

# Quecksilber und Alzheimer-Erkrankung

## Mercury and Alzheimer's Disease

### Autoren

J. Mutter<sup>1</sup>, J. Naumann<sup>1</sup>, R. Schneider<sup>1,2</sup>, H. Walach<sup>1,2,3</sup>

### Institute

<sup>1</sup> Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinik Freiburg (Franz Daschner)

<sup>2</sup> Samuelli Institute, European Office, Northampton

<sup>3</sup> School for Social Sciences, University of Northampton, UK

### Schlüsselwörter

- Alzheimer
- Demenz
- Quecksilber
- Amalgam
- Metalle
- Neurotoxizität

### Key words

- Alzheimer' disease
- dementia
- mercury
- dental amalgam
- metals
- neurotoxicity

### Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-959237

Fortschr Neurol Psychiatr

2007; 75: 1–13

© Georg Thieme Verlag KG

Stuttgart · New York

ISSN 0720-4299

### Korrespondenzadresse

**Dr. Joachim Mutter**

Universitätsklinik Freiburg,

Institut für Umweltmedizin und

Krankenhaushygiene

Breisacher Str. 115b

79106 Freiburg i. Brsg.

joachim.mutter@uniklinik-freiburg.de

### Zusammenfassung



Bei Personen, welche von der Alzheimer-Demenz (AD) betroffen waren, fanden sich z.T. erhöhte Quecksilberkonzentrationen in Gehirnproben und Blut. Experimentell konnte in Tierexperimenten und in vitro gezeigt werden, dass schon geringste Mengen von Quecksilber in der Lage sind, AD-typische Nervenzellveränderungen auszulösen. Andere Metalle wie Zink, Aluminium, Kupfer, Blei, Cadmium, Mangan, Eisen, Chrom konnten dabei in niedrigen Konzentrationen diese Veränderungen nicht verursachen, steigerten aber die toxischen Wirkungen von Quecksilber (Hg). Die Hauptquellen der menschlichen Quecksilberbelastung sind Fisch (Methyl-Hg) und Amalgam (Hg-Dampf). Regelmäßiger Fischkonsum scheint das Risiko, an der Alzheimer-Demenz zu erkranken, zu reduzieren. Amalgam besteht aus etwa 50% Quecksilber, welches aus den Füllungen kontinuierlich freigesetzt und z.T. vom Organismus aufgenommen wird. Amalgamfüllungen führen dabei zu 2–10-fach höheren Quecksilberkonzentrationen im Gehirngewebe. Personen, welche erblich bedingt eine bestimmte Untergruppe eines Transportproteins für Fette aufweisen (Apolipoprotein E4), haben ein erhöhtes AD-Risiko. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass APO E4 Schwermetalle nicht gut binden kann. Neuere Therapieansätze zur Behandlung der Alzheimer-Erkrankung beinhalten u.a. die Gabe von Medikamenten, welche Metalle aus dem Gehirn entfernen. Erste Erfolge wurden mit der Gabe von Chelatbildnern, welche synergistisch toxisch wirkende Metalle (Fe, Al, Zn, Cu) und auch Hg entfernen oder binden können, erzielt. Aufgrund der zurzeit bestehenden Datenlage lässt sich die Frage, ob Hg ein maßgeblicher pathogener Faktor für AD ist, nicht eindeutig beantworten. Die zusammenfassende Berücksichtigung der Erkenntnisse aus epidemiologischen

### Abstract



Higher mercury concentrations were found in brain regions and blood of some patients with Alzheimer's disease (AD). Low levels of inorganic mercury were able to cause AD-typical nerve cell deteriorations in vitro and in animal experiments. Other metals like zinc, aluminum, copper, cadmium, manganese, iron, and chrome are not able to elicit all of these deteriorations in low levels, yet they aggravate the toxic effects of mercury (Hg). Main human sources for mercury are fish consumption (Methyl-Hg) and dental amalgam (Hg vapour). Regular fish consumption reduces the risk of development of AD. Amalgam consists of approx. 50% of elementary mercury which is constantly being vaporized and absorbed by the organism. Mercury levels in brain tissues are 2–10 fold higher in individuals with dental amalgam. Persons showing a genetically determined subgroup of transportation protein for fats (apolipoprotein E4) have an increased AD risk. Apolipoprotein E (APO E) is found in high concentrations in the central nervous system. The increased AD risk through APO E4 might be caused by its reduced ability to bind heavy metals. Latest therapeutic approaches to the treatment of Alzheimer disease embrace pharmaceuticals which remove or bind metals from the brain. Preliminary success has been documented with chelation of synergistic toxic metals (Fe, Al, Zn, Cu) and therefore also Hg. The available data does not answer the question, whether mercury is a relevant risk factor in AD distinctively. In sum, the findings from epidemiological and demographical studies, the frequency of amalgam application in industrialized countries, clinical studies, experimental studies and the dental state of Alzheimer patients in comparison to controls suggest a decisive role for inorganic mercury in the etiology of Alzheimer's disease. Other

und demographischen Studien und der wichtigsten Quecksilber-expositionsquellen in Industrieländern sowie klinischen und experimentellen Studien und schließlich dem Zahnzustand von Alzheimer-Patienten im Vergleich zu Kontrollen lassen eine Rolle von Quecksilber bei der Entstehung der Alzheimererkrankung als möglich erscheinen. Andere Faktoren, welche als (Teil)Ursachen diskutiert werden (z. B. andere Metalle, chronische Entzündungsprozesse, Ernährungsfaktoren, Vitaminmangel, oxidativer Stress, metabolische Beeinträchtigungen usw.), könnten dabei als Kofaktoren angesehen werden.

## Einleitung

Die Ursache der Alzheimer-Demenz (AD) ist noch unbekannt. Etwa 3–5% aller Fälle sind genetisch bedingt. Für die übrigen 95–97% kann ein exogener Faktor als mögliche Ursache vermutet werden. Dafür sprechen Beobachtungen aus Migrationsstudien. Der postulierte exogene Faktor sollte:

- ▶ in Industrieländern weit verbreitet sein, da ein Großteil der Bevölkerung in Industrienationen die AD entwickelt bzw. mehr als 90% der über 80-jährigen alzheimerartige Gehirnveränderungen aufweisen.
- ▶ die Beobachtungen aus Migrationsstudien und den Anstieg der Prävalenz von AD erklären können.
- ▶ schon in frühen Lebensphasen auf die Menschen einwirken, da die ersten AD-typischen Nervenzellschäden schon bei jungen Menschen sichtbar sind.
- ▶ im Menschen und besonders in Gehirnproben nachweisbar sein
- ▶ in Experimenten an Nervenzellen und Tieren alzheimerartige Zellveränderungen auslösen können.
- ▶ das erhöhte Erkrankungsrisiko bei Anwesenheit von bestimmten Suszeptibilitätsfaktoren (z. B. Apolipoprotein E-Phänotyp) oder Risikofaktoren erklären können.

Wie in dieser Übersicht näher erläutert wird, erfüllt Quecksilber aus dentalen Amalgamfüllungen diese Bedingungen.

## Ziel des Reviews

Um die Möglichkeit einer pathogenetischen Rolle von Quecksilber auf die Entwicklung der Alzheimer-Erkrankung zu prüfen, soll hier kurz der Stand der wissenschaftlichen Forschung zur Epidemiologie, Pathologie und möglichen Ursachen der Alzheimer-Erkrankung dargestellt werden, welche bezüglich Quecksilber interessant sind. Im speziellen Teil wird ein Überblick der Forschungen, welche einen Zusammenhang zwischen Quecksilber und Alzheimer-Erkrankung untersucht haben, vorgestellt und diskutiert. Ein Pathogenesemodell wird entwickelt.

## Methodik

Über die Datenbank Pubmed wurde mit den Suchwörtern: „mercury“, „amalgam“, „Alzheimer“, „toxic“ versucht, die Literatur möglichst vollständig zu erfassen. Diese wurden anhand des Titels und der Zusammenfassung selektiert. Weiterhin wurde mittels Reference Checking und Handsuche weitere Literatur zu diesem Thema gefunden.

factors currently discussed as causes (e.g. other metals, inflammations, dietetic factors, vitamin deficiency, oxidative distress, and metabolic impairments) may act as co-factors.

Anhand eines medizinischen Fachbuches [1] wurde der Kenntnisstand zur Alzheimererkrankung sowie weiterführende Literatur gesichtet.

## Die Alzheimer-Demenz (AD)

### Epidemiologie

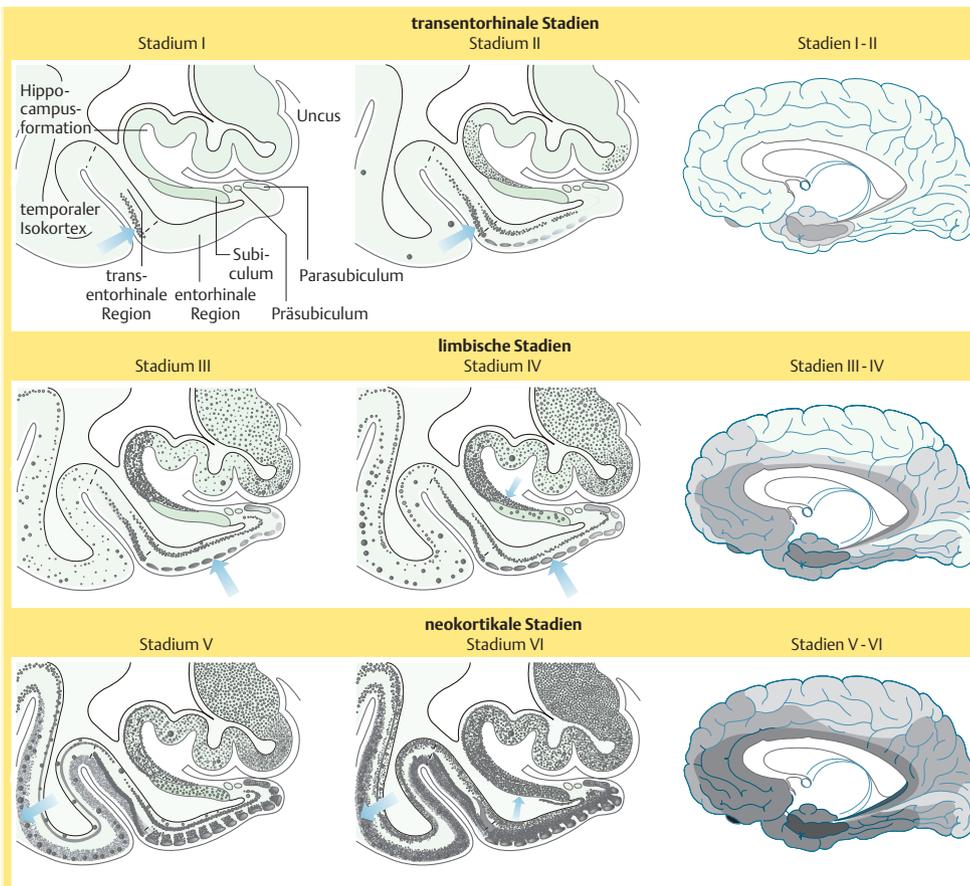
Die Krankheit verursacht in den USA Kosten von etwa 90 Milliarden US\$ [2]. Sie steht dort an 4. Stelle aller Todesursachen, wo mittlerweile über 4 Millionen Menschen (1,5%) betroffen sind [3,4]. Die Häufigkeit von AD hat in den letzten Jahrzehnten stark zugenommen. Ca. 30–50% aller Personen über 85 Jahren in Industrienationen sind mittlerweile davon betroffen [5], im Jahre 2000 etwa 900 000 in Deutschland [6]. Wegen der hohen Krankheitszahlen und Kosten sollte großer Wert auf die Prävention der Erkrankung gelegt werden, wofür es einige Ansätze gibt [7]. Das gehäufte Auftreten von AD ist nicht vollständig durch die demographischen Entwicklungen zu erklären. Bis zu einem Alter von 93 (Männer) und 97 (Frauen) steigt das Erkrankungsrisiko mit höherem Lebensalter an, um dann aber bei noch höherem Alter wieder deutlich abzunehmen [8]. Amerikaner afrikanischer oder japanischer Herkunft haben dabei ein höheres Erkrankungsrisiko als Afrikaner oder Japaner, welche in ihrer Heimat leben [9,10]. Eine im Vergleich zu westlichen Staaten niedrigere AD-Prävalenz wird auch bei Stadtbewohnern in Nigeria beobachtet [9]. Im Gegensatz dazu wird bei Nigerianern, welche in ländlichen Gebieten leben, AD nur selten beobachtet [11]. Dagegen gibt es in Industriestaaten offensichtlich keinen wesentlichen Unterschied der Inzidenz zwischen Land- oder Stadtbevölkerung [12].

