

nachvollziehbare und nachkontrollierbare Ergebnisse belegen könnte. Aus diesem Grund sind auch diese Methoden bis heute nicht allgemein anerkannt (44, 95).

5. Schlußbetrachtung

Es steht außer Frage, daß Ärzte und Zahnärzte auf Erkrankungen, die in einen Zusammenhang mit zahnärztlichen Materialien gebracht werden, ernsthaft und teilnehmend eingehen müssen. Aufgrund der oft unklaren Befindlichkeitsstörungen sollten verschiedene differentialdiagnostische Überlegungen in die Betrachtungen mit einbezogen werden. Gerade wegen der bis heute geringen Kenntnisse über systemische Effekte durch zahnärztliche Materialien tragen Ärzte und Zahnärzte eine große Verantwortung bei der Beratung ihrer Patienten. Solange keine abgesicherten Kenntnisse vorliegen, sollte es vermieden werden, zahnärztliche Materialien auf der Grundlage toxikologisch unbegründeter Testmethoden (wie etwa Speicheltests und so weiter) vorschnell für unklare Krankheitsbilder verantwortlich zu machen.

Deutsches Ärzteblatt

91 (1994) A-495-502 [Heft 8]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis im Sonderdruck, anzufordern über den Verfasser.

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Dr. med. dent.
Hans Jörg Staehle
Poliklinik für Zahnerhaltungskunde der Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg

Amalgamfüllungen: Belastung oder Vergiftung mit Quecksilber?

Stefan Halbach

Kernpunkt der Amalgamproblematik aus toxikologischer Sicht ist die Abschätzung der in den Organismus aufgenommenen Metalldosis. Von den im Amalgam vorhandenen Metallen hat Quecksilber den größten Mengenanteil, die größte Toxizität und wird in meßbaren Mengen freigesetzt, weshalb es im Vordergrund der Betrachtungen zur Toxizität dieses Füllmaterials steht. Die Quecksilberdosis läßt sich näherungsweise durch Konzentrationsmessung in intraoraler Luft sowie in Urin oder Blut

bestimmen, wobei die Urin- und Blutwerte allerdings das aus der Nahrung stammende Hg mitenthalten. Bei der toxikologischen Bewertung der zusätzlichen Hg-Dosis durch Amalgam ist einerseits die Hintergrundbelastung mit Quecksilber und andererseits die Obergrenze des unbedenklichen Bereichs bei beruflicher Exposition zu beachten. Für Amalgamträger besteht zu dieser Obergrenze nach übereinstimmender Aussage wissenschaftlicher Untersuchungen mindestens ein zehnfacher Sicherheitsabstand.

Abschätzung der Hg-Dosis aufgrund der Freisetzungsrate

Die geringfügige Freisetzung von Quecksilber aus Amalgamfüllungen stellt im Einzelfall eine zahnmedizinisch begründete Exposition mit einem toxischen Schwermetall dar; diese wird allerdings epidemiologisch bedeutsam, da die Mehrheit der Bevölkerung solche Zahnfüllungen hat. Die resultierende Hg-Belastung liegt jedoch weit unter der Hg-Belastung aus beruflicher Exposition, weshalb Hg-typische Krankheitszeichen fehlen. Daher kann sich die Abschätzung des Gefährdungspotentials durch amalgambedingtes Quecksilber nur auf eine sorgfältige Ermittlung der Dosis stützen.

Die Dosis entsteht durch Hg-Freisetzung aus den Füllungen, so daß sie aus der Freisetzungsrate berechnet werden kann; auf ihrem Weg durch den Organismus kann sie anhand des Hg-Spiegels in Blut, Urin und kritischen Organen überprüft werden.

Nach seiner Freisetzung aus der Amalgamfestsubstanz verbreitet sich das Quecksilber im Mundraum als inhalierbarer Hg-Dampf (Hg^0) oder wird als ionisiertes Hg (Hg^{2+}) im Speichel gelöst beziehungsweise als Amalgampartikel darin suspendiert. Der Beitrag zur Ganzkörperbelastung aus der Inhalation ist relativ gut untersucht, der aus der Ingestion ist dagegen nahezu unbekannt.

