

Aus dem Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene
Zentrum für Naturheilkunde
der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau

Der Einfluss von Quecksilber auf die Entstehung der Alzheimer-Erkrankung

Ein systematischer Review

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg im Breisgau

Vorgelegt 2008
von Annika Curth
geboren in Bremen

Dekan: Prof. Dr. Ch. Peters

Erster Gutachter: Prof. Dr. med. M. Dettenkofer

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. med. R. Klar

Jahr der Promotion: 2008

Inhaltsangabe

1. Einleitung.....	1
1.1 Einführung.....	1
1.2 Die Alzheimer-Krankheit.....	2
1.2.1 Allgemeines	3
1.2.2 Klinische Symptomatik.....	4
1.2.3 Epidemiologie	4
1.2.4 Pathologie.....	6
1.2.5 Molekulare Pathologie	8
1.2.6 Risikofaktoren	9
1.3 Quecksilber als Risikofaktor	11
1.3.1 Allgemeines	12
1.3.2 Quecksilberquellen	13
1.3.3 Quecksilber im Körper	14
2. Fragestellung.....	15
3. Methoden.....	16
3.1 Hintergrund	16
3.2 Literaturrecherche	17
3.3 Suchstrategie	18
3.4 Bearbeiten der Literatur.....	21
3.4.1 Datenselektion.....	22
3.4.2 Datenextraktion.....	23
3.4.3 Qualitätsbewertung.....	23
4. Ergebnisse	25
4.1 Übersicht über die relevanten Studien	27
4.2 Beschreibung der einzelnen eingeschlossenen Studien	28
4.2.1 Evidenzgrad I: kein systematischer Review verfügbar.....	28
4.2.2a Evidenzgrad IIa: keine Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien verfügbar	28
4.2.2b Evidenzgrad IIb: keine randomisierte, kontrollierte Studie verfügbar ...	28
4.2.3a Evidenzgrad IIIa: eine Metaanalyse nicht randomisierter, kontrollierter Studien	28
4.2.3b Evidenzgrad IIIb: zwei prospektive Kohortenstudien	29
4.2.3c Evidenzgrad IIIc: drei retrospektive Kohortenstudien.....	31

4.2.4 Evidenzgrad IV: 19 Fall-Kontroll-Studien	32
4.2.5 Evidenzgrad V: 33 Querschnittsstudien.....	40
4.2.6 Evidenzgrad VI: vier Fallberichte	56
4.2.7a Evidenzgrad VIIa: 18 unsystematische Reviews	57
4.2.7b Evidenzgrad VIIb: keine Expertenmeinung verfügbar	63
4.2.8 Tierversuchs-Studien: neun Arbeiten.....	63
4.2.9 Zellversuchs-Studien: 18 Arbeiten	66
5. Diskussion	72
5.1 Studien, die Menschen mit Quecksilberexposition betrachten	73
5.1.1 Höhere Dosis	73
5.1.1.1 Exposition während der Durchführung der Studie.....	74
5.1.1.2 Zurückliegende Exposition	74
5.1.2 Niedrigere Dosis	75
5.1.3 Studien mit Amalgamträgern	76
5.2 Studien mit Messungen an Alzheimer-Patienten.....	78
5.2.1 Studien an Lebenden.....	78
5.2.2 Studien an Toten	79
5.3 Reviews.....	81
5.4 Tierversuche	82
5.5 Zellversuche.....	82
5.6 Schlussfolgerung.....	85
6. Zusammenfassung	87
7. Literaturverzeichnis.....	88
8. Abkürzungen.....	105
9. Anhang	107
10. Danksagung.....	118
11. Lebenslauf	119

1. Einleitung

1.1 Einführung

Anhand eines systematischen Reviews soll in der vorliegenden Arbeit eine wissenschaftlich fundierte Einordnung geboten werden, die es erlaubt, den möglichen Einfluss von Quecksilber auf die Entstehung der Alzheimer-Krankheit zu beurteilen.

In den letzten Jahren wurden Studien veröffentlicht, die höhere Quecksilberkonzentrationen in den betroffenen Gehirnregionen von verstorbenen Alzheimer-Patienten fanden als in Gehirnproben von Kontrollpersonen, die nicht an dieser Krankheit litten (Ehmann et al 1986, Chaudhary et al 1992). Andere Untersuchungen zeigten auch bei lebenden Alzheimer-Patienten höhere Quecksilberkonzentrationen im Blut als bei Kontrollpersonen (Hock et al 1998). In Laborversuchen an menschlichen und tierischen Nervenzellen sowie bei Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass auch geringe Mengen Quecksilber ähnliche Veränderungen auslösen, wie sie bei der Alzheimer-Krankheit beobachtet werden (Duhr et al 1991). Eine aktuelle Stellungnahme des Robert Koch-Instituts sowie der begleitend erschienene Materialienband sehen keine überzeugenden Hinweise dafür, dass Amalgam zur Alzheimer-Erkrankung beiträgt (RKI 2007).

Die wissenschaftliche Datenlage ist aktuell sehr uneinheitlich und widersprüchlich, und die publizierten Studien unterscheiden sich hinsichtlich der methodischen Qualität zum Teil beträchtlich, sodass die Beurteilung insgesamt schwierig erscheint. Die Diskussion über die Risiken beziehungsweise die Unbedenklichkeit einer der Hauptquellen der menschlichen Quecksilberbelastung, Amalgam, ist zudem stark emotional und politisch beeinflusst.

Ziel dieses Reviews ist es darzulegen, ob es Studien gibt, deren Ergebnisse und Qualität es zulassen, diesen Einfluss als relevant zu betrachten oder nicht. Da die Alzheimer-Krankheit die häufigste Demenzform ist, und dies mit weiter steigenden Erkrankungsraten, und zudem auch einen nicht unerheblichen Anteil an den Gesundheitsausgaben in den meisten Industrieländern beansprucht (RKI 2005), ist die Beantwortung der Frage, ob Quecksilber eine mögliche Ursache dieser Krankheit sein könnte, sehr wichtig. Dies ist natürlich auch für die Entwicklung von Präventions- und gegebenenfalls Therapiemaßnahmen der Alzheimer-Krankheit von Bedeutung.

1.2 Die Alzheimer-Krankheit

Die Alzheimer-Krankheit wurde erstmals 1907 von dem deutschen Neurologen und Psychiater Alois Alzheimer beschrieben. Unterschieden wird zwischen einer seltener auftretenden Frühform, die vor dem 65. Lebensjahr auftritt („early-onset“), und einer Spätform, die ab dem 65. Lebensjahr manifest wird („late-onset“). Diese beiden Formen unterscheiden sich weder klinisch noch neuropathologisch. Die durchschnittliche Krankheitsdauer beträgt sechs bis zehn Jahre, wobei die mittlere Überlebenszeit mit zunehmendem Erkrankungsalter deutlich abnimmt (Bickel 2002).

Die Definition der Alzheimer-Krankheit der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) lautet wie folgt (Leitlinien Neurologie 2005):

„A. Entwicklung multipler kognitiver Defizite, die sich zeigen in sowohl

1. einer Gedächtnisbeeinträchtigung als auch
2. mindestens einer der folgenden kognitiven Störungen: Aphasie, Apraxie, Agnosie, Störung der Exekutivfunktionen.

B. Die kognitiven Defizite aus den Kriterien A1 und A2 verursachen jeweils in bedeutsamer Weise Beeinträchtigungen in sozialen oder beruflichen Funktionsbereichen und stellen eine deutliche Verschlechterung gegenüber einem früheren Leistungsniveau dar.

C. Der Verlauf ist durch einen schleichenden Beginn und fortgesetzten kognitiven Abbau charakterisiert.

D. Die kognitiven Einbußen in Kriterium A1 und A2 sind nicht zurückzuführen auf:

1. andere Erkrankungen des Zentralnervensystems, die fortschreitende Defizite in Gedächtnis und Kognition verursachen (z.B. zerebrovaskuläre Erkrankungen, Parkinsonsche Erkrankung, Huntingtonsche Erkrankung, subdurale Hämatom, Normaldruckhydrozephalus, Hirntumor)
2. systemische Erkrankungen, die eine Demenz verursachen können (z.B. Hypothyreose, Vitamin B12-Mangel oder Folsäure-Mangel, Niacinmangel, Hyperkalzämie, Neuroleues, HIV-Infektion)
3. substanzinduzierte Erkrankungen

E. Die Defizite treten nicht ausschließlich im Verlauf eines Delirs auf.

F. Die Störung kann nicht durch eine Psychose (z.B. Major Depression, Schizophrenie) erklärt werden.“

1.2.1 Allgemeines

Die Alzheimer-Krankheit ist die häufigste Ursache für Demenz in den Industrienationen und nimmt in ihrer Häufigkeit stark zu. Etwa 30 bis 40% aller 85-jährigen leiden an dieser Krankheit, allerdings ist nur ein geringer Teil dieser Fälle, insgesamt etwa 5 bis 10%, erblich bedingt. Deshalb könnten äußere Einflussfaktoren, die möglicherweise über einen sehr langen Zeitraum wirken, diese Krankheit mit verursachen. Dies legen auch Migrationsstudien nahe, die zum Beispiel zeigen, dass Afrikaner und Asiaten, welche in ihrem Heimatland ein niedriges Erkrankungsrisiko haben, in nordamerikanischen Ländern einem viel höheren Risiko ausgesetzt sind, die Alzheimer-Krankheit zu bekommen. Als Faktoren hierfür werden hauptsächlich eine veränderte Lebens- und Ernährungsweise oder Infektionserreger und Umweltgifte sowie Metalle (zum Beispiel Aluminium oder Quecksilber) genannt (Hendrie 1995, Osuntokun 1992). Dies trifft auch für andere Erkrankungen, zum Beispiel Dickdarmkrebs, Herzinfarkt, Diabetes oder Adipositas, zu.

Trotz intensiver Forschung ist die Ursache der Alzheimer-Krankheit noch unbekannt. Die ersten alzheimerartigen Nervenzellveränderungen (die neurofibrillären Bündel) sind bereits 50 Jahre vor dem klinischen Ausbruch der Krankheit mikroskopisch nachweisbar (Braak et al 1999). Diese Veränderungen gehören nicht zu den normalen Alterserscheinungen des Gehirns, sind aber in geringer Ausprägung auch bei älteren Personen zu finden, die nicht an der Alzheimer-Krankheit erkrankt sind oder vor deren klinischer Erscheinung verstorben sind (Dickson et al 1999, Braak et al 1995). Die Krankheit benötigt eine sehr lange Zeit bis zu ihrer Manifestation und tritt deshalb meist erst bei älteren Menschen auf. Sie ist aber keine „Alterskrankheit“ im eigentlichen Sinne, das Alter ist vielmehr ein Risikofaktor für das Auftreten der klinisch erkennbaren Phase. Durch die höhere Lebenserwartung der Frauen und damit der deutlichen Überrepräsentation in höheren Altersgruppen sind von den Alzheimer-Erkrankten mehr als 70% Frauen (Beyreuther et al 2002).

Die ersten histopathologischen Nervenzellveränderungen sind zum Teil auch schon bei jüngeren Menschen in geringer Ausprägung sichtbar und nehmen im Laufe des Lebens zu. Daher ist es denkbar, dass eine mögliche exogene Ursache schon in geringer Dosis im jungen Erwachsenenalter auf den Menschen einwirkt und während der jahrzehntelangen Entwicklung bis zum klinischen Erscheinungsbild der Alzheimer-Krankheit weiterhin anwesend ist oder sogar an Menge zunimmt.

1.2.2 Klinische Symptomatik

Als erste Symptome fallen Merkschwäche und Wortfindungsstörungen auf. Im weiteren Verlauf lassen dann auch das Altgedächtnis sowie alle anderen Denkfunktionen nach, bis das volle Bild einer Demenz besteht. Entsprechend dem Hirnbefund handelt es sich meistens um eine kortikale Demenz, in selteneren Fällen um eine subkortikale Demenz mit einem Hirnabbau um etwa 30%. Die konventionellen Umgangsformen können noch relativ lange gut erhalten bleiben (Kurz 2002).

Insbesondere in der Frühphase spielen Beeinträchtigungen wie Gedächtnisstörungen, Wesens- und Verhaltensänderungen eine wichtige Rolle. Die Diagnose wird anhand der Klinik gestellt, erforderlich sind eine detaillierte Anamnese, körperliche sowie psychopathologische Untersuchungen und psychometrische Tests (Leitlinien Neurologie 2005).

Zur symptomatischen Therapie eignen sich vor allem Cholinesterasehemmer (Leitlinien Neurologie 2005), die allerdings auch Nebenwirkungen beinhalten. Der Tod tritt durchschnittlich sechs bis zehn Jahre nach Diagnosestellung auf, unbeeinflusst durch die symptomatische Therapieform.

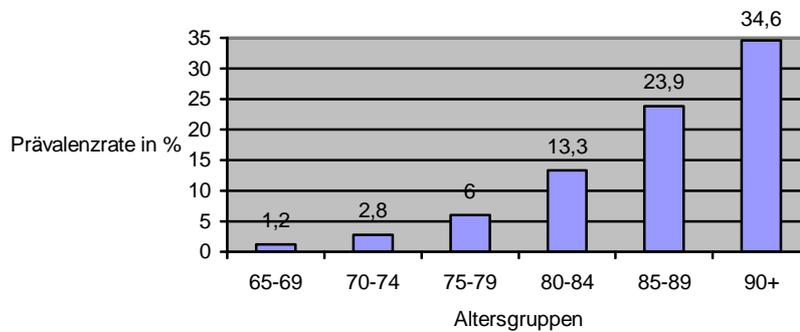
1.2.3 Epidemiologie

Weltweit sind etwa 37 Millionen Menschen von Demenz betroffen, davon leiden etwa zwei Drittel an der Alzheimer-Erkrankung. In Deutschland lebt etwa eine Million Demenzkranker, davon sind knapp 700.000 Menschen an Alzheimer erkrankt (Bickel 2002).

Wie aus Abbildung 1.1 ersichtlich, beläuft sich die Prävalenz (= der Anteil der Kranken in der Bevölkerung zu einem bestimmten Zeitpunkt) der Demenzen in

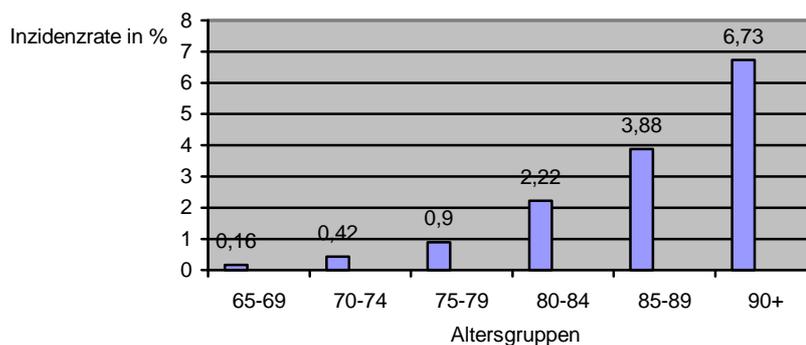
Deutschland auf Werte zwischen 1,2% bei den 65- bis 69-jährigen und 34,6% in der Gruppe der über 90-jährigen.

Abbildung 1.1 (Bickel 2002)



Die Inzidenz (= die Anzahl der Neuerkrankungen innerhalb eines Jahres) der Alzheimer-Erkrankung steigt, wie in Abbildung 1.2 dargestellt wird, von 0,16% in der Gruppe der 65- bis 69-jährigen auf bis zu 6,73% bei den über 90-jährigen. Insgesamt sind dies in Deutschland etwa 120.000 neu an Alzheimer-Demenz erkrankte Personen jährlich. Die Inzidenzraten für alle Demenzformen liegen entsprechend jeweils etwa um ein Drittel höher.

Abbildung 1.2 (Bickel 2002, angepasst für die Alzheimer-Krankheit)



Aktuell sind etwa zwei Drittel der Fälle von Demenz der Alzheimer-Krankheit zuzuordnen. In sehr hohem Alter (Männer ab dem 93. Lebensjahr, Frauen ab dem 97. Lebensjahr) nimmt die Wahrscheinlichkeit, zu erkranken, jedoch wieder ab (Miech et al 2002). Diese Beobachtung lässt vermuten, dass es sich um keine reine „Alterskrankheit“ handelt.

Es bekommt nicht jeder, der dem angenommenen exogenen Faktor Quecksilber ausgesetzt ist, auch Alzheimer. Gründe hierfür können sein, dass krankheitsbegünstigende Kofaktoren nicht vorhanden sind, dass krankheitsverhindernde Faktoren den Verlauf beeinflussen oder dass die Person vor dem klinischen Erscheinungsbild verstirbt.

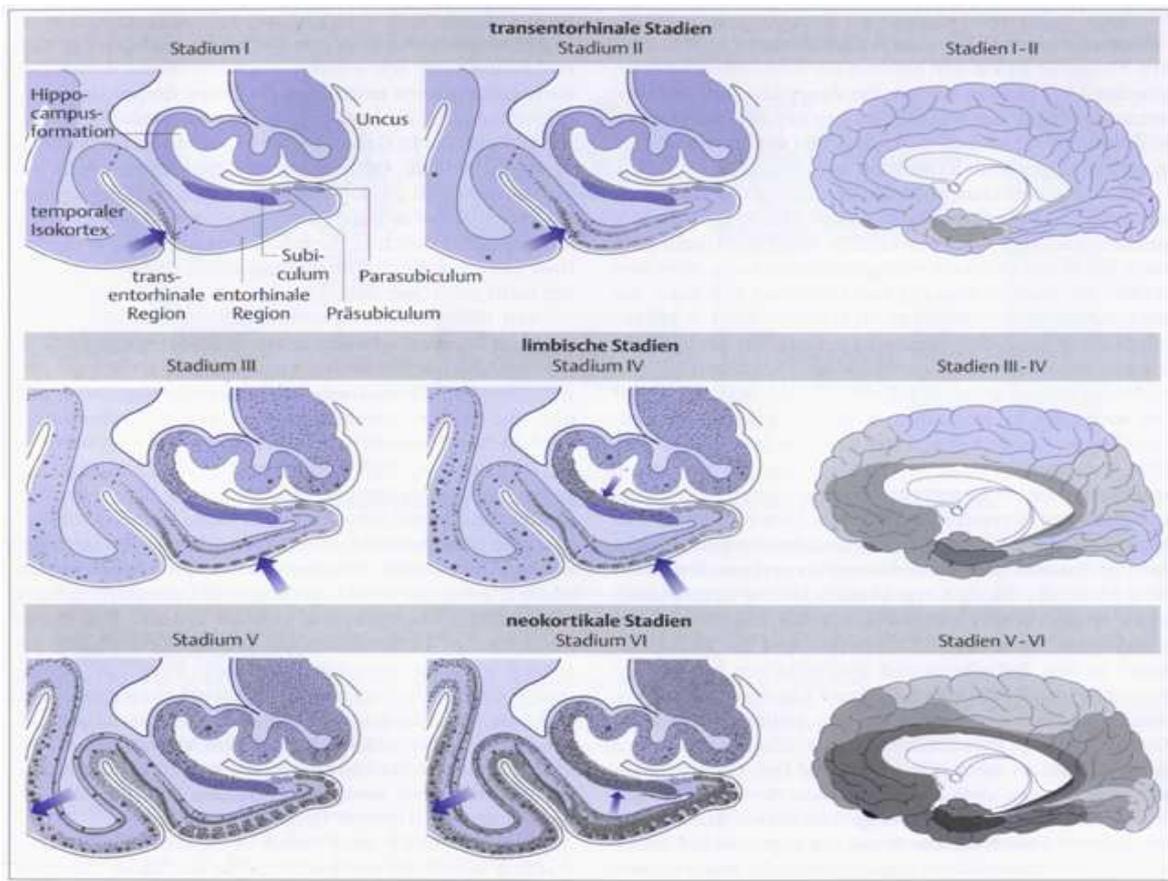
Stadt- und Landbewohner sind gleichermaßen von der Alzheimer-Krankheit betroffen, weshalb zum Beispiel Luftschadstoffe als ursächlicher Faktor nicht besonders wahrscheinlich sind. Sollten Toxine an der Entstehung der Krankheit beteiligt sein, so müssten diese eher personenbezogen sein (Haley 2003).

1.2.4 Pathologie

Mikroskopisch gekennzeichnet ist die Alzheimer-Krankheit durch einen Nervenzellverlust, das Auftreten von intrazellulären neurofibrillären Bündeln (= neurofibrilläre Tangles = NFT) und die Ablagerung eines extrazellulären Proteins, des β -Amyloids (A β). Die intrazelluläre Ablagerung von NFT führt zu einer neuronalen Transportstörung, zur Beeinträchtigung der Synapsenfunktion und schließlich zum Zelluntergang. Die extrazellulären Amyloidablagerungen führen zu Entzündungsreaktionen und zu vermehrtem oxidativen Stress, und tragen auch zum Zelluntergang bei (Frölich et al 2002).

Der Nervenzelluntergang zeigt eine deutliche Bevorzugung bestimmter Gehirnregionen. Besonders frühzeitig lässt sich eine Schädigung im cholinergen Projektionssystem des basalen Vorderhirns (insbesondere im Nucleus basalis Meynert = NbM), im entorhinalen Kortex und im Hippokampus nachweisen. Die Neuronenverluste sind im Nucleus basalis Meynert am höchsten und erreichen in fortgeschrittenen Krankheitsstadien bis zu 80% (Arendt 2002).

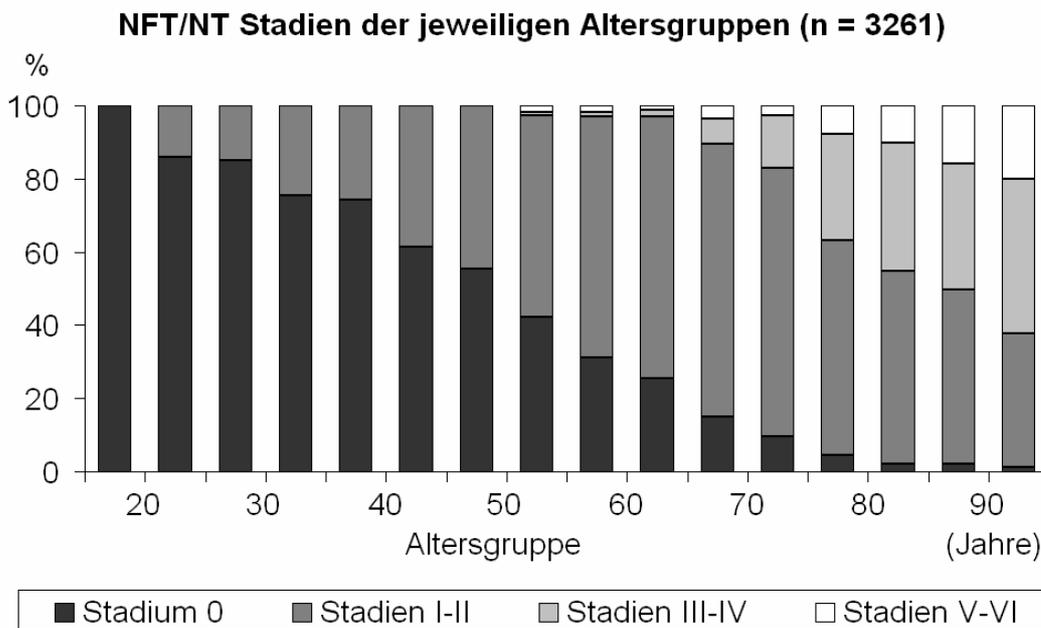
Abbildung 1.3 (Braak et al 1997)



In der Abbildung 1.3 sind Gehirnschnitte gezeigt, bei denen neurofibrilläre Bündel gefunden werden können. Anhand des Ausmaßes der neurofibrillären Bündel lassen sich histopathologisch sechs verschiedene Krankheitsstadien ableiten, wobei die ersten zwei Stadien noch ohne klinische Symptome sind, während sich ab Stadium III erste kognitive Defizite feststellen lassen, die dann zur klinischen Diagnose Alzheimer führen. In den fortgeschrittenen Stadien V und VI herrscht das klinische Vollbild der Alzheimer-Krankheit vor.

Wie in der Abbildung 1.4 erkennbar, sind bereits bei 20% aller 30-jährigen Personen in Industrieländern alzheimerartige Veränderungen in Gehirnbiopsien nachweisbar. In der Altersgruppe über 70 Jahre zeigen schon über 90% diese Gehirnveränderungen in unterschiedlichen Schweregraden.

Abbildung 1.4 (Braak et al 1997)



Aus dieser Abbildung wird deutlich, dass der Krankheitsprozess schon lange vor Auftreten der ersten Symptome voranschreitet.

1.2.5 Molekulare Pathologie

Die Neurodegeneration ist begleitet von Ablagerungen intrazellulärer Fibrillen (neurofibrilläre Tangles, NFT) und von der extrazellulären Bildung neuritischer Plaques (Amyloid).

Hauptbestandteil der NFT ist das Tau-Protein, welches normalerweise für die Mikrotubulinstruktur notwendig ist. Die Bindungsstärke vom Tau-Protein an die Mikrotubuli wird durch den Phosphorylierungsgrad des Proteins bestimmt. Bei der Alzheimer-Krankheit kommt es aus unbekanntem Gründen zu einer Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins, welches nun nicht mehr die Mikrotubuli binden kann und in der Nervenzelle zu NFT aggregiert. Diese NFT können von den intrazellulären Enzymsystemen nicht abgebaut werden und akkumulieren im Zellkörper. Die Mikrotubuli, nun nicht mehr durch das Tau-Protein in seiner Struktur gehalten, destabilisieren, und es kommt zur Behinderung von für die Nervenzelle lebenswichtigen intrazellulären Transportvorgängen. So kommt es zu einer zunehmenden Beeinträchtigung des Zellstoffwechsels und der Zellfunktionen, zur

Ablagerung von Stoffwechselendprodukten und schließlich zum Untergang von Neuronen (Arendt 2002, Frölich 2002).

Im Extrazellulärraum, vor allem im synaptischen Spalt, entstehen während der Erkrankung erhebliche Mengen an Eiweißablagerungen, die normalerweise im zentralen Nervensystem (ZNS) des Menschen nicht vorkommen. Diese Ablagerungen bestehen aus einem bestimmten β -Amyloid-Protein, welches unlöslich und sehr stabil ist und deshalb von Abwehrzellen nicht gut entfernt werden kann. Das β -Amyloid wird in der Zelle produziert und entsteht durch Eiweißspaltung aus einem Vorläuferprotein, dem Amyloid-Precursor-Protein (APP).

Diese Veränderungen in den Nervenzellen können durch Mutationen auf verschiedenen Chromosomen zustande kommen: Mutationen auf Chromosom 21 bewirken Veränderungen des APP, wohingegen Mutationen auf den Chromosomen 1 und 14 das Enzym γ -Sekretase (Presenilin 1 und 2) verändern, welches aus APP verschiedene β -Amyloide abspalten kann. Normalerweise wird in den Zellen hauptsächlich $A\beta_{40}$ produziert, ein 40 Aminosäuren langes Peptid. Die oben beschriebenen Mutationen führen aber zu einem vermehrten Auftreten von $A\beta_{42}$, einem 42 Aminosäuren langen Peptid, welches besonders leicht aggregiert und deshalb schlechter abgebaut werden kann (Hartmann et al 2002).

1.2.6 Risikofaktoren

Apolipoprotein E (= Apo E):

Menschen, die erblich bedingt eine bestimmte Untergruppe des Apolipoproteins E (eines Transportproteins für Fette) besitzen, nämlich das Allel E4, haben ein erhöhtes Risiko, an der Alzheimer-Krankheit zu erkranken.

Apolipoprotein E ist ein Lipidtransportprotein und reguliert die Cholesterinaufnahme in die Zellen. Die Bindungsfähigkeit für Cholesterin ist für alle Subtypen gleich. Es wird in der Leber und im Gehirn, in den Astrozyten, gebildet. Das Apolipoprotein E kommt in drei verschiedenen Unterformen vor, welche durch ein Gen auf dem Chromosom 19 determiniert sind. Es existieren die drei Allele Apo E2, E3 und E4, die zu sechs möglichen Kombinationen führen, die jeweils ein unterschiedliches Erkrankungsrisiko mit sich bringen (Farrer et al 1997).

Das Vorhandensein des Apo E4 Allels erhöht das Alzheimerisiko, indem es das durchschnittliche Erkrankungsalter sinken lässt. Im Gegensatz dazu scheint das Apo E2 Allel das Erkrankungsalter deutlich heraufzusetzen und damit das Erkrankungsrisiko zu erniedrigen. Das Vorhandensein von Apo E4 ist keine notwendige Bedingung für die Entstehung von Alzheimer, genauso wenig wie alle Menschen mit dem Apo E4 Allel Alzheimer bekommen (Strittmater et al 1996, Farrer et al 1997).

Die drei Unterformen des Apo E bestehen alle aus 299 Aminosäuren. Nur an Position 112 und 158 gibt es Unterschiede: Apo E2 hat zwei Cystein, Apo E3 ein Cystein und ein Arginin, Apo E4 zwei Arginin. Cystein besitzt im Gegensatz zu Arginin eine Sulfhydrylgruppe (= SH-Gruppe), an die besonders zweiwertige Metalle (wie zum Beispiel Blei, Cadmium, Kupfer, Quecksilber, Zink) mit hoher Affinität binden können. So können die Apolipoproteine E2 und E3 (E2 mit zwei SH-Gruppen besser als E3 mit einer SH-Gruppe) aufgrund ihres Cysteinrestes Schwermetalle binden und aus dem ZNS zur Leber transportieren. Der Genotyp E2/E2 hat also mit insgesamt vier SH-Gruppen die höchste Bindungsfähigkeit (Pendergrass et al 1997a, Haley 2003).