### Pathologie

Die Neurodegeneration ist begleitet von Ablagerungen intrazellulärer Fibrillen (neurofibrilläre Tangles, NFT) und der extrazellulären Bildung neuritischer Plaques ( $\beta$ -Amyloid, NP). Besonders frühzeitig lässt sich eine Schädigung im cholinergen Projektionssystemen des basalen Vorderhirns (insbesondere Nucleus basalis Meynert, Nbm) im entorhinalen Kortex und im Hippocampus nachweisen [13]. Die Neuronenverluste sind dort am höchsten und erreichen in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien über 90%. Insgesamt nimmt die Gehirnmasse während des Krankheitsverlaufes bis zum Endstadium um ca. 25% ab.

### Neurofibrilläre Veränderungen (neurofibrillary tangles, NFT)

Hauptbestandteil der NFT ist das Tau-Protein. Dieses ist normalerweise für die Funktion der Mikrotubulinstruktur notwendig.



**Abb. 1** Ausbreitung und Häufigkeit von neurofibrillären Veränderungen in Gehirnschnitten und Einteilung unterschiedlicher Schweregrade. Es sind Gehirnschnitte gezeigt, bei denen alzheimerartige neurofibrilläre Veränderungen (NFT) gefunden werden kann. Der linke und mittlere Bildteil zeigt einen Frontalschnitt durch den Uncusbereich der Hippocampusformation und die vorderen Abschnitte des Gyrus parahippocampalis. Anhand dem Ausmaß von NFT können sich histopathologisch 6 verschiedene Krankheitsstadien ableiten, wobei die ersten 2 Stadien noch ohne klinische Symptome sind, während ab dem Stadium III sich erste kognitive Defizite feststellen lassen, die dann zur klinischen Diagnose der AD führen. In den fortgeschrittenen Stadien V und VI herrscht das klinische Vollbild der AD vor. Die Pfeile weisen auf für die jeweiligen Krankheitsstadien typische Schlüsselmerkmale hin. Im rechten Bildteil ist die Ausbreitung der Veränderungen über eine rechte Hemisphäre (Ansicht von medial) wiedergegeben (nach Braak u. Mitarb. [14]).

Die Bindungsstärke von Tau an die Mikrotubuli wird durch den Phosphorylierungsgrad (Anzahl der gebundenen Phosphatreste) von Tau bestimmt. Bei AD kommt es zur Hyperphosphorylierung von Tau (Quecksilber kann dies in-vitro auslösen), welches deswegen nicht mehr an das Mikrotubulin binden kann und in der Nervenzelle zu NFT aggregiert [13]. NFT akkumulieren im Zellkörper. Da das Mikrotubulin nicht mehr in seiner Form durch Tau gehalten wird, destabilisieren die Mikrotubuli, so dass es zur Behinderung der für die Nervenzelle lebenswichtigen intrazellulären Transportvorgänge kommt.

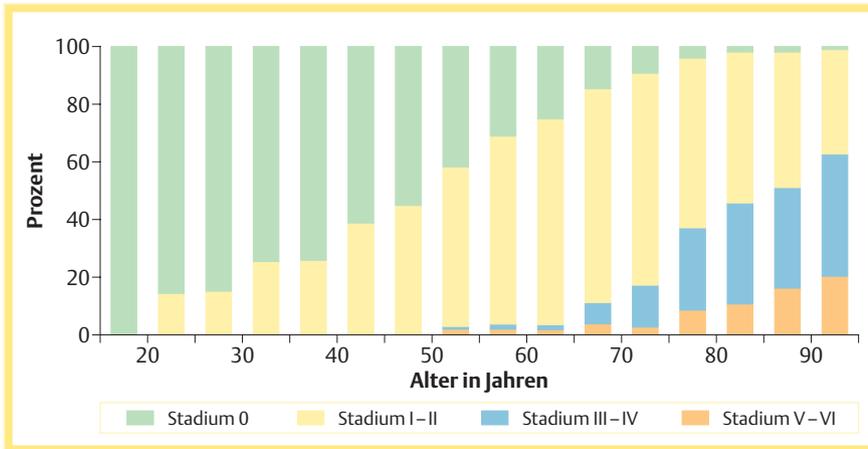
Abhängig von Häufigkeit und Ausdehnung von NFT im Gehirn können histopathologisch sechs Stadien der AD-Erkrankung differenziert werden (Abb. 1) [14]. In den präklinischen Stadien I und II finden sich vereinzelt NFT nur in den bei der AD besonders betroffenen Hirngebieten. In den Stadien III bis VI nimmt die Anzahl und Ausbreitung von NFT stark zu. Erst ab Stadium III tritt die Erkrankung klinisch in Erscheinung. Schon bei 20% aller 20–30-jährigen Personen aus Industrieländern finden sich in Gehirnbiospien Ablagerungen von NFT, welche den Stadien I und II entsprechen. Bei der Altersgruppe von 70–80 Jahren sind schon bei 90% der Personen diese alzheimerartigen Gehirnveränderungen sichtbar. In dieser Altersgruppe sind bei ca. 35% der Personen die Anzahl und Ausbreitung von NFT im Gehirn so ausgeprägt (Stadium III–VI), dass die Alzheimer-Demenz klinisch in Erscheinung tritt (Abb. 2) [14]. Vom Erscheinen der ersten NFT bis zum klinischen Endzustand der AD vergehen bis zu 50 Jahre (Abb. 2) [14]. Deshalb ist AD im eigentlichen Sinne kein reiner Prozess des Alterns, denn Altern ist nur ein Faktor für ihre klinische Manifestation [10,15]. Die alzheimerartigen neurofibrillären Veränderungen in den Nervenzellen werden zwar bei älteren Menschen häufiger gefunden, können jedoch

nicht zu den normalen Altersveränderungen des Gehirns gerechnet werden [16,17]. Bei etwa 5–8% der über 80-jährigen zeigen sich in Gehirnproben dagegen keinerlei pathologische neurofibrilläre Ablagerungen (Abb. 2). Diesbezüglich ist ihr Gehirnzustand mit dem von unter 20-jährigen Menschen vergleichbar. Bemerkenswert daran ist, dass nur etwa 5–8% der Bevölkerung in dieser Altersgruppe in Ländern mit hoher AD-Inzidenz keine Amalgamfüllungen aufwiesen.

### Amyloid

β-Amyloid wird in der Zelle produziert und entsteht durch Eiweißspaltung aus einem Vorläuferprotein, dem Amyloid-Precursor-Protein (APP). Wahrscheinlich ist es an der Kontrolle der Ausbildung von Zellkontakten beteiligt [18]. Etwa 3–5% der AD-Fälle werden durch Mutationen auf den Chromosomen 21, 14 und 2 ausgelöst. Normalerweise produzieren Zellen aus APP größtenteils Aβ40, ein 40 Aminosäuren langes Peptid. Die Mutationen führen zu einem vermehrten Auftreten des aus 42 Aminosäuren bestehenden Aβ42, welches besonders leicht aggregieren kann [19].

Es gibt Hinweise, dass Schwermetallionen wie  $Zn^{2+}$  und  $Cu^{2+}$  die Proteinaggregation fördern [20]. Quecksilber fördert die Proteinaggregation durch Bildung von Schwefelgruppenbindungen [12].



**Abb. 2** NFT Stadieneinteilung der jeweiligen Altersgruppen (n = 3261). Prozentualer Anteil verschiedener Stadien der AD in verschiedenen Altersgruppen: Das Diagramm repräsentiert 3261 Autopsiefälle. Grüne Säulen stehen für Fälle ohne neurofibrilläre Veränderungen (NFT). Gelbe Anteile entsprechen den Stadien I und II. Blaue Anteile entsprechen den Stadien III und IV und orange Anteile den Stadien V und VI (vergleiche mit Abb. 1) (nach Braak u. Mitarb. [14]).

### Risikofaktoren für Alzheimer Demenz

#### ▼ Apolipoprotein E

Ein wichtiger genetischer Risikofaktor für die frühe und die späte Form der Alzheimer-Erkrankung ist der Apolipoprotein E (ApoE) Status. ApoE kann in drei verschiedenen Unterformen vorkommen: ApoE2, ApoE3 und ApoE4.

ApoE ist ein Lipidtransportprotein und reguliert die Cholesterinaufnahme in die Zellen. Dabei kann es auch beschädigtes Cholesterin aus der Nervenzelle über den Liquor und das Blut in die Leber transportieren. Im Liquor finden sich, neben der Leber, die zweithöchsten ApoE-Konzentrationen des Körpers. Zwei Studien, u. a. eine Metaanalyse mit 6000 AD-Patienten und 8000 Kontrollen konnten zeigen, dass das Vorhandensein des ApoE4-Allels das AD-Risiko erhöht, indem es das durchschnittliche Erkrankungsalter senkt. Im Gegensatz dazu erniedrigt das Vorhandensein des ApoE2-Allels das Erkrankungsrisiko signifikant (s. **Tab. 1**) [21,22].

Die drei Unterformen von Apolipoprotein E bestehen alle aus 299 Aminosäuren. Nur an Position 112 und 158 finden sich bei den einzelnen Unterformen unterschiedliche Aminosäuren:

- ▶ ApoE2 besitzt dort zwei Cystein mit zwei Sulfhydrylgruppen (SH-Gruppen)
- ▶ ApoE3 hat dort ein Cystein und ein Arginin, somit nur einen SH-Rest
- ▶ ApoE4 hat dort zwei Arginin, somit keinen SH-Rest.

Cystein besitzt im Gegensatz zu Arginin einen freien SH-Rest, an die Metalle mit hoher Affinität binden können. Besonders sind dies chemisch zweiwertige Metalle (sulfhydrylaffine Metalle, wie z.B. Quecksilber, Kupfer, Zink, Blei, Cadmium). Cystein, bzw. Medikamente mit freien SH-Gruppen werden deshalb in der Toxikologie auch als Antidot zur Entgiftung von Schwermetallen und anderen sulfhydrylaffinen Elementen eingesetzt. Glutathion, ein körpereigenes Tripeptid aus Glycin, Glutamin und

Cystein, verdankt seine für den Körper entgiftende und antioxidative Wirkung der freien SH-Gruppe des Cysteins.

Apolipoprotein E (ApoE2 und E3), welches Cysteinreste aufweist, könnte so Schwermetalle (wie z.B. Hg) in der Nervenzelle und im Liquor an sich binden und aus dem Zentralnervensystem zur Ausscheidung über die Leber transportieren [23]. Je mehr SH-Gruppen vorhanden sind (wie z.B. bei ApoE2), desto mehr Schwermetallatome können gebunden werden [23]. Die unterschiedliche Schwermetallbindungskapazität und die korrelierenden Erkrankungsrisiken von ApoE2, ApoE3 und ApoE4 mit AD lassen eine pathogenetische Bedeutung von Schwermetallen wie z.B. Quecksilber, Blei, Cadmium, Zink, Kupfer etc. bei der Entwicklung der Alzheimer-Demenz vermuten. Neuere Studien weisen in diese Richtung. Stewart u. Mitarb. [24] untersuchten 529 Personen, welche vor 16 Jahren beruflich mit Blei in Kontakt kamen, hinsichtlich ihrer neuropsychologischen Fertigkeiten, ihres Bleigehalts im Knochen und ihres ApoE-Typs. Personen, welche mindestens ein ApoE4-Allel aufwiesen, schnitten in den Tests signifikant schlechter ab als Personen mit gleicher Bleibelastung (im Knochen) ohne ApoE4-Allel [24]. Personen mit ApoE4 reagieren dabei offensichtlich empfindlicher auf Blei.

Es konnte auch gezeigt werden, dass bei Personen, die an Symptomen litten (u.a. chronische Müdigkeit, Kopfschmerzen, Gedächtnisschwäche, Stimmungsinstabilität), die von den Autoren als für eine chronische Hg-Intoxikation typisch angesehen werden, das ApoE4-Allel häufiger und die ApoE-Konstellationen ApoE2/2 und ApoE2/3 seltener zu finden waren, als in einer gesunden Kontrollgruppe von Blutspendern [25].