An Probanden wurde die Messung von Hg^0 in der Atemluft meist mit einem Goldfilm-Detektor (1-5) oder gelegentlich mit Atomabsorptionsspektrometrie nach vorheriger Adsorption des Hg^0 in einem mit Gold-

Institut für Toxikologie (Leiter: Prof. Dr. Helmut Greim), GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Oberschleißheim

Tabelle: Amalgambedingte Zunahme der Hg-Konzentrationen in Organen (postmortal) und in Körperflüssigkeiten (in vivo). Die letzte Zeile zeigt den Bereich der Zunahme, wie er von Clarkson und Mitarbeitern (8) anhand der von vier unabhängigen Arbeitsgruppen (1, 2, 4, 6) vorgenommenen Hg-Messungen in der Mundluft errechnet wurde.

Autoren	ng Hg/g		ng Hg/ml		Bemerkungen
	Niere	Gehirn	Blut	Urin	
Nylander et al., 1987 (18)	+: 433 -: 49 D: 384	+: 12,3 -: 7,3 D: 5			arith. MW.; Niere: n = 5-; 7+ Gehirn: n = 7-; 26+
Schiele, 1988 (16)	+: 342	+: 9,9			arith. MW.; n = 44+
Drasch et al., 1992 (17)	+: 504 -: 55 D: 449	+: 21,4 -: 12,2 D: 9,2			arith. MW.; n = 41-; 18+; -: <2; +: >10 Füllungen
Ott et al., 1984 (10)			+: 0,6 -: 0,8 D: -0,2		Median; n = 15-; 54+
Abraham et al., 1984 (2)			+: 0,7 -: 0,3 D: 0,4		arith. MW.; n = 14-; 47+
Snapp et al.; 1989 (11)			+: 2,18 -: 1,04 D: 1,13		arith. MW.; n = 10; + vor, - nach Amalgamentfernung
Olstad et al.; 1987 (30)				+: 1,03 -: 0,3 D: 0,73	arith. MW.; n = 14-; 59+; Kinder
Langworth et al., 1988 (31)				+: 4,2 -: 2,0 D: 2,2	arith. MW.; n = 6-; 70+
Schiele u. Kröncke, 1989 (27)				+: 1,5 -: 0,6 D: 0,9	Median; n = 12-; 18+
Zander et al., 1990 (32)				+: 0,57 -: 0,18 D: 0,39	geometr. MW.; n = 21-; 72+
Clarkson et al., 1988 b; (8)	D-Bereich 224-1563	D-Bereich 4-29	D-Bereich 0,3-1,8	D-Bereich 0,7-5,3	berechnet aus Hg ^o -Konzentration in der Mundluft

+: mit (viele); -: ohne (wenige) Amalgamfüllungen; D: Differenz;

oder Silberwolle beladenen Prüfröhrchen vorgenommen (6, 7). Alle Untersuchungen unterscheiden zwischen „unstimulierten“ (ruhenden, mehrere Stunden nach der letzten Mahlzeit) und „stimulierten“ Amalgamoberflächen (aktivierten, unmittelbar nach intensivem Kauen), da

die Hg^o-Konzentration in der Mundluft weitgehend vom Entfernen von Oxidationsschichten durch das Kauen abhängt. Die so gemessenen Konzentrationen (1, 3, 4, 6) reichen von 1,9 ± 2,9 bis 4,9 ± 5,3 ng Hg/l Luft ohne Stimulation und von 8,2 ± 10,9 bis 29,1 ± 35,9 ng Hg/l Luft nach Sti-

mulation (Mittelwerte ± Standardabweichung). Die Konzentrationswerte lassen sich unter Berücksichtigung des Probevolumens und der Dauer der Probenahme in Freisetzungsraten umrechnen. Wurden die Ergebnisse gleich als Freisetzungsraten berechnet (2, 7), so lagen diese

bei 9 ng/min ohne und zwischen 76 und 98 ng/min nach Stimulation (Mittelwerte).