Das Apolipoprotein E4 besitzt keine SH-Gruppen. So könnte nach dieser These erklärt werden, dass das Apo E4 unfähig ist, einige Schwermetalle, darunter auch Quecksilber, zu entgiften und dem Gehirn deshalb keinen Schutz vor Schwermetallen bieten kann.

Weitere Risikofaktoren:

In einigen Studien wurde eine Abhängigkeit des Erkrankungsrisikos vom Bildungsstand gezeigt. Je höher der Bildungsstand, desto niedriger das Erkrankungsrisiko; der Risikounterschied ist aber nur sehr gering (Launer et al 1999). Diese Unterschiede könnten auch in einem unterschiedlichen Lebensstil begründet sein. Bezogen auf Quecksilber als auslösenden Faktor könnte vermutet werden, dass bei Personen mit höherem Bildungsstand (und oft einhergehend höherem Lebensstandard) vermehrt andere (teurere) Zahnmaterialien als Amalgam eingesetzt werden.

Als weitere Risikofaktoren werden Rauchen, Pestizide, Düngemittel, Klebstoffe, Ernährungsfaktoren und subklinische Hypothyreose diskutiert (Schulte et al 1991).

Moderater Alkoholkonsum scheint das Erkrankungsrisiko leicht zu senken, bei Alkoholmissbrauch ist das Risiko deutlich erhöht.

Auch bei der Ernährung muss differenziert werden: Während die Aufnahme mehrfach ungesättigter Fettsäuren risikosenkend wirkt, ist das Risiko bei hohem Fettverzehr erhöht (Grant 1999). Die Aufnahme von Vitamin E, Vitamin C und β -Karotin scheint einen protektiven Effekt zu haben.

Die Einnahme von Östrogenen und nichtsteroidalen Antiphlogistika scheint das Erkrankungsrisiko zu senken (Olivieri et al 2002). Auch Vitamin B12 und Folsäure haben möglicherweise einen schützenden Effekt (Clarke et al 1998).

Als Risikofaktor wird auch Aluminium intensiv diskutiert. In früheren Studien wurden Aluminiumanreicherungen in den krankheitstypischen Plaques gefunden, eine andere Studie stellte einen Zusammenhang zwischen der Aluminiumkonzentration im Trinkwasser und der Häufigkeit der Alzheimer-Krankheit her (Kruck 1993). In neueren Studien wurde der Einfluss von exogenem Aluminium auf die Krankheitsentstehung nicht belegt. Bei Versuchen an Nervenzellen konnten durch Aluminium nicht die alzheimer-typischen Veränderungen herbeigeführt werden.

1.3 Quecksilber als Risikofaktor

In den letzten Jahren wurden Studien veröffentlicht, die Hinweise darauf geben, dass Quecksilber möglicherweise eine pathogenetische Rolle bei der Entstehung der Alzheimer-Krankheit spielt (Ely 2001, Lorscheider et al 1995a und 1995b).

Die ersten Nervenzellveränderungen der Alzheimer-Krankheit sind zum Teil schon bei jüngeren Menschen sichtbar und nehmen im Laufe des Lebens zu. Daher ist es denkbar, dass eine mögliche exogene Ursache schon in geringer Dosis im jungen Erwachsenenalter auf den Menschen einwirkt und bis zum klinischen Erscheinungsbild der Alzheimer-Krankheit weiterhin anwesend ist. Diese Voraussetzung würde Quecksilber, welches zum Beispiel kontinuierlich aus Amalgam freigesetzt wird, erfüllen.

Die unterschiedliche Disposition eines Individuums zur Entwicklung der Alzheimer-Krankheit könnte auch von der Fähigkeit abhängen, Quecksilber gut auszuscheiden oder die durch Quecksilber ausgelösten Schäden gut zu kompensieren oder zu reparieren.

1.3.1 Allgemeines

Quecksilber (lat.: Hydrargyrum = Hg) ist ein in der Toxikologie gut untersuchtes und bekanntes Neurotoxin und wird als das giftigste nichtradioaktive Metall angesehen. Es ist das einzige Metall, das bei Raumtemperatur flüssig ist und auch verdampft, der Schmelzpunkt liegt bei $-39,6^{\circ}$ Celsius, der Siedepunkt liegt bei 357° Celsius. Quecksilber zählt im Periodensystem der Elemente zur II. Nebengruppe, es hat die Ordnungszahl 80 und die Elektronenkonfiguration $5d^{10}6s^2$. Es kann positiv ein- oder zweiwertig sein. Elementares Quecksilber hat ein positives Normalpotential, es lässt sich daher schwer oxidieren und löst sich nur in oxidierenden Säuren. Quecksilber bildet mit den meisten Metallen Verbindungen (Amalgame). Es kommt elementar oder als HgS (Zinnober) vor.

Je nach Art der Bindung unterscheidet man metallisches Quecksilber (z.B. Thermometer-Quecksilber und Amalgam = Legierung mit Hg), anorganisches Quecksilber (Kalomel = HgCl_2 = Quecksilberchlorid und Sublimat = Hg_2Cl_2) und organisches Quecksilber (z.B. Mersalyl, Methylquecksilber-Kation, Dimethylquecksilber). Während anorganisches Quecksilber nur schwer nach oraler Aufnahme resorbiert wird und sich hauptsächlich in der Niere anreichert, findet sich bei organischem Quecksilber vor allem eine Anreicherung im Gehirn. Metallisches Quecksilber dagegen wird bei oraler Aufnahme nur gering resorbiert, dafür aber sehr gut bei Inhalation, nämlich zu etwa 80 %. Es reichert sich vor allem im Gehirn und in der Niere an und verursacht so hauptsächlich renale und zentrale Symptome (Karow et al 2003).

Quecksilberdämpfe und freie Quecksilberionen sind giftig, weil sie unter anderem physiologisch wichtige SH-Gruppen im Organismus blockieren. Quecksilber kann in der Umwelt nicht abgebaut werden und reichert sich deswegen kontinuierlich an.

Quecksilberdampf wird zum Teil an die roten Blutkörperchen gebunden, kann also in die Körperorgane gelangen und wird intrazellulär schnell in das schädlichere Hg^{2+} umgewandelt. Das in den Nervenzellen im Gehirn entstandene Hg^{2+} bindet fest an intrazelluläre Proteine und zerstört diese oder hemmt sie in ihrer Funktion. Diese Zellen können sich nicht durch Teilung erneuern und begrenzen so die Ausscheidung des intrazellulären Quecksilbers.

1.3.2 Quecksilberquellen

Eine der Hauptquecksilberquellen des Menschen ist Zahnamalgam. Amalgam besteht zu etwa 50% aus elementarem Quecksilber, welches auch aus der fertig gestellten Füllung kontinuierlich freigesetzt und zum Teil auch vom Körper aufgenommen wird. Beim Einatmen wird ein Teil des Quecksilberdampfes (Hg^0) vom Blut aufgenommen. Dieses Quecksilber kann leicht biologische Membranen sowie die Blut-Hirn-Schranke penetrieren und reichert sich so in den verschiedenen Organen, besonders stark aber im Gehirn an (etwa 10% des aufgenommenen Quecksilbers), wo es nur sehr langsam wieder abgebaut werden kann. Die Halbwertszeit von Quecksilber im Gehirn wird nach Expositionsstopp auf mehrere Jahre bis Jahrzehnte geschätzt (Lorscheider et al 1995c), im Blut auf circa vier Tage, in der Niere auf etwa ein Jahr. Daher lassen sich weiter zurückliegende Spitzenbelastungen nicht in Blut und Urin nachweisen.

Der Quecksilbergehalt in Organen von Menschen, welche Amalgamfüllungen trugen, ist zwei- bis zwölfmal höher als bei Personen, die nie Amalgam ausgesetzt waren. Diese Quecksilberkonzentrationen korrelieren mit der Anzahl und der Liegedauer von Amalgamfüllungen. Zusätzlich zu der kontinuierlichen Freisetzung kleiner Mengen werden beim Kauen, Zähneputzen oder beim Zähneknirschen (Bruxismus) größere Mengen frei. Sind zusätzlich noch andere Legierungen im Mund vorhanden, so erhöht sich die Quecksilberfreisetzung weiter durch elektrochemische Vorgänge (Mutter et al 2005).

Als weitere Quecksilberquelle wird von der WHO (= World Health Organization, 1991) der Verzehr von Fisch (hier vor allem Quecksilber in Form von Methyl-Quecksilber) angeführt; sonstige Nahrungsmittel sowie Wasser und Luft tragen nur einen sehr geringen Teil hierzu bei:

Tabelle 1.2 (WHO 1991)

Quelle	Nettoaufnahme in $\mu\text{g}/\text{Tag}$
Amalgamfüllungen	3,0-17,0
Fisch und andere Meerestiere/-pflanzen	2,34
Sonstige Nahrungsmittel	0,25
Wasser	0,0035
Luft	0,0001

Die durchschnittliche tägliche Quecksilberaufnahme aus Amalgam beträgt laut WHO 3-17 $\mu\text{g}/\text{d}$, in Einzelfällen kann allerdings von einer Aufnahme von bis zu 120 $\mu\text{g}/\text{d}$ ausgegangen werden (Hahn et al 1989, Lorscheider et al 1995c).

1.3.3 Quecksilber im Körper

Bislang hat es sich als schwierig erwiesen, einen geeigneten biologischen Marker zur Abschätzung der körperlichen Quecksilberbelastung zu finden. Es gibt Hinweise, dass die Quecksilberkonzentrationen in Blut und Urin die im Körper vorhandenen Quecksilbermengen nicht adäquat widerspiegeln. Vermutlich zirkuliert das Quecksilber nicht nur frei, sondern wird zu einem großen Teil in Körpergewebe eingelagert. Im Moment sind die Konzentrationsbestimmungen in Urin und Blut allerdings die einzig verfügbaren Messmethoden bei lebenden Personen, abgesehen von einem umstrittenen Mobilisationstest mit Chelatbildnern.

Quecksilberkonzentrationen in Haaren und Nägeln spiegeln hauptsächlich die Belastung mit organischem Quecksilber wider und gelten zur Bestimmung von anorganischem Quecksilbergehalt als weniger valide als die Messungen in Urin und Blut (Kommission Human-Biomonitoring = HBM 1999).

2. Fragestellung

Um die pathogenetische Rolle von Quecksilber bei der Entstehung der Alzheimer-Erkrankung zu prüfen, soll in der vorliegenden Arbeit der aktuelle Stand der wissenschaftlichen Forschung zu diesem Thema dargestellt werden. Da in letzter Zeit einige divergierende Studien veröffentlicht wurden, ist es sinnvoll, über dieses Thema einen systematischen Überblick zu geben.

Im Jahr 2003 wurde mit der Entwicklung der Fragestellung begonnen, um Literatur zu finden, die eine evidenzbasierte Aussage zum Zusammenhang zwischen Quecksilber und der Entstehung der Alzheimer-Krankheit zulässt. Dieses Thema wird in Form einer systematischen Literaturübersichtsarbeit bearbeitet.

Alle Studien, gleich welchen Evidenzlevels, werden in dieser Arbeit berücksichtigt. Dazu gehören Studien mit Menschen, sowie Tier- und Zellversuche.

3. Methoden

3.1 Hintergrund

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine systematische Literaturübersichtsarbeit. Zu dieser Form von Literaturarbeiten gibt es Informationen von der Cochrane Collaboration, insbesondere das „Cochrane Reviewers' Handbook“ (Clarke et al 2003). Beispiele für andere systematische Reviews zu verschiedenen Themen können über die Suchoberfläche PubMed gefunden werden. Für das Erreichen eines hohen Qualitätsstandards ist vorgesehen, dass zwei Reviewer (in diesem Fall Herr Dr. Mutter und ich) unabhängig voneinander die Auswahl der einzuschließenden Studien treffen und eine anschließende Qualitätsbeurteilung derselben durchführen. Bei Abweichungen sollte das Ergebnis von beiden Reviewern diskutiert werden und gegebenenfalls durch eine unabhängige dritte Person überprüft werden. Der zweite Reviewer der vorliegenden Arbeit, Herr Dr. med. Joachim Mutter, nahm bereits an Workshops zur Erstellung eines systematischen Reviews teil und ist daher angemessen qualifiziert. In Zweifelsfällen wurde Herr Professor Harald Walach von der Universität Northampton um eine dritte Meinung gebeten.

Es wird empfohlen, in systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen nur randomisierte und kontrollierte Studien aufzunehmen. Da es zu diesem speziellen Thema, der möglichen Verbindung von Quecksilber und der Alzheimer-Krankheit, voraussichtlich keine randomisierten, kontrollierten Studien geben wird (dies verbietet sich aus ethischen und moralischen Überlegungen), wurde die Suche möglichst breit angelegt. So sollten möglichst viele, auch methodisch weniger valide, Studien gefunden werden, die am Ende eine angemessene Aussage ermöglichen. Es wurden Studien und Arbeiten aus allen Evidenzgraden miteinbezogen. Da experimentelle Studien am Menschen meist aus ethischen Gründen nicht durchgeführt werden können, wurden in die Analyse auch zell- und tierexperimentelle Studien eingeschlossen.

3.2 Literaturrecherche

Aus der Fragestellung ergibt sich ein bestimmter Bedarf an Information, der über eine gezielte Suche die gewünschten Ergebnisse bringen soll (Hersh 2003).

Die Schwierigkeit bei der Literaturrecherche besteht vor allem darin, die Begriffe in den einzelnen Datenbanken so zu wählen, dass man hinterher nicht zu wenige Treffer hat, um nicht wichtige Studien zu übersehen, aber auch nicht zu viele Treffer, damit nicht zu viel Ausschuss entsteht.

Problematisch hierbei ist der so genannte „Retrieval-Bias“, der die in Datenbanken vorhandenen, aber nicht gefundenen Studien bezeichnet. Maßzahlen für die Genauigkeit einer Recherche sind „precision“ (die gefundenen relevanten Zitate/ alle gefundenen Zitate) und „specificity“ (nicht gefundene nicht relevante Zitate/ alle nicht relevanten Zitate in der Datenbank). Maßzahl für die Vollständigkeit einer Recherche ist der „recall“ (gefundene relevante Zitate/ in Datenbank vorhandene relevante Zitate), auch „sensitivity“ genannt. Diese Balance zwischen Vollständigkeit und Genauigkeit zu erreichen ist Ziel einer gut angelegten Suchstrategie. Dabei müssen „recall“ und „precision“ in einem angemessenen Verhältnis stehen (Gaus 2005).

Da bei einer systematischen Literaturübersichtsarbeit möglichst alle zum Thema passenden Studien gefunden werden sollen, wird die Suchstrategie sehr breit angelegt, um einen möglichst hohen „recall“ (nicht bestimmbar, da man die Anzahl der in der Datenbank vorhandenen relevanten Zitate nicht kennt) zu erreichen. Dabei nimmt man einen hohen Anteil nicht relevanter Artikel in Kauf, das heißt die „precision“ (bestimmbar) ist niedrig.

Bei den möglichen Einschränkungen zur Vollständigkeit der Literatur spielen vor allem der Publication-, der Retrieval- und der Language-Bias eine Rolle. Allgemein gesprochen sind „Bias“ Abweichungen, die durch verschiedene Fehlerquellen bei der Auswahl der Studien entstehen können und dadurch später möglicherweise das Gesamtergebnis verzerren (Clarke et al 2003).

Publication-Bias: Studien mit signifikantem Ergebnis werden häufiger publiziert als Studien mit nicht signifikantem Ergebnis. Deswegen sollten bei der Suche nach relevanten Studien neben veröffentlichten auch nicht publizierte Ergebnisse analysiert werden. Diese nicht publizierten Studien zu finden gestaltet sich aber meist als sehr schwierig.

Retrieval-Bias: Hierunter versteht man die mangelhafte Auffindbarkeit von Studien in Datenbanken (Dickersin et al 1994). Dafür ist zum einen das jeweilige Suchprogramm verantwortlich, zum anderen der Suchende. Auch erfahrene Literatursuchende müssen sich bei der Ausarbeitung der Suchstrategie für ein bestimmtes Verhältnis von „precision“ („specificity“) und „recall“ („sensitivity“) entscheiden. Hinzu kommt auch der Language-Bias (Bassler et al 2000). Es ist aber anzunehmen, dass die meisten Studien auf Englisch erschienen sind. In vielen Fällen konnte zumindest ein englisches Abstract gefunden werden.

3.3 Suchstrategie

Die Entwicklung der Suchstrategie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Edith Motschall, Medizinische Dokumentarin am Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Universität Freiburg (Direktor Prof. Dr. med. R. Klar).

Da ein Ziel dieser Arbeit darin besteht, möglichst alle zu diesem Thema veröffentlichten Artikel über die Datenbanksuche auffindig zu machen, mussten mehrere Datenbanken durchsucht werden. Die Datenbanken EMBASE (=Excerpta Medica Data Base), HSDB (Hazardous Substances Data Bank), XTOXLINE, MEDLINE, Biosis und Science Citation Index sowie die Verlagsdatenbanken Kluwer, Springer und Thieme wurden jeweils vom zeitlichen Beginn jeder einzelnen Datenbank an durchsucht. Die durchsuchten Datenbanken werden im Folgenden kurz beschrieben (Stand Januar 2006).

Diese Datenbanken wurden mit der Suchoberfläche von DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) durchsucht:

EMBASE:

Inhalt:	Medizin und Randgebiete
Zeitraum:	1974 bis heute
Umfang:	10.896.396 Dokumente
Update:	wöchentlich
Typ:	Literaturdatenbank
Sprache:	Englisch, Originaltitel suchbar
Hersteller:	Elsevier B.V., Amsterdam/Niederlande

HSDB:

Inhalt: Toxikologie
Umfang: 4962 Dokumente
Update: monatlich
Typ: Faktendatenbank
Sprache: Englisch
Hersteller: National Library of Medicine (NLM), Bethesda/USA

XTOXLINE:

Inhalt: Toxikologie, Pharmakologie
Zeitraum: 1965 bis heute
Umfang: 2.510.832 Dokumente
Update: wöchentlich
Typ: Literaturdatenbank
Sprache: Englisch
Hersteller: NLM, Bethesda/USA

Kluwer-Verlagsdatenbank:

Inhalt: Medizin, Natur-, Geistes-, Sozial- und Rechtswissenschaften
Zeitraum: 1997 bis heute
Umfang: 360.401 Dokumente
Update: mehrmals wöchentlich
Typ: Literaturdatenbank
Sprache: Englisch
Hersteller: Springer-Verlag GmbH & Co. KG, Heidelberg

Springer-Verlagsdatenbank:

Inhalt: Medizin und Randgebiete
Zeitraum: 1997 bis heute
Umfang: 182.820 Dokumente
Update: mehrmals wöchentlich
Typ: Literaturdatenbank
Sprache: hauptsächlich Englisch (circa 15% der Dokumente sind mit deutschem Vokabular recherchierbar)

Hersteller: Springer-Verlag GmbH & Co. KG, Heidelberg

Thieme-Verlagsdatenbank:

Inhalt: Medizin und Randgebiete
Zeitraum: ab 2002
Umfang: 37.082 Dokumente
Update: mehrmals wöchentlich
Typ: Literaturdatenbank
Sprache: Englisch
Hersteller: Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Die folgenden Datenbanken wurden mit der Suchoberfläche via ReDI (Regionale Datenbank-Information Baden-Württemberg) durchsucht:

MEDLINE:

Fachgebiete: Medizin, Biologie, Pharmazie, Psychologie, Sport
Umfang: Publikationen aus etwa 3900 Zeitschriften
Berichtszeitraum: 1966 bis heute
Erscheinungsweise: wöchentlich
Datenbank-Typen: Aufsatzdatenbank, Fachbibliographie
Verlag: OVID Technologies

Biosis:

Fachgebiete: Medizin, Biologie, etc.
Berichtszeitraum: 1989 bis heute
Datenbank-Typ: Fachbibliographie
Verlag: OVID Technologies

Science Citation Index

Fachgebiete: Allgemein/ Fachübergreifend
Umfang: Publikationen aus etwa 5900 Zeitschriften
Berichtszeitraum: 1945 bis heute
Erscheinungsweise: wöchentlich
Datenbank-Typ: Aufsatzdatenbank

Verlag: Thomson

Da die Datenbanken unterschiedlich strukturiert sind und das kontrollierte Vokabular (Thesaurus), sofern vorhanden, ebenfalls verschieden ist, gibt es für sie keine einheitliche Suchstrategie.

Die verschiedenen Suchstrategien wurden zwischen Mai 2003 und Januar 2004 angewendet. Die detaillierten Suchstrategien für die einzelnen Datenbanken sind im Anhang zu finden.

In den Datenbanken Embase und Medline wurden, angepasst an das jeweils vorhandene kontrollierte Vokabular, unterschiedliche Begriffskombinationen als Suchbegriffe verwendet. Bei Embase entspricht das Vokabular dem Emtree, bei Medline den MeSH-Terms (Medical Subject Headings, Subheadings). MeSH-Terms sind standardisierte Schlagwörter, in denen Wörter mit gleicher Bedeutung zusammengefasst werden. Das Suchergebnis kann durch erweiterte Suche mit Subheadings verbessert werden, in dem durch diese Subheadings die Umgebung des gewünschten MeSH-Terms genauer beschrieben wird. Weiterhin ist es möglich, über eine „Explode“-Funktion mit den verschiedenen Unterbegriffen, die alle zu demselben MeSH-Term gehören, die Effizienz der Suche zu verbessern (Klar et al 2006).

Das Grundprinzip aller Suchstrategien war die Verknüpfung der Begriffsfelder zu „alzheimer“, „mercury“ und „neurotoxic“.

3.4 Bearbeiten der Literatur

Die Literaturzitate und auch die Studien wurden auf folgende Kriterien hin unabhängig gesichtet:

Einschlusskriterien:

- alle Studienarten und -designs
- Studieninhalt, der mit dem Thema dieses Reviews in Zusammenhang steht

Ausschlusskriterien:

- Studieninhalt, der keinen erkennbaren Zusammenhang mit dem Thema dieses Reviews erkennen lässt
- Artikel, die nicht auf Englisch oder Deutsch erschienen sind

Studien, die nicht auf Englisch oder Deutsch erschienen sind, wurden aufgrund mangelnder fachlicher Sprachkenntnisse ausgeschlossen.

3.4.1 Datenselektion

Zunächst wurden die oben beschriebenen Suchstrategien durchgeführt und dann die Auswahlkriterien von zwei unabhängigen Reviewern auf die daraus hervorgegangenen Abstracts und/oder Überschriften angewendet. Dabei wurden alle Literaturstellen, die die Einschlusskriterien möglicherweise erfüllen oder nicht von vornherein sicher ausgeschlossen werden konnten, in der vollständigen Originalversion besorgt, sofern die Artikel auf Englisch oder Deutsch erschienen waren. Dies gilt auch für Literaturstellen, die für die weitere Literatursuche von Nutzen sein konnten.

Die anhand der Überschriften oder Abstracts ausgewählten Studien wurden im Internet gesucht sowie aus den Bibliotheken der Universität Freiburg und über deren Fernleihdienst besorgt.

Nach Durchsicht sämtlicher Abstracts beziehungsweise Überschriften wurden die Ergebnisse zunächst verglichen und die Abweichungen diskutiert. Das gleiche geschah nach Vorliegen der Originalstudien, so dass nach diesen Prozessen alle Studien definiert waren, die den Auswahlkriterien entsprachen. Bei abweichenden Ergebnissen der beiden Reviewer wurde über eine ergebnisoffene Diskussion in allen Fällen ein einheitliches Resultat erzielt.

Im Anschluss an die Auswahl der Studien wurden die Literaturverzeichnisse durchgearbeitet, um weitere Studien aufzufinden. Dies geschah wiederum zusammen mit dem zweiten Reviewer, aber unabhängig voneinander. Dabei konnten nur Referenzlisten derjenigen Studien berücksichtigt werden, die mit den oben beschriebenen Suchstrategien gefunden wurden.

3.4.2 Datenextraktion

Anders als bei Metaanalysen oder in manchen systematischen Reviews, bei denen nur randomisierte, kontrollierte Studien Berücksichtigung finden, werden in der vorliegenden Arbeit auch Studiendesigns mit niedrigerem Evidenzgrad einbezogen. Mit der Einbeziehung dieser Studien wird der niedrigen Anzahl von randomisierten, kontrollierten Studien Rechnung getragen um einen möglichst umfassenden Überblick zu erhalten.

3.4.3 Qualitätsbewertung

Zur Einordnung der Studien wurden verschiedene Evidenzgrade bestimmt, die qualitativ unterschiedlich bewertet werden. Die Festlegung der Evidenzgrade orientiert sich an dem HTA Bericht „Bewertung unterschiedlicher Hygienekonzepte zur Kontrolle von MRSA (Methicillin-resistente Staphylococcus aureus)“ von Dettenkofer et al (2003). Für die vorliegende Arbeit wurde eine von Reviewern und Statistikern empfohlene Anpassung vorgenommen.

Evidenzgrad I:	systematische Übersichtsarbeiten
Evidenzgrad IIa:	Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
Evidenzgrad IIb:	randomisierte, kontrollierte Studien
Evidenzgrad IIIa:	Metaanalysen nicht randomisierter, kontrollierter Studien
Evidenzgrad IIIb:	prospektive Kohortenstudien
Evidenzgrad IIIc:	retrospektive Kohortenstudien
Evidenzgrad IV:	Fall-Kontroll-Studien
Evidenzgrad V:	Querschnittsstudien
Evidenzgrad VI:	Fallberichte
Evidenzgrad VIIa:	unsystematische Reviews
Evidenzgrad VIIb:	Expertenmeinungen

Neben dieser Einteilung wurden noch die Kategorien Tierversuche sowie Zellversuche festgelegt.

Auch die Einordnung der Studien in die Evidenz-Grade I bis VIIb erfolgte von beiden Reviewern unabhängig voneinander, in Zweifelsfällen wurde Herr Prof. Harald Walach um Rat gefragt. In drei unklaren Fällen wurde nach offener Diskussion eine einheitliche Einordnung erreicht.

4. Ergebnisse

Bei der Literaturrecherche in den verschiedenen Datenbanken wurden nach dem Import in das Literaturverwaltungssystem Procite und der automatischen Entfernung der Duplikate 1076 Artikel gefunden. Da Procite aufgrund unterschiedlicher Ausgabenormen der Zitate nicht alle Duplikate erkannt hatte, wurden manuell noch weitere 35 Artikel doppelt gefunden. Nach Entfernung blieben noch 1041 Zitate. Von diesen 1041 Treffern wurden nach Durchsicht der Abstracts (829) oder Titel (212), je nachdem was bei der Literatursuche in den Datenbanken frei zugänglich war, 158 ausgewählt, die von beiden Reviewern als zum Thema passend betrachtet wurden. Von diesen 158 Titeln wurden, soweit möglich, die kompletten Studien besorgt. Hierbei mussten noch einmal sechs aussortiert werden, davon konnten drei gar nicht besorgt werden (Anonym 1994, Kasarskis et al 1993, Skerfving et al 1985), weitere drei entfielen, da die Studien nicht auf Englisch oder Deutsch erschienen sind, sondern auf Norwegisch (Bjorklund 1991), Spanisch (Ortega Garcia et al 2003) und Polnisch (Wigowska-Sowinska 1982), und sich aufgrund mangelnder fachlicher Sprachkenntnisse keiner der beiden Reviewer in der Lage sah, diese Studien angemessen zu bearbeiten. Von weiteren sechs Studien, die nicht auf Englisch oder Deutsch erschienen waren, konnte das englische Abstract verwendet werden.

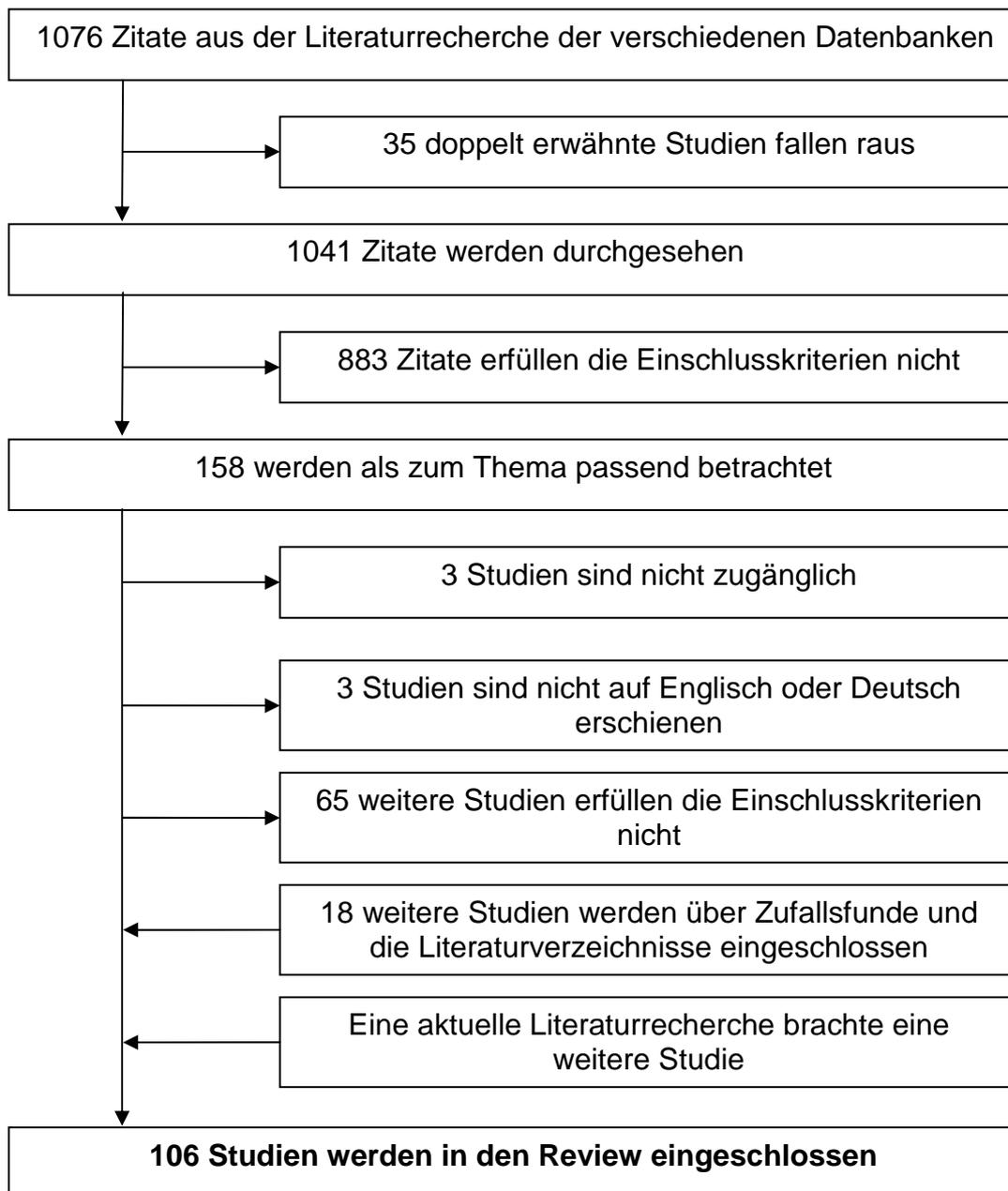
Nach dem Bearbeiten und Besprechen der 158 Studien wurden 87 als thematisch geeignet für diesen Review ausgesucht („Precision“ = $87/1041 = 0,084$), die verbleibenden 954 erfüllten die Einschlusskriterien nicht.