Das Vorhandensein des ApoE4-Allel ist allerdings keine notwendige Bedingung für die Entstehung von AD. Bei über 50% der AD-Patienten findet sich kein ApoE4-Allel und in einer Studie wies die Population der über 65-jährigen Apolipoprotein E4/E4-Träger zu 85% keine kognitiven Einbußen auf [26]. Afrikanische Populationen zeigen eine deutlich höhere ApoE4-Allelfrequenz (ca. 40%) [27] als die überwiegend kaukasische Bevölkerung in Euro-

Relatives Risiko	ApoE Genotyp	% der US-Bevölkerung	Alter bei Diagnose	Anzahl von SH-Gruppen
0,6	2/2	< 1	?	4
0,6	2/3	11	> 90	3
1,0	3/3	60	80 – 90	2
2,6	2/4	5	80 – 90	2
3,2	3/4	21	70 – 80	1
14,9	4/4	2	< 70	0

**Tab. 1** Alzheimer Erkrankung in Abhängigkeit des ApoE Genotyps und entgiftenden Sulfhydrylgruppen (SH)

pa oder USA (15%). Dennoch haben Afrikaner, sofern sie in ihrer Heimat noch in ländlichen Gebieten mit wenig westlich-zivilisatorischem Einfluss leben, eine sehr geringe AD-Prävalenz, die auf 1,4% ansteigt, wenn sie in Städten leben [11,28] und auf 6,24% in westlichen Industriestaaten. Damit übersteigt ihre AD-Prävalenz sogar die der kaukasischen Einwohner der westlichen Industriestaaten [9,29].

### Bildungsstand

Einige Studien zeigen eine Abhängigkeit des Erkrankungsrisikos mit dem Bildungsstand. Je höher die Schulbildung, desto niedriger ist das Erkrankungsrisiko [27,30,31]. Allerdings deuten prospektive Studien nur auf geringe Risikounterschiede zwischen den Bildungsgruppen hin.

### Rauchen

Nach Ergebnissen prospektiver Studien erkrankten aktuelle Raucher mit signifikant höherer Wahrscheinlichkeit als Nichtraucher. Die relativen Risiken (OR) schwanken zwischen 1,7 und 2,3. Interessanterweise scheint dagegen das Rauchen bei familiär belasteten Personen nicht zu einer Risikoerhöhung beizutragen [27].

### Berufliche Risiken

Eine auf Todesursachen bezogene Studie fand Häufungen von AD bei Berufsgruppen, die Pestiziden, Lösungsmitteln und elektromagnetischen Feldern ausgesetzt waren [32]. Durch eine Feldstudie konnte dagegen nur ein Zusammenhang zwischen Exposition mit Pestiziden und Düngemitteln (OR = 2,17) und Klebstoffen (OR = 2,16) gefunden werden [33].

### Östrogen

Einige Studien haben gezeigt, dass die längere und hochdosierte Einnahme von Östrogenen das Alzheimer-Risiko verringert [34–37]. Experimentell zeigt Östrogen protektive Effekte gegenüber Quecksilberbelastungen (siehe unten). Allerdings zeigte eine neuere Studie keinen positiven Effekt einer kombinierten Gabe von Östrogen und Progesteron auf das Demenzrisiko [38]. Diese Studie untersuchte allerdings hauptsächlich den Effekt einer Hormongabe bei Frauen über 65 Jahren, bei denen aufgrund der langen Krankheitslatenz der AD von bis zu 50 Jahren geringere Effekte zu erwarten sind [14].

### Alkohol

Ein moderater Alkoholkonsum scheint das Erkrankungsrisiko leicht zu senken. Dieser Effekt wird bei Frauen deutlicher beobachtet. Für Alkoholmissbrauch berichten dagegen 2 Studien ein etwa 4-fach erhöhtes Risiko für AD gegenüber Abstinentsen [27].

### Ernährung und oxidativer Stress

Einige Studien zeigen eine Risikoerhöhung für AD bei hohem Fettverzehr und gesteigerter Aufnahme von raffinierten Kohlenhydraten [10,29,39]. Weiterhin scheint die Aufnahme der Antioxidantien Vitamin E, Vitamin C und  $\beta$ -Carotin einen protektiven Effekt zu zeigen [10,27,29,39]. Mehrere Studien belegen, dass AD-Patienten erniedrigte Folsäure- und Vitamin B12 Spiegel und damit erhöhte Homocysteinspiegel aufweisen, welches zu Nervenschäden führen kann [40]. Analog zu dem erhöhten Darmkrebsrisiko wird die Risikoerhöhung für AD für Japaner und Afrikaner, wenn sie in Amerika leben, auf den Wechsel von wenig verarbeiteten Lebensmitteln auf raffinierte und industriell bearbeitete Nahrungsmittel (Zucker, Auszugsmehle, Fast

Food) sowie den höheren Fett- und Fleischkonsum zurückgeführt. Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass häufiger Meeresfischkonsum das Alzheimerisiko signifikant senkt, was auf den Gehalt an höherkettigen Omega-3-Fettsäuren (DHA und EPA) zurückgeführt wird [29,39–42]. Dies ist insofern interessant, da Fisch als die Hauptquelle für Methylquecksilber angesehen wird [43,44] (siehe unten).

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass oxidativer Stress, bzw. die vermehrte Belastung mit sog. Reaktiven Oxidativen Substanzen (ROS) bei der Entwicklung der AD von großer Bedeutung ist [45–47]. Eine Erhöhung von ROS kann experimentell durch Hg ausgelöst werden (s. u.). Die oxidative Belastung steigt auch mit steigender Amalgamfüllungszahl [48]. Die Gabe von Antioxidantien in der Ernährung oder als Supplement scheint das AD-Risiko zu senken [45].

### Aluminiumbelastung

In den krankheitstypischen Plaques konnten Aluminiumanreicherungen festgestellt werden [49]. Einige frühere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen der Aluminiumkonzentration im Trinkwasser und dem AD-Erkrankungsrisiko zeigen (OR 1,4–1,9) [50]. Weiterhin konnte durch die therapeutische Gabe des Komplexbildners Desferroxamin bei AD-Patienten der Aluminiumgehalt des Gehirns gesenkt [51] und die Demenzprogression vermindert werden [52,53]. Doch ein Zusammenhang zwischen exogener Aluminiumbelastung und Erkrankungsrisiko ist nach anderen Studien nicht genau belegt. Gegen eine ursächliche Bedeutung von Al spricht das Fehlen von Hinweisen für ein gehäuftes AD-Auftreten bei beruflich Exponierten oder Patienten mit hoher Al-Zufuhr. Weiterhin konnten durch Aluminium (im Gegensatz zu Quecksilber) bei Versuchen an Nervenzellen nicht alle pathologischen Veränderungen hervorgerufen werden, die bei der AD beobachtet werden [54,55]. Aluminium kann aber bei schon vorhandener Schädigung eine prooxidative und proinflammatorische Wirkung zeigen [56]. Zusätzlich konnte die Quecksilbertoxizität durch die Zugabe von Aluminium erheblich gesteigert werden [12].

### Schilddrüsenunterfunktion und Depressionen

Aus einer Studie geht hervor, dass eine subklinische Hypothyreose zu einer Risikoerhöhung für AD beiträgt (OR = 3,8) [57]. Auch Depressionen scheinen ein Risikofaktor zu sein. Eine häufige Ursache der Hypothyreose stellt die Hashimoto Thyreoiditis dar. Quecksilber scheint bei der Entwicklung dieser Schilddrüsenerkrankung, aber auch bei Depressionen eine Rolle zu spielen [58].

### Entzündliche Prozesse

Es gibt Hinweise, dass die Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika vor Erkrankungsbeginn durch Hemmung von Entzündungsreaktionen zu einer Risikoreduktion führen kann. Falls die Erkrankung schon besteht, finden sich keine Besserungen durch die Gabe von Entzündungshemmern.

### Quecksilber und Alzheimer-Demenz

#### ▼ Quecksilbergehalt im Gehirn bei AD

Erste Hinweise, dass Quecksilber eine Bedeutung für die Entwicklung von AD zukommen könnte, kamen von Autopsiestudien an verstorbenen AD Patienten, welche eine signifikante Er-

höhung des Hg-Gehaltes gegenüber Gehirnen von Nicht-AD-Patienten fanden.

Ehmann u. Mitarb. [59] untersuchten 81 Hirnproben von 14 AD-Patienten und 147 Hirnproben von 28 Kontrollpersonen entsprechenden Alters auf 17 Elemente. Als größte Unterschiede, fanden sich signifikant erhöhte Quecksilber- und Bromwerte im Großhirngewebe der AD-Patienten ( $31,4 \pm 3,7$  ng/g versus  $17,5 \pm 1,3$  ng/g,  $p < 0,05$ ) und eine Erniedrigung von Rubidium. In der grauen Substanz war im Vergleich zur weißen Substanz mehr Quecksilber zu finden (AD-Patienten:  $42,7$  ng/g versus  $14,7$  ng/g, Kontrollen:  $29,0$  ng/g versus  $20,5$ ).

In einer späteren Studie [60] wurden selektiv Hirnareale auf Elemente untersucht, welche bei AD einer frühen und starken Neurodegeneration unterworfen sind. Im Nucleus basalis Meynert, welcher am frühesten und am schwersten von der Degeneration betroffen ist, fand sich eine vierfach erhöhte Hg-Konzentration bei den 14 AD-Patienten im Vergleich zu 15 Kontrollpersonen ( $39,3$  versus  $8,9$  ng/g,  $p < 0,01$  [20,52]). Auch andere Elemente waren teilweise signifikant in den untersuchten Hirnregionen erhöht (Fe, Na, Zn). Die Differenz zwischen Hg bei AD-Patienten und Kontrollpersonen war von allen untersuchten Elementen die höchste [60].

Bei einer Studie mit Gewebeproben aus dem Temporallappen von 10 AD-Patienten und 12 Kontrollpersonen fanden sich signifikante Hg-Konzentrationserhöhungen in den Mikrosomen der Gehirnzellen und nicht signifikant erhöhte Hg-Werte in den anderen untersuchten Hirnfraktionen (Temporallappen, Mitochondrien, Zellkernen). Der Gesamt-Hg-Gehalt im Temporallappen bei AD-Patienten betrug dabei  $176$  ng/g, bei den Kontrollpersonen  $69,6$  ng/g [61]. Weiterhin fanden sich erhöhte Bromwerte und, im Gegensatz zu Thompson u. Mitarb. [1988], erniedrigte Selen- und Zinkkonzentrationen. In der Hypophyse konnten keine signifikanten Unterschiede im Quecksilbergehalt zwischen 43 AD-Patienten und 15 Kontrollen gemessen werden [62]. Es zeigten sich in dieser Hirnregion auch keine Unterschiede im Gehalt von Zink und Eisen. Die gemessenen Hg-Werte waren im Vergleich zu anderen Hirnregionen in der Hypophyse relativ hoch und zeigten hohe interindividuelle Unterschiede (Mittelwerte und Standardabweichungen bei AD-Patienten:  $400$  ng/g  $\pm 100$ , Kontrollpersonen  $850$  ng/g  $\pm 600$ ) [62]. Weitere Studien fanden nicht signifikant erhöhte Hg-Werte in der olfaktorischen Region und Amygdala [63] bzw. Amygdala und Hippocampus [64] und nicht signifikant erniedrigte Hg Werte im Kleinhirn und Riechhirn [64]. Dagegen konnten signifikant erhöhte Konzentrationen an Eisen und Zink und Verminderung von Brom [63] und signifikante Erhöhungen von Eisen und Zink gemessen werden [64]. Auch andere Forscher [65] fanden erhöhte Eisen- und Zinkwerte bei Alzheimer-Patienten im Vergleich zu Kontrollen. Zusätzlich fanden diese signifikant erniedrigte Kupferwerte [65].

