dent Today* 2002; 21: 16, 18
- 64 Wahl MJ. Amalgam – Resurrection and redemption. Part 1: the clinical and legal mythology of anti-amalgam. *Quintessence Int* 2001; 32: 525 – 535
- 65 Wahl MJ. Amalgam – resurrection and redemption. Part 2: The medical mythology of anti-amalgam. *Quintessence Int* 2001; 32: 696 – 710
- 66 Hargreaves RJ, Evans JG, Janota I et al. Persistent mercury in nerve cells 16 years after metallic mercury poisoning. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1988; 14: 443 – 452
- 67 Kosta L, Byrne AR, Zelenko V. Correlation between selenium and mercury in man following exposure to inorganic mercury. *Nature* 1975; 254: 238 – 239
- 68 Opitz H, Schweinsberg F, Grossmann T et al. Demonstration of mercury in the human brain and other organs 17 years after metallic mercury exposure. *Clin Neuropathol* 1996; 15: 139 – 144
- 69 Sugita M. The biological half-time of heavy metals. The existence of a third, „slowest“ component. *Int Arch Occup Environ Health* 1978; 41: 25 – 40
- 70 Duhr EF, Pendergrass JC, Slevin JT et al. HgEDTA complex inhibits GTP interactions with the E-site of brain beta-tubulin. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993; 122: 273 – 280
- 71 Pendergrass JC, Haley BE. Inhibition of Brain Tubulin-Guanosine 5'-Triphosphate Interactions by Mercury: Similarity to Observations in Alzheimer's Diseased Brain In: Sigel H, Sigel A, Dekker M (eds). *Metal Ions in Biological Systems V34. Mercury and Its Effects on Environment and Biology*. New York: Inc. 270 Madison Ave, 1996: chapter 16: 461 – 478,
- 72 Soares FA, Farina M, Santos FW et al. Interaction between metals and chelating agents affects glutamate binding on brain synaptic membranes. *Neurochem Res* 2003; 28: 1859 – 1865
- 73 Aposhian HV, Morgan DL, Queen HL et al. Vitamin C, glutathione, or lipoic acid did not decrease brain or kidney mercury in rats exposed to mercury vapor. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41: 339 – 347
- 74 Ewan KB, Pamphlett R. Increased inorganic mercury in spinal motor neurons following chelating agents. *Neurotoxicology* 1996; 17: 34334 – 34339
- 75 Nogueira CW, Soares FA, Nascimento PC et al. 2,3-Dimercaptopropyl-1-sulfonic acid and meso-2,3-dimercaptosuccinic acid increase mercury- and cadmium-induced inhibition of delta-aminolevulinic acid dehydratase. *Toxicology* 2003; 184: 85 – 95
- 76 Harris HH, Pickering IJ, George GN. The chemical form of mercury in fish. *Science* 2003; 301 (5637): 1203
- 77 Fredriksson A, Dencker L, Archer T et al. Prenatal coexposure to metallic mercury vapour and methylmercury produce interactive behavioural changes in adult rats. *Neurotoxicol Teratol* 1996; 18: 129 – 134
- 78 Drasch G, Bose-O'Reilly S, Beinhoff C et al. The Mt. Diwata study on the Philippines 1999 – assessing mercury intoxication of the population by small scale gold mining. *Sci Total Environ* 2001; 267: 151 – 168
- 79 Drasch G, Bose-O'Reilly S, Maydl S et al. Scientific comment on the German human biological monitoring values (HBM values) for mercury. *Int J Hyg Environ Health* 2002; 205: 509 – 512
- 80 Schubert J, Riley EJ, Tyler SA. Combined effects in toxicology – a rapid systematic testing procedure: cadmium, mercury, and lead. *J Toxicol Environ Health* 1978; 4: 763 – 776
- 81 Viola P, Cassano GB. The effect of chlorine on mercury vapor intoxication. *Autoradiographic study. Med Lavoro* 1968; 59: 437 – 444
- 82 Kommission Human Biomonitoring. Commentary regarding the article by Drasch et al. Scientific comment on the German human biological monitoring values (HBM values) for mercury. *Int J Hyg Environ Health* 2004; 207: 179 – 181
- 83 Drasch G, Bose-Reilly S, Mydl S et al. Response to the letter of the Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health* 2004; 207: 183 – 184
- 84 Bellinger DC, Needleman HL. Intellectual impairment and blood lead levels. *N Engl J Med* 2003; 349: 500 – 502