Durch Zufallsfunde und über die Literaturverzeichnisse (Reference-Checking oder Handsuche) der genannten 158 Studien fanden sich weitere 18 Studien, die auch in den Review eingeschlossen wurden.

Eine verkürzte Suche am 27.10.2005 in der Datenbank PubMed mit den Wörtern mercur*, alzheimer* und neurotox* brachte keine zusätzlichen Ergebnisse, eine weitere Suche am 01.02.2006 ergab einen weiteren Treffer (Echeverria et al 2005).

Zur Bearbeitung lagen nun also 106 Studien vor, die in verschiedene Evidenzgrade eingeteilt wurden. Bei 18 dieser Studien war nur das Abstract zugänglich.

Abbildung 4.1



Alle Literaturstellen aus der Suche in den elektronischen Datenbanken können im Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene des Universitätsklinikums Freiburg eingesehen werden. Gleiches gilt für die bearbeiteten Studien.

4.1 Übersicht über die relevanten Studien

In Tabelle 4.1 wird die jeweilige Anzahl an Studien, die in die verschiedenen Evidenzgrade eingeordnet wurden, dargestellt.

Tabelle 4.1

Art der Studie	Anzahl der Studien
Evidenzgrad I: systematischer Review	0
Evidenzgrad IIa: Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien	0
Evidenzgrad IIb: randomisierte, kontrollierte Studie	0
Evidenzgrad IIIa: Metaanalysen nicht randomisierter, kontrollierter Studien	1
Evidenzgrad IIIb: prospektive Kohortenstudie	2
Evidenzgrad IIIc: retrospektive Kohortenstudie	3
Evidenzgrad IV: Fall-Kontroll-Studie	19
Evidenzgrad V: Querschnittsstudie	33
Evidenzgrad VI: Fallbericht	4
Evidenzgrad VIIa: unsystematische Reviews	18
Evidenzgrad VIIb: Expertenmeinung	0
Tierversuche:	9
Zellversuche:	18

Eine Publikation beinhaltet einen Tier- und Zellversuch und wird daher doppelt aufgelistet.

4.2 Beschreibung der einzelnen eingeschlossenen Studien

Im Folgenden werden die Studien, die für diese Literaturübersichtsarbeit als relevant eingeschätzt wurden, einzeln vorgestellt. Begonnen wird mit dem höchsten Evidenzgrad. Innerhalb eines Evidenzgrades werden die Studien in alphabetischer Reihenfolge (nach dem Nachnamen des Erstautors) bearbeitet.

4.2.1 Evidenzgrad I: kein systematischer Review verfügbar

4.2.2a Evidenzgrad IIa: keine Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien verfügbar

4.2.2b Evidenzgrad IIb: keine randomisierte, kontrollierte Studie verfügbar

4.2.3a Evidenzgrad IIIa: eine Metaanalyse nicht randomisierter, kontrollierter Studien

1. „A meta-analysis for neurobehavioral results due to occupational mercury exposure“ (Meyer-Baron et al 2002)

Die Autoren beziehen 44 Studien zwischen 1980 und 1999 über Verhaltensauffälligkeiten bei Arbeitern, die beruflich anorganischem Quecksilber ausgesetzt waren, in ihre Analyse ein. Nach folgenden Auswahlkriterien wurden schließlich zwölf Studien ausgewählt und bearbeitet:

- Die Studie musste in einer wissenschaftlichen Zeitschrift erschienen sein.
- Der Grad der Exposition musste dokumentiert sein.
- Das arithmetische Mittel und die Standardabweichung mussten für die Testverfahren bekannt oder berechenbar sein (für die exponierte und die nicht-exponierte Gruppe).
- Mindestens drei Studien mussten dasselbe Testverfahren verwendet haben.

Aus diesen Studien ergaben sich 14 neuropsychologische Tests mit 20 verschiedenen Aufgaben, die neu analysiert wurden. Insgesamt gab es 686 exponierte Arbeiter und 579 Kontrollen. Bei einer durchschnittlichen

Urinkonzentration von 18-34 µg Quecksilber/g Kreatinin ergaben sich bei neun Aufgaben signifikant unterschiedliche Testergebnisse, bei denen die exponierte Gruppe schlechter abschnitt: Hierzu zählten Tests zu Aufmerksamkeit, Gedächtnis, motorischer Leistung und Auffassungsgabe.

In weiteren Berechnungen stellte sich heraus, dass je höher die Urin-Quecksilberkonzentration war, desto schlechter schnitten diese Personen bei den verschiedenen Tests ab. Dieses Ergebnis blieb aber im nicht-signifikanten Bereich.

Die Methodik wird in dieser Studie sehr genau beschrieben, besonders die Auswahl der Studien. Zu der jeweiligen Auswahl der exponierten Gruppen und der Kontrollen wird kaum etwas gesagt, dies wird aber auch in der Diskussion selbst angesprochen. Auch auf die Tatsache, ob die Quecksilberexposition schon länger zurücklag oder zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie noch stattfand, wird eingegangen.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass bei beruflicher anorganischer Quecksilberexposition auch bei Urin-Quecksilberkonzentrationen von unter 100 µg/g Kreatinin deutliche Verschlechterungen bei einzelnen Fähigkeiten, insbesondere auch der Gedächtnisfunktionen, auftreten. Dies sollte anregen, neu über erlaubte Grenzwerte nachzudenken.

4.2.3b Evidenzgrad IIIb: zwei prospektive Kohortenstudien

1. „Effects of occupational exposure to elemental mercury on short term memory“ (Smith et al 1983)

Die Autoren untersuchten 26 Arbeiter von zwei unterschiedlichen Chloralkali-Fabriken, die beruflich elementarem Quecksilber ausgesetzt waren, im Abstand von drei Monaten. Es kamen zwei Testverfahren zum Einsatz, die das Kurzzeitgedächtnis prüfen sollten, und es wurden die Urin-Quecksilberkonzentrationen bestimmt.

Beim Test „Wechsler digit span“ fanden sich keine signifikanten Veränderungen innerhalb dieser drei Monate und auch kein Zusammenhang zur gemessenen Quecksilberkonzentration, wohl aber signifikante Abweichungen zwischen den beiden Gruppen der jeweils 13 Arbeiter der beiden Fabriken. Die Gruppen unterschieden sich im Durchschnittsalter (43 versus 35 Jahre) und in der Dauer der

Bildung (10,2 versus 11,2 Jahre). Es bleibt unklar, ob sie jeweils unterschiedlichen Quecksilberkonzentrationen ausgesetzt waren.

Bei einem weiteren Test, der das Kurzzeitgedächtnis prüfen sollte, wurde eine Gruppe mit zwölf Arbeitern und eine weitere mit 14 Arbeitern getestet. Nach dem zweiten Durchlauf drei Monate später ergab sich eine signifikante Verbesserung zum ersten Durchlauf. Außerdem wurde ein signifikanter Zusammenhang zur durchschnittlichen Zwölf-Monats-Urin-Quecksilberkonzentration gefunden: je höher die Konzentration, desto schlechter waren die Ergebnisse für das Kurzzeitgedächtnis. Da hier ein Zusammenhang gefunden wurde, planten die Autoren eine weitere Studie, um diese Ergebnisse zu replizieren. Aus zwei weiteren Chloralkali-Fabriken fanden sich 25 beziehungsweise 35 Arbeiter, die freiwillig an der Studie teilnahmen. Die durchschnittliche Urin-Quecksilberkonzentration war bei diesen Arbeitern niedriger als bei den anderen beiden Versuchsgruppen. Auch hier fand sich ein signifikanter Zusammenhang in gleicher Richtung zwischen der Quecksilberkonzentration und dem Kurzzeitgedächtnis.

Die Testverfahren sind sehr ausführlich beschrieben, auch die unterschiedlichen Gruppenzusammensetzungen. Durch die Messungen zu zwei Zeitpunkten testeten die Autoren gleichzeitig die Reliabilität der Testverfahren. Sie kommen zu dem Schluss, dass chronische Belastung mit elementarem Quecksilber mit einer Verschlechterung des Kurzzeitgedächtnisses einhergeht.

2. "A search for longitudinal variations in trace element levels in nails of Alzheimer's disease patients" (Vance et al 1989)

Die Autoren bestimmten verschiedene Spurenelemente in den Nägeln von 20 Alzheimer-Patienten und sieben Kontrollpersonen alle sechs Monate über einen Zeitraum von bis zu drei Jahren. Dabei zeigte sich, dass die Quecksilberwerte in den Nägeln abnahmen, je älter die Patienten wurden und je weiter die Demenz fortschritt. Zu den meisten Messzeitpunkten befanden sich die Werte unterhalb der Kontrollwerte.

Die Autoren sehen diese Messergebnisse als Widerspruch zu den gefundenen erhöhten Quecksilberwerten im Gehirn von Alzheimer-Patienten bei anderen Studien und führen sie auf eine verminderte aktuelle Quecksilber-Aufnahme zurück.

4.2.3c Evidenzgrad IIIc: drei retrospektive Kohortenstudien

1. „Health effects of dental amalgam exposure: a retrospective cohort study“
(Bates et al 2004)

Die Autoren werteten die Daten von 20.000 Personen (davon 84 % Männer) aus, die zwischen 1977 und 1997 der neuseeländischen Armee angehörten. Diese Kohorte erfüllte folgende Kriterien:

- die Personen mussten bei Eintritt in die Armee jünger als 26 Jahre alt sein
- die Personen mussten im Besitz aller Backenzähne sein (außer Weisheitszähne)
- eine zahnärztliche Akte musste vorhanden sein.

Insgesamt fanden die Autoren eine Zunahme der Amalgamfüllungen mit dem Alter, später dann wieder einen Rückgang, was sie darauf zurückführten, dass vermehrt Zähne gezogen wurden. Es traten zwei Fälle der Alzheimer-Krankheit auf, was zu wenig ist, um eine weitere Analyse durchzuführen. Dies ist aber auch nicht weiter verwunderlich, da die Kohorte sehr jung war und die Alzheimer-Krankheit eine Erkrankung des älteren Menschen ist.

Die Methodik wird sehr gut beschrieben, auch die Untersuchungen scheinen sehr umfangreich. Eine Follow-up-Studie in einigen Jahren wäre sicher interessant.

2. “Health effects of long-term mercury exposure among chloralkali plant workers” (Frumkin et al 2001)

Die Autoren testeten und untersuchten 147 quecksilberexponierte Chloralkali-Fabrikarbeiter (Durchschnittsalter 49,5 Jahre) und analysierten die Ergebnisse unter Zuhilfenahme früherer Messungen (Dauer und Intensität der Quecksilberexposition sowie Urin-Quecksilberkonzentrationen) und der Personalakten. Von ursprünglich 454 Personen, die in die Studie hätten einbezogen werden können, waren bereits 51 verstorben. Zu 221 Personen konnte ein Kontakt hergestellt werden, von denen dann 147 an der Studie teilnahmen. Die Arbeiter hatten mindestens ein Jahr in der Fabrik gearbeitet, im Schnitt lag die Exposition 5,7 Jahre zurück. Die durchschnittliche Expositionsdauer wurde bestimmt, in der Studie findet sich das Ergebnis allerdings nicht. Als Kontrollkohorte dienten 132 nicht exponierte Arbeiter einer anderen Fabrik.

Exponierte Arbeiter berichteten über mehr und ernstere Symptome und schnitten in einigen Testverfahren schlechter ab, darunter auch in einem, welches die Gedächtnisleistung betraf. Die Arbeiter mit der höchsten Exposition gaben aber nicht unbedingt mehr Symptome an. Eine mögliche zusätzliche Quecksilberbelastung durch die Ernährung und durch Amalgamfüllungen wurde berücksichtigt.

Die Methodik ist sehr ausführlich dargestellt, die Ergebnisse werden recht selbstkritisch diskutiert.

3. "Neuropsychological effects associated with exposure to mercury vapour among former chloralkali workers" (Mathiesen et al 1999)

Die Autoren verglichen 75 ehemals quecksilberdampfexponierte Arbeiter mit 52 dem Alter nach angepassten Kontrollen. Im Durchschnitt waren die Arbeiter 7,9 Jahre exponiert, diese Exposition lag durchschnittlich 12,7 Jahre zurück. Es wurden nur Arbeiter in die Studie eingeschlossen, die folgende Kriterien erfüllten:

- jünger als 65 Jahre
- mindestens ein Jahr exponiert
- bekannte Urin-Quecksilberkonzentrations-Messwerte.

Ausschlusskriterien waren unter anderem „neurologische und psychiatrische Krankheiten“.

Kein signifikanter Unterschied bestand zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Ernährung und des Zahnstatus. In einigen Testverfahren, besonders die Aufmerksamkeit und motorische Fähigkeiten betreffend, schnitten die exponierten Arbeiter signifikant schlechter ab.

4.2.4 Evidenzgrad IV: 19 Fall-Kontroll-Studien

1. „Metals and trace elements in plasma and cerebrospinal fluid in normal ageing and Alzheimer's disease" (Basun et al 1991)

Die Autoren untersuchten den Liquor und das Blut von 24 Alzheimer-Patienten und 28 gesunden Kontrollpersonen auf Quecksilber, Spurenelemente und andere Metalle.

Sie fanden bei den Alzheimer-Patienten signifikant erhöhte Quecksilberspiegel im Plasma und nicht signifikant erhöhte Werte im Liquor. Je älter der Patient war, desto höher war sein Quecksilberspiegel im Liquor.

2. "Trace element correlations between human brain and fingernails" (Chaudhary et al 1992)

Die Autoren untersuchten 17 verschiedene Elemente in Gehirn- und Fingernagelproben von drei Alzheimer-Patienten und zehn neurologisch gesunden Kontrollpersonen. Dabei fand sich für Quecksilber eine positive Korrelation ($p < 0,05$) zwischen den Werten in Gehirn und Fingernägeln bei den Kontrollpersonen (die Werte waren in gleicher Richtung erhöht oder erniedrigt), die Proben der Alzheimer-Patienten korrelierten negativ ($p < 0,1$) miteinander (hohe Werte im Gehirn gingen einher mit niedrigen in den Fingernägeln).

Wegen der niedrigen Fallzahlen hat dieses Ergebnis nur eine eingeschränkte Aussagekraft.

3. "Trace elements in Alzheimer's disease pituitary glands" (Cornett et al 1998a)

Die Autoren untersuchten die Zirbeldrüsen (Glandula pinealis) von 43 Alzheimer-Patienten und 15 Kontrollpersonen auf fünf verschiedene Spurenelemente, darunter auch Quecksilber. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Amalgamexposition, der Einnahme quecksilberhaltiger Medikamente und dem Konsum von Fisch.

Es fand sich für kein Element ein signifikanter Unterschied. Der Quecksilberwert war im Mittel bei den Kontrollpersonen höher als bei den Alzheimer-Patienten.

4. "Imbalances of trace elements related to oxidative damage in Alzheimer's disease brain" (Cornett et al 1998b)

Die Autoren untersuchten vier Spurenelemente in sieben Gehirnregionen von 58 Alzheimer-Patienten und 21 Kontrollpersonen. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Amalgamexposition, der Einnahme quecksilberhaltiger Medikamente und dem Konsum von Fisch.

In fünf von den sieben Gehirnregionen (Frontallappen, Temporallappen, unterer Parietallappen, Hippokampus und Amygdala) fanden die Autoren höhere Quecksilberwerte bei den Alzheimer-Patienten, allerdings waren diese nicht signifikant erhöht. Im Kleinhirn und in der olfaktorischen Region (beide Regionen liegen außerhalb der Blut-Hirn-Schranke) erreichten die Kontrollpersonen fast doppelt so hohe Werte.

Der Nucleus basalis Meynert wurde nicht speziell untersucht.

5. "Low level mercuric EDTA-complex specifically blocks phosphorus-32-labeled 8 azido-GTP interactions with human brain tubulin" (Duhr et al 1990)

Von dieser Studie liegt nur ein Abstract vor.

Die Autoren verglichen Gehirne von gesunden Kontrollpersonen, die mit einem EDTA-Chelat-Komplex (EDTA = Äthylendiamintetraessigsäure) mit verschiedenen Metallen behandelt wurden, mit Gehirnproben von Alzheimer-Patienten.

Die Autoren berichten, dass geringe Mengen eines EDTA-Quecksilber-Chelat-Komplexes ausreichen, um die GTP-Interaktion (GTP = Guanosin triphosphat) mit β -Tubulin zu hemmen. Alle anderen GTP-Proteine sind nicht beeinträchtigt, ebenso wenig hemmen EDTA-Komplexe mit anderen Metallen diese Interaktion. Autoradiographisch betrachtet sind diese Veränderungen denen, die in Gehirnen von Alzheimer-Patienten auftreten, sehr ähnlich.

6. "Brain trace elements in Alzheimer's Disease" (Ehmann et al 1986)

Die Autoren untersuchten insgesamt 81 Gehirnproben von 14 Alzheimer-Patienten und 180 Gehirnproben von 28 dem Alter nach angepassten neurologisch gesunden Kontrollpersonen auf 16 verschiedene Spurenelemente. Sie fanden signifikant erhöhte Quecksilberwerte bei den Alzheimer-Patienten gegenüber den Kontrollpersonen sowie innerhalb der Gruppe der Alzheimer-Patienten einen signifikanten Unterschied zwischen weißer (niedrigerer Wert) und grauer (höherer Wert) Hirnsubstanz. Die höchsten Quecksilberwerte fanden sich im oberen Parietallappen, im Thalamus, im Putamen, im hinteren Okzipitallappen und in der Kleinhirn-Hemisphäre. Der Wert in der Kleinhirn-Hemisphäre war im Gegensatz zu den anderen signifikant erhöht.

7. "Mercury determination in Alzheimer's patients" (Fung et al 1995a, Abstract)

8. "Determination of blood mercury concentrations in Alzheimer's patients" (Fung et al 1995b)

9. "Mercury determination in nursing home patients with Alzheimer's disease" (Fung et al 1996)

Die Autoren untersuchten die Blut- und Urin-Quecksilberkonzentrationen von neun Alzheimer-Patienten und neun Kontrollpersonen. Alle Personen stammten aus dem gleichen Pflegeheim und aßen keinen Fisch. Es wurden zahnlose Personen von Versuchspersonen mit Zähnen (mindestens acht Zähne und mindestens zwei Amalgamfüllungen) unterschieden, um die Bevölkerung adäquat darzustellen.

Im Blut fanden sich bei den Alzheimer-Patienten etwas niedrigere Quecksilberwerte als bei den Kontrollpersonen, im Urin fanden sich bei den Kontrollpersonen etwas niedrigere Quecksilberwerte als bei den Alzheimer-Patienten. Jedoch war keiner dieser Unterschiede signifikant. Auch gab es keine signifikante Korrelation zwischen dem Urin-Quecksilbergehalt und der Anzahl der Amalgamfüllungen.

Die Blutproben wurden zwischen der Entnahme und der Analyse tiefgefroren, was zu einer Abnahme der Quecksilberkonzentration in der Probe führen kann.

Die Autoren weisen darauf hin, dass sich Quecksilber bei chronischer Exposition eher im Gewebe anreichert und somit im Blut und Urin nicht unbedingt nachweisbar ist. Messwerte aus Blut und Urin seien kein verlässlicher Indikator, um die Gesamtbelastung zu bestimmen.

Es wird nicht auf einen möglichen Unterschied zwischen Versuchspersonen mit oder ohne Zähne eingegangen.

10. "Brain mercury in neurodegenerative disorders" (Fung et al 1997)

Die Autoren untersuchten Proben aus sieben verschiedenen Bereichen des Gehirns von zwölf Alzheimer-Patienten, elf Multiple-Sklerose-Patienten und zwölf Kontrollpersonen.

Bei den Alzheimer-Patienten fanden sich in vier Bereichen des Gehirns (Frontalkortex, Okzipitalkortex, Hippokampus und Corona radiata) niedrigere Quecksilberwerte, in drei Bereichen (Temporalkortex, Putamen und Corpus callosum) höhere Werte als bei den Kontrollpersonen. Keiner dieser Unterschiede war jedoch signifikant.

Der Nucleus basalis Meynert wurde nicht speziell untersucht.

11. "Occupational risk factors for Alzheimer disease: a case-control study" (Gun et al 1996)

Die Autoren untersuchten 170 Alzheimer-Patienten (83 wahrscheinliche Fälle und 87 mögliche Fälle) und 170 Kontrollpersonen auf eine Belastung mit verschiedenen physikalischen und chemischen Elementen. Die Personen und deren Angehörige wurden ausführlich befragt, besonders nach einer möglichen beruflichen Exposition. Dabei ergab sich bei 4,1% der Alzheimer-Patienten und bei 2,4% der Kontrollpersonen eine Quecksilberexposition, dieser Unterschied war aber nicht signifikant. Es werden keine Angaben zur Dauer oder Höhe der Exposition gemacht. Die Autoren schreiben, dass durch die Befragung der Angehörigen die Angaben möglicherweise verfälscht sein könnten.

12. "Increased blood mercury levels in patients with Alzheimer's disease" (Hock et al 1998)

Die Autoren maßen die Blut-Quecksilberwerte bei 33 Alzheimer-Patienten (13 vom Typ „early-onset“ nicht familiär bedingt, 20 vom Typ „late-onset“), 45 depressiven Patienten gleichen Durchschnittsalters und 65 nicht psychiatrisch erkrankten Kontrollpersonen. Keine der Personen war beruflich quecksilberexponiert oder hatte einen hohen Fischkonsum. Das Durchschnittsalter der Alzheimer-Patienten betrug 70,7 Jahre, das der Kontrollgruppe 36,1 Jahre.

Von einem Teil dieser Patienten wurden auch die Quecksilberwerte im Liquor gemessen. Unabhängig vom Zahnstatus fanden sich bei den Alzheimer-Patienten signifikant erhöhte Blut-Quecksilberwerte gegenüber den beiden anderen Gruppen. Innerhalb der Gruppe der Alzheimer-Patienten fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten vom Typ „early-onset“ und „late-onset“. Hohe Blut-Quecksilberwerte gingen einher mit erhöhten β -Amyloid-Werten im Liquor, korrelierten jedoch nicht mit den Werten für Tau-Protein.

13. "Mercury in hair of patients with ALS" (Mano et al 1989)

Die Studie ist nicht auf Englisch oder Deutsch erschienen, daher konnte hier nur das englische Abstract bearbeitet werden.

Die Autoren untersuchten 73 Patienten, darunter auch elf Fälle mit degenerativen Krankheiten wie Parkinson oder Alzheimer. Diese wurden mit 26 gesunden Kontrollpersonen verglichen. Die Quecksilberkonzentration in den Haaren der Patienten mit degenerativen Krankheiten lag im Schnitt bei 1,83 ppm, die der Kontrollpersonen bei 1,44 ppm. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

14. „The aging of CNS in methylmercury intoxication“ (Oyanagi et al 1993)

Die Studie ist nicht auf Englisch oder Deutsch erschienen, daher konnte hier nur das englische Abstract bearbeitet werden.

Die Autoren verglichen die Anzahl der neurofibrillären Tangles (NFT) und der senilen Plaques im Temporallappen und im karkarinen Kortex von 16 Patienten mit Methylquecksilber-Vergiftung mit der Anzahl bei zwölf Kontrollpersonen. Sie fanden keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Anzahl der NFT und der senilen Plaques zwischen den beiden Gruppen.

15. "Alzheimer's disease, dental amalgam and mercury" (Saxe et al 1999)

Die Autoren untersuchten Gehirnproben aus verschiedenen Regionen und den Zahnstatus von 68 Alzheimer-Patienten und 33 Kontrollpersonen.

Sie fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gehirn-Quecksilberwerten der Alzheimer-Patienten und der Kontrollpersonen, genauso wenig wie eine Korrelation zwischen der Anzahl und Größe der Amalgamfüllungen und der Alzheimer-Krankheit.

Bei den Gehirnproben wurde der Nucleus basalis Meynert nicht mit untersucht.

16. "Assessing dental amalgam history of older adults with Alzheimer's disease" (Saxe et al 1996)

Von dieser Studie liegt nur das Abstract vor.

Die Autoren untersuchten den Zahnstatus von 66 Alzheimer-Patienten und 33 Kontrollpersonen. Sie fanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Anzahl und Größe der Amalgamfüllungen. Des Weiteren fand sich kein Zusammenhang zwischen der Lokalisation sowie der Verweildauer der Amalgamfüllungen und den Alzheimer-Patienten einerseits beziehungsweise den Kontrollpersonen andererseits.

17. "Regional brain trace-element studies in Alzheimer's Disease" (Thompson et al 1987)

Die Autoren untersuchten Gehirnproben von 14 Alzheimer-Patienten und 15 Kontrollpersonen, die keine oder sehr wenige neurofibrilläre Tangles und senile Plaques aufwiesen. Die Proben stammten aus dem Hippokampus, der Amygdala und dem Nucleus basalis Meynert, gemessen wurden 14 verschiedene Elemente. Zur Vervollständigung der Daten wurden zum Teil Analysen aus vorhergehenden Untersuchungen mit einbezogen. Im Hippokampus waren die Quecksilberwerte bei den Alzheimer-Patienten leicht erhöht, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. In der Amygdala und im Nucleus basalis Meynert fanden sich signifikant erhöhte Quecksilberwerte.

18. "Trace element imbalances in hair and nails of Alzheimer's disease patients" (Vance et al 1988)

Die Autoren untersuchten Haar- und Nagelproben von 63 Alzheimer-Patienten und 117 vergleichbaren Kontrollpersonen auf 17 verschiedene Elemente. In den Haarproben fand sich bezüglich der Quecksilberwerte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Quecksilberwerte in den Nagelproben waren bei den Alzheimer-Patienten signifikant erniedrigt. Dies führten die Autoren darauf zurück, dass möglicherweise die Verteilung von Quecksilber im Körper bei der Alzheimer-Krankheit gestört ist.

19. "Trace element imbalances in isolated subcellular fractions of Alzheimer's disease brains" (Wenstrup et al 1990)

Die Autoren untersuchten Gehirnproben von zehn Alzheimer-Patienten und zwölf Kontrollpersonen auf 13 verschiedene Spurenelemente. Sie fanden bei den Alzheimer-Patienten in allen untersuchten Gehirnregionen erhöhte Quecksilberwerte gegenüber den Kontrollpersonen. Dieser Unterschied war aber nur in den Mikrosomen signifikant.

4.2.5 Evidenzgrad V: 33 Querschnittsstudien

1. „Number of amalgam tooth fillings in relation to subjectively experienced symptoms in a study of Swedish women” (Ahlqwist et al 1988)

Die Autoren befragten (insgesamt 30 Fragen) 1024 Frauen im Alter zwischen 38 und 72 Jahren nach verschiedenen Symptomen und Beschwerden. Die Beschwerden wurden zu dem Zahnstatus der Befragten ins Verhältnis gesetzt. Es wurde keine positive Korrelation zwischen der Anzahl der Amalgamfüllungen und der Anzahl der Symptome oder einzelnen Symptomen gefunden. Bei einigen Symptomen fand sich eine negative Korrelation. In zwei Gruppen geteilt (null bis vier und mehr als 19 Amalgamfüllungen), gaben Frauen mit mehr Amalgamfüllungen im Schnitt weniger Symptome an, allerdings nur solange die Anzahl der Zähne nicht als Hintergrundvariable mit eingerechnet wurde. Weiterhin stellten die Autoren fest, dass die Personen mit weniger Zähnen über mehr Symptome klagten.

Es bleibt unklar, ob die Personen mit wenigen Amalgamfüllungen nur noch sehr wenige Zähne hatten und vielleicht früher wesentlich stärker Amalgam exponiert waren. Weiterhin ist nicht ersichtlich, was mit den Personen passierte, die zwischen fünf und 19 Amalgamfüllungen besaßen. Leider wollten die Autoren das Rohmaterial ihrer Studie nicht zur Reanalyse bereitstellen.

