

Mutter J, Naumann J, Walach H, Daschner F.

Amalgam: eine Risikobewertung unter Berücksichtigung der neuen Literatur bis 2005.

Gesundheitswesen 2005; 67: 204–216

Wird die Amalgamdiskussion jetzt wiederentdeckt? Die Vielzahl der von Mutter et al. präsentierten, ineinander verflochtenen Hypothesen, Theorien und Befunde bildet ein unüberschaubares Geflecht, dessen Entwirrung in kurzer Frist nicht möglich ist, weshalb nur einiges davon in diesem Kommentar exemplarisch näher betrachtet werden soll. Wer sich das Lesen des Artikels und dieses Kommentars sparen möchte, dem sei empfohlen, als Erstes die Diskussion in der kommentierten Arbeit zu lesen.

(fett: inhaltliche Wiedergabe des Textes, kursiv: Seiten, Zitatnummern und zitierte Kapitel der Arbeit von Mutter et al.)

Bei der inhalativen Aufnahme von Hg⁰ wird die alveoläre Resorptionsrate mit 100% angegeben mit der Begründung, dass die Nettoresorption wegen des Totraums nur 80% beträgt (S. 205, rechts Mitte).

Kommentar:

Hier werden eine hohe und eine niedrige Resorptionsrate unterschieden, die in Wirklichkeit dasselbe beinhalten. Als Ergebnis experimenteller Untersuchungen an Freiwilligen wird (bis heute unwidersprochen) eine Resorptionsrate von ca. 80% für die inhalative Aufnahme von Hg⁰ angegeben, worunter im Allgemeinen die pulmonale Retention verstanden wird [1]. Diese wird experimentell durch Messung der Konzentration in der Expositionsluft (C_{exp}) sowie in der exhaliierten Mischluft (C_{exh}) bzw. analog in der endexpiratorischen alveolären Luft (C_{alv}) ermittelt.

Entscheidend ist hierbei, dass die aufgenommene Menge (U) bei der pulmonalen und alveolären Messung gleich ist, wie in folgender Gleichung dargestellt [2]:

$$R_{\text{pul}} \times C_{\text{exp}} \times V/t = R_{\text{alv}} \times C_{\text{exp}} \times V_{\text{alv}}/t = U$$

Da bei Ruheatmung das pulmonale Atemzeitvolumen V ca. 7,5 l/min und das alveoläre V_{alv} ca. 5 l/min beträgt, ist eine pulmonale Retention (R) von ca. 70% bei einer alveolären Retention (R_{alv}) von 100% zu erwarten. Da jedoch bei beiden Retentionsparametern die pro Zeit resorbierte Hg-Menge unverändert bleibt, ändert sich an der inneren Hg-Belastung des Organismus nichts.

Die bisher bekannte pulmonale Resorption von ca. 80% wurde erneut in einer sorgfältigen Untersuchung an Probanden bestätigt, die während 15 min Luft mit 400 µg Hg⁰/m³ eingeatmet haben, wobei eine Retention von 69% gemessen wurde [3]. Da es sich hier um eine akute Exposition bei initial niedrigen Hg-Werten im Blutplasma handelte, ist anzunehmen, dass bei chronisch erhöhter Exposition (Amalgamträger) die Diffusion aus der Alveolarluft in das Plasma wegen des Anstiegs der Hg-Konzentra-

tion im Plasma bis zum Erreichen eines Verteilungsgleichgewichts tendenziell abnimmt. Mutter et al. verwenden die alveoläre Retention von 100%, ohne auf den o.g. Zusammenhang mit der niedrigeren pulmonalen Retention einzugehen, aus dem hervorgeht, dass beide Parameter zur gleichen inneren Belastung führen. Aus welchen Gründen sie die alveoläre Retention gegenüber der pulmonalen bevorzugen, wird nicht erläutert. Die vermeintlichen 100% suggerieren dem unbefangenen Leser immerhin eine höhere Aufnahme als 70–80%.

In der Kritik an Amalgam wird häufig die Aussagekraft von Konzentrationswerten für Hg in Blut und Urin als Maß für die toxikologisch entscheidende innere Hg-Belastung des Organismus mit Hg bestritten, so auch hier (S. 206, rechts unten).

Kommentar:

Bei den in der vierten Zeile des Absatzes zitierten Arbeiten handelt es sich überwiegend um autoradiographische Studien an Tieren (Vimy, Lorscheider et al.; Nr. 6, 19–22) bzw. um histochemische Darstellungen von Quecksilber in Organpräparaten (Danscher et al.; Nr. 16). Beide Verfahren können bestenfalls als semiquantitativ gelten und sind ungeeignet für quantitativ exakte Konzentrationsvergleiche mit statistischer Absicherung, wie sie für repräsentative Bioindikatoren gefordert sind. Die hier als Beleg für die Verhältnisse beim Menschen zitierte Arbeit von Drasch et al. (Nr. 78) bestätigt immerhin eine Korrelation zwischen der Tremorhäufigkeit (Leitsymptom bei Vergiftung mit Hg-Dampf) und den Hg-Werten in Blut und Urin; die dort festgestellte fehlende Beziehung zum Hg-Gehalt von Haaren kann allenfalls als Bestätigung von bereits Bekanntem gewertet werden, nämlich dass Hg in Haaren nur für die Exposition mit organischem Hg (Methyl-Hg) ein zuverlässiger Indikator ist (s. unten).