Ausgehend von den Freisetzungsraten läßt sich nach einem häufig verwendeten Schema die toxikologisch bedeutsame resorbierte Tagesdosis ermitteln. Da Freisetzungsraten und Tagesdosis in den selben Einheiten angegeben werden (Masse/Zeit), wird hier dem Grunde nach nur von ng/min auf µg/Tag hochgerechnet (4, 7, 8). Dazu ist zu berücksichtigen, daß das freigesetzte Hg⁰ nur nach oraler Inhalation alveolär resorbiert wird. Somit müssen Faktoren für die alveoläre Resorption mit 80 Prozent und für den relativen Zeitbedarf für orale Inhalationen (während der Mahlzeiten häufiger als in Ruhe) eingefügt werden. Zumeist wird dabei der tägliche Zeitbedarf für die Mahlzeiten mit vier Stunden angenommen, während in den restlichen 20 Stunden die Amalgamoberflächen ruhen. Die entsprechenden Freisetzungsraten für stimuliertes und unstimuliertes Amalgam ergeben analoge

Quecksilberkonzentration im Blut

Bei konstanter und langdauernder Exposition (über fünf Halbwertszeiten von etwa 60 Tagen), wie sie bei Amalgamfüllungen gegeben ist, stellt sich zwischen der Hg-Konzentration im Blut und in den Organen ein Gleichgewicht ein. Unter diesen Bedingungen gilt der Blutspiegel als zuverlässiger Indikator für die Exposition, wie man aus arbeitsmedizinischen Untersuchungen weiß (9). Bei Kenntnis der Toxikinetik von Quecksilber kann man also von der amalgambedingten Erhöhung des Blutspiegels auf die zusätzliche Hg-Dosis schließen. So wurde eine Erhöhung der Blutwerte bei Amalgamträgern von 0,3 auf 0,7 ng/ml gefunden (2), die allerdings im Vergleich zu amalgamfreien Probanden auch verschwindend gering ausfallen kann (10). Erwähnenswert ist der Ansatz von Snapp und Mitarbeitern (11), die im Blut von zehn Personen eine Abnahme der Hg-Werte von 2,18 ng/ml vor auf 1,04 ng/ml nach Entfernung aller Füllungen beobachtet haben.

resorbierte Hg-Mengen, deren Summe die Tagesdosis darstellt. Nach diesem Rechenverfahren haben Clarkson und Mitarbeiter (8) die von vier unabhängigen Arbeitsgruppen in der Mundluft gemessenen Hg⁰-Konzentrationen als Tagesdosis berechnet. Diese reicht von 17,8 µg/Tag (1) bei einer älteren Untersuchung über 8,0 (2) zu 2,5 (6) und 2,9 µg/Tag (4) bei neueren Arbeiten.

In einer neueren Studie wurde eine sorgfältige Tagesbilanz des aus dem Amalgam stammenden Quecksilbers nach obigem Schema für 15 Amalgamträger und fünf amalgamfreie Kontrollpersonen erstellt (7). Um lebensnahe Bedingungen zu erreichen, wurde auf die Stimulierung durch Kauen von Kaugummi verzichtet, statt dessen ernährten sich die Teilnehmer nach einem gemeinsamen Speiseplan, wobei sie sich den ganzen Tag über einem intensiven Meßprotokoll unterziehen mußten. Für die Amalgamträger ergab sich eine zusätzliche durchschnittliche Resorption von 1,7 µg Hg pro Tag.

Für die Umrechnung der amalgambedingten Erhöhung der Blut-Hg-Werte auf die zusätzliche Dosis erhebt sich die Frage nach einem geeigneten toxokinetischen Modell, das es speziell für dampfförmiges Hg derzeit nicht gibt. Das für Methylquecksilber entwickelte Modell heranzuziehen (8), erscheint vertretbar, da beide Hg-Formen wegen ihrer Lipophilie eine hohe Beweglichkeit im Organismus aufweisen. In diesem Modell kann die Hg-Ausscheidung näherungsweise durch eine einzige Exponentialfunktion erster Ordnung beschrieben werden (12). Nach Erreichen des Verteilungsgleichgewichts führt dies zu einer einfachen Beziehung zwischen Ganzkörperbelastung und Tagesdosis. Da bei Hg⁰-Exposition eines Erwachsenen etwa zwei Prozent der Ganzkörperbelastung in einem Liter Blut enthalten sind (13), kann aus der Blut-Hg-Werte-Erhöhung die zusätzliche Tagesdosis abgeschätzt werden. Diese haben Snapp und Mitarbeiter (11) aufgrund der erwähnten amalgambedingten Konzentrationsdifferenz im Blut mit 1,3 µg/Tag angegeben.