Insgesamt sind die Ergebnisse von Studien, die die Quecksilberkonzentration in Gehirnen von AD-Patienten gemessen haben, nicht konsistent. Fung u. Mitarb. [66] verglichen die Hg-Konzentrationen ( $8$ – $69$  ng/g Hg) in 7 verschiedenen Hirnarealen (Frontalhirn, Temporalhirn, Occipitalhirn, Putamen, Hippocampus, Corona radiata, Corpus callosum) von jeweils 10 Alzheimer-Patienten, 10 MS-Patienten und 10 Kontrollpersonen, ohne einen statistischen Unterschied zwischen den drei Gruppen zu finden. Einzig im Hippocampus von MS-Patienten fanden sich gegenüber den Kontrollpersonen signifikant erniedrigte Quecksilberwerte ( $8,2$  ng/g versus  $28,0$  ng/g Hg). Die Autoren nennen als mögliche Fehlerquellen die unterschiedliche Messmethode und

unterschiedliche Hirnareale, welche sie im Vergleich zu Thompson u. Mitarb. [60] und Wenstrup u. Mitarb. [61] für ihre Analyse verwendeten. Saxe u. Mitarb. [67] fanden bei einer Autopsiestudie keine signifikanten Hg-Erhöhungen in bestimmten Gehirnbereichen von 68 AD-Patienten (Hg im Mittel je nach Hirnregion  $20,3$ – $61,1$  ng/g) im Vergleich zu einer gleichaltrigen, aus 33 Personen bestehenden Kontrollgruppe (Hg im Mittel  $30,1$ – $88,9$  ng/g). Weiterhin fanden sie weder in der AD-Gruppe noch in der Kontrollgruppe eine Korrelation zwischen Anzahl und Liegedauer der Amalgamfüllungen und dem Hg-Gehalt im Gehirn. Praktisch alle anderen Autopsiestudien fanden jedoch sowohl beim Tier [68–73] als auch beim Menschen [74–81] diese Korrelation. Allerdings wurde von Saxe u. Mitarb. [67] nicht der Nucleus basalis Meynert (Nbm) untersucht, die bei AD als erste und am stärksten (Zellverlust von über 90%) betroffene Hirnregion. Es wurden nur Proben an nicht genau definierten Stellen der jeweiligen Hirnregionen (z.B. Hippocampus, Amygdala, Frontalcortex usw.) untersucht und nicht, wie z. B. bei Thompson u. Mitarb. [60], die jeweilige spezifische Hirnregion in die Analyse miteinbezogen. Interessanterweise konnte bei den Personen, die nicht an AD erkrankt waren, eine 2-fach erhöhte Hg-Konzentration in der außerhalb der Blut-Hirnschranke gelegenen olfaktorischen Region gemessen werden ( $88,9$  ng/g versus  $41,7$  ng/g) [67]. Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlich gemessenen Hg-Konzentrationen im Gehirn in verschiedenen Studien ist die Tatsache, dass bis zum Endstadium der AD etwa 25% der geschädigten Gehirnmasse abgebaut werden.

### Quecksilber in Biomarkern bei AD-Patienten

In einer Studie [82] konnte bei 33 AD-Patienten eine über zweifache Erhöhung der Quecksilberkonzentrationen im Blut ( $2,64$   $\mu$ g/l) im Vergleich zu 45 Patienten mit Depressionen ( $1,20$   $\mu$ g/l) und 65 Patienten ohne psychiatrische Erkrankungen ( $1,09$   $\mu$ g/l) gefunden werden ( $p < 0,0005$ ). Bei der frühen Form der AD-Erkrankung (13 Personen jünger als 65 Jahre) zeigten sich sogar dreifach erhöhte Werte ( $3,32$   $\mu$ g/l,  $p = 0,0002$ ). In dieser Studie konnte auch eine Korrelation zwischen der Blut-Hg-Konzentration und der Höhe des Amyloid- $\beta$ -Protein (A $\beta$ ) im Liquor cerebrospinalis gezeigt werden ( $p = 0,0015$ ). Die Blutproben wurden innerhalb von 3 Tagen der Quecksilberanalyse unterzogen, da längere Lagerzeiten den Hg-Gehalt der Proben verringern könnten [82]. Die Hg-Werte im Blut korrelierten nicht mit der aktuellen Anzahl der Amalgamfüllungen. Die Ergebnisse wurden in einer Studie bestätigt [83], in einer anderen jedoch nicht [84]. Diese Diskrepanz wird von Hock u. Mitarb. [82] durch eine längere Lagerungszeit der Blutproben in den anderen Studien erklärt, durch die eventuell relevante Quecksilbermengen entweichen konnten.

Die mittleren Quecksilberkonzentrationen im Urin von 9 AD-Patienten ( $2,96 \pm 1,13$   $\mu$ g/l) unterschieden sich nicht signifikant ( $p > 0,4$ ) verglichen mit denen von 9 Kontrollpersonen ( $1,86 \pm 0,9$   $\mu$ g/l) [84]. Die Haarquecksilberwerte korrelieren in der Regel mit den Nagelwerten [85].

In Nägeln und Haaren von Alzheimerpatienten (63 Personen, 38 Frauen, 35 Männer, Durchschnittsalter 71 Jahre) wurde im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (117 Personen, 55 Frauen, 30 Männer, Durchschnittsalter 68 Jahre) weniger Quecksilber gefunden [85]. In den Nägeln erreichte diese Differenz Signifikanzniveau (Geometrischer Mittelwert Nägel:  $132 \pm 1,14$  versus  $170 \pm 1,07$ . Haar:  $355 \pm 1,19$  versus  $439 \pm 1,09$ ). Von den gleichen Autoren wurde in einer weiteren Studie beobachtet, dass die Quecksilberkonzentration in den Nägeln bei 20 AD-Patienten,

welche niedriger lag als bei den 7 Kontrollpersonen (Bezugspersonen), über 3 Jahre mit der Krankheitsprogression abnahm. Weiterhin zeigten AD-Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien niedrigere Hg-Werte in den Nägeln als leichtere AD-Formen [86].

Die Autoren versuchen die Diskrepanz zwischen den von ihnen erniedrigt gemessenen Hg-Werten in Nägeln und den erhöht gemessenen Quecksilberkonzentrationen im Gehirn [59–61] damit zu erklären, dass die Nagel- und Haarwerte nur eine kürzlich stattgefundenen Hg-Exposition widerspiegeln, die erhöhten Quecksilberwerte im Gehirn dagegen auf eine länger zurückliegende Quecksilberexposition hinweisen. AD Patienten wären nach ihrer Ansicht durch Unterbringung in Pflegeheimen aktuell weniger Hg exponiert als die Kontrollpersonen [86].

Ein anderes Erklärungsmodell könnte eine Studie zu Autismus bei Kindern liefern.

In den bisherigen Studien fand sich eine Korrelation zwischen Amalgamfüllungszahl der Mütter und dem Quecksilbergehalt der Feten bzw. Kinder [74,87]. In einer Studie über Autismus fand sich bei der gesunden Kontrollgruppe erwartungsgemäß eine positive Korrelation der Hg-Haarwerte mit den Amalgamfüllungen ihrer Mütter während der Schwangerschaft. Das Amalgam der Mütter war dabei für etwa 60% des Quecksilberwertes im Haar der Kinder verantwortlich. Im Gegensatz dazu zeigten autistische Kinder keinen Anstieg der Hg-Haarwerte mit steigender Anzahl der Amalgamfüllungen ihrer Mütter (sogar einen leichten, aber nicht signifikanten Abfall) [88]. Die autistischen Kinder wiesen zusätzlich im Vergleich zu gesunden Kindern deutlich signifikant erniedrigte Haarquecksilberwerte auf, obwohl sie während der Schwangerschaft signifikant mehr Quecksilber über die Mutter exponiert waren [88]. Der Fischkonsum der Mütter korrelierte zwar mit dem Haarquecksilberwert, aber nicht mit dem Autismusrisiko ihrer Kinder. Es wurde deshalb postuliert, dass erniedrigte Haar- oder Nagelquecksilberkonzentrationen bei autistischen Kindern [88] einen anderen Stoffwechsel von Hg bei diesen betroffenen Personen und analog auch bei AD-Patienten widerspiegeln (Boyd Haley, persönliche Mitteilung 2003).

### Experimentelle Quecksilberwirkungen und Alzheimer-Erkrankung, Hemmung und Zerstörung von Neurotubulin

Schon 1991 wurde die Vermutung geäußert, dass Quecksilber eine Ursache für AD ist [89]. Es konnte später gezeigt werden, dass sowohl organisches [90] als auch anorganisches Hg [54] zu den gleichen biochemischen Veränderungen an den Tubulinstrukturen führt, wie sie auch bei AD-Gehirnen gefunden werden [54]. Nur Quecksilber (nicht Al, Pb, Zn, Fe) in einer niedrigen Konzentration konnte dabei bei gesunden menschlichen Hirngewebskulturen [54] die Bindung von GTP (Guanosin-Tri-Phosphat), einem energiereichen Molekül, an Tubulin hemmen. Auch die ADP-Ribosylierung von Tubulin und Actin wird durch Hg im Zell- und im Rattenversuch gehemmt [91]. Dies führt dazu, dass die Polymerisation von Tubulin zu Mikrotubulin verhindert wurde, welche normalerweise essentiell für das Funktionieren der intrazellulären Transportfunktionen ist. Dies führt zur Bildung von NFT und senilen Plaques. In einer weiteren Studie [23] wurden lebende Ratten 4 Stunden am Tag Quecksilberdampfkonzentrationen ( $250 + 300 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) ausgesetzt, welche auch bei Personen mit vielen Amalgamfüllungen (und besonders bei Bruxismus, Kaugummikauen und vermehrtem Zähneputzen) im Mund vorkommen können [71,92]. Schon nach 14

Tagen zeigten sich in den Rattengehirngewebsproben die gleichen molekularen Veränderungen wie sie auch durch geringe Mengen Hg an normalen menschlichen Gehirnzellkulturen ausgelöst werden und welche auch post-mortem in AD-Gehirnen festgestellt werden konnten [54,93,94]. Weiterhin zeigte sich eine deutliche Erhöhung der Hg-Konzentration im Gehirn der exponierten Ratten [23].

Es stellte sich weiterhin heraus, dass Tubulin das für Hg empfindlichste menschliche Protein ist, da bei Zugabe von sehr niedrigen Hg<sup>++</sup>-Konzentrationen andere GTP- oder ATP-bindende Proteine nicht gehemmt wurden [54,93]. Tubulin besitzt an seinen bindungsaktiven Stellen besonders viele Sulfhydrylgruppen (mind. 14), die Hg<sup>++</sup> mit hoher Affinität binden, was dann zum Funktionsverlust des Tubulins und zur Bildung von NFT führt. Da menschliche Nervenzellen sich nicht teilen und somit regenerieren können, ist die Blockierung des Neurotubulin besonders gravierend.

### Bildung von NFT und Amyloid:

Weiterhin konnte an Nervenzellkulturen durch die Zugabe von geringsten Mengen ( $0,18 \mu\text{M}$ ) Quecksilber eine Hyperphosphorylation des Tau-Proteins innerhalb von 24 Stunden erzeugt werden [95]. Die Hyperphosphorylierung von Tau ist die erste biochemische Veränderung, die bei der Entwicklung der AD beobachtet werden kann. Durch die Zugabe von Hg an Nervenzellen wurde die Produktion von  $\beta$ -Amyloid 40 und 42 provoziert [95].

### Glutathionverbrauch und gesteigerter oxidativer Stress:

Hg führte innerhalb von 30 Min. zu einer Verringerung des Glutathiongehaltes durch Erhöhung des oxidativen Stress, was als Ursache für AD diskutiert wird [95]. Die Zugabe von Melatonin, einem körpereigenen Hormon und Antioxidans, konnte dabei die Nervenzellen vor dem schädlichen Einfluss des Quecksilbers schützen [95]. Melatonin hat wahrscheinlich die Fähigkeit, Metalle zu binden und zu eliminieren [96]. Auch Kobalt war in der Lage, an Nervenzellkulturen eine Verminderung des Glutathiongehalts und eine vermehrte Sekretion von  $\beta$ -Amyloid auszulösen, allerdings konnte durch Kobalt keine Hyperphosphorylation des Tau-Proteins und somit Bildung von NFT beobachtet werden [97]. Die Veränderungen, welche durch Co ausgelöst wurden, waren erst in Konzentrationen, die 1700mal höher als die von Hg waren ( $300 \mu\text{M}$  Co gegenüber  $180 \text{ nM}$  Hg), sichtbar.

### Experimentelle Wirkung von Östrogenen

In einer weiteren Studie an Nervenzellen konnte gezeigt werden, dass Östrogen die schädigenden Effekte von Quecksilber auf die Nervenzellen verhindern oder reduzieren kann, wenn es gleichzeitig verabreicht wird [34].

### Neurodegeneration durch Hg

Leong u. Mitarb. [55] konnten eine innerhalb von Minuten einsetzende Axondegeneration und die Bildung von NFT schon durch geringste Mengen Hg<sup>++</sup> ( $2 \mu\text{l}$   $100 \text{ nM}$  Hg in  $2 \text{ ml}$  Nervenzellkulturnährlösung) bei tierischen Nervenzellkulturen erzeugen. Dieser neurodegenerative Effekt konnte nicht durch andere Metalle wie Aluminium, Blei, Cadmium oder Mangan ausgelöst werden [55].