Bei lang dauernder, erhöhter Hg⁰-Exposition von Arbeitern wurde der lineare Zusammenhang zwischen den Konzentrationen an Gesamt-Hg in Urin und Vollblut in zahlreichen Arbeiten mit einem Urin/Blut-Konzentrationsverhältnis zwischen 2,5:1 und 3:1 zweifelsfrei bestätigt (ausführliche Übersicht in [1]). Ein analoger Zusammenhang wurde zwischen den Konzentrationen in Atemluft und Blut bzw. Urin gefunden: 0,7 µg/l Blut : 1 µg/m³ Luft bzw. 1–2 µg/l Urin : 1 µg/m³ Luft. Eine solche Konstanz ist ein überzeugender Hinweis auf das Vorliegen eines sog. Verteilungsgleichgewichts von Quecksilber zwischen den Kompartimenten Atemluft, Blut und Urin, wie es sich nach längerer Exposition einstellt. Umgekehrt gilt diese Proportionalität nur unter den Bedingungen dieses Verteilungsgleichgewichts, d.h. für eine über längere Zeit unveränderte Exposition, da kurzfristige Messungen nach Expositionsänderungen zu Verzerrungen führen können ([1], dort S. 19 und 61). Hieraus ergeben sich zwei Folgerungen, nämlich dass 1. die Hg-Konzentration in der Niere, die physiologisch zwischen die Kompartimente Blut und Urin geschaltet ist, ein konstantes Verhältnis zur Konzentration in jedem der Kompartimente zeigt, und dass 2. bei lang dauernder Exposition eine Fortsetzung dieser Proportionalitäten hin zu niedrigen Expositionskonzentrationen, wie z.B. bei Amalgamträgern, zu erwarten ist. Punkt 1. wird bestätigt durch den Befund, dass die Hg-Konzentration in Transplantationsnieren von Amalgamträgern höher ist als in solchen von amalgamfreien Personen [4]. Punkt 2. wurde im Niedrigdosisbereich noch nicht untersucht, da bisher im Vollblut von Amalgam-

trägern stets das Gesamt-Hg bestimmt wurde, sodass sich der vergleichsweise hohe Anteil von Methyl-Hg in den Erythrozyten als erheblicher Störfaktor auf die relativ geringen, vom Amalgam stammenden Mengen an anorganischem Hg im Blut auswirken konnte. Wird jedoch im Blutplasma von Amalgamträgern die Speziationsanalyse für anorganisches Hg durchgeführt, so ließ sich eine signifikante Korrelation ($r = 0,76$; $p < 0,0001$) zwischen den Konzentrationen in Urin und Blut mit einem Verhältnis von 3:1 wie bei Hg-exponierten Arbeitern feststellen [5]. Insgesamt gesehen spricht nichts gegen die Annahme, dass die auf Gruppenbasis mit den entsprechenden statistischen Zuverlässigkeiten für höher exponierte Personen ermittelten Dosis-Wirkungsbeziehungen auch für Amalgamträger gelten, wobei die Hg-Konzentrationen in Blut und Urin die resorbierte Dosis am lebenden Menschen relativ gut abbilden. Da das Verteilungsgleichgewicht dem Wesen nach dynamisch ist, gelten die darin enthaltenen Beziehungen zwischen Bioindikatoren und Organen nur bei intaktem Kreislauf, Atmung und Ausscheidung, was die Indikatorfunktion der an Leichen gewonnenen Werte einschränkt. Beim derzeitigen Kenntnisstand ist die implizite Erwartung der Autoren, aus einem einzelnen Plasmawert eine Gewebskonzentration im ppm-Bereich exakt errechnen zu wollen, schlicht unrealistisch. Im Übrigen ist die Gewebskonzentration an sich aus toxikokinetischen Gründen zwar interessant, spielt jedoch bei einer Risikobewertung (Titel) eher eine indirekte Rolle, denn hier steht die direkte Beziehung zwischen leicht erfassbaren Bioindikatoren und der Inzidenz oder Stärke von schädlichen Wirkungen im Vordergrund. Ein Beispiel liefert die Dauertherapie mit bestimmten Medikamenten, bei der anhand der Plasmawerte im Verteilungsgleichgewicht die optimale Wirkung auf das Organ überwacht werden kann, ohne die Konzentration im Organ genau zu kennen, wobei im Falle einer geringeren therapeutischen Breite hohe Anforderungen an die Verlässlichkeit dieser Werte (= Bioindikatoren) gestellt sind (z.B. Herzglykoside; [6]).

Die Autoren nehmen an, dass Hg nicht frei zirkuliert, sondern großenteils im Körpergewebe eingelagert wird (S. 206, rechts unten).