Renale Hg-Ausscheidung

Bei Langzeitexposition mit dampfförmigem Quecksilber erfolgt die Ausscheidung zu 60 Prozent über die Nieren und zu 40 Prozent über den Darm (14), wobei die renale Ausscheidung als guter Indikator für die berufliche Hg⁰-Exposition gilt (9, 15). Wegen der tageszeitlichen Schwankungen der Harnproduktion sollen Konzentrationen nur im 24-Stunden-Sammelurin oder im Morgenurin bestimmt werden.

In zahlreichen Untersuchungen hat sich gezeigt, daß die Hg-Konzentration im Urin bei Amalgamträgern um das Doppelte bis Dreifache im Vergleich zu amalgamfreien Probanden ansteigt, wobei Höchstwerte von 10 µg/l nur selten überschritten werden (siehe hierzu die *Tabelle*). Es ist anzunehmen, daß sich auch bei chronischer Hg-Exposition durch Amalgamfüllungen nach einiger Zeit ein Verteilungsgleichgewicht einstellt, bei dem einer erhöhten Resorption eine gleich große erhöhte Exkretion gegenübersteht. So entspricht beispielsweise ein durchschnittliches Urinvolumen von 1,2 Liter pro Tag einer maximalen renalen Ausscheidung von 2,6 µg amalgambezogenem Quecksilber (*Tabelle*). Dies stellt eine Gesamtausscheidung von 4,3 µg/Tag dar (= 2,6 µg/0,6), die von einer gleich großen Tagesdosis stammt.

Hg-Gehalt in kritischen Organen

Nach Erreichen des Verteilungsgleichgewichts bei erhöhter Hg-Resorption haben sich auch die Konzentrationen in den Organen auf gleichbleibend höhere Werte eingestellt. Entgegen einer häufigen Annahme nimmt jedoch der Organgehalt wegen der ebenfalls gesteigerten Ausscheidung nicht fortlaufend weiter zu (Kumulation). Autopsiebefunde an Amalgamträgern lassen den Einfluß der Zahnfüllungen auf die für die Hg-Wirkung kritischen Organe Gehirn und Niere erkennen. Mehrere Untersuchungen belegen für beide Gewebe eine deutliche Erhöhung der Hg-Konzentrationen durch

Amalgam (Tabelle). Übereinstimmend wurden auch signifikante Korrelationen zwischen der Zahl der Füllungen und der Konzentration in der Niere (16, 17) sowie der Konzentration in verschiedenen Gehirnarealen gefunden (16–18).

Die wichtige Frage einer Zuordnung von Gewebskonzentrationen zur Wirkungsschwelle in Form von Frühsymptomen einer Hg-Vergiftung kann derzeit nur lückenhaft beantwortet werden. Für das besonders neurotoxische Methylquecksilber wird die Wirkungsschwelle bei 1 bis 2 µg/g Gehirn angenommen (19), der die höchste Konzentration von 84 ng/g bei Amalgamträgern gegenübersteht (17). Über das nephrotoxische Potential mittlerer Hg-Konzentrationen von 500 ng/g in der Niere von Amalgamträgern lassen sich nur indirekte Aussagen treffen. Ausgehend von den in der Mundluft gemessenen Hg-Freisetzungsraten haben Clarkson und Mitarbeiter (8) anhand des genannten toxokinetischen Modells die amalgambedingten Konzentrationszuwächse für Niere, Gehirn, Blut und Urin berechnet (Tabelle, letzte Zeile), wobei sich eine gute Übereinstimmung mit den postmortalen und den In-vivo-Meßwerten ergibt. Da sowohl die Urin- als auch die Blutwerte der Amalgamträger weit unter dem kritischen Bereich liegen, lassen sich die dazugehörigen Konzentrationen in Niere und Gehirn schwerlich mit toxischen Wirkungen in Verbindung bringen.