- 85 Walkowiak J, Altmann J, Kramer U et al. Cognitive and sensorimotor functions in 6-year-old children in relation to lead and mercury levels: adjustment for intelligence and contrast sensitivity in computerized testing. *Neurotoxicol Teratol* 1998; 20: 511 – 521
- 86 Rogan WJ, Ware JH. Exposure to lead in children – how low is low enough? *N Engl J Med* 2003; 348: 1515 – 1516
- 87 Canfield RL, Henderson CR Jr, Cory-Slechta DA et al. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microg per deciliter. *N Engl J Med* 2003; 348: 1517 – 1526
- 88 Selevan SG, Rice DC, Hogan KA et al. Blood lead concentration and delayed puberty in girls. *Bethel J. N Engl J Med* 2003; 348: 1527 – 1536
- 89 Lin JL, Lin-Tan DT, Hsu KH et al. Environmental lead exposure and progression of chronic renal diseases in patients without diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 277 – 286
- 90 Glenn BS, Stewart WF, Links JM et al. The longitudinal association of lead with blood pressure. *Epidemiology* 2003; 14: 30 – 36
- 91 Boyd ND, Benediktsson H, Vimy MJ et al. Mercury from dental „silver“ tooth fillings impairs sheep kidney function. *Am J Physiol* 1991; 261: R1010 – R1014
- 92 Pollard KM, Pearson DL, Hultman P et al. Xenobiotic acceleration of idiopathic systemic autoimmunity in lupus-prone b6sb mice. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 27 – 33
- 93 Akiyama M, Oshima H, Nakamura M. Genotoxicity of mercury used in chromosome aberration tests. *Toxicol In Vitro* 2001; 15: 463 – 467
- 94 Pizzichini M, Fonzi M, Sugherini L et al. Release of mercury from dental amalgam and its influence on salivary antioxidant activity. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol* 2000; 42: 94 – 100
- 95 Pizzichini M, Fonzi M, Sugherini L et al. Release of mercury from dental amalgam and its influence on salivary antioxidant activity. *Sci Total Environ* 2002; 284: 19 – 25
- 96 Pizzichini M, Fonzi M, Gasparoni A et al. Influence of amalgam fillings on Hg levels and total antioxidant activity in plasma of healthy donors. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol* 2001; 43: 62 – 67

- ⁹⁷ Olivieri G, Brack C, Muller-Spahn F et al. Mercury induces cell cytotoxicity and oxidative stress and increases beta-amyloid secretion and tau phosphorylation in SHSY5Y neuroblastoma cells. *J Neurochem* 2000; 74: 231–236
- ⁹⁸ Olivieri G, Novakovic M, Savaskan E et al. The effects of beta-estradiol on SHSY5Y neuroblastoma cells during heavy metal induced oxidative stress, neurotoxicity and beta-amyloid secretion. *Neuroscience* 2002; 113: 849–855
- ⁹⁹ Drasch G, Mail der S, Schlosser C et al. Content of non-mercury-associated selenium in human tissues. *Biol Trace Elem Res* 2000; 77: 219–230
- ¹⁰⁰ Bartova J, Prochazkova J, Kratka Z et al. Dental amalgam as one of the risk factors in autoimmune diseases. *Neuroendocrinol Lett* 2003; 24: 65–67
- ¹⁰¹ Berlin M. Mercury in dental-filling materials – an updated risk analysis in environmental medical terms. The dental Material Commission – Care and Consideration. 2003. Available from: URL: <http://www.dentalmaterial.gov.se/mercury.pdf> [cited 2003 September 22]
- ¹⁰² Hultman P, Johansson U, Turley SJ et al. Adverse immunological effects and autoimmunity induced by dental amalgam and alloy in mice. *FASEB J* 1994; 8: 1183–1190
- ¹⁰³ Hultman P, Lindh U, Horsted-Bindslev P. Activation of the immune system and systemic immune-complex deposits in Brown Norway rats with dental amalgam restorations. *J Dent Res* 1998; 77: 1415–1425
- ¹⁰⁴ Pollard KM, Pearson DL, Hultman P et al. Xenobiotic acceleration of idiopathic systemic autoimmunity in lupus-prone bxs/b mice. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 27–33
- ¹⁰⁵ Stejskal J, Stejskal VD. The role of metals in autoimmunity and the link to neuroendocrinology. *Neuroendocrinol Lett* 1999; 20: 351–364
- ¹⁰⁶ Stejskal VD, Danersund A, Lindvall A et al. Metal-specific lymphocytes: biomarkers of sensitivity in man. *Neuroendocrinol Lett* 1999; 20: 289–298