Kommentar:

Es ist sehr wahrscheinlich, dass im Blut keine freien Hg-Ionen vorliegen, sondern dass diese mit Liganden komplexiert sind (Albumin, aber auch nichtproteingebundene niedermolekulare Thiole wie Zystein und GSH). Jedoch zirkulieren die Ligand-Hg-Komplexe genauso frei im Blut wie die freien Liganden. Die zugrunde liegende S-Hg-Bindung (Mercaptidbindung) hat zwar eine hohe Stabilitätskonstante, aber die gebundenen Hg-Ionen können bei hinreichender Konzentration andersartiger freier SH-Liganden an diese binden (sog. Ligandenaustauschreaktionen; [7]). Insbesondere die niedermolekularen Thiole werden durch spezifische Membranpumpen in oder aus den Zellen von Organen transportiert und ggf. ebenso das daran gebundene Hg. Diese Transportprozesse sind inzwischen gut dokumentiert für Leber, Niere und Gehirn [8, 9]. Über die Zeit gesehen sind Hg-Ionen und Hg-Verbindungen zwar stets gebunden, aber die genannten Prozesse verleihen ihnen eine hohe Mobilität im Organismus, was wiederum eine wichtige Voraussetzung für die Einstellung eines Verteilungsgleichgewichts ist. Die Umdeutung einer stabilen chemischen Bindung von Hg in eine allgemein eingeschränkte biologische Mobilität

führt in der Folge zu Vorstellungen wie einer definitiven „**Einlagerung in Gewebe**“, was dann häufig zu der irrtümlichen Annahme verleitet, dass Hg als sog. Speichergift permanent im Organ verbleibt, d.h. keinem dynamischen Gleichgewicht unterliegt. Fehlende Einsicht in metabolische Kreisläufe und Verteilungsgleichgewichte von Hg im Organismus führen dann auch zu der Auffassung, dass „[...] **Methyl-Hg erst nach der Lebensdauer von Erythrozyten wieder frei wird** [...]“, soll heißen, dass es danach erst wirksam wird (S. 205, rechts Mitte). Diese Hypothese ist bisher nirgends in der Hg-Toxikologie geäußert worden. Bei näherem Hinsehen gilt nämlich zunächst, dass eine einmalige oder eine wiederholte Dosis von Hg sich stets homogen in einer Erythrozyten-Population verteilt, in der die Altersklassen der Zellen ebenfalls homogen verteilt sind, d.h. etwa 0,8% der Zellen gehört jeder Alterstufe zwischen 1 und 120 Tagen an, da in einem gesunden Organismus die Erythropoeserate der Abbaurate gleicht. Demnach wird täglich 0,8% der Gesamtdosis im Blut von untergehenden an neue Erythrozyten übergeben, sodass sich am Erythrozyten/Plasma-Konzentrationsverhältnis von Hg nichts ändert. Somit ist der für die Wirkung und Ausscheidung von Me-Hg maßgebliche freie (mobile) Anteil im Plasma unabhängig von der Erythrozytenlebensdauer. M.a.W. haben die Autoren das Wesen der Erythropoese als einen kontinuierlichen Regenerationsprozess im Gleichgewicht nicht beachtet.

Zell- und tierexperimentell konnte nur Hg [...] alle alzheimer-typischen strukturellen und biochemischen Zellveränderungen auslösen (S. 207, rechts oben).

Kommentar:

Eine kohärente Darstellung über die Rolle der Metalle in der Ätiologie der Alzheimer-Demenz (AD), soweit sie derzeit erkennbar ist, wird von Experten der Neurobiochemie im Handbuch von Chang gegeben [10]. Demnach wird die heterogene Ätiologie von AD durch genetische und nichtgenetische Faktoren bestimmt. Zu Ersteren gehört die unterschiedliche Expression der Apolipoproteine. Bei den nichtgenetischen Faktoren ist die Evidenz für Aluminium (Al) klar gegeben, was durch die Bedeutung von Al für die Pathogenese anderer neurodegenerativer und neuroimmunologischer Erkrankungen (ALS, Parkinson, Al-Enzephalopathie) noch unterstrichen wird. Nach derzeitiger Auffassung fördert Al die Proteolyse des Amyloid-Prekursor-Proteins sowie die Aggregation von Amyloid-Filamenten bei der Entstehung von AD, wobei interessanterweise für Quecksilber eine solche Wirkung auf die Aggregation untersucht, aber nicht gefunden wurde. Die Konstruktion eines Zusammenhangs einer genetisch bedingten Apolipoprotein-E-Verschiebung durch Verminderung des metallbindenden Apolipoprotein-E-2 [11] mit einer reduzierten zerebralen Elimination von Hg bei AD-Patienten erscheint fragwürdig (S. 207, rechts oben; S. 209, rechts unten). Nach bisheriger Erkenntnis wird anorganisches Hg nämlich als niedermolekularer Komplex (mit GSH oder Zystein) mit speziellen Transportern oder per Diffusion durch die Blut-Hirn-Schranke transportiert [9]. Gekoppelt an Apolipoproteine wäre die Elimination bereits bei Gesunden ähnlich langsam wie die Diffusion anderer hochmolekularer Proteine [12].