Auch an neuronalen Stammzellen konnte anorganisches Quecksilber in den Konzentrationen von 2- bzw.  $5 \mu\text{g}/\text{ml}$  für 48 Stunden die Tubulinfunktionen hemmen [98]. Weiterhin führte Quecksilber zur Apoptose, dem programmierten Zelltod der Ner-

venzellen und induzierte die Expression von Hitzeschockproteinen [98].

### Quecksilberkonzentrationen im Gehirn

Der Quecksilbergehalt im Gehirn von AD-Patienten wurde zwischen 20 und 178 ng/g (nur Hirngewebe, nicht Hypophyse) angegeben [59,60,67]. Dies entspricht einer molaren Hg-Konzentration von 0,1 bis 0,89  $\mu\text{Mol}$ . Bei Kindern im Alter zwischen 1–5 Jahren wurden in Abhängigkeit der Amalgamfüllungen der Mutter im Occipitalcortex Quecksilberkonzentrationen zwischen 2,4–28 ng/g gefunden, entsprechend einer molaren Konzentration von 0,012  $\mu\text{Mol}$  bis 0,14  $\mu\text{Mol}$  [74]. Bei Amalgamträgern fanden sich 350 ng Hg/g Hirn [117]. In den oben beschriebenen experimentellen Studien an Nervenzellen führte die alleinige Zugabe von Quecksilber in einer Endkonzentration von 0,0001  $\mu\text{Mol}$  (2  $\mu\text{l}$  0,1  $\mu\text{Molar}$  Hg auf 2 ml Nährlösung) zur Axondegeneration und der Bildung von Neurofibrillen [55]. Die Zugabe von 0,18  $\mu\text{Mol}$  Hg [34,95] führte zur Sekretion von  $\beta$ -Amyloid 40 und 42, zu verstärktem oxidativen Stress und zur Hyperphosphorylation des Tau-Proteins.

### Synergistische Wirkung von anderen Metallen

Die experimentell an Nervenzellen und Tieren durch Hg erzeugten und für AD typischen neuronalen Veränderungen (Hyperphosphorylierung von Tau-Protein, Auftreten von NFT,  $\beta$ -Amyloid, Tubulininhibition, Axondegeneration, Erhöhung von Glutaminsynthetase im Liquor) werden nicht durch geringe Konzentrationen anderer Metalle (Blei, Cadmium, Aluminium, Kupfer, Zink, Eisen, Chrom, Mangan) ausgelöst [54,55]. Kobalt führte selbst in hohen Konzentrationen nicht zur Bildung von NFT [97], führte aber zu gesteigertem oxidativen Stress und der Bildung von  $\beta$ -Amyloid. Allerdings steigerte die Anwesenheit anderer Metalle (z. B. Aluminium, Blei, Cadmium, Zink, Kupfer) die neurotoxische Wirkung von Quecksilber z. T. beträchtlich [12].

Schon frühere Studien wiesen darauf hin, dass wässrige Lösungen aus Amalgam dann am giftigsten auf lebende Zellkulturen einschließlich Nervenzellen wirken, wenn die Freisetzung von Zink am höchsten ist [99]. Eine mögliche synergistische Wirkung zweier gleichzeitig verabreichten Metalle wurde in toxikologischen Studien am Rattenmodell gezeigt. Hierzu wurden den Versuchstieren gleichzeitig Blei und Quecksilber verabreicht. Die applizierte Dosis der einzelnen Metalle entsprach jeweils der Dosis, bei der normalerweise nur 1% der Versuchstierpopulation starb (Letale Dosis 1%: LD1). Die Kombination dieser beiden Schwermetalle (LD1 von Blei und 0,1  $\times$  LD1 von Quecksilber) war für die gesamte Tierpopulation (100%) tödlich [100].

### Erhöhung der Glutamattoxizität

Es wird angenommen, dass bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen (ALS, Parkinson, Alzheimer) der Toxizität eines exzitatorischen Neurotransmitters, Glutamat (eine Aminosäure), eine wesentliche Rolle beim Neuronenverlust zukommt. Quecksilber hemmt nun einerseits die Wiederaufnahme des Glutamats in die Astrozyten und anderen Zellen des Nervensystems [101,102], so dass sich Glutamat extrazellulär anreichert. Andererseits wird durch Hg und auch Pb das Enzym Glutaminsynthetase (GS) gehemmt, welches die Umwandlung von Glutamat in ungiftiges Glutamin bewirkt [103]. Weiterhin hemmt anorganisches Hg (Hg<sup>2+</sup>) deutlich stärker die GS als Methylquecksilber [104]. Es konnte gezeigt werden, dass GS im Gehirn von Alzheimer-Patienten vermindert ist [105], während gleichzeitig der Gehalt von GS im Liquor durch den vermehrten Untergang von

Astrozyten erhöht ist [106]. Der GS-Gehalt im Liquor wurde deshalb als ein möglicher diagnostischer Test für die Alzheimer-Erkrankung vorgeschlagen [106,107].

### Enzymhemmung

Kreatinkinase (CK) ist ein Enzym, welches bei der Energieproduktion in allen Zellen des Körpers vorhanden und notwendig ist. Dieses Enzym ist bei AD vermindert, bzw. in seiner Funktion gehemmt [108]. Da es ähnlich wie Glutaminsynthetase und Tubulin viele Sulfhydrylgruppen besitzt, wird es durch Quecksilber blockiert [12].

Proteinkinasen spielen im Hinblick auf die Alzheimererkrankung eine wichtige Rolle bei der Produktion von normalem Amyloid. Wenn diese gehemmt werden, wird der über das Enzym  $\beta$ -Sekretase modulierte Metabolismus von APP (Amyloid Precursor Protein) in einer Weise angeregt, dass vermehrt  $\beta$ -Amyloid produziert wird [89]. Proteinkinase C wird durch Hg in vitro und im Gehirngewebe gehemmt [109,110].

### Zusammenfassung der experimentellen Hg-Wirkungen

Quecksilber in niedriger Dosierung hat auf Nervenzellen in In-vitro-Versuchen und Tierversuchen folgende biochemische Wirkungen, die auch bei der Alzheimer-Demenz beobachtet werden können (● Tab. 2).

### Zahnzustand und Häufigkeit von AD

Eine Auswertung mit 10263 eingeschlossenen Personen aus verschiedenen Gegenden von Kanada fand eine deutliche Abhängigkeit zwischen Zahnstatus und der Prävalenz der AD. Die Erkrankungsrate von AD war umso höher, je weniger Zähne vorhanden waren [30]. Ein ähnliches Ergebnis zeigte Saxe u. Mitarb. [111] an 129 Nonnen. Bei dieser Studie hatten 21% der untersuchten Personen keine Zähne mehr im Mund und ein unbekannter Anteil hatte Kronen oder Brückenkonstruktionen aus anderen Zahnmaterialien. Diese als „amalgamfrei“ bezeichnete Gruppe wurde mit den Personen, welche noch eigene und evtl. gesündere Zähne mit Amalgamfüllungen aufwiesen, verglichen und es fand sich kein Unterschied zwischen Anzahl der Amalgamfüllungen und kognitiven Funktionen. Dies wurde von den Autoren als Beweis dafür interpretiert, dass Amalgamfüllungen nicht für die AD-Erkrankung ursächlich sein können [30]. Auch in anderen Studien, die keinen Zusammenhang zwischen der aktuellen Anzahl der Amalgamfüllungen und dem Gesundheitszustand fanden, bestand das Problem, dass nicht der Zahnzustand während des gesamten Lebens berücksichtigt wurde. Es fand sich vielmehr eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der Zähne bzw. Amalgamfüllungen und dem Gesundheitszustand [30,112–115]. Personen mit höherem Bildungsstand hatten ein signifikant erniedrigtes AD-Risiko und mehr Zähne [30].

### Quecksilber und Amalgam

#### ▼ Eigenschaften

Quecksilber gilt als das giftigste nichtradioaktive Element und ist ein bekanntes Neurotoxin. Es ist das einzige Metall, welches bei Raumtemperatur flüssig ist (Gefrierpunkt  $-39,6^\circ\text{C}$ ) und in relevanten Mengen verdampft. Amalgam besteht aus mindestens 50% Quecksilber.

Quecksilber hat eine besonders hohe Affinität zu Sulfhydrylgruppen, welche normalerweise die Tertiär- und Quartärstruktur von Proteinen bestimmen oder die in der aktiven Stelle von

Wirkung	Autoren
Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins	Olivieri u. Mitarb. 2000 [89]
Bildung von NFT in Nervenzellen	Olivieri u. Mitarb. 2000, Leong u. Mitarb. 2001 [47, 89]
Unterbrechung der Tubulinfunktion durch Behinderung der Nukleotidbindung	Duhr u. Mitarb. 1993, Palkiewicz u. Mitarb. 1994, Pendergrass & Haley 1996, Pendergrass u. Mitarb. 1995, 1996, 1997 [21, 46, 85, 87, 88]
gesteigerte Produktion des Amyloid $\beta$ -Proteins	Olivieri u. Mitarb. 2000, 2002 [89, 92]
Verstärkter oxidativer Stress	Olivieri u. Mitarb. 2000, 2002 [89, 92]
Degeneration von Nervenzellen	Leong u. Mitarb. 2001 [47]
Reduzierung des Glutathiongehaltes (GSH) durch irreversible Bindung zweier GSH-Moleküle per Hg-Ion, Inhibition von GSH-Reduktase und GSH-Synthetase	Queiro u. Mitarb. 1998, Zalups & Lash 1996, Miller u. Mitarb. 1991; Olivieri u. Mitarb. 2000, 2002 [89, 92, 111 – 113]
Proteinaggregation durch Bildung von S-Hg-S divalenten-Brücken	Haley 2002 [6]
Hemmung der Kreatininkinase	Haley 2002 [6]
Hemmung der Aminosäureaufnahme in die Nervenzellen	Chang 1976 [114]
Bindung von Selen und Reduzierung des verfügbaren Selengehaltes, dabei Hemmung der antioxidativ wirkenden Selenoenzyme	Drasch u. Mitarb. 2000 [115]
Induktion der Lipidperoxidation und somit Zellmembranschädigung	Lund u. Mitarb. 1991 [116]

**Tab. 2** Übersicht zur Wirkung von Quecksilber in In-vitro Studien und Tierexperimenten

Enzymen gelegen sind. Da Quecksilber als  $Hg^{++}$  divalent ist, kann es auch mit zwei Proteinresten eine Verbindung eingehen und so zu Quervernetzungen und Proteinaggregaten führen.

### Aufnahme und Ausscheidung von Quecksilber

Hauptquellen der menschlichen Quecksilberbelastung sind Fisch, quecksilberhaltige Impfstoffe und Amalgam. Nach Angaben der WHO [44] beträgt die tägliche durchschnittliche Quecksilberaufnahme aus Amalgam je nach Zahl der Amalgamfüllungen 3 – 17  $\mu g/d$ , in Einzelfällen (z. B. Bruxismus, Kaugummikauen, Einnahme von heißen oder sauren Speisen und Getränken, andere Legierungen im Mund) kann die Aufnahme deutlich höher liegen (bis zu 120  $\mu g/d$ ) [71]. Die Hg-Belastung durch Amalgam resultiert daraus, dass Quecksilber aus den Amalgamfüllungen kontinuierlich freigesetzt und hauptsächlich als inhalierter Quecksilberdampf ( $Hg_0$ ) zu 80% vom menschlichen Körper aufgenommen wird [71]. Da die Halbwertszeit von Quecksilberdampf im Blut sehr kurz ist (3 Tage) kann im Blut, bzw. in den Haaren nur eine aktuelle Belastung mit Quecksilberdampf gemessen werden. Im Gegensatz dazu kann eine Belastung mit Methyl-Hg wegen seiner deutlich längeren Halbwertszeit von 60–90 Tagen im Blut besser im Blut (oder Haaren) nachgewiesen werden.

Amalgam ist somit die menschliche Hauptquelle für Quecksilber, zumindest in Ländern mit moderatem Fischkonsum [44, 71]. Eine Vielzahl von Autopsiestudien deuten auf eine maßgebende Rolle von Amalgam für die Quecksilberbelastung des Menschen hin [116]. Die Halbwertszeit von Quecksilber im Gehirn wird auf über 18 Jahre geschätzt [117].

In einer aktuellen Autopsiestudie fand sich bei Personen mit mehr als 12 Amalgamfüllungen ein um das 10-fache erhöhter Quecksilbergehalt im Gehirn im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit weniger als drei Amalgamfüllungen. Die Personen mit viel Amalgamfüllungen verstarben dabei signifikant häufiger durch Suizid [118]. Die Quecksilberkonzentrationen erreichten dabei 300 ng/g im Gehirngewebe (vergleiche „Quecksilberkonzentrationen im Gehirn“).