- ¹⁰⁷ Sterzl I, Prochazkova J, Hrda P et al. Mercury and nickel allergy: risk factors in fatigue and autoimmunity. *Neuroendocrinol Lett* 1999; 20: 221–228
- ¹⁰⁸ Via CS, Nguyen P, Niculescu F et al. Low-dose exposure to inorganic mercury accelerates disease and mortality in acquired murine lupus. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1273–1277
- ¹⁰⁹ Kazantzis G. Mercury exposure and early effects: an overview. *Med Lav* 2002; 93: 139–147
- ¹¹⁰ Marcusson JA. The frequency of mercury intolerance in patients with chronic fatigue syndrome and healthy controls. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 60–61
- ¹¹¹ Richardson GM. Assessment of Mercury Exposure and Risks from Dental amalgam. Final Report. Medical Devices Bureau, Health Canada. Ottawa, 1995
- ¹¹² Björklund G. Mercury as a potential source for the etiology of Alzheimer's disease. *Trace Elem Med* 1991; 8: 208
- ¹¹³ Ely JT. Mercury induced Alzheimer's disease: accelerating incidence? *Bull Environ Contam Toxicol* 2001; 67: 800–806
- ¹¹⁴ Haley B. The relationship of toxic effects of mercury to exacerbation of the medical condition classified as Alzheimer's disease. 2002. Available from: URL: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/02/Sep02/091602/80027dd5.pdf> [cited 2004 November 17]
- ¹¹⁵ Mutter J, Naumann J, Sadaghiani C et al. Alzheimer Disease: Mercury as pathogenetic factor and apolipoprotein E as a moderator. *Neuroendocrin Lett* 2004; 25 (5): 275–283
- ¹¹⁶ Palkiewicz P, Zwiers H, Lorscheider FL. ADP-ribosylation of brain neuronal proteins is altered by in vitro and in vivo exposure to inorganic mercury. *J Neurochem* 1994; 62: 2049–2052
- ¹¹⁷ Pendergrass JC, Haley BE. Inhibition of brain tubulin-guanosine 5'-triphosphate interactions by mercury: similarity to observations in Alzheimer's diseased brain. *Met Ions Biol Syst* 1997; 34: 461–478
- ¹¹⁸ Pendergrass JC, Haley BE. Mercury-EDTA Complex Specifically Blocks Brain-Tubulin-GTP Interactions: Similarity to Observations in Alzheimer's Disease. In: Friberg LT, Schrauzer GN (eds). Status Quo and Perspective of Amalgam and Other Dental Materials. International Symposium Proceedings. Stuttgart/New-York: Thieme, 1995: 98–105
- ¹¹⁹ Pendergrass JC, Haley BE, Vimy MJ et al. Mercury vapor inhalation inhibits binding of GTP to tubulin in rat brain: similarity to a molecular lesion in Alzheimer diseased brain. *Neurotoxicology* 1997; 18: 315–324
- ¹²⁰ Leong CC, Syed NI, Lorscheider FL. Retrograde degeneration of neurite membrane structural integrity of nerve growth cones following in vitro exposure to mercury. *Neuroreport* 2001; 12: 733–737
- ¹²¹ Cedrola S, Guzzi G, Ferrari D et al. Inorganic mercury changes the fate of murine CNS stem cells. *FASEB J* 2003; 17: 869–871
- ¹²² Godfrey ME, Wojcik DP, Krone CA. Apolipoprotein E genotyping as a potential biomarker for mercury neurotoxicity. *J Alzheimers Dis* 2003; 5: 189–195
- ¹²³ Ehmann WD, Markesbery WR, Alauddin M et al. Brain trace elements in Alzheimer's disease. *Neurotoxicology* 1986; 7: 195–200
- ¹²⁴ Thompson CM, Markesbery WR, Ehmann WD et al. Regional brain trace-element studies in Alzheimer's disease. *Neurotoxicology* 1988; 9: 1–7
- ¹²⁵ Wenstrup D, Ehmann WD, Markesbery WR. Trace element imbalances in isolated subcellular fractions of Alzheimer's disease. *Brain Res* 1990; 533: 125–131
- ¹²⁶ Cornett CR, Ehmann WD, Wekstein DR et al. Trace elements in Alzheimer's disease pituitary glands. *Biol Trace Elem Res* 1998; 62 (1–2): 107–114
- ¹²⁷ Samudralwar DL, Diprete CC, Ni BF et al. Elemental imbalances in the olfactory pathway in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1995; 130: 139–145
- ¹²⁸ Basun H, Forsell LG, Wetterberg L et al. Metals and trace elements in plasma and cerebrospinal fluid in normal aging and Alzheimer's disease. *J Neural Transm [P-D Sect]* 1991; 3: 231–258
- ¹²⁹ Hock C, Drasch G, Golombowski S et al. Increased blood mercury levels in patients with Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 1998; 105: 59–68