Der Hinweis auf eine 1000fach niedrigere wirksame Konzentration in In-vitro-Systemen i.Vgl. zu Gehirnautopsieproben

von Amalgamträgern (S. 207, rechts oben) erfordert zur Glaubwürdigkeit mindestens die Nennung der absoluten Werte. Das hier genannte Eigenzitat Nr. 115 erweckt den Eindruck, als hätten Mutter et al. die zerebrale Konzentration selbst gemessen, während es sich tatsächlich nur um eine Übersichtsarbeit mit Wiedergabe der Ergebnisse Dritter handelt. Abgesehen davon ist dieser Vergleich nicht aussagekräftig, da 1. Daten aus Tierversuchen direkt Humandaten gegenübergestellt werden, 2. experimentelle In-vitro-Konzentrationen mit Ex-vivo-Werten verglichen werden und 3. der Hinweis fehlt, ob es sich bei den genannten Amalgamträgern um AD-Patienten handelte. Ferner zeigt die nähere Betrachtung einer der hier erwähnten Arbeiten (Zitat 118), dass dort an Gehirnhomogenaten von AD- und Kontrollpatienten die GTP-Bindung an beta-Tubulin mittels Photoaffinitätslabeling untersucht wurde. Dabei wurde diese Bindung bei den Kontrollen durch Hg(II), und zwar nur als Hg-Komplex mit EDTA, ähnlich gehemmt wie dies durch die Erkrankung in Gehirnproben von AD-Patienten erfolgte (ohne Hg-EDTA). Angesichts der experimentellen Einschränkungen durch gleichzeitige Anwesenheit von EDTA und Hg(II) im μM -Konzentrationsbereich werten diese Autoren ihr Ergebnis vorsichtig als Hinweis, aber ausdrücklich nicht als Beweis für eine ätiologische Rolle von Hg bei der Entstehung von AD. Mutter et al. interpretieren dies jedoch als Kausalzusammenhang, der angesichts des erforderlichen EDTA und der hohen Konzentration $> 200 \text{ ng Hg/g}$ im Versuchsansatz für eine In-vivo-Situation unrealistisch ist.

Die Autoren postulieren einen Zusammenhang zwischen Autismus und der pränatalen Hg-Exposition durch mütterliches Amalgam (S. 208, links Mitte).

Kommentar:

Die öffentliche Debatte um das Auftreten von Autismus bei Kindern infolge erhöhter Hg-Belastung ist in den USA in den 90er-Jahren durch die Vermutung in Gang gekommen, dass das in Impfstoffen zum Schutz vor Verunreinigung durch toxische Mikroorganismen in minimaler Konzentration enthaltene Thiomersal (Ethylmercurithiosalicylat) zu diesem Krankheitsbild bei Kindern führen könnte. In umfangreichen Expertendiskussionen (AAP – American Academy of Pediatrics, [13]) und gezielten pädiatrisch-toxikologischen Untersuchungen [14] konnte der Verdacht ausgeräumt werden, dass es bei einer den Impfplänen entsprechenden häufigeren Verabreichung in der frühen Kindheit zu einer kritischen toxischen Belastung des kindlichen Organismus kommen könnte. Erwartungsgemäß wird diese Debatte mit ähnlichen Argumenten auch gegen Amalgam geführt. Hierbei wird nicht beachtet, dass beim Thiomersal nach Abspaltung der Thiosalicylsäure als Wirkstoff Ethyl-Hg (organische Hg-Verbindung) entsteht, während es sich beim Amalgam um anorganisches Hg(II) handelt. Im Allgemeinen entfalten aber die organischen Verbindungen eine stärkere neurotoxische Wirkung als anorganisches Hg. Anhaltspunkte über eine pränatale innere Hg-Belastung und damit über potenzielle Wirkungen ergeben sich auch hier aus den Hg-Werten im Blut: Im Mittel wurde im Nabelvenenblut von Neugeborenen amalgamtragender Mütter $0,5 \text{ ng Hg/ml}$ (Bereich $0,2 - 5,0$) gefunden, im Blut der Mütter $0,4 \text{ ng/ml}$ ($n = 185$ Paare; [15]). Alle Werte liegen also im Bereich der nor-

malen Hintergrundexposition, wobei das kindliche Blut nur eine unwesentliche Anreicherung gegenüber dem mütterlichen zeigt. Aufgrund dieser Expositionsdaten bleibt eine Wirkung des anorganischen Hg aus den mütterlichen Amalgamfüllungen auf das kindliche ZNS derzeit Spekulation.

Die Hypothese der **paradoxen Hg-Verteilung als Ursache für Autismus, nämlich dass ein erhöhter zerebraler Hg-Gehalt durch einen erniedrigten im Haar bedingt ist** (S. 208, links unten bis rechts oben), bedarf einer näheren Betrachtung. Aus einer älteren Untersuchung über die Hg-Konzentrationen in den Organen der Allgemeinbevölkerung geht folgende Reihung der Mittelwerte hervor: Niere 757 ng/g > Leber 250 > Großhirn 81 (keine Differenzierung für Amalgam; [16]), was in der Tendenz auch für Amalgamträger bestätigt wurde: Niere 508 ng/g > Leber 93 > Großhirn 25 [17]. Demnach wird Hg bevorzugt in Niere und Leber angereichert. Sollte es sich nach der Hypothese von Holmes et al. (Nr. 44) bei Autismus um eine generelle Ausscheidungsstörung handeln, wären unbedingt die Hg-Konzentration im Blut und die Ausscheidung in Urin und/oder Fäzes auf entsprechende Änderungen zu überprüfen, worüber jedoch nicht berichtet wird. Die verminderte Konzentration im Haar könnte ebenso gut durch eine erhöhte Ausscheidung über Niere und/oder Darm kompensiert sein. Aus diesen ebenso spekulativen wie plausiblen Möglichkeiten würde dann hervorgehen, dass ein Anstieg von Hg im Gehirn bei Autismus nicht zwingend ist. Um diese Hypothese überhaupt weiter zu verfolgen, wäre mindestens die leicht durchzuführende Überprüfung anhand der Hg-Werte im Blut nötig gewesen. Im Übrigen relativieren Holmes et al. selbst die Aussagekraft der Haaranalyse als Indikator der Exposition mit Gesamt-Hg, was mit der allgemein von Hg-Toxikologen vertretenen Auffassung übereinstimmt, dass der größte Teil von Quecksilber im Haar organisches Hg ist und daher nur mit der Exposition gegen nahrungsbedingtes Methyl-Hg korreliert (s. oben und [18]).