### Antioxidative und chelierende Therapie bei Alzheimer-Demenz?

Eine ursächliche Therapie ist nicht bekannt. Es stehen momentan nur symptomatische Therapien zur Verfügung. Allerdings erfährt auch nur ein kleiner Teil der an AD erkrankten Patienten die nur symptomatisch wirkende Standardtherapie in Deutschland [119].

Schon früher wurde vermutet, dass Aluminium und Eisen eine Rolle bei der Entstehung der Alzheimer-Erkrankung zukommt [49]. Eine Therapie mit dem Chelator Desferroxamin, welcher außer Eisen auch Aluminium und weniger stark auch Hg binden kann, führte dabei in klinischen Studien zu einer Verbesserung der Alzheimer-Erkrankung [52, 53].

Neuerdings wird Clioquinol, ein früher in Japan zugelassenes Antibiotikum, welches als hirngängiger Chelatbildner Cu und Zn, aber auch Hg binden kann, mit Erfolg in tierexperimentellen [20] und klinischen Studien zur Behandlung von Alzheimer angewendet [120–122].

Weiterhin wird von einem positiven Effekt der Gabe von antioxidativen Nahrungsergänzungen, wie Vitamin E aber auch den Vitaminen B12 und Folsäure zur Verminderung des toxischen Homocysteins oder auch neuroprotektive Nahrungsmittel wie Omega-3-Fettsäuren ausgegangen [27, 45]. Eine hohe Omega-3-Fettsäureaufnahme geht mit einem niedrigeren AD-Risiko einher.

Selen ist für die Funktion der Glutathionperoxidase unentbehrlich, welches Glutathion, das bedeutendste Antioxidans und Entgiftungsenzym des menschlichen Körpers, wieder regeneriert. Weiterhin kann Selen sich mit Hg sehr fest zu Quecksilberselenit verbinden, welches ungiftig ist. Dies zeigen auch Autopsiestudien, die das Verhältnis von Selen und Hg in verschiedenen Organen bestimmt haben [123].

### Diskussion

Es lässt sich eine Vielzahl von Studien zu möglichen unerwünschten Wirkungen von Quecksilber im Allgemeinen und auch einige, die sich mit dem Zusammenhang zwischen Amal-

gam und Alzheimer befassen, finden. Leider ist die methodische Qualität insgesamt so gering, dass sich eine eindeutige Aussage nicht fällen lässt, was aber gleichzeitig bedeutet, dass es keine validen Daten gibt, die den Zusammenhang zwischen AD, Quecksilber und Amalgam widerlegen könnten. Bei der Komplexität der vermuteten Pathogenese der AD und der Aufnahme, Verteilung und Wirkung von Hg im menschlichen Körper, sind lineare Dosis-Wirkungsbeziehungen nicht anzunehmen. Deshalb und wegen der vielen möglichen konfundierenden Faktoren, wäre eine prospektive, randomisierte Studie notwendig, die den Zeitraum des ersten Einsetzens von Amalgam, meist um das 10. Lebensjahr, bis hin zum Hauptmanifestationsalter der AD, d. h. bis über das 80. Lebensjahr, umfasst. Momentan wird eine prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie mit Kindern durchgeführt, die entweder Amalgam oder andere Füllmaterialien erhalten und die den Intelligenzquotient sowie andere neuropsychologische Parameter erfasst [124]. Es ist aber unwahrscheinlich, dass diese über einen verlängerten Zeitraum bis zum möglichen Auftreten der Alzheimer-Demenz fortgeführt wird.

Besonders problematisch ist in klinischen Studien, dass es starke Hinweise gibt, dass das Humanbiomonitoring keine Abschätzung der in den Körperorganen befindlichen Quecksilberkonzentrationen erlaubt [116,117]. Gerade für Erkrankte, wie z. B. autistische Kinder [116,117] oder der philippinischen Goldminenarbeiter [125,126] könnte sogar eine paradoxe Beziehung bestehen.

Ein weiteres Problem in klinischen Studien ist die Wahl der jeweiligen Kontrollgruppe. Durch den nahezu universellen Einsatz von Amalgam, einer Hauptquelle für anorganisches Quecksilber, gibt es keine größere Studie, in der die Kontrollgruppe wirklich nie Amalgamfüllungen hatte. In einigen Studien wurde deshalb statt dem wohl für die AD relevanten Zeitraum in der Jugend und jungem Erwachsenenalter, der Amalgamstatus zum Untersuchungszeitpunkt gewählt, so dass die Gruppe der Amalgamfreien durchaus mehr Amalgamfüllungen in ihrem Leben gehabt haben könnte [30,111 – 115].

Auch die Tatsache, dass 25% des Gehirns und hier bis zu 95% der besonders betroffenen Hirnregionen bei AD nahezu völlig abgebaut werden, lässt die Interpretation zu, dass Hg in fortgeschrittenen Stadien der AD im Rahmen dieser Zellzerstörung wieder freigesetzt und aus dem Gehirn ins Blut ausgeschieden wird. Ein linearer Zusammenhang zwischen AD-Stadien und Hg-Gehalt des Gehirns und des Blutes ist deshalb, selbst wenn Hg der kausale Faktor wäre, nicht anzunehmen. Anhand der teils widersprüchlichen Ergebnisse der Hg-Gehalte in Hirnproben von AD-Patienten ist zudem zu sehen, wie wichtig Details, wie der genaue Ort der Probenentnahme oder Lagerbedingungen und -zeiten sind (da Quecksilber verdampfen kann). Wichtig wäre es deshalb auch für zukünftige Studien, die Quecksilberkonzentrationen in Gehirn und Blut bei AD Patienten in Abhängigkeit des Erkrankungsstadiums zu erfassen.

Problematisch zur Beurteilung ist ferner, dass die toxische Wirkung von Quecksilber durch andere Metalle synergistisch gesteigert wird. Diese konfundierenden Faktoren sind in Studien nur schwer zu kontrollieren.

Das hier vorgestellte Pathogenese-Modell ist aufgrund der dargestellten Problematik in Teilen hypothetisch. Seine Stärke liegt nicht in der Beweiskraft einzelner Studien, sondern darin, dass sich Beobachtungen auf den verschiedensten Ebenen, in vitro, in Tiermodellen, aus epidemiologischen und klinischen Studien sowie durch Therapieansätze gut erklären lassen:

Die in der Einleitung geforderten Bedingungen für einen für die Alzheimer-Erkrankung ursächlichen Umweltfaktor sind für Quecksilber aus Amalgam als erfüllt anzusehen:

- ▶ Es erklärt die erhöhte und in den letzten Jahren zunehmende Prävalenz in Industrieländern. So ist die Verwendung von Amalgam als Zahnfüllmaterial in den USA und anderen Industrienationen besonders nach dem 2. Weltkrieg stark angestiegen, während in Afrika der Einsatz erst in den letzten Jahren zunimmt. Der Gipfel der Häufigkeit der AD ist wegen der bis zu 50 Jahre dauernden Entstehungszeit etwa 50 Jahre nach der gehäuft Anwendung von Amalgam zu erwarten. Amalgam wurde mit steigender Tendenz ab 1950 verwendet.
- ▶ Es kann die Beobachtungen aus Migrationsstudien erklären. In Schwellen- und Drittweltländern führt die Auswanderung der Bevölkerung vom Land in Stadtgebiete oder Industrienationen zu einer veränderten Ernährungsweise, welche wiederum zu einer erhöhten Karieshäufigkeit führt. Neben vielen anderen Unterschieden in der Lebensweise, sozialen Veränderungen und Hygiene ist daher eine vermehrte Anwendung von Amalgam in den Industrieländern und in Städten in Entwicklungsländern gegenüber dem Land anzunehmen, während in westlichen Industriestaaten die Ernährungsweise zwischen Land- und Stadtbevölkerung weitgehend angeglichen ist und auch die zahnmedizinische Versorgung in Städten und auf dem Land als sehr ähnlich anzusehen ist. Die geringe Verwendung von Industriezucker und geringere Anwendung von Amalgam in Japan und die hohe Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren und Selen aus Meeresfischen ist eine mögliche Erklärung dafür, dass Japaner trotz des häufigen Verzehrs von Meeresfischen welche i. d. R. eine hohe Belastung mit Methyl-Hg aufweisen, ein vergleichsweise niedriges AD-Erkrankungsrisiko aufweisen. Weiterhin ist nach neusten Forschungen die Toxizität von Methyl-Hg in Fisch weit geringer, als bisher angenommen [127].
- ▶ Es erklärt, dass die ersten AD-typischen Nervenzellschäden schon bei einem relevanten Teil junger Menschen sichtbar sind, da schon Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit Amalgam versorgt werden bzw. wurden.
- ▶ Quecksilber ist bei AD-Patienten nachweisbar, wobei die Studien nicht konsistent sind, was aber bei der komplexen Situation und den besonderen chemischen Eigenschaften von Quecksilber durchaus zu erwarten ist.
- ▶ Quecksilber kann im Gegensatz zu anderen Metallen in geringsten Mengen in Experimenten an Nervenzellen und Tieren alzheimer-typische Zellveränderungen auslösen. Andere Metalle wirken experimentell dabei synergistisch.
- ▶ Quecksilber kann das erhöhte Erkrankungsrisiko bei Anwesenheit von bestimmten Apolipoprotein E-Phänotypen erklären, da eine unterschiedliche Bindungsfähigkeit der Apolipoprotein E-Phänotypen mit Hg anzunehmen ist.

Selbst andere bekannte Schutz- und Risikofaktoren für AD lassen sich zumindest hypothetisch gut mit einer Korrelation zu Amalgam erklären. So ist ein höherer Bildungsstand oft mit besserer Ernährung und Zahnhygiene, weniger Karies und Verwendung von teureren Zahnmaterialien verbunden [30]. Die schützende Wirkung von Östrogen, wenn es in einer frühen Phase gegeben wird, wird durch eine solche Wirkung auch in Zellkulturen erklärt. Das Rauchen kann als Kofaktor durch die darin enthaltenen Schwermetalle (z. B. Cadmium) und die reaktiven oxidativen Substanzen wirken. Autoimmunbedingte Schilddrüsenunterfunktionen, aber auch Depressionen könnten auch durch Amalgamfüllungen ausgelöst werden [128 – 130]. Falls Hg (und in sy-

Quelle	Nettoaufnahme in µg pro Tag (Nettoaufnahme = Gesamtaufnahme minus Ausscheidung)
Amalgamfüllungen	3,0 – 17,0
Fisch und andere Meerestiere (-pflanzen)	2,34
sonstige Nahrungsmittel	0,25
Wasser	0,0035
Luft	0,001

**Tab. 3** Haupt-Quecksilberquellen des Menschen (WHO 1991) [44]

nergistischer Weise andere Metalle wie Cu, Zn, Fe, Al) bei der Entwicklung der AD beteiligt ist, lassen sich daraus präventive und möglicherweise auch therapeutische Strategien, z. B. Dekoration von im Gehirn abgelagerten Schwermetallen, die dann weiter evaluiert werden müssen, entwickeln. So ist mindestens eine Vermeidung einer Quecksilberexposition bei Vorhandensein eines ApoE4-Allels möglicherweise sinnvoll. Die Schwierigkeit, auch deutliche Zusammenhänge zwischen weit verbreiteten Verhaltensmaßnahmen und Erkrankungsrisiken aufzuzeigen sind aus der Geschichte bekannt, als es z. B. über Jahre umstritten war, ob Rauchen schädlich sei oder bis vor kurzem eine Hormonersatztherapie bei Frauen u. a. zur Verringerung des Brustkrebs-, Schlaganfalls-, Alzheimer- und Herzinfarkttrisikos empfohlen wurde.

### Schlussfolgerung

Aufgrund der übereinstimmenden Ergebnisse von experimentellen, klinischen und epidemiologischen Studien ist es wahrscheinlich, dass ein exogener Faktor für die Entstehung der Alzheimer-Erkrankung ursächlich ist und dieser Faktor Quecksilber sein kann. Andere Metalle, aber auch sonstige Noxen oder Risikofaktoren spielen dabei wahrscheinlich keine ursächliche, aber bei Anwesenheit von Hg eine verstärkend wirkende Rolle. Weitere Studien, insbesondere auch Therapiestudien sind für die weitere Klärung eines möglichen Zusammenhangs notwendig (● Tab. 3).