- ¹³⁰ Braak H, Braak E, Yilmazer D et al. Age-related changes of the human cerebral cortex. In: Cruz-Sanchez FF, Ravid R, Cuzner ML (eds). Neuro-pathological diagnostic criteria for brain banking. Amsterdam: Biomedical Health Research IOS Press, 1995: 14–19
- ¹³¹ Braak H, Griffing K, Braak E. Neuroanatomy of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res* 1997; 3: 235–247
- ¹³² Braak E, Griffing K, Arai K et al. Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. Alzheimer? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249 (Suppl 3): 14–22
- ¹³³ Bickel H. Dementia syndrome and Alzheimer disease: an assessment of morbidity and annual incidence in Germany. *Gesundheitswesen* 2000; 62: 211–218
- ¹³⁴ Miech RA, Breitner JC, Zandi PP et al. Incidence of AD may decline in the early 90s for men, later for women: The Cache County study. *Neurology* 2002; 58: 209–218
- ¹³⁵ Haidinger G, Binder H, Kunze M. Epidemiologic progression of dementia diseases in Austria until the year 2050. *Gesundheitswesen* 1992; 54: 162–166
- ¹³⁶ Lund JP, Mojon P, Pho M et al. Alzheimer's disease and edentulism. *Age Ageing* 2003; 32: 228–229
- ¹³⁷ Saxe SR, Snowdon DA, Wekstein MW et al. Dental amalgam and cognitive function in older women: findings from the Nun Study. *J Am Dent Assoc* 1995; 126: 1495–1501
- ¹³⁸ Ahlqwist M, Bengtsson C, Furunes B et al. Number of amalgam tooth fillings in relation to subjectively experienced symptoms in a study of Swedish women. *Community Dent Oral Epidemiol* 1988; 16: 227–231
- ¹³⁹ Ahlqwist M, Bengtsson C, Lapidus L et al. Serum mercury concentration in relation to survival, symptoms, and diseases: results from the prospective population study of women in Gothenburg, Sweden. *Acta Odontol Scand* 1999; 57: 168–174
- ¹⁴⁰ Ahlqwist M, Bengtsson C, Lapidus L. Number of amalgam fillings in relation to cardiovascular disease, diabetes, cancer and early death in Swedish women. *Community Dent Oral Epidemiol* 1993; 21: 40–44
- ¹⁴¹ Bjorkman L, Pedersen NL, Lichtenstein P. Physical and mental health related to dental amalgam fillings in Swedish twins. *Community Dent Oral Epidemiol* 1996; 24: 260–267
- ¹⁴² Finefrock AE, Bush AI, Doraiswamy PM. Current status of metals as therapeutic targets in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1143–1148
- ¹⁴³ Ritchie CW, Bush AI, Mackinnon A et al. Metal-protein attenuation with iodochlorhydroxyquin (cloquinol) targeting Abeta amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease: a pilot phase 2 clinical trial. *Arch Neurol* 2003; 60: 1685–1691

- 144 Razagui IB, Haswell SJ. Mercury and selenium concentrations in maternal and neonatal scalp hair: relationship to amalgam-based dental treatment received during pregnancy. *Biol Trace Elem Res* 2001; 81: 1 – 19
- 145 Soderstrom S, Fredriksson A, Dencker L et al. The effect of mercury vapour on cholinergic neurons in the fetal brain: studies on the expression of nerve growth factor and its low- and high-affinity receptors. *Brain Res Dev Brain Res* 1995; 85: 96 – 108
- 146 Szasz A, Barna B, Gajda Z et al. Effects of continuous low-dose exposure to organic and inorganic mercury during development on epileptogenicity in rats. *Neurotoxicology* 2002; 23: 197 – 206
- 147 Bernard S, Enayati A, Roger H et al. The role of mercury in the pathogenesis of autism. *Mol Psychiatry* 2002; 7 (Suppl 2): S42 – S43
- 148 Geier DA, Geier MR. A comparative evaluation of the effects of MMR immunization and mercury doses from thimerosal-containing childhood vaccines on the population prevalence of autism. *Med Sci Monit* 2004; 10: P133 – 39
- 149 Geier DA, Geier MR. An assessment of the impact of thimerosal on childhood neurodevelopmental disorders. *Pediatr Rehabil* 2003; 6: 97 – 102
- 150 Geier MR, Geier DA. Neurodevelopmental disorders after thimerosal-containing vaccines: a brief communication. *Exp Biol Med* 2003; 228: 660 – 664
- 151 Geier MR, Geier DA. Thiomersal in childhood vaccines, neurodevelopment disorders, and heart disease in the United States. *J Am Phys Surg* 2003; 8: 6 – 11