Die Autoren berufen sich auf Studien, die einen Zusammenhang zwischen multipler Sklerose (MS) und Karies bzw. Amalgam darlegen (S. 209, links unten).

Kommentar:

Nach derzeitigem neuropathologischem Kenntnisstand ist MS eine entzündliche Erkrankung des ZNS mit entmarkenden Läsionen, Axonverlust und reaktiver Gliose. Verschiedene immunologische Mechanismen werden als Ursache diskutiert, u. a. dass autoimmune T-Zellen vom Th-1-Subtyp das Gewebe infiltrieren und mit der Produktion von Zytokinen (IFN-gamma, TNF-alpha, IL-2) die Entzündung verursachen [19]. Einige der von Mutter et al. zur Belegung eines Zusammenhangs zwischen MS und Amalgam angeführten Arbeiten (Nr. 189, 199, 200; S. 209, links unten) werden von einer renommierten schwedischen Expertengruppe ([20], s. unten) ebenfalls referiert. Demnach wurde eine signifikante Assoziation nicht mit Amalgam, jedoch mit der Karieshäufigkeit gefunden. Da vonseiten der Fachwissenschaftler sowohl der Neurologie als auch der Hg-Toxikologie Quecksilber bzw. Amalgam nicht als Ursache für MS ausgemacht wird, fehlt den Theorien von Mutter et al. die substanziale Grundlage.

Mutter et al. stützen sich bei ihrer These, dass Amalgam die Fruchtbarkeit beeinträchtigt, vorwiegend auf die Untersuchungen von Gerhard et al. in Heidelberg (S. 208, rechts unten).

Kommentar:

Das Postulat der Heidelberger Untersuchungen (Nr. 173–175) wurde bereits bei den Amalgamdiskussionen in den 90er-Jahren stark angezweifelt. In diesen Arbeiten wurde nicht die Unfruchtbarkeit als solche untersucht, sondern es wurde bei ursprünglich infertilen Frauen mit Amalgamversorgung die Zunahme von Geburten nach einem therapeutischem Eingriff beschrieben: 1. nach üblicher Hormontherapie, 2. nach unspezifischer „Hg-Ausschwemmung“ und Hormontherapie und 3. nach „Hg-Ausschwemmung“ und Amalgamentfernung. Aufgrund der in dieser Reihenfolge zunehmenden Geburtenrate schließen Gerhard et al. [21] auf Amalgam als Ursache der Infertilität. Der Anstieg der Geburtenrate durch Kombination mehrerer Therapien steht jedoch von vorneherein einem monokausalen Zusammenhang entgegen. Die Wiedergabe der Arbeit von Rowland et al. ([22]; Zitat Nr. 176) ist unvollständig. Diese Autoren haben bei Zahnärzthelferinnen eine unerwartete biphasische Beziehung zwischen der Zahl wöchentlich verarbeiteter Amalgamfüllungen und einem Fertilitätsindex gefunden: I. Vgl. zur Kontrollgruppe war die Fruchtbarkeit bei < 30 Füllungen/Woche erhöht, bei > 30 Füllungen/Woche jedoch vermindert [22]. Darin sehen diese Autoren sehr vorsichtig allenfalls begrenzte Hinweise auf eine Einschränkung der Fruchtbarkeit durch Hg-Dampf und fordern eingehendere epidemiologische Untersuchungen. Eine solche wurde in Norwegen an 859 Zahnärztinnen sowie einer Kontrollgruppe von 755 Lehrerinnen ohne jegliche weitere Beeinflussung vorgenommen und nach dem Kaplan-Meyer-Verfahren ausgewertet, mit dem Ergebnis, dass im zeitlichen Verlauf bei beiden Gruppen die Zahl der Schwangerschaften in gleichem Ausmaß zunahm [23]. Diese Studie belegt überzeugend, dass die Fruchtbarkeit bei Amalgamträgerinnen nicht beeinträchtigt ist, da die Zahnärztinnen, gemessen an den Hg-Werten im Urin, berufsbedingt sogar etwas höher exponiert sind als beruflich nicht exponierte Amalgamträgerinnen [24].

Ihre Methodenkritik an früheren Amalgamstudien stützt die Freiburger Gruppe auf die hypothetische Behauptung, dass die in vielen Originalarbeiten als amalgamfreie Kontrollen geführten Gruppen überwiegend ältere Personen mit wenig Zähnen umfassen. Dies sei nämlich als Ergebnis umfangreicher früherer Kariessanierungen mit Amalgam, gefolgt von frühzeitigem Zahnverlust, zu werten, weshalb diese Personen eben keine echten Kontrollen seien (S. 208, links oben; S. 210, links Mitte).