Hg-Belastung durch Amalgam und Hintergrund

Die kleine zusätzliche Hg-Dosis aus den Amalgamfüllungen bedingt die Einordnung dieser Belastung zwischen die Eckpunkte „Normalwerte“ (aus Hintergrundbelastung) und „kritische Werte“ (zum Beispiel BAT-Werte*). Laut WHO (20) führt die nahrungsbedingte Hintergrundbelastung zu nationalen Mittelwerten zwischen 4 und 20 µg/l Blut oder zwischen 4 und 10 µg/l Urin. Wären in

der Tabelle die entsprechenden Werte für Amalgamträger nicht durch amalgamfreie Kontrollen mit gleicher Methodik verifiziert worden, würde die Belastung durch Amalgam sich nicht von der Hintergrundbelastung unterscheiden. Dies beinhaltet auch, daß die durchschnittlichen Werte bei Amalgamträgern eine Größenordnung oder mehr unter den kritischen, das heißt niedrigsten Werten mit beobachteter Wirkung liegen, die nach WHO (21) etwa bei 100 µg/l Urin, entsprechend 30 µg/l Blut anzusetzen sind. Ähnliches gilt für die Hg-Tagesdosis aus Amalgam, die mit neueren Untersuchungen eine abnehmende Tendenz zeigt und wahrscheinlich unter 10 µg liegt. Damit ist sie mit der nahrungsbedingten Tagesdosis an Methylquecksilber vergleichbar, die zum Beispiel in den USA und Schweden mit 5 µg angenommen wird (22, 23). Die WHO setzt neuerdings die Tagesdosis für amalgamfreie Personen mit 2,6 µg an (20). Rechnet man diesen stark von Ernährungsgewohnheiten abhängigen Werten die Tagesdosis aus Amalgam hinzu, so wird die von der WHO vorgeschlagene (24) und bestätigte (25) vorläufige duldbare Tagesdosis von 30 µg resorbiertem Hg offensichtlich nicht erreicht.

Mobilisationstest

Derzeit wird ein Mobilisationstest mit Chelatbildnern (Dimercaptopropansulfonat, DMPS) für die Diagnostik der amalgambedingten Hg-Belastung stark propagiert. Ein solcher Test ist bisher nur bei latenter, klinisch nicht manifester Bleibelastung von Kindern erfolgreich gewesen (26); unabdingbare Voraussetzungen waren ein genaues Schema für die Dosierung des Chelatbildners (EDTA) und die Probenahme sowie eine sorgfältige Bilanzierung der Bleiauscheidung, was nur in Kliniken eingehalten werden kann. Wird der DMPS-Test unter ähnlich strikten Bedingungen bei Amalgamträgern angewendet (27, 28), ist die Abhängigkeit der renalen Hg-Ausscheidung von der Zahl der Füllungen zwar ausgeprägter, jedoch ist dies bei zeitgemäßer Analytik auch ohne

DMPS-Gabe mit gleicher statistischer Sicherheit erkennbar. Nach Meinung beider Arbeitsgruppen bietet der DMPS-Test daher keinen wesentlichen Erkenntnisgewinn für die Hg-Belastung aus Amalgam. Neueste Untersuchungen an Hg-exponierten Arbeitern haben gezeigt, daß die relative Zunahme der Hg-Ausscheidung durch DMPS (Ausscheidung nach /Ausscheidung vor DMPS) bei den beruflich Belasteten nicht signifikant höher war als bei einer unbelasteten Kontrollgruppe (29). Die übliche Praxis, beim DMPS-Test Hg-Konzentrationen im Spontanurin einmalig auszuwerten, ist für eine bilanzmäßige Beurteilung der Hg-Belastung sinnlos; ebenso ist der auf Laborzetteln häufig vorgedruckte „Grenzwert“ von 50 µg Hg/l nach DMPS wissenschaftlich nicht belegt.

Deutsches Ärzteblatt

91 (1994) A-502–506 [Heft 8]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis im Sonderdruck, anzufordern über den Verfasser.

Anschrift des Verfassers:

PD Dr. med. Stefan Halbach
Institut für Toxikologie
GSF-Forschungszentrum für
Umwelt und Gesundheit
Neuherberg
85758 Oberschleißheim

Zitierhinweise für das Deutsche Ärzteblatt

Wie manche andere große Zeitschriften wird das Deutsche Ärzteblatt in mehreren Ausgaben publiziert. Die unterschiedliche Paginierung in den Ausgaben A, B und C erschwert leider das korrekte Zitieren von Artikeln. Deshalb finden Sie am Textende größerer Aufsätze einen „Zitierhinweis“. Er bezieht sich grundsätzlich auf die Seitenzahlen der Ausgabe A. Zusätzlich wird jedoch die Heftnummer genannt, damit Leser, die eine der anderen Ausgaben vor sich haben, den betreffenden Artikel ebenfalls finden können.

* Biologische Arbeitsstofftoleranz-Werte