2. “Neuropsychological effects of low mercury exposure in dental staff in Erzurum, Turkey” (Aydin et al 2003)

Die Autoren untersuchten die Quecksilberkonzentrationen im Plasma und im Urin von 43 quecksilberdampfexponierten Mitarbeitern in Zahnkliniken und 43 Krankenhausangestellten, die keiner bekannten Quecksilberquelle ausgesetzt waren. Die beiden Gruppen glichen sich unter anderem hinsichtlich der Altersverteilung und der Anzahl der Amalgamfüllungen. Um mögliche zentralnervöse Schädigungen festzustellen, wurden verschiedene neuropsychologische Testverfahren angewendet. Die Mitarbeiter der Zahnklinik hatten höhere Blut- und Urin-Quecksilberwerte als die Kontrollgruppe. Die höheren Werte gingen mit einem signifikant schlechteren Abschneiden im Gedächtnistest und einer erhöhten Ängstlichkeit und Neigung zu depressiven Verstimmungen einher. Es fand sich keine Korrelation zwischen der

Höhe der Quecksilberkonzentrationen und der Länge der Arbeit mit Amalgam oder der Anzahl der eigenen Amalgamfüllungen.

3. "Physical and mental health related to dental amalgam fillings in Swedish twins" (Björkman et al 1996)

Die Autoren untersuchten 587 Personen aus einer laufenden Zwillingsstudie, sammelten Daten zur körperlichen und psychischen Gesundheit und testeten das Gedächtnis. Das Durchschnittsalter betrug 66 Jahre, ein Viertel der Versuchspersonen hatte keine eigenen Zähne mehr, die anderen hatten im Schnitt 15 Amalgamfüllungen in ihrem Gebiss. Die zahnlosen Versuchspersonen waren signifikant älter. Im Durchschnitt hatten die älteren Personen weniger Amalgamfüllungen.

Es fanden sich keinerlei negative Effekte der Amalgamfüllungen. Je mehr Amalgamfüllungen die Versuchspersonen hatten, desto gesünder schätzten sie sich selbst ein, und desto bessere Ergebnisse hatten sie beim Gedächtnistest.

4. "The Mt. Diwata study on the Philippines 1999 – assessing mercury intoxication of the population by small scale gold mining" (Drasch et al 2000)

Die Autoren untersuchten auf den Philippinen insgesamt 323 Freiwillige auf die Quecksilberbelastung in Blut, Urin und Haaren und führten Befragungen sowie neuropsychologische Tests durch. Die Versuchspersonen ließen sich in vier Gruppen einteilen: 102 Arbeiter, die beruflich direkt Quecksilberdampf exponiert waren, 63 Einwohner aus der Umgebung der Goldmine, die dem Quecksilber aus der Umwelt, insbesondere im Fisch, ausgesetzt waren, sowie jeweils 100 und 42 Personen aus zwei anderen Gegenden, von denen die zweite Gruppe als Kontrollgruppe betrachtet wurde. Insgesamt 16 Personen wurden ausgeschlossen, davon neun aufgrund von nicht vollständig vorhandenen Daten und sieben aufgrund von neurologischen Erkrankungen wie Schlaganfall oder Morbus Parkinson.

Deutlich signifikant war das schlechte Abschneiden in den verschiedenen Tests, darunter auch ein Gedächtnistest. Auch signifikant war die Anzahl an Symptomen,

sowohl der Arbeiter als auch der Bewohner der Umgebung der Goldmine gegenüber der Kontrollgruppe. Um Alkoholkonsum als möglichen Störfaktor auszuschließen, wurden die Analysen in einer Untergruppe, die nur aus Frauen und Kindern bestand, die keinen Alkoholkonsum angaben, wiederholt. Auch hier schnitten die Bewohner aus der Umgebung der Goldmine schlechter ab als die Kontrollgruppe.

Die höchsten gemessenen Quecksilberwerte im Urin fanden sich bei den Arbeitern, gefolgt von den Bewohnern der Umgebung. Der Unterschied zur Kontrollgruppe war signifikant. Dagegen waren die Quecksilberwerte im Blut und in den Haaren bei der Kontrollgruppe höher als bei den Bewohnern der Umgebung der Goldmine.

Die Gesamtergebnisse der Tests korrelierten signifikant nur mit den Quecksilberwerten im Urin, die Ergebnisse aus dem Gedächtnistest korrelierten signifikant mit den Quecksilberwerten aus Blut und Urin. Die Anzahl und Schwere der Symptome korrelierte signifikant mit den Urin-Quecksilberwerten. Je höher die Quecksilberkonzentration im Blut und/oder Urin war, desto schlechter war der Gesundheitszustand. Dies galt für die Gesamtheit der Studienteilnehmer, jedoch nicht unbedingt für jeden einzelnen. Die Autoren merken selbst das Problem von Quecksilber als Biomarker in Blut oder Urin an.

5. „Chronic low-level mercury exposure, BDNF polymorphism, and associations with cognitive and motor function“ (Echeverria et al 2005)

Die Autoren untersuchten an 194 Zahnärzten und 233 Zahnarzhelferinnen, die beruflich Quecksilberdampf ausgesetzt waren und keine Probleme mit der Niere sowie dem Zentralnervensystem hatten, Effekte auf die Kognition und Motorik in Abhängigkeit eines bestimmten Polymorphismus des BDNF (=brain-derived neurotrophic factor). Bei den Zahnärzten fand sich ein schlechteres Abschneiden in den Tests für das Arbeitsgedächtnis bei höheren Urin-Quecksilberwerten. Andere Gedächtnistests zeigten einen Zusammenhang zum BDNF-Polymorphismus. Die Quecksilberexposition und der BDNF-Polymorphismus wirkten sich additiv negativ auf das Arbeitsgedächtnis, das visuelle Gedächtnis und die kognitive Flexibilität aus.

6. "Neurobehavioral effects from exposure to dental amalgam Hg⁰: new distinctions between recent exposure and Hg body burden" (Echeverria et al 1998)

Die Autoren testeten 34 Zahnärzte und 15 Zahnarzhelfer/innen. Ein Diabetiker und ein Alkoholiker wurden von der Studie ausgeschlossen. Es wurden verschiedene Testverfahren und Fragebögen angewendet, die Urin-Quecksilberkonzentration gemessen und dann den Versuchspersonen DMPS (=Dimercaptopropansulfonsäure) als Quecksilber-Chelatbildner gegeben.

Nach Gabe von DMPS korrelierte die Quecksilberbelastung besser als vorher mit diversen Symptomen und den Testergebnissen, wobei auch Gedächtnisleistung und kognitive Funktion getestet wurden (keine Angabe zur Signifikanz).

7. "Behavioral effects of low-level exposure to elemental Hg among dentists" (Echeverria et al 1995)

Die Autoren verglichen die Ergebnisse verschiedener Testverfahren und Fragebögen von 19 quecksilberexponierten Zahnärzten (durchschnittlicher Urin-Quecksilberwert: 36 µg/l) mit den Ergebnissen von 20 nicht exponierten Zahnärzten (Urin-Quecksilberwerte nicht messbar).

Signifikante Korrelationen zur Urin-Quecksilberkonzentration fanden sich unter anderem bei schlechter Konzentrationsfähigkeit, emotionaler Labilität und Stimmung. Die kognitiven Funktionen wurden mit höherem Urin-Quecksilberwert schlechter, erreichten jedoch keine Signifikanz. Gedächtnisleistungen korrelierten nicht mit der Quecksilberkonzentration.

8. "Neuropsychological effects of low mercury vapor exposure in chloralkali workers" (Ellingsen et al 2000)

Die Autoren verglichen die Testergebnisse von 47 quecksilberdampfexponierten Chloralkali-Arbeitern mit den Ergebnissen von 47 Kontrollpersonen. Für die Arbeiter wurde aus vorhandenen Daten die durchschnittliche jährliche Urin-Quecksilber-

konzentration berechnet. Sämtliche gemessene Quecksilber-konzentrationen der Arbeiter waren gegenüber den Kontrollpersonen signifikant erhöht.

Es fanden sich hinsichtlich der Testergebnisse kaum signifikante Unterschiede zwischen den beiden Versuchsgruppen. Eine statistisch signifikante Korrelation zur Blut-Quecksilberkonzentration fand sich bei zwei Testverfahren, dem WAIS (=Wechsler Adult Intelligence Scale) Digit Symbol Test und dem Benton Visual Retention Test. Je höher die Quecksilberkonzentration im Blut, desto schlechter war das Abschneiden in diesen beiden Tests.

Dies könnte auf eine beeinträchtigte Aufmerksamkeit und ein schlechteres visuelles Gedächtnis hinweisen.

9. "Mercury derived from dental amalgams and neuropsychologic function"
(Factor-Litvak et al 2003)

Die Autoren unterzogen 550 Versuchspersonen zwischen 30 und 49 Jahren, die nicht beruflich Quecksilber ausgesetzt waren, verschiedenen neuropsychologischen Tests, Fragebögen und einer Zahnuntersuchung, um die Anzahl der Amalgamfüllungen festzustellen. Zudem maßen sie die Quecksilberkonzentrationen im Urin. Die durchschnittliche Anzahl an Amalgamfüllungen betrug 10,6 Stück, die Urin-Quecksilberkonzentration war im Schnitt 1,7 µg/g Kreatinin.

Es fand sich keinerlei signifikante Korrelation zwischen den Testergebnissen und den Urin-Quecksilberwerten oder der Anzahl an Amalgamfüllungen. Je höher die Anzahl der Amalgamfüllungen war, desto höher waren auch die Urin-Quecksilberwerte. Frühere Amalgamfüllungen wurden nicht berücksichtigt.

10. "Apolipoprotein E genotyping as a potential biomarker for mercury neurotoxicity" (Godfrey et al 2003)

Bei 400 Patienten (Durchschnittsalter 50,8 Jahre) mit neuropsychiatrischen Symptomen, die möglicherweise im Zusammenhang mit chronischer Quecksilberexposition stehen, bestimmten die Autoren den Apolipoprotein E-Genotyp und die Anzahl der Amalgamfüllungen und -oberflächen. Statistisch signifikant mehr

Personen dieser Gruppe hatten das Allel Apo E4, verglichen mit Blutspendern, die als Kontrollgruppe dienten. Dies war auch ein höherer Prozentsatz, als bei anderen Studien ermittelt wurde.

Bei 150 Patienten wurde vor und nach einem DMPS-Provokationstest die Urin-Quecksilberkonzentration gemessen. Vorher betrug die Urin-Quecksilberkonzentration unter 5 µg/g Kreatinin, hinterher waren es im Schnitt 347 µg/g Kreatinin. Die Patienten wurden hinsichtlich einer möglichen beruflichen Quecksilberexposition und ihres Fischkonsums befragt. Es ergab sich kein Zusammenhang zur gemessenen Quecksilberkonzentration.

11. "Sodium 2,3-dimercaptopropionate challenge test for mercury in humans: II. Urinary mercury, porphyrins and neurobehavioral changes of dental workers in Monterrey, Mexico" (Gonzalez-Ramirez et al 1995)

Die Autoren unterzogen 28 Personen einem Quecksilber-Provokationstest; 23 von ihnen durchliefen verschiedene Testverfahren und füllten Fragebogen aus.

Der DMPS-Quecksilber-Provokationstest wurde bei zehn Zahntechnikern, fünf Zahnärzten und 13 Medizintechnikern, die beruflich keinem Quecksilber ausgesetzt waren, durchgeführt und die Quecksilberkonzentration jeweils sechs Stunden vorher und nachher im Urin gemessen. Zusätzlich wurde die Fläche der Amalgamfüllungen ausgemessen. Beginnend 15 Tage vorher sollte kein Fisch mehr gegessen werden. Bei den Testverfahren und den Fragebögen wurden die Zahnärzte aufgrund der geringen Anzahl und des nicht vergleichbaren sozioökonomischen Status und der Bildung nicht berücksichtigt. Die Tests wurden hinsichtlich des Expositionsstatus verblindet durchgeführt.

Die durchschnittliche Urin-Quecksilberkonzentration vor dem Provokationstest war bei den Zahntechnikern sechsmal, bei den Zahnärzten viermal höher als bei den Medizintechnikern, die als Kontrollgruppe dienten. Nach dem Provokationstest fand sich im Urin die 35- bis 88fache Menge an Quecksilber, dies entsprach bei den Zahntechnikern einer 15-mal und bei den Zahnärzten einer sechsmal höheren Konzentration als bei der Kontrollgruppe.

Bei den Testverfahren zeigten sich für die exponierte Gruppe unter anderem schlechtere Ergebnisse hinsichtlich der Depressivität und des Gedächtnisses, allerdings waren diese nicht signifikant.

12. "Chronic low-level mercury exposure, BDNF polymorphism, and associations with self-reported symptoms and mood" (Heyer et al 2004)

193 Zahnärzte und 230 Zahnarthelferinnen mit geringer chronischer Quecksilberexposition wurden per Fragebogen über ihre Stimmung und verschiedene Symptome befragt. Außerdem wurden der Quecksilbergehalt im Urin und der BDNF bestimmt.

Die am meisten genannten Symptome waren bei beiden Gruppen Ängstlichkeit (91% der Zahnarthelferinnen und 78% der Zahnärzte), Depressivität (88% respektive 77%) und Gedächtnisverlust (86% respektive 69%). Es gab einige signifikante Assoziationen, darunter auch einen Zusammenhang zwischen der Ängstlichkeit und der akuten Quecksilberexposition sowie dem Gedächtnisverlust und der chronischen Quecksilberexposition bei den weiblichen Versuchspersonen.

13. "Relationship between mercury concentration in blood, cognitive performance, and blood pressure, in an elderly urban population" (Johansson et al 2001)

Die Autoren maßen bei 106 Personen die Blut-Quecksilberwerte und verglichen diese mit den Ergebnissen aus der Mini-Mental State Examination (MMSE) und anderen Parametern. Diese 106 Personen (Durchschnittsalter 87 Jahre) wurden aus einer größeren Kohorte einer laufenden prospektiven Studie ausgewählt. Die durchschnittliche Blut-Quecksilberkonzentration lag bei 17 nmol/l, Werte, die auch bei Alzheimer-Patienten gefunden werden. Nach den Blutanalysen wurden fünf Personen ausgeschlossen, die Werte über 28 nmol/l aufwiesen, und drei Personen deren Werte unter 5 nmol/l lagen. 13 Personen erreichten im MMSE Werte unter 24 nmol/l und galten damit als dement.

Einen Zusammenhang zwischen dem Abschneiden beim MMSE und der Blut-Quecksilberkonzentration oder dem Alter fanden die Autoren nicht. Sie weisen darauf

hin, dass die Quecksilberwerte im Blut nicht unbedingt die Gesamtbelastung des Körpers darstellen und dass diese Population älter ist, als es der durchschnittlichen Lebenserwartung in Schweden entspricht und dass sie daher eine besonders gesunde Gruppe sein könnte.

Bei allen Personen wurde eine Zahnanalyse durchgeführt, darauf wird aber nicht weiter eingegangen. Es gibt keine Angaben zum Fischkonsum, der mit der Blut-Quecksilberkonzentration korrelieren kann. Weiterhin bleibt unklar, warum aus der ursprünglichen Kohorte von 804 Personen nur 157 für eine Zahnanalyse ausgewählt wurden und dann nur 106 in die endgültigen Betrachtungen miteinbezogen wurden.

14. "Subjective symptoms and neurobehavioral performances of ex-mercury miners at an average of 18 years after the cessation of chronic exposure to mercury vapor" (Kishi et al 1993)

15. "Residual neurobehavioral effects associated with chronic exposure to mercury vapour" (Kishi et al 1994)

Die Autoren testeten 76 Arbeiter, die in einer Quecksilbermine gearbeitet hatten und dort über lange Zeit Quecksilberdampf ausgesetzt waren, und verglichen diese mit 76 Kontrollpersonen. Die Tests und Befragungen fanden etwa 18 Jahre nach Beendigung der Tätigkeit statt. Weiterhin wurde der Quecksilbergehalt im Blut, im Urin und in den Haaren gemessen.

Die Prävalenz einiger neurologischer Symptome war bei den Arbeitern gegenüber den Kontrollpersonen signifikant höher. Bei den Tests zu motorischer Koordination, Reaktionszeit und Kurzzeitgedächtnis schnitten die Arbeiter signifikant schlechter ab. Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen den schlechten Testergebnissen und der Quecksilberexposition.

Die Autoren verglichen die Blut- und Urin-Quecksilberwerte von den Arbeitern, die eine Quecksilbervergiftung gehabt hatten, mit den Werten der anderen Arbeitern. Dabei fand sich kein signifikanter Unterschied.

16. "Exposure to mercury vapor and impact on health in the dental profession in Sweden" (Langworth et al 1997)

Untersucht wurden 22 Zahnärzte und 22 Zahnarzthelferinnen auf den möglichen Einfluss einer Quecksilberdampfexposition. Dazu mussten verschiedene Fragebögen beantwortet werden, und die Quecksilberkonzentration in der Luft am Arbeitsplatz sowie im Blut und Urin wurden bestimmt. Ausschlusskriterien waren für diese Gruppe und die Kontrollpersonen unter anderem Krankheiten des Zentralnervensystems und der Niere.

Die Anzahl der Symptome des zahnärztlichen Personals war signifikant höher als die der 44-köpfigen Kontrollgruppe. Die Urin-Quecksilberkonzentration unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

17. "Residual neurologic deficits 30 years after occupational exposure to elemental mercury" (Letz et al 2000)

Untersucht wurden 205 Arbeiter (Durchschnittsalter 71 Jahre), von denen 104 vor über 30 Jahren beruflich Quecksilber ausgesetzt waren, auf die Funktion des peripheren und zentralen Nervensystems. 172 dieser Arbeiter nahmen bereits an einer früheren Studie teil, 33 wurden neu hinzugewonnen. Die Kontrollgruppe stellten weitere 101 Arbeiter aus der gleichen Fabrik dar. Nach den Untersuchungen wurden 48 der exponierten Arbeiter und 35 der nicht exponierten Arbeiter nach Kriterien wie zum Beispiel Einnahme von bestimmten Medikamenten, stattgehabtes Nierenversagen, Gehirntumor, Schlaganfall oder zu hohe Blut-Glukose- oder TSH-Werte (TSH = thyreoideastimulierendes Hormon), ausgeschlossen. Es verblieben 56 respektive 66 Arbeiter für die weitere Analyse der Testergebnisse.

Die Autoren fanden keinerlei signifikante Unterschiede hinsichtlich der Testergebnisse. Von den exponierten Arbeitern wurden während der Fabrikarbeit mindestens vierteljährlich Urin-Proben zur Bestimmung der Quecksilberbelastung genommen. Die Höhe dieser Werte korrelierte nicht mit den Kriterien für Demenz. Die Autoren fanden aber neurologische Effekte (Tremor, eingeschränkte Hand-Auge-Koordination), die auch 30 Jahre nach dem Ende der Quecksilberexposition noch nachweisbar waren (statistisch signifikant).

18. "Concentration of mercury in hair of diseased people in Japan" (Nakagawa 1994)

Der Autor verglich den Quecksilbergehalt im Haar von 133 kranken Personen (darunter auch Demenz-Kranke) mit dem Quecksilbergehalt in den Haaren von 365 gesunden Personen. Insgesamt hatten die kranken Personen höhere Werte als die Gesunden. Die Autoren geben kein Signifikanzniveau an.

Der durchschnittliche Quecksilbergehalt von 49 Demenz-Kranken (Durchschnittsalter 81,8 Jahre) betrug 5,9 ppm, dies war höher als der Wert der gesunden Kontrollpersonen. Leider geht aus der Studie nicht der durchschnittliche Quecksilbergehalt der Haare der Gesunden hervor.

19. "Chronic neurobehavioral effects of elemental mercury in dentists" (Ngim et al 1992)

Getestet wurden 98 Zahnärzte, die beruflich Quecksilberdampf ausgesetzt waren, und 54 Kontrollpersonen. Es wurden die Quecksilberkonzentrationen im Blut und Urin gemessen und der Zahnstatus mit Amalgamfüllungen analysiert, sowie die Quecksilberdampfkonzentrationen am Arbeitsplatz gemessen. Ausschlusskriterien waren unter anderem Krankheiten des zentralen oder peripheren Nervensystems sowie psychiatrische Krankheiten.

Insgesamt schnitten die Zahnärzte bei den Testverfahren (darunter auch Gedächtnistests) signifikant schlechter ab, nur im Verständnistest erreichten die Zahnärzte bessere Ergebnisse als die Kontrollpersonen. Die Ärzte erzielten umso schlechtere Ergebnisse, je höher die Quecksilberkonzentration am Arbeitsplatz war. Einige dieser Ergebnisse waren signifikant.

20. "Amalgam fillings and cognitive abilities in a representative sample of the elderly population" (Nitschke et al 2000)

Die Autoren untersuchten 300 Patienten zwischen 70 und 103 Jahren auf einen Zusammenhang zwischen Amalgamfüllungen und kognitiver Funktion. Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt:

- seit mindestens 20 Jahren zahnlos (100 Personen)
- eigene Zähne ohne Amalgam (100 Personen mit im Schnitt 5 Zähnen)
- eigene Zähne mit Amalgam (100 Personen mit im Schnitt 14 Zähnen und 2,9 Amalgamfüllungen).

Es wurden verschiedene Testverfahren durchgeführt und eine Einteilung nach dem Grad der Demenz vorgenommen. Es fand sich kaum ein statistischer Unterschied hinsichtlich der Testergebnisse und der Anzahl dementer Personen zwischen den drei Gruppen. Nur bei den Tests zu Intelligenz/Wissen schnitt die dritte Gruppe mit eigenen Zähnen und Amalgamfüllungen signifikant besser ab.

Die Autoren schließen, dass es keine Korrelation zwischen dem Zahnstatus und den kognitiven Fähigkeiten oder einer Demenz-Erkrankung gibt. Dabei merken sie selbst an, dass die zahnlosen Personen, die hier als Kontrollgruppe ohne Amalgamexposition angesehen werden, möglicherweise früher ein sehr viel schlechteres Gebiss mit vielen Amalgamfüllungen gehabt haben könnten. Gleiches gilt für die Gruppe mit eigenen Zähnen ohne Amalgamfüllungen, die ja im Schnitt nur noch fünf Zähne hatten. Es bleibt also unklar, ob, wie lange und in welchem Umfang diese beiden Gruppen möglicherweise amalgamexponiert waren.

21. „Mercury concentration in systemic fluids and organ damage in workers with chronic exposure to mercury vapours" (Pach et al 1980)

Die Studie ist nicht auf Englisch oder Deutsch erschienen, daher konnte hier nur das englische Abstract bearbeitet werden.

Die Autoren untersuchten 170 Arbeiter, die beruflich Quecksilberdampf ausgesetzt waren. Sie maßen die Quecksilberkonzentrationen im Blut und im Speichel (durchschnittlich 2,27 respektive 3,88 µg/100ml). Sie fanden bei 22 Arbeitern (12,9%) Symptome einer zentralnervösen Schädigung und bei diesen und weiteren 22

Arbeitern (25,9%) Symptome und Zeichen für eine zentralnervöse Schädigung sowie eine Schädigung der Leber. Es wurde keine Korrelation zwischen der Quecksilberkonzentration und den Organschäden festgestellt. Die zentralnervösen Schädigungen fanden sich bei den älteren Arbeitern, die einer längeren Quecksilberbelastung ausgesetzt waren.

Genauere Aussagen hinsichtlich der Methodik und der Untersuchungsmethoden lassen sich hier nicht treffen, da nur das Abstract vorliegt. Die Autoren fanden keinen Zusammenhang zwischen der Quecksilberkonzentration und den Organschäden. Allerdings stellen sie fest, dass bei insgesamt längerer Quecksilberexposition öfter zentralnervöse Schädigungen auftreten.

22. "Psychological performance and long-term exposure to mercury vapors"
(Piikivi et al 1984)

Die Autoren testeten 36 Chloralkali-Arbeiter (Durchschnittsalter 39,9 Jahre), die mindestens zehn Jahre lang Quecksilberdämpfen ausgesetzt waren, und 36 Kontrollpersonen. Je höher die Quecksilberbelastung war, desto schlechter schnitten die Arbeiter bei den Tests zur verbalen Intelligenz ab. Das Abschneiden im Gedächtnistest korrelierte signifikant mit der aktuellen Quecksilberbelastung und der Quecksilberkonzentration im Blut; je höher die Quecksilberwerte, desto schlechter waren die Testergebnisse.

23. „Subjective symptoms and psychological performance of chlorine-alkali workers“ (Piikivi et al 1989)

Die Autoren verglichen 60 Arbeiter, die durchschnittlich 13,7 Jahre beruflich Quecksilberdampf ausgesetzt waren, mit einer angepassten Kontrollgruppe. Bei der Befragung gab die exponierte Gruppe signifikant mehr Symptome an, darunter auch Gedächtnisschwierigkeiten ($p < 0,001$). Diese Ergebnisse bestätigten sich bei den Testverfahren jedoch nicht, hier erzielten beide Gruppen ähnliche Ergebnisse.

24. "A pilot study of the effect of low level exposure to mercury on the health of dental surgeons" (Ritchie et al 1995)

Die Autoren verglichen zwei Gruppen von Zahnärzten (19 jüngere versus 20 ältere) mit zwei Kontrollgruppen. Die älteren Zahnärzte hatten höhere Quecksilberwerte im Urin als die jüngeren Zahnärzte und die Kontrollgruppen und schnitten bei den Gedächtnistests signifikant schlechter ab ($p < 0,05$).

25. "Health and neuropsychological functioning of dentists exposed to mercury" (Ritchie et al 2002)

Die Autoren befragten 180 Zahnärzte (Durchschnittsalter 39,3 Jahre) und 180 Kontrollpersonen (Durchschnittsalter 32,1 Jahre), maßen Quecksilberkonzentrationen und führten psychomotorische Tests durch. Die Urin-Quecksilberkonzentration war bei den Zahnärzten im Schnitt viermal so hoch wie bei den Kontrollpersonen, auch die Quecksilberwerte in Haaren und Nägeln waren signifikant höher. Außerdem gaben die Zahnärzte signifikant (korrigierter p-Wert $< 0,001$) öfter Gedächtnisprobleme an als die Kontrollpersonen (25,9% versus 9,4%). Innerhalb der Gruppe der Zahnärzte waren dies eher die älteren als die jüngeren.

26. "Surveillance of workers exposed to mercury vapour: validation of a previously proposed biological threshold limit value for mercury concentration in urine" (Roels et al 1985)

Die Autoren untersuchten 131 Arbeiter und 54 Arbeiterinnen, die beruflich Quecksilber ausgesetzt waren und verglichen sie mit 162 Kontrollpersonen. Ausgeschlossen wurden Personen mit neurologischen Erkrankungen. Die Personen wurden befragt und es wurden die Quecksilberwerte in Blut und Urin bestimmt. Die Quecksilberkonzentrationen waren bei den quecksilberexponierten Personen deutlich erhöht. Einige Symptome wie unter anderem Gedächtnisprobleme (signifikant) und depressive Verstimmungen fanden sich in der

quecksilberexponierten Gruppe häufiger. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Kurzzeitgedächtnisses.

27. "Dental amalgam and cognitive function in older women: findings from the nun study" (Saxe et al 1995)

Die Autoren untersuchten bei 129 Nonnen (Durchschnittsalter 85 Jahre) die Größe der Amalgamfüllungen und führten psychologische Tests durch. Die Versuchspersonen wurden in verschiedene Gruppen eingeteilt:

- zahnlos
- mit Zähnen, aber ohne Amalgamfüllungen
- weniger als 100 mm² Amalgamoberfläche
- 100 mm² oder mehr Amalgamoberfläche.

Die Autoren fanden bei den Testergebnissen keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Allerdings wurde nur die aktuelle Amalgammenge betrachtet, Informationen über den früheren Zahnstatus oder mögliche Füllungen in Zähnen, die nun nicht mehr vorhanden sind, werden nicht berücksichtigt. Daher bleibt unklar, ob die verschiedenen Untergruppen wirklich unterschiedlichen Mengen an Amalgam ausgesetzt waren.

28. "The relationship between mercury from dental amalgam and mental health" (Siblerud 1989)

Die Autoren untersuchten 101 Personen, von denen 50 (Durchschnittsalter 23,3 Jahre) Amalgamfüllungen hatten und 51 (Durchschnittsalter 22,4 Jahre) keine. Männer hatten im Schnitt 10,1 Amalgamfüllungen und Frauen 9,8. Es wurden der Quecksilberwert im Haar und im Urin bestimmt und Fragebögen beantwortet. Die Quecksilberkonzentration in Urin und Haaren korrelierte direkt mit der Anzahl Amalgamfüllungen und war in dieser Gruppe deutlich höher als bei den Personen ohne Amalgamfüllungen. Die Gruppe, die Amalgam ausgesetzt war, gab wesentlich mehr Symptome an, darunter auch Vergesslichkeit (nicht statistisch signifikant).

Da die beiden Gruppen eher jung sind, kann davon ausgegangen werden, dass die Personen ohne Amalgamfüllungen wahrscheinlich wirklich früher noch keine hatten und diese nicht durch ausfallende Zähne verloren haben, wie dies vermutlich bei den meisten anderen Studien der Fall ist, die ähnliche Zusammenhänge untersuchten. Zusätzlich beantworteten 86 Personen, die sich Amalgamfüllungen hatten entfernen lassen, einen Fragebogen. Neben anderen Symptomen wurde die Vergesslichkeit weniger (bei 63%) und das Gedächtnis verbesserte sich (bei 73%) bei Personen, die in diesen Bereichen vor der Amalgamextraktion Probleme angaben.

29. "Effects of low exposure to inorganic mercury on psychological performance"
(Soleo et al 1990)

Die Autoren untersuchten acht chronisch und 20 gelegentlich quecksilberexponierte Arbeiter und verglichen diese mit 22 Kontrollpersonen, die in der gleichen Fabrik arbeiteten, aber nicht quecksilberexponiert waren. Es wurden die Urin-Quecksilberkonzentration bestimmt und verschiedene Tests durchgeführt, die auf Schäden des Zentralnervensystems hindeuten sollen.