### Literatur

- 1 Beyreuther K, Einhäupl KM, Förstl H, Kurz A. Demenzen – Grundlagen und Klinik. Stuttgart, 2002
- 2 Ernst RL, Hay JW. Economic research on Alzheimer disease: a review of the Alzheimer. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 1997; 11: 135 – 145
- 3 Haidinger G, Binder HKM. Epidemiologic progression of dementia diseases in Austria until the year 2050. *Gesundheitswesen* 1992; 54: 162 – 166
- 4 Brookmeyer R, Gray S. Methods for projecting the incidence and prevalence of chronic diseases in aging populations: application to Alzheimer's. *Statistics in Medicine* 2000; 19: 1481 – 1493
- 5 Breteler MM, Claus JJ, Duijn CM van, Launer LJ, Hofman A. Epidemiology of Alzheimer's. *Epidemiologic Reviews* 1992; 14: 59 – 82
- 6 Bickel H. Dementia syndrome and Alzheimer disease: an assessment of morbidity and annual incidence in Germany. *Gesundheitswesen* 2000; 62: 211 – 218
- 7 Kornhuber H. Prevention of dementia (including Alzheimer's disease). *Gesundheitswesen* 2004; 66: 346 – 351
- 8 Miech RA, Breitner JC, Zandi P, Khachaturian AS, Anthony JC, Mayer L. Incidence of AD may decline in the early 90s for men, later for women: The Cache County study. *Neurology* 2002; 58: 209 – 218
- 9 Hendrie HC, Osuntokun BO, Hall KS et al. Prevalence of Alzheimer's disease and dementia in two communities: Nigerian Africans and African Americans. *American Journal of Psychiatry* 1995; 152: 1485 – 1492

- 10 Grant WB. Dietary Links to Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease* 1999; 1: 197 – 201
- 11 Osuntokun BO, Hendrie HC, Ogunniyi AO et al. Cross-cultural studies in Alzheimer's disease. *Ethnicity & Disease* 1992; 2: 352 – 427
- 12 Haley B. 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
- 13 Arendt T. Neuronale Pathologie. In: Beyreuther K, Einhäupl KM, Förstl H, Kurz A, eds. Demenzen – Grundlagen und Klinik. Stuttgart: Thieme, 2002: 106 – 117
- 14 Braak E, Griffin K, Arai K et al. Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. Alzheimer? *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience* 1999; 249: 14 – 22
- 15 Braak H. Neuroanatomy of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Disease Review* 1997; 3: 235 – 247
- 16 Dickson DW, Crystal HA, Mattiace LA et al. Identification of normal and pathological aging in prospectively studied nondemented elderly humans. *Neurobiology of Aging* 1999; 13: 179 – 189
- 17 Braak H, Braak E, Yilmazer D, Bohl J. Age-related changes of the human cerebral cortex. In: Cruz-Sanchez FF, Ravid R, Cuzner ML, eds. Neuropathological diagnostic criteria for brain banking. Amsterdam, 1995: 14 – 19
- 18 Frölich L, Sandbrink R, Hoyer S. Molekulare Pathologie. In: Beyreuther K, Einhäupl KM, Förstl H, Kurz A, eds. Demenzen – Grundlagen und Klinik. Stuttgart: Thieme, 2002: 72 – 98
- 19 Hartmann T, Beyreuther K. Molekulare Pathologie Teil 2. In: Beyreuther K, Einhäupl KM, Förstl H, Kurz A, eds. Demenzen – Grundlagen und Klinik. Stuttgart: Thieme, 2002: 99 – 105
- 20 Cherny RA, Atwood CS, Xilinas ME et al. Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits beta-amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice. *Neuron* 2001; 30: 665 – 676
- 21 Strittmatter WJ, Roses AD. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *Annual Review of Neuroscience* 1996; 19: 53 – 77
- 22 Farrer LA, Cupples LA, Haines JL et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. *JAMA* 1997; 278: 1349 – 1356
- 23 Pendergrass JC, Haley BE, Vimy MJ, Winfield SA, Lorscheider FL. Mercury vapor inhalation inhibits binding of GTP to tubulin in rat brain: similarity to a molecular lesion in Alzheimer diseased brain. *Neurotoxicology* 1997; 18: 315 – 324
- 24 Stewart WF, Schwartz BS, Simon D, Kelsey K, Todd AC. ApoE genotype, past adult lead exposure, and neurobehavioral function. *Environmental Health Perspectives* 2002; 110: 501 – 505
- 25 Godfrey ME, Wojcik DP, Krone CA. Apolipoprotein E genotyping as a potential biomarker for mercury neurotoxicity. *Journal of Alzheimer's disease* 2003; 5: 189 – 195
- 26 Hyman B, Gomez-Isla T, Briggs M et al. Apolipoprotein E and cognitive change in an elderly population. *Annals of Neurology* 1996; 40: 55 – 66
- 27 Bickel H. Epidemiologie der Demenz. In: Beyreuther K, Einhäupl KM, Förstl H, Kurz A, eds. Demenzen – Grundlagen und Klinik. Stuttgart: Thieme, 2002: 17 – 41
- 28 Corbo RM, Scacchi R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE\*4 a "thrifty" allele? *Annals of Human Genetics* 1999; 63: 301 – 310
- 29 Grant WB. Dietary Links to Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Disease Review* 1997; 2: 42 – 55
- 30 Lund JP, Mojon P, Pho M, Feine JS. Alzheimer's Disease and edentulism. *Age & Aging* 2003; 32: 228 – 229
- 31 Launer LJ, Andersen K, Dewey ME et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. *Neurology* 1999; 52: 78 – 84

- 32 Schulte PA, Burnett CA, Boeniger MF, Johnson J. Neurodegenerative diseases: occupational occurrence and potential risk factors, 1982 through 1991. *Am J Public Health* 1996; 86: 1281 – 1288
- 33 CSAH. The Canadian Study of Health and Aging: risk factors for Alzheimer's disease in Canada. *Neurology* 1994; 44: 2073 – 2080
- 34 Olivieri G, Novakovic M, Savaskan E et al. The effects of  $\beta$ -Estradiol on SHSY5Y neuroblastoma cells during heavy metal induced oxidative stress, neurotoxicity and  $\beta$ -Amyloid secretion. *Neuroscience* 2002; 113: 849 – 855
- 35 Henderson VW. Oestrogens and dementia. *Novartis Foundation Symposium* 2000; 230: 254 – 265
- 36 Henderson VW, Paganini-Hill A, Emanuel CK, Dunn ME, Buckwalter JG. Estrogen replacement therapy in older woman. Comparisons between Alzheimer's disease cases and nondemented control subjects. *Archives of Neurology* 1994; 51: 896 – 900
- 37 Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. *American Journal of Epidemiology* 1994; 140: 256 – 261
- 38 Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA et al. WHIMS Investigators: Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 2663 – 2672
- 39 Grant WB, Campbell A, Itzhaki RF, Savory J. The significance of environmental factors in the etiology of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimers disease* 2002; 4: 179 – 189
- 40 Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Archives of Neurology* 1998; 55: 1449 – 1455
- 41 Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam study. *Annals of Neurology* 1997; 42: 776 – 782
- 42 Morris MC, Evans DA, Bienias JL et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Archives of Neurology* 2003; 60: 940 – 946
- 43 Schober SE, Sinks TH, Jones RL et al. Blood mercury levels in US children and women of childbearing age. *JAMA* 2003; 289: 1667 – 1674
- 44 WHO. Environmental health criteria 118: inorganic mercury. (118). Ref Type: Serial (Book, Monograph), 1991
- 45 Christen Y. Oxidative stress and Alzheimer disease. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 71: 621S – 629S
- 46 Perry G, Castellani RJ, Hirai K, Smith MA. Reactive Oxygen Species Mediate Cellular Damage in Alzheimer disease. *Journal of Alzheimers disease* 1998; 1: 45 – 55
- 47 Smith MA, Perry G, Richey PL et al. Oxidative damage in Alzheimer's. *Nature* 1996; 382: 120 – 121
- 48 Pizzichini M, Fonzi M, Giannerini F et al. Influence of amalgam fillings on Hg levels and total antioxidant activity in plasma of healthy donors. *Science of the Total Environment* 2003; 301: 43 – 50
- 49 McLachlan DR, Lukiw WJ, Kruck TP. New evidence for an active role of aluminium in Alzheimer's disease. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1989; 16: 490 – 497
- 50 Kruck TP. Aluminium – Alzheimer's link? *Nature* 1993; 363: 119
- 51 Kruck TP, McLachlan DR. Aluminium as a pathogenic factor in senile dementia of the Alzheimer type. *Progress in Clinical & Biological Research* 1989; 317: 1155 – 1167
- 52 McLachlan DR, Smith WL, Kruck TP. Desferrioxamine and Alzheimer's disease: video home behavior assessment of clinical course and measures of brain aluminium. *Therapeutic Drug Monitoring* 1993; 15: 602 – 607
- 53 Crapper McLachlan DR, Dalton AJ, Kruck TP, Bell MY, Kalow W, Andrews DF. Intramuscular desferrioxamine in patients with Alzheimer's disease. *Lancet* 1991; 337: 1304 – 1308
- 54 Duhr Ef, Pendergrass JC, Slevin JT, Haley BE. HgEDTA complex inhibits GTP interactions with the E-site of brain beta-tubulin. *Toxicology & Applied Pharmacology* 1993; 122: 273 – 280
- 55 Leong CCW, Syed NI, Lorscheider FL. Retrograde degeneration of neurite membrane structural integrity of nerve growth cones following in vitro exposure to mercury. *NeuroReport* 2001; 12: 733 – 737
- 56 Campbell A, Bondy SC. Aluminium induces oxidative events and its relation to inflammation: a role for the metal in Alzheimer's disease. *Cellular & Molecular Biology* 2000; 46: 721 – 730
- 57 Ganguli M, Burmeister LA, Seaberg EC, Belle S, DeKosky ST. Association between dementia and elevated TSH: a community-based study. *Biological Psychiatry* 1996; 40: 714 – 725
- 58 Lindh U, Hudecek R, Danersund A et al. Removal of dental amalgam and other metal alloys supported by antioxidant therapy alleviates symptoms and improves quality of life in patients with amalgam-associated ill health. *Neuro Endocrinol Lett* 2002; 23: 459 – 482
- 59 Ehmann WD, Markesbery WR, Alauddin M et al. Brain trace elements in Alzheimer's disease. *Neurotoxicology* 1986; 7: 197 – 206
- 60 Thompson CM, Markesbery WR, Ehmann WD et al. Regional brain trace-element studies in Alzheimer's disease. *Neurotoxicology* 1988; 9: 1 – 8
- 61 Wenstrup D, Ehmann WD, Markesbery WR. Trace element imbalances in isolated subcellular fractions of Alzheimer's disease brains. *Brain Research* 1990; 533: 125 – 131
- 62 Cornett CR, Ehmann WD, Wekstein DR, Markesbery WR. Trace elements in Alzheimer's disease pituitary glands. *Biol.Trace Element Res* 1998; 62: 107 – 114
- 63 Samudralwar DL, Diprete CC, Ni BF, Ehmann WD, Markesbery WR. Elemental imbalances in the olfactory pathway in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology Science* 1995; 130: 139 – 145
- 64 Cornett CR, Markesbery WR, Ehmann WD. Imbalances of trace elements related to oxidative damage in Alzheimer's disease brain. *Neurotoxicology* 1998; 19: 339 – 346
- 65 Deibel MA, Ehmann WD, Markesbery WR. Institution. Copper, iron, and zinc imbalances in severely degenerated brain regions in Alzheimer's disease: possible relation to oxidative stress. *Journal of the Neurological Sciences* 1996; 143: 137 – 142
- 66 Fung YK, Meade AG, Rack EP, Blotcky AJ. Brain Mercury in Neurodegenerative Disorders. *Clinical Toxicology* 1997; 35: 49 – 54
- 67 Saxe SR, Wekstein MW, Kryscio RJ et al. Alzheimer's disease, dental amalgam and mercury. *JADA* 1999; 130: 191 – 199
- 68 Danscher G, Hørsted-Bindsley P, Rungby J. Traces of mercury in organs from primates with amalgam fillings. *Experimental and Molecular Pathology* 1990; 52: 291 – 299
- 69 Hahn LJ, Kloiber R, Leininger RW, Vimy MJ, Lorscheider FL. Whole-body imaging of the distribution of mercury released from dental fillings into monkey tissues. *FASEB Journal* 1990; 4: 3256 – 3260
- 70 Hahn LJ, Kloiber R, Vimy MJ et al. Dental "silver" tooth fillings: a source of mercury exposure revealed by whole-body image scan and tissue analysis. *FASEB Journal* 1989; 3: 2641 – 2646
- 71 Lorscheider FL, Vimy MJ, Summers AO. Mercury exposure from "silver" tooth fillings: emerging evidence questions a traditional dental paradigm. *FASEB Journal* 1995; 9: 504 – 508
- 72 Lorscheider FL, Vimy MJ. Mercury exposure from "silver" fillings. *Lancet* 1991; 337: 1103
- 73 Vimy MJ, Takahashi Y, Lorscheider FL. Maternal-fetal distribution of mercury (203 Hg) released from dental amalgam fillings. *American Journal of Physiology* 1990; 258: 939 – 945
- 74 Drasch G, Schupp I, Hofl H et al. Mercury burden of human fetal and infant tissues. *European Journal of Pediatrics* 1994; 153: 607 – 610
- 75 Drasch G, Schupp I, Riedl G, Günther G. Einfluss von Amalgamfüllungen auf die Quecksilberkonzentration in menschlichen Organen. *Dtsch Zahnärztl Z* 1992; 47: 490 – 496
- 76 Guzzi G, Grandi M, Cattaneo C. Should amalgam fillings be removed? *Lancet* 2002; 360: 2081
- 77 Nylander M. Mercury in pituitary glands of dentists. *Lancet* 1986; 22: 442
- 78 Nylander M, Friberg L, Lind B. Mercury concentrations in the human brain and kidneys in relation to exposure from dental amalgam fillings. *Swedish Dental Journal* 1987; 11: 179 – 187
- 79 Nylander M, Weiner J. Mercury and selenium concentrations and their interrelations in organs from dental staff and the general population. *British Journal of Industrial Medicine* 1991; 48: 729 – 734
- 80 Eggleston DW, Nylander M. Correlation of dental amalgam with mercury in brain tissue. *Journal of Prosthetic Dentistry* 1987; 58: 704 – 707
- 81 Weiner JA, Nylander M. The relationship between mercury concentration in human organs and different predictor variables. *Science of the Total Environment* 1993; 138: 101 – 115
- 82 Hock C, Drasch G, Golombowski S et al. Increased blood mercury levels in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission* 1998; 105: 59 – 68
- 83 Basun H, Forssell LG, Wetterberg L, Winblad B. Metals and trace elements in plasma and cerebrospinal fluid in normal aging and Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission* 1991; 3: 231 – 258