Kommentar:

Die Umdeklarierung zu Pseudokontrollen wird zur Relativierung der Arbeiten von Björkmann et al. (1996, Twin Study; Nr. 141), Ahlquist et al. (1988–1999; Nr. 138–140) und Saxe et al. (1995; Nuns Study; Nr. 137) vorgebracht. Zunächst beruht diese Argumentationslinie auf purer Spekulation über eine zurückliegende Amalgamversorgung, was aus Prinzip eine reale Befundung (amalgamfrei) nicht entkräften kann. Daneben wird von den Autoren die ebenso hypothetische oder auch realistische Möglichkeit übersehen, dass die Kontrollpersonen ihre Zähne in früheren

Lebensabschnitten ebensogut wegen einer anderen Volkskrankheit, z. B. Parodontose, verloren haben können, die nichts mit einer Hg-Exposition zu tun hat. Hier liegt also ein Fehlschluss vor.

Ferner wird das Argument der Pseudokontrollen durch die Tatsache relativiert, dass der Zeitabstand zwischen dem Entfernen der letzten Amalgamfüllung und dem Beginn der epidemiologischen Untersuchung entscheidend für die innere Hg-Belastung einer potenziellen Kontrollperson ist, denn bei einer Ausscheidungshalbwertszeit von ca. 50 Tagen ist z. B. ein Jahr nach Ende der Exposition (Entfernung der letzten Füllung) nur noch ca. 1% der ursprünglichen Amalgam-bedingten Hg-Belastung vorhanden, womit solche Personen durchaus als Kontrolle taugen können.

Als Argument gegen Amalgam wird eine Risikoanalyse aus Schweden angeführt, die ein baldiges Amalgamverbot fordert (S. 210, rechts unten).

Kommentar:

Beachtenswert ist die Stellungnahme der schwedischen Kommission über Dentalmaterialien zu Amalgam-Nebenwirkungen [20], insbesondere weil in der Hg-Toxikologie die Reputation dieser Experten international unbestritten ist. Dieser Bericht versucht u. a., sich von früheren Stellungnahmen mit einer weniger kritischen Bewertung von Amalgam dadurch abzusetzen, dass er jetzt im Bereich von molekularbiologischen Untersuchungen an isolierten Zellen nur noch solche einer Bewertung unterzieht, die mit einer Hg-Konzentration unter 1 μM (= 200 ng/ml) durchgeführt wurden. Dies um dem Argument zu begegnen, dass die allermeisten In-vitro-Studien bisher mit Konzentrationen erfolgten, die um Größenordnungen über denen liegen, wie sie z. B. im Blut beruflich exponierter Arbeiter vorkommen, was einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf eine humantoxikologische Risikobewertung entgegensteht. Die jetzt angeführten Arbeiten über Niedrigdosiswirkungen an isolierten Systemen verwendeten jedoch auch Konzentrationen weit über dem realitätsnahen Bereich. Auch scheint der schwedische Bericht nicht frei von Widersprüchen, da er z. B. das Fehlen gezielter Untersuchungen zu einer Beeinträchtigung der als besonders kritisch anzusehenden embryonalen Gehirnentwicklung durch Hg-Dampf bemängelt (S. 9), wogegen auf S. 22 behauptet wird, dass das Risiko einer solchen Entwicklungsstörung offensichtlich ist. Auch in der Gesamtbewertung eines gesundheitlichen Risikos durch Amalgam ist der Bericht nicht konsistent, denn er warnt vor der weiteren Verwendung des für die Zahnmedizin ungeeigneten Materials, und zwar mit der zusätzlichen Begründung, dass völlig gleichwertige und weniger toxische Alternativen bereitstünden. Dies ist so nicht haltbar, weil sich die Alternativen eben nicht als gleichwertig erwiesen haben, wie das seit Jahren geplante und immer wieder aufgeschobene gesetzliche Amalgamverbot in Schweden beweist, und weil die Toxizität der Composite bei weitem nicht so gut untersucht ist wie die von Amalgam. Für eine empfindliche Gruppe von Individuen mit genetisch bedingten Polymorphismen, möglicherweise im Bereich etwaiger Immunreaktionen auf Hg, veranschlagt der Bericht die Inzidenz von Nebenwirkungen nicht über 1%, was allerdings nicht epidemiologisch erfassbar sei. Klinisch-toxikologische und epidemiologische Untersuchungen haben bisher auch keine Hinweise auf eine genetisch beeinflusste Ätiologie bei beruflich hoch (Arbeiter) oder niedrig exponierten Gruppen (zahnärztliches Personal)