Die chronisch quecksilberexponierten Arbeiter wiesen höhere Quecksilberwerte im Urin auf, hatten ein schlechteres Kurzzeitgedächtnis und waren depressiver als die Kontrollgruppe (keine Angaben zur Signifikanz).

Problematisch ist, dass die Kontrollgruppe aus der gleichen Fabrik stammte und so möglicherweise auch geringfügig Quecksilber exponiert war.

30. "Pneuropsychological disorders after occupational exposure to mercury vapors in El Bagre (Antioquia, Colombia)" (Tirado et al 2000)

Die Studie ist nicht auf Englisch oder Deutsch erschienen, daher konnte hier nur das englische Abstract bearbeitet werden, welches keine Signifikanzangaben enthält.

Die Autoren führten bei 22 quecksilberexponierten Arbeitern und bei 22 Kontrollpersonen neuropsychologische Tests durch. Dabei fielen bei den exponierten Arbeitern neurologische Veränderungen wie Vergesslichkeit und Schlaflosigkeit auf, aber auch Depression und Ängstlichkeit.

31. „Chronic low-level mercury exposure and neuropsychological functioning“
(Uzzell et al 1986)

Die Autoren verglichen 13 Zahnarthelferinnen, bei denen mit einer Röntgentechnik erhöhte Quecksilberwerte im Kopf ($>20 \mu\text{g/g}$) gefunden wurden, mit 13 anderen Personen. Bei den neuropsychologischen Tests fiel vor allem eine Verschlechterung des Kurzzeitgedächtnisses der Zahnarthelferinnen auf (keine Angabe zur Signifikanz).

Unklar bleibt die Messmethode, nach der in Quecksilberexponierte und Kontrollpersonen unterschieden wurde.

32. „Occupational mercury exposure and its consequences for behaviour“
(Williamson et al 1982)

Die Autoren führten mit zwölf chronisch quecksilberexponierten Arbeitern und zwölf Kontrollpersonen einige Tests durch. Unter anderem zeigte die exponierte Gruppe deutliche Defizite im Kurzzeitgedächtnis, in einigen Teilbereichen des Gedächtnistests waren die Ergebnisse signifikant.

33. „Clinico-neuro-psychological evaluation of workers exposed to metallic mercury in the electric lamp industry“ (Zavariz et al 1992)

Die Studie ist nicht auf Englisch oder Deutsch erschienen, daher konnte hier nur das englische Abstract bearbeitet werden.

Die Autoren untersuchten 71 Arbeiter, von denen 61 chronisch quecksilberexponiert waren. Unter anderem zeigten sich bei insgesamt 78,9% (entspricht 56 Personen) der Arbeiter neurologische Veränderungen und bei 71,8% (entspricht 51 Personen) eine Verschlechterung des Gedächtnisses. Im Abstract wird nicht auf mögliche Unterschiede zwischen den exponierten und den nicht exponierten Arbeitern eingegangen.

4.2.6 Evidenzgrad VI: vier Fallberichte

1. „Central nervous system intoxication from mercurous chloride laxatives“ (Davis et al 1974)

Die Autoren berichten über zwei Patienten, die durch chronische Einnahme eines Abführmittels, welches Quecksilberchlorid enthielt, Demenz, Kolitis und Nierenversagen erlitten. Beide Patienten berichteten über Gedächtnisprobleme. Bei der Autopsie zeigte sich in beiden Gehirnen ein Verlust der Purkinje-Zellen und der granulären Zellen im Kleinhirn.

2. “Chronic inorganic mercury poisoning due to laxative abuse” (Wands et al 1974)

Berichtet wird vermutlich über dieselben zwei Patienten wie in der oben genannten Studie von Davis et al (1974), die durch chronische Einnahme eines Abführmittels, welches Quecksilberchlorid enthielt, an Störungen der Niere, des Magen-Darm-Traktes und des Zentralnervensystems litten. Beide wurden dement. Bei der Autopsie fand sich eine verminderte granuläre Zellschicht im Kleinhirn.

3. „Hemochromatosis associated with brain lesions“ (Miyasaki et al 1977)

Berichtet wird von einem Patienten, der im Alter von 68 Jahren verstarb. Er hatte Hämochromatose, Leberzirrhose und Pankreasfibrose. Im Gehirn fanden sich abnormale Astrozyten vom Alzheimer-Typ II und hohe Mengen an verschiedenen Elementen, darunter auch Quecksilber. Quecksilberkonzentrationen in µg/g Nassgewicht: Frontallappen 0,36, Temporallappen 0,19, Okzipitallappen 0,24, Pons 0,26, Kleinhirn 0,33.

4. "Acute and chronic neuropsychological consequences of mercury vapor poisoning in two early adolescents" (Yeates et al 1994)

Berichtet wird von zwei Geschwistern (13 und 15 Jahre alt), die über drei Monate hinweg Quecksilberdampf ausgesetzt waren. Direkt nach der Exposition zeigten sich diverse Defizite, nach einem Jahr bestanden unter anderem noch Gedächtnisschwierigkeiten.

4.2.7a Evidenzgrad VIIa: 18 unsystematische Reviews

1. „Glutamate: a potential mediator of inorganic mercury neurotoxicity“ (Albrecht et al 1996)

In diesem Review kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die Neurotoxizität von Quecksilber durch die Aktivität von Glutamat zustande kommen könnte. Bei einer Konzentration von 1µM hemmt Quecksilberchlorid die Glutamataufnahme und stimuliert die Glutamatabgabe in Astrozyten. Dies könnte in vivo eine exzessive Anreicherung von Glutamat im Extrazellulärraum des Zentralnervensystems zur Folge haben und dort Neurone schädigen.

2. „Mercury as a potential source for the etiology of Alzheimer's disease“ (Björklund 1991)

In diesem Leserbrief zitiert der Autor sieben verschiedene Studien und kommt zu dem Schluss, dass eine Exposition mit Quecksilberdämpfen nicht als harmlos betrachtet werden sollte. Außerdem sollte es nicht als mögliche Ursache der Alzheimer-Krankheit ausgeschlossen werden.

3. "Environmental medicine, part three: long-term effects of chronic low-dose mercury exposure" (Crinnion 2000)

In diesem Review schreibt der Autor über die verschiedenen Wirkungen von Quecksilber. Nach einem Überblick über die Aufnahmequellen geht er auf die zytotoxischen Wirkungen ein und erwähnt auch diverse neuropsychologische Tests, bei denen Zahnärzte, die Quecksilber ausgesetzt waren, schlechter abschnitten. Des Weiteren werden Autopsiestudien zitiert, die bei Alzheimer-Patienten erhöhte Quecksilberwerte im Gehirn festgestellt haben, und Tierversuche, bei denen Ratten nach Quecksilberexposition im Gehirn alzheimerartige Veränderungen aufwiesen.

4. "The amalgam controversy" (Dodes et al 2001)

Die Autoren fassen diverse Studien über Amalgam zusammen. Dabei kommen sie zu dem Schluss, dass Amalgam in keiner Weise schädlich sei. Von den einzelnen Studien werden die Ergebnisse zitiert und nur an den Studien Kritik geübt, die Amalgam als nicht harmlos betrachten. Über die Methode der Literaturrecherche oder die Auswahl der Studien wird nichts ausgesagt.

5. „Mercury imbalances in patients with neurodegenerative diseases“ (Ehmann et al 1994)

In diesem unsystematischen Review werden von einigen Studien die verschiedenen Messergebnisse zusammengefasst.

Die Autoren analysieren diverse Proben von Alzheimer- und ALS-Patienten (ALS = amyotrophische Lateralsklerose), die auf 20 verschiedene Elemente untersucht und mit den Proben von neurologisch gesunden Kontrollpersonen verglichen wurden. Insgesamt getestet wurden Proben aus dem Gehirn von 67 Alzheimer-Patienten und 107 Kontrollpersonen, aus den Fingernägeln von 63 Alzheimer-Patienten und 117 Kontrollpersonen und aus den Haaren von 43 Alzheimer-Patienten und 90 Kontrollpersonen.

Der Quecksilbergehalt im Gehirn war im Gegensatz zu den Kontrollpersonen bei den Alzheimer-Patienten erhöht, dies jedoch nicht signifikant. In den Nägeln der Alzheimer-Patienten fanden sich niedrigere Quecksilberwerte; je älter ein Patient war und je schwerer die Demenz, desto niedriger wurde der Wert. In den Haaren der Alzheimer-Patienten fanden sich bei den männlichen Versuchspersonen niedrigere Quecksilberwerte als bei den Kontrollpersonen, bei den weiblichen Versuchspersonen waren die Quecksilberwerte höher als bei den Kontrollpersonen.

6. "Mercury induced Alzheimer's disease: accelerating incidence?" (Ely 2001)

Die Autoren zitieren diverse Studien und kommen zu dem Schluss, dass es deutliche Hinweise darauf gibt, dass Quecksilber eine mögliche Ursache der Alzheimer-Krankheit sein kann.

7. „Alzheimer's disease: environmental factors and etiologic hypotheses“ (Gautrin et al 1989)

Dieser unsystematische Review befasst sich mit den verschiedenen Umwelteinflüssen und ätiologischen Hypothesen der Alzheimer-Krankheit. Zu Quecksilber als möglicher Ursache werden sowohl eine Studie zitiert, die im Gehirn erhöhte Quecksilberwerte bei Alzheimer-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen gefunden hat, als auch eine Studie, die hinsichtlich der Quecksilberkonzentration keine Unterschiede gefunden hat.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Quecksilber keine Rolle in der Pathogenese der Alzheimer-Krankheit spielt.

8. „Toxicity assessment of mercury vapor from dental amalgams“ (Goering et al 1992)

Die Autoren betrachten verschiedene Aspekte der Quecksilberdampftoxizität. Zitiert werden unter anderem Studien, die auf einen möglichen Zusammenhang zwischen

Quecksilber und der Alzheimer-Krankheit hinweisen. Die Autoren ziehen daraus jedoch keine weiteren Schlüsse.

9. "The relationship of toxic effects of mercury to exacerbation of the medical condition classified as Alzheimer's disease" (Haley 2003)

Der Autor betrachtet diverse Studien zum Thema und kommt zu dem Schluss, dass Quecksilber als Faktor betrachtet werden sollte, der die Alzheimer-Krankheit auslösen oder verschlimmern kann.

10. "Mercury exposure from "silver" tooth fillings: emerging evidence questions a traditional dental paradigm" (Lorscheider et al 1995d)

Die Autoren geben einen Überblick über verschiedene Aspekte der Verwendung von Amalgam. Sie schließen aus der Studienlage, dass Quecksilber möglicherweise bei der Entstehung der Alzheimer-Krankheit eine Rolle spielt.

11. „The dental amalgam mercury controversy – inorganic mercury and the CNS; genetic linkage of mercury and antibiotic resistances in intestinal bacteria“ (Lorscheider et al 1994)

Die Autoren geben einen Überblick über die Effekte von anorganischem Quecksilber auf das Zentralnervensystem und auf die Antibiotikaresistenz der intestinalen Flora. Bei In-vivo- und In-vitro-Versuchen zeigte sich nach Exposition mit HgCl_2 eine signifikante Reduktion der Adenosindiphosphat-Ribosylierung (ADP-Ribosylierung) von Aktin und Tubulin in den Gehirnen der Ratten. Dies wird als Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang zwischen anorganischer Quecksilberexposition und Neurodegeneration gewertet.

12. "Alzheimer's disease and edentulism" (Lund et al 2003)

In diesem Leserbrief beziehen sich die Autoren auf fünf andere Studien und beschreiben einen Datenvergleich, den sie selbst durchgeführt haben: Sie vergleichen die Prävalenzen der Alzheimer-Krankheit in einigen Regionen Kanadas mit den Prävalenzen von Zahnlosigkeit in den gleichen Regionen. Sie finden eine Korrelation von 0,992 zwischen diesen beiden Prävalenzen und ziehen daraus den Schluss, dass alte Menschen ohne Zähne ein sehr viel höheres Risiko haben an Alzheimer zu erkranken als alte Menschen mit Zähnen und Amalgamfüllungen. Daraus folgern die Autoren, dass Amalgamexposition nicht mit einem höheren Risiko an der Alzheimer-Krankheit zu erkranken einhergeht. Aus den zitierten Studien ziehen sie die gleichen Schlüsse.

13. "Die Alzheimer-Krankheit: Quecksilber als pathogener Faktor und Apolipoprotein E als Moderator" (Mutter et al 2005)

Die Autoren haben Studien, die Quecksilber als mögliche Ursache und/oder Apolipoprotein E als Risikofaktor behandeln, in ihrem unsystematischen Review bearbeitet. Durchsucht wurde die Datenbank Medline, weitere Funde über Suchmaschinen des Internet oder aus aktueller Literatur wurden eingeschlossen, ebenso weitere Studien, die über die Handsuche der Literaturverzeichnisse gefunden wurden.

In einigen experimentellen Studien wurden biochemische Wirkungen von Quecksilber auf Nervenzellen gefunden, die für die Alzheimer-Krankheit typisch sind. Außerdem wurden in Autopsie-Studien in Gehirnen von Alzheimer-Patienten im Gegensatz zu Kontrollen in bestimmten Hirnregionen erhöhte Quecksilberwerte gemessen. Auch andere Studien über die Quecksilberkonzentrationen oder den Zahnstatus bei lebenden Alzheimer-Patienten werden so interpretiert, dass anorganisches Quecksilber als mögliche Ursache der Alzheimer-Krankheit in Frage kommt.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass es einige Studien gibt, die auf einen möglichen Zusammenhang hindeuten, allerdings bestehe noch deutlicher Forschungsbedarf.

14. "Mercury dental amalgams: the controversy continues" (Null et al 2002)

Die Autoren geben einen Überblick über Effekte von Quecksilber aus Amalgam. Betrachtet werden auch einige Studien, die sich mit dem Zusammenhang zwischen Quecksilber oder Amalgam und der Alzheimer-Krankheit beschäftigen. Sowohl Studien die für einen Zusammenhang sprechen, als auch Studien, die dagegen sprechen, werden zitiert. Dabei werden von den Autoren die Studien, die gegen einen Zusammenhang sprechen, als methodisch wesentlich schlechter betrachtet.

15. "Inhibition of brain tubulin-guanosine 5'-Triphosphate Interactions by mercury: similarity to observations in Alzheimer's diseased brains" (Pendergrass et al 1997b)

Die Autoren fassen diverse Forschungsergebnisse, viele aus ihrem eigenen Labor, zusammen. Sie kommen zu folgenden Schlüssen:

In Gehirnen von Alzheimer-Patienten gibt es weniger Interaktionen zwischen Tubulin und GTP als in Gehirnen von Kontrollpersonen.

Diese Abweichung könnte derjenigen ähnlich sein, die in Gehirnen von Personen, die nicht an der Alzheimer-Krankheit leiden, durch Hg^{2+} mit EDTA, mit EGTA (Äthylenglykoltetraessigsäure) oder mit Glutamat hervorgerufen wird.

Ratten, die Quecksilberdampf ausgesetzt waren, zeigten ebenfalls veränderte GTP-Tubulin-Interaktionen.

All diese Ergebnisse werden als Hinweis genommen, dass Quecksilberexposition die Alzheimer-Krankheit verschlimmern kann.

16. "Side-effects: mercury contribution to body burden from dental amalgam" (Reinhardt 1992)

Die Autoren beschreiben einige Studien, die Quecksilberkonzentrationen bei Personen mit Zahnamalgam messen, insbesondere Autopsie-Studien. Sie kommen zu dem Schluss, dass Quecksilberdampf zum Gesamtquecksilbergehalt im Körper beiträgt, auch im Zentralnervensystem.

17. "Chronic encephalopathies induced by mercury or lead: aspects of underlying cellular and molecular mechanisms" (Roennbaeck et al 1992)

Die Autoren geben einen Überblick über diverse Studien, die sich mit zellulären und molekularen Mechanismen nach Blei- und Quecksilberexposition beschäftigen. Insgesamt betrachtet, werden die Astrozyten beschädigt und die Glutamatkonzentration steigt an. Dies kann zu Gedächtnisschwierigkeiten und anderen permanenten kognitiven Defiziten führen.

18. "Amalgam – resurrection and redemption. Part 2: The medical mythology of anti-amalgam" (Wahl 2001)

Die Autoren betrachten diverse Studien zum Thema Amalgam und kommen zu dem Schluss, dass Amalgam keinen Einfluss auf die Entstehung der Alzheimer-Krankheit hat.

4.2.7b Evidenzgrad VIIb: keine Expertenmeinung verfügbar

4.2.8 Tierversuchs-Studien: neun Arbeiten

1. "Mercury induces GTP-tubulin interactions in rat brain similar to those observed in Alzheimer's disease" (Duhr et al 1991)

Von dieser Studie lag nur ein Abstract vor.

Bei Versuchen mit Ratten beobachteten die Autoren, dass bei den Ratten, die Hg^{2+} über die Nahrung aufnahmen, GTP-Tubulin-Interaktionen auftraten, die denen im Gehirn von Alzheimer-Patienten ähnelten. Diese Veränderungen waren auch nach Entfernung des Hg^{2+} nicht reversibel.

2. "Effects of mercury vapor inhalation on reactive oxygen species and antioxidant enzymes in rat brain and kidney are minimal" (Goering et al 2002)

Die Autoren setzten eine Gruppe Ratten Quecksilberdampf, eine andere Gruppe normaler Raumluft aus. Die Quecksilberkonzentration im Gehirn der exponierten Ratten stieg signifikant an, und es wurden mehr reaktive Sauerstoffspezies (ROS) gebildet. Die Bildung von Superoxiddismutase, Glutathionperoxidase und Glutathion wurde nicht beeinflusst.

3. "Pathological changes in the brown Norway rat cerebellum after mercury vapour exposure" (Hua et al 1995)

Die Autoren verglichen drei Gruppen von Ratten: eine Gruppe wurde hoch dosiertem Quecksilber ausgesetzt, eine andere Gruppe niedrig dosiertem Quecksilber, und eine dritte Gruppe wurde nicht quecksilberexponiert und galt als Kontrollgruppe. Die Quecksilberkonzentration im Gewebe war bei den exponierten Ratten höher, die Purkinje-Zellen wurden weniger. Dieser Effekt fand sich ab einer Quecksilberkonzentration von 0,71 µg/g im Gehirn und wurde bei höherer Exposition noch ausgeprägter.

4. "Mercury vapor inhalation inhibits binding of GTP to tubulin in rat brain: a molecular lesion present in Alzheimer brain" (Lorscheider et al 1995a, Abstract)
5. "Mercury vapor exposure inhibits tubulin binding to GTP in rat brain: a molecular lesion also present in human Alzheimer brain" (Lorscheider et al 1995b, Abstract)
6. "Toxicity of ionic mercury and elemental mercury vapor on brain neuronal protein metabolism" (Lorscheider et al 1994, Abstract)

Bei diesen Versuchen wurden Ratten unterschiedlich lange Quecksilberdampf ausgesetzt. Die Quecksilberkonzentration im Gehirn stieg, je länger die Exposition dauerte. Die Bindungsfähigkeit von Tubulin an GTP nahm nach 14 Tagen Exposition um 75% ab, diese neurochemische Läsion wird auch in Gehirnen von Alzheimer-Patienten gefunden.

7. "ADP-ribosylation of brain neuronal proteins is altered by in vitro and in vivo exposure to inorganic mercury" (Palkiewicz et al 1994)

Untersucht wurden die Effekte von HgCl_2 (5×10^{-5} bis 5×10^{-4} M) in vivo und in vitro auf die ADP-Ribosylierung von Aktin und Tubulin. In allen Fällen wurde die ADP-Ribosylierung signifikant gehemmt.

Da es sich um In-vivo- und In-vitro-Versuche handelt, wird diese Studie sowohl bei Tier-, als auch bei Zellstudien aufgeführt.

8. "Mercury vapor inhalation inhibits binding of GTP to tubulin in rat brain: similarity to a molecular lesion in Alzheimer diseased brain" (Pendergrass et al 1997a)

Die Autoren setzten Ratten unterschiedlich lange Quecksilberdampf aus. Die Quecksilberkonzentration im Gehirn stieg, je länger die Exposition dauerte. Die Bindungsfähigkeit von Tubulin an GTP nahm mit der Dauer der Exposition immer weiter ab. Parallel dazu wurden die Gehirne von zwölf Alzheimer-Patienten und fünf Kontrollpersonen untersucht. Es fanden sich in den Gehirnen der Alzheimer-Patienten erhöhte Quecksilberkonzentrationen und eine deutliche Abnahme der Tubulin-Bindungsfähigkeit. Dies waren die gleichen Effekte wie bei den Ratten nach Quecksilberexposition.

9. "Neuron loss in cerebellar cortex of rats exposed to mercury vapor: a stereological study" (Soerensen et al 2000)

Bei diesen Versuchen wurde eine Gruppe von zwölf Ratten Quecksilberdampf ausgesetzt, eine zweite Gruppe von zwölf Ratten wurde als Kontrollgruppe genommen. Dabei zeigte sich bei den exponierten Ratten ein signifikanter Verlust von Purkinje-Zellen.

4.2.9 Zellversuchs-Studien: 18 Arbeiten

1. "Genotoxicity of inorganic mercury salts based on disturbed microtubule function" (Bonacker et al 2004)
2. "Disturbed microtubule function and induction of micronuclei by chelate complexes of mercury(II)" (Stoiber et al 2004a)

Bei diesen Versuchen zeigten die Autoren, dass Hg^{2+} (mit und ohne Chelatbildnern wie EDTA oder EGTA) die Vereinigung der Mikrotubuli in einer zellfreien Umgebung ab einer Konzentration von 1 μM inhibiert, die Inhibition ist vollständig bei etwa 10 μM . Bis zu einer Konzentration von 6 μM ist dieser Effekt vollständig reversibel, zwischen 6 und 10 μM nur noch teilweise. Darüber hinaus ist der Effekt irreversibel. Bei höheren Konzentrationen werden Protein-Quecksilber-Aggregate gebildet. Bei Konzentrationen $>0,1 \mu\text{M}$ wurde die kinesinabhängige Beweglichkeit der Mikrotubuli gehemmt. Ab einer Konzentration von $>15 \mu\text{M}$ wurden die Mikrotubuli in den Zellen beeinträchtigt.

Bei diesen Versuchen wurde mit Fibroblasten gearbeitet.

3. "Mercuric chloride induces a stress response in cultured astrocytes characterized by mitochondrial uptake of iron" (Brawer et al 1998)

Bei diesen Zellversuchen stellten die Autoren fest, dass Quecksilberchlorid bei Astrozyten eine Stress-Reaktion hervorruft, bei der freie Sauerstoffradikale angereichert werden. Zudem gab es Veränderungen in der mitochondrialen Struktur,

in neu aufgetretenen Einschlüssen war hier Eisen zu finden. Diese Reaktionen traten bei Zellen, die nicht Quecksilberchlorid exponiert waren, nicht auf.

4. "Inhibition of microtubule polymerization by micromolar concentrations of mercury(II)" (Keates et al 1984)

Bei In-vitro-Versuchen finden die Autoren bei einer Hg^{2+} -Konzentration von 10^{-20} M eine Inhibition der Mikrotubuli-Polymerisation.

5. "Retrograde degeneration of neurite membrane structural integrity of nerve growth cones following in vitro exposure to mercury" (Leong et al 2000)

Die Autoren zeigten, dass Quecksilberionen die Membranstruktur Tubulin beeinträchtigten und zu einer Axondegeneration führten. Einige dieser Neuriten formten neurofibrilläre Aggregate, wie sie auch bei der Alzheimer-Krankheit auftreten. Diese Reaktionen entstanden bei einer Quecksilberkonzentration $< 10^{-7}$ M. Bei anderen metallischen Ionen (Aluminium, Blei, Cadmium, Mangan) ließen sich diese Veränderungen nicht beobachten.

6. "Neurotoxicity of dental amalgam is mediated by Zinc" (Lobner et al 2003)

Bei diesen Versuchen stellten die Autoren fest, dass Amalgam toxisch auf Nervenzellen wirkt. Diese Toxizität konnte durch einen Chelatbildner für Zink (Calcium-EDTA) aufgehoben werden, nicht aber durch einen Chelatbildner für Quecksilber (DMPS). Allerdings sind beide Chelatbildner nicht spezifisch für das jeweilige Metall, EDTA bindet auch Quecksilber, DMPS auch Zink.

7. "Effects of metals on the in vitro biosynthesis of phosphorylated tau" (Mahar et al 1998)

Von dieser Studie lag nur ein Abstract vor.

Die Autoren testeten den Effekt von verschiedenen Metallen, darunter auch Quecksilber, auf die Phosphorylierung des Tau-Proteins. Dabei zeigte sich, dass dessen Konzentration sich durch die Anwesenheit von Quecksilber und anderen Metallen deutlich verändert. Unklar bleibt, in welche Richtung diese Änderung stattfand.

8. "Induction of apoptosis by mercury compounds depends on maturation and is not associated with microglial activation" (Monnet-Tschudi 1998)

Die Autorin setzte Zellkulturen jeweils HgCl_2 oder Monomethyl-Quecksilberchlorid (MeHgCl) in verschiedenen Konzentrationen ($10^{-10} - 10^{-7}$ M respektive $10^{-10} - 10^{-6}$ M) aus. Bei den unreifen Zellen, die HgCl_2 exponiert waren, zeigte sich ein signifikanter Anstieg von apoptotischen Kernen bei einer Konzentration von 10^{-9} M. Unreife Zellen, die MeHgCl exponiert waren, zeigten ab einer Konzentration von 10^{-6} M einen deutlichen Anstieg der apoptotischen Kerne, zu etwa 70% waren jeweils Astrozyten betroffen. In reifen Zellen zeigte sich keine Veränderung in der Anzahl der apoptotischen Kerne.

9. "The effects of β -estradiol on SHSY5Y neuroblastoma cells during heavy metal induced oxidative stress, neurotoxicity and β -amyloid secretion" (Olivieri et al 2002)

10. "Mercury induces cell cytotoxicity and oxidative stress and increases β -amyloid secretion and tau phosphorylation in SHSY5Y neuroblastoma cells" (Olivieri et al 2000)

Bei diesen Versuchen zeigten die Autoren, dass Zellen, die HgCl_2 ($50 \mu\text{g/l} = 180 \text{ nM}$) exponiert werden, weniger Glutathion produzieren und mehr β -Amyloid 40 und 42

sezernieren. Zusätzlich steigt auch die Konzentration des phosphorylierten Tau-Proteins. Alle diese Effekte waren signifikant.

Wurden die Zellen vorher mit β -Estradiol behandelt, konnte ein Anstieg der Sekretion von A β 40 und 42 verhindert werden.

11. "The effects of mercury on oxidative stress, cell cytotoxicity, β -amyloid peptides and tau phosphorylation in a cell culture system" (Olivieri et al 1999)

Von dieser Studie lag nur ein Abstract vor.

Die Autoren zeigten, dass Zellen, die HgCl₂ (50 ng/ml) exponiert werden, weniger Glutathion produzieren und mehr β -Amyloid 40 sezernieren. Die Sekretion von β -Amyloid 42 blieb relativ unbeeinträchtigt. Die Phosphorylierung des Tau-Proteins wurde ebenfalls beeinflusst.

12. "ADP-ribosylation of brain neuronal proteins is altered by in vitro and in vivo exposure to inorganic mercury" (Palkiewicz et al 1994)

Die Autoren untersuchten die Effekte von HgCl₂ (5×10^{-5} bis 5×10^{-4} M) in vivo und in vitro auf die ADP-Ribosylierung von Aktin und Tubulin. In allen Fällen wurde die ADP-Ribosylierung signifikant gehemmt.

Da es sich um In-vivo- und In-vitro-Versuche handelt wird diese Studie sowohl bei Tier- als auch bei Zellstudien aufgeführt.

13. "Meso-2,3-dimercaptosuccinic (DMSA) acid partially restores (32P)8N3GTP- β -tubulin interactions to both Alzheimer's diseased (AD) brains and to HgEDTA treated control brains" (Pendergrass et al 1993)

Von dieser Studie lag nur das Abstract vor.

Bei diesem In-vitro-Versuch wurden Gehirnzellen nicht an Alzheimer erkrankter Personen, die mit HgEDTA vorbehandelt waren, und Gehirne von Alzheimer-Patienten mit Dimercaptobernsteinsäure (DMSA), einem Schwermetall-Chelatbildner,

inkubiert. Dabei zeigte sich in beiden Fällen, dass die gestörte GTP-Tubulin-Interaktion teilweise wieder rückgängig gemacht werden konnte. Da DMSA auch Quecksilber bindet, nehmen die Autoren diese Ergebnisse als einen Hinweis auf eine mögliche Beteiligung von Quecksilber in der Ätiologie von Alzheimer.

14. "Implication for mercury in the alteration of β -tubulin observed in Alzheimer's disease" (Slevin et al 1990)

Von dieser Studie lag nur das Abstract vor.

Bei diesen In-vitro-Versuchen fanden die Autoren, dass bei Zellen, die einem HgEDTA Chelatkomplex ausgesetzt waren, die Interaktion zwischen GTP und Tubulin gestört wurde. Andere GTP-Bindungsproteine blieben hiervon unbeeinträchtigt. Auch bei einem Komplex von EDTA mit Aluminium, Blei, Zink oder Magnesium zeigten sich keine Effekte. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Quecksilber möglicherweise eine Rolle bei den Veränderungen im Zytoskelett bei der Alzheimer-Krankheit spielt.