- 84 *Fung YK, Meade AG, Rack EP et al.* Determination of blood mercury concentrations in Alzheimer's patients. *Clinical Toxicology* 1995; 33: 243 – 247
- 85 *Vance DE, Ehmann WD, Markesbery WR.* Trace element imbalances in hair and nails of Alzheimer's disease patients. *Neurotoxicology* 1988; 9: 197 – 208
- 86 *Vance DE, Ehmann WD, Markesbery WR.* A search for longitudinal variations in trace element levels in nails of Alzheimer's disease patients. *Biol Trace Element Res* 1989; 26 – 27: 461 – 470
- 87 *Ask K, Akesson A, Berglund M, Vahter M.* Inorganic mercury and methylmercury in placentas of Swedish women. *Environmental Health Perspectives* 2002; 110: 523 – 526
- 88 *Holmes AS, Blaxill MF, Haley BE.* Reduced levels of mercury in first baby haircuts of autistic children. *Int J Toxicol* 2003; 22: 277 – 285
- 89 *Björklund G.* Mercury as a potential source for the etiology of Alzheimer's disease. *Trace Elements in Medicine* 1991; 8: 208
- 90 *Falconer MM, Vaillant A, Reuhl KR, Laferriere N, Brown DL.* The molecular basis of microtubule stability in neurons. *Neurotoxicology* 1994; 15: 109 – 122
- 91 *Palkiewicz P, Zwiars H, Lorscheider FL.* ADP-Ribosylation of brain neuronal proteins is altered by in vivo exposure to inorganic mercury. *Journal of Neurochemistry* 1994; 62: 2049 – 2052
- 92 *Vimy MJ, Lorscheider FL.* Serial measurements of intra-oral air mercury: estimation of daily dose from dental amalgam. *Journal of Dental Research* 1985; 64: 1073 – 1085
- 93 *Pendergrass JC, Haley BE.* Mercury-EDTA Complex Specifically Blocks Brain-Tubulin-GTP Interactions: Similarity to Observations in Alzheimer's disease. Status Quo and Perspective of Amalgam and Other Dental Materials. International Symposium Proceedings. Stuttgart-New York: Thieme, 1995: 98 – 105
- 94 *Pendergrass JC, Haley BE.* Inhibition of brain tubulin-guanosine 5'-triphosphate interactions by mercury: similarity to observations in Alzheimer's diseased brain. In: Sigel A, Sigel H, eds. Mercury and its effects on environment and biology. Dekker, 1997: 461 – 478
- 95 *Olivieri G, Brack C, Muller-Spahn F et al.* Mercury induces cell cytotoxicity and oxidative stress and increases beta-amyloid secretion and tau phosphorylation in SHSY5Y neuroblastoma cells. *Journal of Neurochemistry* 2000; 71: 231 – 236
- 96 *Limson J, Nyokong T, Daya S.* The interaction of melatonin and its precursors with aluminium, cadmium, copper, iron, lead, and zinc: an adsorptive voltammetric study. *J Pineal Res* 1998; 24: 15 – 21
- 97 *Olivieri G, Hess C, Savaskan E et al.* Melatonin protects SHSY5Y neuroblastoma cells from cobalt-induced oxidative stress, neurotoxicity and increased beta-amyloid secretion. *Journal of Pineal Research* 2001; 31: 320 – 325
- 98 *Cedrola S, Guzzi G, Ferrari D et al.* Inorganic mercury changes the fate of murine CNS stem cells. *FASEB Journal* 2003; 10.1096/fj.02 – 0491fj 17: 869 – 871
- 99 *Wataha JC, Nakajima H, Hanks CT, Okabe T.* Correlation of cytotoxicity with element release from mercury- and gallium-based dental alloys in vitro. *Dental Materials* 1994; 10: 298 – 303
- 100 *Schubert J, Riley EJ, Tyler SA.* Combined effects in toxicology – a rapid systematic testing procedure: cadmium, mercury, and lead. *Journal of Toxicology & Environmental Health* 1978; 4: 763 – 776
- 101 *Aschner M, Yao CP, Allen JW, Tan KH.* Methylmercury alters glutamate transport in astrocytes. *Neurochem Int* 2000; 37: 199 – 206
- 102 *Brookes N.* In vitro evidence for the role of glutamate in the CNS toxicity of mercury. *Toxicology* 1992; 76: 245 – 256
- 103 *Sierra EM, Tiffany-Castiglioni E.* Reduction of glutamine synthetase activity in astroglia exposed in culture to low levels of inorganic lead. *Toxicology* 1991; 65: 295 – 304
- 104 *Allen JW, Mutkus LA, Aschner M.* Mercuric chloride, but not methylmercury, inhibits glutamine synthetase activity in primary cultures of cortical astrocytes. *Brain Research* 2001; 891: 148 – 157
- 105 *Butterfield DA, Hensley K, Cole P et al.* Oxidatively induces structural alteration of glutamine synthetase assessed by analysis of spin label incorporation kinetics: relevance to Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry* 1997; 68: 2451 – 2457
- 106 *Gunnerson D, Haley B.* Detection of glutamine synthetase in the cerebrospinal fluid of Alzheimer diseased patients: a potential diagnostic biochemical marker. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1992; 89: 1149 – 1153
- 107 *Tumani H, Shen G, Peter JB, Bruck W.* Glutamine synthetase in cerebrospinal fluid, serum, and brain: a diagnostic marker for Alzheimer disease? *Archives of Neurology* 1999; 56: 1241 – 1246
- 108 *David S, Shoemaker M, Haley BE.* Abnormal properties of creatine kinase in Alzheimer's disease brain: correlation of reduced enzyme activity and active site photolabeling with aberrant cytosol-membrane partitioning. *Molecular Brain Research* 1998; 54: 276 – 287
- 109 *Matsuoka M, Wispriyono B, Iryo Y, Igisu H.* Mercury chloride activates c-Jun N-terminal kinase and induces c-jun expression in LLC-PK1 cells. *Toxicological Sciences* 2000; 53: 361 – 368
- 110 *Rajanna B, Chetty CS, Rajanna S et al.* Modulation of protein kinase C by heavy metals. *Toxicology Letters* 1995; 81: 197 – 203
- 111 *Saxe SR, Snowdon DA, Wekstein MW et al.* Dental amalgam and cognitive function in older women: findings from the nun study. *JADA* 1995; 126: 1495 – 1501
- 112 *Ahlqwist M, Bengtsson C, Furunes B et al.* Number of amalgam tooth fillings in relation to subjectively experienced symptoms in a study of Swedish women. *Community Dent Oral Epidemiol* 1988; 16: 227 – 231
- 113 *Ahlqwist M, Bengtsson C, Lapidus L.* Number of amalgam fillings in relation to cardiovascular disease, diabetes, cancer and early death in Swedish women. *Community Dent Oral Epidemiol* 1993; 21: 40 – 44
- 114 *Ahlqwist M, Bengtsson C, Lapidus L, Bergdahl IA, Schütz A.* Serum mercury concentration in relation to survival, symptoms, and diseases: results from the prospective study of women in Gothenburg, Sweden. *Acta Odontol Scand* 1999; 57: 168 – 174
- 115 *Björkman L, Pedersen NL, Lichtenstein P.* Physical and mental health related to dental amalgam fillings in Swedish twins. *Dentistry & Oral Epidemiology* 1996; 24: 260 – 267
- 116 *Mutter J, Naumann J, Walach H, Daschner F.* Amalgam risk assessment with coverage of references up to 2005. *Gesundheitswesen* 2005; 67: 204 – 216
- 117 *Guzzi G, Grandi M, Cattaneo C, Calza S, Minoia C, Ronchi A, Gatti A, Severi G.* Dental amalgam and mercury levels in autopsy tissues: food for thought. *Am J Forensic Med Pathol* 2006; 27: 42 – 45
- 118 *Mutter J, Naumann J, Walach H, Daschner F.* Risikobewertung Amalgam: Antwort auf Prof. Halbachs Kommentar (Ausführliche Version: <http://www.thieme-connect.de/ejournals/html/gesu/doi/10.1055/s-2006-926707>). *Gesundheitswesen* 2006; 68: 277
- 119 *Stoppe P, Pirk O, Haupt M.* Treatment of Alzheimer's disease utilising the best available evidence-based medicine – utopia? *Gesundheitswesen* 2005; 67: 20 – 26
- 120 *Bush AI.* Metal complexing agents as therapies for Alzheimer's disease. *The Neurobiology of Aging* 2002; 23: 1031 – 1038
- 121 *Finefrock AE, Bush AI, Doraiswamy PM.* Current status of metals as therapeutic targets in Alzheimer's disease. *Journal of American Geriatric Society* 2003; 51: 1143 – 1148
- 122 *Helmuth L.* New therapies. *New Alzheimer's treatments that may ease the mind.* *Science* 2002; 297: 1260 – 1262
- 123 *Drasch G, Mailänder S, Schlosser C, Roeder G.* Content of non-mercury-associated selenium in human tissues. *Biol Trace Element Res* 2000; 77: 219 – 230
- 124 *The Children's Amalgam Trial Study Group.* The Children's Amalgam Trial Study Group. The Children's Amalgam Trial: design and methods. *Controlled Clinical Trials* 2003; 24: 795 – 814
- 125 *Drasch G et al.* Scientific comment on the German human biological monitoring values (HBM values) for mercury. *International Journal Hygiene Environmental Health* 2002; 205: 509 – 512
- 126 *Drasch G, Böse-O'Reilly S, Beinhoff C et al.* The Mt. Diwata study on the Philippines 1999 – assessing mercury intoxication of the population by small scale gold mining. *Sc Total Environ* 2001; 267: 151 – 168
- 127 *Harris HH, Pickering IJ, George GN.* The chemical form of mercury in fish. *Science* 2003; 301: 1203
- 128 *Bartova J, Prochazkova J, Kratka Z et al.* Dental amalgam as one of the risk factors in autoimmune diseases. *Neuro Endocrinol Lett* 2003; 24: 65 – 67
- 129 *Sterzl I, Procházková J, Hrdá P et al.* Mercury and nickel allergy: risk factors in fatigue and autoimmunity. *Neuro Endocrinol Lett* 1999; 20: 221 – 228
- 130 *Prochazkova J, Sterzl I, Kucerova H, Bartova J, Stejskal VDM.* The beneficial effect of amalgam replacement on health in patients with autoimmunity. *Neuro Endocrinol Lett* 2004; 25: 211 – 218