- 152 Harakeh S, Sabra N, Kassak K et al. Mercury and arsenic levels among Lebanese dentists: a call for action. *Bull Environ Contam Toxicol* 2003; 70: 629 – 635
- 153 Tezel H, Ertas OS, Erakin C et al. Blood mercury levels of dental students and dentists at a dental school. *Br Dent J* 2001; 191: 449 – 452
- 154 Bittner AC Jr, Echeverria D, Woods JS et al. Behavioral effects of low-level exposure to Hg0 among dental professionals: a cross-study evaluation of psychomotor effects. *Neurotoxicol Teratol* 1998; 20: 429 – 439
- 155 Echeverria D, Heyer NJ, Martin MD et al. Behavioral effects of low-level exposure to elemental Hg among dentists. *Neurotoxicol Teratol* 1995; 17: 161 – 168
- 156 Yoshida M, Watanabe C, Satoh M et al. Susceptibility of Metallothionein-Null Mice to the Behavioural Alterations Caused by Exposure to Mercury Vapour at Human-Relevant Concentration. *Toxicol Sci*, 2004 [Epub ahead of print]
- 157 Sibley RL. A comparison of mental health of multiple sclerosis patients with silver/mercury dental fillings and those with fillings removed. *Psychol Rep* 1992; 70: 1139 – 1151
- 158 Sibley RL. The relationship between mercury from dental amalgam and mental health. *Am J Psychother* 1989; 43: 575 – 587
- 159 Sibley RL, Kienholz E, Motl J. Evidence that mercury from silver dental fillings may be an etiological factor in smoking. *Toxicol Lett* 1993; 68: 307 – 310
- 160 Sibley RL, Motl J, Kienholz E. Psychometric evidence that mercury from silver dental fillings may be an etiological factor in depression, excessive anger, and anxiety. *Psychol Rep* 1994; 74: 67 – 80
- 161 Urban P, Gobba F, Nerudova J et al. Color discrimination impairment in workers exposed to mercury vapor. *Neurotoxicology* 2003; 24: 711 – 716
- 162 Aydin N, Karaoglanoglu S, Yigit A et al. Neuropsychological effects of low mercury exposure in dental staff in Erzurum, Turkey. *Int Dent J* 2003; 53: 85 – 91
- 163 Ngim CH, Foo SC, Boey KW et al. Chronic neurobehavioural effects of elemental mercury in dentists. *Br J Ind Med* 1992; 49: 782 – 790
- 164 Ritchie KA, Gilmour WH, Macdonald EB et al. Health and neuropsychological functioning of dentists exposed to mercury. *Occup Environ Med* 2002; 59: 287 – 293
- 165 Nadorfy-Lopez E, Torres SH, Finol H et al. Skeletal muscle abnormalities associated with occupational exposure to mercury vapours. *Histol Histopathol* 2000; 15: 673 – 682
- 166 Urban P, Lukas E, Nerudova J et al. Neurological and electrophysiological examinations on three groups of workers with different levels of exposure to mercury vapors. *Eur J Neurol* 1999; 6: 571 – 577
- 167 Meyer-Baron M, Schaeper M, Seeber A. A meta-analysis for neurobehavioural results due to occupational mercury exposure. *Arch Toxicol* 2002; 76: 127 – 136
- 168 Dunsche A, Frank MP, Luttgies J et al. Lichenoid reactions of murine mucosa associated with amalgam. *Br J Dermatol* 2003; 148: 41 – 748
- 169 Dunsche A, Kastel I, Terheyden H et al. Oral lichenoid reactions associated with amalgam: improvement after amalgam removal. *Br J Dermatol* 2003; 148: 70 – 76
- 170 Martin MD, Broughton S, Drangsholt M. Oral lichen planus and dental materials: a case-control study. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 331 – 336
- 171 Wong L, Freeman S. Oral lichenoid lesions (OLL) and mercury in amalgam fillings. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 74 – 79
- 172 Guttman-Yassky E, Weltfriend S, Bergman R. Resolution of orofacial granulomatosis with amalgam removal. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 344 – 347
- 173 Gerhard I, Monga B, Waldbrenner A et al. Heavy metals and fertility. *J Toxicol Environ Health A* 1998; 54: 593 – 611
- 174 Gerhard I, Runnebaum B. [The limits of hormone substitution in pollutant exposure and fertility disorders]. *Zentralbl Gynakol* 1992; 114: 593 – 602