15. "Interaction of mercury(II) with the microtubule cytoskeleton in IMR-32 neuroblastoma cells" (Stoiber et al 2004b)

Die Autoren zeigten, dass die Lebensfähigkeit und die Morphologie der Zellen ab einer Quecksilberchloridkonzentration von 15 μM gestört wird, ab einer Hg^{2+} -Konzentration von 20 μM begannen die Mikrotubuli sich aufzulösen.

16. "Aggregations of amyloid beta-proteins in the presence of metal ions" (Yano et al 2003)

Von dieser Studie lag nur das Abstract vor.

Die Autoren inkubierten die A β -Proteine 40 und 42 mit verschiedenen Metallen. In Gegenwart von Hg^{2+} aggregierte das Protein A β 40.

17. "Role of reactive oxygen species and glutathione in inorganic mercury-induced injury in human glioma cells" (Young et al 2001)

Bei diesem In-vitro-Versuch fanden die Autoren, dass HgCl_2 konzentrationsabhängig die Lebensfähigkeit der Zellen und den Gehalt an Glutathion reduziert. Der Zelltod konnte durch Antioxidantien nicht verhindert werden.

18. "The influence of lead and mercury on beta-amyloid aggregation and cytotoxicity" (Zawia et al 2002)

Die Studie war leider nicht zugänglich, so dass hier nur das Abstract bearbeitet werden kann.

Die Autoren stellten fest, dass bei nanomolaren Mengen von Blei und Quecksilber die Aggregation des Amyloid- β -Proteins deutlich verstärkt wird und die Zellen schneller sterben.

5. Diskussion

Um zu einer zuverlässigen Einschätzung der Fragestellung zu kommen, ob Quecksilber möglicherweise einen Einfluss auf die Entstehung der Alzheimer-Krankheit hat, müssen viele Faktoren berücksichtigt werden. Zum einen gibt es allgemeine Probleme, die vor allem die Literaturbeschaffung betreffen, zum anderen müssen die einzelnen Studien selbst gut analysiert werden.

Bei der Analyse der Studien kann es Schwierigkeiten geben, wenn zum Beispiel die ganze Studie nicht zugänglich ist und deshalb nur das Abstract bearbeitet werden kann. Dies gilt auch für Studienergebnisse, die bisher nur auf Konferenzen vorgestellt wurden. Da diese meist nur in entsprechenden Zusammenfassungen vorliegen, können sie nur unvollständig einbezogen werden. Auch werden in den Studien zum Teil nicht alle erhobenen Daten veröffentlicht, was es manchmal schwer machen kann, die Schlussfolgerungen der Autoren nachzuvollziehen.

Bei den im Kapitel „Ergebnisse“ vorgestellten und bearbeiteten 106 Studien können neben den Evidenzgraden auch unterschiedliche Schwerpunkte beziehungsweise Studienarten festgelegt werden. Tabelle 5.1 gibt eine Übersicht:

Tabelle 5.1

Kapitel	Anzahl	negative Auswirkungen von Quecksilber auf Gedächtnis/Gehirn			Evidenzgrad							
		ja	nein	keine Angabe	IIIa	IIIb	IIIc	IV	V	VI	VIIa	
5.1 Studien, die Menschen mit Quecksilberexposition betrachten	1	1			1							
5.1.1 höhere Dosis	3	3							3			
5.1.1.1 Exposition während der Durchführung der Studie	8	8				1			7			
5.1.1.2 zurückliegende Exposition	9	8	1				2		3	4		
5.1.2 niedrigere Dosis	12	11	1						12			
5.1.3 Studien mit Amalgamträgern	7	1	5	1			1		6			
5.2 Studien mit Messungen an Alzheimer-Patienten												
5.2.1 Studien an Lebenden	11		3	8			1	9	1			
5.2.2 Studien an Toten	10	4	5	1				10				
5.3 Reviews	18	9	4	5								18
5.4 Tierversuche	9											
5.5 Zellversuche	18											
Summe	106	45	19	15	1	1	4	19	32	4		18

Eine Studie lässt sich keiner dieser Kategorien zuordnen und wird einzeln betrachtet.

Eine Publikation beinhaltet einen Tier- und Zellversuch und wird daher doppelt aufgelistet.

Sämtliche Studien, die in diesem Kapitel diskutiert werden, sind in Kapitel 4 („Ergebnisse“) ausführlicher beschrieben.

5.1 Studien, die Menschen mit Quecksilberexposition betrachten

Insgesamt 40 Studien aus den Evidenzgraden IIIa bis VI lassen sich als Studien klassifizieren, die Menschen mit Quecksilberexposition betrachten. Davon befassen sich 20 mit höheren Dosen, zwölf mit niedrigeren Dosen und sieben mit Amalgamträgern; eine Metaanalyse beinhaltet Studien mit verschiedenen Expositionen. Bei den Studien, die Personen mit einer höheren Exposition betrachten, lässt sich weiterhin unterscheiden, ob diese Exposition während der Durchführung der Studie noch stattfindet (acht Studien) oder in der Vergangenheit liegt (neun Studien).

In einer Metaanalyse (Evidenzlevel IIIa) zeigte sich, dass Personen mit höheren Urin-Quecksilberkonzentrationen schlechtere Testergebnisse erzielten. Hierzu zählte auch die Gedächtnisleistung. Das durchschnittliche Expositionslevel betrug 32 µg Quecksilber/g Kreatinin (Meyer-Baron et al 2002).

5.1.1 Höhere Dosis

Bei drei Querschnittsstudien (Evidenzlevel V) blieb unklar, ob die Exposition während der Durchführung der Studie noch stattfindet oder in der Vergangenheit liegt: Bei exponierten Arbeitern finden sich in diesen Studien eine schwächere Gedächtnisleistung (Zavariz et al 1992), Schäden des Zentralnervensystems, (Pach et al 1980) und mehr Personen, die unter Vergesslichkeit leiden (Tirado et al 2000).

In dem Abstract von Zavariz et al (1992) wird nicht auf mögliche Unterschiede zwischen den exponierten und den nicht exponierten Arbeitern eingegangen.

5.1.1.1 Exposition während der Durchführung der Studie

In einer prospektiven Kohortenstudie (Evidenzlevel IIIb) zeigte sich bei verschiedenen Tests, dass mit höherer Urin-Quecksilberkonzentration die Leistung des Kurzzeitgedächtnisses abnimmt (Smith et al 1983).

Sieben Querschnittsstudien (Evidenzlevel V) finden bei Exposition zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie einen negativen Einfluss von Quecksilber auf die Gedächtnisleistung (Drasch et al 2000, Ellingsen et al 2000, Piikivi et al 1984 und 1989, Roels et al 1985, Soleo et al 1990, Williamson et al 1982).

Bei der Studie von Soleo et al (1990) stammt die Kontrollgruppe aus der gleichen Fabrik und war so möglicherweise auch geringfügig quecksilberexponiert.

5.1.1.2 Zurückliegende Exposition

Bei zwei retrospektiven Kohortenstudien (Evidenzlevel IIIc) fanden sich bei den exponierten Arbeitern schlechtere Testergebnisse für Gedächtnisleistungen (Frumkin et al 2001) und für die Aufmerksamkeit (Mathiesen et al 1999). In der Studie von Mathiesen et al (1999) wurden Arbeiter mit neurologischen und psychiatrischen Krankheiten ausgeschlossen, so dass eine Selektion von gesünderen Personen anzunehmen ist. Diese Auswahl verwundert etwas, da ja die neuropsychologischen Wirkungen nach Quecksilberdampfexposition untersucht werden sollten. Trotz dieser Ausschlusskriterien finden die Autoren bei den exponierten Arbeitern einen negativen Effekt auf das Gehirn im Sinne einer verminderten Aufmerksamkeitsleistung.

Von insgesamt drei Querschnittsstudien (Evidenzlevel V) sieht eine keinen Zusammenhang zwischen der Quecksilberexposition beziehungsweise der Urin-Quecksilberkonzentration und den Testergebnissen, die auf Demenz hinweisen könnte (Letz et al 2000). Die anderen beiden Studien dieser Kategorie zeigen bei exponierten Arbeitern eine schwächere Leistung des Kurzzeitgedächtnisses (Kishi et al 1994 und 1991).

Dazu kommen noch vier Fallberichte (Evidenzlevel VI). In zweien wird vermutlich von den gleichen Patienten berichtet, die nach längerer Einnahme eines quecksilberchloridhaltigen Abführmittels dement wurden (Davis et al 1974, Wands et al 1974). In

einem weiteren Fall wird über 2 Jugendliche berichtet, die nach Quecksilberdampf-Exposition unter Gedächtnisschwierigkeiten litten (Yeates et al 1994). Im vierten Fall wurden bei einer Autopsie hohe Mengen an Quecksilber und gleichzeitig veränderte Astrozyten vom Alzheimer-Typ im Gehirn gefunden (Miyasaki et al 1977).

5.1.2 Niedrigere Dosis

Von den zwölf Querschnittsstudien (Evidenzlevel V) weisen elf Studien dieser Klassifikation auf eine Beeinträchtigung des Gedächtnisses hin.

Diese Studien an beruflich quecksilberexponierten Personen (hauptsächlich Zahnärzte) finden bei erhöhten Quecksilberkonzentrationen im Blut, Urin, Haar, Nagel, Knochen oder am Arbeitsplatz einen Zusammenhang zu schlechteren Testergebnissen im kognitiven Bereich (Aydin et al 2003, Echeverria et al 2005 und 1995, Gonzalez-Ramirez et al 1995, Heyer et al 2004, Ngim et al 1992, Ritchie et al 2002 und 1995, Uzzell et al 1986). Langworth et al (1997) fanden, dass die Anzahl der Symptome des zahnärztlichen Personals signifikant höher war als die der 44-köpfigen Kontrollgruppe. Die Urin-Quecksilberkonzentration unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Interessant wäre die Anzahl der ausgeschlossenen Personen gewesen, da ein Ausschlusskriterium Erkrankungen des Zentralnervensystems waren und diese möglicherweise mit einer Quecksilberexposition in Zusammenhang stehen.

Echeverria et al (1998) zeigten, dass nach Gabe von DMPS die Quecksilberbelastung besser als vorher mit diversen Symptomen und den Testergebnissen korrelierte. Das schlechtere Abschneiden in Tests zu kognitiven Funktionen war in der Studie von Echeverria et al (2005) nicht signifikant. Unklar bleibt bei der Studie von Uzzell et al (1986) die Messmethode mit Röntgenstrahlen, nach der in quecksilberexponierte Personen und Kontrollpersonen unterschieden wurde. Die Ausschlusskriterien (Krankheiten des zentralen oder peripheren Nervensystems sowie psychiatrische Krankheiten) der Studie von Ngim et al (1992) verwundern etwas, da ja die neurologischen Effekte getestet werden sollten.

Eine Querschnittsstudie findet keine Hinweise darauf, dass Quecksilber eine schädliche Wirkung auf die Gehirnfunktion hat:

Johansson et al (2001) finden keinen Zusammenhang zwischen der Quecksilberkonzentration im Blut und dem Abschneiden beim MMSE. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Quecksilberwerte im Blut nicht unbedingt die Gesamtbelastung des Körpers darstellen und dass die untersuchte Population älter ist, als es der durchschnittlichen Lebenserwartung in Schweden entspricht und daher eine besonders gesunde Gruppe sein könnte. Bei allen Personen wird eine Zahnanalyse durchgeführt, darauf wird aber nicht weiter eingegangen. Es gibt keine Angaben zum Fischkonsum, der mit der Blut-Quecksilberkonzentration korrelieren kann. Weiterhin bleibt unklar, warum aus der ursprünglichen Kohorte von 804 Personen 157 für eine Zahnanalyse ausgewählt wurden und dann nur 106 in die endgültigen Betrachtungen miteinbezogen wurden.

5.1.3 Studien mit Amalgamträgern

Unter diesen Studien war eine retrospektive Kohortenstudie (Evidenzlevel IIIc), die von 20.000 Personen der neuseeländischen Armee Daten über deren Amalgamfüllungen sammelte und diese in Verbindung brachte mit diversen Symptomen und Krankheiten. Unter anderem traten zwei Fälle von Alzheimer auf, dies war aber zu wenig, um es genauer zu analysieren. Die geringe Anzahl ist nicht weiter verwunderlich, wenn man bedenkt, dass die Kohorte sehr jung war und die Alzheimer-Krankheit eine Erkrankung des älteren Menschen ist. Untersucht wurden nur Personen, die bei Eintritt in die Armee jünger als 26 Jahre alt waren; der Untersuchungszeitraum betrug 20 Jahre (Bates et al 2004).

Weiterhin gab es sechs Querschnittsstudien (Evidenzlevel V), von denen fünf keine Beeinträchtigung des Gedächtnisses feststellen konnten und eine Studie sich für eine Beeinträchtigung aussprach:

Siblerud et al (1989) finden beim Vergleich einer Gruppe Amalgamträger (Durchschnittsalter 23,3 Jahre) mit Kontrollpersonen (Durchschnittsalter 22,4) eine positive Korrelation zwischen den Angaben zu Amalgamfüllungen und dem Quecksilbergehalt im Urin und in den Haaren sowie zu dem abgefragten Symptom Vergesslichkeit. Die Ergebnisse waren nicht signifikant. Da die beiden Gruppen sehr jung sind (im Gegensatz zu dem Patientenspektrum anderer Studien) kann davon ausgegangen werden, dass die Personen ohne Amalgamfüllungen wirklich zu keiner Zeit welche hatten und diese nicht durch ausfallende Zähne verloren haben. In einer

weiteren Befragung von Personen, die sich die Amalgamfüllungen hatten extrahieren lassen, gab eine Mehrheit an, dass die Vergesslichkeit abgenommen hat und sich die Gedächtnisleistung verbessert hat.

In den anderen fünf Querschnittsstudien fanden sich keine negativen Effekte von Amalgamfüllungen auf verschiedene Symptome beziehungsweise Testergebnisse oder andere gesundheitliche Beeinträchtigungen (Ahlqwist et al 1988, Björkman et al 1996, Faktor-Litvak et al 2003, Nitschke et al 2000 und Saxe et al 1995).

In der Studie von Björkman et al (1996) fühlten sich Personen mit Amalgamfüllungen gesünder und erzielten bei den Tests bessere Leistungen. Ein möglicher Einfluss auf die Testergebnisse könnte dadurch zustande gekommen sein, dass die Personen mit Amalgamfüllungen im Schnitt signifikant jünger waren, als diejenigen ohne Amalgamfüllungen (beziehungsweise ohne Zähne). Die Autoren ließen bei der Interpretation der Ergebnisse die Möglichkeit außer Acht, dass Personen ohne Amalgamfüllungen vermutlich auch weniger Zähne hatten (25% hatten gar keine Zähne) und eventuell vorher wesentlich mehr amalgamexponiert waren, da sie früher ein schlechteres Gebiss gehabt haben könnten.

Ähnliches gilt auch für die Studie von Ahlqwist et al (1988): Dort bleibt unklar, ob die Personen mit wenigen Amalgamfüllungen nur noch sehr wenige Zähne haben und vielleicht früher wesentlich stärker amalgamexponiert waren. Gleiches gilt für die Personen ohne Zähne (15%). Diese Kontrollgruppe kann früher Amalgamfüllungen gehabt haben. Weiterhin ist nicht ersichtlich, was mit den Personen passierte, die zwischen fünf und 19 Amalgamfüllungen besaßen.

Nitschke et al (2000) merken selbst an, dass die zahnlosen Personen, die hier als Kontrollgruppe angesehen wurden, möglicherweise früher ein sehr viel schlechteres Gebiss mit vielen Amalgamfüllungen gehabt haben könnten. Gleiches gilt für die Gruppe mit eigenen Zähnen ohne Amalgamfüllungen, die im Schnitt nur noch fünf Zähne hatten. Es bleibt also unklar, ob, wie lange und in welchem Umfang diese beiden Gruppen wirklich amalgamexponiert waren.

Auch in der Studie von Saxe et al (1995), wird nur die aktuelle Amalgammenge betrachtet. Informationen über den früheren Zahnstatus oder mögliche Füllungen in Zähnen, die nun nicht mehr vorhanden sind, werden nicht berücksichtigt. Daher bleibt unklar, ob die verschiedenen Untergruppen wirklich unterschiedlichen Mengen an Amalgam ausgesetzt waren.

Von diesen 40 Studien, die Menschen mit Quecksilberexposition betrachten, weisen 32 auf eine Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung bei exponierten Personen hin, darunter auch eine Metaanalyse, eine prospektive und zwei retrospektive Kohortenstudien. Diese Studien zählen zu den qualitativ am höchsten bewerteten Evidenzgraden dieser Arbeit. Aufgrund der Studienlage in dieser Kategorie sollte man eine schädliche Wirkung des Quecksilbers auf die Fähigkeiten des Gedächtnisses nicht ausschließen. Dies könnte später zu einer Demenzerkrankung führen beziehungsweise deren Risiko erhöhen.

5.2 Studien mit Messungen an Alzheimer-Patienten

5.2.1 Studien an Lebenden

Bei einer retrospektiven Kohortenstudie (Evidenzlevel IIIc) fanden sich bei Alzheimer-Patienten niedrigere Quecksilberwerte in den Nägeln. Der Wert sank, je schlimmer die Demenz und je älter der Patient wurde. Die Autoren sehen diese Messergebnisse als Widerspruch zu den gefundenen erhöhten Quecksilberwerten im Gehirn von Alzheimer-Patienten bei anderen Studien und führen sie auf eine verminderte aktuelle Quecksilberaufnahme zurück. Dass für diese Ergebnisse auch andere Ursachen, wie zum Beispiel eine verminderte Fähigkeit, Quecksilber auszuschcheiden, in Frage kommen könnten, erwähnen die Autoren nicht (Vance et al 1989).

Zu dieser Kategorie zählen auch neun Fall-Kontroll-Studien und eine Querschnittsstudie (Evidenzlevel IV beziehungsweise V).

Sechs dieser Studien kommen zu keiner Aussage, ob Quecksilber einen schädlichen Einfluss auf das Gehirn hat (Evidenzlevel IV: Basun et al 1991, Fung et al 1996, 1995a und 1995b, Vance et al 1988, Evidenzlevel V: Nakagawa et al 1994).

Die Blutproben der Studien von Fung et al (1996, 1995a und 1995b) wurden zwischen der Entnahme und der Analyse über einen gewissen Zeitraum tiefgefroren, was zu einer Abnahme der Quecksilberkonzentration in der Probe führen kann. Die Autoren weisen darauf hin, dass sich Quecksilber bei chronischer Exposition eher im Gewebe anreichert und somit im Blut und Urin nicht unbedingt nachweisbar ist.

Aus der Studie von Nakagawa et al (1994) geht leider nicht der durchschnittliche Quecksilbergehalt der Haare der Gesunden hervor.

Drei Fall-Kontroll-Studien sehen keinen negativen Einfluss von Quecksilber (Gun et al 1996, Mano et al 1989, Saxe et al 1996). Gun et al (1996) weisen darauf hin, dass durch die Befragung der Angehörigen die Angaben möglicherweise verfälscht sein könnten. Von der Studie von Saxe et al (1996) liegt nur das Abstract vor, daher kann leider nichts über die Gruppenauswahl oder weitere Ergebnisse gesagt werden.

Eine Fall-Kontroll-Studie findet bei Alzheimer-Patienten im Blut erhöhte Quecksilberwerte, die Autoren stellen aber keinen ursächlichen Zusammenhang her (Hock et al 1998).

5.2.2 Studien an Toten

Insgesamt zehn Studien des Evidenzgrades IV lassen sich als Autopsiestudien klassifizieren. Bei den meisten dieser Fall-Kontroll-Studien wird der Quecksilbergehalt im Gehirn von verstorbenen Alzheimer-Patienten gemessen und mit den Resultaten von Kontrollpersonen verglichen. Die Ergebnisse sind sehr unterschiedlich.

Folgende vier Studien schließen auf negative Quecksilberwirkungen:

Duhr et al (1990) zeigen, dass in Gehirnen, die mit einem EDTA-Quecksilber-Komplex behandelt wurden, ähnliche Veränderungen auftreten, wie sie im Gehirn von Alzheimer-Patienten zu finden sind.

Ehmann et al (1986) demonstrieren signifikant erhöhte Quecksilberwerte, während Thompson et al (1987) nur in einigen Gehirnregionen und Wenstrup et al (1990) nur in den Mikrosomen signifikant erhöhte Quecksilberwerte finden.

Folgende Studie kommt zu keiner Aussage:

Chaudhary et al (1992) berichten über im Gehirn erhöhte und in Nagelproben erniedrigte Quecksilberwerte bei Alzheimer-Patienten. Wegen der niedrigen Fallzahlen (drei Alzheimer-Patienten und zehn Kontrollpersonen) hat dieses Ergebnis nur eine eingeschränkte Aussagekraft.

Diese fünf Studien sprechen sich gegen negative Auswirkungen von Quecksilber aus:

Oyanagi et al (1993) zählen keine Unterschiede in der Menge der neurofibrillären Tangles bei Alzheimer-Patienten und Kontrollpersonen. Saxe et al (1999) finden keinerlei Unterschiede hinsichtlich der gemessenen Quecksilberkonzentrationen.

Drei Studien finden unterschiedlich hohe Quecksilberwerte bei Alzheimer-Patienten und Kontrollpersonen, allerdings war keine dieser Differenzen signifikant (Cornett et al 1998a und 1998b, Fung et al 1997). Leider wurden die Gehirnregionen, die bei der Alzheimer-Krankheit zuerst und besonders stark betroffen sind, wie zum Beispiel der Nucleus basalis Meynert, nicht untersucht.

Diese doch sehr unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich auf verschiedene mögliche Ursachen zurückführen. Für die vorliegende Fragestellung ist es wichtig, genau zu erfahren, welches Gehirnmaterial bei den Autopsiestudien verwendet wurde. Da die Quecksilberverteilung im Gehirn uneinheitlich ist und es auch bei der Alzheimer-Krankheit Bereiche gibt, die keine pathologischen Veränderungen aufweisen, können die Messwerte in den verschiedenen Gehirnregionen differieren. Es ist auch denkbar, dass durch den starken Gehirnabbau ursprünglich eingelagertes Quecksilber wieder freigesetzt wird und daher nicht mehr vorhanden ist. In diesem Fall würden die Quecksilberkonzentrationen im Gehirn und im Blut vom Erkrankungsstadium abhängen, was die unterschiedlichen gemessenen Konzentrationen erklären könnte. Werden nun in der einen Studie vorwiegend Gehirnregionen analysiert, die bei der Alzheimer-Erkrankung sehr stark betroffen sind, und in einer anderen Studie vorwiegend Regionen, die gar nicht oder kaum betroffen sind, so könnte dies die abweichenden Messwerte erklären. Stark betroffen sind zum Beispiel der Nucleus basalis Meynert, der Hippokampus und die Amygdala. Über die Gehirnregionen wird in den meisten Studien Auskunft gegeben, es ist aber oft keine Information darüber enthalten, in welchem Krankheitsstadium sich die Alzheimer-Patienten zum Untersuchungszeitpunkt befanden.

Auch spielt der Zeitpunkt der Probenentnahme eine Rolle: je kürzer der Zeitraum zwischen dem Tod und der Entnahme und Untersuchung des Gehirnmaterials ist, desto weniger Quecksilber kann in dieser Zeit verdampfen oder in andere Kompartimente übertreten (Hock et al 1998).

Die unterschiedlichen Ergebnisse und Schlussfolgerungen können verschiedene Gründe haben:

- Quecksilberkonzentrationen im Blut und Urin sind nur bedingt aussagekräftig und lassen keine Rückschlüsse auf die Gesamtbelastung des Organismus zu (WHO 1991).
- Die Quecksilberkonzentrationen in Haaren und Nägeln spiegeln hauptsächlich die Belastung mit organischem Quecksilber wider und gelten deshalb als weniger valide für Messungen von anorganischem Quecksilber als Urinproben (Kommission HBM 1999).
- Studien an Tieren und Menschen zeigen, dass trotz normaler oder niedriger Quecksilberwerte in Blut, Haar, Urin oder Nägeln hohe Quecksilbermengen in den Organen vorhanden sein können (Lorscheider et al 1995c, Danscher et al 1990).

5.3 Reviews

Insgesamt 18 unsystematische Reviews (Evidenzgrad VIIa) werden in diese Übersichtsarbeit miteinbezogen. Davon sehen acht anorganisches Quecksilber als mögliche Ursache der Alzheimer-Krankheit (Björklund 1991, Crinnion 2000, Ely 2001, Haley 2003, Lorscheider et al 1994 und 1995, Mutter et al 2005, Pendergrass et al 1997), drei unsystematische Reviews sehen dies nicht so (Gautrin et al 1989, Lund et al 2003, Wahl 2001). In der Studie von Lund et al (2003) erscheint der Vergleich von Prävalenzen fragwürdig, schließlich weiß man nicht, ob es sich bei den Alzheimer-Patienten und den zahnlosen Personen um dieselben Personen handelt. Auch wird bei Betrachtung der anderen Studien von den Autoren außer Acht gelassen, dass die älteren Personen, die gar keine Zähne mehr haben, früher möglicherweise ein noch schlechteres Gebiss hatten und deshalb eventuell auch mehr Amalgam ausgesetzt waren. Dies wäre vor dem Hintergrund, dass die Alzheimer-Krankheit etwa 30-50 Jahre Entstehungszeit benötigt, wichtig zu berücksichtigen.

Drei weitere Studien dieser Kategorie kommen zu keinen Schlussfolgerungen (Ehmann et al 1994, Goering et al 1992, Null et al 2002). Albrecht et al 1996 stellen fest, dass die Toxizität von Quecksilber auf die Wirkung von Glutamat zurückzuführen sein könnte, Dodes et al (2001) halten Amalgam für gänzlich unschädlich. Reinhardt et al (1992) stellen fest, dass Quecksilberdampf zur Gesamtquecksilberbelastung des Körpers beiträgt, und Ronnback et al (1992) finden

Hinweise darauf, dass Quecksilber kognitive Defizite hervorruft. Insgesamt ergibt sich kein einheitliches Bild.

5.4 Tierversuche

Es wurden neun Studien zu Tierversuchen bearbeitet. Dabei zeigte sich bei fünf Studien, dass bei Ratten, die Quecksilberdampf ausgesetzt waren, der Quecksilbergehalt im Gehirn stieg. Von diesen fünf Studien fand eine zusätzlich, dass bei diesen Ratten vermehrt ROS gebildet wurde (Goering et al 2002), die vier anderen fanden noch eine herabgesetzte Bindungsfähigkeit von Tubulin an GTP (Lorscheider et al 1995a, 1995b und 1994 und Pendergrass et al 1997). Pendergrass et al (1997) konnten in Gehirnen von Alzheimer-Patienten eine ähnlich niedrige Bindungsfähigkeit feststellen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Duhr et al (1991), die diese verminderte Bindungsfähigkeit bei Ratten nach Exposition mit Hg^{2+} fanden. Bei zwei Tierversuchen zeigte sich nach Quecksilber- beziehungsweise Quecksilberdampf-Exposition eine Abnahme der Purkinje-Zellen in den Rattengehirnen (Hua et al 1995, Soerensen et al 2000). Palkiewicz et al (1994) demonstrierten nach $HgCl$ -Exposition der Ratten eine verminderte ADP-Ribosylierung.

Diese Studienergebnisse zusammen genommen zeigen deutlich, dass Quecksilber bei einer Exposition in das Tiergehirn aufgenommen wird und dort Reaktionen auslösen kann, die auch in Gehirnen von Alzheimer-Patienten gefunden wurden.

5.5 Zellversuche

Zum Thema liegen weiterhin 18 Zellversuche vor, folgende Ergebnisse ergaben sich aus den Versuchen:

Hg^{2+} hemmt die Mikrotubuli-Polymerisation (Bonacker et al 2004, Keates et al 1983, Stoiber et al 2004a) und ruft eine Aggregation des Amyloid- β -Proteins hervor (Yano et al 2003). $HgCl$ verändert die Struktur der Mitochondrien, ruft in den Zellen eine Stressreaktion hervor (Brawer et al 1998) und beeinträchtigt unreife Zellen (Monnet-Tschudi et al 1998). In Gegenwart von $HgCl$ wird mehr Amyloid- β -Protein 40 (Olivieri et al 2002, 2000 und 1999), Amyloid- β -Protein 42 und phosphoryliertes Tau-Protein gebildet (Olivieri et al 2002 und 2000). $HgCl$ hemmt die ADP-Ribosylierung (Palkiewicz et al 1994) und beeinträchtigt die Lebensfähigkeit der Zellen (Stoiber et

al 2004b), ebenso tut dies HgCl_2 (Young et al 2001). Es zeigte sich, dass HgEDTA die GTP-Tubulin-Interaktion stört (Slevin et al 1990), was jedoch durch DMSA wieder rückgängig gemacht werden kann (Pendergrass et al 1993). Lobner et al (2003) zeigten, dass Amalgam toxisch auf Nervenzellen wirkt. Die Autoren führen dies wegen des Chelatbildners Calcium-EDTA auf den Amalgambestandteil Zink zurück. Calcium-EDTA ist allerdings nicht spezifisch für Zink, sondern kann auch andere Metalle binden.

Weiterhin konnte festgestellt werden, dass Quecksilber die Membranstruktur beeinträchtigt, zu einer Axondegeneration führt und sich neurofibrilläre Aggregate bilden (Leong et al 2000). Zusätzlich wurde durch Anwesenheit von Quecksilber die Konzentration des phosphorylierten Tau-Proteins verändert (Mahar et al 1998) und das Amyloid- β -Protein verstärkt aggregiert (Zawia et al 2002).

Von diesen vielfältigen Reaktionen, die Quecksilber in verschiedenen Zellkulturen hervorgerufen hat, lassen sich auch einige bei der Alzheimer-Krankheit wieder finden. So führt Quecksilber zu jenen biochemischen Veränderungen an den Tubulinstrukturen, wie sie auch bei Alzheimer-Patienten schon gefunden wurden. Auch die Einflüsse auf das Amyloid- β -Protein und das phosphorylierte Tau-Protein sind vergleichbar mit den Funden bei Alzheimer-Patienten.