erbracht. Durch Hinzuziehen weiterer Berichte versuchen Mutter et al., dieses nicht erfassbare Risiko weiter zu steigern (S. 207, links unten): über 4% (Kommission Humanbiomonitoring) auf eindrucksvolle 25% (Richardson, 1995; Zitat Nr. 111). Dabei wurde die Kenntnistiefe der jeweiligen Autoren über Hg nicht beachtet, die sich nämlich umgekehrt verhält: Die größte Kompetenz liegt bei der traditionell starken Quecksilberforschung in Skandinavien, wogegen Richardson eine rein mathematische Risikoberechnung erstellt hat. Relativiert wird der schwedische Bericht [20] durch eine überaus sorgfältige und umfassende Literaturanalyse zur potenziellen Toxizität von Amalgam, die von ausgewiesenen Fachleuten der Toxikologie, Pädiatrie, Neurologie und Epidemiologie aus 300 „Peer review“-ten Arbeiten erarbeitet wurde (LSRO-Studie, 2004 [25]). Die wesentlichen Schlussfolgerungen sind: 1. ein substanzieller Sicherheitsabstand zwischen der Exposition durch Amalgam und derjenigen beruflichen Exposition gegen Hg⁰, die zu geringfügigen Änderungen der empfindlichsten biochemischen Indikatoren führt; 2. eine unzureichende Datenlage zur Stützung oder Ablehnung eines Zusammenhangs zwischen Amalgam und der Entwicklung von antibiotischer Resistenz der Darmflora bzw. 3. von autoimmunen und neurodegenerativen Erkrankungen; 4. eine unzureichende Datenlage für die Annahme von Schwangerschaftsstörungen durch Amalgam.

Durch die anthropogene Freisetzung von Quecksilber ist der Quecksilbergehalt in der Umwelt in den letzten 100 Jahren um das 270fache (Zitat 240) und in den letzten 25 Jahren um das 3–5fache gestiegen (Zitat 238; S. 211, links unten).

Kommentar:

In dem UNEP-Bericht ([26], Zitat 238) wird wegen der Komplexität der Bilanzierung des globalen Quecksilberkreislaufs auf die relative Unsicherheit der bisherigen Schätzwerte hingewiesen. Da ein „Quecksilbergehalt der Umwelt“ nicht definiert ist, kann man nur die Massenangaben für die wichtigsten Kompartimente der derzeitigen Modelle (vorindustrieller und gegenwärtiger Zustand; [26]) heranziehen. Der Zeitraum umfasst etwa 130 Jahre, wenn man den Beginn des Industriezeitalters um 1870 annimmt. In dieser Spanne findet sich der größte Anstieg in der Atmosphäre um das 2,9fache, danach um das 1,9fache im Oberflächenwasser und um das 1,2fache im Tiefenwasser der Ozeane, wobei für das Oberflächenwasser i. Vgl. zu den anderen Kompartimenten die größte Zuwachsrate mit 1,5% pro Jahr angenommen wird. Der Faktor 270 (Zitat 240) stammt von einer Non-Government-Organisation namens Ban Mercury. Ein Anstieg um den Faktor 3 bis 5 in einem Zeitraum von 25 Jahren ist eine Übertreibung jenseits der derzeit akzeptierten wichtigsten Modelle der globalen Hg-Verteilung.

In der **Diskussion** versuchen die Autoren, sich zu exkulpieren; es wird der Eindruck vermittelt, als wäre alles nicht so ernst gemeint. Das aus der unreflektierten Abschreiberei der Ergebnisse anderer („[...] Ergebnisse und Schlussfolgerungen der einzelnen Autoren übernommen [...]“) entstandene Konglomerat wird als „[...] bewusster Verzicht auf methodische Detailkritik [...]“, d. h. unter Ablehnung eigener wissenschaftlicher Verantwortung, proklamiert und als seriös daher kommende Warnung an Fachwissenschaftler ausgegeben („[...] dass zukünftig in Teilbereichen wirklich vollständig und kritisch daraufhin untersucht wird [...]“).

Zusammenfassung

Aus der Literatur werden zahllose Einzelbefunde aus dem breiten Spektrum der tierexperimentellen, biochemischen und humanmedizinischen Untersuchungen über die biologischen Wirkungen von Quecksilber zusammengetragen und in unfundierter Weise zu vagen und phantasievollen Vorstellungen neu verknüpft. Die Bedingungen und Einschränkungen, unter denen die zitierten Befunde gemacht wurden, werden nicht berücksichtigt; die neu geknüpften Zusammenhänge bleiben daher oberflächlich und stark spekulativ. Das Vorgehen folgt im Prinzip der inkonsistenten Darstellungsweise zum Thema Amalgam, wie sie von Dauderer [27] und von Wassermann et al. im sog. Kieler Amalgamgutachten ([28]; Nr. 224) praktiziert wurde.

Im Titel beansprucht die Arbeit, eine Risikobewertung darzustellen, wofür es zwei grundlegend verschiedene Ansätze gibt. Der epidemiologische sucht nach einer mathematischen Beziehung zwischen Dosis und Erkrankungshäufigkeit (bei häufig unbekanntem Kausalzusammenhang). Der toxikologische verarbeitet die Informationen über Wirkungsmechanismus, Toxikokinetik, Dosis-Wirkungsbeziehung und innere Belastung in ihrem Gesamtzusammenhang, um damit die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung/Vergiftung bei einer bestimmten Exposition zu erklären [29, 30]. Inhaltlich wird die Arbeit keinem dieser Ansätze gerecht, was insofern nicht überrascht, als diesbezügliche Originalarbeiten von den Autoren nicht bekannt sind.