- 175 Gerhard I, Waibel S, Daniel V et al. Impact of heavy metals on hormonal and immunological factors in women with repeated miscarriages. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 301 – 309
- 176 Rowland AS, Baird DD, Weinberg CR et al. The effect of occupational exposure to mercury vapour on the fertility of female dental assistants. *Occup Environ Med* 1994; 51: 28 – 34
- 177 Sheiner EK, Sheiner E, Hammel RD et al. Effect of occupational exposures on male fertility: literature review. *Ind Health* 2003; 41: 55 – 62
- 178 Podzimek S, Prochazkova J, Pribylova L et al. [Effect of heavy metals on immune reactions in patients with infertility]. *Cas Lek Cesk* 2003; 142: 285 – 288
- 179 Frustaci A, Magnavita N, Chimenti C et al. Marked elevation of myocardial trace elements in idiopathic dilated cardiomyopathy compared with secondary cardiac dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1578 – 1583
- 180 Lorscheider F, Vimy M. Mercury and idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 819 – 820
- 181 Guallar E, Sanz-Gallardo MI, van't Veer P et al. Heavy Metals and Myocardial Infarction Study Group. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 1747 – 1754
- 182 Salonen JT, Seppanen K, Nyyssonen K et al. Intake of mercury from fish, lipid peroxidation, and the risk of myocardial infarction and coronary, cardiovascular, and any death in eastern Finnish men. *Circulation* 1995; 91: 645 – 655
- 183 Moreira CM, Oliveira EM, Bonan CD et al. Effects of mercury on myosin ATPase in the ventricular myocardium of the rat. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2003; 135C: 269 – 275
- 184 de Assis GP, Silva CE, Stefanon I et al. Effects of small concentrations of mercury on the contractile activity of the rat ventricular myocardium. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2003; 134: 375 – 383
- 185 South PK, Morris VC, Levander OA et al. Mortality in mice infected with an amyocarditic coxsackievirus and given a subacute dose of mercuric chloride. *J Toxicol Environ Health A* 2001; 63: 511 – 523
- 186 Boffetta P, Sallsten G, Garcia-Gomez M et al. Mortality from cardiovascular diseases and exposure to inorganic mercury. *Occup Environ Med* 2001; 58: 461 – 466
- 187 Sibley RL. The relationship between mercury from dental amalgam and the cardiovascular system. *Sci Total Environ* 1990; 99: 23 – 35
- 188 Craelius W. Cooperative epidemiology of multiple sclerosis and dental caries. *Journal of Epidemiol Comm Health* 1978; 32: 155 – 165
- 189 McGrother CW, Dugmore C, Phillips MJ et al. Multiple sclerosis, dental caries and fillings: a case-control study. *Br Dent J* 1999; 187: 261 – 264
- 190 Baasch E. Theoretical considerations on the etiology of multiple sclerosis. Is multiple sclerosis a mercury allergy? *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr* 1966; 98: 1 – 19
- 191 Ingalls TH. Epidemiology, etiology, and prevention of multiple sclerosis. Hypothesis and fact. *Am J Forensic Med Pathol* 1983; 4: 55 – 61
- 192 Ingalls TH. Endemic clustering of multiple sclerosis in time and place, 1934 – 1984. Confirmation of a hypothesis. *Am J Forensic Med Pathol* 1986; 7: 3 – 8
- 193 Issa Y, Watts DC, Duxbury AJ et al. Mercuric chloride: toxicity and apoptosis in a human oligodendroglial cell line MO3.13. *Biomaterials* 2003; 24: 981 – 987
- 194 Ahlrot-Westerlund B. Mercury in cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Swed J Biol Med* 1989; 1: 6 – 7
- 195 Sibley RL, Kienholz E. Evidence that mercury from silver dental fillings may be an etiological factor in multiple sclerosis. *Sci Total Environ* 1994; 142: 191 – 205

- ¹⁹⁶ Huggins HA, Levy TE. Cerebrospinal fluid protein changes in multiple sclerosis after dental amalgam removal. *Altern Med Rev* 1998; 3: 295–300
- ¹⁹⁷ Engel P. [Observations on health before and after amalgam removal]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1998; 108: 811–813
- ¹⁹⁸ Prochazkova J, Sterzl I, Kucerova H et al. The beneficial effects of amalgam replacement on health of patients with autoimmunity. *Neuroendocrinol Lett* 2004; 25: 211–218