In diesen Laborversuchen an menschlichen und tierischen Nervenzellen sowie in Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass schon geringste Quecksilberkonzentrationen in der Lage sind, die gleichen krankhaften Veränderungen auszulösen, die auch bei der Alzheimer-Erkrankung beobachtet werden. Andere Metalle in niedrigen Konzentrationen wie zum Beispiel Aluminium, Blei, Cadmium, Chrom, Eisen, Kupfer, Mangan oder Zink konnten diese Veränderungen nicht auslösen, steigerten aber die toxischen Wirkungen von Quecksilber synergistisch.

Weiterhin wurde eine Studie bearbeitet, die sich in keine dieser Gruppen einteilen ließ. In dieser Querschnittsstudie untersuchten Godfrey et al (2003) Patienten mit neuropsychiatrischen Symptomen auf das Apolipoprotein E. Dabei zeigte sich, dass ein signifikant höherer Anteil in dieser Gruppe das Allel E4 hatte als in einer Kontrollgruppe.

Möglich wäre, dass Personen mit hohen Quecksilberwerten im Urin und im Blut eher fähig sind, Quecksilber auszuscheiden, und somit weniger Quecksilber in den Organen aufweisen, als Personen, die niedrige Werte im Urin und Blut haben. Diese Fähigkeit ist möglicherweise abhängig von dem jeweiligen Genotyp des Apolipoproteins E. Das Apolipoprotein E4 besitzt gegenüber dem Apo E3 ein Cystein weniger, gegenüber dem Apo E2 zwei Cystein weniger und somit zwei beziehungsweise vier SH-Gruppen weniger, die Schwermetalle binden könnten. Sollten Schwermetalle eine pathogenetische Bedeutung bei der Entstehung der Alzheimer-Krankheit besitzen, so könnte diese unterschiedliche Entgiftungskapazität eine Erklärung für die unterschiedlichen Erkrankungsrisiken und Quecksilberkonzentrationen in den Biomarkern sein (Farrer et al 1997).

5.6 Schlussfolgerung

Nach der umfassenden systematischen Literaturrecherche und der Auswertung aller eingeschlossenen Studien kann folgendes festgestellt werden:

32 von 40 Studien über quecksilberexponierte Personen stellten bei diesen eine schlechtere Gedächtnisleistung fest, zum Teil auch noch Jahrzehnte nach der Exposition.

In einigen Autopsie-Studien wurden erhöhte Quecksilberwerte bei Alzheimer-Patienten gefunden.

Bei Messungen von Quecksilber in Blut, Urin, Haaren, Nägeln und Liquor wurden keine konsistenten Ergebnisse erzielt. Signifikant niedrigere Werte in Haaren oder Nägeln können als Zeichen einer schlechteren Entgiftungsleistung gedeutet werden.

In Zellversuchen konnte Quecksilber die gleichen Veränderungen auslösen, wie sie auch bei der Alzheimer-Krankheit gefunden werden. In Tierversuchen entwickelten Ratten, die Quecksilber ausgesetzt wurden, Veränderungen im Gehirn, die denen der Alzheimer-Krankheit entsprechen. Die pathologischen Nervenzellveränderungen in Tier- und Zellversuchen konnten nur durch Quecksilber, nicht aber durch andere Metalle hervorgerufen werden.

Somit scheinen die Erkenntnisse aus

- epidemiologischen und demographischen Studien
- klinischen Studien
- Autopsie-Studien
- tierexperimentellen Studien
- In-vitro-Versuchen sowie
- dem Zahnzustand von Alzheimerpatienten im Vergleich zu Kontrollen

auf einen möglichen Einfluss von elementarem oder anorganischem Quecksilber auf die Entstehung der Alzheimer-Krankheit hinzuweisen.

Die hier zitierten Arbeiten, welche auf einen Zusammenhang zwischen der Quecksilberexposition und der Entstehung der Alzheimer-Krankheit hindeuten, sind für sich allein genommen kein Beweis. Allerdings verdichten sich die Hinweise durch die Vielzahl dieser Studien und die verschiedenen Ansätze aus unterschiedlichen Forschungsbereichen.

Nach den Kriterien der Evidence Based Medicine (EBM) müssten zum endgültigen Beweis dieser Hypothese prospektive, randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudien durchgeführt werden. In einer derartigen Studie müssten die Studienteilnehmer, die durch das Amalgam der Mütter einer vergleichbaren Quecksilberbelastung ausgesetzt waren, im Kindesalter entweder quecksilberexponiert werden oder nicht. Dies könnte zum Beispiel durch Einsatz von Amalgam bei den Versuchspersonen und anderen Zahnfüllungen in der Kontrollgruppe geschehen. Dann müssten diese Personen bis zum Auftreten einer eventuellen Alzheimer-Krankheit beobachtet werden, um die unterschiedlichen Risiken zu analysieren. Da solch eine Studie einen Beobachtungszeitraum von etwa 70 Jahren erfordert wird auch in Zukunft nicht mit einem Beweis dieser Hypothese zu rechnen sein. Allerdings können durch weitere retrospektive Studien noch mehr Erkenntnisse gesammelt werden, ob ein Zusammenhang zwischen einer Quecksilberexposition und der Entstehung der Alzheimer-Krankheit eher unwahrscheinlich oder eher wahrscheinlich ist. Bei diesen Studien sollte auf einige Punkte besonders geachtet werden, wie zum Beispiel die sorgfältige Klärung des früheren Zahnstatus und die mögliche berufliche oder anderweitige Exposition von Quecksilber.

6. Zusammenfassung

Vorliegende Arbeit befasst sich mit der Frage, ob Quecksilber einen Einfluss auf die Entstehung der Alzheimer-Krankheit haben könnte. Es handelt sich hierbei um eine systematische Literaturübersichtsarbeit. Um den hohen Anforderungen an Systematik und Qualität gerecht zu werden, waren zwei Reviewer beteiligt, die unabhängig voneinander die Datenselektion, Datenextraktion und Qualitätsbewertung vornahmen. Insgesamt wurden 1041 Literaturzitate nach der beschriebenen Suchstrategie identifiziert, davon erfüllten 106 die Einschlusskriterien und wurden einzeln qualitativ beurteilt.

Alles in allem waren die höheren Evidenzlevel nur recht spärlich vertreten, die meisten Studien wurden als Querschnitts- oder Fall-Kontroll-Studien klassifiziert. Bei der Analyse der einzelnen Studien zeigten einige methodische Mängel, insbesondere bei der Auswahl der Kontrollgruppen.

Insgesamt konnte festgestellt werden, dass

- in 32 von 40 Studien über quecksilberexponierte Personen bei diesen eine schlechtere Gedächtnisleistung nachgewiesen werden konnte.
- bei den Autopsie-Studien zum Teil erhöhte Quecksilberwerte bei Alzheimer-Patienten gefunden wurden.
- bei Messungen von Quecksilber in Blut, Urin, Haaren, Nägeln und Liquor keine konsistenten Ergebnisse erzielt wurden.
- in Zellversuchen Quecksilber die gleichen Veränderungen auslösen konnte, wie sie auch bei der Alzheimer-Krankheit gefunden werden.
- in Tierversuchen Ratten, die Quecksilber ausgesetzt wurden, Veränderungen entwickelten, die denen der Alzheimer-Krankheit entsprechen.

Aufgrund dieser zum Teil übereinstimmenden Ergebnisse unterschiedlicher Studienarten könnte Quecksilber ein möglicher exogener Faktor sein, welcher für die Entstehung der Alzheimer-Erkrankung ursächlich ist. Andere Metalle spielen dabei vermutlich keine ursächliche, aber bei Anwesenheit von Quecksilber eine synergistisch wirkende Rolle. Nach den Kriterien der Evidence Based Medicine müssten aber zum endgültigen Beweis dieser Hypothese prospektive, randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudien durchgeführt werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Ahlqwist M, Bengtsson C, Furunes B, Hollender L, Lapidus L (1988) Number of amalgam tooth fillings in relation to subjectively experienced symptoms in a study of Swedish women. *Community Dent Oral Epidemiol* 16:227-31
2. Albrecht J, Matyja E (1996) Glutamate: a potential mediator of inorganic mercury neurotoxicity. *Metabolic Brain Disease* 11:175-84
3. Anonymous (1994) Neurotoxicity of mercury: indicators and effects of low-level exposure. *Proceedings of the 12th International Neurotoxicology Conference*. Hot Springs, Arkansas, October 30-November 2, 1994. *Neurotoxicology* 17:7-295
4. Arendt T (2002) Neuronale Pathologie. In: Beyreuther K, Einhäupl KM, Förstl H, Kurz A *Demenzen – Grundlagen und Klinik*, Thieme, Stuttgart S. 106-117
5. Aydin N, Karaoglanoglu S, Yigit A, Keles MS, Kirpinar I, Seven N (2003) Neuropsychological effects of low mercury exposure in dental staff in Erzurum, Turkey. *International dental journal* 53:85-91
6. Bassler D, Antes G, Egger M (2000) Non-English reports of medical research. *JAMA* 284:2996-7
7. Basun H, Forssell LG, Wetterberg L, Winblad B (1991) Metals and trace elements in plasma and cerebrospinal fluid in normal aging and Alzheimer's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 3:231-58
8. Bates MN, Fawcett J, Garrett N, Cutress T, Kjellstrom T (2004) Health effects of dental amalgam exposure: a retrospective cohort study. *Int J Epidemiol* 33:1-9
9. Beyreuther K, Einhäupl KM, Förstl H, Kurz A (2002) *Demenzen – Grundlagen und Klinik*, Thieme, Stuttgart

10. Bickel H (2002) Epidemiologie der Demenz. In: Beyreuther K, Einhäupl KM, Förstl H, Kurz A Demenzen – Grundlagen und Klinik, Thieme, Stuttgart S. 15-42
11. Bjorklund G (1991) Can mercury cause Alzheimer's disease? Tidsskr Nor Laegeforen 111:2462
12. Bjorklund G. (1991) Mercury as a Potential Source for the Etiology of Alzheimers-Disease. Trace Elements in Medicine 8:208
13. Björkman L, Pedersen NL, Lichtenstein P (1996) Physical and mental health related to dental amalgam fillings in Swedish twins. Community dentistry and oral epidemiology 24: 260-7
14. Bonacker D, Stoiber T, Wang M, Bohm KJ, Prots I, Unger E, Their R, Bolt HM, Degen GH (2004) Genotoxicity of inorganic mercury salts based on disturbed microtubule function. Arch Toxicol 78:575-583
15. Braak E, Griffing K, Arai K, Bohl J, Bratzke J, Braak H (1999) Neuropathology of Alzheimer's Disease: what is new since A. Alzheimer? European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience 249:14-22
16. Braak H, Griffing K, Braak E (1997) Neuroanatomy of Alzheimer's disease. Alzheimer's Res 3:235-47
17. Braak H, Braak E, Yilmazer D, Bohl J (1995) Age-related changes of the human cerebral cortex. In: Cruz-Sanchez FF, Ravid R, Cuzner ML (eds.) Neuropathological diagnostic criteria for brain banking. Amsterdam p. 14-19
18. Brawer JR, McCarthy GF, Gornitsky M, Frankel D, Mehindate K, Schipper HM (1998) Mercuric chloride induces a stress response in cultured astrocytes characterized by mitochondrial uptake of iron. Neurotoxicology 19:767-76

19. Breteler MM, Claus JJ, van Duijn CM, Launer LJ, Hofmann A (1992) Epidemiology of Alzheimer's. *Epidemiologic Reviews* 14:59-82
20. Chaudhary K, Ehmann WD, Rengan K, Markesbery WR (1992) Trace element correlations between human brain and fingernails. *Journal of Trace & Microprobe Techniques* 10:225-237
21. Clarke M, Oxmann AD, editors (2003) *Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.0* (updated March 2003). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2003*. Oxford
22. Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM (1998) Folate, Vitamin B12 and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimers disease. *Archives of Neurology* 55:1449-55
23. Cornett CR, Ehmann WD, Wekstein DR, Markesbery WR (1998a) Trace elements in Alzheimer's disease pituitary glands. *Biol Trace Elem Res* 62:107-14
24. Cornett CR, Markesbery WR, Ehmann WD (1998b) Imbalances of trace elements related to oxidative damage in Alzheimer's disease brain. *Neurotoxicology* 19:339-45
25. Crinnion WJ (2000) Environmental medicine, part three: Long-term effects of chronic low-dose mercury exposure. *Altern Med Rev* 5:209-223
26. Danscher G, Hoersted-Bindsley P, Rungby J (1990) Traces of mercury in organs from primates with amalgam fillings. *Experimental and Molecular Pathology* 52:291-9
27. Davis LE, Wands JR, Weiss SA, Price DL, Girling EF (1974) Central nervous system intoxication from mercurous chloride laxatives. Quantitative, histochemical, and ultrastructural studies. *Archives of Neurology* 30:428-31

28. Dettenkofer M, Merkel H, Mutter J (2003) Bewertung unterschiedlicher Hygienekonzepte zur Kontrolle von MRSA. HTA-Bericht, 1. Auflage DIMDI, Köln
29. Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C (1994) Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ* 309:1286-91
30. Dickson DW, Crystal HA, Mattiace LA, Masur DM, Blau AD, Davies P (1999) Identification of normal and pathological aging in prospectively studied non demented elderly humans. *Neurobiology of Aging* 13:179-89
31. Dodes JE (2001) The amalgam controversy. *JADA* 132:348-356
32. Drasch G, B-OS, Beinhoff C, Roider G, Maydl S (2001) The Mt. Diwata study on the Philippines 1999--assessing mercury intoxication of the population by small scale gold mining. *The Science of the total environment* 267:151-68
33. Duhr E, Pendergrass C, Kasarskis E, Slevin J, Haley B. (1991) Mercury induces GTP-Tubulin Interactions in Rat Brain similar to those observed in Alzheimer's Disease. *FASEB Journal* 5:A456
34. Duhr E, Slevin J, Haley B. (1990) Low level mercuric EDTA Complex specifically blocks phosphorus-32-labeled 8 azido-GTP Interaction with human Brain Tubulin. *FASEB Journal* 4:A2151
35. Echeverria D, Woods JS, Heyer NJ, Rohlman DS, Farin FM, Bittner AC JR, Li T, Garabedian C (2005) Chronic low-level mercury exposure, BDNF polymorphism, and associations with cognitive and motor function. *Neurotoxicol Teratol* 27:781-96
36. Echeverria D, Aposhian HV, Woods JS, Heyer NJ, Aposhian MM, Bittner AC Jr et al (1998) Neurobehavioral effects from exposure to dental amalgam Hg(0): new distinctions between recent exposure and Hg body burden. *FASEB Journal* 12:971-80

37. Echeverria D, Heyer NJ, Martin MD, Naleway CA, Woods JS, Bittner AC Jr (1995) Behavioral effects of low-level exposure to elemental Hg among dentists. *Neurotoxicol Teratol* 17:161-8
38. Ehmann WD, Kasarskis EJ, Markesbery WR (1994) Mercury imbalances in patients with neurodegenerative diseases. Watras, C. J.; Huckabee, J. W.: Eds. *Mercury pollution: Integration and synthesis*. p. 651-663
39. Ehmann WD, Markesbery WR, Alauddin M (1986) Brain trace elements in Alzheimer's disease. *Neurotoxicology* 7:197-206
40. Ellingsen DG, Bast-Pettersen R, Efskind J, Thomassen Y (2001) Neuropsychological effects of low mercury vapor exposure in chloralkali workers. *Neurotoxicology* 22:249-58
41. Ely JT (2001) Mercury induced Alzheimer's disease: accelerating incidence? *Bull Environ Contam Toxicol* 67:800-6
42. Factor-Litvak P, Hasselgren G, Jacobs D, Begg M, Kline J, Geier J et al (2003) Mercury derived from dental amalgams and neuropsychologic function. *Environ. Health Perspect* 111:719-723
43. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R (1997) Effects of age, sex and ethnicity on the association between Apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease. A meta-analysis. *JAMA* 278:1349-56
44. Frölich L, Sandbrink R, Hoyer S (2002) Molekulare Pathologie Teil 1. In: Beyreuther K, Einhäupl KM, Förstl H, Kurz A *Demenzen – Grundlagen und Klinik*, Thieme, Stuttgart S. 72-98
45. Frumkin H, Letz R, Williams PL, Gerr F, Pierce M, Sanders A et al (2001) Health effects of long-term mercury exposure among chloralkali plant workers. *American Journal of Industrial Medicine* 39:1-18

46. Fung YK, Meade AG, Rack EP, Blotcky AJ (1997) Brain mercury in neurodegenerative disorders. *J Toxicol Clin Toxicol* 35:49-54
47. Fung YK, Meade AG, Rack EP, Blotcky AJ, Claassen JP, Beatty MW et al (1996) Mercury determination in nursing home patients with Alzheimer's disease. *Gen Dent* 44:74-8
48. Fung YK, Beatty M, Durham T, Meade A, Rack E, Blotcky A et al (1995a) Mercury determination in Alzheimer's patients. *FASEB Journal* 9:A384
49. Fung YK, Meade AG, Rack EP, Blotcky AJ, Claassen JP, Beatty MW et al (1995b) Determination of blood mercury concentrations in Alzheimer's patients. *J Toxicol Clin Toxicol* 33:243-7
50. Gaus W (2005) *Dokumentations- und Ordnungslehre: Theorie und Praxis des Information Retrieval*, 5. Auflage Springer, Berlin, Heidelberg
51. Gautrin D, Gauthier S (1989) Alzheimer's disease: Environmental factors and etiologic hypotheses. *Can J Neurol Sci* 16:375-387
52. Godfrey ME, Wojcik DP, Krone CA (2003) Apolipoprotein E genotyping as a potential biomarker for mercury neurotoxicity. *J Alzheimers Dis* 5:189-95
53. Goering PL, Morgan DL, Ali SF (2002) Effects of mercury vapor inhalation on reactive oxygen species and antioxidant enzymes in rat brain and kidney are minimal. *Journal of Applied Toxicology* 22:167-72
54. Goering PL, Galloway WD, Clarkson TW, Lorscheider FL, Berlin M, Rowland AS (1992) Toxicity Assessment of Mercury-Vapor From Dental Amalgams. *Fundamental and Applied Toxicology* 19:319-329
55. Gonzalez-Ramirez D, Maiorino RM, Zuniga-Charles M, Xu Z, Hurlbut KM, Junco-Munoz P, Aposhian MM, Dart RC, Diaz Gama JH, Echeverria D (1995) Sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate challenge test for mercury in

- humans : II. Urinary mercury, porphyrins and neurobehavioral changes of dental workers in Monterrey, Mexico. *J Pharmacol Exp Ther* 272:264-74
56. Grant WB (1999) Dietary Links to Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimers Disease* 1:197-201
57. Gun RT, Korten AE, Jorm AF, Henderson AS, Broe GA, Creasey H et al (1997) Occupational risk factors for Alzheimer disease: a case-control study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 11:21-7
58. Hahn LJ, Kloiber R, Vimy MJ et al (1989) Dental "silver" tooth fillings: a source of mercury exposure revealed by whole-body image scan and tissue analysis. *FASEB Journal* 3:2641-2646
59. Haley B (2003) The relationship of toxic effects of mercury to exacerbation of the medical condition classified as Alzheimer's disease. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/02/Sep02/091602/80027dd5.pdf>. 2003
60. Hartmann T, Beyreuther K (2002) Molekulare Pathologie Teil 2. In: Beyreuther K, Einhäupl KM, Förstl H, Kurz A Demenzen – Grundlagen und Klinik, Thieme, Stuttgart S. 99-105
61. Hendrie HC, Osuntokun BO, Hall KS et al (1995) Prevalence of Alzheimer's disease and dementia in two communities: Nigerian Africans and African Americans. *American Journal of Psychiatry* 152:1485-92
62. Hersh, WR (2003) Information Retrieval – A Health and Biomedical Perspective, Health Information Series, Springer, New York, S. 5-6
63. Heyer NJ, Echeverria D, Bittner AC Jr, Farin FM, Garabedian CC, Woods JS (2004) Chronic low-level mercury exposure, BDNF polymorphism, and associations with self-reported symptoms and mood. *Toxicological Sciences* 81:354-363

64. Hock C, Drasch G, Golombowski S, Müller-Spahn F, Willershausen-Zonnchen B, Schwarz P et al (1998) Increased blood mercury levels in patients with Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 105:59-68
65. Hua J, Brun A, Berlin M (1995) Pathological changes in the Brown Norway rat cerebellum after mercury vapour exposure. *Toxicology* 104:83-90
66. Johansson N, Basun H, Winblad B, Nordberg M (2002) Relationship Between Mercury Concentration in Blood, Cognitive Performance, and Blood Pressure, in an Elderly Urban Population. *Biometals* 15:189-195
67. Karow T, Lang-Roth R (2003) *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie – Vorlesungsorientierte Darstellung*, 11. Auflage, Köln, S. 699-700
68. Kasarskis EJ, Ehmann WD, Markesbery WR (1993) Trace metals in human neurodegenerative diseases. *Progress in Clinical & Biological Research* 380:299-310
69. Keates RAB, Yott B (1984) Inhibition of microtubule polymerization by micromolar concentrations of mercury(II). *Can J Biochem Cell Biol* 62:814-818
70. Kishi R, Doi R, Fukuchi Y, Satoh H, Satoh T, Ono A et al (1994) Residual neurobehavioural effects associated with chronic exposure to mercury vapour. *Occupational & Environmental Medicine* 51:35-41
71. Kishi R, Doi R, Fukuchi Y, Satoh H, Satoh T, Ono A et al (1993) Subjective symptoms and neurobehavioral performances of ex-mercury miners at an average of 18 years after the cessation of chronic exposure to mercury vapor. Mercury Workers Study Group. *Environmental Research* 62:289-302
72. Klar R et al (2006) *Skript Medizinische Informatik*, S. 58, 62-63
73. Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (1999) *Stoffmonographie Quecksilber – Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte*

- (HBM). Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 42:522-532
74. Kruck TP (1993) Aluminium – Alzheimer's link? Nature 363:119
75. Kurz A (2002) Klinik. In: Beyreuther K, Einhäupl KM, Förstl H, Kurz A Demenzen – Grundlagen und Klinik, Thieme, Stuttgart S. 168-210
76. Langworth S, Sallsten G, Barregard L, Cynkier I, Lind ML, Soderman E (1997) Exposure to mercury vapor and impact on health in the dental profession in Sweden. J Dent Res Jul 76:1397-404
77. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA (1999) Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODERM pooled analyses. Neurology 52:78-84
78. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (2005) 3. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart
79. Leong CC, Syed NI, Lorscheider FL (2001) Retrograde degeneration of neurite membrane structural integrity of nerve growth cones following in vitro exposure to mercury. Neuroreport 12:733-7
80. Letz R, Gerr F, Cragle D, Green RC, Watkins J, Fidler AT (2000) Residual neurologic deficits 30 years after occupational exposure to elemental mercury. Neurotoxicology 21:459-74
81. Lobner D, Asrari M (2003) Neurotoxicity of dental amalgam is mediated by zinc. Journal of Dental Research 82:243-6
82. Lorscheider FL, Vimy MJ, Pendergrass JC, Haley BE (1995a) Mercury vapor inhalation inhibits binding of GTP to tubulin in rat brain: A molecular lesion present in Alzheimer brain. Society for Neuroscience Abstracts 21:1723

83. Lorscheider FL, Vimy MJ, Pendergrass JC, Haley BE. (1995b) Mercury-Vapor Exposure Inhibits Tubulin Binding to GTP in Rat-Brain - a Molecular Lesion Also Present in Human Alzheimer Brain. *FASEB Journal* 9:A663
84. Lorscheider FL, Vimy MJ, Summers AO (1995c) Mercury Exposure From Silver Tooth Fillings - Emerging Evidence Questions a Traditional Dental Paradigm. *FASEB Journal* 9:504-508
85. Lorscheider FL, Vimy MJ, Summers AO, Zwiers H (1995d) The Dental Amalgam Mercury Controversy - Inorganic Mercury and the CNS - Genetic-Linkage of Mercury and Antibiotic Resistances in Intestinal Bacteria *Toxicology* 97:19-22
86. Lorscheider FL, Vimy MJ, Pendergrass JC, Haley BE (1994) Toxicity of ionic mercury and elemental mercury vapor on brain neuronal protein metabolism. *Neurotoxicology* 15:955
87. Lund JP, Mojon P, Pho M, Feine JS (2003) Alzheimer's disease and edentulism. *Age Ageing* 32:228-9
88. Mahar S, Miller Barne E (1998) Effects of metals on the in vitro biosynthesis of phosphorylated tau. *Society for Neuroscience Abstracts* 24:1716
89. Mano Y, Takayanagi T, Ishitani A, Hirota T (1989) Mercury in hair of patients with ALS. *Rinsho Shinkeigaku* 29:844-8
90. Mathiesen T, Ellingsen DG, Kjuus H (1999) Neuropsychological effects associated with exposure to mercury vapor among former chloralkali workers. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 25:342-50
91. Meyer-Baron M, Schaeper M, Seeber A (2002) A meta-analysis for neurobehavioural results due to occupational mercury exposure. *Arch Toxicol* 76:127-36

92. Mielke RA, Breitner JC, Zandi P, Khachaturian AS, Anthony JC, Mayer L (2002) Incidence of AD may decline in the early 90s for men, later for women: The Cache County study. *Neurology* 58:209-18
93. Miyasaki K, Muraio S, Koizumi N (1977) Hemochromatosis associated with brain lesions--a disorder of trace-metal binding proteins and/or polymers? *J Neuropathol Exp Neurol* 36:964-76
94. Monnet-Tschudi F. (1998) Induction of apoptosis by mercury compounds depends on maturation and is not associated with microglial activation. *J Neurosci Res* 53:361-367
95. Mutter J, Naumann J, Sadaghiani C, Schneider R, Walach H (2005) Die Alzheimer-Krankheit: Quecksilber als pathogener Faktor und Apolipoprotein E als Moderator. *Umwelt-Medizin-Gesellschaft* 18:5966
96. Nakagawa R. (1995) Concentration of mercury in hair of diseased people in Japan. *Chemosphere* 30:135-40
97. Ngim CH, Foo SC, Boey KW, Jeyaratnam J (1992) Chronic neurobehavioural effects of elemental mercury in dentists. *British Journal of Industrial Medicine* 49:782-90
98. Nitschke I, Muller F, Smith J, Hopfenmuller W (2000) Amalgam fillings and cognitive abilities in a representative sample of the elderly population. *Gerodontology* 17:39-44
99. Null G, Feldman M (2002) Mercury dental amalgams: The controversy continues. *J Orthomol Med* 17:85-110
100. Olivieri G, Novakovic M, Savaskan E, Meier F, Baysang G, Brockhaus M et al (2002) The effects of beta-estradiol on SHSY5Y neuroblastoma cells during heavy metal induced oxidative stress, neurotoxicity and beta-amyloid secretion. *Neuroscience* 113:849-55

101. Olivieri G, Brack Ch, Muller-Spahn F, Stahelin HB, Herrmann M, Renard P et al (2000) Mercury induces cell cytotoxicity and oxidative stress and increases (beta)- amyloid secretion and tau phosphorylation in SHSY5Y neuroblastoma cells. *J Neurochem* 74:231-236
102. Olivieri G, Brack C, Muller-Spahn F, Hermann M, Renard P, Frey P et al (1999) The effects of mercury on oxidative stress, cell cytotoxicity, beta-amyloid peptides and tau phosphorylation in a cell culture system. *Society for Neuroscience Abstracts* 25:1-2
103. Ortega Garcia JA, Ferris i Tortajada J, Lopez Andreu JA, Marco Macian A, Garcia i Castell J, Canovas Conesa A et al (2003). Sustainable hospitals (II). Mercury: Pediatric exposure: Adverse effects in human health and preventive measures: *Rev Esp Pediatr* 59:274-291
104. Osuntokun BO, Hendrie HC, Ogunniyi AO et al (1992) Cross-cultural studies in Alzheimer's disease. *Ethnicity & Disease* 2:352-27
105. Oyanagi K, Ikuta F (1993) The aging of central nervous system in methylmercury intoxication in Niigata, Japan--quantitative investigation of neurofibrillary tangles and senile plaques. *No To Shinkei* 45:241-4
106. Pach J, Bogusz M, Cholewa L, Szybinski Z, Czeczotko B, Skorzynska K (1980) Mercury concentration in systemic fluids and organ damage in workers with chronic exposure to mercury vapors. *Polski Tygodnik Lekarski* 35:205-7
107. Palkiewicz P, Zwiers H, Lorscheider FL (1994) ADP-Ribosylation of Brain Neuronal Proteins Is Altered by in-Vitro and in-Vivo Exposure to Inorganic Mercury. *Journal of Neurochemistry* 62:2049-2052
108. Pendergrass JC, Haley BE (1997a) Inhibition of brain tubulin-guanosine 5'-triphosphate interactions by mercury: similarity to observations in Alzheimer's diseased brain. *Met Ions Biol Syst* 34:461-78