Literatur

- 1 WHO (Hrsg). Inorganic Mercury. IPCS-Environmental Health Criteria, Nr. 118. Geneva: WHO, 1991
- 2 Fiserova-Bergerova V. Modeling of metabolism and excretion in vivo. In: Fiserova-Bergerova V (Hrsg). Modeling of inhalation exposure to vapors: uptake, distribution and elimination. Boca Raton: FL: CRC Press, 1983: 101
- 3 Sandborgh Englund G, Elinder CG, Johanson G et al. The absorption, blood levels, and excretion of mercury after a single dose of mercury vapor in humans. Toxicol Appl Pharmacol 1998; 150: 146–153
- 4 Barregard L, Svalander C, Schütz 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 Perspectives 1999; 107: 867–871
- 5 Halbach S, Vogt S, Köhler W et al. Relationships between dose and concentrations of total and inorganic mercury in blood and urine of amalgam patients. Environmental Sciences 2003; 10 (2): 71–81
- 6 Beers MH, Berkow R (Hrsg). The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 17th edition. West Point: PA: Merck & Co, 1999
- 7 Rabenstein DL. The aqueous solution chemistry of methylmercury and its complexes. Accounts of Chemical Research 1978; 11: 100–107
- 8 Zalups RK, Lash LH. Interactions between glutathione and mercury in the kidney, liver, and blood. In: Chang LW (Hrsg). Toxicology of metals. Boca Raton: FL: CRC Press, 1996: 145–163
- 9 Romero IA, Abbott NJ, Bradbury MWB. The blood-brain barrier in normal CNS and in metal-induced neurotoxicity. In: Chang LW (Hrsg). Toxicology of metals. Boca Raton: FL: CRC Press, 1996: 561–585
- 10 McLachlan DR et al. Alzheimer's disease and other aluminum-associated health conditions. In: Chang LW (Hrsg). Toxicology of metals. Boca Raton: FL: CRC Press, 1996: 387–404
- 11 Mutter J et al. Amalgam studies: disregarding basic principles of mercury toxicity. Int J Hyg Environ Health 2004; 207: 391–397
- 12 Reiber H. Evaluation of blood cerebrospinal fluid barrier function and quantification of the humoral immune response within the central nervous system. In: Thompson EJ et al. (Hrsg). Cerebrospinal fluid analysis in multiple sclerosis. Berlin: Springer, 1996: 51–72

- ¹³ American Academy of Pediatrics. Thimerosal in vaccines – an interim report to clinicians. *Pediatrics* 1999; 104: 570–574
- ¹⁴ Pichichero ME, Cernichiari E, Lopreiato J et al. mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal: a descriptive study. *The Lancet* 2002; 360: 1737–1741
- ¹⁵ Stoz F, Aicham P, Jovanovic S et al. Ist ein generelles Amalgam-Verbot gerechtfertigt? *Z Geburtsh Neonat* 1995; 199: 35–41
- ¹⁶ Mottet NK, Body RL. Mercury burden of human autopsy organs and tissues. *Arch Environ Health* 1974; 29: 18–24
- ¹⁷ Drasch G, Schupp I, Riedl G et al. Einfluss von Amalgamfüllungen auf die Quecksilberkonzentration in menschlichen Organen. *Dtsch Zahnärztl Z* 1992; 47: 490–496
- ¹⁸ WHO (Hrsg). Methylmercury. *IPCS–Environmental Health Criteria*, Nr. 101. Geneva: WHO, 1990
- ¹⁹ Gold R, Stadelmann C, Linker R et al. Neue Erkenntnisse zur Pathogenese der multiplen Sklerose. *Dtsch Ärztebl* 2005; 102 A: 1204–1210
- ²⁰ Berlin M (Hrsg). Mercury in dental-filling materials – an updated risk analysis in environmental medical terms. Stockholm: The Dental Material Commission, 2003. Internet: www.dentalmaterial.gov.se/mercury.pdf
- ²¹ Gerhard I. Amalgam aus gynäkologischer Sicht. *Der Frauenarzt* 1995; 36 (6): 627–628
- ²² 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
- ²³ Sundby J, Dahl JE. Are women in the workplace less fertile than women who are not employed. *J of Women's Health* 1994; 3: 65–72
- ²⁴ Jokstad A. Mercury excretion and occupational exposure of dental personnel. *Community Dent Oral Epidemiol* 1990; 18: 143–148
- ²⁵ LSRO (Hrsg). Review and analysis of the literature on the potential health effects of dental amalgams. Life Sciences Research Office, 2004. Internet: www.lsro.org/amalgam/frames_amalgam_report.html
- ²⁶ UNEP (Hrsg). Global mercury assessment. Geneva: United Nations Environment Programme, 2002
- ²⁷ Daunderer M. *Handbuch der Amalgamvergiftung – Diagnostik, Therapie, Recht*. Landsberg: Ecomed, 1999
- ²⁸ Wassermann O, Weitz M, Alsen-Hinrichs C. *Kieler Amalgam-Gutachten* 1997. Kiel: Institut für Toxikologie, Christian-Albrechts-Universität, 1997
- ²⁹ Greim H, Deml E (Hrsg). *Toxikologie – eine Einführung für Naturwissenschaftler und Mediziner*. Weinheim: VCH, 1996
- ³⁰ Davis JM, Elias RW. Risk assessment of metals. In: Chang LW (Hrsg). *Toxicology of metals*. Boca Raton: FL: CRC Press, 1996: 55–67

Prof. Stefan Halbach · Institut für Toxikologie · GSF-Forschungszentrum · Ingolstädter Landstr. 1 · 85758 Oberschleißheim · E-mail: halbach@gsf.de