- ¹⁹⁹ Casetta I, Invernizzi M, Granieri E. Multiple sclerosis and dental amalgam: case-control study in Ferrara, Italy. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 134–137
- ²⁰⁰ Bangsi D, Ghadirian P, Ducic S et al. Dental amalgam and multiple sclerosis: a case-control study in Montreal, Canada. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 667–671
- ²⁰¹ Bates MN, Fawcett J, Garrett N et al. Health effects of dental amalgam exposure: a retrospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 894–902
- ²⁰² Pamphlett R, Slater M, Thomas S. Oxidative damage to nucleic acids in motor neurons containing mercury. *J Neurol Sci* 1998; 159: 121–126
- ²⁰³ Pamphlett R, Waley P. Motor neuron uptake of low dose inorganic mercury. *J Neurol Sci* 1996; 135: 63–67
- ²⁰⁴ Adams CR, Ziegler DK, Lin JT. Mercury intoxication simulating amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA* 1983; 250: 642–643
- ²⁰⁵ Schwarz S, Husstedt I, Bertram HP et al. Amyotrophic lateral sclerosis after accidental injection of mercury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 698
- ²⁰⁶ Rehde O, Pleva J. Recovery from amyotrophic lateral sclerosis and from allergy after removal of dental amalgam fillings. *Int J Risk Safety Med* 1994; 4: 229–236
- ²⁰⁷ Lindh U, Hudecek R, Danersund A et al. 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. *Neuroendocrinol Lett* 2002; 23: 459–482
- ²⁰⁸ Marcusson JA. Psychological and somatic subjective symptoms as a result of dermatological patch testing with metallic mercury and phenyl mercuric acetate. *Toxicol Lett* 1996; 84: 113–122
- ²⁰⁹ Marcusson JA, Jarstrand C. Oxidative Metabolism of neutrophils in vitro and human mercury intolerance. *Toxicol In vitro* 1998; 12: 383–388
- ²¹⁰ Marcusson JA, Carlmark B, Jarstrand C. Mercury intolerance in relation to superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase, and the nitroblue tetrazolium responses. *Environ Res* 2000; 83: 123–128
- ²¹¹ Stewart WF, Schwartz BS, Simon D et al. ApoE genotype, past adult lead exposure, and neurobehavioral function. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 501–505
- ²¹² Hol PJ, Vamnes JS, Gjerdet NR et al. Dental amalgam and selenium in blood. *Environ Res* 2001; 87: 141–146
- ²¹³ Lindh U, Carlmark B, Gronquist SO et al. Metal exposure from amalgam alters the distribution of trace elements in blood cells and plasma. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 134–142
- ²¹⁴ Stejskal VD, Forsbeck M, Cederbrant KE et al. Mercury-specific lymphocytes: an indication of mercury allergy in man. *J Clin Immunol* 1996; 16: 31–40
- ²¹⁵ Valentine-Thon E, Schiwara HW. Validity of MELISA for metal sensitivity testing. *Neuroendocrinol Lett* 2003; 24: 57–64
- ²¹⁶ Bauer A, Alsen-Hinrichs C, Wassermann O. [Evaluation of environmental medicine documentation in Schleswig-Holstein 1995–1999]. *Gesundheitswesen* 2001; 63: 231–237
- ²¹⁷ Hamre HJ. *Amalgam*. Stuttgart: Hippokrates-Verlag, 1997
- ²¹⁸ Kidd RF. Results of dental amalgam removal and mercury detoxification using DMPS and neural therapy. *Altern Ther Health Med* 2000; 6: 49–55
- ²¹⁹ Melchart D, Wuhr E, Weidenhammer W et al. A multicenter survey of amalgam fillings and subjective complaints in non-selected patients in the dental practice. *Eur J Oral Sci* 1998; 106: 770–777
- ²²⁰ Berlin M. Mercury in dental-filling materials – an updated risk analysis in environmental medical terms. The dental Material Commission- Care and Consideration. 2003. Available from: URL: <http://www.dentalmaterial.gov.se/mercury.pdf> [cited 2003 September 22]: 19
- ²²¹ Engel P. Migräne- eine unheilbare Krankheit? 2003. Available at URL: http://www.amalgam-info.ch/mig_d.pdf [cited 16.1.04]
- ²²² Bailer J, Staehle HJ, Rist F. [Ill due to amalgam? 10 rules for managing the symptomatic patient]. *MMW Fortschr Med* 2003; 145: 34–38
- ²²³ Bailer J, Rist F, Rudolf A et al. Adverse health effects related to mercury exposure from dental amalgam fillings: toxicological or psychological causes? *Psychol Med* 2001; 31: 255–263