109. Pendergrass JC, Haley BE, Vimy MJ, Winfield SA, Lorscheider FL (1997b) Mercury vapor inhalation inhibits binding of GTP to tubulin in rat brain: similarity to a molecular lesion in Alzheimer diseased brain. *Neurotoxicology* 18:315-24
110. Pendergrass JC, Duhr EF, Slevin JT, Haley BE (1993) Meso-2,3-Dimercaptosuccinic (DMSA) acid partially restores phosphorus-32 8-azido-GTP-beta-tubulin interactions to both Alzheimer's diseased (AD) brains and to HgEDTA treated control brains. *FASEB Journal* 7:A626
111. Piikivi L, Hanninen H (1989) Subjective symptoms and psychological performance of chlorine-alkali workers. *Scand J Work Environ Health* 15:69-74
112. Piikivi L, Hanninen H, Martelin T, Mantere P (1984) Psychological performance and long-term exposure to mercury vapors. *Scand J Work Environ Health* 10:35-41
113. Reinhardt JW (1992) Side-effects: mercury contribution to body burden from dental amalgam. *Adv Dent Res* 6:110-3
114. Ritchie KA, Gilmour WH, Macdonald EB, Burke FJ, McGowan DA, Dale IM et al (2002) Health and neuropsychological functioning of dentists exposed to mercury. *Occupational & Environmental Medicine* 59:287-93
115. Ritchie KA, Macdonald EB, Hammersley R, O'Neil JM, McGowan DA, Dale IM et al (1995) A pilot study of the effect of low level exposure to mercury on the health of dental surgeons. *Occupational & Environmental Medicine* 52:813-7
116. Robert Koch-Institut (2007) Amalgam: Stellungnahme aus umweltmedizinischer Sicht. Mitteilung der Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 50:1304-1307

117. Robert Koch-Institut (2005) Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Themenheft 28 Altersdemenz
118. Roels H, Gennart JP, Lauwerys R, Buchet JP, Malchaire J, Bernard A (1985) Surveillance of workers exposed to mercury vapour: validation of a previously proposed biological threshold limit value for mercury concentration in urine. *American Journal of Industrial Medicine* 7:45-71
119. Ronnback L, Hansson E (1992) Chronic encephalopathies induced by mercury or lead: aspects of underlying cellular and molecular mechanisms. *British Journal of Industrial Medicine* 49:233-40
120. Saxe SR, Wekstein MW, Kryscio RJ, Henry RG, Cornett CR, Snowdon DA et al (1999) Alzheimer's disease, dental amalgam and mercury. *J Am Dent Assoc* 130:191-9
121. Saxe SR, Wekstein MW, Markesbery WR, Kryscio RJ, Wekstein DR (1996) Assessing Dental Amalgam History of Older Adults With Alzheimer's Disease. *Journal of Dental Research* 75:1785
122. Saxe SR, Snowdon DA, Wekstein MW, Henry RG, Grant FT, Donegan SJ et al (1995) Dental Amalgam and Cognitive Function in Older Women - Findings From the Nun Study. *J Am Dent Assoc* 126:1495-1501
123. Schulte PA, Burnett CA, Boeniger MF, Johnson J (1991) Neurodegenerative diseases: occupational occurrence and potential risk factors, 1982 through 1991. *Am J Public Health* 86:1281-8
124. Siblingrud RL (1989) The relationship between mercury from dental amalgam and mental health. *Am J Psychother* 43:575-87
125. Skerfving S, Berlin M (1985) Nordic expert group for documentation of exposure limits - 59. Inorganic mercury. *Arbetskyddsstyrelsen*: 80

126. Slevin JT, Gunnarsen DJ, Duhr E, Haley BE (1990) Implication for Mercury in the Alteration of Beta-Tubulin Observed in Alzheimers-Disease. *Annals of Neurology* 28:230
127. Smith PJ, Langolf GD, Goldberg J (1983) Effects of occupational exposure to elemental mercury on short term memory. *British Journal of Industrial Medicine* 40:413-419
128. Soleo L, Urbano ML, Petrera V, Ambrosi L (1990) Effects of low exposure to inorganic mercury on psychological performance. *British Journal of Industrial Medicine* 47:105-9
129. Sorensen FW, Larsen JO, Eide R, Schionning JD (2000) Neuron loss in cerebellar cortex of rats exposed to mercury vapor: A stereological study. *Acta Neuropathol* 100:95-100
130. Stoiber T, Bonacker D, Böhm KJ, Bolt HM, Thier R, Degen GH, Unger E (2004a) Disturbed microtubule function and induction of micronuclei by chelate complexes of mercury(II). *Mutation Research* 563:97-106
131. Stoiber T, Degen GH, Bolt HM, Unger E (2004b) Interaction of mercury(II) with the microtubule cytoskeleton in IMR-32 neuroblastoma cells. *Toxicology Letters* 151:99-104
132. Strittmater WJ, Roses AD (1996) Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *Annual Review of Neuroscience* 19:53-77
133. Thompson CM, Markesbery WR, Ehmann WD, Mao Y-X, Vance DE (1988) Regional brain trace-element studies in Alzheimer's disease. *Neurotoxicology* 9:1-8
134. Tirado V, Garcia MA, Moreno J, Galeano LM, Lopera F, Franco A (2000) Pneuropsychological disorders after occupational exposure to mercury vapors in El Bagre (Antioquia, Colombia). *Revista de Neurologia* 31:712-6

135. Uzzell BP, Oler J (1986) Chronic low-level mercury exposure and neuropsychological functioning. *J Clin Exp Neuropsychol* 8:581-93
136. Vance DE, Ehmann WD, Markesbery WR (1990) A search for longitudinal variations in trace element levels in nails of Alzheimer's disease patients. *Biol Trace Elem Res* 26-27:461-70
137. Vance DE, Ehmann WD, Markesbery WR (1988) Trace Element Imbalances in Hair and Nails of Alzheimer's Disease Patients. *Neurotoxicology* 9:197-208
138. Wahl MJ (2001) Amalgam--resurrection and redemption. Part 2: The medical mythology of anti-amalgam. *Quintessence Int* 32:696-710
139. Wands JR, Weiss SW, Yardley JH, Maddrey WC (1974) Chronic inorganic mercury poisoning due to laxative abuse. A clinical and ultrastructural study. *American Journal of Medicine* 57:92-101
140. Wenstrup D, Ehmann WD, Markesbery WR (1990) Trace Element Imbalances in isolated subcellular Fractions of Alzheimer's Disease Brains. *Brain Research* 533:125-131
141. WHO (1991) Environmental health criteria 118: inorganic mercury.
142. Wigowska-Sowinska J (1982). The morphology of neuronal and glial changes in thalamic nuclei of rat brain following intoxication with mercury organic fungicides. *Neuropatol Pol* 19:511-536
143. Williamson AM, Teo RK, Sanderson J (1982) Occupational mercury exposure and its consequences for behaviour. *International Archives of Occupational & Environmental Health* 50:273-86
144. Yano K, Hirosawa N, Sakamoto Y, Katayama H, Moriguchi T Aggregations of amyloid beta-proteins in the presence of metal ions. *Toxicology Letters* 144 (Suppl. 1)

145. Yeates KO, Mortensen ME (1994) Acute and chronic neuropsychological consequences of mercury vapor poisoning in two early adolescents. *Journal of clinical and experimental neuropsychology: official journal of the International Neuropsychological Society* 16:209-22
146. Young WL, Mi SH, Yong KK (2001) Role of reactive oxygen species and glutathione in inorganic mercury-induced injury in human glioma cells. *Neurochem Res* 26:1187-1193
147. Zavariz C, Glina DM (1992) Clinico-neuro-psychological evaluation of workers exposed to metallic mercury in the electric lamp industry. *Revista de Saude Publica* 26:356-65
148. Zawia NH, Basha MD, Wei W (2002) The Influence of Lead and Mercury on beta - Amyloid Aggregation and Cytotoxicity. *Society for Neuroscience Abstract Viewer & Itinerary Planner*. Abstract No. 688.10
<http://sfn.scholarone.com>

8. Abkürzungen

A β	β -Amyloid
ADP	Adenosindiphosphat
ALS	amyotrophische Lateralsklerose
Apo E	Apolipoprotein E
APP	Amyloid-Precursor-Protein
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
d	Tag
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMPS	Dimercaptopropansulfonsäure
DMSA	Dimercaptobernsteinsäure
EBM	Evidence Based Medicine
EDTA	Äthylendiamintetraessigsäure
EGTA	Äthylenglykoltetraessigsäure
EMBASE	Excerpta Medica Data Base
GTP	Guanosintriphosphat
HBM	Human-Biomonitoring
Hg	Quecksilber
HgCl ₂	Quecksilberchlorid
HSDB	Hazardous Substances Data Bank
l	Liter
MeHgCl	Methyl-Quecksilberchlorid
M	Molar
MeSH-Terms	Medical Subject Headings
μ g	Mikrogramm
μ M	Mikromolar
MMSE	Mini-Mental-State-Examination
nM	Nanomolar
nmol	Nanomol
NbM	Nucleus basalis Meynert
NFT	Neurofibrilläre Tangles

ppm	parts per million, 10^{-6}
ReDI	Regionale Datenbank-Information Baden-Württemberg
RKI	Robert Koch-Institut
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
SH-Gruppe	Sulfhydrylgruppe
TSH	thyreoideastimulierendes Hormon
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

9. Anhang

Zur Erklärung der Suchkommandos siehe:

<http://www.dimdi.de/static/de/db/open/kommandos.htm> (Stand April 2007)

1. Medline, gesucht am 22.07.2003

#	Search History	Results
1	exp Mercury Poisoning/	3067
2	exp Mercury Compounds/	1883
3	Mercury/	11760
4	Dental Amalgam/	6745
5	amalgam\$.ti.	4408
6	mercur\$.ti.	9274
7	(mercury or mercuy).rw.	12909
8	or/1-7 <i>mercury, amalgam</i>	22355
9	exp Organomercury Compounds/	8757
10	dementia/ or alzheimer disease/ or tauopathies/	45869
11	tau Proteins/	2905
12	exp Neurofibrils/	3680
13	exp Axons/	38597
14	exp Cytoplasmic Streaming/	6597
15	exp Nerve Degeneration/	14016
16	neurotoxicity syndromes/ or exp mercury poisoning, nervous system/	612
17	(neurotoxic\$ or neuro toxic\$ or neurodegenerati\$ or neuro degenerati\$ or neuropatholog\$ or neuro patholog\$ or neurophysiolog\$ or neuro physiolog\$).ti.	14556
18	or/10-17 <i>Alzheimer, neurotoxicity</i>	113817
19	(organic adj2 mercur\$).tw.	644
20	(organomercur\$ or organo mercur\$).tw.	490
21	(methylmercur\$ or methyl mercur\$ or phenylmercur\$ or phenyl mercur\$ or ethylmercur\$ or ethyl mercur\$ or aethylmercur\$ or aethyl mercur\$).tw.	3173
22	Mehg.tw.	507
23	or/19-22	4042
24	9 or 23 <i>organic merury</i>	10063
25	8 not 24 <i>Ausschluss von organic</i> <i>mercury</i>	18828
26	18 and 25	272
27	(dement\$ or alzheimer\$).ti. <i>wichtige Begriffe im</i> <i>Titel</i>	32100

28	(17 or 27) and (5 or 6) <i>wichtige Begriffe im Titel</i>	73
29	28 not 24 <i>Ausschluss von organic mercury</i>	42
30	26 or 29 (<i>Kombination von Begriffen im Titel und MeSH, spezifische Suche</i>)	272
31	exp Nervous System Diseases/ci, pa, pp, et [Chemically Induced, Pathology, Physiopathology, Etiology]	537567
32	exp Nervous System/pa, ch, pp, de [Pathology, Chemistry, Physiopathology, Drug Effects]	380626
33	31 or 32 <i>breitere Suche mit MeSH tree zu nervous system und nervous system diseases</i>	793625
34	33 and 25 <i>Kombination der breiten MeSH-Trees mit mercury</i>	765
35	exp *Nervous System Diseases/ci, pa, pp, et <i>spezifischer :</i> <i>breiter</i> <i>MeSH-Tree als Focus</i>	277713
36	exp *Nervous System/pa, ch, pp, de <i>spezifischer :</i> <i>breiter</i> <i>MeSH-Tree als Focus</i>	169402
37	35 or 36	405919
38	37 and 25 <i>Kombination der breiten MeSH-Trees (Focus) mit mercury</i>	438
39	exp case-control studies/ <i>Nr. 39-66: Suchbegriffe zum Studiendesign</i>	234292
40	exp Cohort studies/	466831
41	Cross-sectional studies/	47823
42	exp risk/	333093
43	Odds ratio/	18629
44	exp epidemiologic factors/	570299
45	or/39-44	1220586
46	et.fs.	1286714
47	ep.fs.	538694
48	ge.fs.	1159441
49	pc.fs.	518779
50	ae.fs.	782299
51	po.fs.	43531
52	to.fs.	174881
53	ci.fs.	323514
54	or/46-53	3806275
55	et.xs.	4024450
56	54 or 55	4947481
57	cohort\$.tw.	60478

58	case control\$.tw.	25716
59	case comparison.tw.	255
60	case referent.tw.	458
61	risk\$.tw.	449172
62	(causation\$ or causal\$).tw.	28325
63	Odds ratio\$.tw.	32567
64	(etiolo\$ or aetiolo\$).tw.	117475
65	or/57-64	627662
66	45 or 56 or 65	5574948
67	30 and 66 (<i>spezielle MeSHs und Studiendesign</i>)	223
68	38 and 66 (<i>Focus MeSH-Tree und Studiendesign, spezifischere Suche</i>)	361
69	34 and 66 (<i>MeSH-Tree und Studiendesign, sensitive Suche</i>)	608
70	(letter or editorial or comment).pt.	690654
71	Case Report/	1096485
72	70 or 71 <i>Publication Types aus 70 und 71</i>	1688674
73	67 not 72 <i>Ausschluss der Publication Types aus 70 und 71(spezielle MeSHs)</i>	(163) (<i>davon 1 doppelt → 162</i>)
74	68 not 72 <i>Ausschluss der Publication Types aus 70 und 71 (MeSH Focus)</i>	282
75	69 not 72 <i>Ausschluss der Publication Types aus 70 und 71(breiter MeSH)</i>	478
76	74 not 73 (<i>Focus MeSH ohne spezielle MeSHs</i>)	206
77	76 or 73	369
78	75 not 77 (<i>restliche breite MeSHs ohne spezielle und Focus</i>)	(151) → 150 darin in Procite gelöscht: Bonis, G. and Sturm, K. W. [Echinococcus alveolaris in the brain]. [German]. Medizinische Klinik. 1969 May 9; 64(19):891-3.
79	73 or 76 or 78	(520) In Procite nach Löschen von 1 doppelten Zitat aus 73 und Bonis aus 78: 518 Zitate
	Ab Schritt 80 Untermengen von 79 (Anzahl Reviews in 79)	
80	Review.pt.	961226
81	79 and 80 <i>Reviews (alle Sprachen, alle Artikel)</i>	72
82	79 not 81 <i>alle Artikel, ohne Reviews (alle Sprachen)</i>	448
83	limit 82 to (german or english) <i>nicht reviews auf engl. oder deutsch begrenzt</i>	342 (<i>davon 1 doppelt</i>)

84	exp Environmental Exposure/	69407
85	30 and 84	40
86	38 and 84	59
87	34 and 84	108
88	85 not 67	0

89	86 not 68	0
90	87 not 69	3

Medline-Zitate in Procite Stand 22.7.03: 521 (Summe aus Schritt 79 und 90)

2. Biosis, gesucht am 20.06.2003

Mp = Suche wörtlich in den Feldern Titel, Abstract und diversen Schlagwortfeldern in Biosis

#	Search History	Results
1	(mercur\$ or amalgam\$).mp.	24796
2	((neuro\$ or nerv\$) adj3 (degenerate\$ or toxic\$)).mp.	199555
3	(demen\$ or alzheimer\$).mp.	57572
4	(neurotoxic\$ or neurodegenerati\$).mp.	38010
5	neuropatho\$.mp.	11639
6	neuro patho\$.mp.	273
	Schritt 7-9 geht nur in Medline:	
7	[exp Central Nervous System Diseases/ci [Chemically Induced]]	0
8	exp Nerve Degeneration/	0
9	[exp Nervous System/pa, de [Pathology, Drug Effects]]	0
10	or/2-9 (<i>alle Nervenschädigungen</i>)	270121
11	1 and 10	1689
12	Mercury/	7997
13	Dental Amalgam/	93
14	exp Mercury Poisoning/	0
15	exp Mercury Compounds/	0
16	(mercur\$ or amalgam\$).ti.	11027
17	or/12-16 <i>mercury oder amalgam im Titel oder als Biosis-Schlagwort</i>	14577
18	11 and 17	1279
19	limit 18 to (german or english)	1197
20	1 and 3 spezifisch: <i>Alzheimer oder Demen\$ und Mercury oder amalgam müssen erwähnt sein</i>	60
21	limit 20 to (german or english)	58
22	20 not 21 (nicht englisch oder deutsch)	2
23	Suchschritt aus der Medline-Strategie hier nicht möglich (keep-Anweisung: die eine holländische Arbeit)	
24	21 or 23	58
25	19 or 24 (<i>Zitate aus spezifisch stepp 24 und sensitiv Stepp 19 zusammen</i>)	1218
26	((neurotoxic\$ or neuro toxic\$) and (amalgam\$ or mercur\$)).mp. <i>wörtlich vorhanden</i>	442
27	limit 26 to (german or english)	423
28	25 or 27 <i>Zitate aus step 25 und 27</i>	1327

3. Web Of Science, gesucht am 23.06.2003

#8	299 Nach Abgleich mit medline und Biosis: 145	#1 and #6 <i>DocType=All document types; Language=English, German;</i> <i>Database(s)=SCI-EXPANDED; Timespan=1997-2003</i>
#7	304	#1 and #6 <i>DocType=All document types; Language=All languages;</i> <i>Database(s)=SCI-EXPANDED; Timespan=1997-2003</i>
#6	61,358	#2 or #3 or #4 or #5 <i>DocType=All document types; Language=All languages;</i> <i>Database(s)=SCI-EXPANDED; Timespan=1997-2003</i>
#5	5,708	TS=(neuropatho* or neuro patho*) <i>DocType=All document types; Language=All languages;</i> <i>Database(s)=SCI-EXPANDED; Timespan=1997-2003</i>
#4	20,502	TS=(neurotoxic* or neurodegenerati*) <i>DocType=All document types; Language=All languages;</i> <i>Database(s)=SCI-EXPANDED; Timespan=1997-2003</i>
#3	37,810	TS=(demen* or alzheimer*) <i>DocType=All document types; Language=All languages;</i> <i>Database(s)=SCI-EXPANDED; Timespan=1997-2003</i>
#2	10,517	TS=((neuro* or nerv*) same (degenerati* or toxic*)) <i>DocType=All document types; Language=All languages;</i> <i>Database(s)=SCI-EXPANDED; Timespan=1997-2003</i>
#1	17,272	TS=(mercur* or amalgam*) <i>DocType=All document types; Language=All languages;</i> <i>Database(s)=SCI-EXPANDED; Timespan=1997-2003</i>

4. Embase und Embase Alert, gesucht am 02.09.2003

Search profile AMALGAM_EM_EA 02-09-03

	No	Hits	Search Expression
C=	1	9708527	EM74; EA08
C=	2	9708527	EM74; EA08
S=	3	2050	AMALGAM?
	4	24905	MERCUR?
	5	562	CT D DENTAL ALLOY
	6	8480	CT D ORGANOMERCURY COMPOUND
	7	5712	ETHYLMERCUR? OR METHYLMERCUR? OR PHENYLMERCUR? OR ORGANOMERCUR? OR ORGANO MERCUR? OR ORGANIC MERCUR?
	8	9578	6 OR 7
	9	20736	4 NOT 8
	10	22344	3 OR 5 OR 9
	11	41253	ALZHEIMER?
	12	36004	DEMEN?
	13	229	TAUOPATH?
	14	3399	TAU PROTEIN?
	15	66317	CT D DEMENTIA
	16	3534	CT=NEUROFILAMENT
	17	13962	CT=NERVE FIBER
	18	8935	CT=NERVE DEGENERATION
	19	75147	11 TO 15
	20	83	10 AND 19 Sort-Parameter: AU/A
	21	43733	CT=NEUROTOXICITY
	22	292	CT=DELAYED NEUROTOXICITY
	23	15	CT="TOXICITY AND INTOXICATION"
	24	79744	NEUROTOXIC? OR NEURO TOXIC? OR NEUROPATHOLOG? OR NEURO PATHOLOG? OR NEURODEGENERAT? OR NEURO DEGENERAT? OR NERVE DEGENERAT?
	25	25641	16 TO 18
	26	22*	10 AND 25 Sort-Parameter: AU/A
	27	79757	21 TO 24
	28	401	10 AND 27

No	Hits	Search Expression
29	11017	(AMALGAM? OR MERCUR?)/TI
30	192	28 AND 29
31	31086	(ALZHEIMER? OR DEMEN?)/TI
32	8	28 AND 31
33	466059	(NEUR? OR NERV? OR BRAIN?)/TI
34	196	28 AND 33
35	180145	(TOXIC? OR DEGENERAT? OR POISON? OR PATHO?)/TI
36	65	28 AND 35
37	102*	20 OR 26 Sort-Parameter: AU/A; TI/A
38	328	30 OR 32 OR 34 OR 36
39	299*	38 NOT 37 Sort-Parameter: AU/A; TI/A
40	60167	COHORT?
41	16162	CT D COHORT ANALYSIS
42	1128673	CT D ETIOLOGY
43	7476	CT D LONGITUDINAL STUDY
44	32035	CT D PROSPECTIVE STUDY
45	37955	CT D RETROSPECTIVE STUDY
46	267072	CT D RISK
47	72710	CT D RISK ASSESSMENT
48	5975	CT D RISK MANAGEMENT
49	119032	CT D RISK FACTOR
50	30152	ODDS RATIO?
51	24801	CASE CONTROL?
52	1073992	ETIOL? OR AETIOL?
53	31038	HARM?
54	573852	HAZARD? OR RISK?
55	1733173	40 TO 54
56	107	39 AND 55
57	53	37 AND 55
58	160 davon 1 doppelt*	56 OR 57 mit method. Filter Sort-Parameter: AU/A; TI/A
59	401	37 OR 39
60	241 davon 3 doppelt *	59 NOT 58 Rest, ohne method. Filter Sort-Parameter: AU/A; TI/A

5. Übersicht vom 17.10.2003

Suche Projekt Dr. Mutter					
	Datenbank	Zeitraum und Update Status	Gesucht am	Anzahl gefundener Zitate	Anzahl nach Elimination doppelter Zitate
1	Medline (Ovid Online Server via ReDI) Word-Datei: strategie medline 20-05-03	<1966 to April Week 4 2003>	20.5.03 (9.30-13.00) Import in Procite 16.30-17 Uhr	Aus Step 44: 54 Zitate. Word-Datei: Medline spez 54 zitate 20-05-03.doc Aus Step 72: zusätzlich 523 Zitate. Word-Datei Medline sens 20-05-03.doc Aus Step 77: Zusätzlich 204 Zitate. Word-Datei: Medline neurotox 20-05-03	781 Zitate (Procite Datei: medline alle 20-05-03)
2	Web of Science Wo sind Pendergrass, Hock, Thompson zitiert?	1997-07.06.03	10.6.03		Nach Elimination doppelter Zitate (Abgleich mit 54 Zitaten aus Medline spezifisch: 15 Zitate Procite-Datei: wos cited authors 10-06-03 (davon ist nur Villegas in Biosis step 3 gefunden worden)
3	Medline verkürzte Strategie (Ovid Online Server via ReDI) Word-Datei: strategie medline 20-06-03	<1966 to June Week 2 2003>	20.6.03	859	Nach Abgleich mit Step 1: 411 zusätzliche (im Vergleich mit Stepp 1 wurden mit der verkürzten Strategie 333 Zitate nicht

					gefunden, die in Stepp enthalten waren)
4	Biosis (Ovid Online Server via ReDI) Word-Datei: strategie biosis	BIOSIS Previews 1989 to 2003 Week 26 Biological Abstracts 1980 to 1989	20.6.03	1327	Nach Abgleich mit Stepp 1 und 3: 933 Zitate (davon Villegas aus Stepp 2 doppelt) 3a: Aufteilung: MIT method Filter: 129 Zitate OHNE Filter: 804 Zitate: nicht in Procite enthalten 3b: Nach Eingrenzen mit (mercur* or amalgam*) and (alzheimer* or demen* or neuro* or nerv* or toxic*) im Titel: 164
5	Web of Science (via ISI online via ReDI) (Strategie WoS 23-06-03)	1997-22.06.03	23.6.03	299	Nach Abgleich mit Step 1,3a+b,4: 165 (145+20) (ohne Eingrenzung mit method. Filter)
	SCI (via ReDI) (Strategie wie "WoS 23-06-03")	1991-1996	25.6.03	179	

Ausgangsmenge:					
Nochmal Medline-Suche: ausgefeilte Strategie mit MeSH und Freitext (gültig für Publikation). Ausschluss von organic mercury					
6	Medline (Ovid Online Server via ReDI) Word-Datei: strategie medline 22-07-03	<1966 to July Week 2 2003>	22.7.03	162 (spez MeSH und Titelwörter Procite: Medline 22-07-03 spez mesh und titel 206 (breiter MeSH-tree und Focus) Procite: Medline 22-07-03 mesh focus 151 (breiter MeSH tree) Procite: Medline 22-07-03 mesh sens 3 (environmental exposure) Procite: Medline 22-07-03 environmental exposure	Ausgangs- menge: 521 Procite medline 22-07- 03 alles
7	Embase Embase Alert Host DIMDI (Zitate mit Embase.com angesehen, Testzugang) Word Datei: strategie embase dimdi 02- 09-03	Embase: 01.01.1974 - 01.09.2003 Embase Alert: 02.07. - 02.09.2003	2.9.03	160, 1 doppelt: 159 mit Keywords zu method. Filter 241 (3 doppelt) ohne method. Filter	Nach Abgleich mit Schritt 6: 292 Procite-Datei „embase only nach abgleich mit medline 02- 09-03“
8	XToxline (DIMDI) Word Datei: „toxline strategie DIMDI.doc“	1.1.1965- 17.10.2003	17.10.03	290	Nach Abgleich mit Schritt 6+7: 127 Procite-Datei „toxline 17-10- 03“ Zitate: Toxline 17-10-

					03.rtf
9	Faktendatenbank HSDB (DIMDI) Strategie: DIMDI HSDB etc.doc	Update vom 01.10.03	17.10.03	7	7 HSDB mercury compounds HSDB mercury elemental HSDB mercuric chloride HSDB mercuric cyanide HSDB mercuric iodide HSDB mercuric acetate HSDB mercuric oxide

10. Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit durch Anregungen und mit ihrem fachlichen und praktischen Wissen unterstützt haben.

Ich danke aus dem Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene der Universitätsklinik Freiburg Herrn Professor Dr. med. Franz Daschner für die Bereitstellung des Themas und Herrn Prof. Dr. med. Markus Dettenkofer, der freundlicherweise die Aufgabe des Erstgutachters übernommen hat.

Insbesondere gilt mein Dank Herrn Dr. med. Joachim Mutter, der als zweiter Reviewer und ständiger Ansprechpartner maßgeblich zu dem Gelingen meiner Arbeit beigetragen hat. Ich bedanke mich für die gute Betreuung und ständige Präsenz.

Dank auch an Frau Dr. med. Barbara Schwarzer für die Bereitstellung des Computerarbeitsplatzes und allen anderen, die mir bei manchen Computer-, Drucker-, Kopier- oder sonstigen Problemen immer freundlich geholfen haben.

Aus dem Institut für Biometrie und medizinische Informatik herzlichen Dank an Herrn Prof. Dr. med. R. Klar, der freundlicherweise die Aufgabe des Zweitgutachters übernommen hat. Besonderer Dank gebührt auch Frau Edith Motschall, Medizinische Dokumentarin am Institut, mit deren großer Hilfe die Suchstrategie erstellt wurde, und die in diesen Fragen die ganze Zeit über mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ich möchte Herrn Prof. Harald Walach danken, der nach seiner Berufung an die Universität Northampton in einigen Zweifelsfällen immer per E-Mail zu erreichen war.

Diese Arbeit wurde durch die finanzielle Förderung der Stiftung Natur und Umwelt der Landesbank Baden-Württemberg ermöglicht.

11. Lebenslauf

Annika Curth geb. Franken

Wölflinstraße 5

79104 Freiburg

geboren am 06.05.1980 in Bremen

Eltern: Wolfgang Franken (Systementwickler)

Irmgard Franken geb. Schmidt (Studienrätin)

Geschwister: Jörn Franken (* 27.01.1982), Dipl.-Ing. (BA) Informationstechnik

Gunnar Franken (* 03.08.1984), Dipl.-Ing. (BA) Wirtschaftsinformatik

Ausbildung: 1986-1990 Grundschule Bremen-Oberneuland

1990-1999 Ökumenisches Gymnasium zu Bremen

07/1999 Abitur

09/1999-07/2000 Europäischer Freiwilligendienst im Altenpflegeheim in
Straßburg/Frankreich

10/2000-11/2007 Studium der Humanmedizin an der Albert-Ludwigs-
Universität Freiburg

03/2003 Ärztliche Vorprüfung

11/2007 Ärztliche Prüfung

Famulaturen:

09/2003: Innere Medizin in der Klinik „Goldene Schlüssel“ in St. Peter-Ording

08/2004: Neonatologie im „Hospital Vall d’Hebron“ in Barcelona/Spanien

03/2005: Radiologie in einer Praxis in Freiburg

08/2005: Anästhesie im KBC Rijeka/Kroatien

09/2005: Kinder- und Jugendpsychiatrie am Uniklinikum Freiburg

Praktisches Jahr:

03-05/2006 Chirurgie im Hôpital Cantonal Fribourg/Schweiz

06-07/2006 Innere Medizin am Kreiskrankenhaus Lörrach

08-09/2006 Innere Medizin am Adelaide & Meath Hospital in
Dublin/Irland

10/2006-01/2007 Pädiatrie am St. Elisabethen Krankenhaus Lörrach

Seit 04/2008 Assistenzärztin am Caritas-Haus Feldberg