- ²²⁴ Wassermann O, Weitz M, Alsen-Hinrichs C. *Kieler Amalgamgutachten* 1997. Institut für Toxikologie. Kiel: Christian-Albrechts-Universität, 1997: 2. Aufl
- ²²⁵ Ruprecht J. *Dimaval (DMPS)/DMPS-Heyl – wissenschaftliche Produktmonographie*. 6. aktualisierte und erweiterte Auflage. 1997
- ²²⁶ Price WA. *Nutrition and physical degeneration*. 6th edition. McGraw Hill: NTC, 1998
- ²²⁷ Saxe SR, Wekstein MW, Kryscio RJ et al. Alzheimer's disease, dental amalgam and mercury. *J Am Dent Assoc* 1999; 130: 191–199
- ²²⁸ Walach H, Naumann J, Mutter J et al. No difference between self-reportedly amalgam sensitives and non-sensitives? Listen carefully to the data. *Int J Hyg Environ Health* 2003; 206: 139–141
- ²²⁹ Mutter J, Daschner FD. Commentary regarding the article by Gottwald et al.: „Amalgam disease“ – poisoning, allergy, or psychic disorder? *Int J Hyg Environ Health* 2003; 206: 69–70
- ²³⁰ Burton D. Consumer Choice and implementing full disclosure in dentistry, „... Amalgam must be considered to be an unsuitable material for dental restoration“. 2003. Available at URL: <http://www.house.gov/burton/pr5703> [cited 16.1.04]
- ²³¹ Burton D. Mercury in Medicine-Taking unnecessary Risks. 2003. Available at URL: <http://www.house.gov/burton/pr5203> [cited 16.1.04]
- ²³² House of Representatives. H.R. 1680: A Bill. Mercury in Dental Filling Disclosure and Prohibition Act. 2003. Available at URL: <http://thomas.loc.gov/cgi-bin/query/z?c108:H.R.1680.IH>: [cited 16.1.04]
- ²³³ ADA. H.R. 1680. Association urges House members to reject amalgam-banning legislation. 2003. Available at URL: <http://www.ada.org/prof/resources/pubs/adanews/adanewsarticle.asp?articleid=235> [cited 20.2.2004]
- ²³⁴ BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte). *Amalgame in der zahnärztlichen Therapie*. 2003. Available from: URL: http://www.bfarm.de/de/DasBfArM/publ/Broschuere_Amalgame.pdf [cited 2003 November 6]
- ²³⁵ Harhammer R. Zur Risikobewertung des zahnärztlichen Füllungswerkstoffes Amalgam. *Bundesgesundhbl* 2001; 44: 149–154
- ²³⁶ Larkin M. Don't remove amalgam fillings, urges American Dental Association. *Lancet* 2002; 360: 393
- ²³⁷ Yip HK, Li DK, Yau DC. Dental amalgam and human health. *Int Dent J* 2003; 53: 464–468
- ²³⁸ UNEP (United Nations Environment Program (Chemicals)). *Global Mercury Assessment*. UNEP Chemicals Geneva. 2002. Available from: URL: <http://www.unep.org/GoverningBodies/GC22/Document/UNEP-GC22-INF3.pdf> [cited 2003 September 22]
- ²³⁹ Schober SE, Sinks TH, Jones RL et al. Blood mercury levels in US children and women of childbearing age, 1999–2000. *JAMA* 2003; 289: 1667–1674
- ²⁴⁰ Bender MT. Dentists the menace? The uncontrolled release of dental mercury. Mercury policy project. 2002. Available from: URL: <http://www.mercurypolicy.org/new/documents/DentistTheMenace.pdf> [cited 2003 September 22]
- ²⁴¹ Department of Ecology Publication. Draft for public comment. Washington State mercury chemical action plan. 2002. Available from: URL: <http://www.ecy.wa.gov/pubs/0203042.pdf> [cited 2003 December 16]
- ²⁴² Stone ME, Cohen ME, Liang L et al. Determination of methyl mercury in dental-unit wastewater. *Dent Mater* 2003; 19: 675–679
- ²⁴³ Leistevuo J, Leistevuo T, Helenius H et al. Mercury in saliva and the risk of exceeding limits for sewage in relation to exposure to amalgam fillings. *Arch Environ Health* 2002; 57: 366–370
- ²⁴⁴ Künzler P, Andrée M. More mercury from crematoria. *Nature* 1991; 349: 746–747
- ²⁴⁵ Maloney SR, Phillips CA, Mills A. Mercury in the hair of crematoria workers. *Lancet* 1998; 352: 1602
- ²⁴⁶ Mills A. Mercury and crematorium. *Nature* 1990; 346: 615
- ²⁴⁷ Kornhuber HH. Prevention of dementia (including Alzheimer's disease). *Gesundheitswesen* 2004; 66: 346–351
- ²⁴⁸ Life Science Research Office. Final Report. 2004. Available from: URL: http://www.Lsro.org/amalgam/frames_amalgam_report.html [cited 2005, January 22]